

临床常见耐药细菌及其天然抗生素增效剂的研究进展

曹 珍, 薛璇玑, 张新新, 詹冠群, 郭增军*

西安交通大学药学院, 陕西中药提取物工程技术研究中心, 陕西省中医药管理局“七药”资源及抗肿瘤重点研究室, 陕西 西安 710061

摘 要: 近年来, 细菌耐药性已经发展成为一个全球性的问题, 以临床常见耐药细菌及其天然抗生素增效剂为研究对象, 通过查阅国内外相关文献, 对国内外各种天然产物与临床中常使用的抗生素联合使用以降低各种细菌的耐药性及产生作用的机制等进行归纳、分析, 总结了临床中常见的耐药细菌及降低其耐药性的天然抗生素增效剂的相关研究。研究表明, 天然产物由于其结构的复杂性和新颖性, 可作为抗生素增效剂, 为降低各种细菌的耐药性以及为临床治疗各种病菌引起的感染提供治疗思路。

关键词: 细菌; 耐药性; 天然产物; 抗生素; 协同作用; 作用机制

中图分类号: R286.81 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)22-5868-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.22.026

Research progress on common clinical resistant bacteria and their natural synergist for antibiotics

CAO Zhen, XUE Xuan-ji, ZHANG Xin-xin, ZHAN Guan-qun, GUO Zeng-jun

Shaanxi Key Laboratory of “Qiyao” Resources and Anti-tumor Activities, Shaanxi Traditional Chinese Medicine Extracts Engineering Technology Research Center, School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: In recent years, drug-resistant bacteria have developed into a global problem. Common clinically resistant bacteria and their natural antibiotic synergists are the objects of research in this paper. Through consulting the relevant literature at home and abroad, the combination of various natural products and antibiotics commonly used in clinic to reduce the various bacterial drug resistance and the mechanism of action are summarized and analyzed. The related studies on the common drug-resistant bacteria in clinical practice and the natural antibiotic synergists to reduce their resistance were summarized in this paper. The results show that natural products can be used as antibiotic synergists due to their structural complexity and novelty, which provides new ideas and methods for clinical treatment of drug-resistant bacterial infections.

Key words: bacteria; drug resistance; natural products; antibiotics; synergistic effect; mechanism of action

抗生素的发现及使用是人类医学史上的一个里程碑, 但随着抗生素等化学抗菌药在临床上的广泛使用, 细菌对抗生素等抗菌药物的耐药性亦随之而产生。细菌耐药性是微生物自然进化和抗生素长期过量使用等各种因素协同作用的结果, 细菌在长期的生长繁殖过程中会产生基因突变, 并在抗生素存在的外部环境条件下不断地被筛选和消除, 从而使具有耐药突变基因的细菌得以持续生存和繁殖。然而, 目前抗生素仍然是人类对抗细菌感染性疾病的主要药物, 若这种情况持续下去, 用抗生素治疗感染

性疾病的有效性将会不断降低甚至丧失, 感染性疾病将再次肆虐。因此, 控制及消除细菌耐药性相关研究已成为全球医学界共同关注的主要问题之一。

近年来天然产物因其结构特殊, 可作用于多种靶分子并与靶分子的多个位点发生相互作用等, 在降低细菌耐药性方面逐渐被国内外研究者所认识和推广。国内外相关研究者目前已发现的具有抗耐药菌活性的天然产物所含成分主要有生物碱类、黄酮类、有机酸类、多酚类、挥发油类和萜醌类等^[1]。以天然药用植物化学物质作为抗生素增效剂来减缓

收稿日期: 2020-03-10

基金项目: 陕西省中医药管理局第四次“全国中药资源普查”项目(财社[2018]43号); 2020年陕西省重点研发计划项目(2020ZDLSF05-05); 陕西省中医药优秀中青年科技骨干人才

作者简介: 曹 珍(1993—), 女, 甘肃白银人, 在读硕士, 从事天然药物方面的研究。Tel: 13636710506 E-mail: caozhen2019@stu.xjtu.edu.cn

*通信作者 郭增军 Tel: (029)82655133 E-mail: guozj@mail.xjtu.edu.cn

耐药性细菌的传播或降低细菌耐药性,已成为一个极具吸引力的研究方向,是目前医学研究者的研究热点,并且在临床上可能延长现有抗生素的有效应用。随着研究的不断深入,已有报道表明多种天然产物有较好的抗菌活性,并且与常见抗生素联用能降低相应细菌对抗生素的耐药性^[2]。主要对天然产物与抗生素联合降低几种常见多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)耐药性的相关研究进行了综述,以期从中发现良好的抗菌增效剂,为降低细菌耐药性和治疗传染病等提供新选择。

