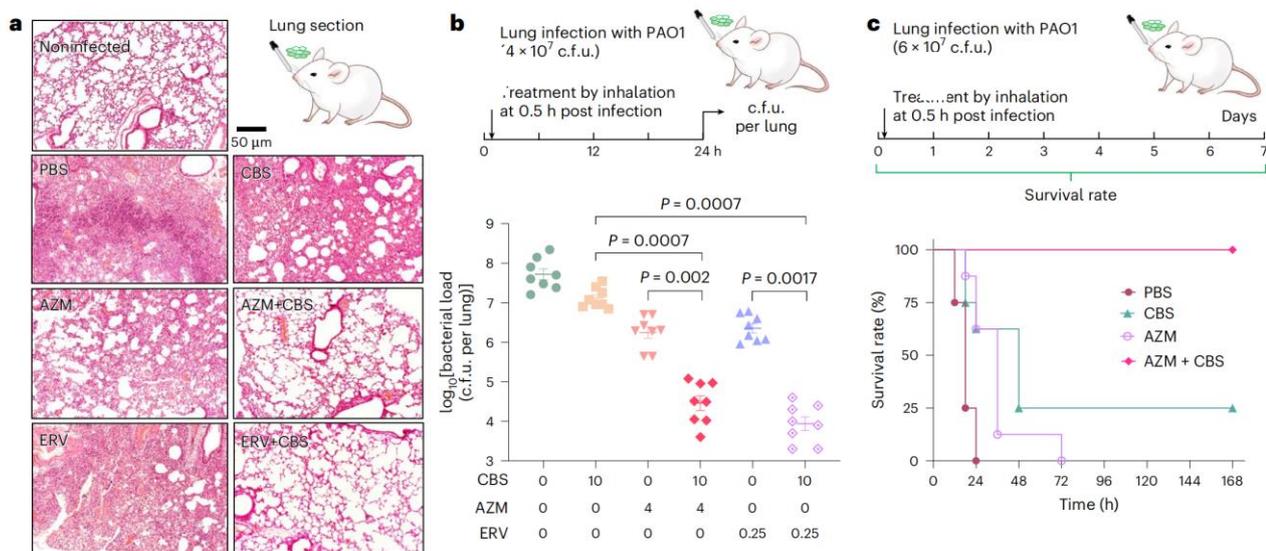


新聞稿

即時發放

港大化學團隊開發金屬藥物抗生素聯用策略 為對抗細菌耐藥性提供新思路

2024年10月8日



圖一：鈹 (Bi^{3+}) 和不同類別抗生素聯用對銅綠假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 表現出強大的協同殺菌效果。

抗生素耐藥性 (Antimicrobial resistance, AMR) 引發的細菌感染，已成為全球人類健康的嚴峻威脅。抗生素的過度使用助長了細菌的耐藥性變異，導致幾乎所有臨床使用的抗生素在不同菌株中都出現了耐藥性。2024年5月，世界衛生組織(WHO)更新了人類健康威脅最大的耐藥細菌名單，其中銅綠假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 被列為「高度優先級重點病原體」。

銅綠假單胞菌是一種能引發多種感染的危險細菌，如肺炎、尿道感染和血流感染等。它能迅速地對抗生素產生抗藥性，增加治療難度，對免疫力較弱的病患（如住院病人或慢性病患者）構成重大風險。因此，開發應對超級細菌感染的新治療策略刻不容緩。

近日，香港大學（港大）葉志成范港喜基金教授（生物無機化學）及化學系講座教授孫紅哲教授的團隊，聯同荷蘭格羅寧根大學和南開大學的研究人員，成功在這一領域取得了突破性的進展。

團隊發現，將不同類別的抗生素與鉍基藥物（如常見的水楊酸鉍，俗稱Pepto-Bismol）聯合使用，可擾亂細菌的鐵穩態，重新恢復多種已失效抗生素的殺菌功能。這種聯合療法有效消滅多重耐藥的銅綠假單胞菌，並在受細菌感染的細胞和活體小鼠體內實驗中均取得良好療效，為應對抗生素抗藥性（AMR）的全球威脅提供了重要策略，並具有極大的臨床應用價值。這一發現已於國際著名學術期刊《自然·微生物》(*Nature Microbiology*)上發表。

