

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20244467

· 综述 ·

中草药对多重耐药菌的抑制作用及机制研究进展

赵永师¹, 杜娜², 杜艳¹

(1. 昆明医科大学第一附属医院检验科 云南省检验医学重点实验室, 云南 昆明 650032; 2. 云南省中医医院检验科, 云南 昆明 650021)

[摘要] 抗菌药物的过度使用和滥用导致了多重耐药菌的出现。多重耐药菌感染日趋严重, 治疗困难, 迫切需要寻找多重耐药菌感染治疗的新型药物。中草药是我国特有的天然资源, 具有耐药性低、毒性低、价格低廉等优点, 对多重耐药菌具有较好的抑菌效果, 且中草药能够通过多种机制发挥抑菌作用。本文收集整理了国内外相关文献, 从单味中药、中药复方、中药联合抗菌药物对多重耐药菌的抑菌作用及机制方面作一综述, 以为抗多重耐药菌药物研究提供理论依据。

[关键词] 中草药; 多重耐药菌; 抑菌; 抑菌机制

[中图分类号] R515

Research progress in the inhibitory effect and mechanism of Chinese herbal medicine on multidrug-resistant organism

ZHAO Yong-shi¹, DU Na², DU Yan¹ (1. Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming 650032, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

[Abstract] The excessive use and abuse of antimicrobial agents have led to the emergence of multidrug-resistant organism (MDRO). MDRO infection is becoming increasingly severe and difficult to treat, it is urgent to find new drugs for the treatment of MDRO infection. Chinese herbal medicine is a unique natural resource in China, with advantages of low drug resistance, low toxicity and low price, it has good inhibitory effect on MDRD, and can exert inhibitory effect through various mechanisms. This article collects and sorts out relevant literatures at home and abroad, and reviews inhibitory effect and mechanisms of single traditional Chinese medicine, traditional Chinese medicine compound, and traditional Chinese medicine combined with antimicrobial agents on MDRO, so as to provide theoretical basis for the research of drugs against MDRO.

[Key words] Chinese herbal medicine; multidrug-resistant organism; bacterial inhibitory effect; bacterial inhibitory mechanism

由于抗菌药物的不合理使用, 甚至是滥用, 细菌耐药性日益严重, 多重耐药菌 (multidrug-resistant organism, MDRO) 的检出逐步增多, 严重威胁世界各国人民的生命安全。MDRO 是指对通常敏感的常

用的 3 种或 3 种以上抗菌药物同时耐药的菌株^[1]。临床上常见的 MDRO 有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant

[收稿日期] 2023-09-08

[基金项目] 国家自然科学基金(82260415); 云南省基础研究计划中医联合专项面上项目(202101AZ070001-205); 云南省基础研究计划中医联合专项青年项目[2019FF002(-081)]

[作者简介] 赵永师(1998-), 女(汉族), 云南省曲靖市人, 研究生在读, 主要从事细菌耐药机制研究。

[通信作者] 杜艳 E-mail: duyuan_m@139.com

Enterococcus, VRE)、产超光谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamase, ESBLs) 肠杆菌目细菌、耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)、多重耐药铜绿假单胞菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)、多重耐药鲍曼不动杆菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB) 等。MDRO 感染引发严重的经济损失, 欧洲每年有 2.5 万人死于 MDRO 感染, 使欧盟经济损失 150 亿欧元^[2]。MDRO 感染已危及全球公共卫生安全, 开发出有效的抗菌药物来对抗耐药菌已经成为解决病原菌耐药危机的迫切需求之一^[3]。新型抗菌剂的开发涉及时间长及花费昂贵, 并可能导致进一步的耐药^[4]。因此, 开发出一种不易产生耐药性的抗菌药物非常必要。中草药具有耐药性低、毒性低、价格低廉等优点, 并且具有良好的抗菌效果, 还可以抑制或杀灭细菌, 调节机体免疫力, 减少细菌耐药性的产生, 甚至逆转细菌的耐药性, 与抗菌药物联用具有协同抗菌作用, 因而成为研究热点, 深入研究中草药对 MDRO 的抑菌作用, 研发新型抗菌药物, 对临床抗 MDRO 感染至关重要。本文就中草药对常见 MDRO 的抑菌作用及机制等方面的研究进展作一综述。

1 中草药对 MDRO 的体外抗菌活性研究

1.1 单味中草药对 MDRO 的作用 许多单味中草药具有良好的抗菌活性, 如黄芩、黄连、乌梅、五味子、连翘、金银花、五倍子等。这些单味中药大多数对 MDRO 具有抑菌作用, 下面就这些中药对几种常见 MDRO 的抑菌作用进行阐述。

