黄绵马酸 BB 对革兰阳性致病菌的抗菌活性和生物被膜清除作用研究

莫梓童[1]，吴小诗[1]，殷川平[1]，唐春萍[1]，沈志滨[1, 2, 3*]

1. 广东药科大学中药学院，广东 广州 510006
2. 广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心，广东 广州 510006
3. 广东省化妆品工程技术研究中心，广东 广州 510006

摘 要：目的 探究黄绵马酸 BB 对 3 种革兰阳性致病菌的抗菌活性及生物被膜的清除作用。**方法** 采用微量稀释法测定黄绵马酸 BB 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）、粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*，EFA）及屎肠球菌（*Enterococcus faecium*，EFM）15 株临床分离株的最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）和最小杀菌浓度（minimum bactericidal concentration，MBC）；考察黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生长周期的影响；采用 CCK-8 法、扫描电子显微镜（SEM）考察黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜的清除作用。**结果** 黄绵马酸 BB 对 MRSA 的 MIC 为 11.49～63.50 μg/mL、MBC 为 22.98～160.00 μg/mL，对 EFA 的 MIC 为 7.07～160.00 μg/mL、MBC 为 28.28～160.00 μg/mL，对 EFM 的 MIC 为 16.82 μg/mL、MBC 为 56.57 μg/mL，其中黄绵马酸 BB 对 MRSA1、2 和 EFA14、15 的 MIC 均小于莫匹罗星；黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 的生长具有抑制作用，能延迟受试菌进入对数生长期；MIC 黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜的清除率分别达到 85.15%、76.48%、82.31%，均优于莫匹罗星、万古霉素、达托霉素；黄绵马酸 BB 对 MRSA2 生物被膜聚集及成熟阶段的清除效果优于达托霉素，对 EFA13 生物被膜聚集及成熟阶段的清除效果优于莫匹罗星、万古霉素、达托霉素，对 EFM15 生物被膜成熟阶段的清除效果优于莫匹罗星、万古霉素、达托霉素。**结论** 黄绵马酸 BB 具有良好的体外抑菌活性以及对生物被膜的清除作用。

关键词：革兰阳性球菌；黄绵马酸 BB；抗菌药物；抗菌活性；生物被膜

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2021)08 - 2324 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.015

Antibacterial activity and antibiofilm effect of flavaspidic acid BB against gram-positive pathogenic bacteria

MO Zi-tong[1], WU Xiao-shi[1], YIN Chuan-ping[1], TANG Chun-ping[1], SHEN Zhi-bin[1, 2, 3]

1. School of Traditional Chinese Medicines, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China
2. Guangdong Provincial Engineering Center of Topical Precise Drug Delivery System Preperations, Guangzhou 510006, China
3. Guangdong Provincial Cosmetics Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To explore the antibacterial activity of flavaspidic acid BB on three kinds of gram-positive pathogenic bacteria and the scavenging effect of biofilm. **Methods** Microdilution method was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of flavaspidic acid BB on 15 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* (EFA) and *Enterococcus faecium* (EFM); Effect of flavaspidic acid BB on growth cycle of MRSA2, EFA13 and EFM15 was investigated; CCK-8 method and scanning electron microscopy (SEM) were used to investigate the scavenging effect of flavaspidic acid BB on MRSA2, EFA13 and EFM15 biofilms. **Results** MIC and MBC of flavaspidic acid BB for MRSA were 11.49 — 63.50 μg/mL and 22.98 — 160.00 μg/mL; MIC and MBC for EFA were 7.07 — 160.00 μg/mL and 28.28 — 160.00 μg/mL; MIC and MBC for EFM were 16.82 μg/mL and 56.57 μg/mL. MIC of flavaspidic acid BB for MRSA1 — 2 and EFA14 — 15 were lower than that of mupirocin. Growth of MRSA2, EFA13 and EFM15 were inhibited by flavaspidic acid BB, which could delay the test bacteria entering the logarithmic growth phase. Clearance

收稿日期：2021-01-08

基金项目：国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项项目（2018YFC1707100）；广东省科技厅应用型研发专项（2015B020234009）

作者简介：莫梓童（1996—），女，硕士研究生，研究方向为中药提取分离技术与应用。E-mail: 805681335@qq.com

***通信作者：**沈志滨（1964—），女，教授，博士，研究方向为中药药效物质基础及新药研发。E-mail: szb8113@126.com

rates of MRSA2, EFA13 and EFM15 biofilms by flavaspidic acid BB (MIC) were respectively 85.15%, 76.48% and 82.31%, which were better than mupirocin, vancomycin and daptomycin. Clearing effect of flavaspidic acid BB on MRSA2 biofilm in accumulation and maturation stage were better than daptomycin, clearing effect of flavaspidic acid BB on EFA13 biofilm in accumulation and maturation stage were better than mupirocin, vancomycin and daptomycin, clearing effect of flavaspidic acid BB on EFM15 biofilm in maturation stage were better than mupirocin, vancomycin and daptomycin. **Conclusion** Flavaspidic acid BB had a good antibacterial activity *in vitro* and clearing effect on biofilms.

