

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.11.11

中草药对细菌耐药质粒的消除作用研究

朱利霞,王洪彬,史秋梅,高光平*

(河北科技师范学院,河北省预防兽医学重点实验室,秦皇岛 066604)

[收稿日期] 2018-04-03 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 11-0072-08 [中图分类号] S859.3

[摘要] 动物养殖中常见病原菌对抗菌药物的耐药性呈逐年上升的趋势,引起了广大科研工作者的极大关注。病原菌耐药性的产生主要与质粒有关,质粒能够将耐药基因传递给环境中的其他细菌,进而引起多重耐药菌株的出现。本文就细菌耐药现状、细菌耐药性与质粒关系、中草药对细菌耐药质粒的消除效果、中草药消除耐药质粒的机理、存在的问题、中草药对耐药质粒消除的展望进行综述。

[关键词] 中草药;耐药性;质粒消除

Study on Elimination of Bacterial Drug Resistant Plasmids by Chinese Herbs

ZHU Li-xia, WANG Hong-bin, SHI Qiu-mei, GAO Guang-ping*

(Hebei Normal University of Science & Technology, Hebei Key Laboratory of Preventive Veterinary Medicine, Qinhuangdao, 066004, China)

Corresponding author: GAO Guang-ping, E-mail: ggp308@163.com

Abstract: The resistance of common pathogenic bacteria to antibacterial drugs in animal breeding has been increasing year by year, which has aroused the great concern of researchers. The generation of drug resistance of pathogens is mainly related to plasmids. Plasmids can transmit drug resistance genes to other bacteria in the environment, causing the emergence of multiple drug-resistant strains. This article briefly reviews the current status of bacterial drug resistance, the elimination effects of Chinese herbal medicines on bacterial drug resistance plasmids, the mechanism of elimination of resistant plasmids by Chinese herbal medicines, existing problems, and the prospects for elimination of drug resistant plasmids by Chinese herbs.

Key words: Chinese herbal medicine; Drug resistance; Plasmid elimination

随着抗菌药物的泛用、滥用^[1],细菌耐药性逐渐成为国内外研究者关注的问题。有关研究证实了细菌耐药性能够通过耐药质粒介导,由一种微生

物转移到另一种微生物^[2-3];此外,耐药质粒携带的多种耐药标记,也可经由菌株间的接合而相互传递^[4],从而引起细菌对新的抗生素药物产生耐药

基金项目: 河北省自然科学基金项目 (C2015407033); 河北省自然科学基金项目 (C2015407033); 河北省教育厅 (SLRC2017037); 河北省高层次人才资助项目 (A2016005046); 河北科技师范学院科学研究基金项目 (无编号)

作者简介: 朱利霞,从事中西药防控动物疾病方面研究;王洪彬,与朱利霞为共同第一作者。

通讯作者: 高光平。E-mail: ggp308@163.com

性,最终导致菌株的多重耐药性和多重耐药菌株的出现^[5],这促使研究者加快研究耐药性质粒消除的步伐。大肠杆菌等耐药菌株在临床上有逐年增多的趋势,且耐药性变迁的速度极快,另外,该菌的生长、繁殖速度快,耐药质粒复制时能够随着遗传物质复制,使交叉耐药菌株不断出现,耐药谱变宽。因此,要使细菌性疾病防治收到良好的效果,消除其耐药质粒具有极重要的意义。

一些研究者希望通过消除耐药质粒的方式,来解决细菌的耐药性问题。20 世纪 60 年代科研工作者就发现吡啶橙、溴化乙锭、十二烷基磺酸钠(SDS)等物质具有消除细菌耐药质粒的作用,然而这些物质因具有较强的毒副作用的,故不适合广泛投入临床应用^[6],因此研究者试图寻找安全有效、毒副作用小的消除剂用于细菌耐药质粒的消除,使细菌恢复对抗菌药物的敏感性。

中草药属于天然植物药,价格低廉、毒副作用小,应用安全;此外,还具有消除细菌耐药质粒的作用^[7],因此筛选出具有较强消除细菌耐药质粒作用的中草药,是今后解决细菌耐药性问题重要途径之一。本文从细菌耐药现状、细菌耐药性与质粒关系、中草药对细菌耐药质粒的消除效果、中草药消除耐药质粒的机理、存在的问题、中草药对耐药质粒消除的展望等方面进行综述。

