

南药猴耳环作为抗生素佐剂的研究进展*

刘翀, 王永刚, 李沛波, 彭维, 苏薇薇

(中山大学生命科学学院/广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心/
广东省热带亚热带植物资源重点实验室, 广东 广州 510275)

摘要: 本研究团队近年来致力于传统中药新功能开发, 从多种中药中筛选出一种具有显著抗生素增效作用的岭南传统中药——猴耳环 (*Pithecellobium clypearia*), 其有作为抗生素佐剂的潜力。本文从细菌抗生素耐药现状分析、抗生素佐剂的研究进展以及猴耳环作为抗生素佐剂的研究进展这三个方面, 结合本团队的研究成果, 对猴耳环作为抗生素佐剂的现状作综述, 以期对相关研究提供参考。

关键词: 抗生素多重耐药; 抗生素佐剂; 猴耳环 (*Pithecellobium clypearia*); 协同增效

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2020) 04-0001-06

Research progress on *Pithecellobium clypearia* as antibiotic adjuvants

LIU Chong, WANG Yonggang, LI Peibo, PENG Wei, SU Weiwei

(Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of Post-marketed TCM, Guangdong Key Laboratory of Plant Resources, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: In recent years, our team has been committed to the research of new functions of traditional Chinese medicine, and systematically screened Chinese medicines and identified *Pithecellobium clypearia* with significant antibiotic synergistic effect, which has the potential to be used as an antibiotic adjuvant. In this review, we summarized the current situation of bacterial antibiotic resistance, the research progress of antibiotic adjuvant, and the research progress of *Pithecellobium clypearia* as antibiotic adjuvant to provide the reference for the further investigation and development of this herbal plant.

Key words: multiple antibiotic resistance; antibiotic adjuvant; *Pithecellobium clypearia*; synergistic effect

纵观人类疾病的发展史, 感染性疾病占据了人类流行病的很大一部分^[1]。1675年, 列文·虎克 (Leeuwenhoek)^[2]首次对细菌形态和结构进行

观察研究, 此后, 细菌被确定为传染性疾病的传染源之一。青霉素的发现标志着抗生素时代的开始^[3], 感染性疾病开始得到了有效治疗。然而,

* 收稿日期: 2020-04-13

基金项目: 中山大学成果转化项目 (33000-71011065)

作者简介: 刘翀 (1988年生), 男; 研究方向: 创新药物研制; E-mail: lclchong@hotmail.com

通信作者: 苏薇薇 (1959年生), 女; 研究方向: 创新药物研制、中药上市后再评价及中药国际化;

E-mail: lssww@126.com

苏薇薇: 中山大学生命科学学院教授、博士生导师; 广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心主任; 主要研究领域为创新药物研制、中药上市后再评价及中药国际化; 发表论文390余篇 (其中SCI收录118篇); 出版专著8部 (第一著者); 获得中国发明专利授权75件, 国际专利授权7件。现担任世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会副会长, 广东省中医药学会网络药理学专业委员会主任委员。

抗生素的广泛使用导致了细菌耐药问题的出现。1961年,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的发现标志着细菌耐药时代的到来^[4]。新抗生素的开发和应用不可避免带来细菌耐药性的产生^[5-6],细菌耐药情况日益严重,逐渐引起广泛的关注。

抗生素佐剂是指自身抗菌作用较弱,但联用抗生素能增强抗生素抑菌作用的物质^[7-9]。抗生素佐剂能有效降低抗生素选择压力,是解决细菌耐药的新手段。本团队致力于中药现代化研究,从多种中药中筛选出一种具有显著抗生素佐剂作用特点的传统中药猴耳环。本文从细菌抗生素耐药现状分析、抗生素佐剂的研究进展以及猴耳环作为抗生素佐剂的研究进展三个方面,对抗生素佐剂解决细菌耐药问题及猴耳环作为佐剂抗耐药菌国内外最新研究状况进行综述。

1 细菌抗生素耐药现状分析

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)的出现为细菌防治敲响了警钟^[10],此后产ESBLs的肠科杆菌^[11]、万古霉素中介细菌^[12]等多种细菌在短时间内相继被发现,细菌抗生素耐药问题引起了广泛的关注。