Key words: gram-positive bacteria; flavaspidic acid BB; antibacterial agents; antibacterial activity; biofilm

革兰阳性球菌是临床常见的致病菌，可引起多种感染，甚至形成败血症、多器官化脓性感染，危害人类的生命健康[1]。金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、粪肠球菌 *Enterococcus faecalis*，EFA）和屎肠球菌（*Enterococcus faecium*，EFM）为革兰阳性球菌中具代表性的致病菌，其对抗生素的耐药性不断增强[2]。革兰阳性球菌形成的生物被膜是对抗生素耐药性增强的最主要原因之一。生物被膜是由细菌自身产生、胞外聚合物包裹并黏附于机体表面的多细胞群体结构，不仅具有多重耐药性及免疫逃逸能力，还表现出高致病性、难治愈的特性[3]。近年来研究显示，革兰阳性球菌对常见的抗菌药物如莫匹罗星产生了不同程度的耐药性[4]，而被称为“抗菌最后一道防线”的万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）的敏感性逐步下降[5]，万古霉素中介耐药的 MRSA 检出率逐年攀升[6]。因此，从传统中药中寻找具有抗菌活性的化合物具有重要意义。

香鳞毛蕨 *Dryopteris fragrans* (L.) Schott 是鳞毛蕨科鳞毛蕨属植物，主要分布在黑龙江省五大连池等地区[7]，民间常用香鳞毛蕨治疗牛皮癣、头癣等多种皮肤病。香鳞毛蕨中的间苯三酚类化合物因其独特的抗菌活性受到人们的关注[8]，黄绵马酸 BB 作为其中典型的间苯三酚类化合物，对 MRSA 表现出良好的抗菌活性[9]，但黄绵马酸 BB 对革兰阳性球菌生物被膜形成的作用暂无报道。本研究通过探究黄绵马酸 BB 对革兰阳性常见致病菌 MRSA、EFA 和 EFM 的抗菌活性和生物被膜的清除作用，为黄绵马酸 BB 的抗感染新药开发提供参考。

1 材料

1.1 菌株

10 株 MRSA 临床分离株（MRSA1～10）、4 株粪肠球菌临床分离株（EFA1～14）、1 株屎肠球菌临床分离株（EFM15）由广东莱恩医药研究院有限公司惠赠。

1.2 药品与试剂

黄绵马酸 BB（质量分数＞95%）由课题组自制；万古霉素（质量分数＞97%，批号 N0827A）购自美国 Sigma 公司；达托霉素（质量分数＞97%，批号 M0726A）购自大连美仑生物技术有限公司；莫匹罗星（质量分数＞97%，批号 80200123218）购自中美天津史克制药有限公司；CAMHB 营养肉汤培养基（批号 2017090）、营养琼脂培养基（批号 3105705）、胰蛋白胨大豆肉汤培养基（TSB，批号 1090952）购自广东环凯微生物科技有限公司。

1.3 仪器

SW-CJ-1F 超净工作台（苏净集团安泰公司）；iMark 酶标仪（美国 BIO-RAD 公司）；Memmert 恒温培养箱（上海一恒科学仪器有限公司）；XYQ-SG46-280S 电热手提式压力蒸汽灭菌器（上海博迅实业有限公司）；JEM-2100HR 冷场发射扫描电子显微镜（SEM，日本电子株式会社）。

2 方法

2.1 菌液制备

将上述菌株用营养琼脂培养基培养至对数生长期，根据美国临床实验室标准协会（clinical and laboratory standards institute，CLSI）制定的 M07-A9 方案中微量稀释法，将处于对数生长期的菌落用 CAMHB 营养肉汤培养基稀释成 1×10^6 CFU/mL 的接种菌液[10]。

2.2 药液制备

黄绵马酸 BB、莫匹罗星、万古霉素、达托霉素分别溶于二甲基亚砜，配制成质量浓度为 64 mg/mL 的药物储备液。

2.3 黄绵马酸 BB 对受试菌株的抗菌活性测定

采用微量稀释法测定黄绵马酸 BB 和阳性对照药物（莫匹罗星、万古霉素、达托霉素）对受试菌株的最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）和最小杀菌浓度（minimum bactericidal concentration，MBC）。用 CAMHB 营养肉汤培养基将药物储备液进行稀释，取 100 μL 药物