1 细菌的耐药现状

近年来,抗菌药物的滥用,使动物养殖中细菌性疾病的防控变得更加困难,尤其是细菌的耐药性增加,多重耐药菌株的出现,致使细菌感染性疾病的发病率一直处于较高的水平,给日常动物养殖带来了极大的挑战。

细菌的耐药性随着抗菌药物的产生而快速传播。青霉素应用于临床 2~3 年后,就出现了耐药的葡萄球菌^[8];诺氟沙星在 1984 年上市不久,法国、美国、德国等多个国家相继出现了耐喹诺酮类药物的大肠杆菌;万古霉素有“抗生素最后一道防线”的美称,但 1988 年发现了耐万古霉素的肠球菌等。最近几年,多重耐药的菌株屡见不鲜,如多重

耐药的肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希氏菌等,给动物养殖和人类的健康造成了极大的威胁。

朱力军^[9]通过试验证实了不同年代的大肠杆菌临床分离菌株的药物敏感性不同。其中 50 年代分离的菌株对 15 种抗菌药物表现敏感,60 年代的菌株对链霉素和四环素耐药;70 年代分离的菌株对氨苄西林等 6 种抗生素耐药,80 年代至 90 年代初分离的大肠杆菌菌株对 11 种抗生素耐药,由此可见菌株的多重耐药性呈上升的趋势;不同年代菌株的耐药谱不同,其中 60 年代以耐 2 种抗生素的菌株为主,70 年代以耐 4、5 种抗生素的菌株为主,80 年代大多数表现为耐 5、6、7 种抗生素的菌株,90 年代仅耐 7 种抗生素以上的菌株多^[10]。这些都说明,细菌的耐药性逐年增加,细菌耐药性问题越来越严重。

2 细菌耐药性与质粒关系

质粒是小型共价闭合环状双链 DNA 分子,具有独立复制的能力,也是细菌生存非必需的一种遗传因子。细菌的抗性、代谢能力、致病性、共生现象、接合转移等表型特征常由质粒控制^[11]。质粒包括 R 因子、Ti 因子、F 因子、Col 因子、巨大质粒和降解性质粒等,其中 R 因子又称 R 质粒,R 质粒上携带着耐药基因,赋予细菌对部分抗生素的耐药性^[12],并且在自然条件下 R 质粒的丢失率很低。R 质粒常以转化、接合、转导等方式在菌株之间转移,从耐药菌株转移到敏感菌株;在细胞分裂时,耐药质粒也可进行复制,进而使子代细菌也带有耐药质粒,从而使细菌的耐药性得以继续传播。

相关的研究证实了细菌耐药性与质粒之间存在着重要的关系^[2]。李德喜等^[13]测定了 31 株大肠埃杆菌对 6 种喹诺酮类药物的敏感性,并检测了细菌内质粒介导的喹诺酮类耐药基因(PMQR),结果显示 PMQR 的出现加速了菌株间喹诺酮类耐药基因的快速传播;严悦等^[14]研究结果表明,大熊猫肠道中的大肠埃希氏菌的耐药性也与菌株本身携带的质粒有关。这些研究均表明,不同细菌对不同

抗生素的耐药性均可能与耐药质粒有关,也就给我们一个重要的提示:如果可以找到合适的消除剂,用于菌株耐药质粒的消除,那么就能够延缓细菌耐药性的出现。

3 中草药对细菌耐药质粒的消除效果

3.1 单味中草药 目前有关将单味中草药用于细菌耐药质粒消除的研究较多,以清热解毒、清热燥湿类中药为主。中药消除细菌耐药质粒具有特殊的表型特点。首先,同一菌株的质粒对不同中药消除剂敏感性不同。张传津等^[15]利用 6 味中药提取液对大肠杆菌耐药性的消除作用研究,结果表明,地锦草提取物明显优于其他中药提取物的消除效果,证实了不同中药对同一菌株耐药性消除效果不同。其次,同种中药对不同菌株耐药质粒的消除效果也不尽相同^[16]。杨奇等^[6]利用黄连、黄芩、连翘等 8 味中药水煎剂为质粒消除剂对大肠杆菌、沙门菌、金黄色葡萄球菌的耐药质粒消除进行研究,结果表明,8 味中草药对 3 种菌株的耐药质粒有消除作用,如图 1。

