

doi:10. 11751/ISSN. 1002 - 1280. 2022. 12. 01

# 中药遏制细菌耐药性的研究探讨及应对策略

张秀英,韩宁宁,戴青,彭文绣,龚旭昊,季璇,顾进华\*,王鹤佳\*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2022 - 10 - 12 [文献标识码]A [文章编号]1002 - 1280 (2022) 12 - 0001 - 05 [中图分类号]S851.66

[摘要] 本文分别从中药活性成分对耐药菌的抑制作用、中药对细菌耐药性的消除和逆转作用,以及中药遏制耐药菌的应对策略三个方面来阐述中药对抗细菌耐药性的作用,为应对耐药菌的中药研发提供思路。

[关键词] 中药;耐药菌;遏制

## Study and Application of Chinese Medicine to Contain Bacterial Drug Resistance

ZHANG Xiu - ying, HAN Ning - ning, DAI Qing, PENG Wen - xiu, GONG Xu - hao, JI Xuan,

GU Jin - hua\*, WANG He - jia\*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: GU Jin - hua, E - mail: gujinhua@sohu. com; WANG He - jia, E - mail: pharhejia@163. com

**Abstract:** This paper explored the role of Chinese medicine to contain drug - resistant bacteria in three aspects, including the inhibition of active components on drug - resistant bacteria, the elimination and reversal of drug - resistant bacteria, provided the ideas for research and development of Chinese medicine to contain resistant bacteria.

**Key words:** Chinese medicine; drug - resistant bacteria; inhibition

20 世纪抗生素的发展改变了现代医学的进程,抗生素在治疗各类感染性疾病中发挥了重要作用,抗菌药物同样被广泛用于动物生产,抗菌药物的使用在动物疾病防治和提高生产性能等方面给畜牧业的发展带来了极大的经济效益和社会效益,但是人类与动物同样为抗菌药的双刃剑作用付出了沉重代价。由于抗菌药的滥用和长期使用,导致抗菌药的耐药性越来越严重,威胁着人与动物的健

康。抗菌药物在动物养殖上的不合理使用,给食品安全带来了严重风险,禁抗、限抗和减抗成为全世界的主题<sup>[1]</sup>。我国中药资源丰富,经过大量学者的研究,已经报道多种中药活性成分对耐药菌有很好的抑制作用,甚至能消除或逆转细菌的耐药性<sup>[2]</sup>。期望我们能合理地应用好我国传统中药,充分了解中药的特定优势,为更好地减少抗菌药的使用,降低耐药性的风险,保证畜产品和食品

基金项目: 中国兽医药品监察所兽药行业公益性重点专项(GY202107,GY202108)

作者简介: 张秀英,研究员,从事兽药质量标准制修订,质量控制和耐药性监测。

通讯作者: 顾进华, E - mail: gujinhua@sohu. com; 王鹤佳, E - mail: pharhejia@163. com

安全发挥好中药的重要作用,让中药成为很好的替抗产品。

## 1 中药活性成分对耐药菌的抑制作用

很多中药本身具有抑菌活性,除对敏感菌有抑菌作用外,由于与抗菌药的抑菌机制不同,因此对耐药菌也有抑菌作用。由于不同中药具有不同的抑菌活性成分,同一味中药中可能含有多种抑菌活性成分,不同活性成分对耐药菌的作用不同,中药活性成分主要有生物碱类、黄酮类、皂苷类、醌类、多糖类、多酚类和萜类等,目前发现有抑制耐药菌作用的活性成分主要有以下几类:

(1)大多数生物碱具有抗菌作用。如苦参中的苦参碱和氧化苦参碱,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌、产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和产头孢菌素酶的肺炎克雷伯菌有一定的抑制作用<sup>[3]</sup>。黄连素能逆转耐多黏菌素大肠杆菌的耐药性和消减 *mcr-1* 基因的作用<sup>[4]</sup>。

(2)萜类化合物中的穿心莲内酯、艾叶油等有抗菌活性。发现穿心莲的醋酸乙酯和正丁醇提取物含有多种二萜内酯类和黄酮类化合物<sup>[5]</sup>,能抑制多重耐氨基糖苷大肠埃希菌<sup>[6]</sup>;艾叶水提物和醇提取物均能抑制耐药大肠杆菌<sup>[7]</sup>。

(3)植物多酚中有抗菌作用的活性成分主要有花青素、单宁、黄酮、酚酸等。如绵马、丁香、厚朴分别含有绵马酚、丁香酚、厚朴酚,研究发现能抑制耐万古霉素金黄色葡萄球菌、多重耐药猪链球菌和多重耐药金黄色葡萄球菌等<sup>[4]</sup>。

