

抗生素佐剂与抗生素联用的抑菌作用研究进展

朱浩^{1, 2} 张严伟³ 刘润² 梁艳² 杨奕⁴ 徐天乐¹ 杨章平^{1, 2}

(1. 扬州大学农业科技发展研究院, 扬州 225000; 2. 扬州大学动物科学与技术学院, 扬州 225000; 3. 江苏省农垦集团有限公司, 南京 210019; 4. 扬州大学兽医学院, 扬州 225000)

摘要: 细菌耐药性一直是一项全球性的卫生挑战, 加剧人们控制和治疗危及生命的细菌感染难度。尽管人们正在努力开发新的抗生素或其替代品, 但在过去的二十多年, 几乎没有新的抗生素或其替代品被临床批准使用。抗生素佐剂与抗生素的组合可以抑制细菌耐药性或增强抗生素抑菌性, 为对抗多重耐药细菌提供了一种可持续和有效的策略。本文综述了抗生素佐剂的分类和作用机制。最后讨论了抗生素佐剂和抗生素联合使用策略的发展趋势和面临的挑战。

关键词: 抗菌增效剂; 抗生素; 耐药性; 协同作用

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-0027

Research Progress in Antibiotic Adjuvant and Antibiotics in Antibacterial Aspects

ZHU Hao^{1, 2} ZHANG Yan-wei³ LIU Run² LIANG Yan² YANG Yi⁴ XU Tian-le¹ YANG Zhang-ping^{1, 2}

(1. Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-Product Safety, Ministry of Education of China, Yangzhou University, Yangzhou 225009; 2. College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225000; 3. Jiangsu Provincial Agricultural Reclamation and Development Corporation, Nanjing 210019; 4. College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225000)

Abstract: Antimicrobial resistance has been a global health challenge, which increases the difficulty of controlling and treating life-threatening bacterial infections. Despite ongoing efforts to identify new drugs or alternatives to antibiotics, no new classes of antibiotic or their alternatives have been clinically approved in the last two decades. A combination of antibiotic adjuvants and antibiotics inhibit bacterial resistance determinants or restore antibiotic sensitivity, and offer a sustainable and effective strategy to combat multidrug-resistant bacteria. The current review summarizes the classification and mechanism of antibiotic adjuvants, as well as discusses the challenges and development trends of antibiotic adjuvant and antibiotic combination strategy.

Key words: antimicrobial synergist; antibiotics; drug resistance; synergistic effect

自 1929 年亚历山大·弗莱明发现青霉素以来, 国内外研究人员逐渐发现了多种抗生素, 抗生素极大地减少了由细菌感染引起的死亡, 然而抗生素的过度使用和滥用不可避免地导致了细菌耐药性的出现^[1-2]。近年, 来自人类、动物和其他来源的新型多药耐药基因不断被鉴定出, 包括编码新德里金属-β-内酰胺酶基因 (NDM), MCR 基因和耐药基因

Tet (X3/X4), 这些基因分别介导了对碳青霉烯类药物、可乐定和替加环素的抗性^[3]。新型耐药基因导致更多的多重耐药性 (MDR) 细菌出现, 成为全球公共卫生安全的一大难题^[4]。1970 年以来, 随着新型抗生素的开发进度愈加缓慢以及耐药基因的不断涌现, 抗生素治疗的选择愈发困难^[5]。因此, 寻找具有创新性, 成本效益性的策略来解决细菌耐药性

收稿日期: 2022-01-08

基金项目: 江苏省现代农业产业 (奶牛) 技术体系首席专家项目 (JATS [2021] 486), 国家自然科学基金青年项目 (32102731), 江苏省基础研究计划 (自然科学基金) (BK20190881), 江苏省农业自主创新资金 (CX (20) 3089)

作者简介: 朱浩, 男, 硕士研究生, 研究方向: 奶牛乳腺炎流行规律及细菌耐药特性; E-mail: zhuhao199907236036@163.com

通讯作者: 杨章平, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 奶牛遗传育种与健康养殖; E-mail: yzp@yzu.edu.cn;

徐天乐, 男, 助理研究员, 硕士生导师, 研究方向: 奶牛乳腺炎致病与抗病机制, E-mail: tl-xu@yzu.edu.cn

问题成为目前迫切的需要，而抗生素增效剂则是一种很好的选择^[6]。

开发抗生素佐剂作为一种新的策略来减缓耐药性细菌的传播或降低细菌耐药性，已成为一个新的研究热点。随着研究的不断深入，已有报道表明抗生素佐剂与抗生素联合使用能有效增强现有抗生素对耐药菌的抗菌活性，提高杀菌效果^[7]。本文概述了目前关于细菌病原体耐药的主要分子机制，这是确定有效药物组合的基础和关键。另外，描述了涵盖所有典型分类的药物组合策略及其作用机制。