储备液加入 96 孔板中，再加入 100 μL 菌液，使黄绵马酸 BB、莫匹罗星、万古霉素、达托霉素的终质量浓度均为 5.00～2 560.00 μg/mL，对照组只加入菌液不加入药液。于 37 ℃恒温培养箱中培养 18～24 h 后，测定 MIC。选择质量浓度≥MIC 的菌悬液，吸取 20 μL 涂于固体培养基上，于 37 ℃恒温培养箱中培养 18～24 h 后肉眼观察，以无细菌生长的最低药物浓度作为 MBC。

2.4 黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生长曲线的测定

根据抗菌活性结果，选用对黄绵马酸 BB 敏感的 MRSA2、EFA13 和 EFM15 作为受试菌，测定黄绵马酸 BB 对其生长的影响。设置对照组及黄绵马酸 BB（1/2 MIC、MIC、2 MIC）组，各给药组加入含相应药物的菌液，对照组只加入菌液不加入药液，于 37 ℃振荡培养，每 2 小时采用酶标仪测定 24 h 内 600 nm 处的吸光度（*A*）值。以时间为横坐标，*A* 值为纵坐标，绘制时间-*A* 曲线。

2.5 黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜的清除作用

2.5.1 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜生长曲线的测定 用 TSB 培养基将菌悬液稀释至 1×10^6 CFU/mL，取 200 μL 接种于 96 孔板中，于 37 ℃分别培养 0、3、6、9、12、24、36、48 h，弃去悬浮菌液，PBS 漂洗 3 次，弃去上清液，每孔加入 100 μL TSB 培养基和 10 μL CCK-8 试剂，37 ℃避光孵育 2 h，采用酶标仪测定 450 nm 处 *A* 值，绘制 *A* 值-时间曲线。

2.5.2 黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜不同生长阶段清除率的影响 用 TSB 培养基将菌悬液稀释至 1×10^6 CFU/mL，取 200 μL 接种于 96 孔板中，MRSA2 于 37 ℃分别培养 3、9、36 h，EFA13 和 EFM15 于 37 ℃分别培养 3、6、24 h，PBS 漂洗 3 次，弃去上清液；分别加入 200 μL 含不同质量浓度黄绵马酸 BB 及各阳性对照药的 TSB 培养基，使各药物的终质量浓度为 5.00～2 560.00 μg/mL，对照组只加入菌液不加入药液，阴性对照组只加入培养基，继续培养 24 h。PBS 漂洗 3 次，弃上清液，每孔加入 100 μL TSB 培养基和 10 μL CCK-8 试剂，37 ℃避光孵育 2 h，采用酶标仪测定 450 nm 处的 *A* 值，计算药物对受试菌生物被膜的清除率。

$$清除率=(A_{阴性对照}-A_{药物})/(A_{阴性对照}-A_{对照})$$

2.5.3 SEM 观察黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜不同生长阶段的清除效果 将 14 mm 无菌圆形爬片放入 24 孔板中，用 TSB 培养基将菌悬液稀释至 1×10^6 CFU/mL，取 1 mL 接种于 24 孔板中，MRSA2 于 37 ℃分别培养 3、9、36 h，EFA13 和 EFM15 于 37 ℃分别培养 3、6、24 h，弃去悬浮液，PBS 漂洗 3 次，弃去上清液。设置对照组及黄绵马酸 BB（1/2 MIC、MIC、2 MIC）组，各给药组加入含相应药物的 TSB 培养基，对照组只加 TSB 培养基，于 37 ℃培养 24 h，无菌 PBS 冲洗 3 次，弃上清液，制备 SEM 标本，SEM 下观察并拍照[11]。

2.6 数据统计与分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析，所有实验重复 3 次，采用单因素方差分析（One-Way ANOVA）。

3 结果

3.1 黄绵马酸 BB 对受试菌株的抗菌活性

如表 1 所示，黄绵马酸 BB 对 15 株受试菌的 MIC 为 7.07～160.00 μg/mL，MBC 为 22.98～160.00 μg/mL；万古霉素对 15 株受试菌的 MIC 为 0.50～1.00 μg/mL，MBC 为 0.50～4.00 μg/mL；达托霉素对 15 株受试菌的 MIC 为 0.50～8.00 μg/mL，MBC 为 1.00～16.00 μg/mL；莫匹罗星对 15 株受试菌的 MIC 为 0.25～2 560.00 μg/mL，MBC 为 1.00～5 120.00 μg/mL。黄绵马酸 BB 抑菌活性由高到低排序依次为 EFA13＞MRSA2＞EFM15＞其他受试菌株。黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13、EFM15 抗菌活性较好，因此选取 MRSA2、EFA13 和 EFM15 作为黄绵马酸 BB 时间-杀菌曲线和生物被膜清除率实验的受试菌株。