中草药对细菌耐药质粒的消除率,在一定范围内随中草药消除作用时间的延长而增加。陈群等^[17]以黄芩和黄连的提取物作为质粒消除剂,以携带耐药质粒的多重耐药性的大肠杆菌为试验菌株,进行耐药质粒的体外消除试验。结果显示,黄芩和黄连连续作用 24 h,消除率为 2.42%,而时间延至 48 h 时,消除达到 22.57%,尤以 48 h 的消除率最高。汪晶等^[18]通过试验证实了五倍子对产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌的耐药质粒有消除作用,且消除效果与作用时间有关,如表 1、2。

单味中草药对大肠杆菌耐药质粒的消除效果往往因体内、体外消除条件的不同而不同。张文平等^[19]利用千里光水浸液对大肠杆菌耐药质粒进行体内和体外消除试验研究。结果显示,千里光在体外作用 24 h、48 h、72 h 消除率分别为 0.2%、2.2%、3.8%,而体内分别作用 24 h、48 h、72 h 其消除率分

别为 0%、3.1%、14.4%。苗强等^[20]研究白头翁提取液对铜绿假单胞菌耐药质粒的消除作用。结果显示:无论在体内还是体外条件下白头翁对铜绿假单胞菌耐药质粒均有消除作用,且体内的消除效果优于体外,与张文平等^[19]报道的结果一致。

中草药成分复杂,采用不同的提取方式提取的中草药的有效成分往往不尽相同,进而导致对耐药质粒的消除效果不同。鞠洪涛等^[21]用艾叶乙醇提取物和水提物对大肠杆菌庆大霉素耐药性质粒进行了消除试验,结果显示艾叶乙醇提取物的消除率为 69.4%,艾叶挥发油的消除率为 16.67%。同样,刘彦晶等^[22]通过试验证实了黄芩水提物和醇提物具有不同消除细菌耐药质粒的作用。其中水提物对 NDM-1 乙酸钙不动杆菌的耐药质粒消除率高达 61.27%,而醇提物对其的质粒消除率仅为 49.78%,因此对于同种中药采用不同的提取方式所发挥的消除细菌耐药质粒的作用往往是有一定差异的。

3.2 复方中草药 研究资料显示,单味中药通过合理的配伍使用,组成的复方可以大大提高其对病原菌耐药质粒的消除率^[23]。复方中草药因其作用机理相对单味中药复杂,所以到目前为止有关复方中草药消除耐药质粒的研究较少。金泽明等^[24]利用 5 种复方中药对猪场大肠杆菌临床分离菌株的耐药性进行消除试验研究,结果显示原本对某些抗生素耐药的猪恢复了对这些抗生素的敏感性。肖潇等^[25]以金黄色葡萄球菌为试验菌株进行耐药质粒研究。结果显示在体外条件下,复方蒲公英具有消除其耐药质粒的作用。同样,项裕财^[26]的研究结果也证实了大蒜和芦荟混合液能有效消除大肠杆菌耐氯霉素 R 质粒和痢疾杆菌耐氯霉素 R 质粒,说明了大蒜和芦荟混合液有治疗、预防肠道细菌耐药性的作用。康梅等^[27]研究了三黄片(盐酸黄连素、黄芩总苷、大黄)对大肠杆菌耐药质粒的消除作用,结果显示耐药质粒消除率为 31%,发挥了抑制细菌耐药的功效。

