

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.9.11

中药防治鸡大肠杆菌病的研究进展

张璐, 龚旭昊, 戴青, 王静文, 范强*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2017-03-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 09-0061-07 [中图分类号] S853.74

[摘要] 利用中药防治鸡大肠杆菌病已成为近几年兽医药界研究的热点, 并得到广泛认可。检索国内外相关文献, 从中药作用机理、试验研究和临床实践三个方面进行综述, 分析在研究和应用过程中存在的问题, 并提出加强中药体内抑菌作用、抗炎作用和质粒消除作用机理研究, 明确处方作用机理以优化中药配伍, 完善中药质量控制体系以增强疗效等建议, 为促进中药在防治鸡大肠杆菌病中的广泛应用提供参考。

[关键词] 中药; 鸡大肠杆菌病; 机理; 临床

Research Progress on Prophylaxis and Treatment of Chicken Colibacillosis using Chinese Materia Medica

ZHANG Lu, GONG Xu-hao, DAI Qing, WANG Jing-wen, FAN Qiang*

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

Corresponding author: FAN Qiang, E-mail: fanqiang@ivdc.org.cn

Abstract: Using Chinese materia medica to prevent and treat chicken colibacillosis has become a focus in the fields of veterinary in recent years and has been widely recognized. In this paper, the mechanism of Chinese materia medica, experimental study and clinical practice were summarized through consulting the domestic and foreign literature. Analyze the problems of research and application. Propose that we should enhance the research of antibacterial effect *in vivo*, anti-inflammatory effect and plasmid elimination effect. We'd better make the mechanism clear to optimize the prescription compatibility and improve the quality control system in order to enhance curative effect. We hope that Chinese materia medica can be widely used in prevention and control of chicken colibacillosis.

Key words: Chinese materia medica; chicken colibacillosis; mechanism; clinic

作者简介: 张璐, 从事中兽药的检验和研究工作。

通讯作者: 范强。E-mail: fanqiang@ivdc.org.cn

[6] 闰小峰, 孙志文. 高效液相色谱法测定安痛定注射液中美基比林和安替比林的含量[J]. 中国兽药杂志, 2011, 47(2): 77-79.

phenazone in antondine injection by HPLC[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 47(2): 77-79.

Yuan X F, Sun Z W. Determination of aminophenazone and

鸡大肠杆菌病 (Chicken Colibacillosis) 是由大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) 的某些致病性血清型菌株引起的细菌性传染病。因致病性大肠杆菌血清型众多,无法制备出具有针对性的疫苗。现阶段对大肠杆菌的药物治疗主要依靠抗生素类药物。而抗生素类药物的滥用和错用,导致大肠杆菌耐药菌株不断增多,耐药性不断加强,耐药机制不断变迁,特别是多重耐药株的大量出现,增加了临床防治大肠杆菌病的难度^[1]。因此,利用中药防治并探讨其如何防治鸡大肠杆菌病已受到兽医药界的重点关注。农业部 2006 ~ 2016 年共批准 14 种治疗鸡大肠杆菌病的中药新制剂,从另一方面反映出中药治疗鸡大肠杆菌病的研究热度。本文通过检索国内外相关文献,综述中药防治鸡大肠杆菌病的作用机理、试验研究及临床应用优势,分析了在中药防治鸡大肠杆菌病的研究和使用过程中存在的问题,并提出建议,以促进中药的进一步开发和应用。

1 中药防治鸡大肠杆菌病的作用机理研究

1.1 中药体外抑菌的作用机理 在中药体外抑菌

方面的研究中,国内外学者做了大量的工作。一方面证实中药具有一定的抑菌效果,另一方面也锁定了中药抑菌的活性成分。中药抑菌活性成分主要包括黄酮类、生物碱类、蒽醌类、挥发油类、有机酸类、糖类、皂苷类、萜类等。其中许多成分对大肠杆菌有很强的抑菌活性(表 1)。

1.2 中药抗炎的作用机理 鸡大肠杆菌病的病理基础是广泛性渐进性炎症,致病性大肠杆菌在局部大量繁殖产生毒素进入血液引起脓毒败血症导致宿主动物死亡。炎症反应一旦启动,则无法逆转,对炎症的控制主要集中在预防性干预。研究表明中药可干预炎症进程,对疾病转归具有积极作用(表 2)。

