

中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展

程成, 张薇, 朱波, 史丽云

(南京中医药大学医学与生命科学学院, 江苏 南京 210023)

摘要:自青霉素发现以来, 抗菌类药物被广泛应用于感染性疾病的治疗, 为人类健康与医学发展做出了重大贡献。然而随着抗生素被长期广泛使用, 多种细菌对抗生素产生了严重的耐药现象。具有多种耐药机制病原体的出现加剧了感染性疾病治疗的困难。中药具有多组分、多靶点和多作用的特点, 在长期临床应用中尚未发现明显的耐药性。从中草药中寻找新型抗菌药物已成为解决细菌耐药性的有效途径之一。该文就细菌耐药现状以及中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展加以综述。

关键词: 中药; 抗菌; 耐药菌

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2019)02-0229-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0229

引文格式: 程成, 张薇, 朱波, 等. 中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2): 229-233.

Effects and Mechanisms of Traditional Chinese Medicine on Drug-resistant Bacteria: Research Progress and Future Directions

CHENG Cheng, ZHANG Wei, ZHU Bo, SHI Li-yun

(School of Medicine and Life Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Since the discovery of penicillin, antimicrobial drugs have been widely used in the treatment of infectious diseases, which contributes substantially to the improvement of human health and the progression of medical science. However, with the wide and long-term use of antibiotics, various multiple-drug-resistant (MDR) bacteria have been increasingly emerging, which become the serious precludes for conquering infectious diseases. Traditional Chinese medicine generally constitute of multiple components, targets and functions with no obvious drug-resistance during long-term practicing. Hence, exploring new antibiotics from Chinese herbal medicine has become the rational choice for the resolution of bacterial resistance. In this review, the research progress on the traditional Chinese medicine with anti-bacterial property and on the mechanisms involved is summarized.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine; antibiotics; drug-resistance bacteria

细菌耐药性指细菌多次与药物接触后, 对药物的敏感性降低, 以致药物对细菌感染的疗效降低甚至消失。随着抗生素的不合理使用, 具有多重耐药性的致病菌逐渐出现, 甚至出现了“超级细菌”^[1-2]。近年来, 面对耐药菌给临床实践带来的挑战, 研究者将目光转向传统中药, 希望从中药中找到解决细菌耐药的候选药物。中药用于疾病防治已有几千年历史, 具有多组分、多靶点和多作用的特点, 且来源广泛、毒副作用小且不易产生耐药性, 显示了在抗菌治疗中的良好应用前景^[3-5]。本文就细菌耐药现状及其抗常见耐药菌的作用机制等方面的研究进展综述如下。

1 细菌耐药现状

细菌的耐药性包括固有耐药性和获得耐药性, 当细菌长期暴露于含抗菌药物的环境时, 敏感菌被抑制, 而天然耐药或获得性耐药的病菌却能继续生存和传播^[6]。当前全球范围内的细菌耐药问题都十分普遍, 常见多重耐药菌和泛耐药菌的检出率居高不下^[7]。世界卫生组织在其 2013 年发布的全球抗菌药物耐药性监测报告中指出: 在欧美地区, 多重耐药菌(主要包括金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肠球菌、肺炎克雷伯菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌等)造成的感染及死亡人数居高不下^[8]; 而我国的 CHINET 细菌耐药性监测结果显示: 临床分离菌对常用

收稿日期: 2019-01-06

基金项目: 国家自然科学基金(81470210, 81770014)

第一作者: 程成, 男, 硕士研究生, E-mail: lh-cheng@outlook.com

通信作者: 史丽云, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事炎症和肿瘤的分子免疫机制及中医药防治研究, E-mail: shi_liyun@msn.com

抗菌药物的耐药率仍呈增长趋势。其中,革兰阴性菌的耐药情况日趋严重,肺炎克雷伯菌的耐药率大于 15%,铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的耐药率则分别接近 30%和 70%^[9]。耐药菌已成为人类健康和疾病治疗的重大威胁,寻找解决细菌耐药性的有效方法已成为临床亟待解决的问题。