根据中国CHINET公布的2018年的数据显示^[13],全国范围内临床分离的金黄色葡萄球菌中MRSA、大肠杆菌和肺炎克雷伯菌对抗生素的耐药率均达到20%以上。世界范围内结核分枝杆菌的抗生素耐药率达到30%以上,其中亚洲地区的结核分枝杆菌对抗生素耐药率更是高达70%^[14]。可见,抗生素耐药情况已日趋严重,抗生素面临着更大的选择压力。除了临床治疗中细菌耐药性日益严重,正常的生产和生活中也存在严重的细菌耐药问题。在动物养殖产业中,亚剂量抗生素被滥用于现代密集型养殖业。据统计,2015年我国用于养殖业的抗生素达到了9万7千多t^[15],养殖场中长期使用亚抑菌剂量的抗生素作为提高产量的手段,导致了细菌抗生素耐药问题的加剧。

新抗生素的开发被认为是解决细菌抗生素耐药性问题的主要途径。但是,回顾抗生素发展历程,细菌耐药的产生速度远快于新抗生素开发的速度。相比于一种新抗生素从被发现到正式应用所需的数十年甚至数十年时间,细菌对这种新抗生素耐药的出现仅需短短几年时间^[16]。此外,新抗生素开发还需投入巨大的研发成本。近年来,

新抗生素的数量总体仍然呈下降趋势,在1987年至2017年之间,没有一种新种类的抗生素问世^[17]。在新抗生素开发极度缺乏的情况下,有效利用现有的药物重新恢复临床使用的抗生素的敏感性,降低抗生素的选择压力,成为解决细菌耐药问题的新思路。抗生素佐剂的研发能有效弥补新抗生素开发难度极大这一短板,有望解决细菌抗生素耐药日益严重的问题^[18]。

2 抗生素佐剂研究进展

抗生素佐剂又被称为“耐药性爆破者”或“抗生素增效剂”^[19-22]。抗生素佐剂与抗生素联合用药时能降低现有抗生素的选择压力。当前,抗生素佐剂的研究主要集中于 β -内酰胺酶抑制剂及细菌外排泵抑制剂等方面^[23-26]。

当前,关于化学药物作为抗生素佐剂的研究报道较多。然而,化学药物作为抗生素佐剂研究仍有许多问题亟待解决。首先,化学药物结构单一,逆转耐药细菌的单一耐药性,但是,细菌耐药菌株一般表现为多重耐药性,解决耐药菌株的单一耐药性并不能有效解决细菌抗生素耐药问题;其次,化药抗生素佐剂作为单一结构化合物,持续处理也有诱导细菌产生耐药的风险。

中药具有多靶点、多成分共同作用的特点,能有效弥补化学药物抗生素佐剂的缺点和不足,本研究团队通过对多种传统中药作为抗生素佐剂潜力综合评价,筛选出一种具有显著抗生素佐剂特点的岭南传统中药——猴耳环,它具有长期的临床应用历史,有望作为抗生素佐剂以应对日趋严重的细菌耐药问题。

3 猴耳环作为抗生素佐剂研究进展

猴耳环是一种传统的岭南中药,具有清热解毒、凉血消肿、止泻等功效,临床上主要用于上呼吸道感染、急性咽喉炎、急性扁桃体炎、急性胃肠炎。猴耳环属植物具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎^[27]、抗过敏^[28]以及抑制血管生成和抗氧化等多种生物活性^[29]。本研究团队对猴耳环抗耐药菌作用进行了深入研究,系统、全面地考察了猴耳环作为抗生素佐剂抗耐药菌的作用效果,研究结果表明猴耳环提取物有作为抗生素佐剂临床应用的潜力。故结合本研究团队研究进展及其他研究报告,对猴耳环作为抗生素佐剂研究进展进行总结。