1.1.1 对 MRSA 的作用 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 是引起人类感染的一种重要病原体, 可引起人类皮肤、软组织和呼吸道感染, 以及菌血症和心内膜炎等各种疾病。SA 通常被分为 MRSA 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)。MRSA 同时携带耐药基因和毒力基因, 使治疗更为困难。紫草具有清热解毒和活血凉血的功效, Li 等^[5] 研究发现从紫草中提取的高脂溶性萘醌色素紫草素对 MRSA 具有良好的抑菌作用, 可为解决 MRSA 感染问题提供一种替代治疗方法。

Shamsi 等^[6] 研究发现负载没食子酸的氧化石墨烯 (GAGO) 对 MRSA 和 MSSA 具有抑菌活性, 能够抑制细菌菌株的生长。He 等^[7] 从三文藤根中分离出的白屈菜红碱对 SA、MRSA 和产 ESBLs SA 表现出很强的抑菌活性。综上所述, 许多中草药对 MRSA 有抑菌作用, 且抑菌效果较好, 可能成为应对 MRSA 感染的有效治疗药物。

1.1.2 对 MDR-PA 和 MDR-AB 的作用 2021 年细菌耐药监测^[8] 数据显示, 不发酵葡萄糖的革兰阴性杆菌中检出率占前两位的是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌。MDR-AB 和 MDR-PA 是医院严重感染的常见病病原菌, 尤其是重症监护病房 (ICU)^[9]。由于抗菌药物的过度使用, 许多之前对 MDR-AB 和 MDR-PA 有效的药物失去效力, 目前能治疗 MDR-AB 和 MDR-PA 感染的有效药物很少, 迫切需要开发新的治疗药物和治疗方案^[10]。房华等^[11-12] 研究中草药对 MDR-PA 和 MDR-AB 的抑菌作用表明, 赤芍、青黛、五倍子、野菊花、鱼腥草、小檗碱对 MDR-PA 与 MDR-AB 有不同程度的抑菌作用, 五倍子对 MDR-PA 和 MDR-AB 的抑菌效价为 512~1 024, 抑菌作用最强, 且五倍子与小檗碱对 MDR-AB 与 MDR-PA 的耐药性有一定的逆转作用。周琳琳^[13] 研究发现珊瑚姜油对 MDR-AB 有明显的抑菌和杀菌作用。因此, 部分中草药对 MDR-AB 和 MDR-PA 具有抑菌作用, 深入研究中草药的抑菌作用, 有望成为 MDR-AB 感染患者的福音。

1.1.3 对产 ESBLs 大肠埃希菌的作用 产 ESBLs 大肠埃希菌是临床上导致血流感染的常见病病原菌, 携带多种耐药基因和毒力因子, 对多种抗菌药物具有耐药性^[14], 限制了临床用药选择。桂勇等^[15] 研究乌梅等 10 味中药对产 ESBLs 大肠埃希菌的体外抑菌作用表明, 乌梅、五味子在较低浓度时就有较强的抑菌效果, 金银花对产 ESBLs 大肠埃希菌也有一定的抑菌作用^[16]。中药活性成分小檗碱和没食子酸对产 ESBLs 的大肠埃希菌具有良好的抑制效果, 小檗碱在浓度为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时能够杀灭细菌^[17]。因此, 多种中草药对产 ESBLs 大肠埃希菌具有抑菌作用, 中草药可能成为治疗产 ESBLs 的有效药物。

1.1.4 对其它 MDRO 的作用 细菌耐药监测数据显示, 我国临床 MDRO 检出率仍较高, 临床分离株对常见抗菌药物的耐药率仍呈增长趋势^[18], 治疗困难。李海利等^[19] 研究穿心莲、黄芩、苦参、白头

翁、芒果叶和百里香等 6 种中草药对多重耐药猪胸膜肺炎放线杆菌的体外抑菌效果,发现抑菌效果最强的是百里香和芒果叶。程招敏等^[20]研究发现黄芩、黄连、麻黄和鸡血藤对泛耐药的肺炎克雷伯菌具有良好的体外抑菌效果,黄芩和黄连的抑菌效果最好。苦参酮能够抑制变形链球菌、MRSA、VRE 的生长^[21]。以上研究表明,单味中草药及提取物对 MDRO 具有良好的抑菌效果,为今后 MDRO 菌株感染的治疗提供潜在选择。