2 中药抗常见耐药菌研究

2.1 单味中药及其提取物的抗耐药菌作用

许多单味中药具有抑菌和杀菌作用,有些中药可作用于抗菌的多个环节,甚至逆转细菌耐药^[10]。临床研究表明,清热解毒类、清热燥湿类、清热凉血类中药多具有抗菌活性,某些解表药、泻下药、利水渗湿药、开窍药等亦有抗菌作用。具有抗菌活性的中药根据作用群体不同,可分为抗革兰阳性菌中药和抗革兰阴性菌中药。如麦冬、射干、艾叶、桔梗等以抗革兰阳性菌为主,而白头翁、秦皮、马齿苋、桑叶等则以抗革兰阴性菌为主^[11-12]。房华等曾比较赤芍、青黛、五倍子、野菊花、鱼腥草、小檗碱等 6 种临床常用中草药及活性成分对多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)与多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)的抑菌效果,发现 6 种中草药及活性成分对 MDR-PA 与 MDR-AB 均有不同程度的抑制作用,由强到弱依次为五倍子、鱼腥草、野菊花、赤芍、青黛及小檗碱,其中五倍子与小檗碱可一定程度上逆转 MDR-PA 与 MDR-AB 的耐药性^[13]。陈仁德等研究黄连、黄芩、连翘等 10 种中药对临床常见致病菌(大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌)的抗菌作用,结果表明 10 种中药分别对 3 种受试菌呈现不同程度的抑菌作用,其中黄连、黄芩、连翘对金黄色葡萄球菌高度敏感,连翘对铜绿假单胞菌高度敏感^[14]。李江等通过体外实验发现大黄及黄连提取物对幽门螺旋杆菌耐药株具有明显的抑制作用,抗菌活性明显高于黄芩提取物^[15]。胡欢等进行了 36 中常见中药材的抗菌活性筛选研究,发现 15 种常见中药具有广谱抗菌活性,对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、白色念珠菌、铜绿假单胞菌等具有不同程度的抑制作用,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的抗菌活性也较强^[16]。尹良军等探讨了盐酸小檗碱、人参皂苷 Rb1、黄芩苷及绿原酸等中药提取物对大肠埃希菌的抑菌作用,发现 4 种中药成分对大肠埃希菌有一定的抑菌作用,浓度越高抑菌作用越强,同一药物浓度下人参皂苷 Rb1 和盐酸小檗碱的抑菌效果更好^[17]。以上研究表明,单味中药及其提取物具有

较好的抗耐药菌作用,且由于其成分单一,有利于药理活性成分的和抗菌机理的阐明,是目前中药抗菌研究的热点。

2.2 中药复方的抗耐药菌作用

中药复方是现代中医临床治疗的主体,主要是指由两味或两味以上的药物组成、针对相对确定的病证而设、讲究君臣佐使的方剂^[18-19]。临床上,复方制剂广泛用于抗耐药菌治疗。梁晓谊等观察了黄连液和黄连液联合麝香 2 组方剂对糖尿病足常见耐药菌——产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的抑菌效果。结果表明黄连液联合麝香对 ESBL 和 MRSA 具有明显的抑菌作用^[20]。李汉永等探索了经典方剂清营汤对多重耐药菌的抑制作用,发现清营汤对 MRSA 有抑制作用,且抑菌能力随清营汤浓度升高有加强的趋势^[21]。黄富贵等以 52 例长期反复感染多种多重耐药菌的肺炎患者作为研究对象,探析了涤痰汤在抑制临床耐药菌的作用。结果表明涤痰汤对肺炎链球菌、嗜血流感杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及鲍氏不动杆菌等均具有明显抑制作用,可有效抑制超级耐药菌形成酶的活性^[22]。王凌立等观察了小柴胡汤加味治疗 75 例肺部多重耐药菌感染患者的临床疗效,发现小柴胡汤加味抗菌治疗效果显著,可有效缓解患者咳嗽、胸闷及发热情况^[23]。栾耀芳等探讨了经不同煎煮时间处理的复方中药银翘散、桂枝汤对临床常见耐药性金黄色葡萄球菌的作用,发现银翘散和桂枝汤对金葡菌具有较好的抑制作用。经药物作用后,电镜下显示菌细胞膨胀,结构模糊,胞壁破裂,内含物溢出并逐渐消失,提示中药复方有类似于青霉素类和头孢菌素类抗生素的作用^[24]。以上研究表明,中药复方作为临床最常见的中药运用手段,在治疗细菌感染性疾病中应用前景广泛。

