

米诺环素在幽门螺杆菌根除方案中的应用进展

王宁^{1,2}, 赵朕华², 孟庆顺^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

摘要

随着幽门螺杆菌感染率的不断提高, 人们对幽门螺杆菌根除的重视度也逐渐提高。然而, 抗生素的广泛应用使得幽门螺杆菌的耐药率增加, 根除失败率升高。近年来, 临床研究发现含米诺环素的根除方案在幽门螺杆菌的初次和补救治疗中有着较好的疗效。因此, 合理应用含米诺环素的根除方案, 对幽门螺杆菌的治疗有着深远意义。本文就米诺环素在幽门螺杆菌根除方案中的应用进展作一综述。

关键词

幽门螺杆菌, 米诺环素, 耐药率, 治疗方案

Application Progress of Minocycline in *Helicobacter pylori* Eradication Program

Ning Wang^{1,2}, Zhenhua Zhao², Qingshun Meng^{2*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 30th, 2021

Abstract

With the continuous improvement of *Helicobacter pylori* infection, stress of *Helicobacter pylori* eradication is also gradually improved. However, the widespread use of antibiotics that leads to increased prevalence of *Helicobacter pylori* resistance. In recent years, the eradication of higher failure rate clinical studies have found that contain minocycline scheme in *Helicobacter pylori* eradication in first and remedial treatment have good curative effect. Therefore, the rational applica-

*通讯作者。

tion of minocycline in the eradication of *Helicobacter pylori* has far-reaching significance. This paper reviews the application of minocycline in the eradication of *Helicobacter pylori*.

Keywords

Helicobacter pylori, Minocycline, Drug Resistance Rate, Therapeutic Schedule

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是全球最流行的病原体之一,是一种微需氧的革兰氏阴性细菌,可导致胃肠道疾病,包括消化性溃疡、萎缩性胃炎、胃边缘区淋巴瘤和胃癌[1]。京都共识强调 Hp 相关胃炎是一种感染性疾病[1] [2], Hp 感染可在人-人之间传播,作为全球范围内重要的公共卫生问题,影响了数十亿人口,被世界卫生组织(WHO)列为 I 类致癌因子。根据全球肿瘤流行病学统计数据估计,胃癌是第 5 大常见癌症和第 3 大癌症死亡原因[3]。在预防胃癌中, Hp 感染是胃癌最可控的危险因素[4],根除 Hp 在胃癌高发区有成本-效益比优势,因此,根除 Hp 对降低胃癌发生率至关重要。然而, Hp 在大多数国家的感染率仍较高,在北欧和北美,大约三分之一的成年人被感染;在南欧和东欧、南美和亚洲, Hp 感染率通常高于 50%;我国的 Hp 感染率高达 63.4% [5]。因此,提高 Hp 认知、优化治疗方案对控制 Hp 感染仍十分重要。

目前,治疗 Hp 的药物主要有:克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮和四环素。随着抗菌药物的普遍使用, Hp 耐药菌株日益增多,传统的标准方案根除率也愈来愈低。研究发现我国 Hp 原发耐药率分别为克拉霉素 20%~50%,甲硝唑 40%~70%,左氧氟沙星 20%~50% [6], Hp 对这些药物可发生二重、三重或更多重耐药。然而,阿莫西林(0%~5%)、四环素(0%~5%)和呋喃唑酮(0%~1%)的耐药率仍很低[6]。因此,目前我国推荐的 Hp 根除三联方案中抗菌药物均含有以上三种药物中的一种,而阿莫西林 + 呋喃唑酮、阿莫西林 + 四环素及四环素 + 呋喃唑酮更多的用于初次根除失败后的补救治疗。米诺环素作为一种半合成的四环素,其抗菌作用强、副作用少,已被更多学者及临床工作者用于 Hp 的根除。因此,本文就米诺环素在 Hp 根除中的临床疗效及优势作一概述。