1.3 中药消除细菌耐药性的作用机理 鸡大肠杆菌耐药现象非常严重。消除耐药菌株携带的质粒,可引起质粒上的耐药相关基因缺失,从而使耐药菌株重新恢复药物敏感性。近年来,许多国内外专家研究发现,十二烷基硫酸钠(SDS)和部分抗生素均有质粒消除作用,但其使用又容易引起新的耐药性出现。因此学者开始在中药中寻求新的消除剂(表 3)。

表 1 具有抑菌作用的中药、活性成分及其作用机理

Tab 1 Active constituents in Chinese materia medica with antibacterial effect and their mechanism		
中药 Chinese materia medica	抑菌活性成分 Active constituents with antibacterial effect	抑菌途径 Antibacterial mechanism
黄芩	黄芩苷、黄芩素	改变大肠杆菌细胞膜通透性,使细胞内容物外泄 ^[2]
黄连	小檗碱	抑制菌丝生长,改变大肠杆菌细胞膜通透性 ^[3]
大黄	大黄酸	改变大肠杆菌细胞膜通透性,使细胞内容物外泄 ^[2]
地榆	鞣质	改变大肠杆菌细胞膜通透性,破坏细胞完整性 ^[4]
金银花	绿原酸	破坏细菌细胞壁、膜的结构,导致细胞通透性增加,使细胞内容物外泄 ^[5]
乌梅	对羟基肉桂酸 3,4-二羟基苯甲酸	对菌体细胞壁和细胞膜的破坏作用 ^[6]
蒲公英	蒲公英多糖	影响细菌蛋白质的表达,干扰其生存 ^[7]
肉桂	肉桂醛	使细菌蛋白质变性 ^[8]
大蒜	大蒜素	干扰微生物酶系,破坏其正常的新陈代 ^[8]
白头翁	原白头翁素	影响细胞壁完整性 ^[9]
芦荟	多糖、蒽醌、二氢香豆素	破坏菌体 DNA 的构象,干扰其生存和繁殖 ^[10]

表 2 具有抗炎作用的中药、活性成分及其作用机理

中药/活性成分 Chinese material medica/ Active constituents	抗炎途径 Anti-inflammatory mechanism
α-香附酮	通过抑制 α-溶血素的表达拮抗炎症的发生 ^[11]
黄芩苷	降低脂多糖 (LPS) 诱导核因子-κB (NF-κB) 活化和肿瘤坏死因子 (TNF-α)、 白细胞介素-6 (IL-6) 表达 ^[12]
穿心莲内酯	减少巨噬细胞炎症因子的表达,进一步抑制 ERK 1/2 信号通路 ^[13]
苦参碱	抑制磷脂酶 (PLA 2) 活性,表现抗炎作用 ^[14]
苦参苍术口服液	抵抗炎性物质刺激,减轻炎症反应 ^[15]
香芪汤	极显著降低细胞外信号调节激酶 (ERKs) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNKs) ^[16-17] 的磷酸化水平 ^[18-20] ,抑制细胞内 MAPK 信号通路活化, 抑制炎症因子 TNF-α 的分泌 ^[21] ,发挥抗炎作用 ^[22]
连翘酯苷提取物、苦参提取物、 苍术提取物、硫酸小檗碱提取物混合物	降低炎症因子 NF-κB、TNF-α mRNA 表达水平,抑制炎症发生; 增加抗炎因子 IL-10 mRNA 表达水平,提高抗炎效应 ^[23-25]

