

地榆皂苷II对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌活性及作用机制研究

张子桦¹, 吴金婵¹, 余咏诗², 张淼菲¹, 张凯嘉¹, 曾芝璇¹, 卓燕萍¹, 杨焯健³, 陈鑫^{1*}

1. 佛山科学技术学院 医学院, 广东 佛山 528225

2. 佛山科学技术学院 食品科学与工程学院, 广东 佛山 528225

3. 佛山市中医院, 广东 佛山 528225

摘要: 目的 考察地榆皂苷II对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的体外抑菌活性以及抑菌机制。方法 肉汤稀释法检测地榆皂苷II对16株MRSA的体外抑菌活性; 比浊法和菌落计数绘制地榆皂苷II对MRSA的生长曲线、杀菌曲线; 通过DNA外泄实验, 分析地榆皂苷II对MRSA细胞壁膜通透性的影响; 通过DAPI染色后的荧光强度分析, 考察地榆皂苷II对MRSA DNA和RNA的影响。结果 地榆皂苷II对16株MRSA的最小抑菌浓度 (MIC) 范围为128~256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 最小杀菌浓度 (MBC) 范围为2~8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。生长曲线结果显示, 地榆皂苷II质量浓度为1×MIC (256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 及以上时, 生长抑制作用明显; 杀菌曲线结果显示, 地榆皂苷II 2×MIC、4×MIC作用1 h后对MRSA的抑制作用明显, 8×MIC、16×MIC分别作用1、2 h后对MRSA起到了完全抑制的作用。2×MIC的地榆皂苷II作用于MRSA后, 胞外核酸大分子含量显著高于对照组, 6 h后核酸外泄量较对照组高26.23% ($P<0.05$)。地榆皂苷II作用于MRSA菌体后, MRSA DNA和RNA水平明显低于对照组 ($P<0.01, 0.001$)。结论 地榆皂苷II对MRSA有良好的抑菌活性, 可以通过抑制细菌核酸合成进而抑制MRSA的生长。

关键词: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 地榆皂苷II; 抗菌; 细胞壁膜通透性; 核酸合成

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 01-0103-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.012

Study on antibacterial activity and mechanism of ziyuglycoside II against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

ZHANG Zihua¹, WU Jinchan¹, YU Yongshi², ZHANG Miaofei¹, ZHANG Kaijia¹, ZENG Zhixuan¹, ZHUO Yanping¹, YANG Yejian³, CHEN Xin¹

1. School of Medicine, Foshan University, Foshan 528225, China

2. School of Food Science and Engineering, Foshan University, Foshan 528225, China

3. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528225, China

Abstract: Objective To investigate the *in vitro* antibacterial activity and mechanism of traditional Chinese medicine monomer ziyuglycoside II against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Method** The broth dilution method was used to detect the *in vitro* antibacterial activity of ziyuglycoside II against 16 MRSA strains. Draw the growth curve and bactericidal curve of ziyuglycoside II on MRSA using turbidimetry and colony counting. Analyze the effect of ziyuglycoside II on the permeability of MRSA cell wall membrane through DNA leakage experiments. By analyzing the fluorescence intensity after DAPI staining, the effect of ziyuglycoside II on MRSA DNA and RNA was investigated. **Result** The minimum inhibitory concentration range of ziyuglycoside II on 16 MRSA strains was 128—256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, with a minimum bactericidal concentration range of 2—8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. The growth curve results showed that when the mass concentration of ziyuglycoside II was 1 × MIC (256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) and above, the growth inhibition effect was significant. The sterilization curve results show that after one hour of 2 × MIC and 4 × MIC action, the inhibitory effect on MRSA was significant. Ziyuglycoside II of 8 × MIC, 16 × MIC completely inhibited MRSA after 1 and 2 hours of action, respectively. After MIC induced action on MRSA, the content of extracellular nucleic acid macromolecules was

收稿日期: 2023-05-23

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2019A1515110092)

