

## 抗生素優化 超級細菌掰掰？

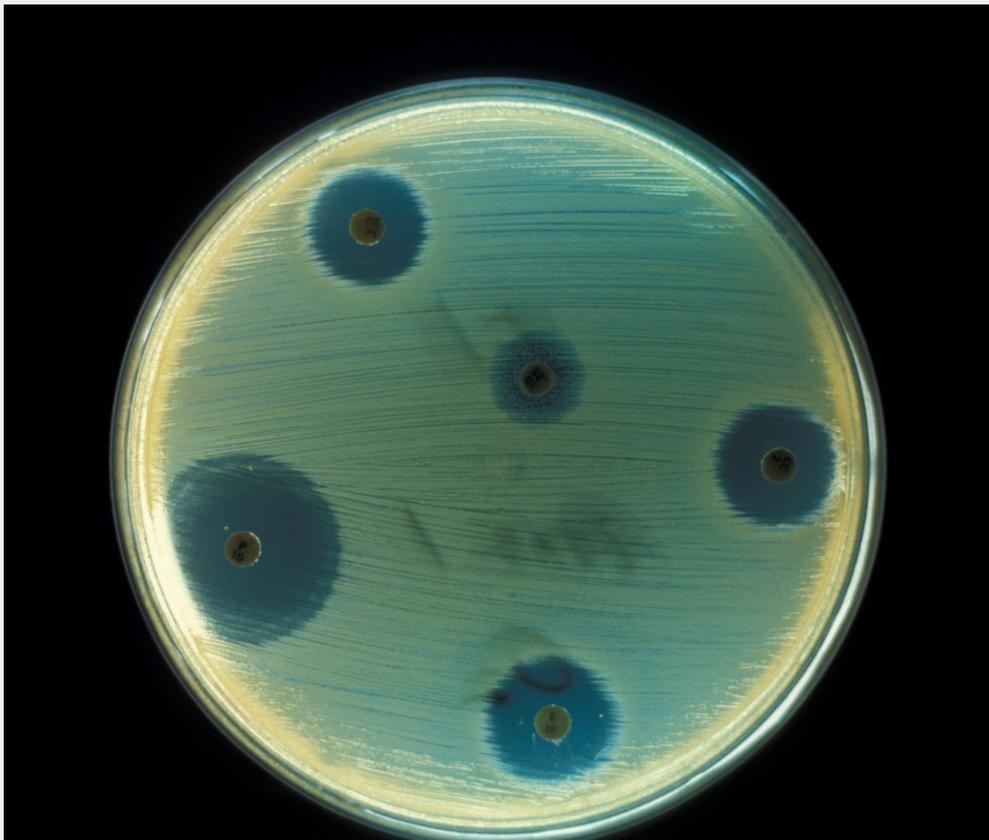
梁書瑜 報導

2018/11/11

每到季節遞嬗之時，冷風颼颼颼起就意味著一波流感高峰期已降臨，大街小巷裡的耳鼻喉科不時傳來或輕或重的咳嗽聲。看診完如果藥單上有註記「抗生素」的字樣相信所有的藥師都會這樣叮囑病患：「按時服藥、一定要完成整個療程不可擅自停藥。」究竟這三個字有怎樣的功力需要特地為它進行說明呢？一切要從一場美麗的錯誤開始說起。

### 抗生素知多少

根據《科學少年》的編撰，生物學家亞歷山大·弗萊明（Alexander Fleming）在一次度假回來發現自己忘了把存放葡萄球菌的恆溫箱關好，導致一些外在的雜質入侵，當他準備處理掉培養皿時卻意外發現一叢綠色的化學物質正吞噬著葡萄球菌。後來它被命名為青黴菌，經過一番試驗後提煉出最初的抗生素——盤尼西林，自此人類正式宣告進入抗生素的時代。



青黴菌屬於真菌的一種，被用於提煉盤尼西林及一些酵素。（圖片來源 / 台灣通識網課程資料庫）

由此可知抗生素的母親其實也來自其他的細菌，由微生物或高等植物經由人工萃取得來，用於抑制或殺死對人體有害的細菌。

自從世界上第一種抗生素出現後，科學家們前仆後繼地投入研發，在呼吸道感染、肺炎、敗血症等等和細菌入侵人體有關的疾病上取得重大進展，也大幅提升人類壽命。一顆小小的藥丸，成了讓藥效「速成」的萬靈丹，不管大病小病，先救急再說。然而臨床醫師把關的不嚴謹加上一般大眾對抗生素的誤解，現今耐藥細菌肆虐的情形日益嚴重。

