

20 种清热解毒中药对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗药性的影响

杨明炜, 陆付耳, 徐丽君, 刘艳娟, 陈 茹*

(华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所, 湖北 武汉 430030)

随着抗生素的广泛应用, 细菌对抗生素的抗药性已成为临床上越来越棘手的、具有挑战性的严重问题。其中具有多重耐药性的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 因其临床分离率逐年上升, 治疗困难, 病死率高, 最为全球关注^[1]。大量研究表明清热解毒中药虽抗菌作用较弱或无抗菌作用, 但它们与抗生素联用往往能增强抗生素的疗效, 提示清热解毒中药可能对细菌抗药性有一定影响。因此本实验观察临床上常用的 20 种清热解毒中药对 MRSA 抗药性的影响。

1 材料与方法

1.1 药品: 白头翁、金银花、大青叶、板蓝根、紫花地丁、蒲公英、鱼腥草、红藤、败酱草、白花蛇舌草、半枝莲、野菊花、蚤休、黄连、黄芩、黄柏、大黄、连翘、虎杖、栀子共 20 种常用清热解毒中药之地道药材, 采用水醇法工艺路线分别制成含生药 100% 静脉注射液。

1.2 标准菌株: 选择一种甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 标准菌株 (ATCC29213) 作为质控菌株。

1.3 临床菌株: 6 株 MRSA 菌株均由华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科从临床标本中分离得到。经鉴定 235、205 两株抗药性由质粒介导, 797、748、756、705 四株抗药性由 *mecA* 基因引起。

1.4 方法: 采用液体试管二倍稀释法测定各中药对 6 株 MRSA 的 MIC, 然后取 1/2 MIC 浓度管及对照管内细菌按 Kirby-Bauer 法^[2]测定细菌对苯唑西林 (OX) 的敏感性。

2 结果

20 种清热解毒中药与 6 株 MRSA 作用后, 紫花地丁、半枝莲、败酱草能使其其中两株 MRSA (235、205) 由对 OX 抗药变为敏感, 但对另 4 株 MRSA 的抗药性无影响, 其余中药对 6 株 MRSA

的抗药性均无影响, 见表 1。

表 1 中药对 MRSA 对 OX 敏感性的影响

Table 1 Effects of Chinese herbs on sensitivity of MRSA to OX

组别	235	205	797	748	756	705
对照	-	-	-	-	-	-
黄连	-	-	-	-	-	-
黄柏	-	-	-	-	-	-
白头翁	-	-	-	-	-	-
金银花	-	-	-	-	-	-
连翘	-	-	-	-	-	-
栀子	-	-	-	-	-	-
虎杖	-	-	-	-	-	-
大黄	-	-	-	-	-	-
野菊花	-	-	-	-	-	-
鱼腥草	-	-	-	-	-	-
红藤	-	-	-	-	-	-
黄芩	-	-	-	-	-	-
板蓝根	-	-	-	-	-	-
大青叶	-	-	-	-	-	-
蒲公英	-	-	-	-	-	-
半枝莲	+	+	-	-	-	-
败酱草	+	+	-	-	-	-
白花蛇舌草	-	-	-	-	-	-
蚤休	-	-	-	-	-	-
紫花地丁	+	+	-	-	-	-

“-”表示抗药; “+”表示药物敏感

“-” means drug-resistant; “+” means drug-sensitive

3 讨论

目前, 治疗 MRSA 感染的药物中, 仅万古霉素等少数抗生素疗效肯定外, MRSA 对大部分抗生素有不同程度的抗药性, 但近年来已有 MRSA 对万古霉素敏感性降低的报道^[3]。因此, 探寻新的抗生素或逆转细菌抗药性的药物成为当今国内外重要的研究课题。清热解毒中药常用于治疗感染性疾病, 虽其抗菌作用较弱或无抗菌作用, 但它们与抗生素联用往往能增强抗生素的疗效, 提示清热解毒中药可能对细菌抗药性有一定影响, 可否利用清热解毒中药解决 MRSA 抗药性问题值得进一步研究。

实验结果显示, 20 种清热解毒中药分别与 6 株

* 收稿日期: 2003-10-14

基金项目: 国家自然科学基金资助课题 (39900198)

作者简介: 杨明炜 (1966—), 男, 湖北人, 副教授, 硕士, 主要从事中药药理研究。

Tel: (027) 83662577 E-mail: mw.yang0301@hotmail.com

* 同济医院检验科

M RSA 作用后,紫花地丁、半枝莲、败酱草能使其两株质粒介导的 M RSA 由对 O X 抗药变为敏感,但对另四株 m ecA 基因引起 M RSA 的抗药性无影响,提示紫花地丁、半枝莲、败酱草逆转 M RSA 抗药性的作用可能是通过消除其抗药质粒所致,具体机制尚待进一步研究。其余 17 味中药对 6 株 M R - SA 的抗药性均无影响。