(4)蒽醌类化合物及其衍生物中紫草素、胡桃醌、白花丹素等具有广泛的抑菌活性。如新疆紫草根乙醇提取物能抑制耐药金黄色葡萄球菌的活性,大黄素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有抑制作用。

(5)黄酮类化合物的抑菌活性也较强。鱼腥草中的槲皮素、救必应中的总黄酮、黄连中的姜黄素、地锦草中的黄酮苷类,以及黄芩中的黄芩苷,都是属于黄酮类化合物,均对耐药菌有作用。徐海英等发现槲皮素对耐药性金黄色葡萄球菌和耐药性铜

假单胞菌抗菌活性最强<sup>[8]</sup>。刘立新等研究发现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌经芦丁、姜黄素和槲皮素分别作用后,其  $\beta$ -内酰胺酶活性明显降低,说明黄酮类化合物能降低金黄色葡萄球菌  $\beta$ -内酰胺酶活性<sup>[9]</sup>。

(6)皂苷是植物界中存在的一类具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、抗菌等多种生物活性的苷类化合物。人参、甘草、三七、重楼、白头翁、柴胡等中药中都含有皂苷,主要包括甾族皂苷和三萜皂苷。皂苷类物质可以抑制一些酶的合成或干扰蛋白质所需的关键酶,抑制微生物的生长和繁殖,具有良好的抗菌作用,对产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌均具有不同程度的体外抑制作用。

(7)中药中的有机酸也具有抑菌作用,如金银花中的绿原酸对多种细菌和病毒都有比较显著的抑制或杀灭作用。金银花在抑制碳青霉烯类细菌中发挥重要作用。

## 2 中药对细菌耐药性的消除和逆转作用

细菌耐药现象在全球范围内不可遏制地蔓延着,人们正在千方百计地从不同途径寻求克服细菌耐药的方法,中药在应对耐药菌的作用方面有着很好的表现。

2.1 中药消除 R 质粒 R 质粒是细菌内染色体外具有独立复制能力的对细菌生存非必需的小型共价闭合环状双链 DNA 分子,作为遗传因子,在细菌细胞内普遍存在,耐药质粒 R 质粒可通过接合、转化、转导等方式在不同菌株之间传递,使敏感菌成为耐药菌。中药作用后能一定程度消除细菌耐药 R 质粒,从而逆转和消除细菌的耐药性。

2.1.1 单味中药对质粒的消除作用 鞠洪涛<sup>[10]</sup>等用艾叶的提取物对大肠杆菌庆大霉素耐药性及耐药质粒进行了消除试验,结果艾叶乙醇提取物的消除率最高可达 69.4%,艾叶挥发油的消除率达 16.67%。

2.1.2 中药复方对质粒的消除作用 张秀英<sup>[11]</sup>等发现复方苍术口服液和复方十大功劳颗粒能逆转大肠杆菌对恩诺沙星的耐药性,耐药逆转率为

60%,菌株上的耐药突变基因 GyrA 和 ParC 上的氨基酸由突变状态转变为正常状态。游思湘<sup>[12]</sup>等探讨金黄色葡萄球菌对氟喹诺酮类的耐药与 gyrA 基因突变的关系及中药耐药抑制剂对 gyrA 基因是否具有回复突变作用,发现细菌的耐药性程度变高,碱基突变率增加;gyrA 基因的 84 位亲水性丝氨酸被疏水性缬氨酸取代,中药耐药抑制剂对 84 位和 99 位氨基酸突变具有回复突变的作用。由于抗菌与质粒消除的机理是不相同的,中药抗菌能力的强弱与其对细菌质粒消除率的大小之间是否存在相关性还不清楚,消除剂的选择存在很大的盲目性。

**2.2 中药抑制耐药菌抗菌药主动外排泵** 细菌的外输泵是金黄色葡萄球菌产生多重耐药的主要原因之一,外排泵抑制剂能够阻止药物外排,从而消除多重耐药性。宋战昀<sup>[13]</sup>等应用浸渍法、煎煮法制备了 64 种中药提取物,筛选出对金黄色葡萄球菌耐药性有抑制作用的外输泵蛋白抑制剂:浙贝母、射干、穿心莲和菱角。雷连成<sup>[14]</sup>等以多重耐药大肠杆菌为试验菌,筛选出能够广泛抑制大肠杆菌的药物主动排出系统超量表达和外膜蛋白缺失,抑制多重耐药性的纯天然高活性抑制剂。

