

## 天然药物单体对肠杆菌科细菌的抗菌作用及其机制的研究进展

余展鹏<sup>1,2,3</sup>, 彭亮<sup>1,2,3\*</sup>

1. 广州医科大学附属第五医院 检验科, 广东 广州 510700

2. 广州市加速康复腹部外科重点实验室, 广东 广州 510700

3. 广州医科大学 金域检验学院, 广东 广州 511436

**摘要:** 随着抗菌药物使用的增加, 肠杆菌科细菌耐药的情况越发严重, 可供选择的抗菌药物将越来越少。天然药物因其作用范围广、毒副作用较小在抗感染研究中备受关注, 而天然药物单体即是其发挥药理学作用的物质基础。就近年来天然药物单体对肠杆菌科细菌的作用及其机制进行综述, 为抗菌药物的筛选和开发提供参考。

**关键词:** 天然药物单体; 肠杆菌科细菌; 抗菌药物; 耐药; 机制; 研究进展

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)02-0403-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.040

## Research progress on antibacterial effect and its mechanism of natural drug active components against Enterobacteriaceae

YU Zhan-peng<sup>1,2,3</sup>, PENG Liang<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Laboratory Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, China

2. Guangzhou Laboratory of Enhanced Recovery After Abdominal Surgery, Guangzhou 510700, China

3. KingMed School of Laboratory Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China

**Abstract:** With the increase of antimicrobial drugs use, the resistance of Enterobacteriaceae is becoming more and more serious, and the available antimicrobial drugs will be less and less. Due to its wide range of action, natural drugs have little toxic side effects. Nowadays, it has attracted much attention in anti-infection research, and natural drug active component is the material basis for its pharmacological action. In this paper, the effect and mechanism of natural drug active components on Enterobacteriaceae in recent years were reviewed, so as to provide reference for the screening and development of antibacterial drugs.

**Key words:** natural drug active component; Enterobacteriaceae; antimicrobial drug; drug resistance; mechanism; research progress

肠杆菌科细菌广泛存在于环境中, 是临床上最常见的条件致病菌, 可引起包括血流感染、呼吸道感染、泌尿生殖道感染在内的各种感染。随着抗菌药物的广泛应用, 肠杆菌科细菌的耐药率急剧上升, 多重耐药的大肠杆菌、肺炎克雷伯菌已频繁出现, 此外沙门氏菌属、志贺氏菌属对常用抗菌药物的耐药率也在不断增长。回顾近 10 年 CHINET 全国细菌耐药监测结果可以看到, 对于肠杆菌科细菌

耐药监测工作的重心已慢慢由对超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs) 的监测转移至对耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 的监测, 可见对碳青霉烯类药物耐药的肠杆菌科细菌的检出率正呈快速上升趋势。目前面对多重耐药菌的快速播散和有效抗菌药物的匮乏, 人们正逐步步入无药可用的“后抗生素时代”<sup>[1]</sup>, 因此寻找安全高效的抗菌药物成为当前的研究热点。

天然药物作为世界各国传统医学系统的重要

收稿日期: 2020-12-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81670637); 广州市基础研究计划项目 (202002030419); 广州市加速康复腹部外科重点实验室 (201905010004)

作者简介: 余展鹏, 男, 医学生物化学与分子生物学专业硕士。E-mail: zhapey@gmail.com

\*通信作者: 彭亮 E-mail: pl\_206@126.com

组成部分,因其疗效好、应用广、副作用小等特点而被传承沿用至今。但碍于天然药物的组份复杂,药理学机制难以明确,以致于天然药物在抗感染方面的研究和治疗未被重视,而天然药物单体作为天然药物中有效成分,因其结构单一、便于研究和应用,目前已成为抗菌药物筛选、研发的重点对象,为此,本文就近年来天然药物单体对肠杆菌科细菌的抗菌作用及其作用机制进行综述。