1.2 中药复方对 MDRO 的作用 许多单味中药具有良好的抗菌效果,通过合理的中药配伍能够提高原有的抗菌效果,扩大抑菌范围,故中药复方在 MDRO 中应用广泛。Liu 等^[22]用多重耐药尿路致病性大肠埃希菌构建小鼠模型,然后用中药扶正清热利湿方或亚胺培南处理,发现扶正清热利湿方对多重耐药尿路致病性大肠埃希菌具有抑菌作用,但不能完全清除宿主体内的细菌。胡俊辉等^[23]研究发现,复方红根草片(由金银花、穿心莲、红根草、鱼腥草、野菊花 5 味中药组成的复方制剂)对多重耐药肺炎克雷伯菌有抑菌效果。以上研究表明,中药复方是临床治疗中中药的常用使用手段,有的单味中草药对耐药菌无抑菌作用,但几种中药联合应用抑菌作用较好,探究不同中药组合方剂对耐药菌的抑菌效果,对临床治疗 MDRO 感染具有重要意义。

1.3 中药联合抗菌药物对 MDRO 的作用 抗菌药物耐药被视为全球最严重的公共卫生威胁,中草药联合抗菌药物治疗广泛耐药的肠杆菌目细菌和非发酵菌感染,相对于常规抗菌药物单一疗法有更好的疗效^[24]。孟千琳等^[25]研究发现亚胺培南、美罗培南、多黏菌素 B 和替加环素与 3 种中药单体(黄芩苷、盐酸小檗碱、槲皮素二水物)能够抑制 MDR-AB 生物被膜形成,且中药单体与抗菌药物联用后对 MDR-AB 具有不同程度的协同抑菌作用,亚胺培南与小檗碱、头孢他啶与五倍子联合可以增加各自对 MDR-PA 的敏感性^[11]。Zuo 等^[26]研究发现小檗碱(Ber)和 8-丙酮基-二氢小檗碱(A-Ber)能够增加阿奇霉素和左氧氟沙星对 MRSA 的体外抑菌作用。Lan 等^[27]研究发现一枝蒿的黄酮类化合物金圣草素与环丙沙星和苯唑西林结合对 MRSA 有抑菌作用。总之,中草药与抗菌药物联合能够降低抗菌药物用量,增加抗菌药物的抑菌效果,有效减少耐药菌株的产生,比单味中药或抗菌药物单独使用具有更

广泛的应用前景。

2 中草药对 MDRO 的抑菌机制

2.1 影响细胞膜和细胞壁的完整性 细菌细胞膜的完整性对于维持细胞正常的生命活动非常重要。细胞膜的完整性受到破坏,会影响细胞正常的生长、发育、繁殖,导致细菌死亡。大部分中草药活性成分具有疏水基团,能与细菌细胞上不同的作用靶点结合,破坏细胞壁结构,引起细菌细胞变形。Qian 等^[28]研究发现,中药单体熊果酸对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)有抑菌作用,主要通过破坏细胞膜完整性,并对生物膜的形成以及生物膜相关基因的表达产生强烈的抑制作用。紫草素是一种从紫草根中提取的生物活性成分,Shu 等^[29]研究发现紫草素脂质体对 MRSA 具有良好的抑菌活性,主要通过破坏细菌细胞壁和细胞膜的完整性扰乱细菌的生理活动来实现抑菌活性。Liu 等^[30]研究发现,富含没食子酸和木犀草素的猴耳环(神仙草)提取物对 MRSA 具有抑菌活性。猴耳环提取物的乙酸乙酯部分(S20b)对 MRSA 具有最强的抑菌活性,电子显微镜显示提取物 S20b 破坏了 MRSA 的细胞壁,增加了细胞膜的通透性。Wang 等^[31]研究发现,黄藤素与卡那霉素结合对多重耐药大肠埃希菌具有协同抑菌作用,抑菌机制主要为破坏细胞膜完整性。以上研究表明,部分中草药以及从中草药中提取的活性单体能够破坏细胞膜和细胞壁的完整性,改变细胞膜的通透性而发挥抑菌作用。

2.2 抑制核酸及蛋白质的合成 蛋白质的合成依赖于遗传物质的正常表达,细胞的生理活性依赖于蛋白质的正常功能。因此,当遗传物质的表达受到影响时会导致细胞功能异常。王倩^[32]研究发现木犀草素可明显抑制 SA 可溶性蛋白及核酸的合成。薛志平^[33]对复方半边莲的抑菌机制研究表明,木犀草素和黄芩素对 MRSA、 β -内酰胺酶阳性葡萄球菌可能通过破坏菌体的细胞壁及细胞膜的完整性和影响蛋白质的表达,导致细菌生理功能受损而发挥抑菌作用。吴玲玲^[34]发现,木犀草苷(从金银花等忍冬科植物中提取的黄酮类化合物)能够抑制 bla_{NDM-1} 阳性 CRE 的生长,可能是通过破坏细菌细胞壁及细菌 DNA 聚合酶,抑制 bla_{NDM-1} 、 bla_{TEM-1} 及 $bla_{CTX-M-9}$ 等耐药基因表达,发挥抑菌作用。白屈菜红碱的主

