

# 黄酮化合物对耐药性鲍曼不动杆菌抑菌作用研究

沈焕圻<sup>1</sup>, 张昌发<sup>1</sup>, 林航<sup>2</sup>, 陈鑫<sup>1</sup>, 黄若诗<sup>1</sup>, 曾煦欣<sup>1</sup>, 郭嘉亮<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>佛山科学技术学院, 佛山 528000; <sup>2</sup>暨南大学药学院, 广州 510632

**摘要:**为探索中药黄酮化合物对耐药性鲍曼不动杆菌的抑菌效果。研究通过微量肉汤稀释法, 考察40种中药及天然来源的黄酮化合物对三株耐药性鲍曼不动杆菌菌株的体外抑菌作用, 测试其最低抑菌浓度与最低杀菌浓度; 采用结晶紫染色法进一步测定目标化合物对鲍曼不动杆菌生物被膜形成的能力; 探索黄酮联合头孢哌酮/舒巴坦对鲍曼不动杆菌的抑菌效果。研究表明, 黄酮单体对于鲍曼不动杆菌具有不同程度的体外抑菌作用。其中部分具有轻微作用, 其最小抑菌浓度仅为0.5 mg/mL; 黄芩素和汉黄芩苷具有显著的抑菌作用, 其最小抑菌浓度分别为0.062 5和0.125 mg/mL; 同时, 黄芩素对鲍曼不动杆菌生物被膜形成具有明显的抑制作用。此外, 黄芩素和头孢哌酮/舒巴坦联合作用于耐药鲍曼不动杆菌与单用黄芩素或头孢哌酮/舒巴坦比较, 浓度有所降低。综上, 黄芩素对耐药性鲍曼不动杆菌有较好的体外抑菌效果, 这为治疗耐药性鲍曼不动杆菌引发的感染的治疗提供新思路和方向。

**关键词:**耐药性鲍曼不动杆菌; 中药黄酮; 抑菌作用; 生物被膜

中图分类号:R961

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)5-0747-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.5.002

## Antibacterial effect of flavonoids on resistant *Acinetobacter baumannii*

SHEN Huan-q<sup>1</sup>, ZHANG Chang-fa<sup>1</sup>, LIN Hang<sup>2</sup>,  
CHEN Xin<sup>1</sup>, HUANG Ruo-shi<sup>1</sup>, ZENG Xu-xin<sup>1</sup>, GUO Jia-liang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Foshan University, Foshan 528000, China; <sup>2</sup>Pharmacy College, Jinan University, Guangzhou 510632, China

**Abstract:** To explore the antibacterial effects of flavonoids on resistant *Acinetobacter baumannii*. In this research, the antibacterial effects and the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of 40 kinds of traditional Chinese medicine flavonoids on three strains of *Acinetobacter baumannii* were tested by micro broth dilution method *in vitro*. Biofilm-forming ability was detected by crystal violet staining assay. The antimicrobial tests of flavonoids combined with Cefoperazone/sulbactam were also conducted. The flavonoids showed antibacterial effect *in vitro* at different degrees on *Acinetobacter baumannii*. Most of them have faint inhibitions, and their MICs were 0.5 mg/mL. Baicalein and wogonoside have significant antibacterial effect, of which the mean MICs were 0.062 5 and 0.125 mg/mL, respectively. Meanwhile, baicalein also showed obvious inhibitory effect on biofilm formation. Besides, inhibitory effect of baicalein combined with Cefoperazone / sulbactam on resistant *Acinetobacter baumannii* reduced compared with single baicalein or cefoperazone / sulbactam. In summary, baicalein has a good antibacterial effect on drug resistant *Acinetobacter baumannii*, which provides new ideas and directions for the treatment of resistant *Acinetobacter baumannii* infection.