第一作者: 张子桦, 女, 本科生。E-mail: 13650868361@163.com

*通信作者: 陈鑫, 男, 博士, 研究方向为微生物。E-mail: chenxin1210@163.com

significantly higher than that of the control group. After six hours, the amount of nucleic acid leakage was 26.23% higher than that of the control group ($P < 0.05$). After the action of ziyuglycoside II on MRSA cells, the levels of MRSA DNA and RNA were significantly lower than those of the control group ($P < 0.01, 0.001$). **Conclusion** Ziyuglycoside II is an antibacterial drug with good antibacterial activity against MRSA, which can inhibit the growth of MRSA by inhibiting bacterial nucleic acid synthesis.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ziyuglycoside II; antibacterial; cell wall membrane permeability; nucleic acid synthesis

金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 是常见的革兰阳性球菌,属于兼性厌氧菌^[1],可引起多种严重的感染性疾病,如菌血症、败血症、骨髓炎和肺部感染,严重者可演变为致命感染^[2-3]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)最重要的属性是其获得编码青霉素结合蛋白-2a的 *mecA* 基因,该基因可阻断对肽聚糖交联的抑制作用,导致对青霉素耐药^[1]。呼吸道中的MRSA存在高水平的无症状定植,此外,社区内可能存在分离株的克隆库,这使得控制MRSA感染变得困难^[4]。目前治疗MRSA感染的一线抗生素是万古霉素,但随着万古霉素药物的使用,临床出现了万古霉素敏感性降低、甚至完全耐药的金黄色葡萄球菌,导致万古霉素治疗失败的病例逐渐增加^[5-6]。MRSA被认为是医院内感染最具代表性的病原菌^[7],因而寻找有效和安全的药物来治疗MRSA感染迫在眉睫。

地榆皂苷II是一种三萜皂苷类化合物,提取于地榆 *Sanguisorbae Radix*,其在地榆属植物中质量分数为0.16%~0.87%^[8]。作为常用传统中药,地榆最早记载于《神农本草经》,被列为中品,《名医别录》中记载其主治为止脓血,诸痿恶疮热创,补绝伤,产后内塞,可作金创膏,消酒,除渴明目,地榆皂苷具有止血、抗菌、抗炎、抗肿瘤等作用^[9]。

目前关于地榆皂苷II抗菌的研究和报道较少,但其具有资源丰富、药源广泛、不良反应小、不易产生耐药性等优点^[10-11],在治疗细菌感染方面显示出独特的作用,本研究考察中药单体地榆皂苷II对MRSA体外抗菌活性,并初步研究其抑制机制,为临床上治疗MRSA引发的感染提供新的用药方案,为改善临床治疗策略提供参考,也有利于地榆皂苷的应用拓展。

1 材料

1.1 药物与试剂

地榆皂苷II粉末(批号20220717005,质量分数>98%,佛山市仁汇医药科技有限公司);10×PBS缓冲液(货号BL316A, Biosharp);DAPI染色液(规格5 mg·mL⁻¹×0.2 mL,货号C1002,碧云天生

物技术);LB肉汤培养基(广东环凯微生物科技有限公司);ACS级二甲基亚砜(DMSO,货号D8370,北京索莱宝科技有限公司),实验所用水均为超纯水。

1.2 菌株

MRSA均由佛山市中医院检验科主任技师杨焯健分离检验并提供,分别编号为MRSA-1、MRSA-2、MRSA-3、MRSA-4、MRSA-5、MRSA-6、MRSA-7、MRSA-8、MRSA-9、MRSA-10、MRSA-11、MRSA-12、MRSA-13、MRSA-14、MRSA-15、MRSA-16。

1.3 主要仪器

SW-QJ-2FD超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);IS-RDD3恒温振荡培养箱(苏州捷美电子有限公司);DW-25L262医用低温保存冰箱(青岛海尔生物医疗股份有限公司);FC型酶标仪(赛默飞世尔上海仪器有限公司);多功能酶标仪(美国BioTek公司);GI36DP立式自动压力蒸汽灭菌锅(美商独资致微厦门仪器有限公司);SPX-150B-Z生化培养箱(上海博迅实业有限公司);722可见光分光光度计(上海佑科仪器仪表有限公司);q5000微量核酸蛋白测定仪(美国Quawell)。