要抑菌机制可能归因于其破坏细菌细胞膜的通道,导致蛋白质泄漏到细胞外,以及抑制蛋白质生物合成^[7]。蛋白质是生命活动的承担者,核酸是细菌的主要遗传物质,因此,影响核酸和蛋白质的合成是中药发挥抑菌作用的重要机制。

2.3 抑制菌体内酶的活性 DNA 拓扑异构酶是调节核酸代谢的关键酶,可以催化 DNA 链扩张和断裂,完成 DNA 的复制、转录和其它过程。中草药能够抑制 DNA 转录和翻译的酶,阻碍相关蛋白质的表达,影响其正常的生理活动,最终导致菌体因不能维持正常的生命活动而死亡。云宝仪等^[35]研究发现黄芩素对 MRSA 的抑菌机制主要通过抑制 DNA 拓扑异构酶的活性,使其不能进行正常的复制与转录,进而抑制了下游蛋白质的翻译过程。此外,黄芩素能够抑制三羧酸循环(TCA)中琥珀酸脱氢酶和苹果酸脱氢酶的活性^[35]。Liu 等^[36]研究发现,败酱草对耐甲氧西林表皮葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)在体内和体外都具有抑菌作用,败酱草能够使苹果酸脱氢酶和琥珀酸脱氢酶的活性下降,通过影响 MRSE 的能量代谢来发挥抑菌作用。以上研究表明,中草药不仅能够抑制 DNA 复制和转录的酶,影响核酸的合成,还能够影响细胞代谢酶,影响细胞的能量代谢和呼吸代谢,从而发挥抑菌作用。

2.4 抑制细菌生物被膜形成 生物被膜富含多糖、蛋白质、DNA、RNA、肽聚糖、脂和磷脂等有机成分,附着于有生命或无生命物体表面,具有半透膜特性。Wang 等^[37]研究发现银杏叶外果皮提取物能够抑制耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的生长,通过改变相关基因表达来抑制 SA 和 MRSA 生物膜的形成^[38]。Pu 等^[39]研究发现,地榆根的乙醇提取物对鲍曼不动杆菌和 SA 有抑菌作用,并且能够抑制 SA 生物膜的形成和细菌毒素的产生。Di 等^[40]研究发现,啤酒花提取物对多重耐药的 SA 和表皮葡萄球菌具有抑菌作用,并且能够抑制生物膜的形成。以上证据表明,中草药能够抑制细菌生物膜的形成和细菌毒素的产生,并且能够调节生物膜相关基因的表达,抑制细菌生物膜的形成来发挥抑菌作用。

2.5 消除耐药质粒 质粒是染色体外具有独立复制能力并对细菌生存非必需的小型共价闭环环状双链

DNA 分子,在细菌细胞内普遍存在。Oyedemi 等^[41]研究发现,从菲律宾野桐中提取的酚类化合物对 MRSA 具有抑菌活性,并且能够抑制 R 质粒的结合转移能力。陈晴等^[42]研究发现,黄柏等 10 种中草药对 MRSA 具有较强的抑制作用,其中黄柏和甘草的抑菌作用最强,且对 MRSA 的质粒具有消除作用。汪东海等^[43]研究发现,黄芩苷能够消除鲍曼不动杆菌低水平耐药菌株携带的质粒,恢复菌株对庆大霉素和环丙沙星的敏感性,抑制鲍曼不动杆菌生长。张娟^[44]在中药对产 ESBLs 大肠埃希菌耐药消除效果的研究中,通过耐药基因检测,选出 3 株 MDRO(E1、E2、E3),乌梅对菌株 E1 和 E2 的耐药消除效果最好,黄芩对菌株 E3 的消除效果最好。中草药通过消除耐药质粒和耐药基因,逆转细菌的耐药性,恢复耐药菌对抗菌药物的敏感性,可能是中草药控制细菌多重耐药的机制之一。

