

1 探討乙內醯胺類抗生素之效益降低機制及其抑制劑之助抗菌活性分析

2 曾子安 (5121)

3 2020/12/02

4 大綱

5 一、前言

6 二、四種乙內醯胺類抗生素在模擬環境條件下的光解：降解、轉化產物和抗菌活
7 性

8 三、新型超廣效性絲胺酸乙內醯胺酶及金屬乙內醯胺酶抑制劑 QPX7728 的生化
9 特性

10 四、Vaborbactam：乙內醯胺酶抑制劑譜和耐藥機制對腸桿菌科活性的影響

11 五、結論

12 摘要

13 乙內醯胺類抗生素 (beta-lactam, BLM) 是人類醫學中使用最廣泛的抗生素之一，
14 其對水生環境的影響和有關細菌的耐藥性相關問題也被受重視。BLM 均可在模擬
15 陽光下光解降解 (photolytic degradation)。AMX、AMP 和 PIP 的光解 TP
16 (transformation product) 不能抑制細菌的生長，而 PEN 的 TP 卻可以。毒性試驗
17 結果顯示，而以上抗生素對水生環境無顯著危害。本次報告除了上述 BLM 在模
18 擬環境條件下的光解外，另外也探討乙內醯胺酶抑制劑 (beta-lactamase inhibitors,
19 BLIs) QPX7728 和 vaborbactam (RPX7009) 對抗生素之活性影響機制。QPX7728
20 是一種新的超廣效型絲胺酸乙內醯胺酶類 (serine beta lactamases, SBLs) 和金屬乙
21 內醯胺酶類 (metallo beta lactamases, MBLs) 抑制劑，其抑制 class A 中超廣效型
22 乙內醯胺酶 (extended spectrum beta lactamase inhibitor, ESBLIs) 和碳青黴烯酶，如
23 KPC 以及 class C，如 P99，三者的 IC₅₀ 分別約為 1-3 nM、2.9 nM 及 22 nM，
24 與最近 FDA 批准的 BLI avibactam, relebactam 和 vaborbactam 相當或更高。另外
25 QPX7728 也是 class D 碳青黴烯酶的有效抑制劑，如 OXA-48，其 IC₅₀ 為 1 nM。
26 Vaborbactam 為 class A 碳青黴烯酶及 class C BLI，不抑制 class D 或 class B 碳
27 青黴烯酶。當與 meropenem 組合使用時，vaborbactam 濃度為 8 µg/ml 時的效力
28 最高。Vaborbactam 使用 ompK35 和 ompK36 孔蛋白穿過肺炎克雷伯菌的外膜，
29 但 ompK36 為主要影響的孔蛋白，而外排幫浦 AcrAB-TolC 的外排對 vaborbactam
30 活性的影響最小。結果顯示，vaborbactam 是一種高活性的 BLI，可恢復 meropenem
31 和其他 BLM 在產生乙內醯胺酶的細菌中的活性。綜合上述結果得知 BLM 可被
32 模擬陽光降解，且 QPX7728 和 vaborbactam 分別為超廣效型及廣效型 BLIs。

参考文献

- 1
- 2 Lomovskaya, O., Sun, D., Rubio-Aparicio, D., Nelson, K., Tsivkovski, R., Griffith, D.
3 C., & Dudley, M. N. (2017). Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase
4 inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in
5 *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(11), e01443-
6 014171.
- 7 Timm, A., Borowska, E., Majewsky, M., Merel, S., Zwiener, C., Bräse, S., & Horn, H.
8 (2019). Photolysis of four β -lactam antibiotics under simulated environmental
9 conditions: Degradation, transformation products and antibacterial activity.
10 *Science of the Total Environment*, *651*, 1605-1612.
- 11 Tsivkovski, R., Totrov, M., & Lomovskaya, O. (2020). Biochemical characterization of
12 QPX7728, a new ultrabroad-spectrum beta-lactamase inhibitor of serine and
13 metallo-beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,
14 *64*(6),e00130-20.