1.4 菌液的制备

将16株菌进行复苏,传代2次,挑取最佳生长状态的单菌落打入培养液中进行扩增培养,取对数生长期的细菌进行实验。

1.5 药液的制备

用电子天平称取一定质量的地榆皂苷II,加入DMSO彻底溶解,再加入一定量的培养液,得到不同浓度梯度的药液,且药液DMSO体积分数为5%,实验前滤过。

2 方法

2.1 最小抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)测定

测定16株MRSA的MIC、MBC。取96孔板,分别在每排的第1个孔加入200 μL质量浓度为1 024 μg·mL⁻¹的地榆皂苷II药液,第2至11列

每孔依次加入100 μL 液体培养基,再用排枪从第1列中取100 μL 药液至第2列孔,混匀,依此类推至第10列,从第10列每个孔抽取100 μL 弃去,从第1列至第11列每孔依次加入稀释1 000倍的对数生长期的菌液100 μL ,第11列为溶剂对照,往第12列加入200 mL 培养液,作阳性对照。将96孔板放入培养箱37 $^{\circ}\text{C}$ 培养18 h,在体外培养细菌18~24 h后以肉眼见到无细菌生长的最小浓度为MIC。

将对数生长期的 MRSA-3 菌株(MIC 为256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)菌液调节成0.5个麦氏单位浓度(约为 1.5×10^8 CFU $\cdot\text{mL}^{-1}$)的菌悬液,稀释1 000倍,分别加入等量的不同质量浓度的地榆皂苷II并使其最终质量浓度分别为10 000、8 000、4 000、2 000、1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,培养18~24 h后,吸取澄清孔内的菌液100 μL 接种于琼脂平板上,继续培养18 h,观察菌落生长情况,菌落总数 <5 个为药物对该菌的MBC值。每组测定3次,取平均值。

2.2 绘制生长曲线与时间-杀菌曲线

将对数生长期的 MRSA-3 菌株(MIC 为256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)菌液调节成0.5个麦氏单位浓度(约为 1.5×10^8 CFU $\cdot\text{mL}^{-1}$)的菌悬液,稀释1 000倍,分别加入等量的不同质量浓度的地榆皂苷II并使其最终质量浓度分别为 $1/4\times\text{MIC}$ 、 $1/2\times\text{MIC}$ 、 $3/4\times\text{MIC}$ 、 $1\times\text{MIC}$ 、 $2\times\text{MIC}$,同时设置阴性对照组(培养基不加药物)、含有5% DMSO的溶剂对照组,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、120 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下震荡培养,于不同时间(0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24 h)取样,测定600 nm 波长下的吸光度(A_{600})值,绘制生长曲线。每组测定3次,取平均值。

采用相同方法制备加入地榆皂苷II的菌悬液,使其最终质量浓度分别为 $1\times\text{MIC}$ 、 $2\times\text{MIC}$ 、 $4\times\text{MIC}$ 、 $8\times\text{MIC}$ 、 $16\times\text{MIC}$ 。设置培养基不加药物的阳性对照组,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、120 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下震荡培养,于不同时间(0、1、2、4、8、12、24 h)各取100 μL 菌液,适当稀释后涂布于LB固体培养基,继续培养18 h,对单菌落进行计数,每组均设3个重复。

2.3 测定菌株胞外DNA含量

将对数生长期的MRSA-3菌株菌液调整为 A_{600} 值为0.8的菌悬液,用无菌磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤2次并重悬于PBS中。向菌悬液中加入地榆皂苷II,使药的质量浓度为 $2\times\text{MIC}$,对照组加入等体积DMSO,37 $^{\circ}\text{C}$ 不摇动培养。在0、1、2、4、6 h后5 000 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min收集上清液,使用微量核酸蛋白测定仪测定胞外DNA含量。