2.6 抑制细菌外排泵 细菌外排泵是存在于细菌细胞膜上的一类蛋白质,许多细菌可以通过外排泵系统将进入细胞内的抗菌药物泵出细胞外,使菌体内的抗菌药物浓度降低而导致耐药。黄瑞玉等^[45]研究发现,连翘水煎剂可以降低环丙沙星对 MDR-AB 的最低抑菌浓度,影响鲍曼不动杆菌的主动外排泵,并可引起主动外排泵编码基因 *adeB* 序列发生变异。Pal 等^[46]研究发现,槲皮素抑制耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CREC)、CRKP、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)和 CRAB 的碳青霉烯酶的外排泵活性,槲皮素是耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染的潜在辅助用药。中草药通过影响外排泵的基因、阻碍外排泵的通道等发挥抑菌作用。

2.7 其它机制 中草药对 MDRO 的抑菌机制,除了已知的常见抑菌机制,还有一些新发现的抑菌机制。Cech 等^[47]研究发现,白毛茛叶提取物对 MRSA 有体外抑菌活性,并且对 MRSA 菌株显示出群体淬灭活性。此外,王亚男等^[48]研究发现,芦丁能够抑制 MRSA 对纤维蛋白原和纤维蛋白的黏附作用。从肉桂、牛至、百里香和丁香中提取的精油对多重耐药大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、SA 等细菌具有抑菌作用,并主要通过抗群体感应系统发挥抑菌作用^[49]。还有一些其它抑菌机制不明确,还需进一步研究。几种中草药及有效成分对 MDRO 的抑菌机制见表 1。

表 1 中草药及有效成分对 MDRO 的抑菌机制

第一作者	中草药名	MDRO 菌株	抑菌机制	有效成分	提取方法
张娟 ^[44]	乌梅、五倍子、黄芩	产 ESBLs 大肠埃希菌	消除耐药质粒	-	水提取
黄瑞玉 ^[45]	连翘	MDR-AB	抑制主动外排泵	-	水提取
Wang ^[37] Wang ^[38]	银杏叶	MRSA	抑制生物膜形成	外果皮提取物	-
Liu ^[36]	败酱草	MRSE	破坏细胞壁和细胞膜形态,影响 MRSE 的能量代谢	-	-
Wang ^[31]	黄藤素	多重耐药大肠埃希菌	破坏细胞膜完整性	生物碱	-
He ^[7]	三文藤根	MRSA、产 ESBLs SA	抑制蛋白质生物合成	白屈菜红碱	-
Pu ^[39]	地榆	SA	抑制生物膜形成	皂苷	乙醇提取
Li ^[5] , Shu ^[29]	紫草	MRSA	破坏细胞膜和细胞壁的完整性	紫草素	甲醇提取
汪东海 ^[43]	黄芩	鲍曼不动杆菌	消除耐药质粒	黄芩苷	-
云宝仪 ^[35]	黄芩	MRSA	抑制 DNA 拓扑异构酶的活性,抑制琥珀酸脱氢酶和苹果酸脱氢酶的活性	黄芩素	-
王倩 ^[32] 薛志平 ^[33]	复方半边莲	SA、MRSA、产 ESBLs SA	破坏细菌细胞壁和细胞膜的结构,导致细胞膜通透性增加,抑制蛋白质和核酸的合成	木犀草素、黄芩素	-
Chen ^[21]	苦参	MRSA、VRE	破坏生物膜,影响菌体 DNA 和蛋白质的合成	生物碱、苦参酮	-
Pal ^[46]	槲皮素	CRAB、CRPA、CREC、CRKP	抑制细菌外排泵	黄酮醇类化合物	甲醇提取
Liu ^[30]	猴耳环(神仙草)	MRSA	破坏细菌细胞壁,影响细胞膜通透性	没食子酸、木犀草素	-
吴玲玲 ^[34]	木犀草苷	CRE	破坏细菌细胞壁,抑制 DNA 聚合酶的活性和耐药基因的表达	黄酮类化合物	甲醇提取
Qian ^[28]	苹果渣	CRKP	破坏细胞膜的完整性,抑制生物膜形成	熊果酸	乙醇提取
周琳琳 ^[13]	珊瑚姜油	MDR-AB、MDR-PA	-	松油烯-4-醇	CO ₂ 超临界萃取法

注: - 表示无相关内容。

3 结论与展望

世界卫生组织已把细菌耐药性作为一个主要公共健康问题,面对当前的耐药性危机和新药研究与开发的难题,找到一种更有效、更安全的替代治疗耐药细菌感染的方法至关重要^[50]。中草药对 MDRO 具有较好的抑菌作用,特别是清热解毒和清热燥湿类中药。不同的中草药按照一定比例配伍具有较好的抑菌效果,中草药联合抗菌药物也具有良好的抑菌效果,能够提高抗菌药物对耐药菌的敏感性,为解决细菌耐药问题提供了新的途径。以上研究表明,