1 细菌耐药现状及耐药机制

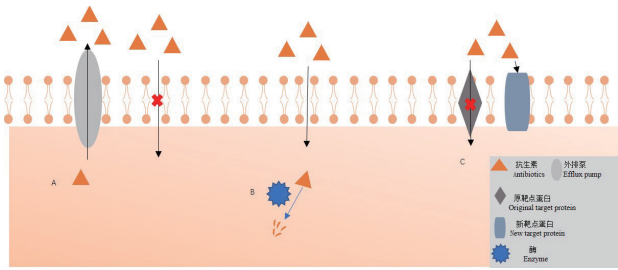
抗生素发现的益处会被抗生素耐药性的出现逐渐抵消^[8-9]。目前绝大多数人认为抗生素耐药性是一种获得性生物现象，是因为在临床环境和农业过程中频繁和过度使用抗生素^[10]。迄今为止，抗生素耐药性已发展成为全球公共卫生面临的最大挑战之一^[11-12]。

细菌对抗生素的耐药分为固有耐药和获得耐药^[13]。固有耐药是由细菌染色体基因决定的，可以通过细菌染色体基因突变等方式产生。除固有耐药外，细菌还可以通过水平基因转移（如接合、转化和转导）或染色体突变获得耐药基因，从而获得对抗生素的耐药。如图1所示，抗生素耐药性可以通过3种不同的机制来实现，包括通过水解酶或化学修饰酶使抗生素失活，抗生素靶标修饰，以及通过上调主动外排和下调OM（细胞外膜）通透性来预防抗生素在细胞内的积累^[14-15]。

2 抗生素佐剂协同抗生素对杀伤耐药细菌的增效作用

2.1 植物源天然产物

2.1.1 生物碱类 生物碱是从一类从植物中分离出来的含氮杂环化合物，具有数量多，结构多样复杂等特点^[16]。从中药黄连中提取的总生物碱已经被发现可以与环丙沙星联用显著增强环丙沙星对沙门氏菌的抗菌作用^[17]。黄连总生物碱中包含的物质很多，例如小檗碱；小檗碱又称黄连素，是黄连抗菌的主要有效成分^[18]，Laudadio等^[19]发现与妥布霉素单独使用相比，小檗碱与妥布霉素联合应用对铜绿假单胞菌临床分离株的抑制活性显著增加，小檗碱可



A : 通过减少摄入和增加外排泵的活性来预防抗生素在细胞内的积累；B : 通过产生水解酶导致进入细胞内的抗生素失活；C : 通过改变或产生新的靶点，使药物结合能力降低或不能再与原位点结合
A : To prevent the accumulation of antibiotics in the cell by reducing uptake and increasing the activity of the efflux pump. B : To inactivate the antibiotics entering the cell by producing hydrolases. C : To reduce the ability of the drug to bind to the site by changing or creating new targets

图1 细菌耐药机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of bacterial drug resistance mechanism

以作为妥布霉素的佐剂增强抑菌作用。除了从黄连中提取的生物碱被证实是抗生素佐剂，从胡椒中提取的生物碱已经被证实，例如胡椒碱。胡椒碱是一种广谱抗惊厥药^[20]，但是 Mgbeahuruike等^[21]发现胡椒碱还可以作为抗生素佐剂，增强四环素对金黄色葡萄球菌的抑菌效果，能够用来治疗金黄色葡萄球菌感染。

2.1.2 多酚类 多酚是一种广泛存在于自然界中的植物次生代谢产物，具有抗氧化、抗炎、抗菌等生物活性^[22]。ECG（表儿茶素没食子酸酯）和EGCG（表没食子儿茶素没食子酸酯）是从茶叶中提取的酚类物质，能增强苯唑西林、头孢呋辛、美罗培南对MRSA（耐甲氧西林金黄色葡萄球菌）和MSSA（甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌）的抑菌作用^[23-24]。黄腐酚是啤酒花中特有的一类酚类物质，具有抗癌作用^[25]，Bocquet等^[26]发现黄腐酚可以作为佐剂增强环丙沙星、庆大霉素和恶唑西林的抑菌效果。除此之外，目前还发现一些水果果渣的酚类物质也是潜在的抗生素佐剂，例如葡萄果渣酚类提取物可以提高四环素对大肠杆菌的杀菌效果^[27]。部分多酚类物质例如 ECG，EGCG 等，虽然已经被证实与抗生素联用可以恢复耐药菌株对抗生素的敏感性，但是其自身性质不稳定，联用效果容易受到外界环境的影响，所以目前很难应用到临床来治疗细菌感染。