近年来,细菌耐药性已经发展成为一个全球性的问题,多重耐药和广泛耐药已在世界范围内广泛存在,给公共卫生系统带来了巨大的挑战,也给社会带来了巨大的经济负担。其中以革兰阴性菌为代表的 MDRO 的检出率呈快速上升趋势,为临床抗感染治疗带来巨大挑战^[3]。MDRO 主要是指对临床使用的 3 类或 3 类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。通过对临床研究类的论著进行统计分析并参照原卫生部的分类发现,目前临床中常见的 MDRO 主要包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的细菌、耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌(CRE)、耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌(CR-AB)、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(MDR/PDR-PA)、多重耐药结核分枝杆菌和耐青霉素肺炎链球菌等^[4]。

1 细菌对抗生素(包括抗菌药物)的耐药机制

李汉永等^[5]在中药治疗 MDRO 的研究进展中指出,细菌对抗生素(包括抗菌药物)的耐药机制在生化方面主要包括:(1)产生灭活酶,使抗生素等灭活;(2)使菌体的靶位结构改变,导致抗生素无法识别变异的靶点;(3)使细菌胞浆膜的通透性改变,导致抗生素等不易进入菌体等;(4)通过主动外排作用将药物排出菌体,使药物在菌体内的浓度降低;(5)形成细菌生物被膜(BF),将细菌包裹其中使抗菌药物不易进入菌体内等。

2 临床常见的 MDRO 及天然抗生素增效剂

2.1 MRSA

MRSA 自 1961 年首次发现至今几乎遍及全球,是目前临床上常见的毒性较强的 MDRO,是医院感染的重要病原菌之一,MRSA 感染治疗困难且可引发各种疾病。表 1 中列出了近 5 年国内外采用天然产物与抗生素联合降低 MRSA 耐药性的相关研究,从研究结果可知,近年来天然药用植物及其粗提物或活性单体与相应抗生素联用以降低 MRSA 耐药性的研究引起了较多科研工作者的关注,但仍有一部分仅对其粗提物的体外增强抗菌活性进行了研究,而未确定发生作用的主要成分及作用机制。且体外协同抗菌活性试验多采用微量肉汤棋盘稀释法,产生协同作用的机制多与抑制外排泵和破坏生物膜结构相关。

表 1 近 5 年采用天然产物与抗生素联合降低 MRSA 耐药性的相关研究

Table 1 Researches on reduction of MRSA resistance using natural products in combination with antibiotics in past five years

主要抑菌成分	植物名称	抑制细菌	联用抗生素	方法	机制	文献
地桃花水提物	地桃花	金黄色葡萄球菌	阿奇霉素、头孢唑林、左氧氟沙星	微量肉汤棋盘稀释法	降低炎症细胞因子 IL-6、IL-10 水平	6
卷柏乙醇提取物	卷柏	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌	亚胺培南、环丙沙星、头孢唑林	微量肉汤棋盘稀释法	—	7
连翘酯苷 A	连翘叶	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	头孢唑林、万古霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	8
氧化白藜芦醇	桑枝	金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、红色毛癣菌、大肠杆菌	硝酸益康唑、庆大霉素	微量肉汤棋盘稀释法	改变菌株的细胞形态,导致胞质着色变浅,出现空洞、同时还导致 <i>E. coli</i> 和 <i>C. albicans</i> 的质壁分离,并破坏了 <i>S. aureus</i> 和 <i>C. albicans</i> 的细胞壁;改变了细胞膜的构象	9
黄酮	树莓干果	沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌	氨基青霉素、红霉素、四环素和硫酸链霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	10
水飞蓟宾	水飞蓟	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	环丙沙星和苯扎氯铵	微量肉汤棋盘稀释法	通过增加菌体内药物的蓄积量、对耐药菌质粒的消除抑制质粒对外排基因编码以及抑制菌体内外排基因转录的方式来恢复 MRSA 对环丙沙星和苯扎氯铵的敏感性,是一种良好的外排泵抑制剂	11