中草药主要通过破坏细胞膜和细胞壁的完整性进而改变细胞膜的通透性、抑制 DNA 和蛋白质的合成、抑制酶的活性、抑制细菌生物膜形成、消除耐药质粒、抑制外排泵等机制发挥抑菌作用。部分中药能够通过多种机制发挥抑菌作用,具有多靶点抑菌作用的中草药是对抗耐药菌的有效途径,加强中草药对 MDRO 的抑菌作用和抑菌机制的研究,对于开发新的抗菌药物和解决细菌耐药问题具有重要意义。

中草药作为抗菌药物效果明显,应用前景广阔。目前主要集中于体外抑菌作用的研究,体内研究较少,尤其缺乏明确的体内药代药效学、药物剂量研究,在临床广泛应用的难度大。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.
Huang X, Deng ZD, Ni YX, et al. Chinese experts' consensus on prevention and control of multidrug resistance organism healthcare-associated infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2015, 14(1): 1-9.
- [2] Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance[J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13(1): 42-51.
- [3] Song LY, Hu X, Ren XM, et al. Antibacterial modes of herbal flavonoids combat resistant bacteria[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 873374.
- [4] Li JM, Feng SS, Liu X, et al. Effects of traditional Chinese medicine and its active ingredient on drug-resistant bacteria[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 837907.
- [5] Li QQ, Chae HS, Kang OH, et al. Synergistic antibacterial activity with conventional antibiotics and mechanism of action of shikonin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7551.
- [6] Shamsi S, Abdul Ghafor AAH, Norjoshukrudin NH, et al. Stability, toxicity, and antibacterial potential of gallic acid-loaded graphene oxide (GAGO) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 5781-5807.
- [7] He N, Wang PQ, Wang PY, et al. Antibacterial mechanism of chelerythrine isolated from root of *toddalia asiatica* (Linn) Lam[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 261.
- [8] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521-530.
- [9] Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Holger D, et al. Therapeutic strategies for emerging multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(2): 661-682.
- [10] Konca C, Tekin M, Geyik M. Susceptibility patterns of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(2): 120-126.
- [11] 房华, 汪瑞忠, 张晓雪, 等. 中西药联合对多重耐药铜绿假单胞菌体外抗菌作用研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(31): 107-110.
Fang H, Wang RZ, Zhang XX, et al. Study on the antimicrobial effect of integrated Chinese and western medicine on multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. China Mod Doct, 2017, 55(31): 107-110.
- [12] 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.
Fang H, Wang RZ, Zhang XX, et al. Antimicrobial activity and drug-resistant reverse of 6 traditional Chinese medicines against multidrug resistant bacteria *in vitro* [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018, 39(4): 396-399.
- [13] 周琳琳. 珊瑚姜油对常见耐药菌的抑菌作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
Zhou LL. Study on antibacterial effect of coral ginger oil on common drug-resistant bacteria[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2010.
- [14] Li RR, Xu HM, Tang H, et al. The characteristics of extended-spectrum β -lactamases(ESBLs)-producing *Escherichia coli* in bloodstream infection[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 2043-2060.
- [15] 桂勇, 黄俐华, 胡小洋, 等. 10 种中药对产 ESBLs 大肠埃希菌的体外抑菌活性[J]. 中国现代医生, 2013, 51(31): 65-67.
Gui Y, Huang LH, Hu XY, et al. Ten kinds of traditional Chinese medicine inhibit ESBL-producing *Escherichia coli in vitro* [J]. China Modern Doctor, 2013, 51(31): 65-67.
- [16] 赵英妹, 乔昀. 8 种中草药临床常见菌株体外抑菌活性分析[J]. 检验医学, 2019, 34(11): 987-990.
Zhao YM, Qiao Y. Antibacterial activities of 8 kinds of Chinese herbal medicines to clinical common isolates *in vitro* [J]. Laboratory Medicine, 2019, 34(11): 987-990.
- [17] 王威锋, 霍思懿, 张彤, 等. 中药活性成分对产 ESBLs 大肠埃希菌增敏效应研究[J]. 吉林农业科技学报, 2023, 32(2): 5-9.
Wang WF, Huo SY, Zhang T, et al. Study on the sensitization effect of active ingredients of traditional Chinese medicine on ESBLs-producing *Escherichia coli* [J]. Journal of Jilin Agricultural Science and Technology College, 2023, 32(2): 5-9.
- [18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377-387.
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance: results of 2020[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2021, 21(4): 377-387.
- [19] 李海利, 方剑玉, 游一, 等. 中草药提取物对多重耐药猪胸膜肺炎放线杆菌体外抑菌效果研究[J]. 中国兽药杂志, 2022, 56(2): 70-77.
Li HL, Fang JY, You Y, et al. *In vitro* antibacterial experiment and antibacterial effect of chinese herbal medicine extracts on multi-drug resistant *Actinobacillus pleuropneumoniae* of pigs[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2022, 56(2): 70-77.
- [20] 程招敏, 陈泳余, 彭方, 等. 多种中药对泛耐药肺炎克雷伯菌体外抗菌活性筛选[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(4): 515-518, 522.
Cheng ZM, Chen YY, Peng F, et al. Screening of the traditional Chinese medicine with antibacterial activity against pan-

