

中药治疗耐药菌感染作用机制研究进展

贾丽阳¹, 邓冬¹, 孙丽华¹, 卜建宏², 陈振翼³, 叶苗青⁴, 张文¹, 方邦江^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 上海市中医医院, 上海 200071;
3. 河南省中医院, 郑州 450002; 4. 陕西省中医院, 西安 710000)

[摘要] 青霉素的发现有效控制了革兰氏阳性菌引起的感染, 随后抗菌药物的研发进入了黄金时代, 并对人类健康产生了巨大贡献。然而, 随着近年来世界各国抗生素使用率的不断增高, 病原菌为确保生存优势, 驱动基因突变获得耐药性, 并促使耐药基因转移传播, 造成耐药菌发生率急剧增加。此外, 目前新型抗菌素的研发速度远不及耐药菌的增加及传播速度, 使得耐药危机愈发严重, 并成为全球社会面临的重大威胁之一。与同类非耐药细菌感染相比, 耐药菌感染呈现复杂性、难治性等特点, 使患者面临更差的临床转归以及更高的死亡风险, 给临床工作带来了严峻挑战。如果细菌耐药趋势未得到控制, 将陷入无药可用的危机, 因此亟需寻找有效替代手段对抗细菌的耐药性, 减少耐药菌感染带来的危害。中药治疗感染性疾病有独特的优势, 与现代抗菌药物相比, 具有来源广、活性成分丰富、不易产生耐药性等特点, 可能是筛选研发新型抗感染药物的重要来源, 因而开发利用中药解决耐药菌感染问题大有可为。该文将从中药通过干扰耐药菌生化代谢以直接抑制或杀灭耐药菌、改善细菌耐药性以间接抑菌杀菌、维护机体平衡以整体调节治疗耐药菌感染等方面对近年来相关研究作一综述, 以为指导临床用药及中药新药研发提供参考。

[关键词] 中药; 抗菌; 细菌耐药性; 耐药菌感染

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)16-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201624

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200619.1022.003.html>

[网络出版日期] 2020-6-19 12:10

Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treating Drug-resistant Bacterial Infection

JIA Li-yang¹, DENG Dong¹, SUN Li-hua¹, BU Jian-hong², CHEN Zhen-yi³, YE Miao-qing⁴,

ZHANG Wen¹, FANG Bang-jiang^{1*}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200032, China;

2. Shanghai Hospital of TCM, Shanghai 200071, China; 3. Henan Province Hospital of TCM,

Zhengzhou 450002, China; 4. Shanxi Province Hospital of TCM, Xi'an 710000, China)

[Abstract] The discovery of penicillin has effectively controlled the infection caused by Gram-positive bacteria. Afterwards, the research and development of antibacterial drugs has entered the golden age, and made a great contribution to human health. However, in recent years, with the increasing use of antibiotics around the world, pathogenic bacteria drive gene mutation to obtain drug resistance to ensure its survival advantage, and promote the transfer of drug-resistant genes, resulting in a sharp increase of drug-resistant bacteria. In addition, the current development speed of new antibiotics is far slower than the growth and spread speed of drug-resistant

[收稿日期] 20200609(029)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1705900);上海市卫生计生系统重要薄弱学科(急诊与危重病学)(2016ZB0207);上海市科学技术委员会科技计划项目(18401971600,19401933300);上海市中医特色诊疗技术提升建设项目(zyjx-2017001);上海市临床重点专科项目(shslczdk04401)

[第一作者] 贾丽阳,在读博士,从事中西医结合治疗脑血管疾病的研究,E-mail:jialiyangjly@163.com

[通信作者] *方邦江,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合治疗脑血管疾病、中药减少/替代抗生素治疗的研究,Tel: 021-64385700-3302,E-mail:fangbj@163.com

