

# 中药联合抗生素治疗感染性疾病的增效减毒机制研究策略

谭勇<sup>1</sup>, 谢雁鸣<sup>1\*</sup>, 郑永齐<sup>2</sup>, 王永炎<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;  
2. 耶鲁大学 医学院, 纽黑文 CT06520)

**[摘要]** 抗生素疗效下降、毒副作用突出,多重耐药病原体增多使人类面临感染性疾病肆虐的严重威胁。积极应对威胁、确立有效防治方案已经成为全世界的迫切任务。中药治疗感染性疾病历史悠久、疗效确切,不仅抑杀病原体、消除毒素,而且对感染所致炎症、免疫异常、整体失调有治疗作用;抗生素主要抑杀病原体本身;中药与抗生素联用具有互补性,被认为是应对威胁的可行方案。临床观察发现中药对抗生素具有增效减毒潜力,揭示其机制是优化和推广方案的必要措施。首先采用系统药理学分子网络分析方法多层次、多维度预测中药联合抗生素治疗感染性疾病增效减毒的效应和机制,为进一步实证研究切入点和检测指标的选取提供依据;其次遵循中医药证对应用药原则,抗生素和中药各自单独及联合应用治疗特定证候状态的感染性疾病患者,除常规全面地评价两药联用的增效减毒效应之外,更采用多组学技术发现两药联用在分子水平的细微效应特征,并采用生物分子网络分析技术确定两药联用增效减毒的敏感、稳定的临床生物标志;然后以这些生物标志为线索,在感染性疾病动物模型体内和细胞水平溯源生物标志的生物转化过程和调控机制,并回归临床进行印证,从而揭示两者联用增效减毒机制,为联用方案的推广应用提供依据。

**[关键词]** 中药; 抗生素; 联合增效减毒; 机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0009-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190625

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181203.1112.006.html>

**[网络出版时间]** 2018-12-05 14:18

## Research Strategy of Mechanism of Efficacy Enhancing and Toxicity Reducing of Antibiotics Combined with Chinese Medicine for Infectious Diseases

TAN Yong<sup>1</sup>, XIE Yan-ming<sup>1\*</sup>, CHENG Yung-chi<sup>2</sup>, WANG Yong-yan<sup>1</sup>

(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*  
2. *School of Medicine, Yale University, New Haven CT06520, USA*)

**[Abstract]** The decreased efficacy and severe side effects of antibiotics, as well the increase of multidrug resistant pathogens are seriously threatening human health. It has become an urgent task for the whole world to actively respond to threats and establish effective prevention and control plans. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history with exact curative effect in the treatment of infectious diseases. It not only inhibits pathogens and eliminates endotoxin, but also has therapeutic effect on inflammation, immune abnormality and overall disorder caused by infection. Antibiotics mainly inhibit the pathogen itself, while the combination of TCM and antibiotics is complementary with each other and is considered as a feasible solution to the challenges. Some clinical observations have shown that TCM has potentiality of enhancing antibiotics efficiency and reducing toxicity.

**[收稿日期]** 20181028(009)

**[基金项目]** 北京中医药科技发展项目(JJ2018-102);中国中医科学院中医药“一带一路”合作专项(GH2017-04);中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(Z0546,Z0558);创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室开放课题项目(QFSKL2018003)

**[第一作者]** 谭勇,博士,副研究员,从事中医药安全性评价和中医复方机制研究,E-mail:temtanyong@126.com

**[通信作者]** \* 谢雁鸣,研究员,从事中医药循证评价方法学研究,E-mail:dataming5288@163.com

Exploring its mechanism is the necessary measure to optimize and popularize treatment regimen. Firstly, multi-level and multi-dimensional systematic pharmacology network analysis methods are used to predict the mechanism of TCM combined with antibiotics in the treatment of infectious diseases, so as to provide the evidence for further empirical research and selection of test indicators. Then by following the principle of corresponding drug use in specific TCM syndromes, the antibiotics and TCM are individually and jointly applied to treat patients with specific syndrome conditions of infectious diseases. Besides routine and comprehensive evaluation of synergistic and attenuated effect of the combined drug use, multi-omics technique is also used to find the subtle effects of these two drugs at a molecular level. The sensitive and stable clinical biomarkers of synergism and attenuation of combined drug use are determined by using biomolecular network analysis technology. Finally, taking these biomarkers as clues, the biotransformation process and regulation mechanism of the biomarkers are traced back in animal models of infectious diseases and cell level, and all of these are clinically verified. As a result, the mechanism of efficacy enhancing and toxicity reducing of combined drug use can be revealed, providing basis for the promotion and application of such combined drug use.

[Key words] traditional Chinese medicine; antibiotics; efficacy enhancing and toxicity reducing of the combined medication; mechanism study

抗生素是人类医学史上具有划时代意义的伟大发现,使用抗生素曾彻底改变了人类无法有效治疗感染性疾病的窘境。随着时代变迁,为达到强力、快速疗效,抗生素常被长期、大量使用,尤其非处方抗生素滥用,导致日益严重的大量耐药性病原体产生、抗生素疗效下降、毒副作用突出。2016 年杭州 G20 峰会公报指出,抗生素耐药性已经严重威胁公共健康、经济增长和全球经济稳定<sup>[1]</sup>。在中国,耐药菌引起的医院感染人数已占到住院感染患者总人数的 30%<sup>[2]</sup>。全国合理用药监测系统数据显示,全国临床上使用最广的药品是抗生素,药品不良反应案例中,占比最高的是抗生素。根据世界卫生组织统计预测,到 21 世纪中叶,抗生素无法治疗的感染性疾病将超过癌症成为人类病死第一威胁<sup>[3-4]</sup>。

中医药学是中国原创科学,治疗感染性疾病有长期历史和确切疗效,能够“菌毒并治”和“人菌并治”。中药不仅抑杀病原体、消除毒素,而且对感染所致炎症、免疫异常、整体失调有治疗作用<sup>[5-7]</sup>。抗生素主要针对病原体本身,而中药偏重于整体调治,两者联合具有互补性。在中国,中西药联用是治疗病证的重要、常用方法。已有临床观察发现,抗生素与中药联用能够减低抗生素耐药性和毒性、增强疗效,但机制不清<sup>[8-9]</sup>。探索机制不仅为中药与抗生素联用提供依据,也是进一步推广和优化联用方案的关键举措。鉴于此,结合既往研究实践,本文探讨中药与抗生素联用增效减毒机制研究思路和方法,冀抛砖引玉推动具体研究实践。

## 1 采用系统药理学技术预测中药联合抗生素增效减毒效应是有的放矢开展机制研究的重要措施

中药与抗生素联合的治疗作用涉及抗感染、抗炎、调节免疫、抑制抗生素耐药和毒性等多方面,靶点众多、调控机制复杂。随着大数据时代来临和系统生物信息技术兴起,人类从复杂网络的角度认识药物和疾病,生物医学海量数据被充分利用和深度发掘,医药领域复杂问题有了可行的解决方案。中药系统药理学网络分析技术是新兴医药数据挖掘工具,是多学科交叉产物,包括药理学、生物化学、多组学、医学以及计算机技术和生物信息学方法,能够解析药物相互作用复杂特征,已被用于物质成药性、药物生物转化和相互作用、药效、药物靶标和调控机制分析<sup>[10-11]</sup>。中药与抗生素联用涉及增效和减毒 2 个方面,增效体现在两药联合发挥协同效应,以增强抗感染、抗炎、调节免疫及治疗整体异常状态,也体现在中药对抗生素耐药以增强疗效;减毒体现在中药对抗生素毒副作用的抑制作用(图 1)。

中药联合抗生素体内代谢过程复杂、效应靶点众多,靶点之间呈现复杂网络关系;病证是涉及人体多分子(基因, mRNA, 蛋白质, 代谢物等)异常的特定状态,分子之间亦呈现复杂网络关系。分析药物靶点网络与病证网络之间的关系以模拟药物治疗病证的效应,能够预测效应机制,是当前深入探索药物疗效机制的有效方法。首先创建系统药理学网络分析源数据,然后构建抗生素和中药单独/联合功能网络模块、相应病原体耐药网络模块和相应感染性疾病病理环节网络模块,通过多层次、多维度网络映射

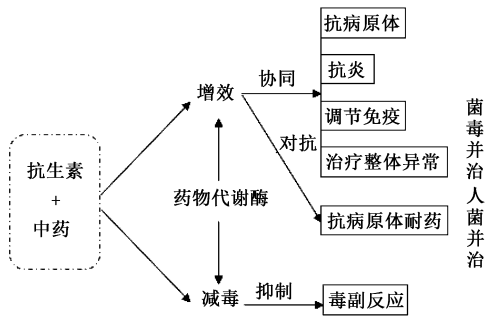


图 1 中药联合抗生素增效减毒研究框架内容  
Fig. 1 Research framework on efficacy enhancing and toxicity reducing of combined antibiotics and Chinese medicine

分析,发现增效减毒相关网络功能、节点,分子上下游关系和激活(抑制)关系,从而揭示中药与抗生素联合增效减毒效应及机制。实践证明,该技术具有高通量、高效率、可靠、可行、低成本特点,对探讨药物联用功能和机制有重要意义。总之,研究中药联合抗生素治疗感染性疾病的机制,从何入手是首要解决的问题,采用系统药理学方法对增效减毒效应和机制进行预测可以为后续临床和基础实证研究切入点的选择、具体检测指标的选取提供依据。

### 2 在临床真实世界评价中药联合抗生素治疗感染性疾病增效减毒效应是机制研究的前提

抗生素与中药联用的前提是联用优于单用,

如何全面、准确地评价和发现联用优势是关键问题。针对特定病原体选用特定抗生素,是使用抗生素基本原则;中药使用必须针对特定证候,药证对应才能保证治疗安全性和疗效。在具体研究中,两者使用原则须要兼顾,即特定中药和抗生素治疗特定证候状态中的病原体。证候是一种有别于现代医学对疾病的认知的特殊疾病状态,中医通过望闻问切四诊信息确定证候,舌、脉、症状、体征在证候中具有特殊意义,是中医药疗效评价的核心内容。证候只有在临床患者机体上才能真实展现,难于在动物体被复制;虽然有长期、大量研究实践,但公认、可靠的证候动物模型仍然处于初步探索阶段<sup>[12]</sup>。因此,从临床真实世界出发,以患者为研究对象,才能准确评价中药与抗生素联用增效减毒效应。以国际规范的临床设计序贯纳入具有特定中医证候的感染性疾病患者,中药和抗生素各自和联合对其进行治疗,所用中药通过 HPLC 和 LC-MS 成分分离和鉴定,有规范、详尽的质控数据;一定的治疗周期后,采用国际规范的方法评价不同治疗措施的安全性和有效性,检测抑杀病原体、病原体耐药及控制感染情况,并采用定性、定量的量表进行证候评价,通过组间比较,发现中药联合抗生素治疗特定证候的感染性疾病的增效减毒效应(图 2)。

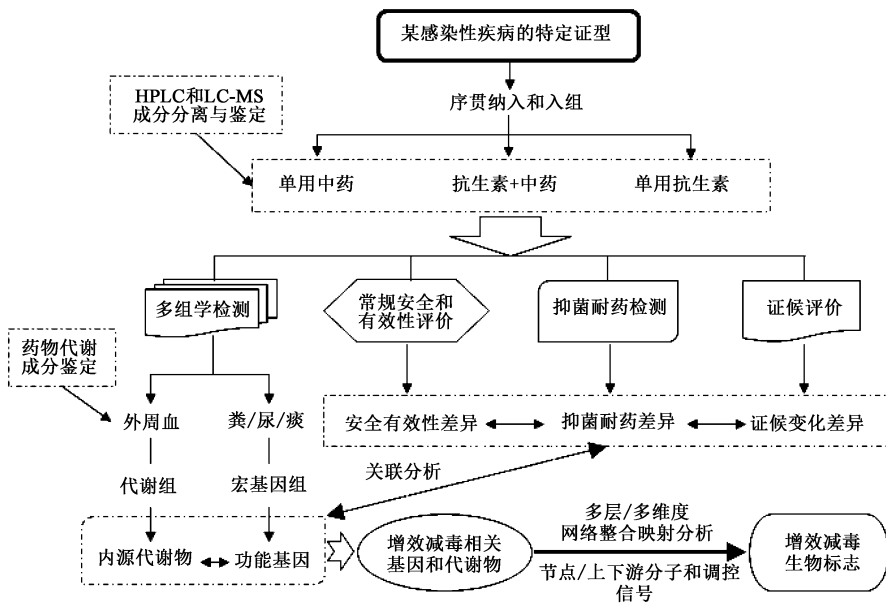


图 2 中药对抗生素增效减毒生物标志发现路线  
Fig. 2 Discovery routes of biomarkers for efficacy enhancing and toxicity reducing of combined antibiotics and Chinese medicine

### 3 对临床样本进行多组学评价是发现和诠释中药联合抗生素增效减毒微观效应的必要方法

根据系统生物学观点,人体是一个复杂系统,

生理、病理状态反映于从微观到宏观的多层次和多维度,既可表现在基因、蛋白、代谢物等分子水平,也可表现在细胞、组织、器官水平,而且可表现在整体

证候水平。近年来,采用多组学探索证候现代生物学本质,发现证候是特定基因和蛋白表达异常、内源性代谢物紊乱所致的生物网络失衡状态,具有客观可测量性<sup>[13-15]</sup>。因此,除了常规的安全性、有效性、证候等评价之外,采用非靶向、高通量、高灵敏性的多组学检测方法探讨联用效应的细微变化至关重要(图 2)。例如,对采集的外周血样本,可采用血清代谢组学技术研究机体整个代谢网络的终端产物,发现药物效应的差异代谢物,对于多靶点的综合效应,其可从多个角度进行全面评价<sup>[16]</sup>。代谢组学是基因调控网络和蛋白质作用网络的下游,可以直接“读出”生化事件,能够更敏感、更直接、更准确地反应生物体的病理生理状态<sup>[17-18]</sup>。另外,对于不同部位的感染性疾病,可采集患者痰液、尿液、粪便进行宏基因组学检测,通过探讨样本中微生物多样性、种群结构、功能活性、相互协作关系及与微环境之间的关系,诠释药物微观效应<sup>[19-20]</sup>(图 2)。

#### 4 通过生物分子网络分析明确增效减毒生物标志是机制研究的重要环节

中药联合抗生素治疗感染性疾病,采用多组学从病原体本身、病原体生长微环境及机体整体状态评价中药对抗生素增效减毒效应,会发现大量差异基因、蛋白和代谢物变化,除了逐一进行解析之外,解析他们之间相互作用关系和整合特征是揭示联用效应机制的重要环节。在生物体内,基因、蛋白、代谢物相互关联,联动发挥特定生物功能或联动反映特定病理特征,只有把他们整合在一起分析解读,才能准确反映药效特征<sup>[21-22]</sup>。生物分子网络分析理论和技术为这方面的探索提供了依据和手段。转录调控是基因表达调控中最重要、最复杂的环节,通过网络构建和分析基因转录调控网络揭示生物效应的源头机制,蛋白质相互作用网络用于阐释生物效应相关蛋白的工作原理、生物信号和能量物质代谢的反应机制,内源性代谢与信号传导网络反映机体代谢反应以及调节这些反应的调控机制,他们从不同层次和维度诠释生物分子的复杂性、关联性、功能多样性和目标一致性。把这些网络进行映射整合分析,探讨网络功能、信号调控、关键分子节点及其上下游调节关系,解析他们与疗效和毒性指标因果关系,确定增效减毒生物标志(图 2)。生物标志具有可测量性、灵敏性和稳定性,能够反映中药与抗生素联用增效减毒效应的客观性和分子学特征<sup>[23-24]</sup>。该方面研究具有可行性,已有学者在获得组学检测数据后,采用分子网络分析技术挖掘组学数据中

蕴含的生物意义,发现中药毒效标志、疾病诊断和转化标志<sup>[25-27]</sup>。

#### 5 以增效减毒生物标志为切入点,在动物体内和细胞水平探索其生物转化及信号调控

以临床研究所得增效减毒生物标志为切入点,一方面从代谢角度溯源其生物转化过程,另一方面探讨其信号调控机制。

由于人体研究严苛的伦理要求和样本采集限制,在动物和细胞水平研究机制具有必要性。哺乳动物例如大鼠、小鼠与人体有相近的生理、病理过程,研究依从性好、可有效排除各种干扰因素而模拟人体进行基础研究。如图 3 所示,建立感染性疾病动物模型,抗生素单独(联合)中药对其进行干预,给药过程、样本采集和检测根据实验目的进行调整,观察不同给药对病原体本身的抑杀作用、对组织器官和整体异常的改善作用、以及药代动力学特征,探索生物标志的来源、代谢及调控。有学者采用代谢组学发现药效的代谢标志,溯源标志物的上游物质和调控信号,采用分子生物学技术进行验证以揭示药效机制<sup>[28-29]</sup>。细胞是最小的生命单位,在细胞水平开展研究,质量控制相对容易、研究成本低、周期短,结果重现性好。采用细胞研究药物是发现和筛选药效的有效方法,也是探索药效机制的重要手段。减低抗生素的耐药性是中药联合抗生素发挥增效作用的重要范畴。在病原体产生耐药的机制中,耐药基因的作用最重要<sup>[30]</sup>。质粒是抗生素耐药性的促进剂,耐药基因经质粒载体介导,在不同菌株之间传递,使原本对抗生素敏感的菌株形成“获得性”耐药<sup>[31-32]</sup>。细菌生物被膜的形成也是耐药产生的重要原因。细菌黏附于固体或有机腔道表面,形成微菌落,并分泌细胞外多糖蛋白复合物将自身包裹其中而形成膜状物,当细菌以生物被膜形式存在时耐药性明显增强<sup>[33-34]</sup>。中药可能通过对抗耐药质粒的形成和菌间传递、以及生物膜的形成而发挥增效作用。有学者体外实验观察痰热清注射液联合万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药的疗效,发现其通过抑制生物被膜的形成而增强万古霉素对该菌的抑杀作用<sup>[35-36]</sup>。从患者的病灶、痰液、尿液、粪便中分离、培养病原体,观察与增效减毒相关的基因表达、耐药质粒介导及其菌间传递、生物被膜形成及其通透性、微菌落形成等,解析他们与生物标志的联系,最后回归临床进行印证,揭示中药与抗生素联用治疗感染性疾病的增效减毒机制(图 3)。

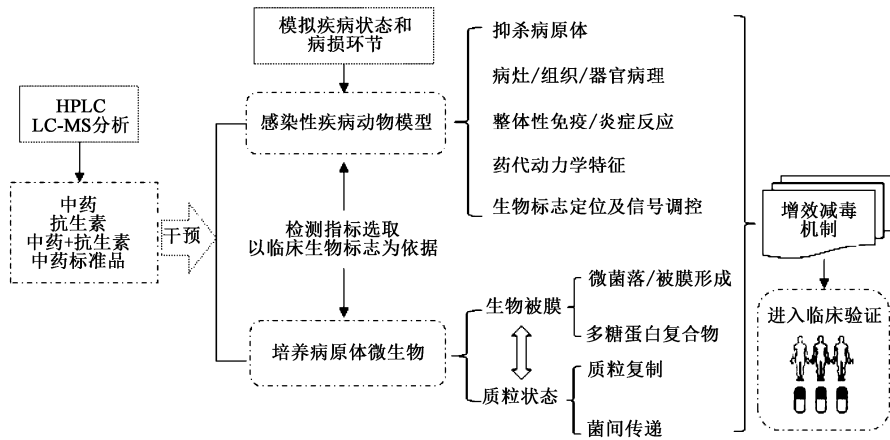


图 3 基于临床生物标志的增效减毒机制研究路线和内容

Fig.3 Research routes and contents of efficacy enhancing and toxicity reducing mechanism of combined antibiotics and Chinese medicine based on clinical biomarkers

## 6 小结与展望

抗生素疗效下降、毒副作用突出,多重耐药病原体增多使人类面临感染性疾病肆虐的严重威胁。中药与抗生素联合使用可望成为治疗感染性疾病的有效方案,深入探讨两者联用增效减毒机制是方案推广应用的必要措施。中药联合抗生素治疗感染性疾病的机制复杂,从何入手深入探讨是首要解决的问题。在大数据涌现、人工智能兴起的新时代,人类从复杂网络的角度认识药物和病证。中药联合抗生素的效应靶点呈现复杂网络特征,特定证候状态的感染性疾病亦呈现为复杂分子网络的扰动。采用系统药理学方法分析药物靶点网络与病证网络之间的关系能够预测中药联合抗生素增效减毒的机制,为后续临床和基础实证研究切入点的选择、具体检测指标的选取提供依据。中医证候只有在患者身上才能完整、准确地体现,因此,以临床研究为先导,首先在真实世界中观察中药联合抗生素治疗感染性疾病的增效减毒效应,并以多组学和分子网络分析技术明确表征增效减毒效应的生物标志,然后在特定感染性疾病动物模型体内和细胞水平溯源这些生物标志的生物转化过程和调控机制,再回归临床进行验证,从而揭示中药联合抗生素增效减毒的机制。总之,中药联合抗生素治疗感染性疾病的机制研究是一个系统性的研究,应遵循从临床中发现增效减毒线索、在动物实验和细胞实验中溯源增效减毒机制、最终回归临床验证的研究思路,机制预测和实证研究相结合,逐步深入地探索两者联用增效减毒机制,为联用方案的优化和推广应用奠定科学基础。

## [参考文献]

- [1] Jasovsky D, Littmann J, Zorzet A, et al. Antimicrobial resistance-a threat to the world's sustainable development [J]. Ups J Med Sci, 2016, 121(3): 159-164.
- [2] 施亚丽,徐福礼. 抗生素耐药的发生机制及基本对策 [J]. 人民军医, 2012, 55(3): 196.
- [3] O'neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [R]. Government of the United Kingdom, 2016.
- [4] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon [J]. Pathog Glob Health, 2015, 109(7): 309-318.
- [5] 张俊华,张伯礼. 感染性疾病的挑战与中医药替代研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1415-1417.
- [6] 刘天强,何健东,庄剑彬. 中医药在预防抗生素滥用及其引起病症中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(5): 87-89.
- [7] 战旗,王蕊,李爽,等. 中药抗菌作用研究现状 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(8): 697-698.
- [8] 侯江涛,李海文,刘凤斌,等. 后抗生素时代中医药面临的机遇与挑战 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(19): 2157-2159.
- [9] 黄琨明,杨志高,刘爱云,等. 中药饮片对多重抗生素耐药细菌的抑菌作用 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(13): 146-147.
- [10] 王萍,唐仕欢,苏瑾,等. 基于整合药理学的中药现代研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1297-1302.
- [11] LIU J L, LIU J J, SHEN F X, et al. Systems pharmacology analysis of synergy of TCM: an example using saffron formula [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 380.

