

抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌天然药物研究进展

王鑫, 刘奇*

大理大学基础医学院 医学微生物学及免疫学教研室, 云南 大理 671000

摘要: 以抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 天然药物为对象, 检索了近年来对其天然药物研究的相关文献, 并进行归纳整理。来源于植物、动物、微生物的能有效抗 MRSA 的化合物, 包括植物中的黄酮类、萜类、蒽醌类等, 动物中的抗菌肽及毒素, 以及部分微生物的代谢产物等。部分化合物可作为未来抗 MRSA 的候选药物。目前抗 MRSA 的天然药物研究已经成为该领域的研究热点之一, 但是多数研究仅停留在对活性药物的筛选上, 缺少对候选药物的毒理、药理等深入研究。

关键词: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 天然药物; 动物; 植物; 微生物

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)20-3742-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.20.030

Research progress in natural medicine on anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

WANG Xin, LIU Qi

Department of Medical Microbiology and Immunology, School of Basic Medicine, Dali University, Dali 671000, China

Abstract: To review the latest progress in study on the natural medicine on anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), the relevant literatures on the natural medicine against MRSA are summarized. It is found that, in recent years, a series of compounds derived from plants, animals, and microorganisms were reported showing the anti-MRSA activities, such as flavonoids, terpenoids, and anthraquinones from plants, antimicrobial peptides and toxins from animals, and some microbial metabolites, which could be developed as the candidate drug in future. Currently, the study on anti-MRSA of natural medicine has become one of the hotspots in this article, but most research only stays in screening active drugs, lacking further in-depth study about the toxicology, pharmacology and other mechanisms of these candidate drugs.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; natural medicines; animals; plants; microbes

金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 常见于人体胃肠道、皮肤和鼻腔等部位, 可引发皮肤和软组织感染以及心内膜炎等疾病^[1]。自 1961 年首次报道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 以来, MRSA 以惊人的速度在全球蔓延, 已成为临床中最为常见的病原菌之一, 且具有较高的发病率和病死率。然而, 目前可以供临床中 MRSA 治疗的药物非常有限, 除了传统的糖肽类药物以外, 其他的抗生素效果均不佳。其中, 使用广泛的万古霉素也具有严重的耳毒性和肾毒性, 所以在临床使用中受到诸多限制, 并且, 近年来耐万古霉素的金黄色葡萄球菌也已出现^[2]。因此开发寻找

新的抗菌药物, 减少抗生素的使用以及开辟新的治疗方法, 已成为临床急需解决的问题。

天然药物是经现代技术证明拥有一定药理活性的植物药、动物药、矿物药或者微生物产物。目前国内外科工作者对抗 MRSA 的天然药物开展了一系列研究并取得了一系列成果, 本文就此进行综述。

1 抗 MRSA 植物药

1.1 植物药原药及粗提取物

世界各国发展历史中均有植物药的使用。特别是在感染性疾病的治疗方面, 涌现出众多拥有优良抗菌效果的植物药。近年来, 一些抗 MRSA 的植物药被纷纷报道 (表 1)。

收稿日期: 2016-05-20

基金项目: 大理大学博士科研启动基金 (KYBS201403)

作者简介: 王鑫, 大理大学 2013 级临床医学专业本科生。Tel: 18313008089 E-mail: wangxin1995-@outlook.com

*通信作者 刘奇 (1982—), 男, 硕士生导师, 博士, 讲师, 主要从事微生物感染及免疫方面的研究。Tel: (0872)2257115 E-mail: Qiliu@aliyun.com