2.1.3 黄酮类 黄酮类化合物广泛存在于各种药用植物中,是许多中草药的活性成分,对多种耐药菌株具有抗菌活性^[28]。黄芩苷、槲皮素、杨梅素等黄酮类化合物已经被证实能够与抗生素联合应用有效提高耐药菌株对抗生素的敏感性。槲皮素是具有多种生物活性的黄酮醇类化合物,广泛存在于许多植物的茎皮、花、叶、芽、种子、果实中^[29]。Kim等^[30]发现槲皮素与氨苄青霉素联合对 MRSA 表现出部分协同作用,槲皮素可以作为氨苄青霉素的佐剂提高对 MRSA 的抗性。杨梅素在杨梅等植物中广泛存在,到目前为止,杨梅素已经被证明具有多种生物学功能^[31],Lin等^[32]评估了杨梅素和头孢西丁联合使用治疗产 ESBL 肺炎克雷伯菌的治疗效果,结果发现杨梅素与头孢西丁联用对产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌有增效作用。此外,黄芩苷是从黄芩根中提取分离出来的一种黄酮类化合物^[33],同样具有显著的生物活性,具有抑菌和抗炎作用,黄芩苷也能提高氨苄青霉素、阿莫西林、甲氧西林、头孢噻肟的抑菌效果,具有恢复 β -内酰胺类抗生素对耐- β 内酰胺金黄色葡萄球菌和其他耐 β -内酰胺金黄色葡萄球菌疗效的潜力^[34]。

2.1.4 挥发油类 植物中挥发性油类一般分为萜烯类化合物、芳香族化合物、脂肪族化合物、含氮和硫化物^[35]。香菜精油是以压碎的成熟种子为原料,采用蒸馏法提取出来的挥发性油类物质,目前已知的是其具有皮肤以及生理心理疗效,但 Duarte 和 Aelenei 发现,香菜精油与庆大霉素对大肠杆菌 ATCC 25922 和鲍曼不动杆菌有协同抑菌作用,香菜精油增加了大肠杆菌对庆大霉素和环丙沙星的敏感性^[36-37]。Elalfi等^[38]发现庆大霉素与黄连叶精油联用时,黄连素精油显著增强庆大霉素的活性,重新恢复革兰氏阴性大肠杆菌和革兰氏阳性表皮葡萄球菌对庆大霉素的敏感性。挥发油类具有挥发性和难溶性,由于溶剂的影响,联用效果不稳定。

2.2 动物源天然产物

2.2.1 高分子糖类 目前,高分子糖类中研究最广泛的是壳聚糖,壳聚糖是一种天然聚阳离子多糖,无毒无害,广泛存在于甲壳类动物、节肢动物中^[39]。Mu等^[40]发现壳聚糖联合氨基糖苷类抗生素如阿米

卡星,对单增李斯特菌生物膜的抑制或破坏效果优于单独使用抗生素,强调了壳聚糖/阿米卡星联合应用可能有助于提高抗生素的有效性。Tin等^[41]发现低聚壳聚糖与磺胺甲恶唑联用对铜绿假单胞菌有协同抑菌作用。壳聚糖具有无毒无污染,生物相容性好等优点,开发壳聚糖及其衍生物作为抗生素佐剂拥有良好的前景。

2.2.2 抗菌肽 抗菌肽是宿主非特异性免疫防御系统产生的一类对抗外源性病原体的肽类活性物质,是天然免疫的效应分子^[42]。刘倚帆等^[43]发现牛乳铁蛋白肽和昆虫类抗菌肽天蚕素 A 与金霉素联用对 4 种细菌(大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、猪霍乱沙门氏菌和铜绿假单胞菌)表现为协同抑菌作用,天蚕素 A 与牛乳铁蛋白肽是两种效果良好的抗生素佐剂。Hwang等^[44]也证实了抗菌肽 coprisin 和万古霉素联用对金黄色葡萄球菌表现为协同作用,在万古霉素存在的情况下,抗菌肽 coprisin 的协同活性会降低菌株在较低浓度下的生存能力,尤其对革兰氏阴性菌有明显的增效作用。与传统抗生素相比,抗菌肽具有广谱抗微生物活性的优点,多数抗菌肽可以高效地杀死数百种微生物,所以对于抗菌肽的研究侧重于其自身的抗菌特性,而不是其作为抗生素佐剂的特性。