3.2 黄绵马酸 BB 对受试菌株生长曲线的影响

如图 1 所示，对照组 MRSA2 接种 4 h 后进入对数生长期，1/2 MIC、MIC 黄绵马酸 BB 将对数生长期延迟至 6 h，2 MIC 黄绵马酸 BB 将对数生长期延迟至 8 h；对照组 EFA13 接种 4 h 后进入对数生长期，黄绵马酸 BB 组菌株 6 h 后进入对数生长期；对照组 EFM15 接种 6 h 后进入对数生长期，MIC、2 MIC 黄绵马酸 BB 将对数生长期分别延迟至 8、12 h。表明黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 的生长具有良好的抑制作用，呈剂量相关性。

3.3 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜的生长曲线

受试菌生物被膜的形成分为初黏附阶段、聚集阶段和生物膜成熟阶段。如图 2 所示，MRSA2、

表 1 黄绵马酸 BB 对受试菌株的 MIC 和 MBC

Table 1 MIC and MBC of flavaspidic acid BB on tested strains

菌种	MIC/(μg·mL^{-1})				MBC/(μg·mL^{-1})			
	黄绵马酸 BB	莫匹罗星	万古霉素	达托霉素	黄绵马酸 BB	莫匹罗星	万古霉素	达托霉素
MRSA1	40.00	320.00	1.00	1.00	160.00	640.00	4.00	4.00
MRSA2	11.49	2 560.00	1.00	8.00	22.98	5 120.00	4.00	16.00
MRSA3	80.00	0.25	0.50	1.00	80.00	1.00	1.00	4.00
MRSA4	50.40	0.25	0.50	1.00	80.00	1.00	2.00	4.00
MRSA5	56.57	0.50	1.00	2.00	113.14	2.00	4.00	2.00
MRSA6	80.00	40.00	0.50	4.00	160.00	80.00	1.00	8.00
MRSA7	40.00	0.25	1.00	1.00	80.00	1.00	1.00	1.00
MRSA8	63.50	0.25	0.50	1.00	80.00	1.00	0.50	4.00
MRSA9	40.00	0.25	0.50	0.50	80.00	1.00	1.00	2.00
MRSA10	40.00	0.25	1.00	2.00	80.00	1.00	2.00	8.00
EFA11	80.00	40.00	1.00	1.00	160.00	160.00	4.00	4.00
EFA12	50.40	40.00	0.50	2.00	100.80	160.00	1.00	8.00
EFA13	7.07	80.00	1.00	8.00	28.28	320.00	4.00	8.00
EFA14	160.00	40.00	0.50	8.00	160.00	160.00	2.00	16.00
EFM15	16.82	0.70	1.00	4.00	56.57	4.00	1.00	16.00

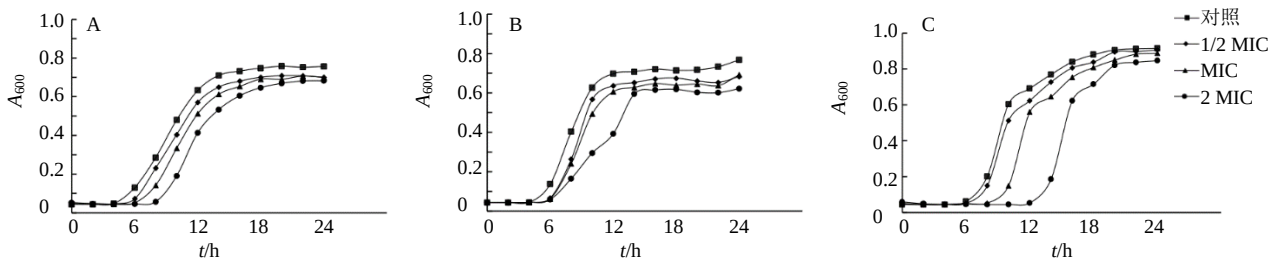


图 1 黄绵马酸 BB 对 MRSA2 (A)、EFA13 (B) 和 EFM15 (C) 的时间-杀菌曲线

Fig. 1 Time-kill kinetics curves of flavaspidic acid BB against MRSA2 (A), EFA13 (B) and EFM15 (C)