2.4 测定菌株胞内DNA、RNA含量

将对数生长期的MRSA-3菌株菌悬液,按1:1接种量接种到终浓度为 $2\times\text{MIC}$ 、 $4\times\text{MIC}$ 的地榆皂苷II的LB液体培养基中,对照组含有等体积DMSO,37 $^{\circ}\text{C}$ 、120 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下摇床培养。培养至12、16、20、24 h,分别取2 mL 菌体样液于2 700 r $\cdot\text{min}^{-1}$ 下离心10 min,将沉淀悬于1 mL 无菌水中制成菌悬液。然后向96孔板中加入50 μL 菌悬液,再加150 μL 的DAPI染色液(DAPI与无菌水的体积比为1:3),振荡混匀后立即在多功能酶标仪下测定菌体的DNA和RNA的荧光强度(DNA的激发波长为364 nm,发射波长为454 nm;RNA的激发波长为400 nm,发射波长为488 nm),以不加药物的同等体积培养液为对照组,每组实验重复3次,取平均值。

3 结果

3.1 地榆皂苷II对MRSA抗菌活性的影响

通过稀释法测定了地榆皂苷II对16株MRSA的抗菌活性,结果表明地榆皂苷II对MRSA的抗菌活性良好,MIC在128~256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,MIC众数为128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,MIC₅₀为128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,MIC₉₀为256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,进一步的MBC检测结果表明,MRSA的MBC为2~8 mg $\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

3.2 地榆皂苷II对MRSA生长能力的影响与杀菌能力

药物作用后,MRSA菌株进入对数期的时间明显延长,且药物浓度越高,停留在迟缓期的时间越长。生长曲线分析显示(图1),地榆皂苷II质量浓度为 $1/4\times\text{MIC}$ (64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)时,无生长抑制作用;质量浓度为 $1/2\times\text{MIC}$ (128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、 $3/4\times\text{MIC}$ (192 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的实验组菌株在14 h后恢复生长,质量浓度到达 $1\times\text{MIC}$ (256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)及以上时,生长抑制作用明显。

时间-杀菌曲线显示(图2),随着地榆皂苷II浓度增加,给药组的活菌数量与对照组的活菌数量差异明显加大。在地榆皂苷II质量浓度为 $2\times\text{MIC}$ (512 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)时,1 h后对MRSA的抑制程度大于2 lg CFU $\cdot\text{mL}^{-1}$;质量浓度为 $4\times\text{MIC}$ (1.24 mg $\cdot\text{mL}^{-1}$)时,1 h后对MRSA的抑制程度大于4 lg CFU $\cdot\text{mL}^{-1}$;当 $8\times\text{MIC}$ (2.048 mg $\cdot\text{mL}^{-1}$)、 $16\times\text{MIC}$ (4.096 mg $\cdot\text{mL}^{-1}$)药物分别作用1、2 h后对MRSA起到了完全抑制的作用。

3.3 地榆皂苷II对MRSA细胞膜通透性的影响

为研究地榆皂苷II对MRSA的细胞膜通透性的影响,测定胞外DNA含量。 $2\times\text{MIC}$ 的地榆皂苷II

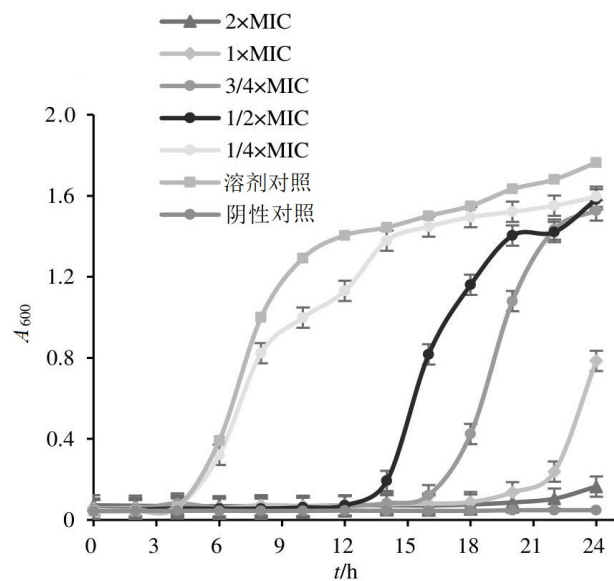


图 1 不同浓度的地榆皂苷II对MRSA-3生长能力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Effects of different concentrations of ziyuglycoside II on growth ability of MRSA-3 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

