

新聞稿

即時發放

古藥新用：二千年歷史抗菌藥硝酸銀
與「最後防線抗生素」粘菌素組合 可對抗耐藥性超級細菌

2022年3月17日

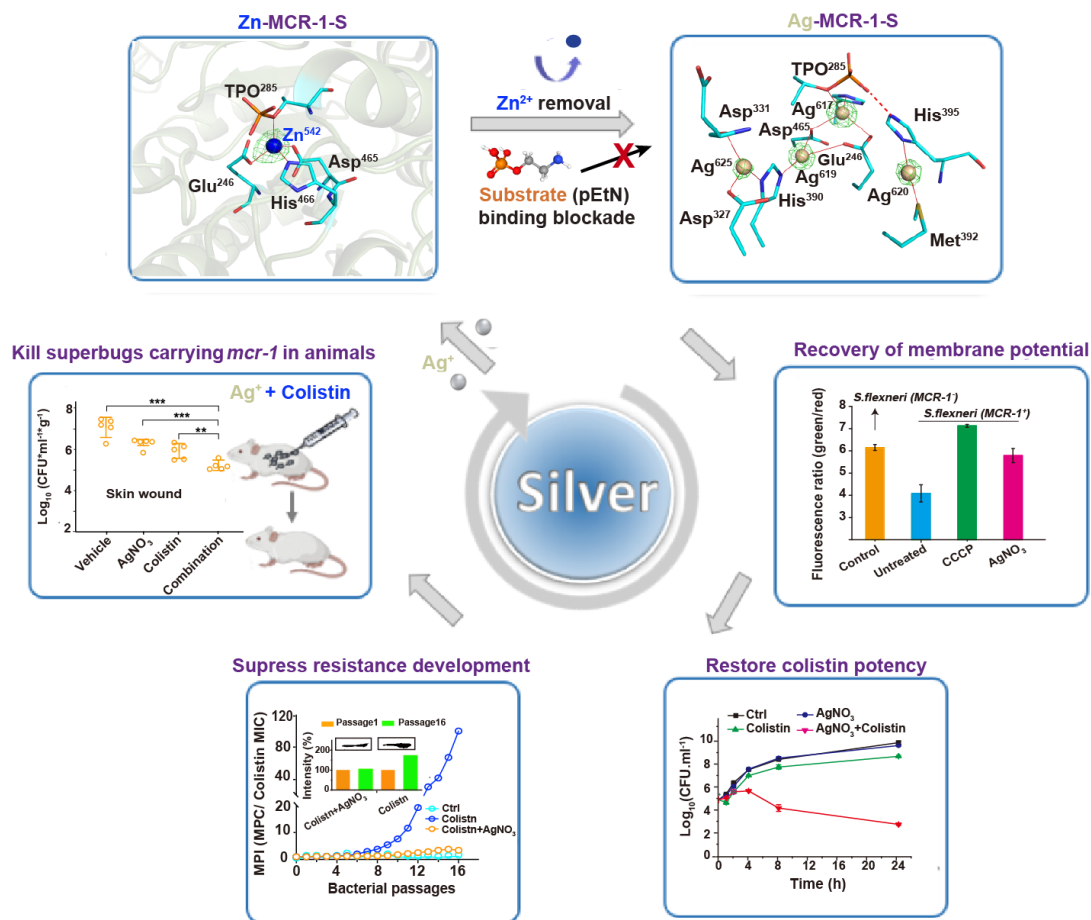


圖 1：銀可在體內外粘菌素對攜帶 *mcr* 基因的病原體重新敏感。(左上) MCR-1-S 酶活性位點口袋的卡通圖，其中輔因子 Zn^{2+} 顯示為藍色球體。(右上) 位於 Ag-MCR-1-S 活性位點中的新型四核銀核心的模擬圖。圖中 Ag^+ 顯示為小麥色球體，它們通過配位鍵(紅色實線)或氫鍵(紅色虛線)橋接在一個狹窄的口袋中。(右中) Ag^+ 通過取代 MCR-1-S 中的 Zn^{2+} 並抑制底物(磷酸乙醇胺, pEtN) 與 MCR-1-S 酶的結合導致酶活性喪失，這可通過已被恢復的膜電位所反映出來。(右下) 用不同組合的藥物處理攜帶有抗性基因 *mcr-1* 的病原菌 MCR-1-J53 後，病菌的實時生長曲線。(左中) 使用攜帶有 *mcr-1* 的肺炎克雷伯菌 9607 感染 Balb/c 小鼠皮膚。小鼠接受不同組合的藥物治療 7 天後，皮膚膿腫區域的細菌量。(左下) 單獨用亞抑制濃度的多粘菌素或用多粘菌素和 $AgNO_3$ 組合療法對病菌 MCR-1-J53 進行連續 16 代的傳代處理，病菌的耐藥性發展曲線。內插圖展示了在接受不同藥物處理后，病菌中 MCR-1 抗性蛋白酶的標準化表達水平。

具有抗藥性的超級細菌一直對人類健康構成重大威脅。目前，粘菌素（Colistin）被視為抗生素中的「最後一道防線」，可對抗沙門氏菌、綠膿桿菌、克雷伯氏肺炎菌、大腸桿菌、志賀氏菌和不動桿菌等具廣泛耐藥性的致命性細菌感染。然而，攜帶粘菌素抗性基因（*mcr*）的超級細菌於 2015 首次被發現，嚴重影響粘菌素的治療功效。

針對此後抗生素時代的嚴峻臨床挑戰，科學家開始研究，利用複方抗生素和抗生素抗性消除劑（antibiotic-resistance breaker, ARB）聯合療法，透過激活具耐藥性細菌重新對抗生素敏感並減低其抗藥性，為治療多重耐藥細菌感染開闢出路。

