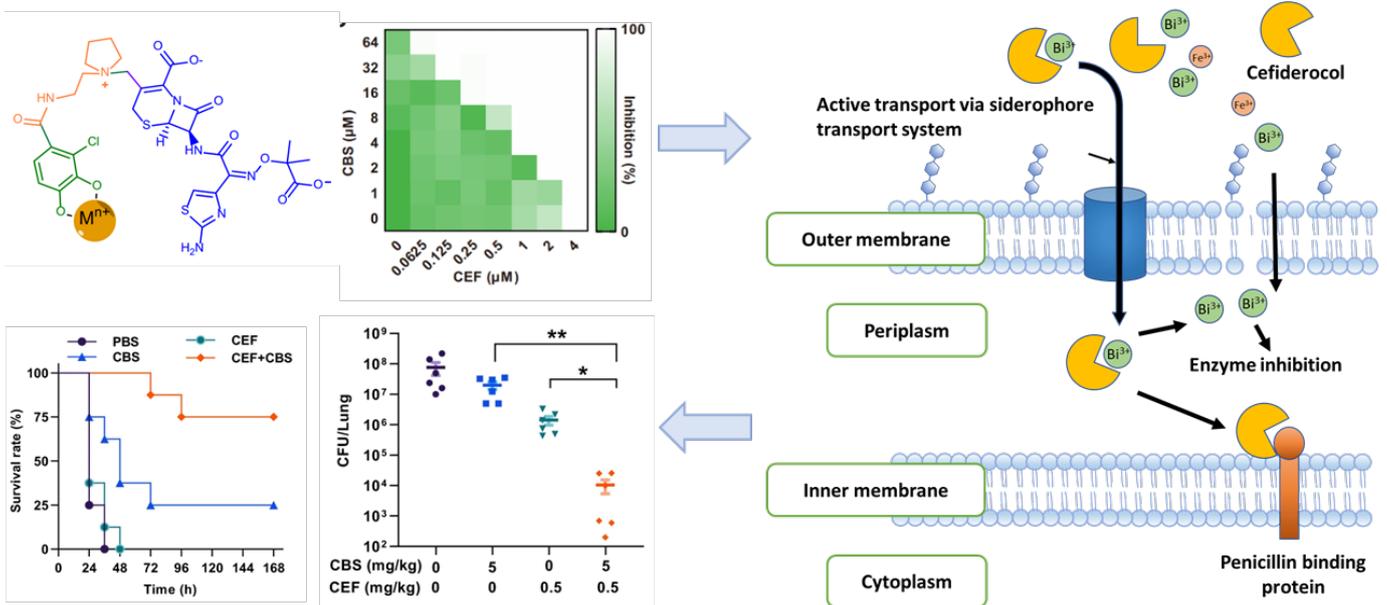


新聞稿

即時發放

港大團隊開發雙重特洛伊木馬金屬-鐵霉素複合物  
為對抗細菌耐藥性提供新思路

2023年9月14日



圖一、當銻 ( $Bi^{3+}$ ) 和頭孢地爾 (Cefiderocol) 作為金屬-鐵霉素複合物一起使用時，無論在試管實驗或動物實驗上的肺部感染模型，均對銅綠假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 表現出協同抑菌的效果。原圖取自於《自然·通訊》，2023，DOI: 10.1038/s41467-023-40828-3

抗生素的發展是一場與耐藥性演變追逐的永恆競賽。科學家不懈地採用各種方法對付這些超級細菌，然而仍然是面對同一的挑戰。可幸的是，超級細菌跟一般細菌都有一個共同的弱點 — 它們必須以吸收鐵質維持生命。鐵對於細菌來說就像是它們的食物 — 無論是進行DNA複製、供應基本營養物質或發揮其他重要功能，都須要利用鐵質來達成。

有見及此，港大化學系孫紅哲教授領導的研究團隊開發了一種名為「雙重特洛伊木馬」的策略，將一種金屬類藥物與一種結構與鐵質相似的抗生素「鐵霉素」共同運用，在「喬裝」成鐵質後通過細菌攝取鐵質的途徑，將抗生素「偷運」到細菌細胞之中。

此策略已經成功運用在活體小鼠模型中，不僅增強了鐵霉素的效力，還延長了其藥效，為對抗超級病菌的臨牀治療帶來了曙光。這項研究結果已經在國際著名學術期刊《自然·通訊》(*Nature Communications*) 上發表。

孫紅哲教授表示：「近年來，我們嚴重缺乏新型抗生素，而由超級細菌等引起的感染可能會導致另一場疫症的爆發。有見及此，我們設計了一種『雙重特洛伊木馬』策略，旨在恢復頭孢地爾 (Cefiderocol) 等鐵霉素類型抗生素的活性，希望能夠為對抗細菌耐藥性提供新的解決方案。」

### 金屬-鐵霉素複合物 對付抗生素耐藥性的雙重策略

抗生素耐藥性 (Antimicrobial resistance, AMR) 細菌感染已成為威脅全球人類健康的嚴重問題。過度使用抗生素助長細菌的耐藥性變異，讓幾乎所有臨牀使用的抗生素在不同菌株中都表現出耐藥性，當中尤其以革蘭氏陰性菌 (Gram-negative bacterial) 感染為最難治療的感染之一，這是礙於其複雜的結構所導致。例如，屬於革蘭氏陰性菌的銅綠假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 對常規抗生素表現出高度的抗藥性，其中一個原因是跟其細菌外膜的有限滲透性有關。由於其外膜是由脂多醣組成，具有較高的抗生素滲透性限制，這種結構使得許多抗生素難以通過外膜進入細菌細胞，限制了抗生素的殺菌效果。此外，銅綠假單胞菌還可以通過「外流泵」這種特殊蛋白質的表達來將抗生素快速排出細菌細胞。這些外流泵能夠識別和結合抗生素分子，將其推出細胞，從而降低抗生素在細菌中的濃度，進而減弱了藥物的作用。以上因素均阻礙了細菌接觸抗生素的靶點。