2.3 人工合成类

一些人工合成的物质现在也被发现可以作为抗生素佐剂,例如纳米材料,合成的多肽等。纳米材料中的纳米银已经被证实可以作为庆大霉素和氯霉素的佐剂,增强庆大霉素和氯霉素对粪肠球菌的抑菌作用^[45]。SLAP-S25 是一种人工合成的多肽,在亚 mic 水平下,SLAP-S25 与四环素、氧氟沙星、利福平、头孢吡肟和万古霉素之间存在协同抑菌作用,SLAP-S25 可以作为一种潜在的广谱抗生素佐剂用于治疗细菌感染^[46]。由于人工合成的抗生素佐剂没有进行安全性评价,暂时只能停留在实验室阶段。

2.4 其他类型

除了植物源、动物源天然产物以及人工合成的能够作为抗生素佐剂之外,还有一些噬菌体和治疗疾病的药物,可以作为抗生素佐剂,提高抗生素的杀菌作用。周铁丽等^[47]总结了部分噬菌体与抗

生素联用具有协同作用,比如长尾科噬菌体与头孢曲松联用,可以协同减少铜绿假单胞菌的生长;肌尾科噬菌体与环丙沙星联合使用,可以降低肺炎克雷伯菌的生物膜,提高环丙沙星的抑菌效果^[48-49]。Liu 等^[50]研究发现用于治疗Ⅱ型糖尿病的二甲双胍与多西环素联用可以恢复耐药细菌对多西环素的敏感性,二甲双胍显著抑制了细菌的外排泵活性并增强了多西环素的杀伤效果,而注入 1/2 MIC 的二甲双胍和 1/2 MIC 的多西环素可显著减少 99% 的细菌。

3 抗生素佐剂的作用机制

3.1 耐药酶抑制剂作用

耐药酶通过多种途径削弱抗生素活性,如抗生素水解或修饰,或抗生素靶点修饰。抑制酶介导的耐药已被证明是一种临床成功的方案,可恢复特定抗生素的活性^[51]。最成功的例子是 β -内酰胺酶抑制剂^[52]。 β -内酰胺酶抑制剂分为不可逆抑制剂和可逆抑制剂。不可逆抑制剂利用 β -内酰胺的结构或适当的等脎体附着在内酰胺酶的活性位点或附近,从而抑制酶的功能^[53]。目前市场上只有 3 种 β -内酰胺酶抑制剂可以作为不可逆抑制剂与抗生素联用,分别是:奥格门汀(阿莫西林+克拉维酸)、特美汀(替卡西林+克拉维酸)、优立新(氨苄西林+舒巴坦)和 Zosyn(哌拉西林+他唑巴坦);其中最著名的组合是奥格门汀,作用原理是克拉维酸通过与关键 β -内酰胺酶功能位点的丝氨酸残基形成不可逆键,防止阿莫西林水解^[54]。

可逆抑制剂是在结合到酶的临时基础上,使酶的活性最终恢复。这些药剂都是动态平衡的,通过简单的稀释抑制剂就可以减少它们的抑制作用,例如 2015 年发现的阿维巴坦和 2017 年发现的法硼巴坦^[55]。由此,以 β -内酰胺酶作为靶点控制细菌耐药仍是较为普遍的抗耐药技术研发的重要途径。

3.2 外排泵抑制剂作用

细菌通过外排泵主动将抗生素外排,是抗生素治疗失效的重要原因之一^[56]。目前研究发现的抗生素佐剂主要通过两种方式来影响细菌外排泵外排抗生素,第一种方式是直接破坏外排泵结构,例如喹啉衍生物 7-硝基-8-甲基-4-(2'-(哌啶乙基))-氨基喹啉^[57]对大肠杆菌 AcrAB 外排泵具有较高的抑

制活性。当该衍生物与氯霉素联合使用时,可以观察到氯霉素在细胞内的积累增加。该衍生物如何抑制流出泵的一个可能的解释是基于大肠杆菌的 TolC 外排泵结构,该结构显示了一个直径为 35Å 的内部通道。由于烷基氨基喹啉的直径为 20Å,对泵的抑制可能发生在内膜的载体上或泵的内部与外部通道的交界处,破坏了泵的结构。

另一种方式是通过抑制编码外排泵的基因的表达。Salaheen 等^[58]研究酚类蓝莓(*Vaccinium corymbosum*)和黑莓(*Rubus fruticosus*)果渣提取物(BPE)对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的治疗作用及其机制。BPE 中原儿茶酸、香豆酸、香草酸、咖啡酸、没食子酸等 5 种主要酚酸以及粗品 BPE 完全抑制了 MRSA 体外生长,探究作用机制发现 BPE 通过下调金黄色葡萄球菌外排泵(*norA*、*norB*、*norC*、*mdeA*、*sdrM* 和 *sepA*)基因的表达恢复了甲氧西林对 MRSA 的作用。然而,有研究指出,杜洛西汀与氯霉素联用后促进了大肠杆菌的多重耐药性,其中包括外排泵的活性增加^[59]。因此,对外排泵相关基因的抑制作用不一定确保细菌在长期抗生素压力的情况仍能维持一定药物敏感性。