续表 1

主要抑菌成分	植物名称	抑制细菌	联用抗生素	方法	机制	文献
香叶醇	—	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	阿莫西林、头孢氨苄和头孢吡肟	微量肉汤棋盘稀释法	香叶醇能够降低 <i>mecA</i> 基因的表达, 可能通过下调了 <i>mecA</i> 基因的表达增强了 β -内酰胺类抗生素的抗 MRSA 活性	12
黄腐酚	啤酒花	金黄色葡萄球菌	苯唑西林、环丙沙星、庆大霉素和利福平	微量肉汤棋盘稀释法	影响生物膜的形成或破坏生物膜	13
亚油酸和油酸	马齿苋	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	红霉素	微量肉汤棋盘稀释法	抑制细菌细胞的外排泵	14
白花丹素	白花丹	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	环丙沙星、哌拉西林	微量肉汤棋盘稀释法	抑制细胞分裂	15
芳樟醇	芫荽	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌	苯唑西林、阿莫西林、庆大霉素、环丙沙星、四环素	微量肉汤棋盘稀释法	—	16
改良柑橘果胶	柑橘	金黄色葡萄球菌	头孢噻肟	微量肉汤棋盘稀释法	—	17
挥发油类提取物	<i>Pituranthos chloranthus</i> 、 <i>Teucrium ramosissimum</i> 、 <i>Pistacia lentiscus</i>	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	阿莫西林、四环素、哌拉西林、氧氟沙星、苯唑西林	微量肉汤棋盘稀释法	—	18
克罗烷二萜	长叶暗罗	金黄色葡萄球菌	氟喹诺酮、氧氟沙星	微量肉汤棋盘稀释法	抑制外排泵、降低促炎细胞因子 IL6 和 TNF- α	19
醋酸乙酯可溶性 甲醇提取物	枳	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	苯唑西林 (相加作用或弱的协同作用)	微量肉汤棋盘稀释法	抑制 MRSA 中 PBP2a 的产生而导致 PBP2a 的减少或抑制 (PBP2a 是 β -内酰胺类抗生素耐药的关键决定因子)	20
二氯甲烷提取物	乳木果树叶	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	氨苄西林和苯唑西林	微量肉汤棋盘稀释法	使 PBP2 从间隔分裂部位脱位, 从而干扰肽聚糖的合成	21
酚类提取物	葡萄果渣	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌	茶啉酸、环丙沙星、诺氟沙星、左氧氟沙星、苯唑西林、四环素、氯霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	22
天然香豆素	花椒	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	氯霉素、庆大霉素、米诺环素等	微量肉汤棋盘稀释法	—	23
鼠尾草酸	迷迭香叶	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	庆大霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	24
丹参多酚酸	丹参	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	氨苄西林	微量肉汤棋盘稀释法	—	25
挥发油类提取物	巴豆叶	金黄色葡萄球菌	诺氟沙星、四环素	稀释法	抑制外排泵作用	26
提取物	厚朴、马鞭草、芫花	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	苯唑西林	微量肉汤棋盘稀释法	可能是抑制 PBP2a 和 PBP4	27
香豆素	—	金黄色葡萄球菌	诺氟沙星、红霉素和四环素	微量肉汤棋盘稀释法	可能抑制外排泵蛋白表达	28
乙醇提取物和醋酸 乙酯提取物	<i>Anacardium microcarpum</i>	金黄色葡萄球菌	亚胺培南	微量肉汤棋盘稀释法	—	29
水和甲醇提取物	核桃	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	苯唑西林	微量肉汤棋盘稀释法	—	30
药根碱	十大功劳属和小檗属植物	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	诺氟沙星	微量肉汤棋盘稀释法	抑制 NorA mRNA 的表达和/或与 NorA 外排泵相互作用	31

—: 未描述, 下同

—: no described, same as the below

2.2 VRE

肠球菌属通常存在于人体消化道和女性生殖道中,而且常常被认为是人与动物的共生生物体。但由于抗生素的滥用等引起了 VRE 的泛滥并产生了普遍的严重感染,致使 VRE 的流行与感染在近 10 年呈现不断上升的趋势,尤其在医院内,VRE 已成为医院获得性感染病原菌的防治重点之一^[32]。吴悠^[33]研究发现齐墩果酸与二甲亚砜联合对浮游态的粪肠球菌具有相加的抑菌作用。

表 2 近 5 年采用天然产物与抗生素联合降低产 ESBLs 细菌耐药性的相关研究

Table 2 Researches on reduction of drug resistance of bacteria producing ESBLs by combination of natural products and antibiotics in past five years

主要抑菌成分	植物名称	抑制细菌	联用抗生素	方法	机制	文献
总黄酮粗提物	救必应	大肠杆菌	头孢曲松等头孢类、阿莫西林、磷霉素、阿米卡星等	微量肉汤棋盘稀释法	可明显破坏大肠杆菌细胞壁、细胞膜结构,可抑制或消除大肠杆菌总蛋白的合成,可抑制 DNA 的合成等	34
木犀草素	—	化脓隐秘杆菌	红霉素、泰乐菌素	微量肉汤棋盘稀释法	可能通过抑制化脓隐秘杆菌转座子 tnpA mRNA 的表达而影响其耐药性	35
粉防己甲素	粉防己	大肠埃希菌	乳酸环丙沙星	标准微量肉汤稀释法	减少外排泵 AcrAB-TolC 的数量,影响外排泵的调控基因的表达量进而抑制外排泵的表达	36
niziridin 和 niazirin	辣木豆荚	大肠杆菌	四环素	微量肉汤棋盘稀释法	抑制外排泵	37
血根碱	—	大肠杆菌和肺炎克雷伯菌	EDTA+链霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	38
氯仿提取物中的糖苷	<i>Ipomoea wolcottiana</i>	大肠杆菌、沙门氏菌和福氏志贺菌	四环素、卡那霉素或氯霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	39
挥发油	<i>Pituranthos chloranthus</i> 、 <i>Teucrium ramosissimum</i> 、 <i>Pistacia lentiscus</i>	大肠杆菌	氧氟沙星和新生霉素	微量肉汤棋盘稀释法	—	18

