

米诺环素抗真菌活性的范围研究进展

Research progress of the antifungal activity spectrum of minocycline

池晨灿, 郑芳

(华中科技大学 同济医学院 附属协和医院
儿科, 湖北 武汉 430022)

CHI Chen – can, ZHENG Fang

(Department of Pediatrics, Union
Hospital Affiliated of Tongji Medical
College of Huazhong University of Science
and Technology, Wuhan 430022, Hubei
Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81974426); 湖北省病理生理学学会
基金资助项目(2025HBAP022); 湖
北陈孝平科技发展基金会基金资助
项目(CXPJJH124010-050)

作者简介: 池晨灿(1999-), 女, 硕士研究生, 主
要从事儿童呼吸系统疾病的相关
研究

通信作者: 郑芳, 副主任医师, 硕士生导师
MP: 15623017128
E-mail: fangzheng99@sina.cn

摘要: 为评估米诺环素(MIN)的抗真菌活性, 本研究遵循范围综述方法学框架, 系统检索中英文数据库, 共纳入36项研究进行归纳分析。结果显示, MIN直接抗真菌谱较窄, 主要作用于部分白色念珠菌, 但与抗真菌药联用可以对多种耐药真菌产生显著协同效应。其直接机制包括抑制菌丝转换与生物膜形成、诱导氧化应激与细胞凋亡; 协同机制则涉及扰乱钙稳态、破坏生物膜结构、增加细胞膜通透性、干扰氨基酸代谢及麦角甾醇生物合成基因3(ERG3)依赖性。体内外研究一致证实其疗效, 但受生物膜成熟度、联合方案及菌株差异等因素影响。MIN具有明确的抗真菌潜力, 机制与临床前证据较充分, 但临床转化不足。未来需重点开展高级别临床前验证与概念临床试验, 明确其人体疗效、安全性及最佳治疗方案, 以推动其临床应用。

关键词: 米诺环素; 抗真菌活性; 真菌感染; 协同作用; 耐药性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.020

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)01-0124-07

Abstract: To evaluate the antifungal activity of minocycline (MIN), this study followed the methodological framework of a scoping review, systematically searched Chinese and English databases, and included 36 studies for inductive analysis. Results showed that MIN has a narrow direct antifungal spectrum, mainly acting on some *Candida albicans* strains. However, when combined with antifungal agents, it exerted a significant synergistic effect against various drug-resistant fungi. Its direct mechanisms included inhibiting hyphal transition and biofilm formation, as well as inducing oxidative stress and apoptosis. The synergistic mechanisms involved disrupting calcium homeostasis, destroying biofilm structure, increasing cell membrane permeability, interfering with amino acid metabolism and depending on the ergosterol biosynthesis gene 3 (ERG3). Both *in vitro* and *in vivo* studies consistently confirmed its efficacy, though it was affected by factors such as biofilm maturity, combination regimens and strain differences. MIN had clear antifungal potential, supported by substantial evidence on its mechanisms and preclinical data, but clinical translation remained inadequate. Future efforts should focus on conducting high-level preclinical validation and proof-of-concept clinical trials to clarify its efficacy, safety and optimal treatment regimens in humans, thereby promoting its clinical application.

Key words: minocycline; antifungal activity; fungal infections; synergistic effect; drug resistance

真菌感染的发病率因免疫抑制剂应用、广谱抗生素滥用及人口老龄化等因素而逐年上升^[1-2]。此类感染不仅可以累及皮肤、黏膜等浅表部位,还能够侵入内脏器官,引发严重的系统性感染。传统抗真菌药物因耐药菌株的不断出现,其临床疗效受到明显限制,亟需开发新型抗真菌策略^[3-4]。米诺环素(minocycline, MIN)作为一种半合成四环素类抗生素,近年来被发现具有抗真菌潜力。它不仅能够直接抑制某些真菌的生长,还可以通过调节宿主免疫反应发挥间接抗真菌作用,且在与其他抗真菌药物联用时可以产生协同效应^[5-8]。然而,目前关于 MIN 抗真菌作用的研究仍处于探索阶段,其具体作用机制、临床应用价值及潜在药物不良反应尚未明确。本综述旨在全面梳理 MIN 抗真菌活性的研究进展,为其临床转化与深入研究提供理论依据。