香港大學（港大）化學系和微生物學系的研究團隊，發現一種古抗菌藥物——硝酸銀（ AgNO_3 ），可令這些耐藥細菌對粘菌素重新敏感。硝酸銀（ AgNO_3 ）抗菌藥物已有超過二千年歷史，以往多用作抑制外部感染，團隊發現這藥物可恢復粘菌素對一系列攜帶抗性基因的病原體的效力。研究結果剛於國際科學期刊《美國國家科學院院刊》（*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, PNAS*）上發表。研究團隊由理學院化學系講座教授、葉志成范港喜基金教授（生物無機化學）孫紅哲教授，與李嘉誠醫學院微生物學系、港大余家樂感染中心主任何栢良博士領導。

今次發現是一項有關抗菌素耐藥性研究（註一）的延伸，團隊於 2020 年曾發現抗風濕劑金諾芬可作為雙重抑制劑，使多重耐藥菌對粘菌素和 β -內酰胺類抗生素恢復敏感性，該項目發現已於《自然通訊》發表。

「考慮到硝酸銀作為古老的抗菌藥物應用於外部感染的安全歷史，我們認為它可以與金諾芬相互補充，用以治療由攜帶粘菌素抗性基因的多重耐藥超級細菌所引起的感染，為克服後抗生素時代的抗菌素耐藥性危機帶來新希望。」領導團隊的孫紅哲教授說。

研究背景

抗菌素耐藥性是指當濫用或錯用抗菌劑時，細菌會出現變異以逐漸適應抗菌劑，進而導致抗菌劑失去抑制和殺滅細菌的效力。抗菌素耐藥性現已成為公共衛生最大的挑戰之一。根據世

界衛生組織的數據顯示，2021 年全球耐藥菌感染的人數較上年增長 9%；其工作報告亦指出，預計到了 2050 年，耐藥菌總感染人數可能破千萬，甚至將超過目前死於癌症的人數。

在目前疫情肆虐的特殊背景下，不當使用抗生素而導致抗菌素耐藥性的問題有惡化趨勢。香港衛生署曾指出，有研究發現高達 71% 的 2019 冠狀病毒病患者曾接受抗生素治療，而當中只有 4% 有受到細菌感染（註二）。