2. 米诺环素的特点

米诺环素是一种半合成四环素,它的抑菌机制主要通过和细菌核蛋白体 30S 亚单位特异性结合,从而阻止蛋白质合成,还可减少细胞内核苷酸等重要成分外溢,从而抑制细菌 DNA 的复制,此外,还包括外排泵系统过表达、生物膜形成、胞膜通透性下降等[7]。对比四环素,米诺环素有更强的抑菌作用、更高的吸收率、良好的脂溶性、更长的药物代谢半衰期等优势,因此,米诺环素有助于提高抗菌疗效、提高患者依从性、减少药物副反应,其临床应用明显优于四环素。

3. 米诺环素在 Hp 根除方案中的应用

3.1. 初次治疗

初次治疗指第一次使用抗生素根除 Hp 的治疗。现有研究发现米诺环素在 Hp 根除治疗中有较可观的

疗效。张灵云等对 360 名未经治疗的 Hp 患者随机分组为米诺环素/阿莫西林组、米诺环素/甲硝唑组、阿莫西林/克拉霉素组,通过分析各组对 Hp 的根除率发现米诺环素/阿莫西林的铋剂四联疗法对未经治疗的 Hp 感染患者有最好的根除效果和更少的不良反应,米诺环素/甲硝唑铋四联疗法其次,尤其推荐给对青霉素过敏的 Hp 感染患者[8]。徐淑兰等学者对 52 例 Hp 阳性患者予以米诺环素/阿莫西林四联方案,取得了极高的根除效果[9];蒲宁等学者使用米诺环素/阿莫西林四联方案对 130 例 Hp 患者进行治疗,也证实了米诺环素在初次治疗中有着可观疗效[10]。

3.2. 补救治疗

补救治疗指使用抗生素根除 Hp 失败后的再次治疗[11]。Hp 初次治疗失败的主要原因是 Hp 耐药菌株的产生,有研究发现 Hp 四重耐药菌株的耐药率由 2009 年~2010 年的 6.2%上升到 2013 年~2014 年的 7.3% [12],因此在补救治疗中选择低耐药率的抗生素可大大提高除菌成功率。近年来,多项临床研究发现米诺环素对 Hp 有较好的抑菌作用,其在 Hp 补救治疗中发挥了显著作用[12]。日本的村上等学者对比分析了米诺环素三联方案与克拉霉素方案在补救治疗中的疗效,发现米诺环素三联方案有更高的根除率[13]。周丽雅等学者采取埃索美拉唑、米诺环素、甲硝唑和枸橼酸铋钾四联疗法对 152 名 Hp 阳性的初治患者及 64 名 Hp 阳性的复治患者治疗发现,米诺环素/甲硝唑疗法在一线和二线治疗组均有良好的根除效果,同时也证实了米诺环素的安全性和良好的依从性[14]。张灵云等学者通过雷贝拉唑、米诺环素、阿莫西林和铋剂四联疗法对 160 名初治患者和 70 名复治患者进行根除治疗发现,米诺环素在一线和二线 Hp 根除治疗中均有显著疗效[15]。意大利的学者对 54 名一线治疗失败及相继接受左氧氟沙星三联疗法失败的患者,使用利福布汀/米诺环素四联方案进行药物治疗 10 天,没有患者因不良事件退出治疗,该方案取得良好根除效果[16]。日本志贺医院报道了一位 Hp 阳性的中年女性患者先后接受了不同的三次除菌方案均根除失败,后针对 Hp 抗生素敏感性检测发现 Hp 发生了多重抗生素耐药,但对米诺环素敏感,采用含米诺环素四联方案治疗 14 天后根除成功,1 年后复查仍为阴性,所以对于耐药性强的 Hp 菌株可尝试使用米诺环素治疗方案[17]。李梦迪等学者对比分析了利福布汀/呋喃唑酮三联方案与米诺环素/呋喃唑酮四联方案对 146 名难治性 Hp 感染患者的疗效性和安全性,结果发现米诺环素/呋喃唑酮组的花费较低且根除率更高[18]。因此,各项研究提示对多次除菌不成功的患者,采用含米诺环素的治疗方案可获得显著效果。