2.4 CRE

碳青霉烯类抗菌药物是抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 β -内酰胺抗生素,曾是临床中治疗肠杆菌科细菌感染的最后防线,但在临床治疗中其耐药性亦随之而产生,且随着抗生素的滥用及过度使用,CRE 日益增多并严重威胁了人类的健康。Aghraz 等^[40]发现 *Cladanthus arabicus* 和 *Bubonium imbricatum* 的精油联合常规抗生素(阿莫西林、新霉素)对肠杆菌科细菌具有增强抗菌活性的作用。Thakur 等^[41]发现山茶花的水乙醇提取物与厄他培南、美罗培南、替加环素等对具有碳青霉烯耐药性的大肠杆菌具有协同抗菌作用。Filocamo 等^[42]研究发现在对幽门螺

2.3 产 ESBLs 的细菌

产 ESBLs 的细菌主要有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌等。产 ESBLs 的细菌,一般对第 3 代头孢菌素都耐药,若临床出现产 ESBLs 的细菌则会在患者和医院之间及不同菌株间相互传播,导致临床高死亡率及高比率持续性定植,因此该类细菌及耐药性的消除应引起充分的重视。表 2 列出了近 5 年国内外采用天然产物与抗生素联合降低产 ESBLs 细菌耐药性的相关研究。

杆菌的体外抗菌作用中,佛手柑汁与抗生素阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑的组合具有显著增效作用。

2.5 CR-AB

鲍曼不动杆菌属于革兰阴性菌,是一种严格需氧、非乳糖发酵的条件致病菌,生命力极强,可广泛地存在于大自然中。该菌是不动杆菌属细菌中在医院感染中常见的一种,已经成为医院感染的主要来源。且由于抗生素的滥用,导致鲍曼不动杆菌产生抗药性,变成“多重抗药性鲍曼不动杆菌”,近年来各种耐药性鲍曼不动杆菌,如 CR-AB 的耐药率逐年上升。

刘欣等^[43]研究发现丁香酚和大蒜素在体外有

增加亚胺培南对耐药鲍曼不动杆菌抗菌活性的作用。沈焕圻等^[44]发现黄芩素在体外有增加头孢哌酮或舒巴坦对耐药鲍曼不动杆菌抗菌活性的作用。Knezevic 等^[45]指出赤桉叶是一种传统的草本植物,常用于治疗感染,并且他们通过微量棋盘稀释法和时间曲线法发现了赤桉叶的精油与抗生素(环丙沙星、庆大霉素和多黏菌素 B)联用对治疗多耐药鲍曼杆菌引起的感染具有协同作用。Siriyong 等^[46]通过研究探讨了止泻木提取物及其主要甾体生物碱康丝碱与新霉素和利福平联用提高它们对于鲍曼不动杆菌的敏感性的影响,并指出该作用可能是通过抑制外排泵作用产生的。Lee 等^[47]发现从绿茶中提取的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)与美罗培南(或羧苄青霉素)之间具有协同抗鲍曼不动杆菌的作用,并指出该作用可能与抑制外排泵有关。

2.6 MDR/PDR-PA

铜绿假单胞菌是一种革兰阴性菌,是一种机会性感染细菌。铜绿假单胞菌广泛分布于人体自然和正常皮肤、肠道和呼吸道,是临床常见的病原菌之一,也是医院感染的常见原因,其对化学药物的耐药性强于一般革兰阴性菌,而且很容易产生耐药性。近年来,抗菌药物的广泛不合理使用,大大提高了铜绿假单胞菌的临床耐药率。

岑艳灵^[48]研究发现黄芩苷与美罗培南联合对铜绿假单胞菌具有协同杀菌效果,并通过电镜扫描发现该作用与破坏细菌在体内的早期生物被膜有关。李更森^[49]发现异绿原酸与两性霉素 B 和美罗培南联合对铜绿假单胞菌具有协同杀菌效果,该机制亦与抑制生物被膜有关。田野^[50]通过体外抗菌增敏活性试验发现酸枣的氯仿提取物与氨苄青霉素联用可提高铜绿假单胞菌对氨苄青霉素的敏感性。Knezevic 等^[45]评估了泰国药用植物止泻木抗痢疾药中甾体生物碱康丝碱联合左氧氟沙星对具有不同耐药表型的铜绿假单胞菌的协同作用。