**2.3 中药对细菌生物被膜形成的影响** 细菌生物被膜的形成能导致细菌产生多重耐药性,韩晓霞<sup>[15]</sup>用扫描电镜法观察不同浓度紫锥菊提取物对金黄色葡萄球菌的生物被膜形成的影响,RT-PCR 法测定紫锥菊提取物对金黄色葡萄球菌的生物被膜形成相关基因 mRNA 相对表达量的影响,结果表明紫锥菊提取物单独应用和与抗菌药物联用均可以极显著地抑制生物被膜的形成,并具有剂量依赖性。

**2.4 中药抑制  $\beta$ -内酰胺酶的活性** 耐碳青霉烯类细菌能产生多种水解广谱  $\beta$ -内酰胺环的酶,使含有  $\beta$ -内酰胺环的抗菌药物失效。如芦荟、苦参碱、香紫苏醇、双黄连、清开灵、大蒜素等<sup>[16]</sup>。

**2.5 中药的其他抗耐药作用** 中药广泛的活性可以多靶点逆转癌细胞的多重耐药,临床药效逐步得到肯定。中药因其广谱性、低毒性且经济廉价等优点,其逆转卵巢癌多重耐药的作用不断被挖掘<sup>[17]</sup>,

尤其是中药单体,活性成分明确,更是得到了深入研究。蟾毒灵、蓖麻毒素、姜黄素等均显示出抗肿瘤、逆转耐药的功效。

### 3 中药遏制耐药菌的应对策略

虽然中药从表现上看能通过消除耐药质粒等遏制细菌耐药性,但是迄今为止报道的消除和逆转率还比较低,中药作为耐药抑制剂的研究还需继续深入研究,中药的抗菌活性相比抗菌药低,其直接抑菌或杀菌作用远不能跟抗菌药相比,因此笔者认为中药对抗耐药菌作用主要还是应通过发挥中药的扶正祛邪作用<sup>[18]</sup>综合提高机体免疫力,包括提高白细胞的作用、增强嗜中性粒细胞或巨噬细胞的吞噬作用、提高血清或分泌液中溶菌酶的水平、增强补体水平、促进抗体的生成、有些中药能使毒素直接灭活或加速毒素的排除,从而间接地杀灭病原体,消除或逆转了细菌的耐药性。一些中药制剂无抑菌作用或抑菌作用很低,但同样能消除细菌的耐药性,张秀英<sup>[19]</sup>等取阔叶十大功劳叶和功劳木,分别用水提和醇提 2 种提取方式制得的 4 种提取物对耐药大肠杆菌的抑菌活性很低,但作用培养后使 8 株耐药菌的 MIC 降低了 8 倍以上,耐药逆转率为 44%。根据中药的抗菌作用特性,在对付耐药菌方面我们有以下 3 个方面的应对措施:

**3.1 利用中药提取物或提取的活性成分直接用于耐药菌感染** 由于不同中药成分有不同的抗菌活性,直接抑制耐药菌产生作用。这种提取的活性成分单一,其抗菌作用一般来说相对于抗菌药要弱,也易产生耐药性,大多还限于实验室理论研究,临床应用较少。

**3.2 发挥单味中药材或中药复方制剂的综合作用治疗耐药菌的感染** 这种方式可以回避耐药菌的作用靶点,充分利用中药清热解毒、提高机体免疫力的作用,从而杀灭病菌。龙正海<sup>[20]</sup>探讨了中药对耐药菌株的联合抗菌作用,黄芩与大黄配伍、鸡屎藤与柳叶白前配伍对耐药菌株有较好的抑制作用。房颖等<sup>[21]</sup>认为耐药菌肺炎属于中医热病范畴,乃机体免疫力低下时外邪侵袭机体导致的感染,因此联合大柴胡汤合升降散加减方治疗耐药菌

肺炎,可提高临床疗效,改善临床症状,有效降低感染指标及评分,疗效优于单纯西医治疗。宋虎杰运用经方治疗脑病后多重耐药菌肺炎<sup>[22]</sup>则是依据祛邪扶正、标本兼治,"实则泻之"的治疗原则,发挥中医的辩证治疗的用法,间接对抗了耐药菌。

### 3.3 中西复方制剂在治疗耐药菌方面的应用。

通过中药提取物或活性成分与抗菌药联合配伍,或中药制剂中加入抗菌药,使其协调产生抑菌作用,这种联合用药方式,一定程度上降低了抗菌药的使用,不易产生耐药性。李莹<sup>[23]</sup>等应用黄连中药根碱分别联合阿米卡星与头孢哌酮/舒巴坦 2 种抗菌药物对泛耐药鲍曼不动杆菌的抑菌作用,结果黄连中药根碱增强了单独用药的抑菌效果,通过减少头孢哌酮/舒巴坦的用量可以延缓细菌耐药。