- drug resistant *Klebsiella pneumoniae in vitro* [J]. Journal of Bengbu Medical College, 2020, 45(4): 515–518, 522.
- [21] Chen L, Cheng XF, Shi WY, et al. Inhibition of growth of *Streptococcus mutans*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and vancomycin-resistant *Enterococci* by kurarinone, a bioactive flavonoid isolated from *Sophora flavescens* [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(7): 3574–3575.
- [22] Liu SW, Xu XY, Xu J, et al. Multi-drug resistant uropathogenic *Escherichia coli* and its treatment by Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(10): 763–769.
- [23] 胡俊辉, 王莹, 赵静怡, 等. 复方红根草片及其组方对多重耐药菌的抗菌活性及逆转耐药性的研究 [J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1217–1220.
- Hu JH, Wang Y, Zhao JY, et al. Study on the antibacterial activity and reverse drug resistance of compound honggen grass tablet and its components against multidrug resistant bacteria [J]. Hebei Medicine, 2020, 26(7): 1217–1220.
- [24] Cai YP, Zhang Q, Fu YF, et al. Effectiveness of Chinese herbal medicine combined with antibiotics for extensively drug-resistant *Enterobacteria* and nonfermentative bacteria infection: real-life experience in a retrospective cohort [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 2897045.
- [25] 孟千琳, 彭勤, 凌保东. 抗菌药物联合中药单体对泛耐药鲍曼不动杆菌生物被膜的影响 [J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(7): 697–702.
- Meng QL, Peng Q, Ling BD. *In vitro* activity of antibacterial agents in combination with traditional Chinese medicine monomers on the biofilm of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2022, 47(7): 697–702.
- [26] Zuo GY, Li Y, Han J, et al. Antibacterial and synergy of berberines with antibacterial agents against clinical multi-drug resistant isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. Molecules, 2012, 17(9): 10322–10330.
- [27] Lan JE, Li XJ, Zhu XF, et al. Flavonoids from *Artemisia rupestris* and their synergistic antibacterial effects on drug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Nat Prod Res, 2019, 35(11): 1881–1886.
- [28] Qian W, Zhang J, Wang W, et al. Antimicrobial and antibiofilm activities of paeoniflorin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(2): 401–413.
- [29] Shu G, Xu D, Zhang W, et al. Preparation of shikonin liposome and evaluation of its *in vitro* antibacterial and *in vivo* infected wound healing activity [J]. Phytomedicine, 2022, 99: 154035.
- [30] Liu C, Huang H, Zhou Q, et al. Pithecellobium clypearia extract enriched in gallic acid and *Luteolin* has antibacterial activity against MRSA and reduces resistance to erythromycin, ceftriaxone sodium and levofloxacin [J]. J Appl Microbiol, 2020, 129(4): 848–859.
- [31] Wang YM, Kong LC, Liu L, et al. Antibacterial mode of fibrauretin and synergistic effect with kanamycin against multi-drug resistant *Escherichia coli* [J]. Biotechnol Lett, 2019, 41(8/9): 1023–1031.
- [32] 王倩. 木犀草素对金黄色葡萄球菌的抑菌活性及其作用机制 [D]. 大连: 辽宁师范大学, 2011.
- Wang Q. The antibacterial activity of *Luteolin* against *Staphylococcus aureus* and its mechanism of action [D]. Dalian: Liaoning Normal University, 2011.
- [33] 薛志平. 复方半边莲抑菌机制及饮片有效期的研究 [D]. 开封: 河南大学, 2013.
- Xue ZP. Study on bacteriostatic mechanism and validity period of decoction tablets of Compound *Lobelia chinensis* [D]. Kaifeng: Henan University, 2013.
- [34] 吴玲玲. 耐碳青霉烯类肠杆菌耐药基因分析及木犀草苷抗 *bla_{NDM-1}* 多耐药菌的机制研究 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2021.
- Wu LL. Gene analysis of carbapenem-resistant *Enterobacter* and mechanism study of *Luteolin* resistance to *bla_{NDM-1}* multi-drug resistant bacteria [D]. Shiyan: Hubei University of Medicine, 2021.
- [35] 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]. 药学报, 2012, 47(12): 1587–1592.
- Yun BY, Zhou L, Xie KP, et al. Preliminary study on bacteriostasis activity of baicalin and its mechanism [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2012, 47(12): 1587–1592.
- [36] Liu X, An LL, Zhou YH, et al. Antibacterial mechanism of *patrinia scabiosaefolia* against methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* [J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 1345–1355.
- [37] Wang C, Wei PW, Song CR, et al. Evaluation of the antimicrobial function of *Ginkgo biloba* exocarp extract against clinical bacteria and its effect on *Staphylococcus haemolyticus* by disrupting biofilms [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115602.
- [38] Wang B, Wei PW, Wan S, et al. *Ginkgo biloba* exocarp extracts inhibit *S. aureus* and MRSA by disrupting biofilms and affecting gene expression [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113895.
- [39] Pu ZH, Tang HQ, Long NN, et al. Assessment of the antivirulence potential of extracts from four plants used in traditional Chinese medicine against multidrug-resistant pathogens [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 318.
- [40] Di Lodovico S, Menghini L, Ferrante C, et al. Hop extract: an efficacious antimicrobial and anti-biofilm agent against multidrug-resistant *Staphylococci* strains and *Cutibacterium acnes* [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 1852.
- [41] Oyedemi BOM, Shinde V, Shinde K, et al. Novel R-plasmid conjugal transfer inhibitory and antibacterial activities of phenolic compounds from *Mallotus Philippensis* (Lam.) Mull. Arg [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2016, 5: 15–21.
- [42] 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.