2.7 多重耐药结核分枝杆菌

结核分枝杆菌可引起一种在全球范围内流行的慢性致死传染性疾病,即结核病,至今仍为重要的传染病。结核分枝杆菌可侵犯全身各组织器官,但以肺部感染最多见,临床中以利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素为第一线药物,但该菌对这些药物均已产生了耐药性。

邓伟^[51]研究发现独山瓜馥木中的 2 个单体化合物与异烟肼和利福平联用能提高杀死休眠型结核杆

菌的效果。李镛^[52]对牛膝菊和独山瓜馥木的抗结核杆菌活性分离试验中亦发现了牛膝菊中的 1 种单体化合物与独山瓜馥木的 1 种单体化合物分别与异烟肼存在协同抗结核杆菌的作用。Rahgozar 等^[53]发现曼陀罗、薰衣草提取物与乙胺丁醇的协同作用可作为牛结核病治疗的补充。Nam 等^[54]从白薇 *Cynanchum atratum* Bunge 的根中提取了 1 种活性化合物,用棋盘法评估发现其与利福平、异烟肼联用具有抗结核杆菌的协同作用。

2.8 耐青霉素肺炎链球菌

肺炎链球菌是人体鼻咽部的正常菌群,但当机体的免疫力下降或机体存在其他病理性变化时,肺炎链球菌可能会引起侵袭性的疾病,是社区获得性肺炎最重要的病原菌。青霉素一直是治疗肺炎链球菌感染的首选抗生素,但自 20 世纪 80 年代以来,耐青霉素的肺炎链球菌开始在世界范围内流行,亦对其他 β -内酰胺类、大环内酯类等抗生素有耐药性,这为临床中肺炎链球菌所引起的感染性疾病的治疗产生了巨大的挑战。Ghafari 等^[55]研究发现,百里香和牛至的精油与氟喹诺酮类抗生素联合使用可能为克服氟喹诺酮类耐药肺炎链球菌提供替代方法。Cai 等^[56]研究发现黄芩素联合头孢噻肟对一些广谱 β -内酰胺酶阳性肺炎链球菌表现出协同作用,并初步考察其作用是通过抑制 CTX-M-1 mRNA 的表达产生的。

2.9 其他类

其他耐药菌如耐药沙门菌等近 5 年国内外采用天然产物与抗生素联合降低其耐药性的相关研究见表 3。从研究总结结果可知,近年来天然产物与抗生素联用降低这些类型耐药菌的主要形式依然是天然产物的部分提取物与抗生素联用,且相当一部分亦仅对其粗提物的体外增强抗菌活性进行了研究,而未确定发生作用的主要成分及作用机制。且体外协同抗菌活性试验多采用微量肉汤棋盘稀释法,产生协同作用的机制多与抑制外排泵和破坏生物膜结构等有关。

3 天然产物与抗生素联用现状分析

目前天然产物与抗生素联用降低细菌耐药性相关的研究有以下特点:

(1) 天然产物与抗生素联用降低细菌耐药性多表现为协同作用或相加作用;

(2) 天然产物与抗生素联用在降低细菌耐药性的同时可减少现有抗生素的用量,并能减少不良反

表 3 近 5 年采用天然产物与抗生素联合降低其他类耐药菌细菌耐药性的相关研究

Table 3 Researches on reduction of bacterial resistance to other types of drug-resistant bacteria by combining natural products with antibiotics in past five years

主要抑菌成分	植物名称	抑制细菌	联用抗生素	方法	机制	文献
黄连提取物	黄连	沙门菌	环丙沙星	微量棋盘稀释法、Kirby-Bauer 法	抑制耐药沙门菌生物被膜的黏附率、生长速率,并显著破坏生物被膜的微观结构等	57
山楂水提物	山楂	副溶血弧菌	土霉素	微量肉汤棋盘稀释法	机制初步研究与提高与免疫相关的基因的表达有关	58
粗提物	欧洲龙芽草、 <i>Hypericum alpestre</i> 、钝叶酸模和地榆	多种革兰阳性菌和革兰阴性菌	庆大霉素、四环素、卡那霉素等	微量肉汤棋盘稀释法	—	59
乙醇提取物	蜂胶	沙门氏菌	头孢克肟	BALB/c 小鼠感染模型的治疗	—	60
甲醇提取物	<i>Anthocleista schweinfurthii</i> 、 <i>Nauclea latifolia</i> 和 <i>Zehneria scabra</i>	革兰阴性多重耐药菌	四环素、卡那霉素、链霉素等	微量肉汤棋盘稀释法	—	61
精油及其化合物 (百里香酚、香芹酚和对伞花烃)	茴香叶黑种草	单核增生李斯特菌	利血平和环丙沙星	微量肉汤棋盘稀释法	初步研究发现该机制与膜的完整性被破坏有关	62
甲醇提取物	<i>Xanthosoma majaffa</i> 、辣木和西番莲	革兰阴性多重耐药菌	四环素、环丙沙星、诺氟沙星等	微量肉汤棋盘稀释法	与抑制细菌细胞的外排泵有关	63