表 3 具有消除大肠杆菌耐药性作用的中药及其作用机理

中药 Chinese materia medica	消除耐药性途径 The mechanism of elimination of drug resistance
艾叶、升麻	对耐环丙沙星菌株有耐药消除作用;主导耐药性消除的途径由多种消除机理调控产生; 可能与质粒无直接相关性 ^[26]
千里光	消除大肠杆菌 R 质粒,在含有四环素、链霉素、氨苄青霉素的抗生素药物平板上仍可有效清除大肠杆菌 R 质粒 ^[27-28]
黄芩	对大肠杆菌耐药性消除效果好于黄连;高剂量组的消除效果最好 ^[29-30]
黄连	大肠杆菌菌株质粒丢失 2 条质粒带;对耐药基因的消除率最高可达 100%; 大肠杆菌对环丙沙星等多种抗生素恢复了敏感性 ^[29-30]
五味子	对 6 株禽源大肠杆菌的耐药性消除率在 0-100%之间,高剂量组的消除效果最好 ^[30]
连翘	经连翘作用过的大肠杆菌无质粒带 ^[31]
苍术	体内消除优于体外,最佳作用时间为 72 h ^[32]
蒲黄	耐药消除率与作用浓度呈正相关;去除中药作用后,耐药菌株对卡那霉素最小抑菌浓度 (MIC) 有所恢复, 但总体水平仍呈下降状态 ^[33]
紫花地丁	对耐环丙沙星菌株有耐药消除作用 ^[34]
克痢痧、三黄片、止痢灵	具有大肠杆菌 R 质粒的消除作用;消除效果强弱次序为:SDS>复方制剂>单味药 ^[35]
双黄连汤	大肠杆菌菌株质粒丢失 2 条质粒带 ^[29] ;抑制 β-内酰胺酶活性 ^[36] ; 对大肠杆菌耐药性消除效果优于君药 ^[35]
三黄汤	消除耐药大肠杆菌 R 质粒;耐药消除率与作用浓度呈正相关 ^[33,37]
黄连解毒汤	对大肠杆菌耐药性具有较强的消除作用;消除率 (6.4-7.6%),显著或极显著高于 SDS (2.0-2.8%); 对大肠杆菌耐药性消除效果优于君药 ^[35]
泻心汤	大肠杆菌菌株质粒丢失 1-3 条质粒带,且恢复对 2-11 种抗菌药物的敏感性;消除耐药性,且不再恢复; 对细菌耐药性消除效果优于君药 ^[35]
清开灵	丢失质粒带,消除耐药大肠埃希菌质粒,抑制 β-内酰胺酶活性 ^[36]
白头翁汤	使大肠杆菌耐药菌株恢复对氨苄西林、庆大霉素等 8 种药物的敏感性 ^[38]

2 中药防治鸡大肠杆菌病的试验研究

李瑞杰^[39]借助人工诱发鸡大肠杆菌病模型,比较黄连解毒散超微粉与氟苯尼考对人工鸡大肠杆菌病疗效,试验结果表明黄连解毒散超微粉疗效优于氟苯尼考。赵增成^[40]采用体外抑菌试验和雏鸡大肠杆菌人工感染试验证明黄连解毒汤、白虎汤、清瘟败毒饮、银翘散、清营汤、五味消毒饮、桑菊饮、白头翁汤、双黄连口服液在体外、体内对大肠杆菌均具有一定的防治效果。张京和^[41]在中药组方(黄连、黄芩、黄柏、炒栀子、党参、白术、甘草、石榴皮、柴胡、板蓝根、芦荟、地榆、黄芪、大青叶、金银花)中添加大蒜提取物后,对肉鸡大肠杆菌病的预防和治疗效果明显提高,显著优于抗生素(庆大霉素、先锋霉素、链霉素)。

试验研究表明,中药对治疗鸡大肠杆菌病有确切疗效,防治效果与给药剂量相关。郭永刚^[42]以金银花、黄连、黄芩、鱼腥草复方制剂对人工感染肉仔鸡大肠杆菌病进行预防及治疗,给药剂量与防治效果呈正相关,高剂量组防治效果好。复方中药制剂“芪苓汤”高、中、低剂量对人工感染鸡大肠杆菌病的治愈率分别为 70.00%、83.33%、90.00%,中高剂量组与氧氟沙星组疗效相当,同时可显著提高病鸡的体重^[43]。

3 中药防治鸡大肠杆菌病的临床实践研究

传统中兽医认为,根据鸡大肠杆菌病的临床表现及发病机制,应属“疫病”范畴。现代中兽医从辨证论治角度分析鸡大肠杆菌病,认为本病的病因、病机归纳为疫毒内侵、肺胃热盛、血瘀气滞,所以临床上对鸡大肠杆菌病的治疗应以清热解毒、活血行气为主,达到清肺胃热、凉血止痢的功效。