Chen Q, Xie KP, Yun BY, et al. Inhibition and plasmid elimination effect of cortex *Phellodendron chinensis* and other Chinese herbal medicines on MRSA[J]. Journal of Microbiology, 2013, 33(3): 54 - 57.

[43] 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.

Wang DH, Chen M, Jiang ZQ, et al. Experimental study of baicalin curing antibiotic-resistant plasmid in *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2012, 29(5): 400 - 404.

[44] 张娟. 中药对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)大肠杆菌耐药性消除效果[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021.
Zhang J. Elimination of drug resistance of traditional Chinese medicine on *Escherichia coli* producing ultra-broad spectrum β -lactamase (ESBL)[D]. Yangling: Northwest A&F University, 2021.

[45] 黄瑞玉, 穆小萍, 柏彩英, 等. 连翘对多药耐药鲍曼不动杆菌主动外排泵编码基因 *adeB* 的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(2): 111 - 114.

Huang RY, Mu XP, Bai CY, et al. Effect of forsythia suspension on the *adeB* gene of the active efflux system of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Journal of Parasitic Biology, 2011, 6(2): 111 - 114.

[46] Pal A, Tripathi A. Quercetin inhibits carbapenemase and efflux pump activities among carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. APMIS, 2020, 128(3): 251 - 259.

[47] Cech NB, Junio HA, Ackermann LW, et al. Quorum quen-

ching and antimicrobial activity of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. Planta Med, 2012, 78(14): 1556 - 1561.

[48] 王亚男, 柳秉润, 邓旭明, 等. 芦丁对金黄色葡萄球菌 Sortase A 的抑制作用[J]. 吉林农业大学学报, 2013, 35(3): 303 - 307.

Wang YN, Liu BR, Deng XM, et al. Inhibition effect of rutin on Sortase A of *Staphylococcus aureus*[J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2013, 35(3): 303 - 307.

[49] Alibi S, Ben Selma W, Ramos-Vivas J, et al. Anti-oxidant, antibacterial, anti-biofilm, and anti-quorum sensing activities of four essential oils against multidrug-resistant bacterial clinical isolates[J]. Curr Res Transl Med, 2020, 68(2): 59 - 66.

[50] Li JM, Feng SS, Liu X, et al. Effects of traditional Chinese medicine and its active ingredients on drug-resistant bacteria [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 837907.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:赵永师, 杜娜, 杜艳. 中草药对多重耐药菌的抑制作用及机制研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 530 - 537. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20244467.

Cite this article as: ZHAO Yong-shi, DU Na, DU Yan. Research progress in the inhibitory effect and mechanism of Chinese herbal medicine on multidrug-resistant organism[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(4): 530 - 537. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244467.