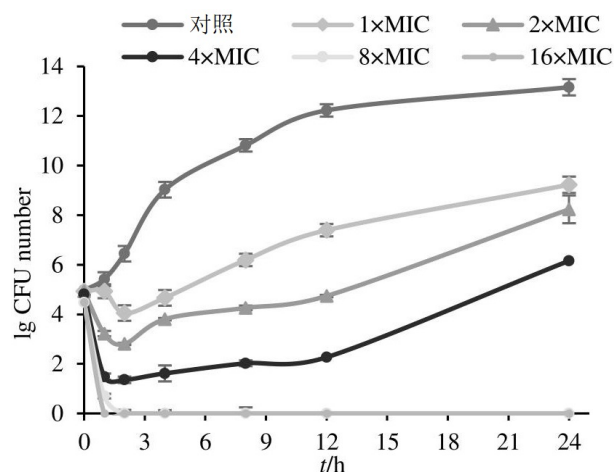


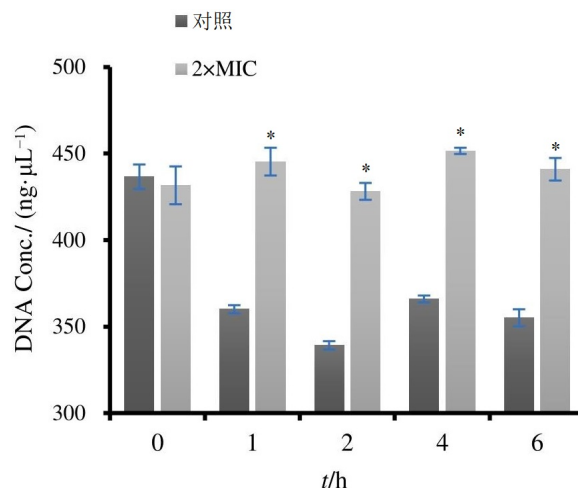
图 2 不同浓度的地榆皂苷II对MRSA-3时间-杀菌能力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Effect of different concentrations of ziyuglycoside II on time sterilization ability of MRSA-3 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

作用于MRSA后,胞外核酸大分子含量显著高于对照组,6 h后核酸外泄量较对照组高26.23% ($P < 0.05$)。表明地榆皂苷II能破坏细胞膜,导致胞内物质大量外泄,进而抑制细菌的生长繁殖。结果见图3。

3.4 地榆皂苷II对MRSA胞内的DNA、RNA含量的影响

通过测定DAPI与DNA和RNA结合后的荧光强度检测地榆皂苷II作用MRSA后,菌体内核酸含量的变化。DAPI检测结果表明,地榆皂苷II作用于MRSA菌体后,荧光强度显著降低,明显低于对照

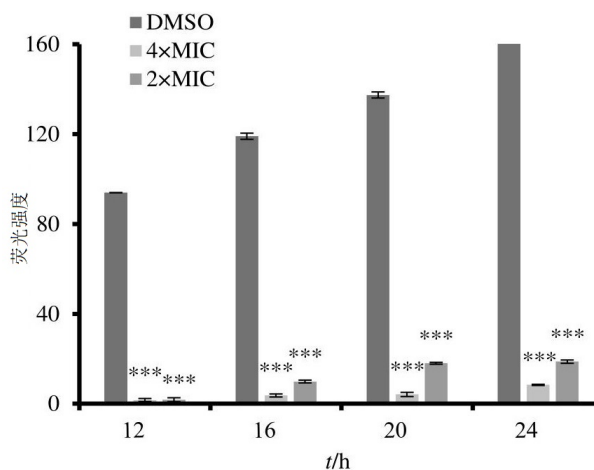


与对照组比较: * $P < 0.05$ 。
* $P < 0.05$ vs control group.