张丁华^[44]于 2009 年到 2010 年在河南省对 109650 只自然感染鸡大肠杆菌病的患鸡进行田间防治试验。中药组(黄柏 100 g、黄连 80 g、秦皮 80 g 等)和抗生素类药物组均有较好的预防效果,而且中药的预防效果优于抗生素类药物。

2010 年 8 月河南某鸡场肉鸡 6000 只感染鸡大肠杆菌病。发病后,饲养员在饮水中加入三黄汤(黄连 300 g、黄芩 300 g、大黄 200 g 等),配以白头翁等 500 g,鲜马齿苋 1000 g,拌料喂,3 d 后腹泻症

状减轻,病鸡停止死亡。7 d 后整个鸡群基本恢复健康^[45]。

2014 年昌黎县多家养殖厂暴发鸡大肠杆菌病。李丽媛^[46]自拟中药赤黄散对病鸡进行治疗。回访发现对照组的死亡率是治疗组的 3 倍,治疗组愈后良好,表明赤黄散预防和治疗鸡大肠杆菌病效果显著。

贵州省长顺县某林下生态养鸡场饲养的绿壳蛋鸡 2600 羽(27 日龄)患鸡大肠杆菌病,采用中药方剂(白头翁 100 g、黄芪 100 g、板蓝根 100 g 等)混合粉碎成末,按 0.5%~1% 比例拌料,病鸡病情得到控制,7 d 痊愈^[47]。

吕贵斌^[48]用中药方剂郁金散治疗 1000 只大肠杆菌病鸡,治愈 980 只,死亡 20 只,治愈率高。

有资料报道,将加味三黄汤(黄连 30 g、黄芪 30 g、大黄 20 g 等)制成散剂,1% 比例混料饲喂,每天 1 次,连用 3 d,治愈率 95%,有效率 100%。将黄连、黄柏、秦皮等 8 味中药按一定比例煎成口服液,按 2% 的比例均匀拌料饲喂,治愈率 90%,有效率 100%,同时可提高产蛋率和蛋重^[49]。

以上临床实例表明,中药对大肠杆菌病不仅具有良好的防治效果,还能在控制病情的同时,增加病鸡体重,提高产蛋率和蛋重,体现了中药“标本兼治”的特色。

4 展 望

在中药防治鸡大肠杆菌病的基础研究中,广泛应用了一些先进手段,探讨了其作用机理,主要集中在抑菌、抗炎、消除细菌耐药性方面。中兽医临床上治疗鸡大肠杆菌病多从清热解毒、活血行气入手,配合止痢和增强免疫,辨证施治,改善病鸡的临床症状。

目前使用中药防治鸡大肠杆菌病仍然存在以下几个问题:一是对中药抗菌作用的研究大多局限在体外试验,体内研究相对较少。因中药及其复方制剂成分的复杂多样性,不能单纯根据体外抑菌效果来评价中药在体内的作用^[50]。二是对中药抗炎机理的研究还比较浅显,对具体的作用过程研究不够深入,尤其是在细胞水平和分子水平的研究较少。三是关于中药质粒消除剂的选择存在很大的盲目性。若深入研究中药消除质粒机理、优化中药

配伍,可大大提高消除率。四是中药处方种类繁多,处方作用机理尚待明确,各类中药的合理配伍也需要深入研究。五是由于中药质量控制体系尚不完善,制约了中药疗效的充分发挥,导致中药产品市场竞争力较弱,经济效益和社会效益无法得到充分体现。有关这些方面的研究工作是今后需要进一步探讨和分析的重点。

参考文献:

- [1] 何丽华. 鸡致病性大肠杆菌耐药性的研究进展[J]. 现代畜牧兽医, 2014, (04): 56-58.
- He L H. Research progress on tolerance to pathogenic *Escherichia coli* in chicken[J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2014, (04): 56-58.
- [2] 侯媛媛. 大黄和黄芩抑菌活性物质追踪及其抑菌机理研究[D]. 上海海洋大学, 2015.
- Hou Y Y. Chemical compositions of Rhubarb and *Scutellaria bicalensis* and antibacterial mechanism[D]. Shanghai Ocean University, 2015.
- [3] 任伟. 石蒜碱和小檗碱对植物病原真菌抑制作用及其抑菌生理指标分析[D]. 河南农业大学, 2014.
- Ren W. Inhibitory effects of Lycorine and Berberine on plant pathogenic fungi and respective physiological inhibitive indexes analysis[D]. Henan Agricultural University, 2014.
- [4] 周本宏, 松长青, 姜 珊, 等. 地榆鞣质提取物的抗菌活性及对金黄色葡萄球菌的抑菌机制研究[J]. 中国药师, 2016, 19(03): 464-469.
- Zhou B H, Song C Q, Jiang S, *et al.* Antibacterial activity of Sanguisorba Tannin extract and mechanism of antibacterial effect on *Staphylococcus aureus*[J]. China Pharmacist, 2016, 19(03): 464-469.
- [5] 周志娥, 罗秋水, 熊建华, 等. 绿原酸、异绿原酸 A 对大肠杆菌的抑菌机制[J]. 食品科技, 2014, 39(03): 228-232.
- Zhou Z E, Luo Q S, Xiong J H, *et al.* Antimicrobial mechanisms of 3-O-caffeoyl quinic acid and 3,5-di-O-caffeoyl quinic acid against *Escherichia coli*[J]. Food Science and Technology, 2014, 39(03): 228-232.
- [6] 唐 艳, 邓尚贵, 张 宾, 等. 乌梅提取物脱色工艺及其抑菌机理的初步研究[J]. 中国食品学报, 2012, 12(05): 102-109.
- Tang Y, Deng S G, Zhang B, *et al.* Preparation progress and antibacterial activity of Fructus Mume extract[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2012, 12(05): 102-109.
- [7] 纪晓宇, 彭苑霞, 刘 敏, 等. 蒲公英不同提取物对大肠杆菌体外抑菌活性的作用[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(01): 116-120, 184-185.
- Ji X Y, Peng Y X, Liu M, *et al.* In-vitro Antibacterial Activity of Herba Taraxaci Extract on *Escherichia coli*[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 32(01): 116-120, 184-185.
- [8] 郑全喜, 苏显中, 王河清, 等. 中草药体外抑菌作用的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(4): 295-298.
- Zheng Q X, Su X Z, Wang H Q, *et al.* Research Progress on In Vitro Bacteriostasis of Chinese Herbal Medicine[J]. Chinese Medicine Biotechnology, 2009, 4(4): 295-298.
- [9] 赵 彪, 高 杨, 周华锋, 等. 一种新型仿生抗菌剂的功能研究[J]. 中国生物工程杂志, 2013, (07): 31-35.
- Zhao B, Gao Y, Zhou H F, *et al.* Study on the Function of a New Bionic Antibacterial Agent[J]. China Biotechnology, 2013, (07): 31-35.
- [10] 武慧丰. 芦荟提取物抗番茄晚疫病病原菌抑菌机理的研究[D]. 内蒙古农业大学, 2015.
- Wu H F. Research of antibacterial mechanism of Aloe Vera extract against tomato late blight fungus[D]. Inner Mongolia Agricultural University, 2015.
- [11] Luo M, Qiu J, Zhang Y, *et al.* α -Cyperone alleviates lung cell injury caused by *Staphylococcus aureus* via attenuation of α -hemolysin expression[J]. J Microbiol Biotechnol, 2012, 22(8): 1170-1176.
- [12] 李 明, 陈伟强, 李 岩, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导的巨噬细胞 NF-KB 活化和炎症因子表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(22): 4219-4221, 4278.
- Li M, Chen W Q, Li Y, *et al.* Effect of Baicalin on activity of NF-KB and expression of inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophage cells[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(22): 4219-4221, 4278.
- [13] 周鑫鑫, 王丽京. 穿心莲内酯抗炎及抗肿瘤作用的研究进展[J]. 食品与药品, 2008, 10(7): 52-54.
- Zhou X L, Wang L J. Progress on anti-inflammatory and anti-tumor actions of Andrographolide[J]. Food and Drug, 2008, 10(7): 52-54.
- [14] 邱 耿, 涂植光, 李晓文. 苦参碱对内毒素致炎大鼠 PLA-2 活性影响及其抗炎机制研究[J]. 中草药, 2002, (7): 57-59.
- Qiu G, Tu Z G, Li X W. Effect of matrine on PLA2 activity of LPS-induced inflammatory rats and its mechanism[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2002, (7): 57-59.
- [15] 高艳艳, 张志伟, 康 慧. 苦参苍术口服液的抗炎与止泻作用研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(4): 26-28.
- Gao Y Y, Zhang Z W, Kang H. Study on the anti-inflammatory and anti-diarrhea effects of Kushencangzhu oral liquid in mice[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2013, 47(4): 26-28.