应的发生,大大提高临床治疗感染性疾病的安全性;已有研究中,天然产物与抗生素联用的主要形式是天然产物的部分提取物与抗生素联用,较少的一部分是采用有效单体与抗生素联合的形式,其中前面一部分研究对天然产物的具体抑菌成分阐述不够明确,后面一部分研究对降低细菌耐药性的机制研究不明或不够完善;

(3) 大部分研究都是针对一种或几种耐药菌,且联合抑菌试验只研究了天然产物与部分抗生素的联合抑菌活性,因此不具有广谱性;

(4) 目前联合抑菌试验多为体外药敏试验,采用的多为微量肉汤棋盘稀释法,较全面的体外研究及体内药效学相关的研究均较少;

(5) 研究显示协同作用多体现在降低了抗生素的用量或降低了最低抑菌浓度等,但并未阐明降低甚至逆转细菌耐药性的作用机制。

(6) 已有研究中,对天然产物与抗生素联用降低耐药菌耐药性的研究较集中,如对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、产 ESBLs 的细菌研究较多。

4 结语

目前临床中常见的 MDRO 包括 MRSA、VRE、产 ESBLs 的细菌、CRE、CR-AB、MDR/PDR-PA、多重耐药结核分枝杆菌和耐青霉素肺炎链球菌等。其

中关于降低 MRSA、产 ESBLs 的细菌和 CR-AB 的耐药性相关的研究较多,而其他耐药菌相关的研究还有待增加。国内外已有研究表明,天然产物由于其结构的复杂性和新颖性,可作为抗生素增效剂,各国及各地的多种天然药用植物及其粗提物或活性单体与相应抗生素联用均有协同降低细菌耐药性的作用,但在相关的部分研究中,仅对天然产物的部分粗提物进行了简单的研究,并没有对发生作用的具体结构进行追踪研究,因此还需更深入的研究;还有部分研究未能阐明降低甚至逆转细菌耐药性的作用机制,如曹正花^[64]仅报道头孢他啶和五倍子醇提取物联用对降低沙门氏菌的耐药性起协同作用,而其产生作用的主要成分及机制则并未阐明,值得进行深入研究;再者,目前已有研究中所采用的体外联合药敏实验的模式过于单一,缺少更多的体外药效学、体内药效学实验以及临床研究等。天然产物因其结构复杂、可作用于多个靶点,具有与部分抗生素联用产生协同作用、不易产生耐药性和降低现有抗生素的用量、降低不良反应等特点,为临床治疗耐药细菌感染性疾病提供了新的思路和方法。目前对于天然产物与抗生素联用以降低细菌耐药性的研究已经积累了一定的成果,并且随着分离纯化等技术的不断发展、提取工艺的不断进步等,