图 3 地榆皂苷II对MRSA-3细胞膜通透性的影响

Fig. 3 Effect of ziyuglycoside II on membrane permeability of MRSA-3 cells

组 ($P < 0.01, 0.001$),提示地榆皂苷II抑制了MRSA核酸的合成,且随药物浓度升高,抑制效果明显增强(图4、5)。



与对照组比较: *** $P < 0.001$ 。
*** $P < 0.001$ vs control group.

图 4 地榆皂苷II对MRSA-3 DNA含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 4 Effect of ziyuglycoside II on MRSA-3 DNA content ($\bar{x} \pm s, n=3$)

4 讨论

本研究在体外考察地榆皂苷II对MRSA的抑菌活性以及其作用机制,从抑菌活性、生长曲线、时间-杀菌曲线、细胞膜的通透性、胞内核酸含量的测定等方面进行了研究,结果表明,地榆皂苷II对MRSA的MIC₅₀为128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,MIC在128~256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,MBC在2~8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。由于MBC与MIC差值较大,确定体外杀菌活性主要通过计算MBC/MIC值来确定是否存在耐受性^[12]。MBC/MIC值的平均值

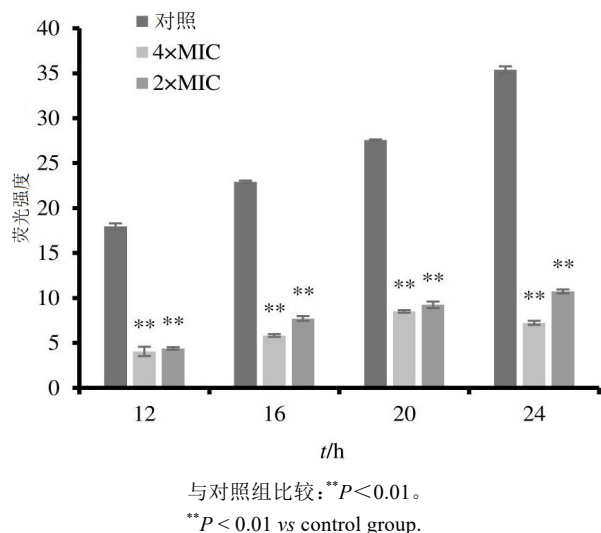


图5 地榆皂苷II对MRSA-3 RNA含量的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 5 Effect of ziyuglycoside II on MRSA-3 RNA content ($\bar{x} \pm s, n=3$)

为22.46,满足MBC/MIC值小于32的条件,结合时间-杀菌曲线(图2)表明地榆皂苷II具有一定的杀菌活性,在一定浓度下可以把活菌数降低至0,地榆皂苷II具有一定的杀菌能力。实验表明,地榆皂苷II可以破坏MRSA细胞膜、抑制MRSA核酸的合成。而张斌^[13]测出地榆皂苷II对MRSA的核酸外泄量无影响,有可能是药物浓度不同、药物纯度不够导致得出来的实验结果不同,进而实验结论不同。中药具有毒副作用小、多层面、多组分、多靶点、很少发生耐药性等的现象^[14]。推测地榆皂苷II可以通过改变MRSA细胞膜通透性和核酸合成能力作用于MRSA,从而抑制其活性,但地榆皂苷II抗菌过程中是否还存在其他抗菌机制,如影响菌体结构、蛋白的合成等,也需要进一步深入研究。这种潜在的多靶点作用机制可以降低MRSA对药物的耐受性,因此,研究地榆皂苷II对MRSA的抗菌作用机制,进而开发地榆皂苷II作为一种天然药物制剂具有重要的意义。