- [16] Lee M Y, Yuk J E, Kwon O K, *et al.* Zuonin B inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation via downregulation of the ERK1/2 and JNK pathways in RAW264.7 macrophages[J]. Evidence Based Complement Alternative Med, 2012; 728196.
- [17] Michael C L, Bashoo N, Marlon F L, *et al.* Calcineurin/nuclear factor of activated T cells and MAPK signaling induce TNF- α gene expression in pancreatic islet endocrine cells[J]. J Biol Chem, 2011, 288(2): 1025-1036.
- [18] Hilary C, Robert R, Jennifer S, *et al.* The role of MAPK in drug-Induced kidney injury[J]. J Signal Transduction, 2012; 1-15.
- [19] Deborah A S, Derek A W, Paul R Colville-Nash, *et al.* The involvement of the apoptosis-modulating proteins ERK1/2, Bel-xL and Bax in the resolution of acute inflammation[J]. Am J Pathol, 2006, 168(1): 33-41.
- [20] Ramirez R M, Almanza Y, Garcia S, *et al.* Adherence and invasion of avian pathogenic *Escherichia coli* to avian tracheal epithelial cells[J]. World Journal of Microbiology and Botechnology, 2009, 25(6): 1019-1023.
- [21] 毕文岩, 付本懂, 张 翠, 等. 人参皂苷 Rh2 硫酸化衍生物抗炎作用的分子机制[J]. 中国兽医学报, 2012, 32(1): 115-119.
Bi W Y, Fu B D, Zhang C, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of 20(S)-ginsenoside Rh2 sulfated derivative[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2012, 32(1): 115-119.
- [22] 宋 舟, 张立艳, 白换力, 等. 香芪汤及其有效成分对 LPS 诱导的巨噬细胞 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国兽医学报, 2013, 33(5): 776-779.
Song Z, Zhang L Y, Bai H L, *et al.* Effects of Xiang-Qi-Tang and its active components on MAPK pathway of macrophage induced by LPS[J]. Chinese Veterinary Science, 2013, 33(5): 776-779.
- [23] Cai B, Deitch E A, *et al.* Novel insights for systemic inflammation in sepsis and hemorrhage[J]. Mediators Inflamm, 2010; 642462.
- [24] Abraham E, Matthay M A. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation[J]. Crit Care Med, 2000, (28): 232-235.
- [25] 张瀚元, 张秀英, 施路一. 中药提取物对鸡大肠杆菌病预防性干预及其机理研究[J]. 东北农业大学学报, 2016, 47(5): 54-61.
Zhang H Y, Zhang X Y, Shi L Y. Preventive intervention and mechanism of traditional Chinese medicine in avian *Escherichia coli* bacillosis[J]. Journal of Northeast Agricultural University, 2016, 47(5): 54-61.
- [26] 李晓柳. 大肠杆菌耐药性筛选及艾叶、升麻对环丙沙星耐药性消除的研究[D]. 山东中医药大学, 2015.