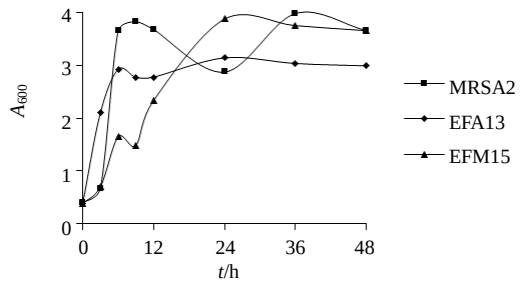


图 2 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜的生长曲线

Fig. 2 Biofilm growth curve of MRSA2, EFA13 and EFM15

EFA13 和 EFM15 均在培养 3 h 后达到初黏附阶段；EFA13 和 EFM15 在 3～6 h 为聚集阶段，6～24 h 形成成熟的生物被膜；MRSA2 在 3～9 h 为聚集阶段，9～36 h 形成成熟生物被膜。

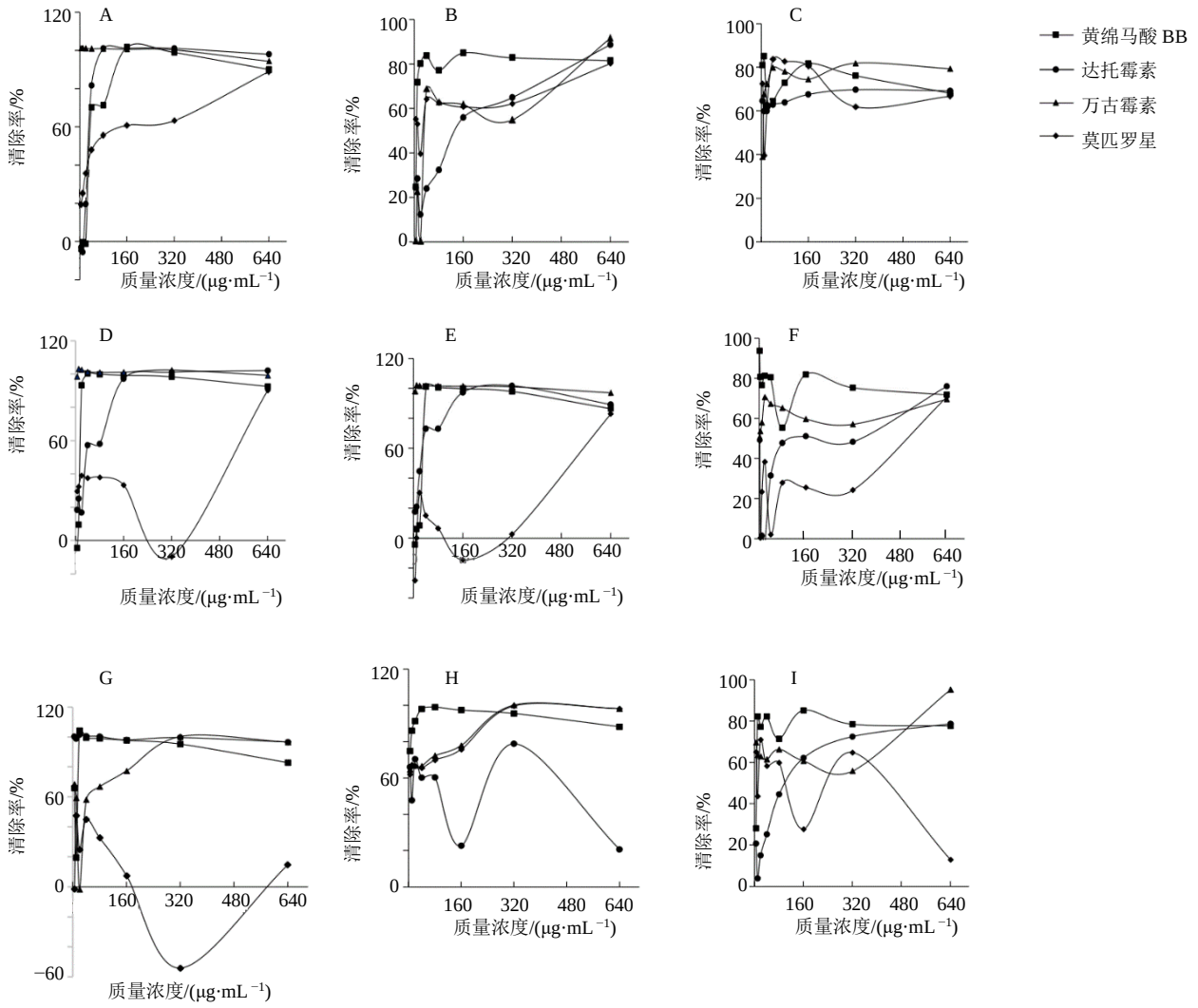
3.4 黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜不同生长阶段清除率的影响