表 1 具有抗 MRSA 活性的植物
Table 1 Plants with anti-MRSA activity

植物	提取部位	MIC/(mg·mL ⁻¹)	参考文献
黄连 <i>Coptis chinensis</i>	水提取物; N/A	3.65	3
	水提取物; N/A	63	4
黄柏 <i>Phellodendron amurense</i>	水提取物; N/A	6.25	3
		1	5
大黄 <i>Rheum officinale</i>	水提取物; N/A	12.5	3
银柴胡 <i>Radix stellariae</i>	水提取物; N/A	0.05	3
石榴皮 <i>Punica granatum</i>	水提取物; 果皮	46	3
迟花杜鹃 <i>Rhododendron serotinum</i>	醇提取物; 枝叶	0.008~0.128	6-7
千果榄仁 <i>Terminalia myriocarpa</i>	醇提取物; 枝叶	0.016~0.064	6-7
壮丽含笑 <i>Michelia lacei</i>	醇提取物; 枝叶	0.016~0.128	6-7
中华木荷 <i>Schima sinensis</i>	醇提取物; 枝叶	0.016~0.064	6-7
来江藤 <i>Brandisia hancei</i>	醇提取物; 枝叶	0.032~0.064	6-7
臭檀 <i>Evodia danielii</i>	醇提取物; 枝叶	0.032~0.064	6-7
藤黄 <i>Garcinia morella</i>	醇提取物; 枝叶	0.016~0.064	6-7
甘草 <i>Radix Glycyrrhizae</i>	水提取物; N/A	1	5
五味子 <i>Fructus Schisandrae Chinensis</i>	水提取物; N/A	16	4
黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i>	水提取物; N/A	32	4
<i>Quercus brantii</i>	醇提取物; 种子	N/A	8
<i>Peganum harmala</i>	醇提取物; 种子	N/A	8
<i>Ziziphus spina-christi</i>	醇提取物; 叶	N/A	8
<i>Oliveira decumbens</i>	醇提取物; 地上部分	N/A	8
喷瓜 <i>Ecballium elaterium</i>	醇提取物; 果实	0.391~1.563	9
绿茶 <i>Camellia sinensis</i>	水提取物; 叶	0.4	10
长叶薄荷 <i>Monarda punctata</i>	水蒸馏法; 花	0.06~0.08	11
<i>Cystoseira compressa</i>	醇提取物; N/A	3.2~6.3	12
八宝树 <i>Duabanga grandiflora</i>	醋酸乙酯提取物; 叶	0.75	13

“N/A”表示原文中未提供此数据

“N/A” indicated without providing the data in the original

中药来源的具有抑制 MRSA 作用的植物药被陆续报道。宓伟等^[3]对于抗 MRSA 的中药材进行了筛选,发现黄连、黄柏、大黄、银柴胡与石榴皮 5 种中药具有较高的抑菌作用。对临床分离的不同 MRSA 菌株的最小抑菌浓度 (MIC) 平均值分别为 3.65、6.25、12.5、50、46 mg/mL; 后续研究发现黄连与黄柏联合应用还具有协同作用。张新娟等^[6-7]对滇东南红河地区的 20 种中药醇提取物进行了体外抗菌活性研究,发现迟花杜鹃、壮丽含笑、千果榄仁等对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、白假丝酵母菌等具有广谱的抗菌活性; 并且对 MRSA 的临床分离株也具有较好的抑制活性 (MIC

0.008~0.512 mg/mL)。陈晴等^[5]采用牛津杯法对黄柏、甘草、柴胡、地榆、石榴皮、艾叶、牡丹皮、吴茱萸、马齿苋、金银花 10 种中药对 MRSA 的抑菌作用进行了测定,结果显示,黄柏和甘草抑菌效果最好,二者的 MIC 值均在 1 mg/mL 左右。进一步研究发现,黄柏和甘草还可以消除细菌的质粒,从而阻止耐药基因在细菌之间传递,其中黄柏的质粒消除效果优于甘草。王庆东等^[4]对黄连、黄芩、五味子、大黄 4 种中药材的水提取物进行研究,发现五味子水提取物对 MRSA 的抑制作用较好,其 MIC 值为 16 mg/mL,其次为黄芩 (MIC=32 mg/mL) 和黄连 (MIC=63 mg/mL)。

