

中药抑制金黄色葡萄球菌的研究进展

杨婷*, 董晨旭, 姚晓栋, 李宏宇, 院霞, 邢丽娟, 王文娟, 潘海婷#

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月24日

摘要

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是广泛存在于自然界中的一种致病菌, 人体一旦被感染, 轻者可能会引起食物中毒, 肺炎等疾病, 严重则会引起败血症, 感染性心内膜炎等危及生命的疾病。金黄色葡萄球菌的防治以及消除也逐渐受到广泛重视。一直以来, 抗生素因为其用量少便可发挥巨大功效作为主要治疗手段, 但长期使用导致不断有耐药菌株产生, 甚至出现了多重耐药性, 因此寻找新的治疗细菌感染的途径迫在眉睫, 成为我们目前不可忽视的挑战。近些年来, 我国传统治疗方法——中医药逐渐受到越来越多的关注, 不断有研究表明中药不仅有消炎, 抗肿瘤的作用, 部分中药更是表现出显著的抑菌杀菌效果。因此根据近年来已有研究成果的中药进行切实实验, 运用多种实验方法研究中药抑制金黄色葡萄球菌耐药性产生的机制, 探明抑制金黄色葡萄球菌生长繁殖的原理, 不断开发我国中医药的宝库, 进而找出具有抑菌效果的中药, 通过比较找出效果更好的中药, 在一定程度上为临床寻找新型抗菌药物提供指导。

关键词

金黄色葡萄球菌, 中药, 耐药性, 机制

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Inhibiting *Staphylococcus aureus*

Ting Yang*, Chenxu Dong, Xiaodong Yao, Hongyu Li, Xia Yuan, Lijuan Xing, Wenjuan Wang, Haiting Pan#

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 20th, 2022; accepted: Apr. 14th, 2022; published: Apr. 24th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨婷, 董晨旭, 姚晓栋, 李宏宇, 院霞, 邢丽娟, 王文娟, 潘海婷. 中药抑制金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3153-3161. DOI: 10.12677/acm.2022.124455

Abstract

Staphylococcus aureus (SA) is a pathogenic bacterium that exists widely in nature. Once the human body is infected, it may cause food poisoning, pneumonia and other diseases in mild cases, and infectious sepsis and endocarditis and other life-threatening diseases in severe cases. The prevention and elimination of *Staphylococcus aureus* has gradually received widespread attention. For a long time, antibiotics can exert great efficacy as the main treatment method because of their small dosage. However, long-term use has led to the emergence of drug-resistant strains and even multi-drug resistance. Therefore, it is urgent to find new ways to treat bacterial infections. We cannot ignore the challenges at present. In recent years, my country's traditional treatment method—traditional Chinese medicine—has gradually received more and more attention. Constant research has shown that traditional Chinese medicine not only has anti-inflammatory and anti-tumor effects, but some Chinese medicines have shown significant antibacterial and bactericidal effects. Therefore, we have carried out practical experiments based on the Chinese medicines that have been researched in recent years, used a variety of experimental methods to study the mechanism of Chinese medicines inhibiting the development of *Staphylococcus aureus* resistance, ascertained the principle of inhibiting the growth and reproduction of *Staphylococcus aureus*, and continued to develop Chinese traditional medicines. To find out the Chinese medicine with antibacterial effect, and find out the Chinese medicine with better effect through comparison, to a certain extent, provide guidance for the clinical search for new antibacterial drugs.

Keywords

Staphylococcus aureus, Traditional Chinese Medicine, Drug Resistance, Mechanism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

金黄色葡萄菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是一种常见致病菌,其释放的溶血毒素,肠毒素,血浆凝固酶,杀白细胞毒素,表皮剥脱毒素,毒素休克综合征毒素都会造成不同程度的组织损伤,引起炎症反应,可造成食物中毒、肺炎、败血症和感染性心内膜炎等多种疾病的发生。有调查显示这已经成为发展中国家儿童严重感染甚至死亡的重大原因之一[1]。抗生素的发现使得金黄色葡萄球菌的治疗有了新的突破,但问题也接踵而来,抗生素的广泛使用导致金黄色葡萄球菌通过不同途径发生突变,产生许多抗药菌株,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MARS)更是因为其强大的致病性、耐药性及传播性,被世界卫生组织(WHO)列为当今全球三大感染性疾病,成为全球性的挑战[2]。