3.1 猴耳环化学物质基础研究

现有文献报道了从猴耳环植物中分离鉴定出的大量化合物^[30-31], 包括儿茶素、没食子酸、没食子酸甲酯、没食子酸乙酯^[32]、表没食子儿茶素没食子酸酯^[33]及羽扇豆醇等^[34-35]。本研究团队通过高分辨UFLC-Q-TOF-MS/MS技术, 通过对照品验证和数据库比对, 从猴耳环及其提取物中鉴定出数十种化合物, 主要包括黄酮类化合物和有机酸类化合物, 为阐明猴耳环提取物的化学物质基础和质量控制提供参考。研究结果表明, 猴耳环中含有多种已被报道具有显著的抗菌活性和抗生素增效作用的化合物, 如, Qin等^[36]的研究发现儿茶素和表儿茶素没食子酸能显著降低苯唑西林对MRSA的最低抑菌浓度; Hu等^[37]研究发现表没食子儿茶素没食子酸酯单用对MRSA的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为100 μg/mL, 与氨苄西林和舒巴坦联合抗MRSA时, 氨苄西林和舒巴坦对MRSA的MIC₉₀由8 μg/mL降到4 μg/mL, 起到联合增效作用。综上所述, 猴耳环有作为抗生素佐剂的潜力。

3.2 猴耳环抗耐药菌作用及其机制研究

Kumar等^[38]研究了猴耳环提取物对多种敏感细菌和真菌的抑菌活性, 其中包括5种革兰氏阳性菌、7种革兰氏阴性菌及8种真菌。本团队的研究着重考察猴耳环提取物对耐药菌的抑菌作用, 研究结果表明猴耳环对临床常见的耐药大肠杆菌、耐药肺炎克雷伯菌、MRSA、多重耐药的铜绿假单胞菌和多重耐药的鲍曼不动杆菌均有一定的抑菌能力^[39], 猴耳环提取物对MRSA抑菌效果最强, 对100株临床分离的MRSA菌株MIC₉₀为200 μg/mL, 与其他中药相比具有显著的抑菌活性。除在体外研究中证明猴耳环提取物有抑菌作用外, 本研究团队还通过动物整体实验考察了猴耳环提取物对耐药菌引起的感染性疾病治疗效果, 从感染部位载菌量、炎性因子等方面综合研究了猴耳环提取物对感染性疾病的治疗效果, 研究结果表明, 猴耳环提取物对MRSA诱导的小鼠肺炎有显著的治疗效果。上述研究结果提示猴耳环对临床常见的敏感菌以及耐药菌具有广谱的抑菌活性并对耐药菌引起的疾病有显著的治疗效果。

尽管猴耳环单用的抑菌活性弱于抗生素, 但是, 本研究团队的研究结果表明猴耳环联用抗生素对抗生素有显著的增效作用。研究结果表明, 猴耳环提取物对左氧氟沙星等抗生素抗产ESBLs的

大肠杆菌的抑菌活性有显著的增效作用, 既能增强产酶耐药大肠杆菌对左氧氟沙星的敏感性^[40], 又能增强亚胺培南、多粘菌素B、头孢他啶、左氧氟沙星等多种不同类型抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌的抑菌活性, 还能显著增强红霉素、左氧氟沙星和头孢曲松钠抗MRSA的抑菌活性^[41], 也能增强亚胺培南、头孢哌酮、左氧氟沙星等多种不同类型抗生素对多重耐药鲍曼不动杆菌的抑菌活性^[42]。上述研究结果表明猴耳环及其提取物能显著增强多种抗生素对临床常见耐药菌的抑菌活性, 使多种抗生素的最低抑菌浓度下降50%以上, 有效增强了抗生素药效, 减少抗生素的用量。

目前, 对抗生素佐剂的研究集中于佐剂对抗生素抑菌活性的增效作用, 很少考察抗生素佐剂对细菌耐药性的逆转作用。为了进一步评价猴耳环提取物作为抗生素佐剂的潜力, 本研究团队通过药物体外持续给药实验, 考察猴耳环和多种抗生素持续处理对细菌耐药性的影响。研究结果表明, 低浓度抗生素连续处理7~14 d会导致敏感金黄色葡萄球菌和耐药金黄色葡萄球菌的抗生素耐药性增强; 而猴耳环提取物联用抗生素持续给药能有效抑制低浓度抗生素诱导的敏感金黄色葡萄球菌耐药性的增强, 还能显著降低耐药金黄色葡萄球菌对多种抗生素的耐药性^[43]。抗生素的治疗过程是一个持续的过程, 细菌耐药性也在抗生素持续用药的过程中逐渐产生, 开发降低抗生素诱导细菌耐药的药物具有重要意义。猴耳环提取物联用抗生素持续给药时, 能有效抑制细菌耐药性的产生, 并且能逆转耐药菌对多种抗生素的耐药性。