bacteria, which makes the drug-resistant crisis more serious and becomes one of the biggest threats to the global community. Compared with the same type of bacterial infection, drug-resistant bacterial infection has the characteristics of complexity and refractoriness, which causes worse clinical outcome and higher risk of death in patients, and brings severe challenges to clinical work. If the trend of bacterial drug resistance is not controlled, the crisis of no drug available will come. Therefore, it is urgent to explore effective alternative means to fight against bacterial drug resistance and reduce the harm of drug-resistant bacterial infection. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of infectious diseases. Compared with modern antibacterial drugs, it has the characteristics of wide sources, rich active ingredients, and is not easy to produce drug resistance. It may be an important source for screening and developing new anti-infective drugs. Therefore, it is promising to develop and utilize TCM to solve the problem of drug-resistant bacteria infection. This paper will review relevant studies in recent years in terms of interfering with the biochemical metabolism of drug-resistant bacteria to directly inhibit or kill drug-resistant bacteria, improving bacterial drug resistance to indirectly inhibit bacteria and kill bacteria, and maintaining the balance of the body and regulating the treatment of drug-resistant bacteria infection as a whole, so as to provide references for guiding clinical medication and research and development of new traditional Chinese medicines.

[Key words] traditional Chinese medicine; antibacterial; bacterial resistance; drug-resistant bacterial infection

随着世界各国抗生素使用率不断增高^[1],耐药菌被加速催生,世界卫生组织(WHO)已将细菌耐药列为重大公共卫生问题,并呼吁全球共同采取行动遏制细菌耐药^[2]。与非耐药同类细菌感染相比,耐药菌感染呈现复杂性、难治性等特点,使患者面临更差的临床转归和更高的死亡风险^[3]。据统计,全球每年至少约有70万人死于耐药性疾病,如果不采取措施,到2050年这一数字可能会升至1 000万人^[4]。此外,耐药菌感染消耗更多的医疗资源,危害人类健康的同时也给世界各国带来了经济负担^[5]。然而新型抗菌药物的研发难度大、速度慢^[6],已进入后抗生素时代^[7],如果细菌耐药趋势无法得到有效控制,曾经容易治疗的感染性疾病将再次变得致命。因此亟需寻找有效的替代手段治疗耐药菌感染,减少其带来的危害。中药治疗感染性疾病有独特的优势,与现代抗菌药物相比,中药来源广、活性成分丰富、不易产生耐药性^[8],将会是筛选研发新型抗感染药物的重要来源^[9]。中药及其复方不仅能直接抑杀耐药菌,改善细菌耐药性以间接抑菌杀菌,还能整体调节以提高机体抗病能力,通过多靶点、多种途径发挥祛邪扶正作用,在耐药菌感染的治疗中发挥了重要作用。

1 通过干扰耐药菌生化代谢,直接抗菌治疗耐药菌感染

中药治疗感染性疾病历史悠久,现代研究提示许多中药有抑菌杀菌作用^[10],可通过影响耐药菌细

胞壁、改变耐药菌细胞膜通透性、抑制耐药菌蛋白质合成、阻碍耐药菌核酸和叶酸合成等途径,最终使耐药菌生化代谢过程被干扰,引起其结构及功能异常,失去正常生长繁殖能力,达到直接抑制或杀灭耐药菌的效果。

1.1 影响细胞壁结构 细菌细胞壁位于胞体最外层,是维持其细胞外形的坚韧结构,起保护作用。刘凤等^[11]在透射电镜下观察了经石榴皮提取物鞣质作用后耐药鲍曼不动杆菌的超微结构,发现存在细胞壁结构破损、菌体塌陷、细胞融合成团等现象;郭海涛^[12]观察到榆栲散(地榆、栀子、大黄)水煮液可破坏产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠杆菌的细胞壁,并与浓度呈正相关;刘明^[13]通过透射电镜与扫描电镜发现大黄素可破坏耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)细胞壁结构,并认为大黄素是通过降低MRSA细胞膜流动性,进而影响细胞壁合成,使其胞体内容物溢出而死亡。以上研究表明,中药可通过破坏耐药菌细胞壁或抑制其合成,导致其细胞肿胀、变形、破裂而死亡,直接达到抗耐药菌目的。

1.2 改变细胞膜通透性 细菌细胞膜外侧紧贴细胞壁,有选择渗透性,控制细胞与外界物质交换,为细胞提供相对稳定的内环境,起屏障作用,并可执行许多重要代谢功能。郭静^[14]发现桑白皮部分活性成分 sanggenon N, sanggenon I, mulberrofuran G 对MRSA有良好杀菌效果,并通过相关实验推测其