作为中医学的起源地,我国的中药资源丰富。中药不仅表现出良好的消炎作用和抗感染性,且具有成本较低、毒副作用小等优势,最重要的是不易诱导细菌抗药性产生。面对多重耐药菌株不断产生,抗生素治疗逐渐失去应有效力的局面,中药治疗无疑为抗细菌感染提供了崭新的思路与可能性,中药联合抗生素的治疗方法更是得到了众多学者的认可和支持。

2. 金黄色葡萄球菌耐药性产生的机制

由于科学医疗水平的不完善,不健全,滥用抗生素的现象在全球都普遍存在,由此出现了多重耐药

菌株,为医疗过程中抗感染带来了又一巨大挑战。目前研究发现主要有五个引起 SA 产生耐药性的方面:

- 相关基因突变与失活可能改变抗生素的作用靶点。如 PBP2a 取代 PBPs 继续合成细胞壁。
- 携带有抗生素耐药基因片段的质粒在 SA 菌株中的传播。如 R 质粒。
- 相应基因编码表达的外排泵将菌体内的已有抗菌药物排出,以减少抗生素对细菌的破坏。可分为以下五类[3]: ① 主要易化子超家族(MFS); ② ATP 结合盒家族(ABC); ③ 耐药结节分化家族(RND); ④ 小多重耐药家族(SMR); ⑤ 多重耐药及毒素外排家族(MATE)。
- 通过改变菌体细胞壁及细胞膜的结构及功能限制抗菌药物的渗入。
- 生物膜的保护作用。BF 可通过降低细胞吞噬和补体系统的功能从而保护细菌免受宿主的免疫系统的清除吞噬。

2.1. β -内酰胺类

已有实验证明, *mecA* (methicillin determinant A)基因是导致 SA 对 β -内酰胺类药物产生抗性的重要原因之一,可诱导形成 MRSA 菌株。PBPs 为所有 SA 表面都具有的膜结合性酶,表现为高亲和甲氧西林等 β -内酰胺类抗生素,结合后逐渐被乙酰化,致使 SA 因无法形成细胞壁停止分裂而死亡。而 *mecA* 基因编码产生的 PBP2a 蛋白质与 β -内酰胺类抗生素亲和力低甚至不与其结合。有实验证明抗菌药物浓度达到最佳时, PBP2a 可完全取代乙酰化后的 PBPs,行使合成细胞壁的工作,在保护细菌的同时因具有完整细胞结构可继续生长繁殖,即为耐药性。*mecA* 基因位于可移动基因盒 SCCmec 中,可实现精确分离相应基因片段并在葡萄球菌株中自由转移,提高耐药性的传播[4]。另有研究发现, *femA*、*femB* 基因的缺失会导致 L 型葡萄球菌产生而作为新的作用靶点与抗生素结合[5]。

2.2. 大环内酯类(MLS)

质粒 pMS97 (1971 年发现于临床分离出的对大环内酯类抗生素具有抗性金黄色葡萄球菌菌株 MS8968 中)分别携带有 *msrA* 基因和未表征的 *erm* 基因。其中 *erm* 基因为主要原因,含有三个最重要的编码甲基化酶的基因: *erm A*、*erm B*、*erm C*。这些甲基化酶可以将 23S rRNA 上 A2058 位置的腺嘌呤残基甲基化变为 6 N,6 N-二甲基腺嘌呤,使大环内酯类抗菌药物无法与细菌核糖体高亲和结合而产生抗性[6]。*msrA* 可编码一种细胞质膜蛋白(外排泵),用以介导活性大环内酯外流,以此减少抗生素在细菌内的积累,对该类抗生素耐药[7]。

2.3. 氟喹诺酮类(Fluoroquinolones, FQNS)