如图 3-A～C 所示，初黏附阶段，黄绵马酸 BB 对 MRSA2 生物被膜的清除率呈剂量相关性，万古霉素对 MRSA2 生物被膜的清除率优于黄绵马酸 BB；聚集阶段，黄绵马酸 BB 对 MRSA2 生物被膜的清除率均优于各阳性对照药物；成熟阶段，黄绵马酸 BB 对 MRSA2 生物被膜的清除率仍保持在较高的水平，其清除率优于达托霉素。

如图 3-D～F 所示，初黏附阶段和聚集阶段，黄绵马酸 BB 对 EFA13 生物被膜的清除率处于较高水平，其清除率与万古霉素、达托霉素相当，优于莫匹罗星；成熟阶段，黄绵马酸 BB 对 EFA13 生物被膜的清除率均优于各阳性对照药物。

如图 3-G～I 所示，初黏附阶段，黄绵马酸 BB 对 EFM15 生物被膜仍有明显的清除作用，其清除率与万古霉素、达托霉素相当，优于莫匹罗星；聚集阶段，黄绵马酸 BB 对 EFM15 生物被膜的清除率均优于各阳性对照药物；成熟阶段，黄绵马酸 BB 对 EFM15 生物被膜的清除作用仍较为明显，其效果优于各阳性对照药物。

综上，黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜不同生长阶段均表现出较好的清除作用，其中 EFA13 对黄绵马酸 BB 的清除作用最



A、D、G-初黏附阶段（培养 3 h）　B、E、H-聚集阶段（培养 6 h）　C、F、I-成熟阶段（培养 24 h）

A, D, G-initial adhesion stage (cultivation for 3 h)　B, E, H-aggregation stage (cultivation for 6 h)　C, F, I-mature stage (cultivation for 24 h)

图 3　黄绵马酸 BB 对 MRSA2 (A～C)、EFA13 (D～F) 和 EFM15 (G～I) 生物被膜不同生长阶段清除率的影响

Fig. 3　Effect of flavaspidic acid BB on clearance rate of MRSA2 (A — C), EFA13 (D — F) and EFM15 (G — I) biofilms at different growth stages

为敏感，MIC 黄绵马酸 BB 对生物被膜的清除作用均优于莫匹罗星、万古霉素、达托霉素。

3.5　黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜不同生长阶段的清除效果

如图 4～6 所示，对照组 MRSA2、EFA13 和 EFM15 生物被膜细胞形态正常，菌体细胞间结合紧密，胞外基质黏附于受试菌表面，结聚成团，呈片状生物被膜，且随培养时间的增加，生物被膜厚度增加。在生物膜形成的相同阶段，1/2 MIC 黄绵马酸 BB 组各受试菌形态基本正常，分泌的胞外基质较对照组少，部分生物被膜结构稀疏；MIC 黄绵马酸 BB 组各受试菌形态基本正常，生物被膜结构较 1/2 MIC 黄绵马酸 BB 组更为稀疏，且生物被膜表面细菌排列混乱；2 MIC 黄绵马酸 BB 组各受试菌菌体变形、皱缩，生物被膜结构瓦解，甚至无菌团，仅有零星的单个菌体。

4　讨论

随着广谱抗生素的滥用，革兰阳性球菌的耐药性逐年升高。因此，寻找具有抗菌活性的化合物，取代或部分取代抗生素成为研究的热点。香鳞毛蕨中间苯三酚类对多种真菌均具有较好的抑制作用，黄绵马酸 BB 作为其中间苯三酚类的有效抗菌成分之一，目前有关其抗革兰阳性球菌的报道较少。根据 CLSI 中 M100-S22 方案，当药物对微生物的