尽管现有研究报道了许多中药对耐药菌的抑菌作用^[44-46], 但是对中药抗耐药菌作用机制研究很少, 成为制约中药抗耐药菌研发的关键原因之一。本研究团队对猴耳环抗耐药菌的作用机制开展了研究。使用MRSA临床分离菌株为模式菌株, 利用透射电子显微镜观察和Western blot技术, 研究猴耳环提取物对细胞壁结构的影响, 并且深入研究猴耳环提取物对青霉素结合蛋白2a (penicillin binding protein 2a, PBP2a) 蛋白通路的影响, 研究结果表明, 猴耳环提取物能抑制MRSA的PBP2a蛋白表达, 逆转MRSA对β-内酰胺类抗生素的耐药性; 本研究还通过溴化乙锭底物积蓄模型和PCR技术, 研究了猴耳环提取物对细菌抗生素特异性外排泵功能影响, 结果表明, 猴耳环提取物能影响norA外排泵供能体系, 抑制药物细菌外

排泵供能,减少药物外排,增强抗生素抑菌活性,逆转 MRSA 细菌的多重耐药性^[47]。上述结果提示,猴耳环提取物能通过多种逆转耐药的机制有效解决细菌对抗生素的多重耐药。

综上所述,猴耳环及其提取物有显著的抗生素增效作用,与化学药物抗生素佐剂相比,猴耳环具有诸多优势。首先,猴耳环提取物对多种不同类型的抗生素有增效作用,能增强 β -内酰胺类、碳青霉烯类和喹诺酮类等多种抗生素的抗耐药菌活性;其次,抗生素或单一结构的化学药物的持续用药能诱导细菌耐药性增强,猴耳环提取物的持续用药并不会增强细菌的耐药性,还能抑制和逆转细菌的耐药性;最后,猴耳环提取物能通过多种逆转耐药的方式共同作用,有效降低了细菌多重耐药性。

4 结语与展望

目前抗生素佐剂研发和临床应用尚处于发轫阶段,仅有 β -内酰胺酶抑制剂应用于临床抗耐药菌感染的治疗,其他种类抗生素佐剂均处于临床甚至实验室的研究阶段。

中药作为抗生素佐剂具有抗生素增效范围广及不易产生细菌耐药的诸多优势,逐渐引起了学界的广泛关注,为解决细菌耐药问题提供了新思路。中国传统医学讲究整体观,强调人与自然相互协调,重视调整外界与机体双方的联系,从而针对疾病发展的不同进程采用不同的治疗手段^[48]。感染性疾病是致病微生物与机体相互作用的过程,

其中也包括造成机体免疫功能的失调和导致脏器病理组织的损伤。在感染性疾病的康复期,人体脏器损伤仍然存在,但抗生素在这个阶段对这些损伤没有明显的修复效果,故中药在感染性疾病的康复期调理中更加能显示出它独特的优势。猴耳环及其提取物具有多成分、多途径、多环节、多靶点的优势,除能直接起增效抑菌作用之外,还能够从整体上提高机体免疫状态、减轻疾病对机体的损害,在抗感染疾病的治疗过程中,不容易使细菌出现耐药并且避免菌群失调等情况^[49-50],从而起到标本兼治的作用。因此,将猴耳环及其提取物开发成抗生素佐剂具有广阔的前景。

尽管多项研究表明中药有良好的作为抗生素佐剂的潜力,我们不能忽视中药在该领域研究存在的不足。由于中药成分复杂,现有的报道多侧重于混合物给药的药效研究,至于为何选择混合物作为研究载体并没有进行充分的实验论证而且缺乏足够的支撑。此外现有的研究对中药抑制耐药菌的作用靶点、作用机制研究很少。同时,虽然很多体外实验证明多种中药对耐药菌有显著的抑菌活性,但是体外实验并不能完全代替整体动物实验,需要体内试验进一步提供实验支持。本研究团队利用体外模型和整体动物模型全面评价了猴耳环抗耐药菌感染的药效,并且对其作用机制进行了研究。但是,由于猴耳环提取物成分复杂,各成分与作用机制的相关性暂未明确,有待深入研究。