国外学者也对一系列植物提取物的抗 MRSA 活性进行了研究。Moghadam 等^[8]对伊朗产的 8 种植物进行了研究,发现 *Quercus brantii* Lindl.、*Peganum harmala* Linn.、*Ziziphus spina-christi* (L.) Desf. 及 *Oliveira decumbens* Vent. 4 种植物对 MRSA 具有较好的抗菌活性。其中 *Quercus brantii* 在质量浓度为 350 和 450 mg/mL 时,抑菌圈最大可达 40 mm,该研究还认为该植物中含有环肽类生物碱、黄酮类以及萜类化合物,可能为其抗菌的原因。Adwan 等^[9]在研究喷瓜的醇提物时发现,其 MIC 值在 0.391~1.563 mg/mL;与青霉素有相当的协同抗菌作用,可能喷瓜提取物诱导 MRSA 产生了新的对青霉素敏感的表型,进而发挥协同抗菌作用,但具体机制有待阐明。Radji 等^[10]研究发现,绿茶提取物对临床分离的 MRSA 具有抑制活性,其 MIC 为 0.4 mg/mL,实验还发现,0.016 mg 绿茶提取物的抗 MRSA 效果可相当于 0.001 mg 的苯唑西林,推测绿茶中量丰富的茶多酚可能是其抑制细菌生长的重要原因。Li 等^[11]发现,长叶薄荷精油同样具有抑制 MRSA 活性,其 MIC 为 0.06~0.08 mg/mL,最低杀菌浓度 (MBC) 为 0.10~0.12 mg/mL;用长叶薄荷精油处理 MRSA 后,电镜下可见 MRSA 发生了浓度依赖性的细胞膜损伤;用 0.090 mg/mL 的精油作用后,电镜可见约 95% 的受试菌株死亡。韩国的传统植物药复方制剂 (Sami-Hyanglyun-Hwan, SHHE) 中含有黄连、大黄、木香、槟榔,具有良好的抗 MRSA 活性^[14],其 MIC 范围为 0.5~1 mg/mL,此外,该药物与环丙沙星具有一定的协同抗菌作用,可能由于 SHHE 改变 MRSA 对抗生素的敏感性所致。Motamedi 等^[15]对狭叶香科植物的甲醇提取物进行了抗 MRSA 研究,发现该植物具有一定的抗菌活性,但是其抗菌活性与耐药菌株基因型有关,其中,对于含有 *pvl* 基因的 MRSA 抑菌活性较小。2014 年, Dulger 等^[12]对 2 种褐藻 (*Cystoseira compressa* 与 *Padina pavonica*) 的水提物以及醇提物的抗 MRSA 活性进行研究,发现 2 种褐藻的水提物及醇提物均具有抗 MRSA 活性,并且以 *Cystoseira compressa* 的醇提物抗菌效果最好 (MIC=3.2~6.3 mg/mL, MBC=6.3~25 mg/mL)。2015 年, Santiago 等^[13]对八宝树叶的提取物 F-10 进行了系统的研究,发现该提取物在对 MRSA 具有抑制活性 (MIC=0.75 mg/mL) 的同时,还能有效使 MRSA 的菌膜生成率下降,但该效果弱于氨苄西林;此外, F-10 还能显

著抑制细菌黏附于物体表面上。进一步研究发现,与氨苄西林上调青霉素结合蛋白 2a (PBP2a) 的表达进而提高 MRSA 耐药性不同, F-10 可降低 PBP2a 的表达,提示 F-10 不会进一步提高 MRSA 的耐药性。

1.2 单体化合物

2011 年,蔚景娟^[16]等对 8 种中药单体的抗 MRSA 活性进行研究,抑菌作用最强的为丹参素 (MIC=0.011 mg/mL) 和丹参酮 II_A (MIC=0.023 mg/mL);而大黄蒽醌、黄芩黄酮等对 MRSA 的抑菌作用较弱;这些中药单体对 MRSA、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)、金黄色葡萄球菌标准株等的 MIC 值之间的差别无统计学意义,表明这些中药单体的抑菌作用可能不受细菌遗传物质改变的影响。2015 年, Liu 等^[17]对丹参中的丹参多酚酸盐进行研究,结果发现,丹参多酚酸盐对 MRSA 的 MIC 值为 0.128~0.256 mg/mL,并且发现其与多种抗菌药物均具有协同抗 MRSA 作用,其中与氨苄西林的协同抗菌效果最佳,由于未做深入的机制研究,推测可能与丹参多酚酸盐能恢复 MRSA 对氨苄西林的敏感性有关。

2013 年,陈禹先等^[18]对黄芩素抗 MRSA 机制进行了较为系统的报道,其中针对 MRSA 的临床分离株,黄芩素的 MIC 值为 0.04 mg/mL。进一步的机制研究发现,黄芩素可能通过 2 方面产生抗菌作用:(1)引起细胞膜的通透性改变,尽管这种通透性变化没有引起细胞内的 DNA 以及 RNA 的外泄,但是可导致细胞内离子外流,引起培养液的电导率增高;(2)黄芩素可降低 MRSA 的蛋白质表达与拓扑异构酶的活性,最终影响细菌的正常生物代谢。