要从根本上提高中药对耐药菌的抑菌作用,还需深入研究中药抑菌、消除和逆转耐药性的机理,以中医辩证论治作理论指导,结合中药四性五味,根据中药的“君、臣、佐、使”的配伍使用,来筛选有效抑制耐药性的中药制剂,增强中药药效,减少毒副作用的效果,增强中药提高免疫的能力,从而消除细菌的耐药性产生的问题,充分发挥起中药的抑菌作用效果。

## 参考文献:

- [1] 顾进华,安肖,徐士新等.中美欧兽用抗菌药与细菌耐药性管理政策对比研究[J].中国兽药杂志,2021,55(6):61-66.
- Gu J H, An X, Xu S X, et al. Research on the management policies and trends of veterinary antimicrobials and bacterial resistance in China, United States and Europe[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2021, 55(6): 61-66.
- [2] 杨文淇,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 W Q, Zhao Z X, XU Y, et al. Advances in the use of constituents of traditional Chinese medicines to inhibit multidrug-resistant bacteria[J]. Journal of Pathogen Biology, 2021, 16(6): 734-737.
- [3] 陈静,哈丽娜,王秀青,等.苦参碱对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抗菌作用的实验研究[J].长治医学院学报,2012,26(3):161-163.
- Chen J, Ha L N, Wang X Q, et al. In vitro antibacterial effects of

- matrine against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of Changzhi Medical College, 2012, 26(3): 161-163.
- [4] 王新兴,刘有旺,张轩等.黄连素对耐多黏菌素大肠杆菌的耐药性逆转和 mcr-1 基因消减作用[J].中国医药科学,2022,12(1):129-132.
- Wang XX, Liu YW, Zhang X et al. Reversal of berberine resistance to polymyxin-resistant *Escherichia coli* and reduction of mcr-1 gene[J]. China Medicine and Pharmacy, 2022, 12(1): 129-132.
- [5] Chen L X, Qiu F, Wei H, et al. Nine new ent-labdan diterpenoids from the aerial parts of *andrographis paniculata* [J]. Helv Chim Acta, 2006, 89(11): 2654-2663.
- [6] 张迎冰,徐光科,黄立,等.中药有效成分与氨基糖苷类药物体外联合抑菌作用的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2017(23):188-190.
- Zhang Y B, Xu G K, Huang L, et al. In vitro antibacterial effect of active ingredients of traditional Chinese medicine combined with aminoglycosides[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2017(23): 188-190.
- [7] 刘超怡,徐海英,李小姐,等.艾叶提取物对禽源大肠杆菌耐药性消除作用的研究[J].畜牧与兽医,2020,52(6):137-141.
- Liu C Y, Xu H Y, LI X N, et al. Elimination effect of artemisia argyi extract on drug resistance of avian *Escherichia coli* [J]. Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2020, 52(6): 137-141.
- [8] 徐海瑛,郝红英,陈青阁,等.鱼腥草活性成分槲皮素及其金属配合物的抗菌活性[J].江苏农业科学,2018,46(21):218-220.
- Xu H Y, Hao H Y, Chen Q G, et al. Antibacterial activity of quercetin and its metal complexes from *houltuynia cordata* [J]. Jiangsu Agricultural Science, 2018, 46(21): 218-220.
- [9] 刘立新,高月林,王朝兴,等.黄酮化合物对金黄葡萄球菌  $\beta$ -内酰胺酶活性影响[J].东北农业大学学报,2013,44(3):119-122.
- Liu L X, Gao Y L, Wang Z X, et al. Effect of the flavonoids on the activity of  $\beta$ -lactamase from *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of Northeast of Agricultural University, 2013, 44(3): 119-122.
- [10] 鞠洪涛,韩文瑜,王世若等.大肠杆菌耐药基因定位及耐药质粒消除[J].中国兽医学报,2000,20(6):561-564.
- Ju H T, Han W Y, Wang S R, et al. Gene location and plasmid elimination of drug resistance in *Escherichia coli* [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2000(6): 561-564.
- [11] 张秀英,宋立,赵晖等.中药制剂对大肠杆菌耐药性逆转的