主要作用靶点为细菌细胞膜;甘盈盈等^[15]用芳香植物挥发油的主要化学成分香芹酚处理MRSA后,其菌悬液电导率及DNA外渗量显著增加,表明香芹酚可通过改变MRSA细胞膜渗透性发挥抗菌活性;钱卫东等^[16]通过测定菌悬液中可溶性蛋白、核酸含量以及电导率变化,发现丁香酚可改变多耐药大肠杆菌细胞膜通透性,有较强的抑菌作用。综上所述,中药可通过改变耐药菌细胞膜通透性,造成耐药菌内的蛋白质、核酸等外漏造成细菌死亡,直接发挥抗耐药菌作用。

1.3 抑制蛋白质合成 蛋白质是耐药菌的必要组成部分,是其生命活动的物质基础,因而抑制耐药菌蛋白质合成可直接达到抑制或杀灭耐药菌目的。陈鹏举^[17]发现经穿黄散(穿心莲、黄芩、野菊花)水煮液处理后,产ESBLs大肠埃希菌的SDS-PAGE电泳结果与对照组相比差异显著,证明了穿黄散能够明显降低菌体内总蛋白含量,抑制其蛋白质正常代谢而具有抑菌作用;孙燕杰^[18]也通过SDS-PAGE电泳实验发现马齿苋水提物及醇提物均可抑制产ESBLs大肠埃希菌胞内蛋白的合成,具有直接抗菌效果。

1.4 阻碍叶酸及核酸合成 叶酸是核酸合成的前体物质,核酸主要负责遗传信息的携带和传递,对生命活动起着重要的决定作用。阻碍耐药菌叶酸及核酸代谢,将导致细菌生长繁殖不能进行,直接使耐药菌被抑制或杀灭。如广藿香酮能明显抑制核酸的生物合成,阻滞MRSA于S期,对其表现出较好的抑菌活性^[19];陈禹先等^[20]测定了经黄芩素作用后MRSA拓扑异构酶活性及限制性酶切图谱的变化,推测黄芩素对MRSA显著的抑菌活性机制可能是通过与DNA发生嵌入作用,抑制DNA拓扑异构酶的活性,使DNA不能进行正常的复制与转录,最终引起菌体的生长和繁殖被抑制,显现出了直接抑菌作用。

2 通过改善细菌耐药性,间接抗菌治疗耐药菌感染

细菌耐药性是指细菌对抗菌药物的相对抵抗性。研究表明中药与抗生素联合治疗感染性疾病有良好的协同作用^[21]。面对耐药菌,某些中药自身不具备抑菌杀菌作用,或抑菌杀菌效果微弱,却可通过抑制灭活酶活性、增加细菌外膜通透性、抑制外排泵系统、影响生物被膜、调控耐药基因表达或转移等途径改善甚至逆转细菌耐药性^[22],恢复耐药菌对联合应用的抗菌药物敏感性,间接达到抗菌

效果。

2.1 抑制灭活酶活性 灭活酶是细菌产生的具有降低或破坏抗菌药物活性的某种酶,是促生细菌耐药性的主要机制之一,常见的灭活酶有 β -内酰胺酶、氨基糖苷类钝化酶、氯霉素乙酰转移酶、金属酶等。研究证实黄芩素可抑制MRSA青霉素酶及青霉素敏感蛋白PBP3的活性,阻止阿莫西林失活,有协同抗菌效应^[23];另有研究表明 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苦参碱、香紫苏醇、芦荟大黄素对大肠埃希菌产生的 β -内酰胺酶的抑制作用均不亚于克拉维酸,增敏效果明显^[24];芦亚君等^[25]通过酶活性及含量测定实验,验证了三黄汤、黄连解毒汤、五味消毒饮及三黄汤拆方均能抑制ESBLs的活性和表达,降低了产ESBLs大肠埃希菌的耐药性。由此可见,中药可通过抑制灭活酶活性,改善细菌耐药性,间接达到抗耐药菌目的。