2.3 中药与抗生素联用的抗耐药菌作用

中药对抗生素具有增效和减毒的作用,二者互补联用或许能成为解决临床细菌耐药问题的有效方法^[25]。梁华等用分离自临床标本的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌建立了耐药菌感染模型,将清开灵、双黄连、头孢哌酮-舒巴坦钠药液联合运用,结果显示清开灵联合应用头孢哌酮-舒巴坦钠至最佳效应时,二者的最小抑菌浓度(MIC)值分别降低了 93.76%和 75%;双黄连联合应用头孢哌酮-舒巴坦钠至最佳效应时,二者 MIC 值分别降低了 75%和 87.52%,

两种中药与抗生素联用都能有效提高抗生素对耐药菌的敏感性^[26]。何明等用类似的方法结合败血症动物模型发现清开灵注射剂和双黄连粉针分别与头孢哌酮-舒巴坦钠联用,可有效提高抗生素对产ES-BLs的大肠埃希菌的抑制作用^[27-28]。张晓玲等选取抑菌活性较好的黄连中主要生物碱活性成分盐酸小檗碱以及黄芩中主要活性成分黄芩苷,分别与临床常用治疗多重耐药鲍曼不动杆菌的6种药物联用,探讨盐酸小檗碱、黄芩苷与6种抗菌药物(头孢他啶、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南西司他丁钠、氨曲南、左氧氟沙星、加替沙星)对多重耐药鲍曼不动杆菌的联合抑菌活性。结果显示盐酸小檗碱分别与亚胺培南西司他丁钠、氨曲南联用、黄芩苷与氨曲南联用均具有明显的协同作用^[29]。张军等以60例肺癌合并肺部感染的患者作为研究对象,发现在抗菌药物治疗基础上联合桂龙咳喘宁片中成药进行治疗,能有效改善患者的咳嗽咳痰、气促、发热、湿啰音等症^[30]。总之,中药与抗生素联用可显著降低抗生素的使用剂量,有效避免耐药菌株的产生,亦可减轻抗生素治疗所带来的副作用如毒性反应、过敏反应、以及局部刺激反应等,比中药或抗生素的单独用药更具临床应用前景。

2.4 中药抗耐药菌的成分研究

前期研究表明,中药抗菌的活性成分主要包括多糖类、生物碱类、黄酮类、萜类和有机酸类等。多糖类如天麻多糖具有广谱抑菌活性;蒲公英多糖对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌,酿酒酵母菌、黑曲霉菌等的抑制作用呈浓度依赖性,且对细菌的抑制作用大于真菌^[31-32]。以黄连素、贝母碱、苦参碱为代表的生物碱类成分对大肠埃希菌、链球菌、卡他球菌及金黄色葡萄球菌等都表现出明显抑制或杀灭作用^[33-35]。从淡豆豉、竹叶、黄芩等中药中提取的黄酮类成分可有效抑制MRSA活性,黄芩苷与抗生素联用体现出一定的协同作用^[36-37]。萜类化合物也有较强的抑菌效果,如薄荷醇可显著抑菌,广藜香醇可有效杀灭幽门螺杆菌,穿心莲内酯则抑制金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌的存活与繁殖^[38-40]。研究表明,土当归、金银花、马齿苋等中药有机酸成分分别表现出对大肠埃希菌、金色葡萄球菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌的抑制作用^[41-42]。以上研究表明,各中药的抗菌活性成分各不相同,导致各中药抗菌谱各异,其机制复杂,值得进一步深入研究。