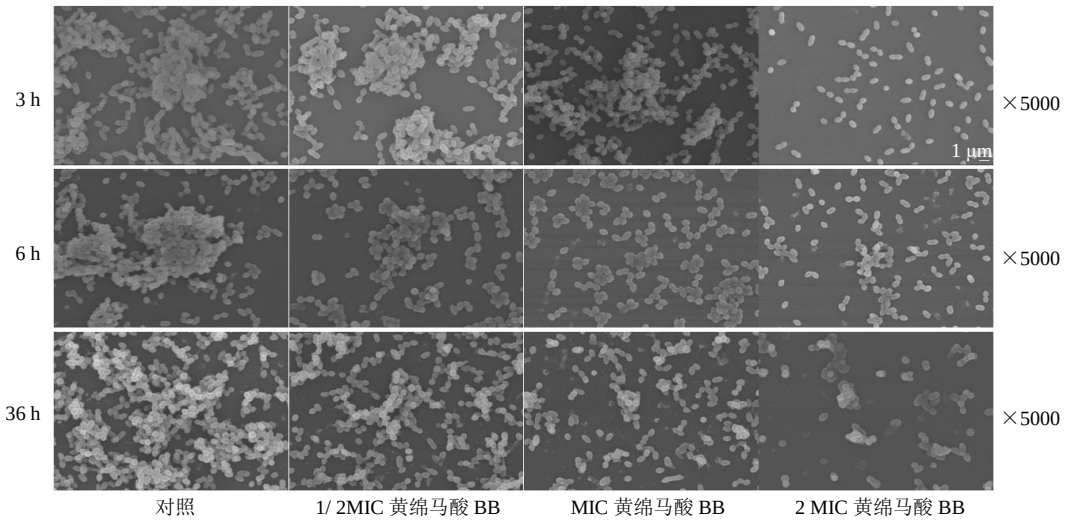


图 4　黄绵马酸 BB 对 MRSA2 各阶段生物被膜的清除作用

Fig. 4　Clearance effect of flavaspidic acid BB on biofilm of MRSA2 at various stages

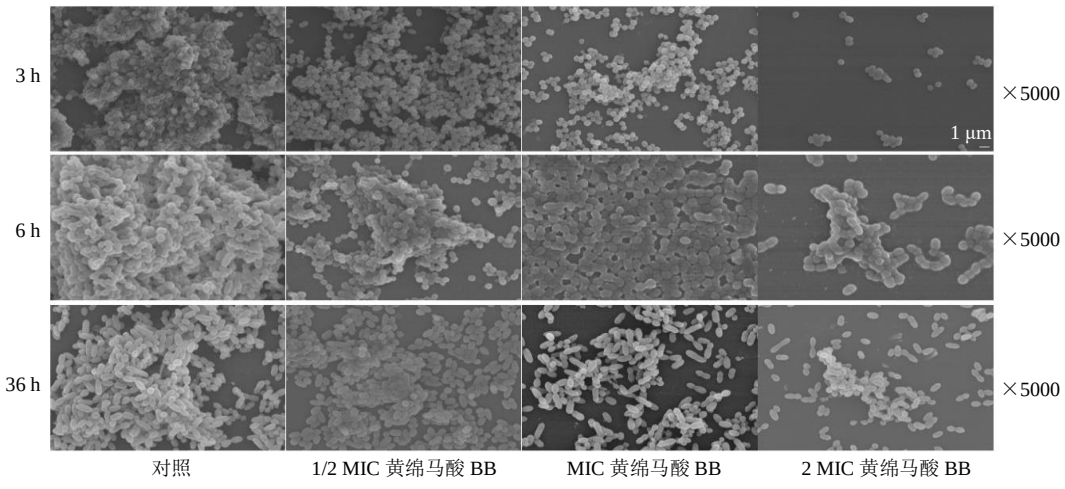


图 5　黄绵马酸 BB 对 EFA13 各阶段生物被膜的清除作用

Fig. 5　Clearance effect of flavaspidic acid BB on biofilm of EFA13 at various stages

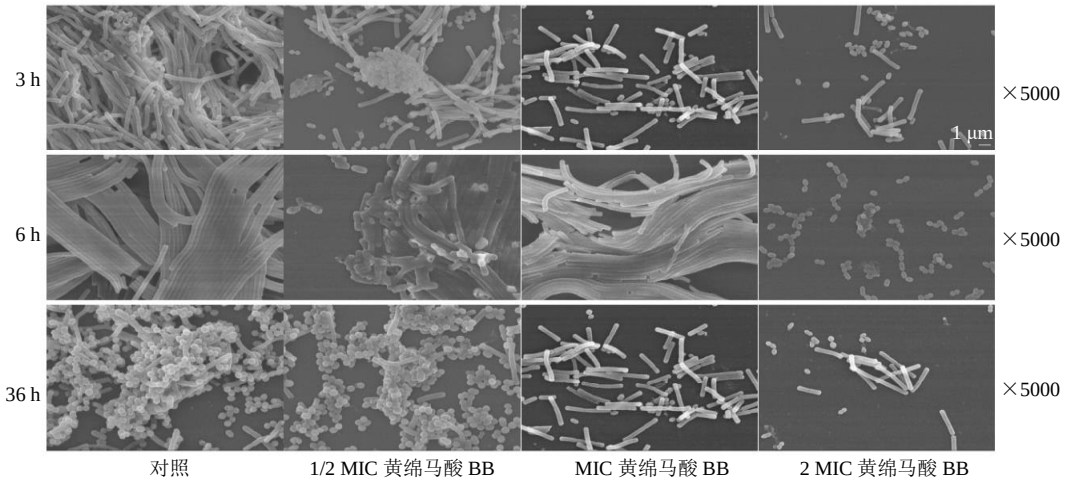


图 6　黄绵马酸 BB 对 EFM15 各阶段生物被膜的清除作用

Fig. 6　Clearance effect of flavaspidic acid BB on biofilm of EFM15 at various stages