2.2 增加细菌外膜通透性 细菌外膜不同于细胞膜,其是革兰氏阴性菌细胞壁的组成部分,是一层特殊脂质双分子层,能阻碍疏水性抗菌药进入菌体,其透性与耐药性密切相关^[26]。在细菌外膜上,有一类孔道蛋白,允许物质非特异性地通过细菌外膜,研究发现外膜蛋白OmpF的缺失会导致产ESBLs大肠埃希菌外膜通透性降低,阻止抗生素到达其胞内作用靶位发挥抗菌效能,使其耐药性增加,中药复方清热颗粒原液联合舒普深(头孢哌酮舒巴坦)能增加其外膜蛋白OmpF的含量,从而增加其外膜通透性,使其耐药性下降,最终协同化学抗生素发挥抗菌作用^[27]。

2.3 抑制外排泵系统 外排泵系统是存在于细菌细胞膜上具有外排功能的一种跨膜蛋白质。外排泵基因易被抗生素诱导而过度表达^[28],使进入细菌体内的大部分抗菌药物被泵出胞外,这是细菌多重耐药的重要机制之一^[29]。mdfA质子泵是一种广谱外排泵基因,实验发现低浓度的黄连素可消除多耐药鲍氏不动杆菌的mdfA质子泵,对逆转其耐药性有一定作用^[30];另有研究表明外排泵AcrAB-TolC的表达可促使大肠埃希菌外排药物及形成生物膜,而苦参碱能使其表达下调,恢复多耐药大肠埃希菌对抗生素的敏感性^[31];此外,黄芩提取物^[32]、连翘水煎剂^[33]分别可抑制耐药金黄色葡萄球菌及鲍氏不动杆菌的外排泵系统,改善细菌耐药性。

2.4 影响细菌生物被膜 生物被膜(BF)是指微生物菌落为适应周围生存环境,吸附于机体黏膜或植入性生物医学材料表面,自身分泌多糖蛋白复合物

使细菌相互粘连、聚集、缠绕形成的三维膜状结构^[34]。由于多糖蛋白复合物的保护作用,膜内细菌比浮游状态细菌更能逃逸抗菌药物的杀伤作用及宿主的免疫作用,导致抗菌药物难以发挥作用,促使耐药发生。另外,细菌BF与群体感应(QS)密切相关,QS系统可根据细菌族群密度进行信息交流传递,调控细菌毒力,BF等基因表达。有研究证实,川贝母^[35]可抑制多耐药大肠埃希菌BF形成;人参皂苷Rh₂^[36]、黄芩素^[37]、地榆醇提取物^[38]可通过抑制金黄色葡萄球菌icaA等黏附相关基因的表达而抑制其BF形成;诃子水提取物^[39]、蒲公英水提取物^[40]以及>1倍MIC质量浓度的冬凌草提取物^[41]对金黄色葡萄球菌BF形成也有抑制作用,并且后两者对其成熟BF还有较明显的清除作用;再有小豆蔻明^[42]、小檗碱^[43]、穿心莲内酯^[44]可通过下调铜绿假单胞菌QS系统lasR, rhlR mRNA表达,从而抑制其BF形成;青蒿琥酯^[45]、桑螵蛸脂类提取物^[46]、黄芪及穿心莲^[47]亦对铜绿假单胞菌均有抗生物膜作用。以上研究表明,中药可通过抑制BF形成,破坏成熟BF,抑制QS及其在BF中的表型变化来降低BF对抗菌药物的抵抗作用^[48],使抗菌药物充分发挥效能。

2.5 调控耐药基因表达或转移 细菌通过耐药基因突变、转移等方式能够使其耐药性快速变迁,这在临床耐药现象中占有重要地位。中药可通过调控耐药基因,抑制其表达或转移,从而减少耐药菌产生,利于原有抗菌药物发挥效能,间接达到抑菌杀菌效果。陶飞^[49]通过对抽提到的细菌DNA进行浓度测定及耐药基因检测发现苦参提取物、双花连翘提取物、黄芩苷、硫酸黄连素、天蚕素对肺炎克雷伯菌aac(3)-II耐药基因以及粪肠球菌erm(B)耐药基因的表达在24 h内有抑制作用;陈娇^[50]通过耐药基因结合传递实验发现五倍子能够抑制多耐药鲍曼不动杆菌质粒的传递,抑菌效果明显;宁官保等^[51]通过耐药性消除试验发现黄连及双黄连口服液可造成大肠埃希菌6 670和210 bp两条质粒带消失,对大肠埃希菌耐药性有不同程度的清除效果;管翠萍等^[52]通过荧光定时定量聚合酶链式反应检测到黄芩作用于MRSA 20 h,其主要耐药基因mecA表达下调并恢复了对抗菌药物的相对敏感性。