越来越多的有效单体将被研究者发现并进行研究,并且随着后期体内外研究的不断完善和多学科的融合,将为天然产物作为抗菌增效剂用于临床治疗传染病等提供有利的条件。

参考文献

- [1] 盘红梅, 廖泽勇, 李 舒, 等. 中药抗耐药菌的研究进展 [J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2015, 2(32): 6755-6756.
- [2] 黄 梅, 谭余庆, 罗 俊, 等. 植物类中药抗菌耐药性的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 218-224.
- [3] 胡付品, 郭 燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南 (试行) [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2): 108-109.
- [5] 李汉永, 李旭成, 魏丛师. 中药治疗多重耐药菌的研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(9): 54-58.
- [6] 黄小理. 广西地桃花对金黄色葡萄球菌的抗菌作用研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [7] 胡 欢. 卷柏的体外抗菌活性研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.
- [8] 张元波. 连翘叶抗菌作用的主要化学物质基础研究 [D]. 太原: 山西大学, 2018.
- [9] 逯海朋. 桑枝中氧化白藜芦醇的抗菌活性及其机制 [D]. 重庆: 西南大学, 2018.
- [10] 武彦辉. 树莓干果粗提物的纯化、活性及成分研究 [D]. 太原: 中北大学, 2017.
- [11] 邹 丹. 水飞蓟宾对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌外排系统的抑制作用 [D]. 大连: 辽宁师范大学, 2015.
- [12] 孙丰慧, 龙娜娜, 王雪梅, 等. 香叶醇体外抗 MRSA 活性研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(7): 921-926.
- [13] Bocquet L, Sahpaz S, Bonneau N, et al. Phenolic compounds from *Humulus lupulus* as natural antimicrobial products: new weapons in the fight against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Leishmania mexicana* and *Trypanosoma brucei* Strains [J]. *Molecules*, 2019, 24(6): E1024.
- [14] Chan B C, Han X Q, Lui S L, et al. Combating against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-two fatty acids from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) exhibit synergistic effects with erythromycin [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(1): 107-116.
- [15] Periasamy H, Iswarya S, N Pavithra et al. *In vitro* antibacterial activity of plumbagin isolated from *Plumbago zeylanica* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2019, 69(1): 41-49.
- [16] Aelenei P, Rimbu C M, Guguianu E, et al. Coriander essential oil and linalool-interactions with antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2019, 68(2): 156-164.
- [17] Dahdouh E, El-Khatib S, Baydoun E, et al. Additive effect of MCP in combination with cefotaxime against *Staphylococcus aureus* [J]. *Med Chem*, 2017, 13(7): 682-688.
- [18] Lahmar A, Bedoui A, Mokdad-Bzeouich I, et al. Reversal of resistance in bacteria underlies synergistic effect of essential oils with conventional antibiotics [J]. *Microb Pathog*, 2017, 106: 50-59.
- [19] Gupta V K, Tiwari N, Gupta P, et al. A clerodane diterpene from *Polyalthia longifolia* as a modifying agent of the resistance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(6): 654-661.
- [20] Eom S H, Jung Y J, Lee D S, et al. Studies on antimicrobial activity of *Poncirus trifoliata* ethyl extract fraction against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and to elucidate its antibacterial mechanism [J]. *J Environ Biol*, 2016, 37(1): 129-134.
- [21] Catteau L, Reichmann N T, Olson J, et al. Synergy between ursolic and oleanolic acids from *Vitellaria paradoxa* leaf extract and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vitro* and *in vivo* activity and underlying mechanisms [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): E2245.
- [22] Sanhueza L, Melo R, Montero R, et al. Synergistic interactions between phenolic compounds identified in grape pomace extract with antibiotics of different classes against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172273.
- [23] Zuo G Y, Wang C J, Han J, et al. Synergism of coumarins from the Chinese drug *Zanthoxylum nitidum* with antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(14): 1814-1820.
- [24] Vázquez N M, Fiorilli G, Cáceres Guido P A, et al. Carnosic acid acts synergistically with gentamicin in killing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(12): 1337-1343.
- [25] 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.

- [26] de Medeiros V M, do Nascimento Y M, Souto A L, *et al.* Chemical composition and modulation of bacterial drug resistance of the essential oil from leaves of *Croton grewoides* [J]. *Microb Pathog*, 2017, 111: 468-471.
- [27] Kuok C F, Hoi S O, Hoi C F, *et al.* Synergistic antibacterial effects of herbal extracts and antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A computational and experimental study [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2017, 242(7): 731-743.
- [28] de Araújo R S, Barbosa-Filho J M, Scotti M T, *et al.* Modulation of drug resistance in *Staphylococcus aureus* with coumarin derivatives [J]. *Scientifica* (Cairo), 2016, 2016: 6894758.
- [29] Barbosa-Filho V M, Waczuk E P, Leite N F, *et al.* Phytocompounds and modulatory effects of *Anacardium microcarpum* (cajuí) on antibiotic drugs used in clinical infections [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5965-5972.
- [30] Farooqui A, Khan A, Borghetto I, *et al.* Synergistic antimicrobial activity of *Camellia sinensis* and *Juglans regia* against multidrug-resistant bacteria [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118431.
- [31] Yu H M, Wang Y F, Wang X Q, *et al.* Jatrorrhizine suppresses the antimicrobial resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3715-3722.
- [32] 田英杰, 于慧, 王占黎. 耐万古霉素肠球菌耐药机制及毒力基因分布的研究进展 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(10): 173-177.
- [33] 吴悠. 齐墩果酸联合二甲亚砷对粪肠球菌抑菌作用研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.
- [34] 刘增援. 救必应总黄酮的提取及其对产 ESBLs 大肠杆菌的抑菌作用机理研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2016.
- [35] 韩雪. 化脓隐秘杆菌转座子分布与耐药相关性及其木犀草素对转座子 *tnpA* 影响的研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2016.
- [36] 杨森. 粉防己甲素逆转多重耐药大肠埃希菌外排喹诺酮类药物机制的研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [37] Dwivedi G R, Maurya A, Yadav D K, *et al.* Comparative drug resistance reversal potential of natural glycosides: potential of synergy Niaziridin & Niazirin [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(10): 847-860.
- [38] Hamoud R, Reichling J, Wink M. Synergistic antibacterial activity of the combination of the alkaloid sanguinarine with EDTA and the antibiotic streptomycin against multidrug resistant bacteria [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(2): 264-273.
- [39] Corona-Castañeda B, Rosas-Ramírez D, Castañeda-Gómez J, *et al.* Resin glycosides from *Ipomoea wolcottiana* as modulators of the multidrug resistance phenotype in vitro [J]. *Phytochemistry*, 2016, 123: 48-57.
- [40] Aghraz A, Benameur Q, Gervasi T, *et al.* Antibacterial activity of *Cladanthus arabicus* and *Bubonium imbricatum* essential oils alone and in combination with conventional antibiotics against *Enterobacteriaceae* isolates [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 67(2): 175-182.
- [41] Thakur P, Chawla R, Chakotiya A S, *et al.* *Camellia sinensis* ameliorates the efficacy of last line antibiotics against carbapenem resistant *Escherichia coli* [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(2): 314-322.
- [42] Filocamo A, Bisignano C, Ferlazzo N, *et al.* In vitro effect of bergamot (*Citrus bergamia*) juice against cagA-positive and-negative clinical isolates of *Helicobacter pylori* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 256.
- [43] 刘欣, 徐娟, 洪纯, 等. 丁香酚和大蒜素分别与亚胺培南联用对多耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌实验研究 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(1): 17-20.
- [44] 沈焕圻, 张昌发, 林航, 等. 黄酮化合物对耐药性鲍曼不动杆菌抑菌作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(5): 747-752.
- [45] Knezevic P, Aleksic V, Simin N, *et al.* Antimicrobial activity of *Eucalyptus camaldulensis* essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 178: 125-136.
- [46] Siriyong T, Chusri S, Srimanote P, *et al.* *Holarrhena antidysenterica* extract and its steroidal alkaloid, Conessine, as resistance-modifying agents against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microb Drug Resist*, 2016, 22(4): 273-282.
- [47] Lee S, Razqan G S, Kwon D H, *et al.* Antibacterial activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its synergism with β -lactam antibiotics sensitizing carbapenem-associated multidrug resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Phytomedicine*, 2017, 24: 49-55.
- [48] 岑艳灵. 黄芩苷联合美罗培南对小鼠腹腔铜绿假单胞菌早期生物被膜作用的体内研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [49] 李更森. 异绿原酸对烟曲霉-铜绿假单胞菌混合生物被膜体外作用研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [50] 田野. 酸枣抗菌增敏活性成分及其生物学活性研究 [D]. 延安: 延安大学, 2018.
- [51] 邓伟. 独山瓜馥木抗结核杆菌成分及机制研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2017.
- [52] 李铨. 牛膝菊和独山瓜馥木抗结核杆菌的活性成分研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2015.