**Key words:** resistant *Acinetobacter baumannii*; traditional Chinese medicine flavonoids; antibacterial effect; biofilm

耐药菌感染是临床抗感染治疗中极为棘手的难题, 也是造成重症感染死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。面对NDM-1等“超级细菌”的肆虐, 传统抗生素束手无策<sup>[2]</sup>。然而, 近30年来世界范围内针对耐药菌的

药物研发却一直未见较大进展<sup>[3,4]</sup>。鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter Baumanii*, Ab)是一种非发酵乳糖的、需氧的、革兰氏染色阴性的多形不动杆菌。作为医院感染的重要病原菌之一, 主要引起呼吸道感染, 也可引发败血症、泌尿系感染、继发性脑膜炎等。由于该菌生存能力强及获得性耐药能力强, 甚至引发医院内小规模暴发流行, 对危重患者和CCU及ICU中的患者威胁很大。为控制鲍曼感染, 临床广泛使用

收稿日期:2018-11-16 接受日期:2019-03-19

基金项目:国家自然科学基金(81503031, 81872832); 广东省科技计划(2016A020226004); 广东省中医药建设专项(34016006); 佛山科学技术学院博士启动项目(gg040952)

\*通信作者 Tel:86-013826476717; E-mail:janalguo@126.com

抗菌药物,导致一些毒力因子的产生,进而提升了鲍曼的毒力及致病力,导致多重耐药、广泛耐药、全耐药的世界性流行。近年来,多重耐药(multi drug resistant Ab, MDR-Ab)菌株为临床治疗带来巨大的困难,目前MDR-Ab对临床使用的抗菌药物敏感性不断下降,尤其对碳青霉烯类的耐药率更高,造成耐碳青霉烯类Ab出现;即使多黏菌素等最有效的治疗药物,其耐药性也逐渐提高。临床已较长时间未出现新的有效药物,常规治疗药又面临耐药的处境,造成如今几乎无药可用的局面,因此现在迫切需要寻找新的治疗方法<sup>[5]</sup>。现有的研究较多集中在耐药机制方面、遗传基因、防护措施等方面<sup>[6]</sup>。开发新的抗菌药物是克服该菌耐药性的有效途径,但新药开发周期长、投入大。中药及天然药物是我国宝贵的资源,在治疗感染性疾病方面有着悠久的历史,其成分复杂、作用靶点多、抗菌谱广,细菌较少对其产生耐药,对于抗菌有其独特的优势,能延缓甚至逆转细菌耐药性产生,并且中药低毒副作用、药物来源广泛、价格低廉,在抗菌治疗中发挥具有极大的开发价值<sup>[6,7]</sup>。然而,中药材成分复杂多样,明晰其物质基础,寻找具有有效抗菌作用的中药单体尤为重要。目前许多中药单体已被验证了其良好的抑菌或多途径逆转细菌耐药性效果<sup>[7]</sup>。从中草药中探索研究新型抗菌化学实体有望成为发现对抗鲍曼不动杆菌的重要途径。

此前,有报道指出中药及天然来源的黄酮及其衍生物均具有良好的鲍曼不动杆菌抑制活性,甚至包括抑制细菌生物被膜的形成而达到对抗耐药性的目的<sup>[8,9]</sup>,这引起了本课题组的高度关注。通过“抑菌+抗生素被膜”双重作用,有望实现双靶标对抗鲍曼不动杆菌的耐药性问题。因此,本研究以三株耐药性鲍曼不动杆菌菌株为研究对象,从40种中药黄酮单体中筛选有效的抑菌成分(抑菌),并进一步考察其生物被膜抑制活性(抗生素被膜),为后续新型中药抗生素的发现或者临床上的联合使用提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品、试剂及菌株

野黄芩素、花旗松素、异鼠李素、漆黄素、汉黄芩苷、黄豆苷、葛根素、芸香叶苷、木犀草苷、金丝桃苷、甘草素、鹰嘴豆牙素A、杨梅苷、橙皮素、黄芩素、木犀草素、山柰酚、芹菜素、柚皮素、黄芩苷、白杨素、染料木苷、金雀异黄酮、曲克芦丁、野黄芩苷、绿原酸、

异绿原酸A、野黑樱苷、黄豆苷原、汉黄芩素、芥子酸、黄豆苷原、川陈皮素、淫羊藿苷、柚皮苷、栀子甙、黄芪甲苷、甘草苷、表儿茶素、儿茶素,合计40种黄酮单体(上海阿拉丁试剂有限公司);氯己定(Sigma公司);头孢哌酮钠/舒巴坦钠(SCF,辉瑞公司);将每种黄酮单体溶液以DMSO为溶剂配成浓度为10 mg/mL的溶液,混匀后置于25°C冰箱保存备用。