### 1 改变细胞膜通透性

近年来,随着各种检测技术的发展和应用,人们发现某些天然药物单体可以改变细胞膜的通透性,从而抑制细菌的生长。Lou 等<sup>[2]</sup>研究发现绿原酸可通过与痢疾志贺氏菌的外膜结合,显著提高细胞膜的通透性,使菌体的膜电位消失、核酸和蛋白质等内容物外漏,导致细菌死亡。肉桂醛作用大肠杆菌后,通过电镜可观察到菌体发生畸变、细胞质膜与细胞壁分离、细胞器固缩等异常现象,且当肉桂醛浓度越高,上述改变越明显,说明肉桂醛可通过破坏细胞膜的完整性使通透性增加对大肠杆菌产生杀伤作用<sup>[3]</sup>。反式肉桂醛或原儿茶酸处理阪崎克罗诺肠杆菌后也可以观察到菌体出现明显凹陷、干扁、皱缩的现象<sup>[4-5]</sup>。紫檀芪是从新疆酿酒葡萄中提取的一种天然多酚类化合物,能破坏大肠杆菌的细胞膜,并能上调氧化应激基因 *DinF*, 诱导活性氧(ROS)产生,促使细胞凋亡<sup>[6]</sup>。还有研究表明,香芹酚、柠檬醛和芳樟醇能引起大肠杆菌的膜损伤,使细胞膜的通透性增大,造成细胞功能异常并导致细胞死亡<sup>[7-8]</sup>。

### 2 干扰细菌生长代谢

蛋白质是一切生物生命活动的物质基础,不少天然药物单体可以通过干扰肠杆菌科细菌的蛋白质合成抑制细菌的生长和繁殖。研究显示,小檗碱中的二甲氧基、异喹啉核、苯并二氧环可与细菌分裂所必需的 *FtsZ* 密切结合,靶向改变该蛋白的构象,使 *FtsZ*-GTPase 的活性下降,抑制大肠杆菌分裂<sup>[9]</sup>。Lin 等<sup>[10]</sup>通过转录组测序研究肉桂醛对大肠杆菌生长的影响,结果发现肉桂醛可以影响大肠杆菌细胞质蛋白的合成,干扰 ATP 代谢,最终使细菌代谢紊乱而发生自溶。Siroli 等<sup>[11]</sup>亦使用转录组测序研究香芹酚对大肠杆菌的影响,结果经亚致死浓度的香芹酚处理后,脂肪酸合成等代谢通路的关键基因发生显著变化,使不饱和脂肪酸、环状脂肪酸合成增加,同时 *ibpA*、*ibpB* 等一系列氧化应激基因

上调,使细菌的生长受到抑制。Dhusia 等<sup>[12]</sup>通过分子动力学模拟分析发现地麻素可以抑制黏质沙雷菌的鸟氨酸脱羧酶的活性,从而抑制多胺的生物合成,抑制细菌增殖。也有研究发现白叶藤碱可以抑制细菌的蛋氨酸氨肽酶活性,从而影响蛋白质的翻译后修饰,干扰大肠杆菌的蛋白质合成<sup>[13]</sup>。此外洪志伟等<sup>[14]</sup>发现槲皮素作用于大肠杆菌后,菌体蛋白的电泳谱带发生显著改变,因此推测槲皮素能影响菌体蛋白质的代谢,导致细菌正常生理功能丧失或减退,最后抑制细菌的生长甚至导致菌体死亡。

### 3 抑制细菌生物膜形成

细菌的生物膜是由细菌聚集后分泌多糖、纤维蛋白、脂质蛋白等组成的复杂结构,能保护细菌免受免疫系统攻击,减少抗菌药物的渗透,同时还能促进群体内基因的平行转移,大大提高了临床抗感染治疗的难度<sup>[15]</sup>。黄芩素是黄芩中的活性成分,研究证明,其在低浓度水平能有效抑制肺炎克雷伯菌的生物被膜形成<sup>[16]</sup>。Serra 等<sup>[17]</sup>发现绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯可使细菌产生应激反应,从而诱导小 RNA RybB 的产生,后者可下调淀粉样纤维合成的关键因子 *CsgD* 的表达,进而抑制大肠杆菌生物被膜的形成。除此以外,Gopu 等<sup>[18]</sup>也发现花青素能竞争性地结合肺炎克雷伯菌的 *LasR* 受体蛋白,减少细菌的胞外多糖的产生,抑制细菌生物膜的形成。