- [12] 马程功,马跃荣. 中医药证候动物模型的研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2018,41(1):119-123.
- [13] 张弛,张戈,陈可冀,等. 从疾病中医证候分类到分子模块分类[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(7):781-786.
- [14] GUO H T, NIU X Y, GU Y, et al. Differential amino acid, carbohydrate and lipid metabolism perpetuations involved in a subtype of rheumatoid arthritis with Chinese medicine cold pattern [J]. *Int J Mol Sci*, 2016,17(10):E1757.
- [15] WANG M, CHENG G, LU C, et al. Rheumatoid arthritis with deficiency pattern in traditional chinese medicine shows correlation with cold and hot patterns in gene expression profiles [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:248650.
- [16] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016,17(7):451-459.
- [17] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. *Nat Rev Drug Discov*,2002,1(2):153-161.
- [18] Cacciatore S, Loda M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare [J]. *Ann N Y Acad Sci*,2015,1346(1):57-62.
- [19] 浦绍艳,张鑫磊,蒋太交,等. 宏基因组学研究方法及其在病原体检测中的应用[J]. 生物物理学报,2014,30(1):3-14.
- [20] Taylor S L, Leong L E X, Mobegi F M, et al. Understanding the impact of antibiotic therapies on the respiratory tract resistome: a novel pooled-template metagenomic sequencing strategy [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13(Suppl 1):30.
- [21] Rempe C S, Burris K P, Lenaghan S C, et al. The potential of systems biology to discover antibacterial mechanisms of plant phenolics [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:422.
- [22] 谭勇,李健,肖诚,等. 对证组分配伍是有毒中药控毒研究的重要途径[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1):115-118.
- [23] ZHANG C, JIANG M, ZHANG G, et al. Progress and perspectives of biomarker discovery in Chinese medicine research [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, doi:10.1007/s11655-014-1848-9.
- [24] Wikipedia contributors. Biomarker[EB/OL]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Biomarker>, 2018-10-20/2018-10-28.
- [25] TAN Y, LI J, LIU X R, et al. Deciphering the differential toxic responses of *Radix aconiti lateralis praeparata* in healthy and hydrocortisone-pretreated rats based on serum metabolic profiles [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(1):513-524.
- [26] TAN Y, JIA D M, LIN Z, et al. Potential metabolic biomarkers to identify interstitial lung abnormalities [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7):E1148.
- [27] TAN Y, LIU X R, ZHOU K, et al. The potential biomarkers to identify the development of steatosis in hyperuricemia [J]. *PLoS One*, 2017, 11(2):e0149043.
- [28] SU T, TAN Y, Tsui M S, et al. Metabolomics reveals the mechanisms for the cardiotoxicity of *Pinelliae Rhizoma* and the toxicity-reducing effect of processing [J]. *Sci Rep*, 2016, doi:10.1038/srep34692.
- [29] Johnson C H, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016,17(7):451-459.
- [30] Brown E D, Wright G D. Antibacterial drug discovery in the resistance era [J]. *Nature*, 2016, 529(7586):336-343.
- [31] San Millan A, Escudero J A, Gifford D R, et al. Multicopy plasmids potentiate the evolution of antibiotic resistance in bacteria [J]. *Nat Ecol Evol*, 2016, 1(1):10.
- [32] Tsang J. Bacterial plasmid addiction systems and their implications for antibiotic drug development [J]. *Postdoc J*, 2017, 5(5):3-9.
- [33] Venkatesan N, Perumal G, Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(11):1743-1750.
- [34] de la Fuente-Núñez C, Reffuveille F, Fernández L, et al. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(5):580-589.
- [35] 刘珏玲,杨伟峰,孙娅楠,等. 痰热清注射液对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜三维结构的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(12):1152-1156.
- [36] YANG W F, LIU J, Blažeković B, et al. *In vitro* antibacterial effects of Tanreqing injection combined with vancomycin or linezolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *BMC Complement Altern Med*,2018,18(1):169.

[责任编辑 张丰丰]