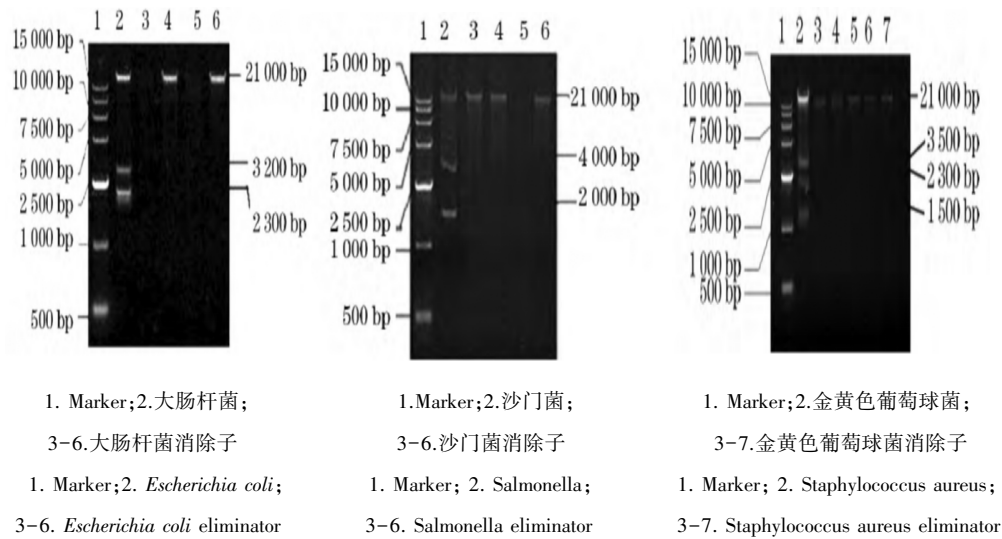


图 1 单味中药对 3 种菌株的质粒消除结果^[6]

Fig 1 Plasmid elimination results of three strains of single herb

表 1 五倍子对大肠埃希菌质粒消除结果^[18]

Tab 1 Effect of galla chinensis on *Escherichia coli* plasmid elimination

消除剂	时间/h	浓度/(mg · mL ⁻¹)	挑取菌落数	消除质粒的菌落数			消除率/%
				AMP	TC	AMP+TC	
五倍子	24	12.5	1000	6	20	10	3.6 *
	48			9	25	14	4.8 *
空白对照组	24	0	1000	1	2	0	0.4
	48			1	3	1	0.5
SDS	24	0.1	1000	0	13	0	1.3 *
	48			1	19	0	2.0 *

与空白对照比较, * $P<0.05$

表 2 质粒消除前后菌株对常用抗菌药物的 MIC 值 (mgC 抗菌⁻¹)^[18]

Tab 2 MIC of common antimicrobial agents before and after elimination of plasmids (mg · mL⁻¹)

菌株	氨苄西林	阿莫西林	哌拉西林	头孢他啶
质粒消除前	128	128	8	64
质粒消除后	32	32	2	16

4 中草药消除耐药质粒的机理

到目前为止,中药消除耐药质粒的作用机理尚不清楚,而选择中药作为消除剂主要依据其抑菌活性,且以清热、解毒或者清热燥湿类药物为主。国内外研究表明,败酱草、苍术、黄连、金银花、鱼腥草、黄芩、黄柏等具有直接消除细菌耐药质粒和抑制细菌耐药性的作用^[28-30]。

中药成分复杂,如生物碱、醌类化合物、鞣质等,能够对细菌产生一定的影响。其中黄连有效成分中的小檗碱,可以选择性的抑制细菌 DNA 的复制和蛋白质的合成,进而达到消除细菌耐药质粒的目的^[17];五倍子中的鞣质能够与蛋白质发生化学反应,进而导致蛋白质发生变性,最终使细菌的耐药质粒得以消除^[31];黄芩中的黄酮类的化合物能

够选择性的抑制细菌 DNA、RNA 和蛋白质的合成,最终破坏细胞壁及细胞膜的完整性,来达到消除细菌耐药质粒的目的^[32]。

陈小英^[33]认为中药可能通过影响细菌 DNA 的合成以及作用于细菌细胞膜使 DNA 复制受阻这两个途径达到消除细菌耐药质粒的目的; Miskolci C 等^[34]进一步的研究认为,消除剂能够通过和质粒 DNA 链中富含鸟嘌呤嘧啶的结构区域之间复杂作用实现消除细菌耐药质粒的目的,而这个结构区往往与质粒的正常复制有关。Zsuzsanna S 等^[35]通过试验证明薄荷醇和薄荷油都具有细菌耐药质粒消除作用,进一步推测了该物质消除作用机制可能与 SDS 相似。Beg A Z 等^[36]认为白牡丹醇提物所具有消除耐药质粒的能力与醇其主要成分白花丹素具有的潜在的杀菌效力和 DNA 的嵌入能力有关;此外,亚抑菌浓度下,白花丹素还具有抑制细菌耐药质粒复制的作用。研究显示,千里光消除大肠杆菌耐药质粒的作用机制主要是中药激发、增强了机体抵抗力和防御机能,消除肠道中菌群的耐药质粒,其中主要是为了清除细菌的耐药质粒,提高菌群对药物的敏感性,减低菌群自身的耐药性^[37-38]。刘彦晶等^[22]以 NDM-1 乙酰钙不动杆菌为试验菌株,采用黄芩的水提物醇提物为消除剂研究其对该菌耐药质粒的消除机制。结果显示黄芩的水提物和醇提物对携带 NDM-1 质粒乙酰钙不动杆菌均具有质粒消除作用,其可能的机制为黄芩有效成分中的黄芩素与 DNA 发生嵌入作用,阻止了拓扑异构酶催化 DNA 断链的再连接,进而导致核酸合成受阻,最终达到消除耐药质粒的作用。彭元丽等^[39]总结了中药对质粒 DNA 多种干预机理,如中药可以改变质粒在细胞膜上的结合位点,使质粒不能精确复制;中药使得与质粒 DNA 分配有关的蛋白质部分或完全失活,导致质粒 DNA 复制中间物大量积累,但不产生子代 DNA;中药可嵌入质粒 DNA 双链中,影响质粒复制;中药与质粒 DNA 双链结合;(5)中药可影响质粒所必需酶的合成及活性,进而使质粒的合成受到影响;(6)中药可诱导产生质粒 DNA 复制抑制剂,使得质粒的合成受阻;(7)