FQNS 可通过抑制酶活性阻断细菌遗传物质的复制与转录,使细菌无法生长繁殖而死亡。其机制主要有以下两种: 抗生素作用靶位酶突变和细菌外排 FQNS 以减少菌体内药物蓄积量。靶酶的基因位点变化致使空间位点发生变异,药物无法识别结合靶酶而失去其应有效力。另外,当该类抗生素长期使用或反复作用于 SA,致使 *nor A* 基因表达更加明显,其编码的外排泵数量增加导致外排量增加而菌体内药物的蓄积量减少。其中 SA 外排药物发挥着主要作用[8]。

2.4. 环脂肽

DAP 作为一种结构复杂的环脂肽类抗菌药物在国外因广泛使用而产生耐药菌株,研究发现,该分子携带的阴离子可与钙离子结合,形成离子通道使得细菌细胞膜去极化,进而使 RNA、DNA 及大蛋白分子失去其原有功能作用,最终杀灭细菌。细菌对环脂肽的耐药性产生主要因为细菌细胞膜的改变、基因突变、细胞壁增厚。基因的突变改变了抗菌靶点,致使药物无法良好结合细菌而敏感性下降。细胞膜的改变主要表现为表面电荷转变为相对正电荷以及流动性与刚性的变化,从而影响药物作用。另一方面,

tag 基因的高表达使得细菌细胞壁增厚且结构更为紧密, 抗生素的穿透力下降, 导致耐药的结果[9]。

2.4. 糖肽类

由于 MARS 的出现, 万古霉素的使用增多而导致耐药率上调, 其耐药机制主要为细胞壁中肽聚糖层增厚形成物理屏障以及肽聚糖无法形成有效交联使药物不能与细菌的靶位接触导致抗生素渗入量减少[10]。另有研究表明万古霉素可诱导细胞壁的增厚, 且选择压力解除后仍可出现抗性菌株[11]。抗生素长期作用导致包括 agr 基因的功能缺失在内的渐进性基因突变与细菌对药物的耐药机制也存在一定的关系[12]; 另外, 肠球菌中质粒携带的 van A 基因具有耐药性传递作用, 可在适当时选择压力下发挥作用, 耐药基因通过信息素转移至 SA 中, 使受体菌或得新的耐药性; 而与万古霉素有协同作用的溶解酶、水解酶等酶活性降低导致 SA 对胞壁蛋白水解酶的裂解具有抗性以抵抗自溶及万古霉素使青霉素结合蛋白 PBPs 由 PBP2 取代等也是细菌耐药的原因之一[13]。

2.5. 唑烷酮类

唑烷酮类药物如利奈唑胺主要通过与其 50S 核糖体亚基的肽基转移酶中心(peptidyl transferase center, PTC)结合, 抑制蛋白质的合成以杀伤细菌, 由于细菌 23S rRNA V 区发生点突变, 药物有效识别结合相应靶点的能力降低, 其中 G2576T 发生突变的机率最高[14]。另有实验表明, cfr 基因编码 rRNA 甲基转移酶可使 23S rRNA 上 C2498 位的甲基化移至 A2503 位核苷酸, 阻断了药物与细菌核糖体的结合使其对药物的敏感性降低[15]。

2.6. 消毒剂

消毒剂是一种广谱的杀菌物质, 可通过物理和化学途径与细胞外部成分、细胞胞质膜和细胞质相结合, 导致细菌外部结构如细胞壁和细胞膜等遭到破坏进而引起细胞内物质渗漏、氧化胞内酶等方式杀灭细菌、真菌及孢子[16]。其主要的耐药机制为膜结构和膜蛋白组成的外排泵系统以及存在携带有可介导耐药基因 qacA/B 的质粒。在消毒剂的选择压力下, 编码外排泵的 nor A、nor C、mep A 和 mde A 基因表达上调, 增强了菌体对消毒剂的耐药性。另外, 质粒中的 qac A 基因编码的负调控因子 Qac R 蛋白当有外排的消毒剂等作用底物存在时会与之竞争性结合, 以阻止 QacR 抑制 Qac A 基因的表达, 该基因的表达增强, 促进了对胞内较高浓度消毒剂的消除[3]。