地榆皂苷II对于抗MRSA具有良好活性,对地榆皂苷II联合抗生素的抗菌效果进行观察,分析地榆皂苷II与抗生素是否具有部分协同或者协同作用,选出最佳配伍组方,考察其对临床投入使用治疗MRSA的可行性,可以提高联合用药对MRSA的敏感性,增强单一用抗生素治疗MRSA的抗菌效果,解决临床上治疗MRSA引起的用药困难。本研究对地榆皂苷II抗菌作用进行深入研究,不仅将拓宽延伸地榆皂苷II的应用方向和价值,且对治疗MRSA具有一定的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tasneem U, Mehmood K, Majid M, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A brief review of virulence and resistance [J]. J Pak Med Assoc, 2022, 72 (3): 509-515.
- [2] Cheung G Y C, Bae J S, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* [J]. Virulence, 2021, 12(1): 547-569.
- [3] Li Z Q, Zhuang H M, Wang G N, et al. Prevalence, predictors, and mortality of bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with malignancy: Systemic review and meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 74.
- [4] Long S W. The ongoing threat of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Infect Dis, 2020, 222(12): 1943-1945.
- [5] Pahadi P C, Shrestha U T, Adhikari N, et al. Growing resistance to vancomycin among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from different clinical samples [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2014, 52(196): 977-981.
- [6] Unni S, Siddiqui T J, Bidaisee S. Reduced susceptibility and resistance to vancomycin of *Staphylococcus aureus*: A review of global incidence patterns and related genetic mechanisms [J]. Cureus, 2021, 13(10): e18925.
- [7] 邓裕祺,蔡燕.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药机制[J].甘肃医药,2022,41(5):392-396.
Deng Y Q, Cai Y. Resistance mechanism of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Gansu Med J, 2022, 41(5): 392-396.
- [8] 王雪,戴衍朋,徐波,等.不同产地地榆饮片中地榆皂苷I和地榆皂苷II的含量测定及比较分析[J].中南药学,2018,16(3):400-404.
Wang X, Dai Y P, Xu B, et al. Determination and comparative analysis of ziyuglycoside I and ziyuglycoside II in *Sanguisorba officinalis* slices from different areas [J]. Cent South Pharm, 2018, 16(3): 400-404.
- [9] 赵文军,贺康洪,高锦.地榆属植物的化学成分和生物活性研究进展[J].解放军药学学报,2017,33(6):570-573.
Zhao W J, He K H, Gao J. Research progress on chemical constituents and biological activities of *Sanguisorba* [J]. Pharm J Chin People's Liberation Army, 2017, 33(6): 570-573.
- [10] 杨扬,周鹏程,胡润华,等.中药抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外实验研究进展[J].湖南中医杂志,2021,37

- (1): 173-176.
- Yang Y, Zhou P C, Hu R H, et al. Research progress of traditional Chinese medicine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus in vitro* [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2021, 37(1): 173-176.
- [11] Chen X L, Shang F, Meng Y J, et al. Ethanol extract of *Sanguisorba officinalis* L. inhibits biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an ica-dependent manner [J]. J Dairy Sci, 2015, 98(12): 8486-8491.
- [12] Traczewski M M, Katz B D, Steenbergen J N, et al. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 1735-1738.
- [13] 张斌. 地榆对临床耐药菌MRSA的抗菌活性物质及作用机理的初步研究 [D]. 成都: 成都大学, 2021.
- Zhang B. Antimicrobial activities of *Sanguisorba officinalis* L. against clinical drug resistant bacteria MRSA and a preliminary study on the mechanism of action [D]. Chengdu: Chengdu University, 2021.
- [14] 鲁茹, 陆桂玉, 林浙哲, 等. 增强耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗生素敏感性的中药筛选 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(12): 2217-2223.
- Lu R, Lu G Y, Lin Z Z, et al. Screening of traditional Chinese medicine that enhance the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotic [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2018, 20(12): 2217-2223.

[责任编辑 兰新新]