## 一山還比一山高的自然法則

當人類進入抗生素時代，隨著科技巨輪的轉動，不斷有新藥推陳出新，看似勢如破竹的除掉所有危及我們生命的細菌。但，別忘了自然界存在著物競天擇的現象，當我們掌握這些細菌生殺大權的同時，它們為了在地球生存、順利繁衍後代，也正以迅雷不急掩耳的速度演化著。

藉由基因突變，這些細菌以改變自身細胞壁、或攔截抗生素分子、甚至是直接瓦解掉抗生素這道保衛人體防線的方式與我們抗衡，使用抗生素的頻率越高，細菌對藥物的作用機制越熟悉就能更快速地演化出有利於其生存的模式。

根據歐洲食品安全局（EFSA）與歐洲疾病預防控制中心（ECDC）在2017年公布的調查報告顯示，歐盟每年因抗生素引發的抗藥性感染死亡的人數為兩萬五千人，同時美國疾病管制與預防中心（CDC）指出，美國每年也約有兩百萬人得到抗藥性感染，並造成至少兩萬三千人死亡。

其實不僅僅是國外，去年衛生福利部疾病管制署特別針對「已出現對多種抗生素具抗藥性」的志賀氏桿菌發出警告，提醒第一線的醫療人員務必謹慎使用抗生素，以防患未然。





抗生素的不當使用已讓全球多個國家出現抗藥細菌。( 圖片來源 / PEXELS )

身處在這個地球村的時代，當越來越多的細菌對抗生素免疫時，如果一地爆發某種傳染病疫情，都有可能透過陸、海、空的運輸牽一髮而動全身，可以說我們都籠罩在超級細菌的陰影下。

## 實驗室內新發現 耐藥細菌有解？

不過今年由美國基因工程技術公司 ( 基因泰克 · Genentech ) 領導的研究團隊所精煉出一種化學分子可望解決多重耐藥細菌帶來的隱憂。

多重耐藥細菌 ( 又稱超級細菌 ) 種類繁多，其中最令科學家們頭痛的當屬革蘭氏陰性菌了。一般人可能對這個菌種感到陌生，不過其底下的部員：大腸桿菌就為人所熟知。它隱藏在食物中毒所誘發的「腸道出血性感染症」、部分的泌尿道感染及新生兒敗血症中。簡而言之，革蘭氏陰性菌主要攻占的是人體的呼吸道和腸道。

此菌擁有雙層外膜的結構讓許多抗生素無法有效地進入靶點，也就是進入其細胞內，就如一座擁有天然屏障、易守難攻的城，這仗一打就是五十多年，直到今年九月這群科學家在現有天然物上所做的優化，解決了這困擾科學界許久的難題，並因此登上《Nature》雜誌的封面。