革蘭氏陰性細菌引發的各種感染通常會影響呼吸系統，引起肺炎或肺部感染，以及造成尿道感染。此外，它們還可能導致皮膚和軟組織感染、敗血症，以及傷口或手術部位的感染等等。在嚴重的情況下，細菌的抗藥性對治療這些感染造成相當的困難。因此，實有迫切需要開發新型抗生素，以增強或延長現有臨床抗生素的抗菌活性。

鐵霉素 (Sideromycin) 是一種新型抗生素，由於其母體抗生素包含一種結構類似鐵的鐵載體分子，因而能通過細菌吸收鐵的運輸途徑進入細菌細胞內；而頭孢地爾 (Cefiderocol (Fetroja®)) 就是一種在2019年時獲得美國食品藥品監督管理局(FDA)批准用於臨床治療的新型鐵霉素類抗生素。

頭孢地爾含有一種名為兒茶酚 (Catechol) 的成份，其抗菌活性在缺鐵條件下會得到提升，這是因為兒茶酚可以作為鐵載體被銅綠假單胞菌識別並主動攝取，因而促進了頭孢地爾的攝取，提高了其抗菌活性。可是，在僅僅數年間，頭孢地爾耐藥的細菌菌株就出現了，例如碳青黴烯類大腸桿菌菌株、鮑曼不動桿菌菌株和銅綠假單胞菌菌株。頭孢地爾耐藥性與 $\beta$ -內酰胺酶 ( $\beta$ -lactamases) 的產生、鐵載體受體突變、外排泵 (Efflux Pump) 的表達，以及這些機制的組合有關。

金屬化合物多年來一直被用作抗菌劑，其多靶點的作用模式可干擾細菌內多個生物通道，因此，其發生耐藥性的頻率較低。其中一種金屬化合物鉍 ( $\text{Bi}^{3+}$ ) 化合物檸檬酸鉍 (Bismuth Citrate) 具有抑制金屬- $\beta$ -內酰胺酶 (metallo- $\beta$ -lactamase) 能力，而這種酶是一類與抗生素耐藥性有關的酵素，因此「檸檬酸鉍」對多重耐藥菌株表現出抗菌能力。此外，鎵 ( $\text{Ga}^{3+}$ ) 會通過破壞鐵 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) 的吸收系統和鐵離子穩態來提供抗菌活性。

有趣的是，兒茶酚鐵載體不僅與鐵 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) 表現出極高的親和力，同時也與  $\text{Bi}^{3+}$  和  $\text{Ga}^{3+}$  表現出相對較高的親和力，表現出與  $\text{Fe}^{3+}$  相似的化學性質。此前也有研究指出，這些兒茶酚金屬絡合物可以通過模仿兒茶酚鐵絡合物來破壞細胞內  $\text{Fe}^{3+}$  的攝取，打破細胞內鐵穩態，干擾重要的鐵功能。因此，在該研究中

研究團隊提出雙重「特洛伊木馬」策略，即通過鐵載體受體同時運輸鐵霉素和金屬離子，以此提高鐵霉素的抗菌活性。

## 主要發現

在這項研究中，研究團隊證明了一種鉍劑藥物（膠體檸檬酸鉍）可以增強頭孢地爾在體外（試管實驗）和體內（動物實驗）對抗銅綠假單胞菌的效力，增強了頭孢地爾對細菌生物膜的抑制作用，降低了細菌對頭孢地爾產生高耐藥性的機會，並恢復頭孢地爾對耐藥銅綠假單胞菌（包括臨床分離株）的功效。這種現象可以歸因於  $\text{Bi}^{3+}$  與  $\text{Fe}^{3+}$  之間的競爭，導致鐵（ $\text{Fe}^{3+}$ ）的吸收減少，抗菌劑  $\text{Bi}^{3+}$  或  $\text{Ga}^{3+}$  的吸收增加，以此破壞細菌膜的完整性，從而同時增加了抗菌素的滲透性。

團隊已經透過運用分析技術紫外線-可見分光光譜和質譜確認了鉍與頭孢地爾之間的相互作用，在試管實驗中形成了鉍-頭孢地爾的 1:1 配合物。金屬鐵霉素不僅可以提高鐵霉素的抗菌活性，而且可以延長該類抗菌素的藥效。團隊已在動物研究上進一步驗證了該策略的有效性。研究團隊已經為這項發現提交了專利申請。

## 關於研究團隊

本研究由港大理學院化學系孫紅哲教授和李洪艷博士帶領：同屬化學系的博士研究生王晨媛及夏玉山博士為本研究的共同第一作者。其他參與這項研究的成員包括化學系的蔡顯輝博士、王潤銘博士（現任清華大學深圳研究院助理教授）、博士研究生李淨儒、博士研究生陳振龍，以及港大李嘉誠醫學院微生物學系高一村教授和港大感染及傳染病中心總監何柏良醫生。特此鳴謝香港研究資助局和香港衛生局健康及醫學研究基金，以及港大葉志成范港喜基金對本研究的大力支持。

## 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質組學、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，已發表多個備受肯定的研究成果。

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

研究論文可見於：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-40828-3>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話：3917 4948；電郵：[caseyto@hku.hk](mailto:caseyto@hku.hk) /

助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：[cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。



圖二、港大化學系講座教授孫紅哲(左二)及其研究團隊。

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