中药可诱导质粒 DNA 耐药基因发生变异,使其失去耐药性等,但这些机理目前尚未得到证实。

5 存在的问题

在筛选中药消除剂的研究中,最大的问题就是中药对细菌的作用机理不清楚。近年来,有关利用中草药作为消除剂消除细菌耐药质粒的研究仅仅是停留在消除效果的观察和验证这个层面上,对作用机理的相关研究却极少;此外,尽管提出了许多种可能的消除机理,但是这些作用机理并未得到进一步的证实。

中草药具有的消除细菌耐药质粒的作用大多是通过体外试验发现的,但是体外环境与体内环境相差甚大,在体内条件下中药是否也具有稳定有效的消除效果还不太清楚。少数体内质粒消除试验,虽然取得了良好的质粒消除效果,但可能会因试验过程中未使用无菌动物或者 SPF 动物而不具有较强的说服力。有关细菌耐药质粒消除机理方面的研究,仍然是未来一段时间内科研工作者研究的热点。

6 中草药对耐药质粒消除的展望

细菌耐药性的形成严重困扰着广大的科研工作者,若消除细菌的耐药质粒,便可恢复菌株对抗菌药物的敏感性。文献显示,贾爱卿等^[40]研究显示质粒消除剂不但改变了鼠伤寒沙门氏菌的耐药性,且使得该菌株的毒力明显降低,在动物机体内的存活与扩散能力明显减弱;同样,张晓红等^[41]报道显示耐药质粒消失的同时,菌株的粘附能力和致病力均减弱了。因此质粒消除剂的研究不但能治疗耐药菌株的感染、阻断其耐药性的传播,且能够减弱病原菌的致病力,对于疾病的防控极具重要的意义。

近些年国内外研究发现表明,无论是中草药、西药抗生素还是化学物质、物理方法,对细菌的耐药质粒都具有一定消除作用。但是研究发现一些化学药物和物理方法在消除细菌耐药质粒的同时,对宿主机体也会产生一定的危害,不适合应用于临床上。中草药来源广泛、价格低廉,且安全可靠,毒副作用小甚至无毒副作用等^[42-43],以其作为耐药

质粒消除剂,相比那些化学物质或物理方法要好的多。虽说中草药对耐药质粒消除的机理不清楚,但是这并不能否定中草药作为消除剂所具有的优点以及其具有的开发潜力。要想从根本上提高中药的消除率,需要深入研究中药消除耐药质粒的机理及中药的配伍使用,还可以通过中西结合以达到更好的消除效果。迄今为止,还没有一种中草药被定为某种细菌所专用的消除剂,因此需对中草药进一步的深入研究,希望能够研究出不同细菌、不同耐药基因的专用中药消除剂。

参考文献:

- [1] Lishman H, Aylin P, Alividza V, *et al.* Investigating the burden of antibiotic resistance in ethnic minority groups in high-income countries: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Systematic Reviews*, 2017,6(1):251-258.
- [2] 杨帆, 杨玉荣, 赵振升, 等. 中草药消除细菌耐药性质粒研究进展[J]. *动物医学进展*, 2013(12):160-164.
Yang F, Yang Y R, Zhao Z S, *et al.* Research Progress of Chinese herbs eliminating bacterial drug resistant plasmids[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2013(12):160-164.
- [3] 徐士廉. 携带耐药质粒细菌抗生素耐药性的动力学研究[D]. 浙江师范大学硕士毕业论文, 2015.
Xu S L. The dynamical analysis for the resistance of bacteria with resistant plasmids[D]. Master Dissertation of Zhejiang Normal University, 2015.
- [4] Lyon B R, May J W, Skurray R A. Analysis of plasmids in nosocomial strains of multiple-antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1983, 23(6):817-826.
- [5] Bongiorno D, Mongelli G, Stefani S, *et al.* The burden of rifampicin- and methicillin-resistant staphylococcus aureus in Italy[J]. *Microbial Drug Resistance*, 2017,2(9):1-7.
- [6] 杨奇, 舒刚, 马驰, 等. 单味中药对 3 种细菌 R 质粒消除作用的研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2014(19):154-157.
Yang Q, Shu G, Ma C, *et al.* Study on elimination of three R-plasmids by Single Herbs[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2014(19):154-157.
- [7] 陈晴, 谢鲲鹏, 云宝仪, 等. 黄柏等中草药对 MRSA 的抑菌作用及其对质粒的消除作用[J]. *微生物学杂志*, 2013,33(3):54-57.
Chen Q, Xie K P, YUN B Y, *et al.* Inhibition and plasmid elimination effect of cortex *Phellodendron Chinensis* and other Chinese herbal medicines on MRSA[J]. *Journal of Microbiology*, 2013,33(3):54-57.
- [8] 马驰. 不同中药对 3 种细菌耐药质粒的消除作用研究[D]. 四川农业大学硕士学位论文, 2011.
MA C. Study on R-plasmid curing effect of different traditional Chinese medicine to three kinds of bacteria[D]. Master Dissertation of Sichuan agriculture University, 2011.
- [9] 朱力军. 动物大肠杆菌耐药性的变化趋势[J]. *中国兽药杂志*, 2001,35(2):16-18.
Zhu L J. Changes of antimicrobial resistance of *E. coli*[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2001,35(2):16-18.
- [10] 潘志明, 焦新安, 刘文博, 等. 鸡白痢沙门氏菌耐药性的监测研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2002,33(4):377-383.
Pan Z M, Jiao X A, LIU W B, *et al.* The surveillance for the antimicrobial resistance of *Salmonella Pullorum*[J]. *Acta Veterinariae Zootechnica Sinica*, 2002,33(4):377-383.
- [11] Guan X, Xue X, Liu Y, *et al.* Plasmid-mediated quinolone resistance-current knowledge and future perspectives[J]. *The Journal of international medical research*, 2013,41(1):20-30.
- [12] Ismail R, Allaudin Z N, Lila M A. Scaling-up recombinant plasmid DNA for clinical trial: current concern, solution and status. [J]. *Vaccine*, 2012,30(41):5914-5920.
- [13] 李德喜, 刘建华, 张素梅, 等. 猪源大肠杆菌质粒和染色体介导的喹诺酮类药的耐药机制[J]. *中国兽医学报*, 2011,31(9):1262-1265.
Li D X, Liu J H, Zhang S M, *et al.* Mechanism of plasmid and chromosome mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* isolated from pigs[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2011,31(9):1262-1265.
- [14] 严悦, 余丛, 张义正, 等. 大熊猫肠道抗生素耐药菌质粒的研究[J]. *四川大学学报(自然科学版)*, 2012,49(3):687-692.
Yan Y, Yu C, Zhang Y Z, *et al.* Study on the plasmids of antibiotic-resistance bacteria in intestine of giant pandas[J]. *Journal of the Sichuan University(Natural Science Edition)*, 2012,49(3):687-692.
- [15] 张传津, 都业良, 彭媛芳, 等. 6 种中药提取物消除大肠杆菌耐药性的研究[J]. *山东畜牧兽医*, 2012(7):8-10.
Zhang C J, Du Y L, Peng Y F, *et al.* Study on elimination of drug resistance of *E. coli* with six herbal extracts[J]. *Shandong Animal Husbandry Veterinary*, 2012(7):8-10.
- [16] 阳艳林, 刘雅红, 薛国聪. 大肠埃希菌耐药质粒消除剂研究进展[J]. *动物医学进展*, 2009,30(1):89-92.
Yang Y L, Liu Y H, XUE G C. Progress on elimination agent of drug-resistance plasmid of *Escherichia coli*[J]. *Progress in Veter-*