3 通过维护机体平衡,多途径治疗耐药菌感染

中药富含多种活性成分,且可协同配伍,因此能够从多途径发挥作用,不仅可直接或间接抑菌杀菌,还能抑制炎症损伤、影响免疫应答、改善菌群紊乱,从整体维护调节机体平衡,综合治疗耐药菌

感染。

3.1 抑制炎症反应 病原体感染、外伤等各种损伤因子均可引发炎症,许多中药在抗菌的同时还能抑制炎症反应的发生、扩大及损伤。有研究显示小檗碱有较强的抗菌能力,在体外对MRSA的抗菌效果优于苯唑西林和阿奇霉素,弱于替考拉宁、利奈唑胺和万古霉素,相似于亚胺培南,并通过小鼠皮肤脓肿炎症模型证明了小檗碱在体内有抗炎作用,可降低炎症损伤^[53];百里香提取物对耐药金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等也有一定抗菌活性,同时不仅无遗传毒性,还能降低白细胞介素(IL)-1 β ,肿瘤坏死因子(TNF)- α 含量发挥抗炎作用^[54];大黄素在体内外均已被证实有较显著的抗耐药菌作用^[13],另有学者研究了其对炎症因子表达相关信号通路p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的影响,发现大黄素可抑制此通路活化,从而减轻肺炎链球菌肺炎小鼠肺组织的炎症反应^[55];此外,杨钧等^[56]先后证明复方清热颗粒剂(败酱草、蒲公英、半枝莲等)可抑制耐药肺炎克雷伯杆菌产ESBLs酶,不仅可协同抗菌,还可降低急性耐药菌感染动物体温、呼吸频率、血浆内毒素和促炎因子含量,减轻模型动物器官组织损伤,降低病死率^[57]。

3.2 影响免疫应答 中药可促进免疫器官增殖、分化、发育及产生免疫应答。有研究证明改良三黄汤(黄柏、黄连、黄芩等)在体外对多耐药大肠埃希菌有较强的抑制作用,还能促进感染小鼠免疫器官发育,调节免疫^[58];中药朱砂七在体外对金黄色葡萄球菌的耐药性也呈现出较好的拮抗作用,进一步研究发现这可能是通过激发机体固有免疫并抑制其下游的炎症因子来实现的^[59];另有实验表明芪归银汤(黄芪、当归、金银花、青蒿、虎杖)能够降低多耐药铜绿假单胞菌感染大鼠血清IL-1 β 含量,减轻炎症反应,并可通过刺激耐药蛋白VIM-1,SPM-1和TEM-1产生保护性抗体,提高免疫应答,有良好的抗感染作用^[60]。

3.3 改善肠道菌群紊乱 人体寄宿的微生物数量高达百万亿之多,其中肠道微生物最丰富^[61],肠道菌群大多无害或者有益,与机体相互作用形成一个复杂的微生态系统,可形成屏障抵御病原菌入侵,保护和促进肠上皮细胞发育,是维持人体健康的重要因素^[62]。抗生素在抑菌杀菌的同时会损害有益菌群或使其产生耐药性,导致菌群失衡,影响机体抗病能力及抗感染效果,引发各种疾病^[63]。中药可通过促进有益菌生长、抑制致病菌生长、调控肠道

菌群代谢等途径改善菌群紊乱,调节机体健康。例如黄连解毒汤在体外对多耐药革兰阳性球菌的抑菌作用已被证实^[64],但为了研究其对肠道菌群及肠壁组织是否具有类抗生素破坏作用,以不同剂量黄连解毒汤灌胃处理小鼠后,发现低剂量用药可调节小鼠肠道菌群,维持益生菌数量,减少条件致病菌数量,且对肠壁组织无损伤^[65];此外,金银花、蒲公英不仅有抗耐药菌活性^[66],对小鼠肠道菌群失调也有改善作用^[67-68]。