2.7. 生物膜的形成

金黄色葡萄球菌生物膜(BF)嵌入由自产的细胞外多糖、DNA 和蛋白质或宿主衍生的基质(如纤维蛋白)组成的细胞外基质中[17], 可粘附定植与生物和非生物表面(如中心静脉导管、关节假体等)[18], 使的机体自身免疫功能下降, 细胞吞噬功能受到干扰, 导致细菌的免疫逃逸, 在临床手术中造成反复感染。密度感应系统(Quorum sensing, QS)在金黄色葡萄球菌生物被膜形成过程中参与调节并起着相当关键、重要的作用, 其调节因子主要有 agr 系统及 sar 系统, 不仅对细菌生物被膜形成的黏附、增殖、分化、迁移等过程起到调控作用, 还调控相关毒力因子的释放、活化、灭活等[19]。

3. 耐药性应对方法

19 世纪 40 年代后, 青霉素的发现为 SA 的治疗开拓出了崭新的道路, 可问题也随之而来, 抗生素治疗固然高效, 但不断产生的耐药菌株却也将人类推入了新的危险之中。耐药新的产生周期远超新的抗生素的发现周期, 不知多久过后, 抗生素可能再无法为人类提供有效保护。为此科学家不断进行研究, 迫切希望找到新的治疗途径。而中药作为我国宝贵的医药资源, 不仅具有清热解毒、抗肿瘤的作用, 单独

抑菌、多种中药共同抗菌亦或是与抗生素联合用药对于金黄色葡萄球菌均有着显著的杀菌或抑菌效果[20]，但因中药成分较为复杂，其逆转耐药性的机制研究无法在短时间内取得巨大突破。根据目前的研究资料显示，可能有以下六种中药抑制细菌产生耐药性的机制：

3.1. 抑制 β -内酰胺酶活性

由于细胞壁中的 PBP_s 被低亲和力的 PBP_{2a} 取代，使得 β -内酰胺类药物对 MRSA 的作用效果减弱。经研究发现，SA 中 β -内酰胺酶的活性可以被多种黄酮类化合物抑制，进而使药物的作用效果降低。其中，小檗碱不论是单独作用或者是联合 β -内酰胺类抗生素都对金黄色葡萄球菌有不同程度的抑制作用，由此推测可通过抑制 PBP_{2a} 蛋白的表达，提高 β -内酰胺类抗生素对 MRSA 的作用效果[21]。另外，小檗碱还可能上调金葡菌自溶酶表达，或促进自溶酶水解细胞壁[22]。通过纸片扩散法发现绿茶中的茶多酚能够协同青霉素、苯唑西林、氨苄西林、和四环素等对 MRSA 产生抑菌作用[23]。除此之外，苦豆子总碱也可抑制产 β -内酰胺酶耐药菌株和产超广谱 β -内酰胺酶耐药菌株[24]。

3.2. 消除耐药质粒

自然界中存在着对某种或某类抗生素免疫的细菌，并且可以通过质粒将这种免疫性传递给其子代或其他菌属。此类耐药性可因耐药基因的失活，使抗生素对细菌再次产生作用。经证实，大肠埃希菌质粒可被中药当中的紫草、鱼腥草、大蒜油和艾叶消除[25]。除此之外，其余十种中药如黄柏对 MRSA 有着显著的抑制作用，其中黄柏和甘草表现出较强的抑菌效果。实验结果表明，MRSA 质粒可经过黄柏和甘草处理后消除，且处理时间越长消除效果越好[26]。

3.3. 抑制耐药菌外排泵

nor A 基因编码合成的外排泵系统是耐药菌的重要耐药机制之一，可将抗菌药物主动排出体外进而保证自身安全。常用的清热化痰的中药浙贝母中的贝母素，与环丙沙星联合作用于耐药金黄色葡萄球菌后，发现敏感性明显提高，但浙贝母仅在体内实验表现出显著作用，由此推测耐药菌外排泵活性可收到贝母素的抑制作用，使得耐药金黄色葡萄球菌内抗生素无法主动排出体外进而蓄积，从而逆转细菌耐药[27]。另外一些小檗属药用植物也可合成 SA 外排泵的抑制剂。研究表明，小檗属药用植物其中的 5'-甲氧基海因(5'-MHC)存在时，小檗碱在细胞内的积累量明显增加，因此一些小檗属药用植物也被用于合成 SA 外排泵的抑制剂[28]。