2014 年,傅若秋等^[19]测定了 31 种中药单体对 11 株 MRSA 的抑制活性,发现花旗松素、二氢杨梅素、原花青素、姜黄素、熊果酸、白秋李醇、水飞蓟宾、芦竹碱、杨梅苷 9 种化合物对测试菌株具有抑制活性,其中花旗松素在 0.05 mg/mL 可抑制实验菌株,在 0.4 mg/mL 时可杀灭所有菌株;二氢杨梅素在 0.2 mg/mL 时,对实验涉及菌株抑制率为 100%,在 0.4 mg/mL 时,杀菌率大于 90%。

Zuo 等^[20]对中药田基黄中分离出的异巴西红厚壳素进行了抗 MRSA 研究,发现其对 10 种 SCCmec III 型 MRSA 的 MIC 为 0.004~0.006 mg/mL, MBC 为 0.016~0.064 mg/mL。此外,异巴西红厚壳素与头孢他啶以及左氧氟沙星还具有协同抑菌作用。另

有研究报道,传统中药单体去氧紫草素和没食子酸十二酯对 MRSA 以及肺炎链球菌具有抑菌活性^[21],其中,对 MRSA 的 MIC 值分别为 0.034~0.068 mg/mL 和 0.084~0.336 mg/mL,并且 2 种单体在 Vero 细胞上未见明显的细胞毒性。

鞣质酸是五倍子中得到的一种鞣质。2015 年, Basri 等^[22]对鞣质酸的抗 MRSA 作用进行了研究,发现其具有良好的抗菌活性 (MIC=0.031 mg/mL, MBC=0.125 mg/mL),协同抗菌实验发现鞣质酸与苯唑西林有一定的协同抑菌作用,但是在时间-杀菌曲线中发现,鞣质酸与苯唑西林联合使用的杀菌效果不如单独使用苯唑西林,有拮抗作用,提示在临床中应避免含鞣质酸药物与苯唑西林同时服用。

α -倒捻子素是从山竹中提取的一种活性单体,对 MRSA 具有一定的抗菌效果^[23],其 MIC 为 0.015 6 mg/mL。经 4 倍 MIC 的 α -倒捻子素作用 5 min 后,几乎无 MRSA 存活。电镜下观察可见, α -倒捻子素引起了金黄色葡萄球菌临床分离株的细胞膜完整性改变,最终引发菌体死亡,其机制可能与 α -倒捻子素能够降低细胞膜电势导致细胞膜击穿所致。

桑色素是从黄桑木、桑橙树等桑科植物的树皮和许多中药中提取的一种黄酮,具有抑制 MRSA 活性 (MIC=0.125~0.5 mg/mL)^[24],与抗生素苯唑西林联合使用时,还可使 MRSA 对苯唑西林的敏感性增强,同时发现菌体 PBP2a 表达也降低,这可能是其对抗生素敏感性升高的原因。此外,桑色素可影响菌体形态,使之出现形态不规则,表面凹凸等现象。

近年来,木脂素也显示出较好的抗 MRSA 活性。其中, Ding 等^[25]发现,来源于华盖木的木脂素 manglisin A~D 具有较为显著的抗 MRSA 活性,其 MIC 为 0.016~0.14 μ mol/L。

藻类植物中分离到一些多卤代化合物,也显示出较强的抗 MRSA 活性。Choi 等^[26]从蓝藻中得到一系列多溴代苯酚醚 crossbyanol A~D,其中 crossbyanol B 表现出较强的抗 MRSA 活性,其 MIC 为 0.002~0.004 mg/mL。Plaza 等^[27]从海洋金藻中提取的 chrysophaentin A 也显示出显著的抗 MRSA 活性, MIC 为 0.001 5 mg/mL,研究显示,其结构中的芳环上的羟基及氯原子取代有助于提高其抗 MRSA 活性。