### 4 抑制 $\beta$ -内酰胺酶活性

细菌产生的  $\beta$ -内酰胺酶能水解青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、碳青霉烯类等抗菌药物的  $\beta$ -内酰胺环,从而导致药物失活,是当前肠杆菌科细菌最主要的耐药机制之一<sup>[19]</sup>。木犀草素是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于多种蔬菜和药用植物中,Eumkeb 等<sup>[20]</sup>研究发现木犀草素与阿莫西林联合使用时,阿莫西林耐药的大肠杆菌的  $\beta$ -内酰胺酶活性会受到明显抑制,从而恢复对阿莫西林的敏感。吕世明等<sup>[21]</sup>研究发现芦荟大黄素、苦参碱均能抑制  $\beta$ -内酰胺酶,虽然其作用略逊于克拉维酸,但依然能显著抑制产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的大肠杆菌对头孢他啶、头孢噻肟的水解作用,恢复其对抗菌药物的敏感。厚朴酚虽然没有直接抑菌作用,但 Liu 等<sup>[22]</sup>研究发现其能直接与新德里金属蛋白酶-1(NDM-1)结合,从而阻碍 NDM-1 与抗菌药物的结合,使其失活,与单用美罗培南相比,联合厚朴酚时,能使产 NDM-1 的大肠杆菌最低抑菌浓度(MIC)

值降低 4 倍。此外,该课题组<sup>[23]</sup>还发现紫檀芪也可以通过结合 NDM-1 抑制其水解活性,在体外实验中紫檀芪可恢复产 NDM-1 的大肠杆菌、肺炎克雷伯菌对美罗培南的敏感,同时在体内实验中美罗培南和紫檀芪联用可有效治疗产 NDM-1 细菌引起的肌肉和肺部感染。

### 5 抑制抗菌药物主动外排系统

外排系统的存在是肠杆菌科细菌对抗菌药物耐药的一个重要原因,能主动将细胞内的多种抗菌药物排出,降低细胞内抗菌药物的浓度,使细胞免受外来毒性物质损害,从而使细菌产生耐药<sup>[24]</sup>。青蒿中的青蒿琥酯本身虽然无抗菌作用,但其能下调 AcrA、AcrB、TolC 的转录,抑制 AcrAB-TolC 外排系统,显著提高多种  $\beta$ -内酰胺类抗生素对多重耐药大肠杆菌的抗菌效果<sup>[25]</sup>。贾泽<sup>[26]</sup>研究发现芍药苷能通过结合 AcrB 减弱 AcrAB-TolC 系统的外排能力,且当芍药苷与磷霉素钠联合使用时还观察到 AcrB 及其下游基因的表达量显著下调,多重耐药的大肠杆菌对多种抗菌药物重新敏感。小檗碱作为一种异喹啉生物碱除对细菌增殖有一定抑制作用以外,Zhou 等<sup>[27]</sup>还发现其能使 AcrB mRNA 过表达,从而抑制外排泵的功能,增加多重耐药的肺炎克雷伯菌对环丙沙星的敏感度。李奕铮<sup>[28]</sup>研究发现从苦参、山豆根和苦豆子的根和果实中提取的苦参碱能够上调 AcrR 的表达,并抑制 MarA、RamA 的表达,使得 AcrAB-TolC 系统的关键分子表达量减少,菌体对药物的外排能力下降,恢复多种抗菌药物对多重耐药的大肠杆菌的抗菌作用。

### 6 消除耐药质粒

质粒作为细菌的独立遗传因子,可以携带多种耐药基因通过接合可使耐药基因在细菌间进行水平传播。李永伟等<sup>[29]</sup>研究发现小檗碱能显著消除携带碳青霉烯酶基因的耐药质粒,从而逆转耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药性。Schelz 等<sup>[30]</sup>实验结果显示薄荷醇可以消除大肠杆菌的耐药质粒,但机制尚不明确,他们认为携带耐药质粒的大肠杆菌可能对薄荷醇敏感,以致于薄荷醇可以杀死该类细菌,从而清除耐药质粒。除此以外,Blessing 等<sup>[31]</sup>也发现辣椒素、姜辣素及其类似物可通过抑制多种耐药质粒在细菌之间的接合转移减少耐药质粒在群体内的播散,遏制大肠杆菌的耐药现象的产生。