4 小结与展望

众所周知,细菌的致病力不能决定感染性疾病发展的全过程,机体的抗病能力在治疗过程应被同等重视。目前临床治疗耐药菌感染的主要药物是抗生素,但面对细菌耐药性,其作用有限甚或无效。此外,根据药敏结果选择的抗菌药物也无法在抗菌效果与不良反应之间进行充分的平衡,还会影响机体的抗病能力。因此在治疗耐药菌所致感染性疾病的过程中,应始终注意细菌、药物、机体三者之间的相互关系,兼顾而不失衡。中医药有丰富的临床实践及完整的理论体系,可指导中药通过直接抗菌、协同抗菌、维护机体平衡等多种途径发挥作用,不失为解决耐药菌感染问题的新方向,具有广阔的研发前景。然而,由于中药成分复杂、煎服方法多样、体内代谢转化途径不明确、四诊信息采集及中医疗效评判等标准难以统一等问题,导致现阶段有关中医药治疗耐药菌感染的研究受限,且目前相关研究多集中在中药单体,缺乏有效复方及中医证型分布研究。因此未来应注重开展多中心、大样本、设计实施严谨、具有循证依据的高质量临床试验研究,结合中医特色,规范辨证施治,从整体观出发,在临床研究中充分发挥中医药优势,拓展治疗耐药菌感染的新思路;同时积极开展相关实验室基础研究,探讨中药制剂有效成分及其作用机制,为中医药解决耐药菌感染问题提供科学依据。

[参考文献]

- [1] KLEIN E Y, VAN BOECKEL T P, MARTINEZ E M, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(15): 3463-3470.
- [2] LEUNG E, WEIL D E, RAVIGLIONE M, et al. The who policy package to combat antimicrobial resistance [J]. Bull. World Health Organ, 2011, 89(5): 390-392.
- [3] LAXMINARAYAN R, MATSOSO P, PANT S, et al.

Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge[J]. Lancet, 2016, 387(10014): 168-175.

- [4] WILLYARD C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats [J]. Nature, 2017, 543(7643): 15.
- [5] ORGANIZATION W H. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [M]. World Health Organization, 2014: 35-39.
- [6] CHELLAT M F, RAGU L, RIEDL R. Targeting antibiotic resistance [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55(23): 6600-6626.
- [7] BROWN E D, WRIGHT G D. Antibacterial drug discovery in the resistance era[J]. Nature, 2016, 529(7586): 336-343.
- [8] 黄梅,谭余庆,罗俊,等. 植物类中药抗细菌耐药性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 218-224.
- [9] STAVRI M, PIDDOCK L J V, GIBBONS S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(6): 1247-1260.
- [10] 李亚娜,陶庆春. 中药抑菌的研究现状及思考[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 198-200.
- [11] 刘凤,杨燕,田应彪,等. 石榴皮提取物鞣质对耐药鲍氏不动杆菌超微结构变化的电镜观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(22): 5056-5059.
- [12] 郭海涛. 榆杞散抑制产ESBLs大肠杆菌的作用及临床疗效研究[D]. 长春:吉林大学, 2018.
- [13] 刘明. 大黄素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体内、外抗菌作用及机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2015.
- [14] 郭静. 桑白皮抗耐药菌活性成分研究[D]. 郑州:郑州大学, 2019.
- [15] 甘盈盈,袁中伟,张天翼,等. 香芹酚对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(USA300)抑菌机制的研究[J]. 四川农业大学学报, 2019, 37(2): 276-282.
- [16] 钱卫东,刘婵婵,王婷,等. 丁香酚对多重耐药大肠杆菌的抑菌活性及其作用机制研究[J]. 现代食品科技, 2019, 35(1): 31-36, 14.
- [17] 陈鹏举. 穿黄散对产ESBLs大肠杆菌的抑菌作用及临床效果研究[D]. 长春:吉林大学, 2015.
- [18] 孙燕杰. 马齿苋提取物对产ESBLs大肠杆菌体外抑菌作用及抑菌机理的研究[D]. 南宁:广西大学, 2016.
- [19] 唐正伟. 广藿香酮及其衍生物的合成与抗菌机理研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [20] 陈禹先,周彤,谢鲲鹏,等. 黄芩素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抑菌机制的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(12): 2000-2006.