鲍曼不动杆菌菌株三株:Ab50986、Ab48929、Ab50822,来自广州市华侨医院2017年1月~12月门诊及住院病房检验标本培养分离,经常规药敏试验检测均为多重耐药菌株。NB固体培养基的配制:蛋白胨10 g/L、琼脂粉15 g/L、牛肉膏3 g/L和NaCl 5 g/L,高压灭菌锅灭菌后,无菌条件下倒平板,待其凝固后,倒置,置于25°C冰箱冰箱保存备用。NB液体培养基的配制:蛋白胨10 g/L、牛肉膏3 g/L和NaCl 5 g/L,高压灭菌锅灭菌后,同样置于25°C冰箱保存备用。

### 1.2 主要仪器

恒温培养箱(上海跃进医疗器械有限公司),SW-CJ-1F型单人双面净化工作台(苏州净化设备厂);KS4000i控制型控温摇床(德国IKA公司);WGZ-CJ-XJ细菌比浊仪(上海昕瑞仪器仪表有限公司);BL600型电子分析天平(德国Sartorius公司);Model 680酶标仪(美国Bio-rad公司);F-4500荧光分光光度计(日本Hitachi公司);微量加样器、96孔细胞培养板、高压灭菌锅、干燥箱、冰箱等。

### 1.3 接种方法

分区划线:取冻存菌株,用接种环先将标本涂布在NB平板上,每一区域的划线应接触上一区域的接种线2~3次,使菌量逐渐减少,使其形成单个菌落。划线完毕,将平板加盖,倒置(琼脂平板的底部向上)于37°C孵育12 h后。分离传代:用接种针垂直挑取细菌的单个菌落,点在另一个琼脂平板上并作数次划线,灼烧接种环,待冷切后继续上一划线操作。倒置(琼脂平板的底部向上)于37°C孵育培养12 h后,可供试验用,现化现用。

### 1.4 菌液制备

从培养12 h的NB培养基上挑选菌落于NB培养基中,并校正浓度至0.5麦氏标准( $1.5 \times 10^8$  CFU/mL),校正后的菌悬液用NB肉汤按1:1 000稀释,稀释后立即使用。

### 1.5 最低抑菌浓度(MIC)测定

初筛:在无菌96孔板(除第一列)中每孔加100

$\mu\text{L}$  NB 肉汤培养基,取适量的黄酮单体母液按 1:10 的比例稀释加入(同时加入头孢哌酮钠/舒巴坦钠作对照之用),每孔的药物浓度为 0.5、0.25、0.125、0.062 5 mg/mL;将稀释好的菌液用排枪加入 100  $\mu\text{L}$  至孔中,取 10  $\mu\text{L}$  DMSO、90  $\mu\text{L}$  NB 培养基、100  $\mu\text{L}$  菌液组成阴性对照组;另取 200  $\mu\text{L}$  NB 培养基为空白对照组,封口膜封闭,于 37 °C 孵箱中培养 12 h,肉眼观察判断(平行测定 3 次)。

精筛:参考文献<sup>[8]</sup>,对初筛效果较好的黄酮单体继续采用二倍稀释法进行精筛(每孔的药物浓度为 0.5、0.25、0.125、0.062 5、0.031 25、0.015 625、0.007 812 5、 $3.91 \times 10^{-4}$  mg/mL)。如上文所述,以 DMSO NB 培养基、菌液组成阴性对照组;NB 培养基为空白对照组(平行测定 3 次),此最低药物浓度值为其 MIC 值。

## 1.6 最低杀菌浓度(MBC)测定

对精筛后获得的中药黄酮单体进行 MBC 测定。将上述 MIC 的孔内液体混匀后,从每孔中分别取适量加到营养琼脂平板上作次代培养,于 37 °C 孵箱中培养 12 h,观察结果,以肉眼观察菌落不生长视为 100% 被杀灭,此最低药物浓度值为其 MBC 值。