MBC/MIC≥32 时，可判定该微生物对该受试药产生了耐受性[12]。本研究结果显示，MRSA1、2、6 和 EFA11～14 对莫匹罗星均产生耐药性，MRSA2、5、6、10 以及 EFA13、14 对达托霉素的敏感性下降，黄绵马酸 BB 对莫匹罗星耐药以及达托霉素敏感性下降的 MRSA、EFA 临床分离株均有良好的敏感性，具有开发成抗革兰阳性球菌感染新药的潜力。

临床研究发现，MRSA、EFA 和 EFM 均有较强的生物被膜形成能力，抗菌药物难以达到有效杀菌浓度，从而对抗生素产生耐药性[13]。本研究通过 CCK-8 法首次探究了黄绵马酸 BB 对生物被膜的清除作用，发现黄绵马酸 BB 对受试菌株形成的生物被膜均表现出较好的清除作用，尤其在生物被膜的聚集阶段及成熟阶段，其作用效果均优于莫匹罗星和达托霉素。通过 SEM 观察各受试菌株的生物被膜，发现 1/2 MIC 黄绵马酸 BB 可以抑制生物被膜的形成，减少胞外基质的生成，提示黄绵马酸 BB 可干扰生物被膜的形成，有希望开发为治疗生物被膜感染的药物。MIC 黄绵马酸 BB 对 MRSA2、EFA13 和 EFM15 成熟的生物被膜的清除率分别为 85.15%、76.48%、82.31%，其效果均优于各阳性对照药物。

综上，本研究以革兰阳性球菌中常见致病菌为研究对象，阐述了黄绵马酸 BB 的抗菌活性以及对生物被膜的清除作用，为间苯三酚类化合物抗菌作用提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李春香, 李忠原, 李显彬, 等. 2015—2017 年某三甲医院住院患者血培养病原菌分布及耐药性 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(10): 860-865.

[2] 郑远明, 毕晓英, 周杰. 某三甲医院主要革兰阳性菌临床分布及耐药性分析 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2020, 41(1): 42-47.

[3] 王洪彬, 朱利霞, 于秀剑, 等. 细菌生物被膜研究进展 [J]. 动物医学进展, 2019, 40(9): 74-79.

[4] 陈雯静, 何春燕, 杨涵, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对莫匹罗星、夫西地酸和瑞他莫林的耐药性分析 [J]. 检验医学, 2019, 34(1): 33-37.

[5] Hu H C, Kao K C, Chiu L C, *et al*. Clinical outcomes and molecular typing of heterogenous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients in intensive care units [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 444.

[6] Hankinson S J, Sultanik E A, Ramani G V. Aortic root abscess with aorta to right atrium fistula due to vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) [J]. *Case Rep Cardiol*, 2019, 2019: 3627063.

[7] 陈玲玲, 梁彦涛, 卜志刚, 等. 黑龙江省香鳞毛蕨六个天然分布地种群结构分析 [J]. 北方园艺, 2016(24): 70-76.

[8] 康廷国. 中药鉴定学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 115.

[9] 殷川平, 陈文浩, 莫梓童, 等. 黄绵马酸 BB 对皮肤软组织感染致病菌的抗菌活性及机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1662-1667.

[10] Ko S J, Kang N H, Kim M K, *et al*. Antibacterial and anti-biofilm activity, and mechanism of action of pleurocidin against drug resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Microb Pathog*, 2019, 127: 70-78.

[11] Sharifi A, Mohammadzadeh A, Zahraei Salehi T, *et al*. Antibacterial, antibiofilm and antiquorum sensing effects of *Thymus daenensis* and *Satureja hortensis* essential oils against *Staphylococcus aureus* isolates [J]. *J Appl Microbiol*, 2018, 124(2): 379-388.

[12] 周本宏, 李妍, 周梦宇, 等. 消炎抗菌片的抗菌活性及对福氏志贺氏菌的抗菌机制初步探讨 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2429-2433.

[13] Dufour D, Leung V, Lévesque C M. Bacterial biofilm: Structure, function, and antimicrobial resistance [J]. *Endodontic Topics*, 2010, 22(1): 2-16.

[责任编辑 李亚楠]