- [21] SHANMUGAM H, ANIL KUMAR K, MUKESH D. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(8): 639-652.
- [22] ZUO G Y, YANG C X, HAN J, et al. Synergism of prenylflavonoids from morus alba root bark against clinical mrsa isolates [J]. *Phytomedicine*, 2018, 39 (2018): 93-99.
- [23] 钱民怡. 阿莫西林与黄芩素对耐药金黄色葡萄球菌的协同抗菌机制研究及其复方制剂的研制[D]. 北京:中国农业大学, 2017.
- [24] 吕世明, 谭艾娟, 曹敏, 等. 7种天然化合物对产ESBLs大肠杆菌的增敏机制研究[J]. *畜牧与兽医*, 2016, 48(4): 35-38.
- [25] 芦亚君, 程宁. 3种中药方剂对大肠埃希菌超广谱 β -内酰胺酶的抑制作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(13): 1097-1100.
- [26] 黄娇娇, 张继瑜, 魏小娟. 细菌革兰阴性菌的耐药机制——外膜通透性降低[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2009, 19(10): 72-74.
- [27] 王静. 耐药大肠杆菌外膜通透性变化及中药干预的研究[D]. 北京:首都医科大学, 2009.
- [28] SCHLISSELBERG D B, KLER E, KISLUK G, et al. Biofilm formation ability of salmonella enterica serovar typhimurium acrab mutants [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(4): 456-459.
- [29] 孙仲琳, 崔锦, 王锐, 等. 细菌耐药的外排机制及其抑制剂[J]. *复旦学报:自然科学版*, 2019, 58(2): 135-143.
- [30] 林少华, 骆丰, 刘靛珏, 等. 黄连素逆转鲍氏不动杆菌多药耐药性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(5): 965-968.
- [31] 李奕铮. 苦参碱对AcrAB-TolC的调控在耐药中作用的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2018.
- [32] 毛春季, 李伟奇, 王一然, 等. 黄芩提取物的耐药抑制作用机理初步研究[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(12): 3018-3021.
- [33] 黄瑞玉, 穆小萍, 柏彩英, 等. 连翘对多药耐药鲍氏不动杆菌主动外排泵影响的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(7): 1281-1283.
- [34] 刘娟娟, 宋毅斐, 刘健. 生物被膜在临床感染性疾病中的研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(4): 598-600.
- [35] 黄璨, 陈枫, 彭继超, 等. 川贝母对大肠埃希菌生物被膜的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(22): 5049-5052.
- [36] 安继红, 吕维玲, 张永州, 等. 人参皂苷对金黄色葡萄球菌生物被膜形成的影响[J]. *山东大学学报:医学版*, 2018, 56(7): 28-32.
- [37] 张洺嘉, 谢明杰. 黄芩素抑制金黄色葡萄球菌生物被膜的形成[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(3): 334-340.
- [38] CHEN X L, FEI S, MENG Y J, et al. Ethanol extract of *Sanguisorba officinalis* L. inhibits biofilm formation of methicillin-resistant staphylococcus aureus in an ica-dependent manner [J]. *J Dairy Sci*, 2015, 98(12): 8486-8491.
- [39] 李永慧, 张志强, 吴同磊, 等. 中药诃子抑制金黄色葡萄球菌生物被膜形成机制研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(5): 646-649.
- [40] 霍佳楠, 姜晓文, 许晶, 等. 蒲公英水提物对体外金黄色葡萄球菌生物被膜形成的影响[J]. *中兽医医药杂志*, 2015, 34(1): 12-15.
- [41] 汪伦记, 许美秋, 纠敏, 等. 冬凌草提取物对金黄色葡萄球菌生物被膜形成的抑制作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(6): 1000-1005, 1019.
- [42] 阮贤妹. 小豆蔻明降低群体感应抑制铜绿假单胞菌毒力及生物被膜形成的研究[D]. 福州:福建医科大学, 2016.
- [43] 王平, 夏飞, 贺立群, 等. 黄连提取物及小檗碱对铜绿假单胞菌密度感应系统的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2015, 44(6): 686-690.
- [44] 陈思敏, 谌立巍, 何敏, 等. 穿心莲内酯对铜绿假单胞菌PAO1生物被膜形成的影响及对lasR/rhlR表达的调控机制[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 24-27.
- [45] 郭锦锦, 芦起, 冯蕾, 等. 青蒿琥酯对铜绿假单胞菌生物被膜形成及结构的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(8): 3733-3739.
- [46] WANG W D, ZHANG N N, CHANDA W, et al. Antibacterial and anti-biofilm activity of the lipid extract from mantidis ootheca on pseudomonas aeruginosa [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(5): 364-371.
- [47] 肖倩, 王展强, 吴行贵, 等. 黄芪、穿心莲单独或与抗菌肽LL-37联合应用对铜绿假单胞菌生物被膜的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(4): 562-568.
- [48] 王旭东, 胡海波, 王振山, 等. 中药对细菌生物被膜作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(7): 2248-2252.
- [49] 陶飞. 5种中药提取物对蛇源性细菌耐药基因影响的初步研究[D]. 南宁:广西大学, 2018.
- [50] 陈娇. 多重耐药鲍曼不动杆菌质粒相关耐药基因的研究以及有效中草药的探索[D]. 南昌:南昌大学, 2011.
- [51] 宁官保, 牛艺儒, 张鼎, 等. 鸡源大肠杆菌耐药性分析及中药对大肠杆菌耐药性消除作用的研究[J]. *畜牧*