### 7 抑制多黏菌素耐药关键蛋白 MCR-1

多黏菌素是一种具有杀菌活性的阳离子肽类

物质,与革兰阴性菌的脂多糖结合,可破坏细菌外膜的稳定性,造成渗透性改变,导致菌体死亡。除普罗威登斯菌属、变形杆菌属、摩根菌属外,对其余肠杆菌科细菌具有良好作用,是目前治疗多重耐药的肠杆菌科细菌的最后一道防线<sup>[32]</sup>。近年来随着多重耐药菌出现的增多,多黏菌素的应用也随之增多,继而筛选出了产 MCR-1 以降低多黏菌素与脂多糖亲和力的多黏菌素耐药株,而编码该蛋白的 *mcr-1* 基因可通过质粒传播,这就给临床抗感染治疗带来极大的困难<sup>[33-34]</sup>。绵马酚是鳞毛蕨科植物中主要活性成分之一,贾月等<sup>[35]</sup>研究发现其能直接结合 MCR-1,并抑制 MCR-1 的磷酸乙醇胺转移酶作用,使菌体无法将脂多糖中的类脂 A 修饰成类脂 A 复合物,恢复了多黏菌素对 *mcr-1* 阳性菌的敏感性。Zhou 等<sup>[36]</sup>研究发现紫檀芪能作为 MCR-1 的抑制剂在小鼠感染模型中与多黏菌素 B 联用,能有效治疗由多黏菌素耐药的肺炎克雷伯菌引起的腹腔感染,显著提高其 7 d 生存率。该课题组<sup>[37-39]</sup>随后又发现和厚朴酚、蛇床子素、异土木香内酯均能与多黏菌素 B 产生协同作用,有效抑制细菌生长,其中和厚朴酚、蛇床子素能通过直接与 MCR-1 的活性区域结合,使 MCR-1 的生物活性丧失,从而恢复多黏菌素耐药的大肠杆菌、肺炎克雷伯菌对多黏菌素 B 的敏感。Wang 等<sup>[40]</sup>还发现丁香酚与黏菌素也存在协同作用,不单可以与 MCR-1 结合,使 MCR-1 活性丧失,恢复黏菌素对耐药菌株的敏感,同时还观察到丁香酚可下调 *mcr-1* 基因的表达量,增强多黏菌素的抗菌活性。

### 8 总结与展望

近 10 年来,由于抗菌药物的广泛使用,其对细菌的选择压力也不断增加,肠杆菌科细菌的耐药情况变得越发严峻,由此推动了各种各样的抗菌药物研究,在这期间,天然药物抗菌的研究就有了非常大的突破<sup>[41]</sup>,但可惜的是大部分研究使用的仍是天然药物的粗提取物,由于其组分复杂,所以即便有用,抗菌机制也难以阐明,阻碍了后续的进一步研究以及对该药物的开发和利用。不过随着目前化合物提纯工艺的不断发展和天然药物粗提取物的组分得以明晰,关于天然药物单体抗菌作用的研究也越来越多,逐步阐明了天然药物的抗菌机制<sup>[42]</sup>。本文综述了近年来的天然药物单体对肠杆菌科细菌的作用研究进展,发现其可通过改变细胞膜通透性、干扰细菌生长代谢、抑制细菌生物膜形成、抑

