

中文題目：16S 核糖體核糖核酸基因突變及外膜通透性降低乃幽門螺旋桿菌  
對四環黴素抗藥性之可能機轉

英文題目：The mechanism of tetracycline resistance in H.pylori- alternation of 16S  
rRNA encoding gene and decreased outer membrane permeability

作者：吳政毅 Kwon DH\* 吳登強 王文明 詹昌明 Graham DY\*

服務單位：高雄醫學大學設附中和紀念醫院 胃腸內科

\*Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston Texas, USA

前言：幽門螺旋桿菌與多數上消化道疾病有關，如消化性潰瘍、慢性胃炎、胃癌等，因此幽門螺旋桿菌的治療也已被重視。目前的治療以三合療法(一種氫離子幫浦阻斷劑加上兩種抗生素)為主。而目前治療率下降的趨勢，主要乃因抗藥性幽門螺旋桿菌的出現。因此第二線根除療法也常在第一線療法失敗後使用。其中四環黴素為常使用的第二線抗生素之一，然而四環黴素的抗藥性機轉卻鮮少被討論。因此本研究的主要目的乃在探討幽門螺旋桿菌對四環黴素抗藥性之可能機轉。

材料及方法：在 1999 年-2000 年間從胃組織切片培養所得的幽門螺旋桿菌進行瓊脂稀釋抗藥性試驗，找出對四環黴素最小抑菌濃度(MIC)大於或等於 4 毫克/升的菌株，並利用以下方法研究可能的抗藥性機轉 1).分離及純化其核糖體核糖核酸，以進行四環黴素-核糖體核糖核酸親和力分析 2).純化其去氧核糖核酸並利用多聚合酶連鎖反應，檢測 16S 核糖體核糖核酸基因的突變與否 3).純化其外膜蛋白並進行 SDS-PAGE 電泳以分析可能的變異 4).並藉由細菌內四環黴素累積試驗，研究外膜通透性對於四環黴素抗藥性可能的影響。

結果：在 227 位病人中有 9 位(4%)分離出幽門螺旋桿菌抗四環黴素菌株，最小抑菌濃度介於 4 到 32 毫克/升之間，16S 核糖體核糖核酸分析發現在其四環黴素的接合位置共有四種單一核甘酸變異，(即 AGA<sub>965-967</sub> → tGA, AGt, AGC, gGA)。經由四環黴素-核糖體核糖核酸親和力分析的研究，發現這些變異可使四環黴素與核糖體核糖核酸親和力降低 40%。利用這些單一核甘酸變異的多聚合酶反應片段所產生的自然轉形子代，其最小抑菌濃度較其母代亦有上升之情形。另有 3 抗菌株其 16S 核糖體核糖核酸四環黴素的接合位置並無變異，顯示可能有其他的機轉造成抗四環黴素的抗藥性。經由細菌內四環黴素累積試驗發現四環黴素在菌內的累積較敏感性菌株為低，更經由 SDS-PAGE 電泳發現其外膜蛋白表現形態與敏感性菌株不同。顯示外膜蛋白改變所造成的外膜通透性降低使細菌內四環黴素累積減低可能亦為幽門螺旋桿菌對四環黴素抗藥性重要機轉之一。

結論：因此從吾人的研究顯示在幽門螺旋桿菌四環黴素抗藥性的複雜機轉中，可能的成因，除了與 16S 核糖體核糖核酸的變異有關外，另外也可能與外膜蛋白的不同，使四環黴素的通透性降低，並減少細菌內的藥物累

積而達成其抗藥性。