3.4. 破坏细菌的细胞结构

细菌细胞膜及细胞壁是细菌生长繁殖不可或缺的条件。可通过破坏其细胞结构发挥抗菌作用。中药由于可以阻碍细胞壁的形成，使细胞膜通透性降低继而将细菌杀灭。经实验证实橙皮苷可以影响细菌的细胞膜通透性，使蛋白质、DNA 泄漏至胞外[29]。表皮葡萄球菌经五倍子提取液处理后可于扫描电镜下观察到大多数菌细胞的细胞壁破裂，菌细胞结构模糊不清；超薄切片的透射电镜照片中菌体的细胞壁细胞质结构模糊，且细胞质内含物大部分丢失[30]。

3.5. 抑制细菌生物膜形成

黄芩苷是黄芩中主要的抑菌成分，研究推测其作用的机制浓度 $\geq 256 \mu\text{g/ml}$ 的黄芩苷可抑制 SA 对载体的黏附，并且对附着在生物及非生物表面的 BF 有抑制与清除的作用，同时还可以阻碍新的生成，但低于该浓度则无法发挥作用[31]。金银花醇提物中可确定的 7 种成分分别为白果醇、7-表断马钱子苷半缩醛内酯、熊果酸、原儿茶酸、獐牙菜苷、肉桂酸和咖啡酸，其单体被证实对生物膜有抑制作用，其中獐

牙菜苷、熊果酸、7-表断马钱子苷半缩醛内酯可产生明显的抑制金黄色葡萄球菌的效果[32]。

3.6. 促进机体免疫反应

中药不仅可以直接对细菌的生长繁殖起到抑制。另外还有许多中药还可以间接通过促进机体自身免疫系统功能或抑制细胞因子的产生从而加强体内免疫反应，最终表现为抗感染。实验还证明一些中药有效成分可促进 S-IgA 的分泌与作用，上调黏膜免疫应答，加强局部免疫屏障。为抗感染治疗提供了又一重要研究方向[33]。

4. 中药抗菌活性成分

4.1. 黄酮类

黄酮类化合物(flavonoids)泛指具有 2-苯基色原酮结构的一类化合物。黄芩苷作为临床应用中常见的黄酮类化合物，有研究表明可以与抗生素的联合使用，有着降低抗生素使用量、减小毒副作用的效果，对降低耐药性的产生和临床抗感染治疗有着指导意义。另外槲皮素、木犀草素、大豆异黄酮、白杨素、芹菜素、黄芩素等黄酮类化合物也具有一定的抑菌活性。

乌拉草中的主要活性成分之一是黄酮，通过研究证实，其中含有的多种成分包括儿茶素、山奈酚-3, 7-2-O-葡萄糖苷、异夏佛塔苷、荭草甙、木犀草素葡萄糖苷酸、芦丁等都具有一定程度的抑菌活性。通过提炼纯化，发现纯化后的黄酮对大肠杆菌(MIC = 0.875)的抑制活性最强，是氯霉素(MIC 3.12)低 3.5 倍。而纯化后乌拉草黄酮的抑菌活性好于提取后[34]。

4.2. 生物碱类

生物碱(alkaloid)有着显著杀灭微生物的作用。常见的含生物碱的中药小檗碱对多种细菌、真菌具有抑菌作用，可通过降低外排泵的活性以及抑制 β -内酰胺酶活性杀灭细菌并逆转耐药性。此外，吴茱萸、贝母、白毛藤、苦豆子、麻黄、黄柏、苦参等药中的生物碱也表现出广泛的抑菌作用。

陈晴等通过研究 10 种中草药选出抑菌效果最为显著的黄柏和甘草(MIC 均为 1.0 mg/mL)表现较强的抑菌活性，另外其研究可证明中药有着消除细菌质粒以逆转耐药性、抑制相关酶活性等多种抑菌途径[26]。