4. 米诺环素根除方案的缺点

米诺环素在初次治疗和补救治疗中均可取得良好的治疗效果,但米诺环素的抗菌作用是抑菌的,不能彻底杀死细菌,可能会促进 Hp 抗性的发展,所以如果米诺环素广泛用于根除 Hp 可能会导致耐药菌株比例增加[13]。

5. 结论

近年来, Hp 的感染率及耐药率呈逐年上升趋势,传统 Hp 根除方案已无法满足临床需求。研究发现米诺环素在 Hp 的初次治疗、补救治疗及多重耐药病例中呈现低耐药率,具有显著的根除疗效,且米诺环素具有供应充足、经济方便、副作用少等优点,显著优于四环素,但米诺环素以抑菌为主,广泛应用可能会导致耐药菌株产生。因此,米诺环素更推荐用于补救治疗、多重耐药病例及对阿莫西林过敏的人群。

参考文献

- [1] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., et al. (2015) Kyoto Global Consensus Report on *Helicobacter pylori* Gastritis. *Gut*, 64, 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>

- [2] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C.A., *et al.* (2017) Management of *Helicobacter pylori* Infection—The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, **66**, 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] 李兆申, 吕农华, 周丽雅. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海) [J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(4): 285-291.
- [5] Burucoa, C. and Axon, A. (2017) Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, **22**, e12403. <https://doi.org/10.1111/hel.12403>
- [6] 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.
- [7] 文学琴, 谷俊莹, 陈峥宏. 幽门螺杆菌对四环素耐药的机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(6): 545-550.
- [8] Zhang, L., Lan, Y., Wang, Q., *et al.* (2019) Application of Minocycline-Containing Bismuth Quadruple Therapies as First-Line Regimens in the Treatment of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Research and Practice*, **2019**, Article ID: 9251879. <https://doi.org/10.1155/2019/9251879>
- [9] 徐淑兰, 洪卫康, 宣世海. 含米诺环素的四联治疗方案作为一线和二线方案根治幽门螺杆菌感染的研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(10): 1133-1136.
- [10] 蒲宁, 卡世会, 汤志刚. 雷贝拉唑/米诺环素/阿莫西林/铋剂方案作为一、二线方案根除幽门螺杆菌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(23): 5713-5715.
- [11] Graham, D.Y. and Dore, M.P. (2016) *Helicobacter pylori* Therapy: A Paradigm Shift. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **14**, 577-585. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178065>
- [12] Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D.Y., *et al.* (2018) Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-Analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, **155**, 1372-1382. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>
- [13] Murakami, K., Sato, R., Okimoto, T., *et al.* (2006) Effectiveness of Minocycline-Based Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 262-267. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04183.x>
- [14] Song, Z.Q. and Zhou, L.Y. (2016) Esomeprazole, Minocycline, Metronidazole and Bismuth as First-Line and Second-Line Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication. *Digital Distribution*, **17**, 260-267. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12334>
- [15] Song, Z., Suo, B., Zhang, L., *et al.* (2016) Rabeprazole, Minocycline, Amoxicillin, and Bismuth as First-Line and Second-Line Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication. *Helicobacter*, **21**, 462-470. <https://doi.org/10.1111/hel.12313>
- [16] Ierardi, E., Giangaspero, A., Losurdo, G., *et al.* (2014) Quadruple Rescue Therapy after First and Second Line Failure for *Helicobacter pylori* Treatment: Comparison between Two Tetracycline-Based Regimens. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **23**, 367-370. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.234.qrth>
- [17] Nakajima, S., Inoue, H., Inoue, T., *et al.* (2012) Multiple-Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori* Infection Eradicated with a Tailor-Made Quadruple Therapy. *Gastroenterology & Hepatology*, **27**, 108-111. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07069.x>
- [18] 李梦迪, 王梓楠, 郑松柏. 含利福布汀 + 呋喃唑酮的三联方案与含米诺环素 + 呋喃唑酮的四联方案根除难治性幽门螺杆菌感染的疗效和安全性[J]. 中华消化杂志, 2019, 2019(12): 812-816.