孫紅哲教授指出：「下一個疫情很可能是由超級細菌引起的感染爆發。我們必須未雨綢繆，提前制定對策以應對這類感染。」

研究背景

隨着抗生素耐藥性問題日益嚴重，全球科學家正不懈尋找解決方案。銅綠假單胞菌等抗生素耐藥性細菌，已成為全球公共衛生領域的重大挑戰，因此迫切需要開發新型抗生素，或增強、延長現有臨床抗生素的抗菌活性。

金屬化合作為抗菌劑已有廣泛應用，其多靶點作用可干擾細菌內多個生物通道，降低細菌產生耐藥性的可能性。近年，孫紅哲教授的團隊針對「超級細菌」展開了多項重要研究，包括開發能抑製金屬-β-內酰胺酶（metallo-β-lactamase）的活性的金屬藥物檸檬酸鉍（bismuth citrate），這種酶是抗生素耐藥

性的重要因素之一。此外，團隊還研發出「雙重特洛伊木馬」策略，將一種金屬藥物與結構類似鐵載體的抗生素「鐵黴素」聯合使用，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，從而增強其殺菌效果。

主要發現

鈹基藥物與抗生素聯用已成為治療幽門螺旋桿菌感染的標準療法。他們的團隊首次將該方案應用於其他多重耐藥細菌，發現將水楊酸鈹與不同類別的抗生素聯用，能協同消除多重耐藥性銅綠假單胞菌感染，並阻止抗生素抗藥性的進化。這一突破揭示了鈹基藥物與特定抗生素聯用以對抗銅綠假單胞菌感染的應用潛力。

由於抗生素開發成本高、研發周期長，且耐藥性細菌的加速進化縮短了新型抗生素的有效期，為免未來面臨「無藥可用」的困境，利用現有藥物的協同組合便成為解決問題的重要替代方案。

此研究證明，鈹可以通過特異性結合銅綠假單胞菌的鐵載體及鐵吸收調控因子Fur來破壞鐵穩態。鈹靶向細菌內的鐵硫簇酶，抑制了呼吸複合物，進而擾亂細菌的電子傳遞鏈、削弱質子動力及損害外輸泵活性，最終使抗生素在細菌內積累並提高其療效。此外，該方案也能提高抗生素對於生物膜內細菌的殺傷作用。聯合治療在體外菌血癥模型中展示出強大的抗菌效果；在超過100多株的臨牀耐藥銅綠假單胞菌的測試中，這一療法顯示出強大的抗菌效果。

最後，在小鼠體內肺部感染模型中，該療法亦顯著降低了肺部的細菌定植，同樣提高了小鼠的生存率，為進一步的臨牀應用奠定了堅實基礎。

關於研究團隊

本研究由港大理學院化學系孫紅哲教授聯合荷蘭格羅寧根大學Oscar P. Kuipers教授、西班牙格拉納達聖塞西利奧大學醫院Rubén Cebrián博士共同開展。港大化學系夏玉山博士為本研究的第一作者，其他參與者包括港大化學系博士研究生魏雪瑩、王晨媛、研究助理教授李洪艷博士、港大牙醫學院助理教授高鵬博士、港大李嘉誠醫學院微生物學系高一村教授、南開大學微生物系吳衛輝教授等。特此鳴謝香港研究資助局、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）和金屬生物學。孫教授在抗超級細菌藥物開發、抗冠狀病毒藥物和金屬生物學等領域已取得多項重要成果，相關研究備受國際肯定。

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

相關研究論文：“Bismuth-based drugs sensitize *Pseudomonas aeruginosa* to multiple antibiotics by disrupting iron homeostasis”, Xia Y, Wei X, Li H, Cebrián R, Kuipers OP, Sun H et al, *Nature Microbiology*, 2024. <https://www.nature.com/articles/s41564-024-01807-6>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院助理經理（傳訊）杜之樺（電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）
/ 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk）。

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



圖二：港大化學系講座教授孫紅哲（右二）及其研究團隊，左起：王晨媛、魏雪瑩、夏玉山博士及李洪艷博士（右一）。