植物来源的生物碱是另外一类有效的抗 MRSA 药物。2012 年, Maneerat 等^[28]从 *Clausena wallichii* Oliv. 的根分离了吡啶生物碱 clausenawalline E 及

heptaphylline,二者均具有抗 MRSA 活性, MIC 分别为 0.008、0.004 mg/mL。2014 年, Coqueiro 等^[29]报道了从南美植物 *Pterogyne nitens* Tul. 中分离到的异戊烯基胍类生物碱 galegine 和 pterogynidine,这 2 种物质均具有较好的抗 MRSA 活性,其 MIC 均为 0.004 mg/mL。同年, Cao 等^[30]从密脉木中分得的新型二聚体生物碱 myrifabine 同样具有良好的抗 MRSA 活性,其 MIC 为 0.006~0.012 5 mg/mL。

2 抗 MRSA 动物药

2.1 原生动物药

Jiao 等^[31]在中国南海海绵中提取了 1 种具有 9,4-friedodrine 骨架和 2,5-二酮吡咯片段的天然萜类化合物 dysidinoid A,并对其抗 MRSA 活性进行了研究。其中, dysidinoid A 对 MRSA 的 MIC 为 0.008 mg/mL,已经接近了阳性对照氯霉素 (MIC=0.002 mg/mL) 的抗菌效果,但其抗菌机制尚待进一步研究。

2.2 节肢动物药

蜂产生的蜂毒与蜂胶均具有一定的抑制 MRSA 活性。Choi 等^[32]研究发现,蜂毒在质量浓度为 0.1 mg/mL 时可杀灭所有的 MRSA,其 MIC 为 0.000 78~0.003 13 mg/mL。研究还发现蜂毒对 MRSA 有特异的杀伤作用。蜂毒中的主要活性物质为蜂毒素,但其具体抗菌机制有待于进一步研究。另外,蜂胶提取物对 MRSA 同样具有抑制活性^[33],对于不同 *mecA* 基因型 MRSA 菌株的 MIC 均为 (0.52 \pm 0.20) mg/mL,研究同时发现,蜂胶提取物与多种抗生素均有协同抗菌作用。

Fan 等^[34]对于蝎子毒素中分离的 ctriporin 的抗菌活性进行了研究,发现 ctriporin 对 MRSA 的 MIC 均值为 0.010 mg/mL,浓度远小于头孢噻肟钠。当质量浓度为 0.005 mg/mL 时,杀菌作用仍强于青霉素 (1.5 mg/mL) 及头孢克肟 (0.5 mg/mL)。机制研究发现, ctriporin 可通过裂解菌体达到杀菌作用。

蛆虫可产生抗菌肽进而抵御污秽的环境中的细菌感染。Zhang 等^[35]研究发现,蛆虫体内的抗菌肽对 MRSA 的 MIC 值为 0.2 mg/mL,且该抗菌肽对人体的细胞毒性很低;其机制研究发现,该抗菌肽可使金黄色葡萄球菌标准株破裂及内容物渗出,进而引发菌体死亡。

蚕是常见的中药材,从蚕中提取的 nosokomycina A~D^[36]具有显著的抗 MRSA 活性,其 MIC 为 0.000 125~0.000 25 mg/mL。其中, nosokomycina B 在 0.000 25 mg/mL 时,可抑制实验

中所有的 MRSA 菌株,对蚕及小鼠体内实验效果显著,其具体抗菌机制不明。

桑螵蛸为我国传统药物,常与植物药联合应用。司怡然等^[37]提取了桑螵蛸中的挥发油,发现该挥发油可抑制 MRSA 生长。此外还发现小菜蛾抗菌肽 pxCACA1 也具有较好的抗 MRSA 作用^[38]。

2.3 脊索动物药

蛙皮肤的分泌物中含有抗菌活性物质。Abraham 等^[39]研究发现,蛙皮肤分泌物中有 3 种成分 (B1CT_{Cu2}、B1CT_{Cu3}、B1CT_{Cu4}) 对 MRSA 具有抑制活性,其 MIC 值均 ≤ 0.050 mg/mL,其中, B1CT_{Cu4} 的 MIC 值小于 0.006 25 mg/mL,具有较好的活性。