制  $\beta$ -内酰胺酶活性等途径抑制肠杆菌科细菌生长或消除其对抗菌药物的耐药, 而部分单体还能通过不止一种途径发挥抗菌作用, 提示天然药物单体在对抗肠杆菌科细菌感染方面具有一定优势。但就目前而言, 绝大多数的研究仅局限于体外实验, 缺乏体内实验数据, 使得研究难以进一步深入, 希望随着人们对天然药物单体抗菌作用的重视, 在今后的研究中能完善体内实验, 同时通过多组学分析、网络药理学等手段进一步阐明其作用机制, 促使天然药物单体能早日用于肠杆菌科细菌感染的临床治疗, 减缓细菌耐药的产生。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594.
- [2] Lou Z, Wang H, Zhu S, et al. Antibacterial activity and mechanism of action of chlorogenic acid [J]. *J Food Sci*, 2011, 76(6): M398-403.
- [3] Shen S, Zhang T, Yuan Y, et al. Effects of cinnamaldehyde on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* membrane [J]. *Food Control*, 2015, 47: 196-202.
- [4] 石超, 郭都, 张文婷, 等. 反式肉桂醛对阪崎克罗诺肠杆菌抑制作用的研究 [J]. *现代食品科技*, 2017, 33(10): 58-66.
- [5] 贾振宇, 孙怡, 陈怡飞, 等. 原儿茶酸对阪崎克罗诺肠杆菌的抑制作用 [J]. *微生物学通报*, 2018, 45(4): 788-796.
- [6] Ren X, An P, Zhai X, et al. The antibacterial mechanism of pterostilbene derived from xinjiang wine grape: A novel apoptosis inducer in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *LWT*, 2019, 101: 100-106.
- [7] Chueca B, Pérez-Sáez E, Pagán R, et al. Global transcriptional response of *Escherichia coli* MG1655 cells exposed to the oxygenated monoterpenes citral and carvacrol [J]. *Int J Food Microbiol*, 2017, 257: 49-57.
- [8] 郭俸钰, 陈文学, 陈海明, 等. 芳樟醇对大肠杆菌的抑菌作用机制 [J]. *现代食品科技*, 2020, 36(4): 113-118.
- [9] Domadia P N, Bhunia A, Sivaraman J, et al. Berberine targets assembly of *Escherichia coli* cell division protein FtsZ [J]. *Biochemistry*, 2008, 47(10): 3225-3234.
- [10] Lin S, Liang R, Zhang T, et al. Microarray analysis of the transcriptome of the *Escherichia coli* (*E. coli*) regulated by cinnamaldehyde (CMA) [J]. *Food Agr Immunol*, 2017, 28(3): 1-16.
- [11] Siroli L, Braschi G, Jong A, et al. Transcriptomic approach and membrane fatty acid analysis to study the response mechanisms of *Escherichia coli* to thyme essential oil, carvacrol, 2-(E)-hexanal and citral exposure [J]. *J Appl Microbiol*, 2018, 125(5): 1308-1320.
- [12] Dhusia K, Raja K, Thomas P P M, et al. Molecular dynamics simulation analysis of conessine against multi drug resistant *Serratia marcescens* [J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 67: 101-111.
- [13] 纪丽君. 部分天然产物单体组分抗菌抗肿瘤作用研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [14] 洪志伟, 孟令宇, 葛雅琨, 等. 槲皮素对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的体外抑菌作用的研究 [J]. *吉林化工学院学报*, 2017, 34(5): 38-41.
- [15] 陈小楠, 申元娜, 李彭宇, 等. 细菌生物膜的特征及抗细菌生物膜策略 [J]. *药科学报*, 2018, 53(12): 103-112.
- [16] 温绍霞, 武军驻. 黄芩素对肺炎克雷伯菌生长及生物膜形成能力影响的研究 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(20): 2707-2708.
- [17] Serra D O, Mika F, Richter A M, et al. The green tea polyphenol EGCG inhibits *E. coli* biofilm formation by impairing amyloid curli fibre assembly and downregulating the biofilm regulator CsgD via the  $\sigma(E)$ -dependent sRNA RybB [J]. *Mol Microbiol*, 2016, 101(1): 136-151.
- [18] Gopu V, Shetty P H. Cyanidin inhibits quorum signalling pathway of a food borne opportunistic pathogen [J]. *J Food Sci Technol*, 2016, 53(2): 968-976.
- [19] Bush K, Bradford P A.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -lactamase inhibitors: an overview [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(8): a025247.
- [20] Eumkeb G, Siriwong S, Thumanu K. Synergistic activity of luteolin and amoxicillin combination against amoxicillin-resistant *Escherichia coli* and mode of action [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2012, 117: 247-253.
- [21] 吕世明, 谭艾娟, 曹敏, 等. 7 种天然化合物对产 ESBLs 大肠杆菌的增敏机制研究 [J]. *畜牧与兽医*, 2016, 48(4): 35-38.
- [22] Liu S, Zhou Y, Niu X, et al. Magnolol restores the activity of meropenem against NDM-1-producing *Escherichia coli* by inhibiting the activity of metallo-beta-lactamase [J]. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 28.
- [23] Liu S, Zhang J, Zhou Y, et al. Pterostilbene restores carbapenem susceptibility in New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates by inhibiting the activity of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(23): 4548-4557.
- [24] 贾蓓, 钱元恕. 细菌主动外排系统研究进展 [J]. *国外医药: 抗生素分册*, 1999(3): 132-137.