1 资料与方法

范围综述是在系统方法论指导下,对特定主题的核心概念、理论框架、证据类型及研究空白进行的知识综合^[9]。本研究遵循 ARKSEY^[10]的范围综述方法学框架,并参照 JBI^[11]手册进行实施,具体包括以下 5 个步骤:①明确研究问题;②系统检索相关文献;③筛选符合纳入标准的研究;④提取并图表化数据;⑤归纳、总结并报告结果。

1.1 确定研究问题

基于人群、概念、情景原则(population, concept, context, PPC)^[11]界定研究范围:研究对象为致病性真菌及其感染模型;核心概念聚焦于 MIN 的抗真菌活性,包括作用机制和体内外疗效;研究场景涵盖基础实验、临床前和临床应用研究。具体审查问题如下:①MIN 对哪些致病真菌有抗菌活性? ②MIN 的主要抗真菌机制是什么? ③MIN 的抗真菌疗效如何,受哪些因素影响?

1.2 文献检索策略

系统检索中英文数据库,包括中国知网(China national knowledge infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang data knowledge service platform, Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP Chinese scientific journals database, VIP)、PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library 及 Web of Science。检索策略用主题词与自由词相结合的方式,以确保检索的全面性。英文检索词包括:“minocycline”和“antifungal/anti-fungal/antimycotic/anti-mycotic/fungal infection */fungal disease */mycotic infection */mycotic disease */mycos */candid */aspergill */cryptococc*”;中文检

索词包括:“米诺环素/二甲胺四环素/美满霉素”和“抗真菌/真菌感染/真菌病/念珠菌/隐球菌/曲霉”。检索语言限中、英文,时限为各数据库建库至 2025 年 8 月 1 日。

1.3 文献纳入与排除标准

纳入标准 ①研究内容涉及 MIN 抗真菌活性;②研究对象为真菌病原体或感染模型;③提供完整数据且可获取全文的原创性研究;④发表语言为中文或英文。

排除标准 ①重复发表的文献;②与 MIN 抗真菌活性无关的文献;③无法获取全文或数据不全的文献;④文献类型为综述、Meta 分析、会议摘要和编辑材料等;⑤非中、英文文献。

1.4 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立完成文献筛选与资料提取,分歧通过协商解决。具体流程如下:用 Rayyan 软件去除重复文献,然后依据标题和摘要初筛,排除明显不符合的文献;获取初筛合格文献的全文,按标准复筛,最终确定纳入研究。设计标准化资料提取表,提取内容包括第一作者、研究类型、病原真菌、干预措施、作用机制、主要结果与结论。提取完成后,由另 1 名研究者交叉核对,确保数据准确。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据文献检索策略,初步检索出 4 795 篇文献,剔除重复后剩余 3 088 篇。阅读文题和摘要进行初筛,共排除 3 037 篇文献,主要包括主题不相关文献 1 406 篇、综述或 Meta 分析 880 篇、病例报道 487 篇、编辑材料 99 篇,以及其他非同行评议文献(如会议摘要、书籍章节、专利等)165 篇。剩余 51 篇进入全文复筛,其中因无法获取全文排除 5 篇,因主题不相关排除 10 篇。最终纳入 36 篇文献进行分析,包括英文 23 篇、中文 13 篇。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的 36 篇文献发表于 1974 ~ 2025 年。研究地区主要分布在中国($n = 23$),其次为美国($n = 5$)、巴西($n = 3$)、意大利($n = 2$)、日本($n = 1$)、英国($n = 1$)和印度($n = 1$)。研究类型以体外研究为主($n = 25$),8 项为体外与体内结合,3 项仅涉及体内研究。纳入文献基本特征见表 1。

2.3 MIN 抗真菌谱

MIN 的直接抗真菌活性具有显著的菌种特异性,主要对白色念珠菌有效,但其抑菌效果在菌株间差异显著,敏感率介于 41% ~ 88%^[12-15]。该药物对光滑念珠菌、热带念珠菌和克柔念珠菌基本无直接活

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Characteristics of included studies