## 1.7 生物膜形成的定量分析

参考文献<sup>[9]</sup>采用结晶紫染色法进行测定。在 96 孔板中每孔加入 180  $\mu\text{L}$  培养液(药物终浓度为 1/4 MIC),接种 20  $\mu\text{L}$  过夜培养菌液,37 °C 静置孵育 3 天和 7 天;无菌 PBS 缓冲液清洗板孔 3 次,甲醇固定 20 min,自然风干;每孔加入 100  $\mu\text{L}$  0.1% 结晶紫溶液,室温下染色 5 min;用流水把多余的染料冲洗干净,除去残余的水,并烘干;加入 200  $\mu\text{L}$  33% 冰乙酸溶液,在 37 °C 培养箱中作用 30 min 以溶解结晶紫;600 nm 条件下,用酶标仪测定培养孔中溶液的 OD 值;生物被膜抑制率 =  $(A_{\text{空白}} - A_{\text{样品}})/A_{\text{空白}} \times 100\%$  (平行测定 3 次)。

## 1.8 联合应用作用效果

将上述获得的活性最佳的黄酮单体配制成不同浓度(1/16MIC、1/8MIC、1/4MIC、1/2MIC、1 MIC),混合不同浓度头孢哌酮/舒巴坦(SFC)(1/16MIC、1/8MIC、1/4MIC、1/2MIC、1 MIC)培养液,加入上述配制试验菌液中,确保最终接种量;同时做空白和阳性对照,于 37 °C 孵箱中培养 12 h,观察黄酮与西药头孢哌酮/舒巴坦的联合应用作用效果。通过部分抑菌浓度(FIC)指数判定两药联合作用:FIC 指数 =  $MIC_{\text{甲药联合}}/MIC_{\text{甲药单用}} + MIC_{\text{乙药联合}}/MIC_{\text{乙药单用}}$ 。

FIC 指数  $\leq 0.5$  为协同作用,  $0.5 < FIC < 1.0$  为部分协同作用,  $FIC = 1.0$  为相加作用,  $1.0 < FIC \leq 4.0$  为无关作用,  $FIC > 4.0$  为拮抗作用。

## 1.9 统计学处理方法

数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析处理。

## 2 结果

### 2.1 最低抑菌浓度和最低杀菌浓度

如表 1 所示,不同黄酮单体对耐药性鲍曼不动杆菌的抑菌作用差异较大。其中,野黄芩素、漆黄素、芸香叶苷、金丝桃苷、甘草素、杨梅苷、橙皮素、曲克芦丁、野黄芩苷、绿原酸、异绿原酸 A、野黑樱苷、芥子酸、川陈皮素、淫羊藿苷、柚皮苷、栀子甙、甘草苷、表儿茶素、儿茶素呈现出轻微的抑菌效果,其最低抑菌浓度为 0.5 mg/mL;而黄芩素和汉黄芩苷效果最佳,如表 2 所示,经过精筛后确认其最低抑菌浓度分别为 0.062 5 和 0.125 mg/mL;其他筛选的黄酮单体则抑菌作用则不明显,其 MIC 均大于 0.5 mg/mL。

此外,如表 3 所示,经过测定后确认黄芩素和汉黄芩苷的对菌株 Ab50986 和 Ab48929 的最低杀菌浓度分别为 0.125、0.25 mg/mL;对菌株 Ab50822 的最低杀菌浓度分别为 0.25、0.5 mg/mL,呈现出一定药物作用的量效关系。

### 2.2 生物被膜定量分析结果

细菌生物膜主要成分由藻酸盐组成,通过与结晶紫反应染色,检测其在 600 nm 处的吸光度,从而间接反映生物被膜的量。参考文献<sup>[9]</sup>,通过测量吸光度的变化来定量检验化合物对生物被膜的影响。如表 4 所示,以其中一种菌株(Ab50986)为例,结果表明黄芩素组对生物被膜的形成具有明显抑制作用;汉黄芩苷组则没有明显的抑制作用。

### 2.3 联合用药结果

黄芩素对耐药鲍曼不动杆菌(Ab50986)的药物最低抑菌浓度 MIC 为 0.062 5 mg/mL;根据文献报道<sup>[10]</sup>头孢哌酮/舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌的 MIC 为 0.256 mg/mL。如表 5 所示,以其中一种菌株(Ab50986)为例,黄芩素和头孢哌酮/舒巴坦联合作用于耐药鲍曼不动杆菌,黄芩素浓度 1/2 MIC 时,用头孢哌酮/舒巴坦浓度 1/8 MIC 可抑制耐药鲍曼不动杆菌的生长( $FIC = 0.625$ )。黄芩素和头孢哌酮/舒巴坦联合用药与单用黄芩素或头孢哌酮/舒巴坦比较,增强了单独用药的抑菌效果,根据 FIC 指数判定,产生了部分协同作用。