作為一種多黏菌素類多肽抗生素，粘菌素被認為是對抗廣泛耐藥革蘭氏陰性菌感染（包括沙門氏菌、綠膿桿菌、克雷伯氏肺炎菌、大腸桿菌、志賀氏菌和不動桿菌等感染）的最後一道防線。不幸的是，科學家在 2015 年首次發現了可移動的粘菌素抗性基因 1 (*mcr-1*)。由於粘菌素抗性基因的快速變異，其他相關家族的抗性基因也陸續被發現，並發展出各自的亞型。這些可移動的耐藥性基因進一步通過細菌菌株和物種間的水平基因轉移迅速交叉傳播，進而導致多種耐藥超級細菌的出現。正如世界衛生組織(WHO)總幹事譚德塞(Tedros Adhanom Ghebreyesus) 博士所言，更多的證據顯示世界正迅速地失去這些至關重要的抗菌藥物，情況令人擔憂。事實上，亦有臨床發現這些由「超級細菌」所引起的常見感染可能很快就會變得無藥可治，這將嚴重危及公共衛生系統，使患者毫無治療選擇。

主要發現

研究發現，硝酸銀中包含銀納米顆粒 (Silver nanoparticles) 在內的銀 (Ag^+)，可以恢復粘菌素對攜帶抗性基因的細菌的能力，重新達致抗菌功效。團隊透過 X 射線晶體學 (利用 X 射線來研究晶體中電子密度的分佈情況) 觀察到，銀可通過取代抗性蛋白酶活性位點中的 Zn^{2+} (Zn^{2+} 正是促成抗藥性的關鍵)，以及在抗性蛋白酶 MCR-1-S 的活性位點中形成「四銀簇(四核銀核心)」，一個能有效抑制抗性蛋白酶活性的化學結構，最終可導致抗性蛋白酶失去功能。

研究表明，銀能有效地減緩高水平耐藥性的發展，並能夠降低菌株的變異頻率。而小鼠皮膚感染模型亦印證，由硝酸銀和粘菌素組成的聯合療法，在緩解皮膚病變壞死和減少細菌載量方面的確非常有效。總而言之，聯合治療無論在體內及體外的效果皆良好，無疑為克服後抗生素時代的抗菌素耐藥性危機帶來新希望。

關於研究團隊

該研究由港大化學系葉志成范港喜基金教授孫紅哲所領導的團隊進行，同屬化學系的章琪博士及王潤銘博士為本文的共同第一作者。其他參與這項研究的港大成員包括博士後研究員劉春嬌博士（李嘉誠醫學院微生物學系）、研究助理教授 Mohamad Koohi-Moghadam（牙醫學院）、博士後研究員王海波博士（理學院化學系）、港大余家樂感染中心主任（李嘉誠醫學院微生物學系）何栢良博士和研究助理教授李洪艷博士（理學院化學系）。華東師範大學化學與分子工程系副教授汪旻稷博士也為研究作出了重要貢獻。研究工作得到香港研究資助局、健康與醫學研究基金和香港大學的支持。

關於孫紅哲教授

孫紅哲教授是港大葉志成范港喜基金教授（生物無機化學）及化學系講座教授。他的研究重點包括金屬蛋白、藥物化學（抗菌劑的發現）和生物化學。孫教授在克服對超級細菌的抗菌素耐藥性、開發抗冠狀病毒藥物和金屬生物學等領域發表了一系列廣受認可的工作。

更多有關孫教授的資料，可參看以下連結：<https://www.bioinorg-chem.hku.hk/>

參看研究論文，可登入此連結：<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2119417119>

註一：(2020 年新聞稿)港大發現抗風濕金屬藥物能復活已失效「最後防線」抗生素 有望解決多重耐藥超級細菌感染的難題：

<https://www.scifac.hku.hk/press/release/press-release-antirheumatic-metallodrug>

註二：抗菌素耐藥性 - 常見問題：

https://www.chp.gov.hk/files/pdf/amr_faqs_tc.pdf

（資料來源：衛生署衛生防護中心）

圖片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>

傳媒如有查詢，請聯絡香港大學理學院外務主任杜之樺（電話：3917 494；電郵：caseyto@hku.hk）
/ 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk）