

· 资源与鉴定 ·

# 头花蓼内生真菌 *Gibberella intermedia* 抗多重耐药菌 活性成分及其逆转细菌耐药性作用分析

刘俊<sup>1,2</sup>, 张青艳<sup>1,2</sup>, 杨斐玉<sup>3</sup>, 徐国波<sup>1,2</sup>, 周孟<sup>1,2</sup>, 廖尚高<sup>1,2\*</sup>

(1. 贵州医科大学药学院, 贵州贵安新区 550025; 2. 国家苗药工程技术中心, 贵阳 550004;  
3. 贵州医科大学生物与工程学院, 贵州贵安新区 550025)

**[摘要]** 目的:明确头花蓼内生真菌 *Gibberella intermedia* 抗菌活性成分,了解活性成分对临床耐药菌的逆转作用。方法:采用体外抗菌活性导向法及现代分离技术对头花蓼内生真菌 *G. intermedia* 的发酵物进行活性物质分离,并利用现代 MS 和 NMR 等波谱技术鉴定其化合物结构。采用 96 孔板法测试单体化合物对临床耐药菌的抗菌作用以筛选出活性成分,并在无抗菌作用的浓度下评估活性成分最低抑菌浓度(MIC)的影响,了解其逆转耐药菌的作用。结果:从头花蓼内生真菌 *G. intermedia* 的活性组分中分离得到 6 个化合物,分别为镰刀菌酸(1),吡啶-3-乙酸(2),对羟基苯乙酸(3),原儿茶酸(4),邻羟基苯乙酸(5)和对羟基苯甲醛(6)。化合物 2~6 均为从真菌 *G. intermedia* 代谢物中首次分离。化合物 1 对多重耐药大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和奇异变形杆菌的 MIC 分别为 31.3, 125, 62.5 mg·L<sup>-1</sup>。且化合物 1 具有逆转其耐药性的作用,在其 1/8 MIC 的浓度下,能使左氧氟沙星和环丙沙星对临床耐药大肠埃希菌的 MIC 分别降低 4 倍和 2 倍;在其 1/4 MIC 的浓度下,能使左氧氟沙星和环丙沙星对耐药菌奇异变形杆菌的 MIC 分别降低了 2 倍和 4 倍,且对临床耐药金黄色葡萄球菌的 MIC 值均降低了 2 倍。结论:镰刀菌酸为头花蓼内生真菌 *G. intermedia* 抗耐药菌主要活性成分,并对多重耐药菌大肠埃希菌、奇异变形杆菌和金黄色葡萄球菌具有逆转耐药性作用。该研究为治疗多重耐药菌尿路感染和提高喹诺酮类抗生素在尿路感染中的疗效奠定了基础。

**[关键词]** 头花蓼; 内生真菌; 次生代谢产物; 抗耐药菌; 逆转耐药性

**[中图分类号]** O629.9;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)07-0033-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180732

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180111.0851.002.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-12 11:21

## Antibacterial Constituents from Endophytic *Gibberella intermedia* of *Polygonum capitatum* and Their Reversal Effect on Resistance of Multi-resistant Bacteria

LIU Jun<sup>1,2</sup>, ZHANG Qing-yan<sup>1,2</sup>, YANG Fei-yu<sup>3</sup>, XU Guo-bo<sup>1,2</sup>, ZHOU Meng<sup>1,2</sup>, LIAO Shang-gao<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Gui'an New District 550025, China;

2. National Engineering Research Center of Miao's Medicines, Guiyang 550004, China;

3. School of Biology and Engineering, Guizhou Medical University, Gui'an New District 550025, China)

**[Abstract]** **Objective:** To clarify the antimicrobial constituents of endophytic *Gibberella intermedia* from the *Polygonum capitatum* and investigate their reversal effect on the resistance of multi-resistant bacteria. **Method:** The active components of *G. intermedia* were isolated and purified by modern separation techniques on the basis of

**[收稿日期]** 20171030(019)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81560570);贵州省优秀青年科技人才培养对象专项(黔科合人字[2015]32号)

**[第一作者]** 刘俊,在读硕士,从事天然活性成分研究,Tel: 0851-88416164, E-mail: 745150192@qq.com

**[通信作者]** \*廖尚高,博士,教授,从事天然药物化学、中草药药效物质基础及药物开发,Tel: 0851-88416164, E-mail: lshanggao@163.com

bioassay-guided method. Their structures were identified by spectroscopic methods including modern mass spectrometry (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) analysis. The antibacterial activity was tested on a 96-well plate to screen the active antimicrobial constituents, while their reversal effects on the resistance of multi-resistant bacteria were determined by evaluating their effect on the minimum inhibitory concentration (MIC) of the quinolones. **Result:** Six compounds were isolated from the extracted metabolites of *G. intermedia*, and their structures were identified as fusaric acid (**1**), indole-3-acetic acid (**2**), *p*-hydroxyphenylacetic acid (**3**), protocatechuic acid (**4**), *o*-hydroxyphenylacetic acid (**5**), and *p*-hydroxybenzaldehyde (**6**). Compounds **2-6** were isolated from metabolites of *G. intermedia* for the first time. The MICs of compound **1** against clinically resistant *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Proteus mirabilis* were 31.3, 125, and 62.5 mg·L<sup>-1</sup>, respectively. Compound **1** showed the reversal effect on drug resistance. In the presence of 1/8 MIC of compound **1**, the MICs of levofloxacin and ciprofloxacin against the resistant *E. coli* were reduced by 4 and 2 folds respectively. In the presence of 1/4 MIC of compound **1**, the MICs of levofloxacin and ciprofloxacin against the resistant *P. mirabilis* were reduced by 2 and 4 folds respectively, and 2 folds respectively against the resistant *S. aureus*. **Conclusion:** Fusaric acid was the main antimicrobial ingredient of *G. intermedia*, showing reversal effects on the multidrug-resistant *E. coli*, *P. mirabilis* and *S. aureus*. This study laid the foundation for treatment of multi-drug resistant urinary tract infection and improving the treatment efficiency of quinolones in urinary tract infection.

[**Key words**] *Polygonum capitatum*; *Gibberella intermedia*; secondary metabolites; against drug-resistant bacteria; reversal effect

尿路感染是致病菌侵袭尿路的黏膜或者组织而引起的一系列尿路炎症的总称<sup>[1-2]</sup>,是临床上常见的感染性疾病之一,发病率仅次于呼吸道感染<sup>[3-4]</sup>。研究表明大肠埃希菌是尿路感染的主要致病菌(占 75%~95%),其次为变形杆菌、克雷伯杆菌<sup>[2-5]</sup>。目前抗生素(如喹诺酮类、β-内酰胺类等药物)治疗仍为尿路感染的一线治疗方法<sup>[6]</sup>。然而,随着广谱抗生素的不当使用,我国因抗生素滥用导致的耐药问题尤为突出。因此寻找新型治疗耐药菌尿路感染的药物已成为药物研究的热点。

植物内生菌因可产生与宿主代谢产物结构密切相关或具有特殊功效的代谢产物而受到药物学家广泛关注,其代谢产物已成为寻找与植物代谢产物结构与活性相关的重要资源<sup>[7-9]</sup>。头花蓼属于蓼科蓼属多年生草本植物,是贵州道地药材<sup>[10]</sup>。临床上主要用于泌尿系统感染、泌尿结石等的治疗,对急、慢性尿道炎、膀胱炎、肾盂有较好疗效。现代研究表明头花蓼对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、淋球菌以及多重耐药菌等具有非常突出的抗菌活性<sup>[11-12]</sup>。鉴于内生菌与宿主的关系,本课题组开展了头花蓼内生菌的首次分离及其代谢物抗菌活性筛选试验,期待从中找到与头花蓼有相同或功能相似的活性物质。前期研究发现 *Gibberella intermedia* 菌株的代谢物对多重耐药尿路感染菌具有抑制作用,但其抗菌活性物质基础尚不明确。因此本文采用活性跟踪法

对该菌株的代谢物进行分离纯化,并对单体化合物开展抗多重耐药菌活性评估研究,以明确活性目标化合物,为临床治疗尿路感染先导化合物的发现奠定基础。

## 1 材料

**1.1 菌株** 头花蓼采自贵州省贵阳市,经贵州医科大学中药民族药标本馆馆长龙庆德副教授鉴定为头花蓼 *Polygonum capitatum* 的全草。供试内生菌株从头花蓼根茎韧皮部分离得到,经 ITS 法鉴定为 *G. intermedia*(ITS 序列相似性为 99%)。

3 株多重耐药菌株,金黄色葡萄球菌(批号 20151023077),大肠埃希菌(批号 20151027074)和奇异变形杆菌(批号 20151026045)为贵州医科大学附属第一医院检验科馈赠,均为临床分离的多重耐药菌株。

**1.2 试剂** 薄层色谱硅胶 GF<sub>254</sub>,柱色谱硅胶(青岛海洋化工厂);Sephadex LH-20 羟丙基葡聚糖凝胶(瑞士 Pharmacia Biotech 公司);分析级石油醚(60~90℃);乙酸乙酯、丙酮(国药集团化学试剂有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯,北京百灵威科技有限公司);环丙沙星(北京百灵威科技有限公司,批号 250693);乳酸左氧氟沙星(天津药业股份有限公司,批号 20170523);氨苄西林(山东鲁抗医药股份有限公司,批号 151106);MH(A)和 MH(B)培养基(Beijing Solarbio 公司,批号 20161012);96 孔板(Nest Biotech 公司)。

**1.3 仪器** JEOL ECX 400 型核磁共振波谱仪(日本电子株式会社);Bruker Daltonics microTOF-Q II 型质谱仪(德国 Bruker 公司);EL204 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];OSB-2100 型旋转蒸发仪(日本东京理化器械株式会社);三用型紫外线分析仪(上海顾村电光仪器);BioTek Instruments, Inc ELX808 型全自动酶标仪,ZWY-211B 型恒温震荡培养器(上海智城分析仪器制造有限公司);DH-600A 型电热恒温培养箱(北京中兴伟业仪器有限公司);LDZX-75KBS 型高压蒸气灭菌锅(上海申安医疗器械厂)。

## 2 方法

**2.1 发酵** 一级种子发酵:在无菌室中将斜面上的菌种接种到已灭菌的液体培养基中,于恒温箱中培养 3 d。二级发酵:将一级种子按 10% 的接种量均匀地接种到已灭菌的固体培养基上,将其放在培养箱中 28 ℃ 恒温培养 29 d。

**2.2 活性跟踪分离** 取 *G. intermedia* 固态发酵物 10.0 kg,室温下用乙酸乙酯浸提 3 次,每次 2 d。所得提取液用纱布过滤,合并滤液,减压浓缩,得总浸膏(54.8 g)。将总浸膏用石油醚-丙酮(1:0, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0:1)硅胶柱色谱,得 6 个馏分 A(27.5 g),B(1.5 g),C(90.5 mg),D(70.6 mg),E(80.2 mg)和 F(56.8 mg)。6 个部分经体外抗菌活性测试,组分 B 具有抗菌活性( $c = 50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),组分 A, C ~ F 均无活性( $c > 50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),因此,本实验仅对 B 段化学成分进行研究。

馏分 B 经 Sephadex LH-20(甲醇)洗脱,合并,得到 B1 和 B2 二个馏分,馏分 B1 经 HPLC(乙腈-水 23:77)得到化合物 1(130.6 mg),化合物 2(50.5 mg)和 B1a(530 mg);B1a 经 HPLC(30% 甲醇)得到化合物 3(67.2 mg)和化合物 4(32 mg);馏分 B2 经 HPLC(乙腈-水 50:50)得到化合物 5(6.7 mg)和化合物 6(9.2 mg)。

**2.3 体外抗菌实验** 将复苏后的实验菌株用接种针挑取一环接种在 MH(B)培养基中,37 ℃ 培养 18 h,麦氏比浊法调节菌液的最终浓度为  $(0.8 \sim 1.2) \times 10^6 \text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。将组分和单体化合物用 5% DMSO 无菌水溶液分别配制成  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的储备液,用无菌蒸馏水二倍稀释所需浓度。

参考美国临床实验室标准委员会(CLSI 2015)标准,用牛津杯法检测 *G. intermedia* 代谢物组分的抗菌活性,采用 96 孔板法检测单体化合物的最低抑菌浓度(MIC)值,并用涂布平板法考察样品对细菌

的最低杀菌浓度(MBC)值<sup>[13]</sup>。氨苄西林为阳性对照,5% DMSO 无菌水溶液为阴性对照。每次实验重复 3 次。

**2.4 逆转耐药菌耐药性实验** 参考文献方法<sup>[14-15]</sup>,用 96 孔板法测定受试样品对耐药菌株的最低抑菌浓度(MIC),然后将样品浓度按二倍稀释法稀释标记为  $1/2 \text{ MIC}_{\text{样}}$ ,  $1/4 \text{ MIC}_{\text{样}}$ ,  $1/8 \text{ MIC}_{\text{样}}$ ,  $1/16 \text{ MIC}_{\text{样}}$  等多个不显示抗菌作用的浓度。将各浓度梯度的样品分别与不同的耐药菌株共培养过夜。用 96 孔板测定抗菌药物对耐药菌株的 MIC,然后将抗菌药物按二倍稀释法将  $\text{MIC}_{\text{药}}$  稀释成  $1/2 \text{ MIC}_{\text{药}}$ ,  $1/4 \text{ MIC}_{\text{药}}$ ,  $1/8 \text{ MIC}_{\text{药}}$  和  $1/16 \text{ MIC}_{\text{药}}$ 。用 96 孔板法测定受试样品在不具抗菌作用的浓度下,抗生素对临床耐药菌的 MIC。以不经逆转处理菌株作为阴性对照实验,寻找具有逆转耐药菌耐药性作用的最佳浓度。每组实验重复 3 次。

## 3 结果与分析

**3.1 活性化合物的鉴定** 化合物 1 无色针状结晶;HR-ESI-MS  $m/z$  180.245 1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,分子式为  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 。<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.52(1H, br s), 8.17(1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 2.72(2H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 1.65(2H, m), 1.37(2H, m), 0.94(3H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ );<sup>13</sup>C-NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 164.9(C-11), 148.0(C-6), 144.2(C-2), 143.4(C-5), 138.4(C-4), 124.0(C-3), 33.0(C-7), 32.8(C-8), 22.3(C-9), 13.9(C-10)。以上数据与文献[16]中镰刀菌酸(fusaric acid)的相关数据一致。

化合物 2 无色针状晶体;HR-ESI-MS  $m/z$  176.215 3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,分子式为  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ 。<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.51(1H, dd,  $J = 7.6, 1.0 \text{ Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J = 7.6, 1.0 \text{ Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.07(1H, ddd,  $J = 8.6, 7.6, 1.0 \text{ Hz}$ ), 6.99(1H, ddd,  $J = 8.6, 7.6, 1.0 \text{ Hz}$ ), 3.69(2H, s);<sup>13</sup>C-NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 175.2(C-11), 136.7(C-9), 127.3(C-4), 123.3(C-2), 121.1(C-7), 118.4(C-6), 118.1(C-5), 110.9(C-8), 107.6(C-3), 30.7(C-10)。以上数据与文献[17]中吡啶-3-乙酸的相关数据一致。

化合物 3 无色针晶;HR-ESI-MS  $m/z$  153.221 2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,分子式为  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ 。<sup>1</sup>H-NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.02(2H, br d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 6.71(2H, br d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 3.45(2H, s);<sup>13</sup>C-NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 174.6(C-8),

155.9 (C-4), 129.9 (C-2, 6), 124.9 (C-1), 114.8 (C-3, 5), 40.3 (C-7)。以上数据与文献[18]中对羟基苯乙酸的相关数据一致。

**化合物 4** 无色粉末; HR-ESI-MS  $m/z$  155.214 5  $[M + H]^+$ , 分子式为  $C_7H_6O_4$ 。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.41 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$ , 100 MHz)  $\delta$ : 169.0 (C-7), 150.2 (C-4), 144.7 (C-3), 122.6 (C-2), 121.8 (C-5), 116.4 (C-6), 114.4 (C-1)。以上数据与文献[19]中原儿茶酸的相关数据一致。

**化合物 5** 淡黄色粉末; HR-ESI-MS  $m/z$  153.211 3  $[M + H]^+$ , 分子式为  $C_8H_8O_3$ 。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.01 ~ 7.10 (2H), 6.71 ~ 6.77 (2H), 3.58 (2H, s);  $^{13}C$ -NMR ( $CD_3OD$ , 100 MHz)  $\delta$ : 174.9 (C-8), 155.4 (C-6), 130.7 (C-2), 127.9 (C-4), 121.5 (C-1), 119.1 (C-3), 114.6 (C-5), 35.3 (C-7)。以上数据与文献[20]中邻羟基苯乙酸的相关数据一致。

**化合物 6** 白色方晶; HR-ESI-MS  $m/z$  123.212 4  $[M + H]^+$ , 分子式为  $C_7H_6O_2$ 。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6.92 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 9.84 (1H, s);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 191.3 (C-7), 161.6 (C-4), 132.6 (C-2, 6), 129.9 (C-1), 116.1 (C-3, 5)。以上数据与文献[21]中对羟基苯甲醛的相关数据一致。

**3.2 体外抗菌实验 牛津杯法测试 *G. intermedia* 次生代谢物 B 段**( $c 50 g \cdot L^{-1}$ )对多重耐药大肠埃希菌、多重耐药金黄色葡萄球菌和多重耐药奇异变形杆菌的抑菌圈大小分别为 ( $20 \pm 0.27$ ), ( $20 \pm 0.38$ ) 和 ( $21 \pm 0.29$ ) mm。A, C ~ F 段 ( $MIC > 50 g \cdot L^{-1}$ )均无抗菌活性。活性组分 B 段经分离纯化得到 6 个化合物。体外抗耐药菌活性的 MIC 和 MBC 见表 1。结果表明, 化合物 1 (fusaric acid, FA) 有较好的抗菌活性, 化合物 2 ~ 6 均无抗菌活性 ( $MIC > 2.5 g \cdot L^{-1}$ )。

表 1 Fusaric acid 对 3 株耐药菌的 MIC 和 MBC

Table 1 MIC and MBC of fusaric acid against three resistant bacteria  $mg \cdot L^{-1}$

组别	大肠埃希菌		金黄色葡萄球菌		奇异变形杆菌	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
FA	31.3	62.5	125.0	250.0	62.5	125.0
氨苄西林	31.3	62.5	15.6	31.3	15.6	31.3
阴性对照	-	-	-	-	-	-

**3.3 逆转耐药菌耐药性实验** 左氧氟沙星(环丙沙星)对耐药大肠埃希菌、奇异变形杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 分别是 8 (4), 4 (8) 和 4(4)  $mg \cdot L^{-1}$ 。当二药合用时, FA 能明显降低抗生素的 MIC, 提示其有明显的逆转耐药菌耐药性的作用。FA 在  $1/4 MIC_{FA}$  的浓度 ( $c = 7.8 mg \cdot L^{-1}$ ) 下能逆转多药耐药菌奇异变形杆菌和金黄色葡萄球菌的耐药性, 使左氧氟沙星和环丙沙星对耐药菌奇异变形杆菌的 MIC 分别降低了 2 倍和 4 倍, 而对耐药菌金黄色葡萄球菌的 MIC 值均降低了 2 倍。在  $1/8 MIC_{FA}$  的浓度 ( $c 3.9 mg \cdot L^{-1}$ ) 下能逆转多药耐药菌大肠埃希菌的耐药性, 使左氧氟沙星和环丙沙星对耐药菌大肠埃希菌的 MIC 分别降低了 4 倍和 2 倍。可见, FA 对奇异变形杆菌和金黄色葡萄球菌的最佳逆转浓度为  $1/4 MIC_{FA}$ , 对大肠埃希菌最佳逆转浓度为  $1/8 MIC_{FA}$ 。见表 2。

表 2 Fusaric acid 逆转耐药菌耐药性对抗生素 MIC 的影响

Table 2 Effect of fusaric acid on MIC of antibiotics against resistant bacteria drugs  $mg \cdot L^{-1}$

FA 浓度	大肠埃希菌		奇异变形杆菌		金黄色葡萄球菌	
	左氧氟沙星	环丙沙星	左氧氟沙星	环丙沙星	左氧氟沙星	环丙沙星
$1/2 MIC_{FA}$	2	2	2	4	2	2
$1/4 MIC_{FA}$	2	2	2	2	2	2
$1/8 MIC_{FA}$	2	2	4	8	4	4
$1/16 MIC_{FA}$	8	4	4	8	4	4
空白	8	4	4	8	4	4

#### 4 讨论与总结

现阶段抗生素仍是尿路感染用的主要治疗手段之一, 但由于其广泛滥用, 导致病原菌对  $\beta$ -内酰胺类和喹诺酮类药物的耐药性也越来越强。因此寻找新型治疗尿路感染的药物迫在眉睫。内生菌是发现新型抗生素的重要途径之一<sup>[22]</sup>。头花蓼为贵州苗药, 现代研究表明其具有良好的治疗尿路感染的作用, 因此从头花蓼药材中寻找和分离内生菌是发现新型抗生素治疗尿路感染疾病的一种重要途径。经前期实验筛选, 发现 *G. intermedia* 具有良好的抗多重耐药菌的作用, 并明确 FA 是其重要的药效物质。

喹诺酮类抗菌药(如左氧氟沙星和环丙沙星)是目前仅次于头孢菌素类药物的第二大类抗感染治疗药物, 广泛用于治疗细菌感染引起的系统性疾病<sup>[23]</sup>。本实验首次发现 FA 不仅对尿路感染多重耐药菌大肠埃希菌、奇异变形杆菌和金黄色葡萄球菌

具有抗菌作用,同时能够明显逆转耐药菌对喹诺酮类抗生素的耐药性,显著降低喹诺酮类药物的MIC,是喹诺酮类药物的强效增敏剂。为临床上使用抗菌药物中降低喹诺酮类药物的用量,降低耐药菌对抗菌药物的敏感性方面提供了很好的借鉴作用。

研究表明,从贵州苗药头花蓼首次分离获得具有抗多重耐药菌株 *G. intermedia*, 并发现其药效物质FA及其逆转耐药菌耐药性作用。但目前其逆转耐药菌耐药性机制尚不明确,有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Moore K, Spence K. Urinary tract infection [J]. Hosp Med Clin, 2014, 3 (1): e93-e110.

[2] WANG A, Nizran P, Malone M A, et al. Urinary tract infections [M]. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2013:687-706.

[3] 赵占正. 老年人泌尿系感染的研究进展 [D]. 郑州: 郑州大学, 2004.

[4] Fihn S D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women [J]. N Engl J Med, 2003, 349 (3): 259-266.

[5] Echols R M, Tosiello R L, Haverstock D C, et al. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29 (1): 113-119.

[6] Glover M, Moreira C G, Sperandio V, et al. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women [J]. Urol Sci, 2014, 25(1): 1-8.

[7] Devi S I, Momota P. Plant-endophyte interaction and its unrelenting contribution towards plant health [M]. New Delhi: Springer India, 2015:147-162.

[8] Cynthia M, Ricardo M, José A P, et al. Antimicrobial activity of endophytic fungi from olive tree leaves [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2017, 33(3): 46-53.

[9] Ruby E J, Bhavna V M, Raghunath T M. A review: natural products from plant associated endophytic fungi [J]. J Microbiol Biotech Res, 2011, 1 (2): 21-32.

[10] 贵州省药品监督管理局. 贵州省中药材、民族药材质量标准 [M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2003: 147.

[11] 徐英春, 张小江, 谢秀丽, 等. 热淋清颗粒对淋病奈瑟球菌体外抑菌活性的研究 [J]. 临床泌尿外科杂志,

2001, 16 (6): 287.

[12] 刘瑜新, 宋晓勇, 康文艺, 等. 头花蓼对多重耐药金黄色葡萄球菌抗菌作用研究 [J]. 中成药, 2014, 36 (9): 1817-1821.

[13] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. M100-S25; CLSI, 2015.

[14] 潘杰, 苗霞, 刘启波, 等. 12种中药配方颗粒体外逆转临床常见细菌耐药性分析 [J]. 检验医学, 2016, 31 (6): 503-508.

[15] 芦亚君, 程宁. 3种中药方剂对大肠埃希菌超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的抑制作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30 (13): 1097-1100.

[16] 胡晓兰, 徐文峰, 卢轩, 等. 植物内生真菌 *Fusarium* sp. LC-1 次级代谢产物的研究 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48 (1): 17-21.

[17] Evidente A, Iacobellis N S, Sisto A. Isolation of indole-3-acetic acid methyl ester, a metabolite of indole-3-acetic acid from *Pseudomonas amygdale* [J]. Experientia, 1993, 49 (2): 182-183.

[18] 王艳颖, 罗都强, 师宝忠, 等. 番石榴叶内生真菌 *Pestalotiopsis zonata* 次级代谢产物的研究 [J]. 中成药, 2011, 33 (5): 857-859.

[19] 袁红娥, 周兴栋, 孟令杰, 等. 鸭跖草的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (19): 3304-3308.

[20] YAO H M, WANG G, LIU Y P, et al. Phenolic acids isolated from the fungus *Schizophyllum commune* exert analgesic activity by inhibiting voltage-gated sodium channels [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14 (9): 661-670.

[21] 刘振丽, 李林福, 巢志茂, 等. 何首乌炮制后化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21 (2): 239-241, 248.

[22] Kumar S, Aharwal R P, Shukla H, et al. Endophytic fungi: as a source of antimicrobials bioactive compounds [J]. World J Phar Pharmac Sci, 2014, 3 (2): 1179-1197.

[23] 李宵宁, 柴芸. 喹诺酮类抗菌药的作用机制及耐药机制研究进展 [J]. 国外医药·抗生素分册, 2015, 36 (3): 97-102.

[责任编辑 邹晓翠]