3 中药抗耐药菌的作用机制研究

中药组成成分复杂,常作用于多个靶点或通路,并发挥综合和/或协同抗菌效应。目前,已被发现的中药抗耐药菌的作用机制简述如下。

3.1 影响细菌细胞膜的通透性

吴峥嵘等通过透射电镜观察双黄连作用于多重耐药大肠埃希菌的细胞膜结构变化,发现双黄连作用8h后,大肠埃希菌胞质出现大量空泡,分裂减少;24h后部分细菌出现胞质流失,残存菌膜结构^[43]。Bouhdid等发现牛至中的麝香草酚和香芹酚也可影响细菌的细胞膜的通透性,使其发生形态学改变^[44]。赵存洋等用光电比浊法测定抑菌时效时发现单月桂酸甘油酯的抑菌机理是通过选择性改变敏感菌株细胞膜通透性,导致敏感菌株胞内部分蛋白、离子外泄,从而介导细菌死亡^[45]。以上研究表明,部分中药的抗菌机理与多粘菌素等经典抗菌素类似,可通过影响细菌细胞膜通透性而发挥抑菌作用。

3.2 抑制细菌体内酶的活性

细菌的新陈代谢由多种酶促反应介导,抑制关键酶活性是抗菌过程的关键环节^[46],而耐药菌株可通过合成某种钝化酶使抗生素中具有抑菌作用的活性分子或酶失效。如细菌分泌的 β -内酰胺酶通过水解 β -内酰胺类抗生素降低其活性,是临床常见的细菌耐药机制。有趣的是,清热解毒中药双黄连、清开灵被发现可显著降低大肠埃希菌合成的 β -内酰胺酶活性^[47];同样,曹敏等采用紫外分光光度法测定了15种中药单体对 β -内酰胺酶的抑制作用,结果显示芦荟大黄素、苦参碱和香紫苏醇等7种重要单体对 β -内酰胺酶有抑制作用,且该作用呈剂量依赖性。这些中药与头孢他啶、头孢噻肟和阿莫西林等常见抗生素联用,可通过抑制 β -内酰胺酶而增强细菌对抗生素的敏感性^[48]。此外,还有研究表明黄芩素可抑制拓扑异构酶(Topo)和三羧酸循环(TCA)中的琥珀酸脱氢酶和苹果酸脱氢酶的活性;迷迭香酸可通过抑制Taq DNA聚合酶活性而抑制细菌DNA复制^[49-50]。以上证据表明,抑制细菌体内酶活性是中药抗菌的重要作用机制之一。

3.3 影响蛋白质和核酸的合成

蛋白质和核酸广泛存在于微生物体内,与细菌的生长与繁殖密切相关。徐婷婷等研究了清热解毒类的皮寒药对金黄色葡萄球菌的抑菌机理,发现皮寒药1 MIC浓度即能抑制金葡菌可溶性蛋白质的

表达分泌。进一步通过转录组测序发现皮寒药显著下调金葡菌的蛋白质合成相关基因的转录表达,包括 50S 核糖体蛋白质 L27、50S 核糖体蛋白质 L25、50S 核糖体蛋白 L15 和核糖体 RNA 大亚基甲基转移酶及延伸因子 G^[51]。唐正伟等发现广藿香酮衍生化合物 PPCI 能使 DNA 凝胶电泳的条带变淡和 260 nm 处的吸光度值升高,作用呈浓度依赖性。其衍生化合物 A18 作用金黄色葡萄球菌后,使菌 DNA 凝胶电泳条带呈弥散状,表明其 DNA、RNA、ATP 和蛋白质的生物合成受到明显抑制^[52]。刘晓军等发现构树叶提取物能显著抑制金黄色葡萄球菌蛋白质合成,从而抑制其生长^[53]。由于核酸是细菌的主要遗传物质,蛋白质是细菌众多生命活动的重要承载者,通过抑制细菌 DNA 复制转录及蛋白质翻译便成为中药抗菌的重要途径。

3.4 消除耐药质粒

耐药质粒指带有耐药性基因的质粒,通过耐药质粒的转移,耐药菌可将耐药基因转移至敏感菌,使后者获得耐药特性。有研究显示五倍子对产超广谱 β-内酰胺酶的大肠埃希菌的质粒有消除作用(24、48 h 的消除率分别为 3.6%、4.8%),质粒消除后氨苄西林等抗生素的 MIC 值显著降低^[54]。汪东海等探讨黄芩苷能否消除鲍曼不动杆菌质粒,发现 16 株携带质粒的鲍曼不动杆菌耐药菌株经 1 mg/mL 黄芩苷作用后,质粒消除率为 37.5%^[55]。也有学者通过提取鲍曼不动杆菌质粒并分析电泳图谱来观察黄连、黄芩和大黄的水煎剂对耐药质粒的作用,结果发现三者均可直接消除耐药质粒,其中黄连作用效果最佳^[56]。质粒是细菌独立于染色质之外的遗传物质,决定了细菌重要的生物学性状,其中耐药质粒的生成、转移和传播是造成广泛、持续性细菌耐药的重要机制。通过抑制耐药质粒的转移或将其消除,可能是中药有效控制细菌多耐药性的机制之一。

3.5 抑制耐药菌外排泵

细菌外排泵是存在于菌体细胞膜上的一类可将抗菌药物等胞内物质泵出胞外的蛋白质系统,与细菌耐药有关。近年来,中药作为细菌外排泵抑制剂的研究已屡见报道。有研究显示白毛茛提取液中的生物碱和黄酮类物质具备抗 MRSA 外排泵的作用^[57]。小檗碱可通过竞争性抑制细菌细胞膜的外排泵而增加抗菌效果,并通过结合 Nor A 和 Ram R 外排泵抑制金黄色葡萄球菌的生长;此外,中药痰热清注射液通过抑制鲍氏不动杆菌的主动外排泵

adeB 而改善其对环丙沙星的耐药性^[58-60]。其他外排泵抑制剂的作用机制还表现为干扰外排泵组装、阻断外排泵能量来源,以及阻碍底物外排泵通道等。中药成分复杂,不同成分可能通过多种机制抑制耐药菌外排泵,协同增效,显著降低细菌耐药性。

4 结语

伴随着抗生素的不合理使用甚至是滥用,细菌耐药已严重威胁人类健康。中药能抑制或杀灭部分细菌,且可在多个环节调节机体免疫,改善细菌耐药性,中药抗生素的应用前景广阔,目前已有大量研究证实中药单体、复方或中药提取物中的活性成分具有明显抗菌作用,中药与抗生素联用具有增效和减毒优势。在现有抗生素对耐药菌的治疗效果不佳,且研发新型抗菌药物难度大、周期长的背景下,加强对中药抗耐药菌的研究和开发对解决细菌耐药问题具有重要意义。

参考文献:

- [1] THABIT AK, CRANDON JL, NICOLAU DP. Antimicrobial resistance: Impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(2): 159-177.
- [2] YANG D, JUNYAN L, PETERS BM, et al. Antimicrobial resistance investigation on Staphylococcus strains in a local hospital in Guangzhou, China, 2001-2010[J]. *Microb Drug Resist*, 2015, 21(1): 102.
- [3] MA F, CHEN Y, LI J, et al. Screening test for anti-Helicobacter pylori activity of traditional Chinese herbal medicines[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(44): 5629-5634.
- [4] 黄梅, 谭余庆, 罗俊, 等. 植物类中药抗菌耐药性的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(23): 218-224.
- [5] 张民. 细菌耐药背景下的中药抗菌作用探析[J]. *西部中医药*, 2013, 26(6): 122-124.
- [6] 毕文姿, 周铁丽. 细菌致病性、耐药现状及耐药机制的研究进展[J]. *浙江医学*, 2018, 40(20): 2203-2219.
- [7] 张静, 喻玮, 赵丽娜, 等. 我国细菌耐药现状与特征[J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(2): 118-128.
- [8] SOLOMON SL, OLIVER KB. Antibiotic resistance threats in the United States: Stepping back from the brink[M]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(12): 938.
- [9] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 481-491.
- [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] 方永江, 李建娥, 孙玉华. 新疆抗菌中草药的研究进展[J]. *中国现代药物应用*, 2007, 1(4): 65-66.
- [12] 韩飞, 幸仁汇, 陈琳琦, 等. 中药抗菌耐药性的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(5): 813-817.
- [13] 房华, 汪瑞忠, 张晓雪, 等. 6 种中草药对多重耐药菌的抗菌活性及逆转耐药性作用的体外研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(4): 396-399.
- [14] 陈仁德, 李勇军. 10 种中草药对临床常见致病菌体外抗菌作用的实验[J]. *抗感染药学*, 2018, 15(2): 196-198.
- [15] 李江, 成虹, 高文, 等. 不同中药提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. *现代中医临床*, 2015, 22(2): 21-28.

- [16] 胡欢,左国营,张泽萍. 36种中药材体外抗菌活性筛选研究[J]. 广西植物, 2018, 38(4): 428-440.
- [17] 尹良军,周振旗,绍元,等. 盐酸小檗碱、人参皂苷 Rb1、黄芩苷及绿原酸对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用研究[J]. 医学综述, 2016, 22(24): 4969-4972.
- [18] 焦振廉. 试论中药复方的开发研究[J]. 中医文献杂志, 2004, 22(2): 34-34.
- [19] 李汉永,李旭成,魏丛师. 中药治疗多重耐药菌的研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(9): 54-58.
- [20] 梁晓谊,朱海英,刘笑梅,等. 两组中药方剂对糖尿病足产ESBLs大肠埃希菌和MRSA体外药物敏感性试验结果分析[J]. 检验医学, 2015, 30(3): 261-264.
- [21] 李汉永. 清营汤抑制多重耐药菌的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2018.
- [22] 黄富贵,张件云,谭敏. 涤痰汤对超级耐药菌的临床疗效研究[J]. 中外医学研究, 2015, 3(13): 145-146.
- [23] 王凌立,刘燎原,王振国. 加味小柴胡汤治疗肺部多重耐药菌感染临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(2): 37-40.
- [24] 栾耀芳,孔祥山,王军,等. 银翘散、桂枝汤对耐药金黄色葡萄球菌的作用研究[J]. 山东中医杂志, 2011, 30(11): 810-812.
- [25] 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.
- [26] 清开灵、双黄连联合头孢哌酮-舒巴坦钠对产ESBLs肺炎克雷伯菌抗菌作用研究[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(6): 723-727.
- [27] 何明,陶庆春,张永生,等. 清开灵、双黄连联合头孢哌酮-舒巴坦钠对产ESBLs大肠埃希菌细菌学实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(5): 342-345.
- [28] 何明,张永生,陶庆春,等. 双黄连、清开灵联合头孢哌酮/舒巴坦对耐药大肠埃希菌协同作用的动物实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 477-480.
- [29] 张晓玲. 中西药组合对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抑菌活性的研究[D]. 济南:济南大学, 2014.
- [30] 张军,张凡,徐立栋,等. 中药联合抗菌药物治疗肺癌化疗患者肺部感染的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1456-1459.
- [31] 陈琛,李鑫鑫,付向东,等. 汉中天麻多糖抗菌活性研究[J]. 江苏农业科学, 2018, 46(11): 156-159.
- [32] 杨晓杰,郑云姬,李娜,等. 亚洲蒲公英多糖的抑菌性和抗氧化性研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(1): 109-110.
- [33] 孙磊,郭江玉,闫彦,等. 苦参化学成分及其生物碱抑菌活性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(11): 49-53.
- [34] 孙涛,彭成,万峰,等. 川贝母止咳颗粒的体外抗菌作用研究[J]. 中药与临床, 2013, 4(3): 49-53.
- [35] 吴明慧,黄衍强,黄赞松,等. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3247-3251.
- [36] 胡斌,王秋红,姜海,等. 淡豆豉抗菌活性及化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 1-4.
- [37] 栗明月,焦梦荷,蒋林树,等. 竹叶黄酮的生理功能及其应用前景[J]. 中国农学通报, 2018, 34(32): 144-149.
- [38] BANERJEE M, PARAI D, CHATTOPADHYAY S, et al. Andrographolide: antibacterial activity against common bacteria of human health concern and possible mechanism of action[J]. Folia Microbiol, 2017, 62(3): 237-244.
- [39] PARK YJ, BASKAR TB, YEO SK, et al. Composition of volatile compounds and in vitro antimicrobial activity of nine Mentha spp[J]. SpringerPlus, 2016, 5(1): 1628.
- [40] XU YF, LIAN DW, CHEN YQ, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of patchouli alcohol, a naturally occurring tricyclic sesquiterpene, against helicobacter pylori infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(6): AAC.00122-00117.
- [41] 党凯茹,彭腾,邹和平,等. 食用土当归有机酸成分的抑菌性研究[J]. 中药与临床, 2018, 9(3): 37-40.
- [42] 吴娇,王聪,于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 45(33): 126-127.
- [43] 吴峥嵘. 双黄连粉剂对多重耐药大肠埃希菌耐药性影响的机理研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [44] BOUHDID S, ABRINI J, ZHIRI A, et al. Investigation of functional and morphological changes in Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus cells induced by Origanum compactum essential oil[J]. J Appl Microbiol, 2010, 106(5): 1558-1568.
- [45] 赵存洋. 单月桂酸甘油酯的抑菌性能及机理研究[D]. 南昌:南昌大学, 2013.
- [46] 朴喜航,艾红佳. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(6): 445-447.
- [47] 何明,吴峥嵘,李渊,等. 双黄连、清开灵对耐药大肠埃希菌R质粒及 β -内酰胺酶的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 105-108.
- [48] 曹敏. 天然 β -内酰胺酶抑制剂的筛选研究[D]. 贵阳:贵州大学, 2016.
- [49] 孙岫,汪靖超,李洪涛,等. 迷迭香酸的抗菌机理研究[J]. 青岛大学学报(自然科学版), 2005, 18(4): 41-45.
- [50] 云宝仪,周磊,谢鲲鹏,等. 黄芩素抑菌活性及其机制的初步研究[J]. 药科学, 2012, 47(12): 1587-1592.
- [51] 徐婷婷. 皮寒药对金黄色葡萄球菌的抑制作用及其抑菌机制研究[D]. 重庆:西南大学, 2017.
- [52] 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.
- [53] 刘晓军,刘钊,陈绍红,等. 构树叶提取物对金黄色葡萄球菌的抑制作用及机理研究[J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40(4): 159-162.
- [54] 汪晶,汪辉. 五倍子对产超广谱-内酰胺酶的大肠埃希菌的体外抗菌和质粒消除作用[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(6): 564-566.
- [55] 汪东海,陈敏,姜志强,等. 黄芩苷消除鲍曼不动杆菌耐药质粒的实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(5): 400-404.
- [56] WANG J, ZHU JH, ZHANG B, et al. Screening of traditional Chinese medicine that can reverse bacterial drug resistance[J]. Chin Pharm J, 2014, 49(21): 1892-1896.
- [57] CECH NB, JUNIO HA, ACKERMANN LW, et al. Quorum quenching and antimicrobial activity of goldenseal (Hydrastis canadensis) against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)[J]. Planta Med, 2012, 78(14): 1556-1561.
- [58] WOJTYCZKA RD, DZIEDZIC A, KUBINA R, et al. Berberine enhances the antibacterial activity of selected antibiotics against coagulase-negative Staphylococcus strains in vitro[J]. Molecules, 2014, 19(5): 6583-6596.
- [59] YAMASAKI S, NIKAIKO E, NAKASHIMA R, et al. The crystal structure of multidrug-resistance regulator RamR with multiple drugs[J]. Nat Commun, 2013, 4(3): 2078-2078.
- [60] 严彩英,衣利磊. 中药痰热清对鲍氏不动杆菌外排泵adeB基因影响的实验研究[J]. 中医临床研究, 2014, 6(21): 79-81.