3 抗 MRSA 微生物产物

链霉菌属于放线菌目。其中,淡紫灰链霉菌代谢产物的醋酸乙酯提取物具有抗 MRSA 活性^[40],其 MIC 为 0.250 mg/mL,但机制不明,可能与放线菌素有关。哥斯达黎加链霉菌中分离出的 YE-8^[41]对 MRSA 的抑菌圈大小为 24 mm,有良好的抑菌活性,研究认为其可以抑制 MRSA RNA 合成,从而阻碍蛋白质生成。海洋放线菌中提取出的大环内酯类 anthracimycin^[42],对 MRSA 及 VRSA (耐万古霉素金黄色葡萄球菌)的 MIC 值均小于 0.000 25 mg/mL,动物研究发现,anthracimycin 可降低小鼠 MRSA 腹膜炎模型的死亡率。

近年来,真菌也成为了抗菌物质的来源之一。Cai 等^[43]来源于夏威夷土壤的链格孢属菌中获得了 2 种化合物 polluxochrin 和 dioschirin,二者均表现出抗 MRSA 活性,其 MIC 为 0.002~0.003 2 mg/mL。Dalisy 等^[44]来源于加拿大哥伦比亚海洋沉积物中的链霉菌中分离到 novobiocin,是一种具有氨基甲酰基的糖苷类物质,同样具有显著的抗 MRSA 活性,其 MIC 仅为 0.000 25 mg/mL。

此外,细菌中也分离到一些抗 MRSA 活性组分。如 Martin 等^[45]从沼泽考克氏菌中分离到的噻唑多肽化合物 kocurin 具有显著的抗 MRSA 活性,其 MIC 可达 0.000 25 mg/mL。

4 抗 MRSA 矿物质

Li 等^[46]在研究 Mg 对 MRSA 的影响中发现,Mg 片上存活的 MRSA 菌数少于 Ti 片,且 Mg 片上存活的少量 MRSA 形态不正常,说明 Mg 可杀菌并降低细菌的黏附性。其机制研究证明,Mg 可影响 MRSA 细胞膜的正常生成、降低黏附力、减少外毒

素的生成,最终造成其侵袭力的减弱。稀土为工业常用原料,在对 MRSA 的抗菌实验中,发现较高浓度的稀土 Nb³⁺对 MRSA 有抑制作用,且抑菌效果与浓度呈正比。杀菌机制与稀土 Nb³⁺对细菌细胞壁直接破坏作用有关^[47]。

5 结语

金黄色葡萄球菌是医院感染的主要革兰阳性致病菌,近年来抗生素的滥用导致 MRSA 不断增多,使之成为临床治疗的棘手问题,因此筛选有效的天然产物并且以天然产物为基础研制新型抗菌药物成为迫在眉睫的任务。

植物中含有的黄酮类、萜类、生物碱类、木脂素类和醌类等化合物被证明具有良好的抗 MRSA 活性;同时部分化合物还可以逆转细菌耐药性,使细菌一定程度上恢复对抗生素的敏感性(如巴西红木素等)^[48],因此,无论是在候选药物的单独使用以及与传统抗生素的联合使用中,都将具有极大的潜力。而动物药材中的抗菌肽及毒素的抗 MRSA 活性研究中,忽略了动物蛋白潜在的免疫原性及细胞毒性,因此需要开展进一步的动物实验及临床前试验,为临床中应用此类药物提供足够支持。微生物是传统抗菌物质的重要来源,如 anthracimycin 抗 MRSA 效果好,且无明显的细胞毒性,是极具潜力的候选抗生素药物。另外,一些具有抗 MRSA 活性的矿物原料,则可作为未来新型移植材料的发展对象。

由于临床的需要,抗 MRSA 药物研究已经成为抗菌药物研究领域的热点。近年来筛选出一系列来自植物、动物、微生物以及天然矿物元素的抗 MRSA 候选药物。这些药物虽然被证实具有不同强度的抗 MRSA 活性,但大部分研究仅从广度上进行了拓展,并未从深度上进行探讨,有待进行临床药理学、毒理学等方面的研究,为进一步的临床试验提供更充分的前期准备。

参考文献

- [1] Lowy F D. *Staphylococcus aureus* infections [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(8): 520-532.
- [2] Weigel L M, Donlan R M, Shin D H, et al. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2007, 51(1): 231-238.
- [3] 宓 伟,何深一. 抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的中药筛选 [J]. *中国生化药物杂志*, 2011, 32(1): 44-46.
- [4] 王庆东,李丽娟,潘丽歆. 五味子等 5 种中药对耐甲氧