4.3. 有机酸类

中草药中研究发现可杀灭细菌的有机酸成分有：琥珀酸、熊果酸、延胡索酸、没食子酸、绿原酸等。

实验证明金银花中可提取出的熊果酸具有破坏生物膜形成、成熟以及抑制新的生物膜生成的作用，有着广泛的杀菌效果。可能的抑菌机制有：① 解离产生氢离子使细胞内环境发生改变，进而影响细胞的新陈代谢以阻碍其生长；② 通过破坏细胞膜发挥其抑菌作用；③ 阻断酶等生物大分子的合成，阻碍细菌 DNA 合成使其无法生长繁殖。

4.4. 多糖类

多糖作为大分子物质广泛存在于生物中，其生物活性包括抑制肿瘤、降低血糖、抗微生物等。中草药中发现许多有着抑菌作用的多糖。

陈希文等采用超声波辅助法提取了 22 种中药中的多糖成分，通过牛津杯法和试管二倍稀释法测定可得川牛膝、黄芩、茯苓、地榆、虎杖等 5 种中药多糖对 SA 均有着较强的抑菌效果，MIC 和 MBC 在 3.97.8 mg/mL；中药为主的复方提取物以黄芩、地榆、大黄、虎杖等在体外抑菌实验中也表现出良好的抑菌活性，有着显著的药用价值[35]。

4.5. 皂苷类

皂苷(Saponin)包括甾族皂苷和三萜皂苷, 具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等多种生物活性的苷类化合物。白头翁、柴胡、人参、甘草、三七、重楼等中药都含有皂苷, 对酶的合成有着抑制作用从而影响合成蛋白质, 因此具有抑菌活性。

丹参目前已广泛用于心脑血管疾病的治疗, 其中的主要活性成分丹酚酸酯(SAL)在体外实验当中被证实单独使用以及与临床常规使用的抗菌剂联合的协同相互作用均存在抗 MRSA 潜力。当 SAL 与不同类别的临床药物组合时, 均表现为广泛的协同作用或相加作用。并且 SAL 与十种抗菌剂的所有组合都显示出不同程度的正相互作用。然而, SAL 对大肠杆菌(ATCC25922 和 ATCC35218)和铜绿假单胞菌(ATCC27853)的革兰氏阴性临床病原体以及白色念珠菌(ATCCY0109)的真菌抑制作用并不显著[36]。

4.6. 萜类

萜类(terpenes)是一类天然烃类化合物, 其中单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜和多萜均具有抑菌作用。

松树精油中含有多种萜类, 主要有单萜烯和倍半萜烯, 当达到适宜浓度下对金黄色葡萄球菌有着良好的抑菌活性; 杨君等采用 GC/MS 技术分析出杨梅叶精油的化学组成(由单萜烯烃的和倍半萜组成)和在精油中的相对含量, 实验测定结果显示, 多种微生物包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和酿酒酵母都受到了不同程度的抑制, 且精油浓度与抑菌作用呈正比, 其中对于金黄色葡萄球菌的抑制最为显著[37]。

4.7. 蒽醌类

蒽醌类化合物有抗菌、抗肿瘤、抗氧化等重要的药理活性, 羟基大黄素、大黄素、大黄素甲醚等蒽醌类物质可影响细菌呼吸代谢, 破坏细胞结构及抑制蛋白质正常合成等多种途径对众多细菌均有抑制其生长繁殖的作用。

芦荟不仅有着消除炎症的作用, 其本身及其提取物在低浓度时就具有一定的抑菌效果, 并且一定浓度下可有效杀灭耐药菌, 减少抗生素使用带来的危害, 当浓度达到较高水平时, 更是能够对全部细菌起到完全抑制的效果, 含量越高, 作用越强[38]。