- 作用研究[J]. 中国兽药杂志, 2012, 47(9): 11 ~ 14.
- Zhang X Y, Song L, Zhao H, *et al.* Study on the reversal effect of the *E. coli*'s resistance by Chinese traditional medicine [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 47(9): 11 ~ 14.
- [12] 游思湘, 孟海波, 符晨星等. 耐药金黄色葡萄球菌 *gyrA* 基因突变与中药耐药抑制剂的回复突变研究. 中国兽医杂志, 2013, 49(9): 3 ~ 5.
- You S X, Meng H B, Fu C X, *et al.* Studies on Chinese medicine resistance inhibitors back mutation to resistant *Staphylococcus aureus gyrA* gene mutation [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2013, 49(9): 3 ~ 5.
- [13] 宋战昀, 冯新, 韩文瑜等. 金黄色葡萄球菌 *norA* 外输泵中药耐药抑制剂的筛选[J]. 吉林农业大学学报, 2007, 29(3): 329 ~ 333.
- Song Z X, Feng X, Han W Y, *et al.* Selection of Chinese herbal medicine *Staphylococcus aureus norA* efflux pump inhibitor [J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2007, 29(3): 329 ~ 333.
- [14] 雷连成, 韩文瑜, 乔红伟. 大肠杆菌耐药性中药抑制剂的初步研究[J]. 吉林农业大学学报, 2003, 25(4): 429 ~ 433.
- Lei L C, Han W Y, QIAO H W. Preparation of drug resistance inhibitors *Escherichia coli* [J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2003, 25(4): 429 ~ 433.
- [15] 韩晓霞. 紫锥菊提取物对多重耐药金黄色葡萄球菌生物被膜形成及小鼠乳腺炎的影响[D]. 西北农林科技大学硕士学位论文, 2021.
- Han X X. Influence of echinacea extract to multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation and mouse mastitis [D]. Northwest Agriculture and Forestry University for Degree of Master, 2021.
- [16] 曹敏. 天然  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的筛选研究[D]. 贵州大学硕士学位论文, 2016.
- Cao M. The research on  $\beta$ -lactamase inhibitors screened from natural medicine monomers [D]. Guizhou University for Degree of Master, 2016.
- [17] 许岚, 袁泽婷, 殷佩浩等. 中药逆转卵巢癌多药耐药的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1463 ~ 1466.
- Xu L, Yuan Z T, Yin P H, *et al.* Current status of traditional Chinese medicine on reversing multidrug resistance in ovarian Cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(11): 1463 ~ 1466.
- [18] 朱丽娜. 扶正祛邪方治疗多重耐药菌肺部感染临床研究[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(4): 230 ~ 233.
- ZHU LN, Clinical Study of Fuzheng Quxie Decoction on Multidrug Resistant Organism Lung Infection. Research Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2021, 13(4): 230 ~ 233.
- [19] 张秀英, 高光, 段文龙等. 十大功劳对大肠杆菌耐药性的消除作用[J]. 中国兽医学报, 2012, 32(1): 11 ~ 14.
- Zhang X Y, Gao G, Duan W L, *et al.* The Elimination of the *E. coli*'s Resistance by Mahonia [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2012, 32(1): 11 ~ 14.
- [20] 龙正海, 杨再昌, 杨小生. 三组中药对耐药菌株的联合作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(2): 104 ~ 107.
- Long Z H, Yang Z C, Yang X S, *et al.* Study on synergistic activity of three groups of traditional Chinese medicines against drug-resistant strains of bacterial [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2007, 42(2): 104 ~ 107.
- [21] 房颖, 赵静, 陈师林等. 大柴胡汤合升降散加减方治疗耐药菌肺炎的临床观察[J]. 中国老年保健医学杂志, 2022, 20(5): 75 ~ 80.
- FANG Y, ZHAO J, CHEN SL. Clinical Observation on the Treatment of Drug-resistant Bacterial Pneumonia with Modified Dachaihu Decoction and Shengjiang powder [J]. Chinese Journal of Geriatric Care, 2022, 20(5): 75 ~ 80.
- [22] 余亚兰, 陈霄, 卓坤利. 宋虎杰运用经方治疗脑病后多重耐药菌肺炎经验[J]. 中医药导报, 2022, 28(8): 111 ~ 114.
- YU YL, CHEN X, ZHUO KL. Song Hujie's experience in treating multi-drug resistant bacterial pneumonia after encephalopathy with classical prescriptions [J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2022, 28(8): 111 ~ 114.
- [23] 李莹, 施瑜, 段秀杰等. 黄连中药根碱分别联合阿米卡星与头孢哌酮/舒巴坦对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌作用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1079 ~ 1088.
- Li Y, Shi Y, Duan X J, *et al.* In vitro antibacterial activity of rhizoma combined with amikacin or cefoperazone/sulbactam against pan-resistant *acinetobacter baumannii* [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(9): 1079 ~ 1088.

(编辑: 陈希)