3.3 细菌膜通透性改变

大多数抗生素在细胞内发挥作用,这需要它们通过细胞膜渗透到细菌细胞内。疏水性抗生素通过脂质双分子层扩散,而亲水性抗生素仅通过细菌孔进入。因此,膜组成、膜脂和孔都影响膜的通透性,并影响细菌对抗生素的敏感性^[60]。

一些佐剂已被发现能够通过耗散细菌膜电位($\Delta\Psi$),进而上调跨膜质子梯度,来促进细菌对抗生素的摄取,从而克服内在耐药性^[61]。例如,止泻药洛哌丁胺被确定为半合成四环素类抗生素米诺环素的一种佐剂。进一步实验表明,洛哌丁胺降低了质子动力(PMF)的电组分($\Delta\psi$),为了对抗这种影响并维持 ATP 合成水平,细菌增加了内膜的 pH 梯度(ΔpH),这又反过来促进了细菌对米诺环素的摄取^[62]。

部分佐剂也可通过调控相关膜蛋白基因的方式,增加细胞膜的通透性,促进抗生素在细胞内的积累,从而提高抗生素的作用效果。例如 Dhara 等^[63]通

过观察肉桂醛与头孢他啶联合对大肠杆菌细胞膜结构的影响,发现联合作用 6 h 后细菌细胞质膜破裂、细胞质流失;研究促进孔蛋白基因(ompC、ompF、ompK35 和 ompK36)的转录水平发现,肉桂醛提高了孔蛋白基因转录水平,从而提高了细菌细胞膜的渗透性,促进抗生素流入细胞内,呈现出明显的协同抗菌作用。

4 总结与展望

目前已发现较多物质可作为抗菌增效剂,这些物质与抗生素联用呈现协同或部分协同作用,抗菌增效剂可以通过改变细菌膜的通透性、改变抗生素的靶标、抑制细菌外排泵活性和抑制抗生素水解等作用机制来增强抗生素的抗菌活性。但是,目前研究模式太过单一,大部分研究停留于找到抗菌增效剂,证明其与抗生素有协同作用,但没有具体阐释抗菌增效剂的作用机制。实验中也只针对一种或者几种耐药菌,而联合试验也只针对一种抗生素,实验结果不够系统全面。联合治疗面临的挑战是能否在体内发挥协同作用,具体涉及到许多关键决定因素,如复杂的药理学、药代动力学和体内药物动力学。此外,联用药物的协同作用可能伴有毒副作用增强。因此,需要在临床试验之前进行系统的毒理学评价。

尽管面临挑战和困难,但是在抗生素开发受限且细菌耐药性增加的大环境下,联合疗法,特别是抗生素增效剂的选择,无疑是治疗耐药细菌感染的一个新途径。此外,值得关注的是,联合治疗的耐药发展要比单药治疗慢,所以联合治疗在未来治疗细菌感染具有极大开发潜力和应用前景。

参考文献

- [1] Yelin I, Kishony R. Antibiotic resistance [J]. *Cell*, 2018, 172 (5): 1136-1136. e1.
- [2] Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day [J]. *BMJ*, 2017, 358: j3418.
- [3] Shriram V, Khare T, Bhagwat R, et al. Inhibiting bacterial drug efflux pumps via *Phyto*-therapeutics to combat threatening antimicrobial resistance [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2990.
- [4] 杨文洪,赵增祥,徐耀,等.中药活性成分抑制多重耐药菌的研究进展[J].*中国病原生物学杂志*, 2021, 16 (6): 734-737.
- Yang WQ, Zhao ZX, Xu Y, et al. Advances in the use of constituents of traditional Chinese medicines to inhibit multidrug-resistant bacteria [J]. *J Pathog Biol*, 2021, 16 (6): 734-737.
- [5] 陈代杰.细菌耐药性与抗生素增效剂开发[J].*上海应用技术学院学报:自然科学版*, 2016, 16 (1): 1-9.
- Chen DJ. Bacterial resistance and antibiotics synergist development [J]. *J Shanghai Inst Technol Nat Sci*, 2016, 16 (1): 1-9.
- [6] 肖建春,肖健聪.抗菌药的增效剂[J].*农业知识*, 2021 (8): 27-28.
- Xiao JC, Xiao JC. A synergist for antimicrobial drugs [J]. *Agriculture Knowledge*, 2021 (8): 27-28.
- [7] 曹珍,薛璇玑,张新新,等.临床常见耐药细菌及其天然抗生素增效剂的研究进展[J].*中草药*, 2020, 51 (22): 5868-5876.
- Cao Z, Xue XJ, Zhang XX, et al. Research progress on common clinical resistant bacteria and their natural synergist for antibiotics [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51 (22): 5868-5876.
- [8] Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy [J]. *Nat Chem Biol*, 2007, 3 (9): 541-548.
- [9] 孙国壮,谢军,陈平.细菌致病机制及耐药机制的研究现状与进展[J].*国际医药卫生导报*, 2020, 26 (14): 2035-2040.
- Sun GZ, Xie J, Chen P. Research status and progress of bacterial pathogenesis and drug resistance mechanism [J]. *Int Med Heal Guid News*, 2020, 26 (14): 2035-2040.
- [10] D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient [J]. *Nature*, 2011, 477 (7365): 457-461.
- [11] Perron GG, Whyte L, Turnbaugh PJ, et al. Functional characterization of bacteria isolated from ancient Arctic soil exposes diverse resistance mechanisms to modern antibiotics [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0069533.
- [12] Durão P, Balbontín R, Gordo I. Evolutionary mechanisms shaping the maintenance of antibiotic resistance [J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26 (8): 677-691.
- [13] Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, et al. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57 (13): 2857-2876.
- [14] 陈代杰.从靶标到网络——抗菌药物作用机制与细菌耐药机制的研究进展[J].*中国感染与化疗杂志*, 2015, 15 (1): 84-90.

- Chen DJ. From target to network : research updates on the mechanisms of antimicrobial action and bacterial resistance [J]. Chin J Infect Chemother, 2015, 15 (1): 84-90.
- [15] 张泽辉, 宋雪娇, 黄程程, 等. 细菌的获得性耐药机制研究进展 [J]. 动物医学进展, 2017, 38 (1): 74-77.
- Zhang ZH, Song XJ, Huang CC, et al. Progress on antimicrobial resistance mediated by changes of target protein in bacteria [J]. Prog Vet Med, 2017, 38 (1): 74-77.
- [16] 李凡凡, 郑越超. 天然生物碱抗菌活性及机理研究 [J]. 医学信息, 2021, 34 (17): 49-52.
- Li FF, Zheng YC. Study on antibacterial activity and mechanism of natural alkaloids [J]. J Med Inf, 2021, 34 (17): 49-52.
- [17] 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.
- Li MM. Effects of rhizoma coptidis in combination with ciprofloxacin on *Salmonella* biofilm that isolated from chickens [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2016.
- [18] 周剑雄, 吴送姑, 龚俊波, 等. 小檗碱的药理活性以及提升其口服生物利用度的策略 [J]. 药学报, 2022.
- Zhou JX, Wu SG, Gong JB, et al. Pharmacological activity of berberine and strategies for improving its oral bioavailability [J]. Acta Pharm Sin, 2022.
- [19] Laudadio E, Cedraro N, Mangiaterra G, et al. Natural alkaloid berberine activity against *Pseudomonas aeruginosa* MexXY-mediated aminoglycoside resistance : in silico and *in vitro* studies [J]. J Nat Prod, 2019, 82 (7): 1935-1944.
- [20] Alshehri S, Imam SS, Hussain A, et al. Formulation of piperine ternary inclusion complex using β CD and HPMC : physicochemical characterization, molecular docking, and antimicrobial testing [J]. Processes, 2020, 8 (11): 1450.
- [21] Mgbeahurike EE, Stålnacke M, Vuorela H, et al. Antimicrobial and synergistic effects of commercial piperine and piperlongumine in combination with conventional antimicrobials [J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8 (2): 55.
- [22] 郝霄鹏. 植物多酚的提取工艺、生物学功能及其在动物生产中应用的研究进展 [J]. 饲料研究, 2021, 44 (23): 153-156.
- Hao XP. Research progress on extraction process, biological function and application of plant polyphenols in animal production [J]. Feed Res, 2021, 44 (23): 153-156.
- [23] 华德兴, 彭青, 黄源春, 等. Ecg/Egcg 与 β 内酰胺类抗生素对 MRSA 的协同抗菌机制研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10 (2): 123-126.
- Hua DX, Peng Q, Huang YC, et al. The mechanism of synergistic antibacterial action between Ecg/Egcg and β -lactam antibiotics against MRSA [J]. Chin J Infect Chemother, 2010, 10 (2): 123-126.
- [24] 王婉茹. 分馏萃取选择性分离茶多酚中 EGCG 和 ECG 研究 [D]. 岳阳: 湖南理工学院, 2020.
- Wang WR. Study on the selective separation of EGCG and ECG in tea polyphenols by fractionation extraction [D]. Yueyang: Hunan Institute of Science and Technology, 2020.
- [25] 郭亚楠, 蒋兵, 郭红云, 等. 黄腐酚和异黄腐酚对逆转耐药细胞株 A549/DDP 凋亡的影响 [J]. 甘肃医药, 2021, 40 (1): 1-4.
- Guo YN, Jiang B, Guo HY, et al. Effects of xanthohumol and isoxanthohumol on reversing the apoptosis of drug-resistant cell line A549/DDP [J]. China Pract Med, 2021, 40 (1): 1-4.
- [26] 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): 1024.
- [27] 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.
- [28] 王玲玲, 边祥雨, 高蔚娜, 等. 植物类黄酮提取纯化技术研究进展 [J]. 营养学报, 2019, 41 (6): 606-610.
- Wang LL, Bian XY, Gao WN, et al. Advances in extraction and purification techniques for flavonoids in plants [J]. Acta Nutr Sin, 2019, 41 (6): 606-610.
- [29] 李棒棒. 槲皮素对金黄色葡萄球菌 Coa 抑制作用与机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- Li BB. Study on the inhibitory effect and mechanism of quercetin on *Staphylococcus aureus* coa [D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [30] Kim MK, Lee TG, Jung M, et al. *In vitro* synergism and anti-biofilm activity of quercetin-pivaloxymethyl conjugate against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2018, 66 (11): 1019-1022.
- [31] 石依姗, 方建国, 施春阳, 等. 二氢杨梅素抗菌、抗病毒作用