表1 化合物对三株耐药性鲍曼不动杆菌菌株的 MIC 初筛结果 (mg/mL, n = 3)

Table 1 MICs of 40 kinds of compounds on three strains of resistant *Acinetobacter baumannii* (mg/mL, n = 3)

化合物 Compounds	Ab50986	Ab48929	Ab50822	化合物 Compounds	Ab50986	Ab48929	Ab50822
头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam	0.25	0.25	0.25	白杨素 Chrysin	>0.5	>0.5	>0.5
野黄芩素 Scutellarein	0.5	0.5	0.5	染料木苷 Genistin	>0.5	>0.5	>0.5
花旗松素 Taxifolin	>0.5	0.5	0.5	金雀异黄酮 Genistein	>0.5	>0.5	>0.5
异鼠李素 Isorhamnetin	>0.5	>0.5	>0.5	曲克芦丁 Troxerutin	0.5	0.5	0.5
漆黄素 Fisetin	0.5	0.5	0.5	野黄芩苷 Scutellarin	0.5	0.5	0.5
汉黄芩苷 Wogonoside	0.062 5	0.062 5	0.062 5	绿原酸 Chlorogenic acid	0.5	0.5	0.5
黄豆苷 Daidzin	>0.5	>0.5	>0.5	异绿原酸 A Isochlorogenic acid A	0.5	0.5	0.5
葛根素 Puerarin	>0.5	>0.5	>0.5	野黑樱苷 Prunasin	0.5	0.5	0.5
芸香叶苷 Rutin	0.5	0.5	0.5	黄豆苷原 Daidzein	>0.5	>0.5	>0.5
木犀草苷 Cynaroside	>0.5	>0.5	>0.5	汉黄芩素 Wogonin	>0.5	>0.5	>0.5
金丝桃苷 Hyperoside	0.5	0.5	0.5	芥子酸 4-Hydroxy-3,5-dimethoxycinnamic acid	0.5	0.5	0.5
甘草素 Liquiritigenin	0.5	0.5	0.5	黄豆苷原 Daidzein	>0.5	>0.5	>0.5
鹰嘴豆牙素 A 5,7-Dihydrox-4'-methoxyisoflavone	>0.5	>0.5	>0.5	川陈皮素 Nobiletin	0.5	0.5	0.5
杨梅苷 Myricitrin	0.5	0.5	0.5	淫羊藿苷 Icarin	0.5	0.5	0.5
橙皮素 Hesperitin	0.5	0.5	0.5	柚皮苷 Naringin	0.5	0.5	0.5
黄芩素 Baicalein	0.062 5	0.062 5	0.062 5	栀子甙 Geniposide	0.5	0.5	0.5
木犀草素 Luteolin	>0.5	>0.5	>0.5	黄芪甲苷 Astragaloside A	>0.5	>0.5	>0.5
山柰酚 Kaempferol	>0.5	>0.5	>0.5	甘草苷 Liquiritin	0.5	0.5	0.5
芹菜素 Apigenin	>0.5	>0.5	>0.5	表儿茶素 Epicatechin	0.5	0.5	0.5
柚皮素 Naringenin	>0.5	>0.5	>0.5	儿茶素 Catechin	0.5	0.5	0.5
黄芩苷 Baicalin	0.5	0.5	0.5				

表2 黄芩素与汉黄芩苷对三株耐药性鲍曼不动杆菌菌株的 MIC 精筛结果 (mg/mL, n = 3)

Table 2 MICs of baicalein and wogonoside on three strains of resistant *Acinetobacter baumannii* (mg/mL, n = 3)

化合物 Compounds	Ab50986	Ab48929	Ab50822
汉黄芩苷 Wogonoside	0.125	0.125	0.125
黄芩素 Baicalein	0.062 5	0.062 5	0.062 5

表3 黄芩素与汉黄芩苷对三株耐药性鲍曼不动杆菌菌株的MBC结果( $\text{mg/mL}$ , $n=3$ )Table 3 MBCs of baicalein and wogonoside on three strains of resistant *Acinetobacter baumannii* ( $\text{mg/mL}$ , $n=3$ )