纳入文献	研究类型	病原真菌	干预方式	作用机制	主要结果与结论
史文娜 ^[19]	体外	白色念珠菌	MIN + FLC	破坏钙稳态、增强生物膜渗透	对 FLC 耐药株强协同,增强杀菌及生物膜内抑菌活性
刘萍 ^[33]	体外	白色念珠菌	MIN + FLC	破坏生物膜结构、干扰钙离子平衡	对浮游菌和 CA - SA 混合生物膜有强协同作用
刘萍等 ^[34]	体外	白色念珠菌	MIN + FLC	干扰钙离子平衡	对 CA - SA 混合生物膜有强协同作用,早期生物膜有效
石海燕 ^[16]	体外 + 体内	多种念珠菌、新型隐球菌	MIN ± ITR/VOR/POS/FLC/AMB	促进细胞内钙释放、阻断外排泵、铁螯合、抑制线粒体功能(推测)	与 POS 协同最广,体内显著提高生存率
孔钦翔 ^[17]	体外 + 体内	新型隐球菌	MIN ± FLC	破坏细胞膜结构、影响跨膜转运、抑制早期生物膜形成、调节宿主免疫反应	逆转 FLC 耐药,抑制早期生物膜,提高动物存活率
徐生林 ^[36]	体外	白色念珠菌	MIN ± AMB	“破膜 - 进入”假说	MIN 增强 AMB 活力最有效,强协同杀菌
邓群等 ^[12]	体外	白色念珠菌	MIN	—	对 41% 的白色念珠菌菌株有抑菌圈
邓群等 ^[42]	体内	白色念珠菌	MIN	—	有效治疗大鼠肺部感染,降低(1, 3) - β - D - 葡聚糖水平
邓群等 ^[43]	体内	白色念珠菌	MIN	—	清除大鼠肺部感染,改善病理损伤
邓群等 ^[13]	体外	多种念珠菌	MIN	—	仅对部分白色念珠菌有效,对其他念珠菌基本无效
杨久丽等 ^[35]	体外	白色念珠菌	MIN + FLC	增强生物膜渗透	促进 FLC 透过生物膜,增强动态杀菌效果
邹莉等 ^[14]	体外	多种念珠菌	MIN	抑制菌丝相转换和生物膜形成、诱导细胞凋亡	MIN 对白色念珠菌有抑制活性
周晔等 ^[18]	体外	烟曲霉	MIN ± ITR/VOR/POS	依赖 <i>ERG3</i> 基因的完整功能	<i>ERG3</i> 是 MIN 与 POS 协同抗烟曲霉的必需基因
SHI 等 ^[20]	体外	白色念珠菌	MIN ± FLC	破坏钙稳态、增强生物膜渗透	逆转 FLC 耐药,强协同杀菌作用
TAN 等 ^[7]	体外 + 体内	多种念珠菌	MIN ± FLC/ITR/VOR/POS	阻断外排泵、刺激细胞内钙水平升高、铁螯合、抑制线粒体功能(推测)	与 POS, ITR 协同率最高,体内提高生存率
KURAKADO 等 ^[30]	体外	白色念珠菌	MIN	抑制菌丝相关信号通路	抑制菌丝与生物膜,下调毒力基因,降低疏水性,减少(1, 3) - β - D - 葡聚糖
ROSSATO 等 ^[24]	体外	格特隐球菌	MIN ± AMB	“破膜 - 进入”假说	强效且稳定的协同,不因毒力因子荚膜而减弱
YANG 等 ^[26]	体外 + 体内	多种赛多孢霉、多育节荚孢霉	MIN ± ITR/VOR/POS	改变细胞表面特性(推测)	与 POS 协同最强,体内外均有效
ZHU 等 ^[8]	体外 + 体内	热带念珠菌	MIN ± FLC	干扰氨基酸代谢	强协同,抑制生物膜,体内有效提高生存率
TAN 等 ^[22]	体外	新型隐球菌	MIN ± FLC/ITR/VOR/POS/AMB	—	与 POS 协同率最高,无拮抗作用
DA 等 ^[31]	体外	多种念珠菌	MIN ± FLC	诱导氧化应激与细胞凋亡	具有直接抗真菌活性,与 FLC 联用多呈无关作用(75%),少数为相加(25%)
BRENNAN - KROHN 等 ^[21]	体外	耳念珠菌	MIN ± AMB/CAS/VOR	“破膜 - 进入”假说	与 AMB 协同率 100%,有效浓度大幅降低
LI 等 ^[32]	体外	白色念珠菌	MIN ± FLC	破坏钙稳态	对浮游菌和 CA - SA 混合生物膜协同有效
ZOU 等 ^[5]	体外	白色念珠菌	MIN	抑制 Ras/cAMP/PKA 信号通路	剂量依赖性抑制菌丝和生物膜形成,下调通路基因

续表 1(Continued table 1)

纳入文献	研究类型	病原真菌	干预方式	作用机制	主要结果与结论
GU 等 ^[41]	体内	白色念珠菌	MIN ± FLC	减弱毒力(推测)	在大蜡螟模型中提高存活率,降低真菌负荷
BAJPAI 等 ^[39]	体外	黄曲霉	MIN	—	载药薄膜产生清晰抑菌圈,有敷料应用潜力
CIRIONI 等 ^[28]	体外	卡氏肺孢子虫	MIN ± RBT/ABZ	—	部分组合有效,支持多病原预防策略
WATER-WORTH ^[15]	体外	多种念珠菌	MIN	抑制生长与出芽	固体培养基中抑制生长,受营养成分、通气程度影响大
LEW 等 ^[37]	体外	多种酵母型真菌	MIN ± AMB	“破膜 - 进入”假说	显著增强 AMB 杀菌活性,对多数菌株有效
LEW 等 ^[38]	体外	白色念珠菌	MIN ± AMB	“破膜 - 进入”假说	四环素类中增效作用最强,与低剂量 AMB 快速杀菌
DE 等 ^[40]	体外	多种念珠菌	MIN	—	对多数测试念珠菌有效,但效果不均一
HUGHES 等 ^[27]	体外	多种曲霉菌	MIN ± AMB	“破膜 - 进入”假说	四环素类中增效作用最强,对多种曲霉菌有效
GRAYBILL 等 ^[44]	体外 + 体内	新型隐球菌	MIN ± AMB	“破膜 - 进入”假说	体外协同,体内降低组织菌量,但未改善生存率,高剂量有毒性
KONG 等 ^[23]	体外 + 体内	新型隐球菌	MIN ± FLC	抑制早期生物膜形成(推测)	对 FLC 耐药株强协同,体内外有效
GAO 等 ^[25]	体外 + 体内	多种丝状真菌	MIN ± ITR/VOR/POS	干扰细胞电解质平衡、线粒体功能丧失、增强生物膜渗透、铁螯合(推测)	对唑类耐药曲霉属、镰刀菌属等协同有效,体内提高生存率
CIRIONI 等 ^[29]	体外	卡氏肺孢子虫	MIN + LF	铁螯合、抑制蛋白质合成(推测)	与 LF 联用有协同效应

MIN; Minocycline; FLC; Fluconazole; ITR; Itraconazole; VOR; Voriconazole; POS; Posaconazole; AMB; Amphotericin B; CAS; Caspofungin; RBT; Rifabutin; ABZ; Albendazole; LF; Lactoferrin; CA; Candida albicans; SA; Staphylococcus aureus; ROS; Reactive oxygen species; cAMP; Cyclic adenosine monophosphate; PKA; Protein kinase A; ERG3; Ergosterol biosynthesis gene 3.

性^[13-14],对新型隐球菌、耳念珠菌及曲霉菌等重要病原真菌也缺乏直接抑制作用^[16-18]。相比之下,MIN 作为增敏剂展现出更广的抗菌谱。其协同抗真菌作用主要依赖棋盘法测定分数抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FICI)进行体外评价(24 项研究),并通过时间 - 杀菌曲线法(9 项研究)验证协同杀菌动力学。在协同谱方面,MIN 与不同抗真菌药物联用对多种耐药或难治性病原真菌均表现出良好效果。例如,针对 2 株氟康唑(fluconazole, FLC)耐药的白色念珠菌,MIN 与 FLC 联用的 FICI 可以低至 0.035 ~ 0.064^[19-20];对 4 株热带念珠菌,MIN 与泊沙康唑(positaconazole, POS)联用的协同率为 100%^[7];对 10 株多重耐药耳念珠菌,MIN 与 POS、两性霉素 B(amphotericin B, AMB)联用的协同率分别为 80% 和 100%^[7,21]。在隐球菌属中,MIN 与 POS、AMB 联用对 20 株新型隐球菌的协同率分别为 85% 和 70%^[22];与 FLC 联用对 9 株耐药新型隐球菌的协同率为 100%^[17,23];与 AMB 联用对 30 株格特隐球菌在

未诱导与诱导荚膜条件下的协同率分别达 90% 和 87%^[24]。此外,对 56 株丝状真菌,MIN 与 POS 联用的协同率为 68%^[25];在 16 株赛多孢霉复合体菌株中,MIN 与 POS 联用的协同率为 93.8%^[26];而对 22 株曲霉菌,MIN 与 AMB 联用的协同率高达 100%^[27]。除常见真菌外,MIN 联合乳铁蛋白(lactoferrin, LF)、利福布汀(rifabutin, RBT)或阿苯达唑(albendazole, ABZ)对临床分离的 3 ~ 4 株卡氏肺孢子虫也显示出抑制活性^[28-29]。总体而言,在不同联合方案中,MIN 与 POS 的协同效果最为显著且协同谱最广,其次是与伊曲康唑(itraconazole, ITR)和 AMB 的联合方案^[7,22,26]。

2.4 MIN 抗真菌作用机制

MIN 的抗真菌作用机制因其直接作用和协同作用而有所不同。在直接作用方面,其核心机制是抑制形态转换与毒力。MIN 通过抑制 Ras/环磷酸腺苷/蛋白激酶 A(Ras/cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, Ras/cAMP/PKA)信号通路,下调 Ras 抑制因

子蛋白1(Ras suppressor protein 1, RAS1)、硫胺素焦磷酸激酶1(thiamin pyrophosphokinase 1, TPK1)、蛋白酪氨酸激酶1(tec protein tyrosine kinase, TEC1)等关键基因的表达,从而有效阻止白色念珠菌的酵母-菌丝转换和生物膜形成^[5,30]。此外,MIN还能诱导细胞凋亡,表现为caspase-3活性升高及磷脂酰丝氨酸外翻^[14,31]。同时,MIN能够浓度依赖性地诱导细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)显著增加,从而导致细胞损伤^[31]。在协同作用机制方面,MIN与唑类药物联用时,扰乱钙离子稳态是其核心机制之一^[19-20,32]。联合用药能够引发细胞内钙浓度快速升高,钙调节剂可以进一步增强此效应^[19-20,32-34]。此外,MIN还能够显著提升FLC等药物对生物膜的穿透能力,这可能与其改变生物膜结构有关^[19-20,35]。在烟曲霉中,协同作用严格依赖于麦角甾醇生物合成基因3(ergosterol biosynthesis gene 3, *ERG3*)的完整功能,该基因缺失会导致协同效应完全消失,并影响甾醇代谢与ROS产生^[18]。转录组学分析还表明,MIN可能通过下调精氨酸、赖氨酸等氨基酸代谢相关基因来增敏FLC^[8]。在与AMB联用时,AMB破坏细胞膜,从而可能促进MIN进入菌体内部发挥作用^[27,36-38]。

2.5 MIN抗真菌疗效及影响因素

MIN的抗真菌疗效在临床前模型中得到了充分验证,但其效果受到多个关键因素的显著影响。体外研究通过棋盘法、纸片扩散法和时间-杀菌曲线法等多种方法,一致证实了MIN具有直接抗真菌活性^[12-15,30-31,39-40],并能与唑类、多烯类等抗真菌药物产生强协同效应,显著降低联用药物的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC),甚至逆转耐药性^[7-8,16-27,32-38]。上述协同效应在体内模型中得到进一步验证。基于大蜡螟昆虫模型的8项研究表明,MIN与抗真菌药物联用可以显著提高感染幼虫的存活率。例如,MIN联合POS使耳念珠菌感染幼虫的存活率从26.67%提升至51.67%^[7];联合FLC则将耐药新型隐球菌感染幼虫的7天存活率从0%提高至35%^[23]。在耐药白色念珠菌感染模型中,MIN联合FLC不仅提高了幼虫存活率,还使其体内真菌载量较单用FLC降低约50%^[41]。此外,MIN对赛多孢霉、唑类耐药烟曲霉等也显示出类似增效作用^[25-26]。然而,在更接近人体的5项哺乳动物模型中,其疗效却并不一致。在SD大鼠肺部白色念珠菌感染模型中,MIN单药治疗2周后,肺组织培养阳性率由对照组的80%~90%显著降至5%,血浆(1,3)- β -D-葡聚

糖水平降至正常参考范围^[42-43]。在CD-1小鼠模型中,MIN与FLC联用可以降低多组织真菌负荷,并提高感染耐药新型隐球菌或热带念珠菌小鼠的生存率^[8,17]。然而,在BALB/c小鼠隐球菌感染模型中,MIN与AMB联用虽能够降低组织真菌载量,却未改善总体生存率,且高剂量MIN表现出毒性^[44]。上述研究提示,MIN的疗效与安全性具有模型、剂量及感染类型依赖性。此外,MIN的抗真菌作用还受若干关键因素调控。生物膜成熟度显著影响疗效,联合用药对早期生物膜($\leq 12 \sim 36$ h)的抑制作用较强,而对成熟生物膜($\geq 24 \sim 48$ h)效果较弱^[17,32-34];药物协同强度因联合用药方案而异,MIN与POS的协同作用通常优于其他唑类药物^[7,22,26];不同真菌物种及菌株对MIN的敏感性也存在显著差异^[12,13,37]。

3 讨论

MIN作为1种传统抗菌药物,近年来在抗真菌领域中的再定位价值受到重视。其核心意义已从有限的直接抑菌作用,转向作为广谱抗真菌增效剂。研究表明,MIN与多种抗真菌药物联用可以有效抑制耐药念珠菌、隐球菌及曲霉菌等难治性真菌^[8,16,18,25]。凭借已知的良好安全性及药代动力学特性,MIN为应对相关公共卫生威胁提供了快速可行的治疗新策略。

MIN通过多靶点、网络化的复杂机制发挥抗真菌作用。其中,扰乱真菌细胞内钙稳态是关键环节之一^[19-20,32],该过程可能进一步引发代谢紊乱、应激通路异常激活乃至程序性细胞死亡^[14,31]。周晔等^[18]的研究首次将MIN的协同效应与*ERG3*基因明确关联,从而在分子层面串联起麦角甾醇代谢与ROS应激响应通路。此外,MIN通过抑制Ras/cAMP/PKA信号轴,显著抑制菌丝与生物膜形成,降低白色念珠菌对宿主的定植与侵袭能力^[5,30]。这些机制相互交织形成协同作用网络,不仅增强抗真菌效果,也显著提高了真菌产生耐药的门槛。

MIN具有良好的口服生物利用度、组织穿透力及中枢神经系统分布特性,在深部真菌感染的长期联合治疗中具有潜在优势^[45]。其对混合生物膜的抑制作用,也为复杂性伤口感染、导管相关血流感染等临床难题提供了新的治疗思路^[33-34]。然而,其临床转化仍面临一系列挑战。首先,MIN的疗效存在时间窗口,对成熟生物膜作用有限,强调早期干预的重要性^[17,32-34];其次,长期高剂量联合用药的安全性,尤其在免疫功能低下患者中,有待进一步评估;此外,现有证据多来源于体外研究及昆虫

模型,这些模型与哺乳动物在代谢和免疫机制上存在本质差异,MIN在人体内的真实疗效与毒性仍需明确^[44]。

当前研究存在明显局限,多数证据仍停留在体外及非哺乳动物模型阶段,研究所用菌株数量及种类有限,且部分实验药物浓度远超临床可达水平^[14]。联合治疗的潜在毒性及诱发耐药的风险尚缺乏系统评估^[20,22],许多作用机制仍属相关性推断,缺乏直接的遗传学或生化证据支持。未来研究应聚焦于阐明MIN最上游的作用靶点及通路间交互作用,绘制完整的协同网络;开展标准化哺乳动物感染模型研究,结合药代动力学及药效学分析以优化给药方案;推进概念验证性临床研究,评估其在难治性真菌感染患者中的安全性、耐受性及初步疗效。

综上所述,MIN通过多靶点协同的作用模式,为应对真菌耐药问题提供了具有前景的联合治疗策略。尽管在克服生物膜耐药及推动临床转化方面仍面临诸多挑战,但现有证据已为其应用奠定了实证基础。通过深入阐明机制与严谨的临床验证,这一老药新用的策略有望转化为切实可行的临床治疗选择。

参考文献:

- [1] ZENG X, PENG M, LIU G, *et al.* Strain distribution and drug susceptibility of invasive fungal infection in clinical patients with systemic internal diseases [J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 8:625024. 2021 - 02 - 11 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644009/>.
- [2] GONG Y, LI C, WANG C, *et al.* Epidemiology and mortality - associated factors of invasive fungal disease in elderly patients: A 20 - year retrospective study from southern China [J/OL]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:711-723. 2020 - 03 - 03 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184633/>.
- [3] FUENTEFRÍA A M, PIPPI B, DALLA LANA D F, *et al.* Antifungals discovery: An insight into new strategies to combat antifungal resistance [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 66(1):2-13.
- [4] SAINI V, SAFWAN S M, MEHTA D, *et al.* Recent advances in the development of antifungal agents: Beyond azoles, polyenes, and echinocandins [J]. *ACS Infect Dis*, 2025, 11(6):1271-1295.
- [5] ZOU L, MEI Z, GUAN T, *et al.* Underlying mechanisms of the effect of minocycline against *Candida albicans* biofilms [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5):413.
- [6] ITOH K, TSUTANI H, MITSUKE Y, *et al.* Minocycline is a promising candidate as a combination therapy with caspofungin for drug - resistant *Candida* [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1452497. 2024 - 09 - 30 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39403200/>.
- [7] TAN J, JIANG S, TAN L, *et al.* Antifungal activity of minocycline and azoles against fluconazole - resistant *Candida* species [J/OL]. *Front Microbiol*, 2021, 12:649026. 2021 - 05 - 13 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054751/>.
- [8] ZHU Y Z, LI X, ZHANG Q Y, *et al.* Synergistic antifungal activity of minocycline as an effective augmenting agent of fluconazole against drug - resistant *Candida tropicalis* [J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(5):e0318524. 2025 - 03 - 31 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40162832/>.
- [9] MUNN Z, PETERS M D J, STERN C, *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18(1):143.
- [10] ARKSEY H, O' MALLEY L. Scoping studies: Towards a methodological framework [J]. *Int J Soc Res Methodol*, 2005, 8(1):19-32.
- [11] AROMATARIS E, LOCKWOOD C, PORRITT K, *et al.* JBI manual for evidence synthesis [M]. 4th ed. Adelaide(AU):Joanna Briggs Institute, 2024:406-451.
- [12] 邓群, 刘佳霖, 张红胜, 等. 米诺环素对白念珠菌抗菌活性的实验室研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(11):884-886.
- [13] 邓群, 李泽玉, 余旻. 米诺环素对临床几种常见假丝酵母菌体外药敏的初步探究[J]. 微生物学杂志, 2010, 30(6):86-88.
- [14] 邹莉, 梅昭, 关涛, 等. 米诺环素对白念珠菌的抑制作用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19):2375-2378.
- [15] WATERWORTH P M. The effect of minocycline on *Candida albicans* [J]. *J Clin Pathol*, 1974, 27(4):269-272.
- [16] 石海燕. 联合治疗在真菌性疾病中应用的研究[D]. 湖北 荆州:长江大学, 2021.
- [17] 孔钦翔. 米诺环素在新型隐球菌感染中的作用与机制研究[D]. 安徽 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [18] 周晔, 张恒, 龚霄, 等. 烟曲霉 *ERG3* 基因在米诺环素与唑类药物协同抗烟曲霉中的机制[J]. 菌物学报, 2025, 44(1):96-105.
- [19] 史文娜. 氟康唑和抗菌药物联用对白色念珠菌体外活性与机制研究[D]. 山东 济南:山东大学, 2010.
- [20] SHI W, CHEN Z, CHEN X, *et al.* The combination of minocycline and fluconazole causes synergistic growth inhibition against *Candida albicans*: An *in vitro* interaction of antifungal and antibacterial agents [J]. *FEMS Yeast Res*, 2010, 10(7):885-893.
- [21] BRENNAN - KROHN T, FRIAR L, DITELBERG S, *et al.* Evaluation of the synergistic activity of antibacterial and antifungal drugs against *Candida auris* using an inkjet printer - assisted method [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(10):e0026821. 2021 - 07 - 12 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34252295/>.
- [22] TAN L, SHI H, CHEN M, *et al.* *In vitro* synergistic effect of minocycline combined with antifungals against *Cryptococcus neoformans* [J]. *J Mycol Med*, 2022, 32(1):101227.
- [23] KONG Q, CAO Z, LV N, *et al.* Minocycline and fluconazole have a synergistic effect against *Cryptococcus neoformans* both *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. *Front Microbiol*, 2020, 11:836. 2020 - 05 - 05 [2025 - 11 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