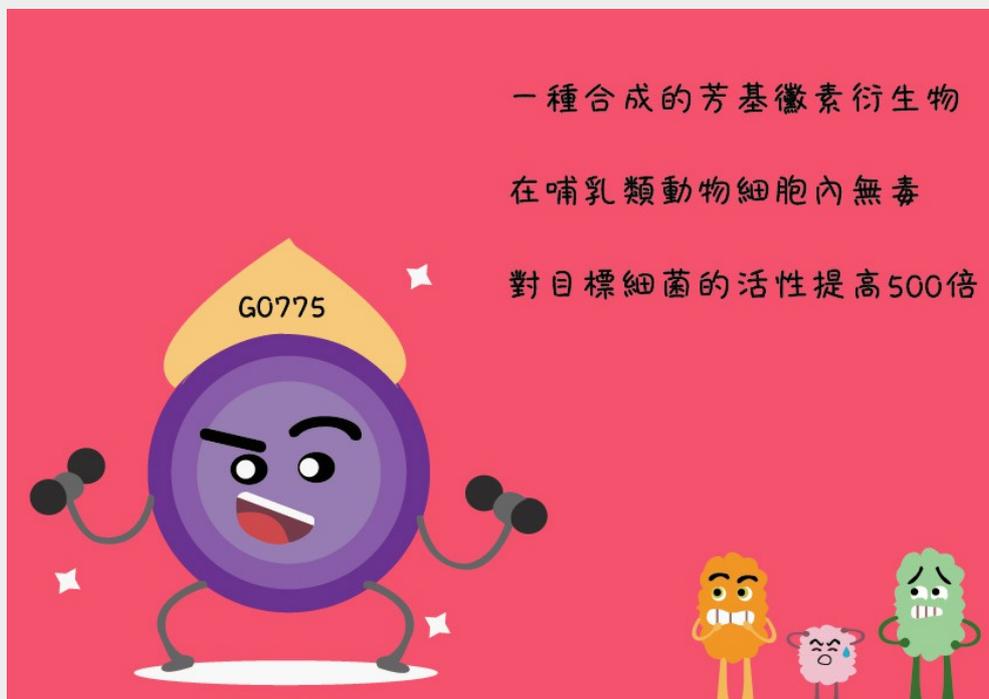


今年九月十三號出刊的《Nature》雜誌以突破現有抗生素為題。(圖片來源 / 《Nature》)

科學家們找來了一種具有抗菌活性的天然產物：arylomycin。這個化合物可以穿過革蘭氏陰性菌的雙層外膜，只是效果非常有限，所以研究團隊們就以提升外膜穿透力、增加和靶點的親和力為目標對它進行改造。

就像上戰場前要先睡飽、有精良的武器和好的戰術，研究團隊對它做了三步驟的改良：第一，改善化合物的脂肪肽鏈，希望增加它對革蘭氏陰性菌的活力。第二，在和靶點作用處導入親電結構促進結合力。最後修飾這個化合物的兩個苯酚基團，於是一個全新的衍生物G0775誕生了。

G0775實現了研究團隊的願望，在多個針對革蘭氏陰性菌種的體外實驗中高效率地穿透細菌外膜，成功抑制住細菌分解蛋白質所需的酵素，當蛋白質不斷積聚於細胞內就會使細菌死亡。在小鼠實驗中，G0775也發揮地恰如其分並被證實哺乳類動物體內不具有毒性。



新分子G0775的介紹。(圖片來源 / 梁書瑜製)

## 翻開新的一章 是福是禍？

兩個月前科學家的發現將抗生素煉製帶往一個新的研究方向，這消息讓我們暫時走出了耐藥細菌的陰霾，但回頭看看二份《Nature》雜誌在2015年所公布的波羅  
國立交通大學機構典藏系統版權所有 Produced by IR@NCU

走出了耐藥細菌的陰霾。但回頭看有一切，《Nature》雜誌在2015年所公布的追蹤報告，全球抗生素使用量在十年間增長了30%，特別是在一些開發中國家例如南非和印度。這樣的需求也蔓延到牲畜上，光是美國2009年所銷售的抗生素就有80%被用在農場裡。

英國公共衛生部 (PHE) 就曾大膽預測：「如果任其發展，到2050年抗生素耐藥性將造成全世界1,000萬人死亡。」水能載舟亦能覆舟，曾幾何時我們所發明的一顆藥丸造福了全人類，但現在卻反過來將我們推向危險的懸崖邊，一不小心情況就會失控。就如此研究的共同作者Smith所說：「這種分子並非解決抗生素耐藥問題的永久方案。最終如果這類型分子被廣泛應用，細菌一樣會產生抗藥性。」

在《侏羅紀世界》中，有一句台詞是：「生命無法制約，它掙脫桎梏。」當一種新藥被研發，就意味著將有更強更厲害的細菌出現，嚴格控管藥物使用是當前急需解決的問題。市場需求、技術開發、疾病防治三者如何有效運作正考驗著我們的智慧，值得慶幸的是，人類已慢慢從抗生素濫用的風暴中醒轉。

現代醫學在抗生素的研發上已不若以往快速，但生物圈是一個每刻都在更新的世界，身處其中的我們和細菌一來一往的攻防著，不曾停歇。在充滿不確定的未來裡，如何不因人類煉製的藥物過度的介入導致整個情況失衡，是需要透過各方努力來達成的。畢竟生物圈的彈性有限，而我們用來擊退自身天敵的藥典，也全取自於它。



人類和細菌的關係依自然界的定律不斷循環，如何取得平衡點並為下一代營造適合生存的環境是當前須面對的課題。(圖片來源 / 梁書瑜製)



記者 梁書瑜



編輯 李欣旻