- 的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36 (2): 408-413.
- Shi YS, Fang JG, Shi CY, et al. Research progress on antibacterial and antiviral activities of dihydromyricetin [J]. *Drugs Clin*, 2021, 36 (2): 408-413.
- [32] Lin RD, Chin YP, Lee MH. Antimicrobial activity of antibiotics in combination with natural flavonoids against clinical extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Phytother Res*, 2005, 19 (7): 612-617.
- [33] 王锋, 徐静, 高亚南, 等. 黄芩苷对子痫前期大鼠胎盘滋养细胞增殖侵袭的作用机制研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45 (12): 1358-1364, 1373.
- Wang F, Xu J, Gao YN, et al. Mechanism of baicalin on proliferation and invasion of placental trophoblast in preeclampsia rats [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2021, 45 (12): 1358-1364, 1373.
- [34] Liu IX, Durham DG, Richards RM. Baicalin synergy with beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other beta-lactam-resistant strains of *S. aureus* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52 (3): 361-366.
- [35] 贾会玲, 韩双双, 黄晓德, 等. 植物精油对植物病原菌的抑菌活性研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2018, 37 (6): 47-52.
- Jia HL, Han SS, Huang XD, et al. Advances in antifungal activity of plant essential oil against plant pathogens [J]. *Chin Wild Plant Resour*, 2018, 37 (6): 47-52.
- [36] Duarte A, Ferreira S, Silva F, et al. Synergistic activity of coriander oil and conventional antibiotics against *Acinetobacter baumannii* [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19 (3/4): 236-238.
- [37] Aelenei P, Rimbu CM, 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.
- [38] Aumeeruddy-Elalfi Z, Gurib-Fakim A, Mahomoodally F. Antimicrobial, antibiotic potentiating activity and phytochemical profile of essential oils from exotic and endemic medicinal plants of Mauritius [J]. *Ind Crops Prod*, 2015, 71: 197-204.
- [39] 姜鸿瑞, 姜惠, 梁焕结, 等. 奶牛壳聚糖乳头保护膜药浴剂的制备及临床应用效果研究 [J]. 家畜生态学报, 2020, 41 (6): 63-68.
- Jiang HR, Jiang H, Liang HJ, et al. Preparation and clinical application evaluation of a papilla protective film dipping agent with chitosan for dairy cattle [J]. *J Domest Animal Ecol*, 2020, 41 (6): 63-68.
- [40] Mu HB, Zhang AM, Zhang L, et al. Inhibitory effects of chitosan in combination with antibiotics on *Listeria monocytogenes* biofilm [J]. *Food Control*, 2014, 38: 215-220.
- [41] Tin S, Sakharkar KR, Lim CS, et al. Activity of Chitosans in combination with antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Int J Biol Sci*, 2009, 5 (2): 153-160.
- [42] 李静. 抗菌肽的生物学特性及在畜禽养殖中的应用 [J]. 现代畜牧科技, 2021 (9): 23-24.
- Li J. Biological functions of antimicrobial peptides and its application in livestock and poultry breeding [J]. *Mod Animal Husb Sci Technol*, 2021 (9): 23-24.
- [43] 刘倚帆, 徐良, 朱海燕, 等. 抗菌肽与抗生素对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的体外协同抗菌效果研究 [J]. 动物营养学报, 2010, 22 (5): 1457-1463.
- Liu YF, Xu L, Zhu HY, et al. An *in vitro* study on combination of antimicrobial peptides and antibiotics against gram-negative and gram-positive bacteria [J]. *Chin J Animal Nutr*, 2010, 22 (5): 1457-1463.
- [44] Hwang IS, Hwang JS, Hwang JH, et al. Synergistic effect and antibiofilm activity between the antimicrobial peptide coprisin and conventional antibiotics against opportunistic bacteria [J]. *Curr Microbiol*, 2013, 66 (1): 56-60.
- [45] Katva S, Das S, Moti HS, et al. Antibacterial synergy of silver nanoparticles with gentamicin and chloramphenicol against *Enterococcus faecalis* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, 13 (Suppl 4): S828-S833.
- [46] Song MR, Liu Y, Huang XY, et al. A broad-spectrum antibiotic adjuvant reverses multidrug-resistant Gram-negative pathogens [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5 (8): 1040-1050.
- [47] 周铁丽, 徐雯雅. 抗菌治疗中噬菌体与抗菌药物联合使用的研究进展及前景 [J]. 浙江医学, 2021, 43 (7): 691-695.
- Zhou TL, Xu WY. Research progress and prospect of bacteriophage combined with antibiotics in antibacterial therapy [J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43 (7): 691-695.
- [48] Verma V, Harjai K, Chhibber S. Restricting ciprofloxacin-induced resistant variant formation in biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 by complementary bacteriophage treatment [J]. *J*