- [25] Li B, Yao Q, Pan X C, *et al.* Artesunate enhances the antibacterial effect of  $\beta$ -lactam antibiotics against *Escherichia coli* by increasing antibiotic accumulation via inhibition of the multidrug efflux pump system AcrAB-TolC [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(4): 769-777.
- [26] 贾 泽. 赤芍水提物和芍药苷对耐药大肠杆菌的抗菌增敏活性研究 [D]. 石家庄: 河北农业大学, 2019.
- [27] Zhou X Y, Ye X G, He L T, *et al.* *In vitro* characterization and inhibition of the interaction between ciprofloxacin and berberine against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2016, 69(10): 741-746.
- [28] 李奕铮. 苦参碱对 AcrAB-TolC 的调控在耐药中作用的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [29] 李永伟, 许晓娜, 刘心伟, 等. 黄连素对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性的体外逆转作用 [J]. *中国现代医药杂志*, 2020, 22(4): 14-17.
- [30] Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(4): 279-285.
- [31] Oyedemi B O, Kotsia E M, Stapleton P D, *et al.* Capsaicin and gingerol analogues inhibit the growth of efflux-multidrug resistant bacteria and R-plasmids conjugal transfer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 245: 111871.
- [32] Paterson D L, Harris P N A. Colistin resistance: a major breach in our last line of defence [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 132-133.
- [33] Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, *et al.* Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2): 161-168.
- [34] Quan J, Li X, Chen Y, *et al.* Prevalence of mcr-1 in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* recovered from bloodstream infections in China: a multicentre longitudinal study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(4): 400-410.
- [35] 贾 月, 华 欣, 刘思国. 绵马酚抑制多粘菌素耐药关键蛋白 MCR-1 的机制研究 [J]. *中国预防兽医学报*, 2020, 42(5): 427-433.
- [36] Zhou Y, Wang T T, Guo Y, *et al.* *In vitro/ vivo* activity of potential MCR-1 inhibitor in combination with colistin againsts mcr-1-positive *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1615.
- [37] Guo Y, Lv X, Wang Y, *et al.* Honokiol restores polymyxin susceptibility to MCR-1-positive pathogens both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86(5): e02346-19.
- [38] Zhou Y, Wang J, Guo Y, *et al.* Discovery of a potential MCR-1 inhibitor that reverses polymyxin activity against clinical mcr-1-positive Enterobacteriaceae [J]. *J Infect*, 2019, 78(5): 364-372.
- [39] Lu N, Lv Q, Sun X, *et al.* Isoalantolactone restores the sensitivity of gram-negative Enterobacteriaceae carrying MCR-1 to carbapenems [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(4): 2475-2483.
- [40] Wang Y M, Kong L C, Liu J, *et al.* Synergistic effect of eugenol with colistin against clinical isolated colistin-resistant *Escherichia coli* strains [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7: 17.
- [41] 傅瑞春, 左国营, 王根春, 等. 20 种中草药提取物的体外抗菌作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(5): 1025-1027.
- [42] 翟贯星, 陆 璐, 陈代杰, 等. 中药化合物的抗菌及增效作用 [J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(12): 1366-1370.

[责任编辑 解学星]