5. 总结与展望

综上所述, 中药材中含有多种天然活性物质均表现出显著的抑菌和解除耐药性的作用。且有着成本低、毒副作用小、不易产生耐药性等优点, 可以很好地解决西药对于抗感染治疗存在的一些问题。通过本文列举的中药有效成分研究实验可以看出, 不同中药可能具有相同的抗菌机制(降低外排泵活性、消除质粒等), 同一味中药也可能包含多种成分而对不同种属的细菌均具有抑制作用。研究中不难看出中药有效成分对很多耐药细菌具有良好的抑菌效果, 但抑菌机制由于成分复杂等问题无法深入研究, 已被大众认可的逆转耐药的机制主要有: 抑制 β -内酰胺酶活性、消除耐药质粒、抑制细菌外排泵、破坏细菌结构、抑制生物膜的形成。相信随着技术的不断革新, 中药当中的有效成分将会被不断发现运用, 以此更好地发挥中草药的效力。随着细菌耐药性不断增长, 寻找新的抗菌药物已成为医药界不懈探索追寻的热点问题。中药治疗也受到越来越多的关注, 充分挖掘我国的中医药宝藏, 研究开发新型抗菌药物具有十分重要的临床指导意义和广阔的应用前景。

基金项目

内蒙古自然科学基金项目(2021MS08096); 内蒙古医科大学 2021 年大学生科技创新“英才培育”项

目(YCPY2021144); 内蒙古医科大学学生工作科研项目(YKD2020XSGZ011); 内蒙古医科大学青年领航创新创业团队(QNLC-2021018)。

参考文献

- [1] Chessa, D., Ganau, G. and Mazzarello, V. (2015) An Overview of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* with a Focus on Developing Countries. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **9**, 547-550. <https://doi.org/10.3855/jidc.6923>
- [2] 孙峥. 金黄色葡萄球菌的毒力基因检测及耐药性分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [3] 饶亚岚. 金黄色葡萄球菌中外排泵分子介导的消毒剂耐药机制[J]. 中国消毒学志, 2014, 31(2): 170-173.
- [4] 李雪寒, 李一荣. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 586-589.
- [5] 王德海, 程国富, 胡薛英. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药机制分析[J]. 中国畜牧兽医, 2007, 34(6): 85-87.
- [6] Nakajima, Y. (1999) Mechanisms of Bacterial Resistance to Macrolide Antibiotics. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **5**, 61-74. <https://doi.org/10.1007/s101560050011>
- [7] Matsuoka, M., et al. (1998) A Plasmid That Encodes Three Genes for Resistance to Macrolide Antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters*, **167**, 221-227. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13232.x>
- [8] 陈寒冬, 钟利, 闫宏钧, 等. 介导对氟喹诺酮类药物耐药的金黄色葡萄球菌 *norA* 基因的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(11): 851-855.
- [9] 姜凤全. 达托霉素对多药耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)体外抗菌活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 辽宁师范大学, 2016.
- [10] 程欣, 李晓鸥, 刘晓峰, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其对万古霉素耐药的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1785-1787.
- [11] Cui, L.Z., et al. (2003) Cell Wall Thickening Is a Common Feature of Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, **41**, 5-14. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.1.5-14.2003>
- [12] Sakoulas, G., Eliopoulos, G.M., Moellering, R.C., Novick, R.P., Venkataraman, L., Wennersten, C., De Girolami, P.C., Schwaber, M.J. and Gold, H.S. (2003) *Staphylococcus aureus* Accessory Gene Regulator (*agr*) Group II: Is There a Relationship to the Development of Intermediate-Level Glycopeptide Resistance? *The Journal of Infectious Diseases*, **187**, 929-938. <https://doi.org/10.1086/368128>
- [13] 钱鑫, 谢娟. 耐万古霉素金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(15): 1314-1319.
- [14] 高硕, 周万青, 朱宏, 等. 利奈唑胺耐药金黄色葡萄球菌耐药机制分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(8): 613-616.
- [15] 方颖, 黄永禄, 蔡加昌, 等. 金黄色葡萄球菌临床株对利奈唑胺耐药性及耐药机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4): 477-480.
- [16] 卢中一, 陈勇, 陈伟, 等. 金黄色葡萄球菌对消毒剂的抗性及其流行病学研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(7): 442-446.
- [17] Waters, E.M., et al. (2016) Convergence of *Staphylococcus aureus* Persister and Biofilm Research: Can Biofilms Be Defined as Communities of Adherent Persister Cells? *PLOS Pathogens*, **12**, e1006012. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006012>
- [18] Limoli, D., Jones, C. and Wozniak, D. (2015) Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. *Microbiology Spectrum*, **3**, 3. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014>
- [19] 杜仲业. 金黄色葡萄球菌生物被膜相关感染研究进展[J]. 黑龙江科学, 2021, 12(14): 40-41.
- [20] 滕雪. 中药饮片对多重抗生素耐药细菌的抑菌作用[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(2): 124-126.
- [21] 陈广灿, 周树勤, 刘淑慧, 等. 小檗碱与 β -内酰胺类抗生素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的协同抗菌作用[J]. 广东医学, 2011, 32(14): 1812-1814.
- [22] 周树勤, 姚芬, 黄源春, 等. 小檗碱对 MRSA 自溶酶系统作用的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(4): 310-312.
- [23] 华德兴, 彭青, 曾香连, 等. 绿茶及其提取物抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(3): 228-233.
- [24] 周学章, 贾芳, 宋振威. 苦豆子碱对产 β -内酰胺酶动物源性菌株的药敏分析[J]. 中国动物检疫, 2010, 27(4):