Li X L. Screening *E. coli* resistance and research to eliminating effects of *Artemisiae argyi*, *Cimicifugae heracleifolia* on resistance of *E. coli* to Ciprofloxacin[D]. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [27] 李延鸿, 朱怀军. 中药单方或复方对大肠埃希菌 R 质粒消除作用的研究[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(12): 1147-1150.
Li Y H, Zhu H J. Study on eliminating effect of traditional Chinese medicine of unilateral or compound on *Escherichia coli* R plasmids[J]. Practical Pharmacy And Clinical Remedies, 2013, 16(12): 1147-1150.
- [28] 沈红仙. 千里光消除大肠埃希菌 R 质粒的实验研究[J]. 新中医, 2015, (05): 276-277.
Shen H X. Experimental Study on Eliminating *Escherichia coli* R Plasmid by Qianliguang[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2015, 05: 276-277.
- [29] 宁官保, 牛艺儒, 张 鼎, 等. 鸡源大肠杆菌耐药性分析及中药对大肠杆菌耐药性消除作用的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2015, 46(6): 1018-1025.
Ning G B, Niu Y R, Zhang D, *et al.* Studies on the drug resistance of chicken isolated *Escherichia coli* and role of traditional Chinese medicines in the drug resistance elimination[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2015, 46(6): 1018-1025.
- [30] 李 栋. 禽源大肠杆菌质粒介导氟喹诺酮类耐药基因的检测及中药消除耐药性研究[D]. 扬州大学, 2015.
Li D. Detection of fluoroquinolone-resistant genes in *Escherichia coli* vaccine and study on elimination of drug resistance by traditional Chinese medicine[J]. Yangzhou University, 2015.
- [31] 张寅晨, 吴雨龙. 中药连翘对大肠杆菌 R 质粒的消除作用的研究[J]. 安徽农学通报, 2009, 15(13): 57-58.
Zhang Y C, Wu Y L. Study on Chinese traditional medicine weeping forsythia to eliminate R plasmids of *E. coli*[J]. Anhui Agricultural Science Bulletin, 2009, 15(13): 57-58.
- [32] 王兴旺, 胡 勇, 宋伟舟, 等. 苍术对鸡大肠杆菌耐药质粒消除作用的研究[J]. 重庆工学院学报, 2006, (02): 123-125.
WANG X W, HU Y, SONG W Z, *et al.* Study on the effects of Rhizoma Atractylodis on the elimination of drug resistance plasmids against poultry *Escherichia coli*[J]. Journal of Chongqing Institute of Technology, 2006, (02): 123-125.
- [33] 姚永瑞. 中药消除剂对大肠杆菌耐药性消除作用的研究[D]. 西南大学, 2008.
Yao Y R. Elimination of antibiotic-resistance of *E. coli* by the traditional Chinese medicine[D]. Southwest University, 2008.
- [34] 罗音久. 紫花地丁提取物对耐环丙沙星大肠杆菌耐药性消除作用研究[D]. 重庆医科大学, 2006.
Luo Y J. Study on the elimination of drug resistance of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* by extract from *Viola philippica*