- inary Medicine, 2009,30(1):89-92.
- [17] 陈群, 陈南菊, 王胜春. 黄连对大肠杆菌 R 质粒消除作用的实验研究[J]. 广东医科大学学报, 1998(z1):1-3.
- Chen Q, Chen N J, Wang S C. Experimental study on elimination of *Escherichia coli* R plasmid by Coptidis Rhizoma [J]. Academic Journal of Guangdong Medical University, 1998(z1):1-3.
- [18] 汪晶, 汪辉. 五倍子对产超广谱-内酰胺酶的大肠埃希菌的体外抗菌和质粒消除作用[J]. 南京中医药大学学报, 2015(6):564-566.
- Wang J, Wang H. Antibacterial activity in vitro and plasmid elimination of *Galla chinensis* on *Escherichia coli* producing extended spectrum beta-lactamase [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2015(6):564-566.
- [19] 张文平, 曹镐禄, 张文书, 等. 千里光水浸液对大肠埃希菌 R 质粒的消除作用[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12):2929-2930.
- Zhang W P, Cao G L, Zhang W S, et al. Elimination effect of *senecio scandens* Buch-Ham liquid extract on R plasmid of *Escherichia coli* [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2007, 18(12):2929-2930.
- [20] 苗强, 肖洋, 何中勤. 白头翁提取液对铜绿假单胞菌 R 质粒的消除作用[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4):258-259.
- Miao Q, Xiao Y, He Z Q. Elimination effect of radix *pulsatillae* liquid extract on R plasmid in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2006, 17(4):258-259.
- [21] 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. Location of resistance gene and elimination of antibiotic plasmids from *Escherichia coli* [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2000, 20(6):561-564.
- [22] 刘彦晶, 张雅洁, 纪雪, 等. 中药黄芩对 NDM-1 乙酸钙不动杆菌的抑菌及质粒消除的研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(12):1018-1022.
- Liu Y J, Zhang Y J, Ji X, et al. Antibacterial and NDM-1 plasmid elimination effects of Radix *Scutellariae* Baicalensis on *Acinetobacter calcoaceticus* [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2017, 52(12):1018-1022.
- [23] 邱进杰, 罗艳秋. 细菌耐药质粒消除剂研究进展[J]. 家禽科学, 2009(4):39-42.
- Qiu J J, Luo Y Q. Advances in research on bacterial drug resistant plasmid elimination [J]. Poultry Science, 2009(4):39-42.
- [24] 金泽明, 曹乾大. 中药复方对猪场大肠杆菌菌的治疗效果及对耐药质粒的消除作用[J]. 当代畜禽养殖业, 2016(3):4-5.
- Jin Z M, Cao Q D. Therapeutic effect of compound Chinese herbs on *E. coli* disease in pig farms and elimination of drug resistant plasmids [J]. Modern Livestock and Poultry Breeding Industry, 2016(3):4-5.
- [25] 肖潇, 李英伦, 杨锐. 复方蒲公英对金黄色葡萄球菌耐药质粒的体外消除试验[J]. 中国兽医科学, 2010(3):307-311.
- Xiao A, Li Y L, Yang R. Elimination test in vitro of complex prescription dandelion's injection on antibiotic-resistant plasmid of *Staphylococcus aureus* [J]. Chinese Veterinary Science, 2010(3):307-311.
- [26] 项裕财. 大蒜芦荟液消除 R 质粒的实验研究[J]. 皖南医学院学报, 2011, 30(6):447-449.
- Xiang Y C. Experimental study of garlic mixture with aloe vera on R-plasmid elimination [J]. Journal of Wannan Medical College, 2011, 30(6):447-449.
- [27] 康梅, 陈知行, 许秀成, 等. 三黄片对大肠杆菌耐药质粒消除作用的研究[J]. 华西药学杂志, 1999, 14(6):406-408.
- Kang M, Chen Z X, Xu X C, et al. Study on plasmid elimination of san huang tablets to nosocomial *E. coli* [J]. West China Journal of pharmaceutical sciences, 1999, 14(6):406-408.
- [28] Jie W, Zhu J H, Zhang B, et al. Screening of traditional Chinese medicine that can reverse bacterial drug resistance [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2014, 49(21):1892-1896.
- [29] Jia A Q, Liu W H, Guo A Z, et al. Characterization of *Salmonella typhimurium* multidrug resistance and the reversal of antimicrobial resistance [J]. Acta Microbiologica Sinica, 2006, 46(5):789-795.
- [30] Long Z H, Yang Z C, Yang X S. Study on synergistic activity of three groups of traditional Chinese medicines against drug-resistant strains of bacterias [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2007, 42(2):104-107.
- [31] 郑丽莎. 罗布麻纤维抗菌性能及机理研究[D]. 青岛大学硕士学位论文, 2004.
- Zheng L S. Study on antibacterial performance and mechanism of apocynum fiber [D]. master Dissertation of Qingdao University, 2004.
- [32] 李叶, 唐浩国, 刘建学. 黄酮类化合物抑菌作用的研究进展[J]. 农产品加工(学刊), 2008, 2008(12):53-55.
- Li Y, Tang H G, Liu J X. The advance in antibacterial properties research of flavonoids [J]. Academic Periodical of Farm Products Processing, 2008, 2008(12):53-55.
- [33] 陈小英. 大黄素对金黄色葡萄球菌抗生素耐药质粒的消除作用[J]. 南京药学院学报, 1985, 16(2):48-52.
- Chen X Y. Elimination of antibiotic resistant plasmids in staphy-