45-47.

- [25] 鞠洪涛, 韩文瑜, 王世若, 等. 大肠杆菌耐药基因定位及耐药质粒消除[J]. 中国兽医学报, 2000, 20(6): 561-564.
- [26] 陈晴, 谢鲲鹏, 云宝仪, 等. 黄柏等中草药对 MRSA 的抑菌作用及其对质粒的消除作用[J]. 微生物学杂志, 2013, 33(3): 54-57.
- [27] 李全, 胡凯文, 陈信义, 等. 浙贝母对呼吸系统耐药金黄色葡萄球菌逆转作用的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(5): 51-52.
- [28] Stermitz, F.R., *et al.* (2000) Synergy in a Medicinal Plant: Antimicrobial Action of Berberine Potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a Multidrug Pump Inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 1433-1437. <https://doi.org/10.1073/pnas.030540597>
- [29] 汪晓辉, 郭溶, 聂晓彬, 等. 佛手抗菌活性及其药效成分橙皮苷对金黄色葡萄球菌的作用机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(5): 437-441.
- [30] 李仲兴, 王秀华, 时东彦, 等. 五倍子提取物对表皮葡萄球菌的抗菌作用及其扫描和透射电镜观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(10): 867-869.
- [31] 杜仲业, 陈一强, 孔晋亮, 等. 黄芩苷对金黄色葡萄球菌生物膜抑制作用的体外研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(8): 1541-1543.
- [32] 何敏. 金银花对细菌生物膜的抑制作用及其化学成分研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [33] 杨菁华, 郑清阁, 张晓晨, 等. 中药在呼吸道黏膜抗流感病毒免疫应答中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3): 375-381.
- [34] 王洪彪. 乌拉草黄酮化学成分分析及其抗氧化和抑菌活性研究[D]: [硕士学位论文]. 吉林: 吉林化工学院, 2020.
- [35] 陈希文, 赖守勋, 尹苗, 等. 22 种中药多糖对猪源金黄色葡萄球菌的体外抑菌活性[J]. 江苏农业科学, 2016, 44(9): 264-267.
- [36] Liu, Q.-Q., *et al.* (2016) Potentiation Activity of Multiple Antibacterial Agents by Salvianolate from the Chinese Medicine Danshen against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Pharmacological Sciences*, **131**, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.10.009>
- [37] 杨君, 吴俊清, Lenka Langhansova, 蒋健, 尹洁, 朱丽云, 张拥军. 炭梅叶精油的化学成分分析与抗氧化、抑菌活性研究[J]. 食品科技, 2014, 39(1): 286-290.
- [38] 邓丽红, 谢臻, 麦蓝尹, 等. 葱醌类化合物抗菌活性及其机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(21): 2450-2455.