References

- [1] Sousea M A, Sanches IS, Ferro M L, *et al*. Intercontinental spread of a multidrug-resistant methicillin resistant staphylococcus aureus clone [J]. *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (9): 2590-2596.
- [2] Li Y L. *Clinical Microbiology and Laboratory* (临床微生物学及检验) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1995.
- [3] Sanyal D, Williams A J, Johnson A P, *et al*. The emergence of vancomycin resistance in renal dialysis [J]. *J Hosp Infect*, 1993, 24(3): 167-173.

黄芩苷局部皮肤给药对小鼠血管通透性及豚鼠离体回肠收缩的影响

杨新建,王 雷*

(天津长征医院,天津 300021)

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,主要成分为黄酮类化合物,黄芩对甲基-甲氧基-苯乙胺和甲醛的聚合物所致敏的大鼠腹腔肥大细胞释放组胺及促使抗原与免疫球蛋白(IgE)的反应均有抑制作用。黄芩苷局部皮肤给药对小鼠血管通透性作用的研究,国内外均未见报道。本实验探讨黄芩苷局部皮肤给药对磷酸组胺引起的小鼠皮肤毛细血管通透性增高及豚鼠离体回肠收缩的影响。

1 材料

1.1 药品:黄芩苷(土黄色粉末,由天津市长征医院提供,含黄芩苷 95.21%),实验时用基质配成 36.5% (最大浓度)的药膏。基质,天津市长征医院提供。磷酸组胺(His),中国科学院上海生物化学试剂研究所提供,批号 9508144。盐酸苯海拉明注射液,天津市氨基酸公司生产,批号 991019。

1.2 仪器:UV-260 紫外分光光度计(日本岛津公司生产)、10B-1 型离体器官恒温浴槽(浙江镇海电讯厂)、LW 20-1 型力位移换能器(上海医用电子仪器厂)、XW T-台式自动平衡记录仪(上海大华仪表厂)。

1.3 动物:昆明种小鼠,一级,体重 18~22 g,雌雄各半,由天津市医学动物开发中心提供,合格证号:医动字第 006 号,动物按性别分笼饲养。豚鼠,雌雄不拘,体重(466±24.6) g,由市场购买。动物饲养环境与设施符合一级标准,合格证书号:012。

2 方法

2.1 对小鼠皮肤毛细血管通透性的影响:将小鼠随机分为 4 组,每组 10 只,雌雄各半。小鼠在给药前 1 d,用 10% 硫化钠将小鼠背部脱毛(2.5 cm×3 cm)。实验当天分别于脱毛处涂上基质(对照组)、10%、15%、30% 的黄芩苷乳膏 0.1 g/20 g 体重(相当于 0.50、0.75、1.5 g/kg),每天 1 次,连续 7 d。末次给药后 1 h 每只小鼠在给药处 sc 磷酸组胺生理盐水溶液 1 μg/0.1 mL,注射后立即由尾静脉 iv 0.25% 伊文思蓝溶液 4 mL/kg,15 min 后脱臼处死。取皮肤测蓝染面积,计算公式为:[(长径+短径)/4]²。再用角膜环钻取下蓝染部分的皮肤,剪碎后浸泡于丙酮-生理盐水(7:3)溶液 2 mL 中,48 h 后离心,取上清液,用 UV 260 紫外分光光度计在波长 610 nm 处,以丙酮-生理盐水溶液空白校零,测定所取样本的吸光度(A)值。

2.2 对磷酸组胺引起的豚鼠离体回肠收缩的影响

2.2.1 回肠标本的制备:将健康豚鼠击昏后,立即打开腹腔,取出回肠 6 cm 段,将标本置于 Botting 溶液中[组成(g/L):NaCl 8.00、KCl 0.20、NaH₂PO₄ 0.15、CaCl₂ 0.05、NaHCO₃ 1.00、MgCl₂ 0.04、Glucose 1.00],将肠内容物冲洗干净,并去除周围结缔组织,两端部分结扎,下端固定在通氧气钩上,上端与 LW 20-1 型力位移换能器和 XW T-台式自动平衡记录仪相连,悬挂于含有 20 mL Botting 溶液的恒温(37±0.5)℃浴槽中,pH 7.4,通入 95% O₂和 5% CO₂混合气体,调标本负荷 1 g,平衡

* 收稿日期:2003-10-29

作者简介:杨新建,女,副主任药师,主要从事中药分析及中药制剂新剂型的研究。Tel: (020) 27356365