- [53] Rahgozar N, Bakhshi Khaniki G, Sardari S, *et al.* Evaluation of antimycobacterial and synergistic activity of plants selected based on cheminformatic parameters [J]. *Iran Biomed J*, 2018, 22(6): 401-407.
- [54] Nam K W, Jang W S, Jyoti M A, *et al.* *In vitro* activity of (-)-deoxypergularinine, on its own and in combination with anti-tubercular drugs, against resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(5): 578-582.
- [55] Ghafari O, Sharifi A, Ahmadi A, *et al.* Antibacterial and anti-PmrA activity of plant essential oils against fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 67(6): 564-569.
- [56] Cai W H, Fu Y M, Zhang W L, *et al.* Synergistic effects of baicalein with cefotaxime against *Klebsiella pneumoniae* through inhibiting CTX-M-1 gene expression [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1): 181.
- [57] 李敏敏. 黄连与环丙沙星联用对鸡源性沙门菌生物被膜的影响 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2016.
- [58] 陈 会. 中草药提取物与抗生素联用抑制副溶血弧菌机制研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2018.
- [59] Ginovyan M, Trchounian A. Novel approach to combat antibiotic resistance: evaluation of some Armenian herb crude extracts for their antibiotic modulatory and antiviral properties [J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 127(2): 472-480.
- [60] Kalia P, Kumar N R, Harjai K. Studies on the therapeutic effect of propolis along with standard antibacterial drug in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infected BALB/c mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 485.
- [61] Djeussi D E, Noumedem J A, Ngadjui B T, *et al.* Antibacterial and antibiotic-modulation activity of six Cameroonian medicinal plants against Gram-negative multi-drug resistant phenotypes [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 124.
- [62] Mouwakeh A, Telbisz Á, Spengler G, *et al.* Antibacterial and resistance modifying activities of *Nigella sativa* essential oil and its active compounds against *Listeria monocytogenes* [J]. *In Vivo*, 2018, 32(4): 737-743.
- [63] Dzutam J K, Touani F K, Kuete V. Antibacterial and antibiotic-modifying activities of three food plants (*Xanthosoma mafaffa* Lam., *Moringa oleifera* (L.) Schott and *Passiflora edulis* Sims) against multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 9.
- [64] 曹正花. 中药对沙门氏菌 β -内酰胺类药物耐药性影响的研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2017.