- Antimicrob Chemother, 2009, 64 (6) : 1212-1218.
- [49] Knezevic P, Curcin S, Aleksic V, et al. Phage-antibiotic synergism : a possible approach to combatting *Pseudomonas aeruginosa* [J] . Res Microbiol, 2013, 164 (1) : 55-60.
- [50] Liu Y, Jia YQ, Yang KN, et al. Metformin restores tetracyclines susceptibility against multidrug resistant bacteria [J] . Adv Sci (Weinh) , 2020, 7 (12) : 1902227.
- [51] Liu Y, Li RC, Xiao X, et al. Molecules that inhibit bacterial resistance enzymes [J] . Molecules, 2018, 24 (1) : 43.
- [52] Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors [J] . Nat Rev Microbiol, 2019, 17 (5) : 295-306.
- [53] Douafer H, Andrieu V, Phanstiel O 4th, et al. Antibiotic adjuvants : make antibiotics great again ! [J] . J Med Chem, 2019, 62 (19) : 8665-8681.
- [54] White AR, Kaye C, Poupard J, et al. Augmentin (amoxicillin/ clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection : a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent [J] . J Antimicrob Chemother, 2004, 53 (Suppl 1) : i3-i20.
- [55] Wright GD. Antibiotic adjuvants : rescuing antibiotics from resistance [J] . Trends Microbiol, 2016, 24 (11) : 862-871.
- [56] van Bambeke F, Glupczynski Y, Plésiat P, et al. Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells : occurrence, impact on resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy [J] . J Antimicrob Chemother, 2003, 51 (5) : 1055-1065.
- [57] Malléa M, Mahamoud A, Chevalier J, et al. Alkylaminoquinolines inhibit the bacterial antibiotic efflux pump in multidrug-resistant clinical isolates [J] . Biochem J, 2003, 376 (Pt 3) : 801-805.
- [58] Salaheen S, Peng MF, Joo J, et al. Eradication and sensitization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* to methicillin with bioactive extracts of berry pomace [J] . Front Microbiol, 2017, 8 : 253.
- [59] Shi DY, Hao H, Wei ZL, et al. Combined exposure to non-antibiotic pharmaceuticals and antibiotics in the gut synergistically promote the development of multi-drug-resistance in *Escherichia coli* [J] . Gut Microbes, 2022, 14 (1) : 2018901.
- [60] Delcour AH. Outer membrane permeability and antibiotic resistance [J] . Biochim Biophys Acta BBA Proteins Proteom, 2009, 1794 (5) : 808-816.
- [61] Yamaguchi A, Ohmori H, Kaneko-Ohdera M, et al. Delta pH-dependent accumulation of tetracycline in *Escherichia coli* [J] . Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35 (1) : 53-56.
- [62] Ejim L, Farha MA, Falconer SB, et al. Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy [J] . Nat Chem Biol, 2011, 7 (6) : 348-350.
- [63] Dhara L, Tripathi A. Cinnamaldehyde : a compound with antimicrobial and synergistic activity against ESBL-producing quinolone-resistant pathogenic Enterobacteriaceae [J] . Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39 (1) : 65-73.

(责任编辑 张婷婷)