- 西林金黄色葡萄球菌抑制作用的观察 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(16): 137-138.
- [5] 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.
- [6] 张新娟, 左国营, 孙 菱, 等. 滇东南 26 种中草药体外抗菌活性研究 [J]. 中国热带医学, 2012, 12(4): 413-417, 420.
- [7] 张新娟, 左国营, 张云玲, 等. 20 种滇东南中草药体外抗菌活性筛选 [J]. 解放军药学学报, 2012, 28(6): 481-486.
- [8] Moghadam M S, Maleki S, Darabpour E, et al. Antibacterial activity of eight Iranian plant extracts against methicillin and cefixime resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2010, 3(4): 262-265.
- [9] Adwan G, Salameh Y, Adwan K. Effect of ethanolic extract of *Ecballium elaterium* against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2011, 1(6): 456-460.
- [10] Radji M, Agustama R A, Elya B, et al. Antimicrobial activity of green tea extract against isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2013, 3(8): 663-667.
- [11] Li H, Yang T, Li F Y, et al. Antibacterial activity and mechanism of action of *Monarda punctata* essential oil and its main components against common bacterial pathogens in respiratory tract [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7389-7398.
- [12] Dulger G, Dulger B. Antibacterial activity of two brown algae (*Cystoseira compressa* and *Padina pavonica*) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Br Microbiol Res J*, 2014, 4(8): 918-923.
- [13] Santiago C, Lim K H, Loh H S, et al. Inhibitory effect of *Duabanga grandiflora* on MRSA biofilm formation via prevention of cell-surface attachment and PBP2a production [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4473-4482.
- [14] Choi J G, Choi J Y, Mun S H, et al. Antimicrobial activity and synergism of Sami-Hyanglyun-Hwan with ciprofloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(7): 538-542.
- [15] Motamedi H, Alivand S, Ebrahimian M, et al. The antibacterial properties of methanolic extract of *Teucrium polium* against MRSA [J]. *J Kermanshah Univ Med Sci*, 2015, 18(10): 557-562.
- [16] 尉景娟, 李惠芬, 苏建荣. 八种中药单体对产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抑菌活性研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(2): 540-542.
- [17] Liu Q Q, Han J, Zuo G Y, et al. Potentiation activity of multiple antibacterial agents by *Salvianolate* from the Chinese medicine Danshen against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(1): 13-17.
- [18] 陈禹先, 周 彤, 谢鲲鹏, 等. 黄芩素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抑菌机制的研究 [J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(12): 2000-2006.
- [19] 傅若秋, 卢来春, 李卓恒, 等. 31 种中药单体对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌作用研究 [J]. 中国药业, 2014, 23(4): 20-22.
- [20] Zuo G Y, An J, Han J, et al. Isojacareubin from the Chinese herb *Hypericum japonicum*: potent antibacterial and synergistic effects on clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Int J Mol Sc*, 2012, 13(7): 8210-8218.
- [21] Zhang S, Wang J, Xu W, et al. Antibacterial effects of Traditional Chinese Medicine monomers against *Streptococcus pneumoniae* via inhibiting pneumococcal histidine kinase (VicK) [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 479.
- [22] Basri D F, Abdullah N A, Khairon R, et al. Antagonistic effect of tannin on oxacillin efficacy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by time-kill assay [J]. *Middle-East J Sci Res*, 2015, 23(10): 2470-2478.
- [23] Koh J J, Qiu S, Zou H, et al. Rapid bactericidal action of alpha-mangostin against MRSA as an outcome of membrane targeting [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1828(2): 834-844.
- [24] Mun S H, Lee Y S, Han S H, et al. *In vitro* potential effect of morin in the combination with beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Food Borne Pathog Dis*, 2015, 12(6): 545-550.
- [25] Ding J Y, Yuan C M, Cao M M, et al. Antimicrobial constituents of the mature carpels of *Manglietiastrum sinicum* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8): 1800-1805.
- [26] Choi H, Engene N, Smith J E, et al. Crossbyanols A-D, toxic brominated polyphenyl ethers from the Hawaiian bloom-forming Cyanobacterium *Leptolyngbya crossbyana* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 517-522.
- [27] Plaza A, Keffer J L, Bifulco G, et al. Chrysopaentins A-H, antibacterial bisdiarylbutene macrocycles that inhibit the bacterial cell division protein FtsZ [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(26): 9069-9077.
- [28] Maneerat W, Ritthiwigrom T, Cheenpracha S, et al. Bioactive carbazole alkaloids from *Clausena wallichii*