- [D]. Chongqing Medical University, 2006.
- [35] 马 驰. 不同中药对 3 种细菌耐药质粒的消除作用研究[D]. 四川农业大学, 2011.
- Ma C. Study on R-palmsid curing effect of different traditional Chinese medicine to three kinds of bacteria[D]. Sichuan Agriculture University, 2011.
- [36] 雷 云. 双黄连及清开灵对耐药大肠埃希菌质粒的消除作用及对 β -内酰胺酶活性的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(20): 157-158.
- Lei Y. Resistant *Escherichia coli* plasmid elimination and beta lactamase activity inhibition by Shuanghuanglian and Qingkailing injection[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2014, 12(20): 157-158.
- [37] 舒 刚, 马 驰, 黄 春. 4 种中药复方对大肠杆菌、沙门氏菌 R 质粒的消除作用[J]. 河南农业科学, 2013, 42(11): 149-153.
- Shu G, Ma C, Huang C. The R plasmid curing effects of four different traditional Chinese medical compounds to *Escherichia coli* and *Salmonella* [J]. Journal of Henan Agricultural Sciences, 2013, 42(11): 149-153.
- [38] 李艳玲, 赵建平, 裴亚玲, 等. 白头翁汤增强耐药鸡大肠杆菌敏感性的初步研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014, (10): 164-165.
- Li Y L, Zhao J P, Pei Y L, et al. A Preliminary Study on the Sensitivity of Pulsatilla Decoction to Chicken *Escherichia* [J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2014, (10): 164-165.
- [39] 李瑞杰. 黄连解毒散超微粉对人工诱发鸡大肠杆菌病的疗效[J]. 畜牧兽医科技信息, 2016, (11): 113.
- Li R J. Efficacy of Huanglian Jiedu powder on artificially induced chicken *Escherichia coli* disease[J]. Chinese Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016, (11): 113.
- [40] 赵增成, 林树乾, 李桂明, 等. 9 种中药方剂对鸡大肠杆菌病的防治效果[J]. 中兽医学杂志, 2014, (10): 3-4.
- Zhao Z C, Lin S Q, Li G M, et al. Control effect of 9 kinds of traditional Chinese medicine prescriptions on chicken *Escherichia* [J]. Chinese Journal of Traditional Veterinary Science, 2014, (10): 3-4.
- [41] 张京和, 关建民, 曹金元, 等. 中草药与抗生素预防肉鸡大肠杆菌病的对比试验研究[J]. 当代畜牧, 2011, (11): 46-47.
- Zhang J H, Guan J M, Cao J Y, et al. Comparative study on prevention of *Escherichia coli* disease in broiler chicken by Chinese herbal medicine and antibiotics[J]. Contemporary Animal Husbandry, 2011, (11): 46-47.
- [42] 郭永刚, 胡立磊, 樊国燕, 等. 中药复方制剂对人工诱发鸡大肠杆菌病的防治观察[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(3): 53-54.
- Guo Y G, Hu L L, Fan G Y, et al. Observation on the prevention and treatment of artificially induced chicken *Escherichia coli* disease by Chinese herbal compound[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2016, 52(3): 53-54.
- [43] 赵登福. 复方中药制剂“芪苓汤”对人工感染鸡大肠杆菌病的治疗试验[J]. 湖北畜牧兽医, 2011, (9): 13-15.
- Zhao D F. Treatment of artificially infected chicken *Escherichia coli* disease by compound Chinese medicine “Qiling Decoction” [J]. Hubei Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2011, (9): 13-15.
- [44] 张丁华, 王艳丰, 王书丽, 等. 中药复方对鸡大肠杆菌病和沙门杆菌病的田间防治试验[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2011, (6): 131-133.
- Zhang D H, Wang Y F, Wang S L, et al. Field control experiment on chicken *Escherichia coli* disease and *Salmonella Bacteria* in traditional Chinese medicine[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2011, (6): 131-133.
- [45] 赵 丽, 李艳玲. 鸡大肠杆菌的中药防治[J]. 中国兽医杂志, 2012, 48(7): 84-85.
- Zhao L, Li Y L. Prevention and treatment of chicken *Escherichia coli* by traditional Chinese medicine[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2012, 48(7): 84-85.
- [46] 李丽媛. 自拟中药赤黄散对鸡大肠杆菌病的预防和治疗效果[J]. 中兽医学杂志. 2015(9): 110-111.
- Li L Y. Prevention and treatment of chicken *Escherichia coli* disease by self-made traditional Chinese medicine “Chihuang San” [J]. Chinese Journal of Traditional Veterinary Science. 2015 (9): 110-111.
- [47] 金必勇, 金学明. 中药治疗绿壳蛋鸡大肠杆菌病[J]. 贵州畜牧兽医, 2014, 38(3): 34-35.
- Jin B Y, Jin X M. Treatment of *Escherichia coli* in green shell by traditional Chinese medicine[J]. Guizhou Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2014, 38(3): 34-35.
- [48] 吕贵斌. 复方郁金散治疗鸡大肠杆菌病试验研究[J]. 动物医院, 2014, (9): 37-38.
- Lv G B. Experimental study on treatment of chicken *Escherichia coli* disease by compound “Yujin San” [J]. Animal Hospital, 2014, (9): 37-38.
- [49] 张 红. 中药治疗鸡的大肠杆菌病[J]. 现代农业, 2016(8): 82.
- Zhang H. Chinese medicine treatment of chicken *E.coli* disease [J]. Modern Agriculture, 2016, (8): 82.
- [50] 陈 希, 穆 祥, 许剑琴. 抗菌中药筛选思路的解析及实践[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(2): 1-6.
- Chen X, Mu X, Xu J Q. Screening approach and practice of antimicrobial Chinese traditional medicine[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, 50(2): 1-6.