- 32431685/.
- [24] ROSSATO L, LORETO E S, VENTURINI T P, *et al.* *In vitro* interaction of antifungal and antibacterial drugs against *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* before and after capsular induction [J]. *Med Mycol*, 2015, 53(8):885—889.
- [25] GAO L, SUN Y, YUAN M, *et al.* *In vitro* and *in vivo* study on the synergistic effect of minocycline and azoles against pathogenic fungi [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(6):e00290–20. 2020–05–21 [2025–11–05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253207/>.
- [26] YANG F, SUN Y, LU Q. The synergistic effect of minocycline and azole antifungal drugs against *Scedosporium* and *Lomentospora* species [J]. *BMC Microbiol*, 2022, 22(1):21.
- [27] HUGHES C E, HARRIS C, PETERSON L R, *et al.* Enhancement of the *in vitro* activity of amphotericin B against *Aspergillus* spp. by tetracycline analogs [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1984, 26(6):837—840.
- [28] CIRIONI O, GIACOMETTI A, BARCHIESI F, *et al.* *In vitro* activity of rifabutin and albendazole singly and in combination with other clinically used antimicrobial agents against *Pneumocystis carinii* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44(5):653—659.
- [29] CIRIONI O, GIACOMETTI A, BARCHIESI F, *et al.* Inhibition of growth of *Pneumocystis carinii* by lactoferrins alone and in combination with pyrimethamine, clarithromycin and minocycline [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46(4):577—582.
- [30] KURAKADO S, TAKATORI K, SUGITA T. Minocycline inhibits *Candida albicans* budded – to – hyphal – form transition and biofilm formation [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2017, 70(5):490—494.
- [31] DA SILVA C R, SILVEIRA M J C B, SOARES G C, *et al.* Analysis of possible pathways on the mechanism of action of minocycline and doxycycline against strains of *Candida* spp. resistant to fluconazole [J/OL]. *J Med Microbiol*, 2023, 72(10):001759. 2023–10–06 [2025–11–05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37801011/>.
- [32] LI H, ZHANG C, LIU P, *et al.* *In vitro* interactions between fluconazole and minocycline against mixed cultures of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(6):655—661.
- [33] 刘萍. 氟康唑与万古霉素等抗菌药物联用对 CA – SA 混合 BF 的作用及机制研究[D]. 山东 济南:山东大学, 2012.
- [34] 刘萍, 候应龙, 孙淑娟. 联合用药对白色念珠菌 – 金黄色葡萄球菌混合生物膜的作用及其影响因素[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(3):170—175.
- [35] 杨久丽, 孙素梅, 刘书源, 等. 抗菌药物对氟康唑动态抗真菌作用及透过生物膜的影响[J]. 中国执业药师, 2014, 11(4):7—10.
- [36] 徐生林. 两性霉素 B 增强四种四环素系物在体外对白色假丝酵母的抗真菌活力[J]. 国外药学(抗生素分册), 1980, (1):107—108.
- [37] LEW M A, BECKETT K M, LEVIN M J. Combined activity of minocycline and amphotericin B *in vitro* against medically important yeasts [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1978, 14(3):465—469.
- [38] LEW M A, BECKETT K M, LEVIN M J. Antifungal activity of four tetracycline analogues against *Candida albicans in vitro*; Potentiation by amphotericin B [J]. *J Infect Dis*, 1977, 136(2):263—270.
- [39] BAJPAI S K, PATHAK V, SONI B. Minocycline – loaded cellulose nano whiskers/poly (sodium acrylate) composite hydrogel films as wound dressing [J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 79:76—85. 2015–05–02 [2025–11–05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940526/>.
- [40] DE OLIVEIRA L F, JORGE A O, DOS SANTOS S S. *In vitro* minocycline activity on superinfecting microorganisms isolated from chronic periodontitis patients [J]. *Braz Oral Res*, 2006, 20(3):202—206.
- [41] GU W, YU Q, YU C, *et al.* *In vivo* activity of fluconazole/tetracycline combinations in *Galleria mellonella* with resistant *Candida albicans* infection [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 13:74—80. 2017–11–27 [2025–11–05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191612/>.
- [42] 邓群, 刘佳霖, 张红胜, 等. 米诺环素治疗大鼠肺部白念珠菌感染中血浆 β – 葡聚糖变化的探讨[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(5):377—379.
- [43] 邓群, 陈斌, 余旻, 等. 米诺环素对肺部白色假丝酵母菌感染抗菌活性的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(24):3867—3869.
- [44] GRAYBILL J R, MITCHELL L. Treatment of murine cryptococcosis with minocycline and amphotericin B [J]. *Sabouraudia*, 1980, 18(2):137—144.
- [45] SINGH T, THAPLIYAL S, BHATIA S, *et al.* Reconnoitering the transformative journey of minocycline from an antibiotic to an antiepileptic drug [J/OL]. *Life Sci*, 2022, 293:120346. 2022–01–20 [2025–11–05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065989/>.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025–12–01)