- roots [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(4): 741-746.
- [29] Coqueiro A, Regasini L O, Stapleton P, et al. *In Vitro* antibacterial activity of prenylated guanidine alkaloids from *Pterogyne nitens* and synthetic analogues [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8): 1972-1975.
- [30] Cao M M, Huang S D, Di Y T, et al. Myrifabine, the first dimeric Myrioneuron alkaloid from *Myrioneuron faberi* [J]. *Org Lett*, 2014, 16(2): 528-531.
- [31] Jiao W, Li J, Liu Q, et al. Dysidinoid A, an unusual meroterpenoid with anti-MRSA activity from the South China Sea sponge *Dysidea* sp. [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18025-18032.
- [32] Choi J H, Jang A Y, Lin S, et al. Melittin, a honeybee venom derived antimicrobial peptide, may target methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6483-6490.
- [33] Wojtyczka R D, Dziedzic A, Idzik D, et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* clinical isolates to propolis extract alone or in combination with antimicrobial drugs [J]. *Molecules*, 2013, 18(8): 9623-9640.
- [34] Fan Z, Cao L, He Y, et al. Ctriporin, a new anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* peptide from the venom of the scorpion *Chaerilus tricostatus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11): 5220-5229.
- [35] Zhang Z, Wang J, Zhang B, et al. Activity of antibacterial protein from maggots against *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(5): 1159-1165.
- [36] Uchida R, Hanaki H, Matsui H, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-MRSA activities of nosokomycins [J]. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(6): 249-254.
- [37] 司怡然, 沃露露, 刁云鹏, 等. 桑螵蛸挥发油的提取及对 MRSA 体外抑菌效应的初步研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(8): 874-877.
- [38] 王宏. 小菜蛾抗菌肽 pxCECA1 抗细菌和抗流感病毒活性研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- [39] Abraham P, George S, Kumar K S. Novel antibacterial peptides from the skin secretion of the Indian bicoloured frog *Clinotarsus curtipes* [J]. *Biochimie*, 2014, 97: 144-151.
- [40] Saravana K P, Al-Dhabi N A, Duraipandiyan V, et al. *In vitro* antimicrobial, antioxidant and cytotoxic properties of *Streptomyces lavendulae* strain SCA5 [J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14: 291.
- [41] 郁蕾, 戴好富, 魏景, 等. 哥斯达黎加链霉菌抗菌成分的活性跟踪分离与鉴定 [J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(7): 507-510.
- [42] Hensler M E, Jang K H, Thienphrapa W, et al. Anthracimycin activity against contemporary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Antibiot*, 2014, 67(8): 549-553.
- [43] Cai S, King J B, Du L, et al. Bioactive sulfur-containing sulochrin dimers and other metabolites from an *Alternaria* sp. isolate from a Hawaiian soil sample [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(10): 2280-2287.
- [44] Dalisay D S, Williams D E, Wang X L, et al. Marine sediment-derived *Streptomyces* bacteria from British Columbia, Canada are a promising microbiota resource for the discovery of antimicrobial natural products [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77078.
- [45] Martin J, Da S S T, Crespo G, et al. Kocurin, the true structure of PM181104, an anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) thiazolyl peptide from the marine-derived bacterium *Kocuria palustris* [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11(2): 387-398.
- [46] Li Y, Liu G, Zhai Z, et al. Antibacterial properties of magnesium *in vitro* and in an *in vivo* model of implant-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(12): 7586-7591.
- [47] 王娟. 稀土对临床分离株 MRSA•NMGY3 抗药性的影响及其机理研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古工业大学, 2009.
- [48] 韩宗其, 左国营, 郝小燕, 等. 巴西苏木素逆转耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对阿米卡星和庆大霉素的耐药性 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(18): 1533-1537.