- lococcus aureus[J]. Journal of Nanjing College Pharmacy, 1985, 16(2):48-52.
- [34] Miskolci C, Labádi I, Kurihara T, *et al.* Guanine-cytosine rich regions of plasmid DNA can be the target in anti-plasmid effect of phenothiazines[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2000, 14(3):243-247.
- [35] Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils[J]. Fitoterapia, 2006, 77(4):279-285.
- [36] Beg A Z, Ahmad I. Effect of Plumbago zeylanica extract and certain curing agents on multidrug resistant bacteria of clinical origin[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2000, 16(8-9):841-844.
- [37] 李 娟, 李晓东, 杨丽霞, 等. 单味中药体外抑菌活性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11):283-286.
- Li j, Li X D, Yang L X, *et al.* Experimental research of single herb Medicine in vitro antibacterial activity[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(11):283-286.
- [38] 许 伟, 邵志伟, 李小东, 等. 黄芩等 10 种中药对大肠埃希菌的体外抑菌试验观察[J]. 安徽医药, 2013, 17(5):846-848.
- Xu w, Shao z w, Li x d, *et al.* Experiment observation of 10 kinds of Chinese traditional medicine on in vitro bacteriostasis of *Escherichia coli*[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2013, 17(5):846-848.
- [39] 彭元丽, 邹 坤, 陈国华. 中药消除大肠杆菌耐药质粒研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1):139-140.
- Peng Y L, Zou K, Chen G H. Elimination of *E.coli* resistant plasmids by Chinese herbs[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2009, 20(1):139-140.
- [40] 贾爱卿, 刘维红, 郭爱珍, 等. 一株猪源鼠伤寒沙门氏菌的耐药性鉴定及其消除[J]. 微生物学报, 2006, 46(5):789-795.
- Jia A Q, Liu W H, Guo A Z, *et al.* Characterization of *Salmonella typhimurium* multidrug resistance and the reversal of antimicrobial resistance[J]. Acta microbiologica Sinica, 2006, 46(5):789-795.
- [41] 张晓红. 铜绿假单胞菌普通菌毛与耐药性 R 质粒关系的探讨[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2005, 17(2):80-81.
- Zhang X H. Relationship between *Pseudomonas aeruginosa* common pilus and drug resistance R plasmid[J]. Journal of Henan Medical College for and Worker, 2005, 17(2):80-81.
- [42] 付国兵, 张丽明. 中草药在畜产品质量安全生产中的运用[J]. 中国畜牧业, 2012(8):89-90.
- Fu G B, Zhang L M. Application of Chinese herbal medicine in quality and safety production of livestock products[J]. China Animal Industry, 2012(8):89-90.
- [43] 江晓丽. 中草药添加剂在畜禽生产中的应用[J]. 畜禽业, 2008(4):24-26.
- Jiang X L. Application of Chinese herbal additives in livestock and poultry production[J]. Livestock and Poultry Industry, 2008(4):24-26.

(编辑:陈 希)