- 兽医学报, 2015, 46(6): 1018-1025.
- [52] 管翠萍,冯磊,乔霞,等. 不同中药提取物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑菌作用和逆转机制[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(12): 1997-2001.
- [53] 刘彦辰. 盐酸小檗碱的抑菌抗炎作用机理研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2017.
- [54] LD D O. *Thymus vulgaris* L. extract has antimicrobial and anti-inflammatory effects in the absence of cytotoxicity and genotoxicity. [J]. Arch Oral Biol, 2017, 82(10): 271-279.
- [55] 谢璟. 大黄素对肺炎链球菌肺炎小鼠肺组织炎症反应及P38MAPK表达的影响[D]. 泸州:西南医科大学, 2019.
- [56] 杨钧,张淑文,阴宏,等. 复方清热颗粒剂含药血清对超广谱 β -内酰胺酶的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(11): 40-43.
- [57] 杨钧,张淑文,阴宏,等. 中药复方清热颗粒剂抗急性耐药菌感染的药效作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 58-61.
- [58] 尹秀玲,白迎春,李子平,等. 改良三黄汤对感染耐药大肠杆菌鼠生化免疫影响[J]. 河北北方学院学报:自然科学版, 2016, 32(3): 12-15.
- [59] 曹兰秀,吕娟,赵娴,等. 朱砂七拮抗耐药金黄色葡萄球菌的实验研究及免疫调节机制初探[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(5): 605-610.
- [60] KONG L B, MA Q, GAO J, et al. Effect of Qiguiyin decoction on multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infection in rats [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(12): 916-921.
- [61] XU J, GORDON J I. Honor thy symbionts [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(18): 10452-10459.
- [62] 刘昌孝. 肠道菌群与健康、疾病和药物作用的影响 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(1): 1-14.
- [63] 李子艳,刘丽丽,毛艳艳,等. 抗生素与肠道菌群关系研究进展[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 26-31.
- [64] 周芳芳,杨温仪,王蕾. 黄连解毒汤对100株临床多重耐药菌的体外抑菌效果研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 3061-3065.
- [65] 罗海华. 黄连解毒汤对小鼠肠道菌群的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2008.
- [66] 赵世巧,戚世娟,陈丹,等. 中药对多重耐药铜绿假单胞菌的抗菌作用研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(7): 104-106, 109.
- [67] 谷巍,孙明杰,王丽荣,等. 4味常见中药对免疫抑制小鼠免疫功能及肠道菌群的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(1): 147-156.
- [68] WANG J H, SHAMBHUNATH B, GI-CHEOL K, et al. Flos Ionicera Ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86177.

[责任编辑 张丰丰]