化合物 Compounds	Ab50986	Ab48929	Ab50822
汉黄芩苷 Wogonoside	0.25	0.25	0.5
黄芩素 Baicalein	0.125	0.125	0.25

表4 黄芩素与汉黄芩苷对耐药性鲍曼不动杆菌的生物被膜抑制率( $\text{OD}_{600}$ , $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Inhibitory effect of baicalein and wogonoside on resistant *Acinetobacter baumannii* ( $\text{OD}_{600}$ , $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	3 days	Inhibition rate (%)	7 days	Inhibition rate (%)
空白对照组 Blank group	$0.515 \pm 0.072$	0	$0.491 \pm 0.033$	0
汉黄芩苷 Wogonoside	$0.510 \pm 0.023$	0.98	$0.490 \pm 0.047$	0.20
黄芩素 Baicalein	$0.388 \pm 0.053$	32.73	$0.370 \pm 0.104$	32.70

表5 黄芩素联合头孢哌酮/舒巴坦对耐药性鲍曼不动杆菌的抑制作用( $n=3$ )Table 5 Inhibitory effect of baicalein combined with SCF on resistant *Acinetobacter baumannii* ( $n=3$ )

		头孢哌酮/舒巴坦 Cefoperazone/sulbactam				
		1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC	1/16 MIC
黄芩素 Baicalein	1 MIC	-	-	-	-	-
	1/2 MIC	-	-	-	-	+
	1/4 MIC	-	-	-	+	+
	1/8 MIC	-	-	+	+	+
	1/16 MIC	-	+	+	+	+

注:“-”表示细菌生长受到抑制,“+”表示细菌生长。

Note: “-” means bacterial growth is inhibited, “+” means bacterial growth.

### 3 讨论

黄酮类化合物是中草药的重要成分之一,有着很强的生物活性和药理活性。近年来,黄酮及其衍生物以其广谱的抑菌作用和生理活性,引起了科研工作者的高度关注。本文以中药和天然药物中常见的黄酮类化合物研究对象,实验采取盲筛的方法对这40种黄酮单体进行筛选。从筛选的结果来看,大部分黄酮对耐药性鲍曼不动杆菌均有不同程度的抑菌作用,其中以黄芩素与汉黄芩苷的抑菌效果较佳。黄芩素抑菌谱较广,对常见致病菌如金黄色葡萄球菌球菌<sup>[1]</sup>、铜绿假单胞菌<sup>[8]</sup>都有较好的抑菌效果,但前期文献检索未见有关黄芩素对耐药性鲍曼不动杆菌抑菌效果的研究报道。目前,该细菌与中药黄芩相关的研究比较局限,如黄芩胶囊对多重耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌效果观察<sup>[12]</sup>以及黄芩等6种中药对60株泛耐药鲍曼不动杆菌的抑菌效果检测<sup>[13]</sup>等,尚处于比较初步的阶段,未具体深入到分子单体化合物的研究层面。为了明晰中药作用机

理,推动中药现代化进程,急需更加深入的探索与研究。

此外,本文还首次探讨了黄芩素对耐药性鲍曼不动杆菌的生物被膜抑制效果。细菌生物被膜(biofilm)是细菌附着于平面后,自身分泌的多聚糖等基质包裹下形成的复合物,使细菌具有极高的耐药性和免疫逃逸能力,也是发生细菌性感染难以治愈的重要原因。近年研究表明<sup>[9,14]</sup>,鲍曼不动杆菌可形成生物被膜,且与耐药性有深入的联系,使鲍曼不动杆菌可长期存在于医院环境,包括不同材质的医用材料表面,甚至医护人员的指尖表面,最终导致耐药的发生。本文的发现,为研究人员解决耐药性鲍曼不动杆菌的治疗问题提供了全新思路和方向。

鲍曼不动杆菌是近年来临床分离的致病菌中的主要菌种,由于鲍曼不动杆菌在医院内分布广泛且其耐药性因抗生素的过度使用不断增强,导致由其引起的医院感染发病率逐年上升。本研究基于“抑菌+抗生物被膜”的双重策略,通过微量肉汤稀释

法和生物被膜定量分析,对多种中药单体进行筛选,方法快速简单方便,结果可靠;研究结果也初步提示了与头孢哌酮/舒巴坦联合用药的可行性,同时也为抗耐药菌中药的物质基础研究奠定了基础。但由于本研究仅对三株多重耐药鲍曼不动杆菌进行了体外抗菌效果,对更多的耐药性鲍曼不动杆菌菌株是否有效尚待进一步验证;同时药物进入体内后能否达到积极的抗菌效果也需要进一步考察。

## 参考文献

- Chellat MF, Raguž L, Riedl R. Targeting antibiotic resistance [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55:6600-6626.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10:597-602.
- Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era [J]. Nature, 2016, 529:336-343.
- Bush K, Pucci MJ. New antimicrobial agents on the horizon [J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82:1528-1539.
- Liu QP, Xu L. Advances in resistance mechanisms of drug-resistant Acinetobacter baumannii [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2018, 43:1179-1187.
- Liu QP, Xu L. Research progress of novel treatments targeting drug-resistant Acinetobacter baumannii [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2018, 18:216-220.
- Ruan XM, Shi DH. The antibacterial effects of herb monomers: Research advances [J]. Chin J Microecol(中国微生态学杂志), 2015, 27:244-248.
- Liu L, Lin H, Huang RS, et al. Study on inhibitory effect of baicalin and baicalein on the formation of Streptococcus mutans biofilm [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2017, 28:464-467.
- Yang CQ, Yang WJ, Liu J. Advances on chemical ecology of plant flavonoids [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2018, 30:2009-2016.
- Ma DM, Tao QC, Qi HW. Research of antibacterial effect of Shuanghuanglian of Chinese medicine *in vitro* on acinetobacter baumannii of pan-resistant drugs [J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志), 2014, 18:109-111.
- Fu RQ, Lu LC, Li ZH, et al. Antibacterial effects of 31 kinds of traditional Chinese medicine monomers on MRSA *in vitro* [J]. China Pharm(中国药业), 2014, 23(4):20-22.
- Chai F, Li JY, Zhang HF, et al. Skullcap capsule on bacteriostasis *in vitro* of 193 strains of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2016, 34:2694-2696.
- Cao X, He WS, Wang N, et al. Detection of antibacterial effects by 6 kinds of traditional Chinese medicine as *Scutellaria baicalensis* for 60 Acinetobacter baumannii strains C [J]. China Prac Med(中国实用医药), 2016, 11(30):19-20.
- Lai QW, Huang LF. Acinetobacter baumannii biofilm and antimicrobial resistance correlation analysis [J]. Int J Lab Med(国际检验医学杂志), 2016, 37:153-154.

(上接第 869 页)

- Vadasz I, Morty RE, Kohstall MG, et al. Oleic acid inhibits alveolar fluid reabsorption: A role in acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171:469-479.
- Ito K, Mizutani A, Kira S, et al. Effect of Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes [J]. Injury, 2005, 36:387-394.
- Shen W, Gan J, Xu S, et al. Penehyclidine hydrochloride attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF-κB pathway [J]. Pharmacol Res, 2009, 60:296-302.
- Sun Y, Yang R, Zhong JG, et al. Aerosolised surfactant generated by a novel noninvasive apparatus reduced acute lung injury in rats [J]. Crit Care, 2009, 13(2):31.
- He X, Han B, Mura M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats [J]. Shock, 2007, 28:106-111.
- Liu KX, Wu WK, He W, et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats: roles of oxidative stress and nitric oxide [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13:299-305.
- Guo J, Li M, Yang Y, et al. Protective effect of chlorogenic acid on acute lung injury in mice [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2018, 30:1214-1218.
- Bai X, Fan L, He T, et al. SIRT1 protects rat lung tissue against severe burn-induced remote ALI by attenuating the apoptosis of PMVECs via p38 MAPK signaling [J]. Sci Rep, 2015, 5:10277.
- Akrami H, Mahmoodi F, Havasi S, et al. PIGF knockdown inhibited tumor survival and migration in gastric cancer cell via PI3K/Akt and p38MAPK pathways [J]. Cell Biochem Funct, 2016, 34:173-180.
- Liu S, Feng G, Wang GL, et al. p38MAPK inhibition attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF-κB pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 584:159-165.
- Li QC, Liang Y, Tian Y, et al. Arctigenin induces apoptosis in colon cancer cells through ROS/p38MAPK pathway [J]. J Buon, 2016, 21(1):87-94.