参考文献:

- [1] TROUILLER P, OLLIARO P L. Drug development output from 1975 to 1996: What proportion for tropical diseases? [J]. International Journal of Infectious Diseases, 1999, 3(2):61-63.
- [2] GARDNER P S, STANFIELD J P, WRIGHT A E, et al. Viruses, bacteria, and respiratory disease in children [J]. British Medical Journal, 1960, 1: 1077-1081.
- [3] FLEMING A. The discovery of penicillin [J]. British Medical Journal, 1944, 2(1): 792-799.
- [4] ERIKSEN K R. "Celbenin" -resistant staphylococci [J]. Ugeskrift for Laeger, 1961, 1: 384-386.
- [5] GANDRA S, CHOI J H, McELVANIA E, et al. Faropenem resistance causes in vitro cross resistance to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020: 105902.
- [6] BAYM M, LIEBERMAN T D, KELSIC E D, et al. Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes [J]. Science, 2016, 353(6304): 1147-1151.
- [7] KALAN L, WRIGHT G D. Antibiotic adjuvants: Multi-component anti-infective strategies [J]. Expert Reviews in Molecular Medicine, 2011, 13(13): e5.
- [8] GILL E E, FRANCO O L, HANCOCK R E W. Antibiotic adjuvants: diverse strategies for controlling drug-resistant pathogens [J]. Chemical Biology & Drug Design, 2015, 85(1): 56-78.
- [9] ABREU A C, COQUEIRO A, SULTAN A R, et al. Looking to nature for a new concept in antimicrobial treatments: isoflavonoids from *Cytisus striatus* as antibiotic adjuvants against MRSA [J]. Science Reports,

- 2017, 7(1): 3777-3781.
- [10] ENRIGHT M C, ROBINSON D A, RANDLE G, et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(11): 7687-7692.
- [11] PEREZ F, ENDIMIANI A, HUJER K M, et al. The continuing challenge of ESBLs [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, 7(5): 459-469.
- [12] GOLDRICK B. First reported case of VRSA in the United States: An alarming development in microbial resistance [J]. *American Journal of Nursing*, 2002, 102(11): 17-18.
- [13] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China: report from the CHINET Surveillance Program, 2017 [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2018, 18(3): 241-251.
- [14] CHURCHYARD G J, SWINDELLS S. Controlling latent TB tuberculosis infection in high-burden countries: A neglected strategy to end TB [J]. *PLoS Medicine*, 2019, 16(4): e1002787.
- [15] 岳磊, 牛晋国, 吉涛, 等. 饲用抗生素在畜禽养殖中的问题与对策分析 [J]. *中国猪业*, 2018, 7(1): 29-31.
YUE L, NIU J G, JI T, et al. Problems and countermeasures of feeding antibiotics in livestock and poultry breeding [J]. *China Swine Industry*, 2018, 7(1): 29-31.
- [16] BONDI A, DIETZ C C. Production of penicillinase by bacteria [J]. *Experimental Biology & Medicine*, 1944, 56(2): 132-134.
- [17] DURAND G A, RAOULT D, DUBOURG G. Antibiotic discovery: History, methods and perspectives [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019, 53(4): 371-382.
- [18] BROCHADO A R, TELZEROW A, BOBONIS J, et al. Species-specific activity of antibacterial drug combinations [J]. *Nature*, 2018, 559: 259-263.
- [19] KAREN B. Investigational agents for the treatment of gram-negative bacterial infections: a reality check [J]. *American Chemical Society Infectious Diseases*, 2015, 1(11): 509-511.
- [20] DAVID B. Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2015, 14(12): 821-825.
- [21] GONZÁLEZ-BELLO C. Antibiotic adjuvants - A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(18): 4221-4228.
- [22] CHAKRADHAR S. What's old is new: Reconfiguring known antibiotics to fight drug resistance [J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(11): 1197-1199.
- [23] KING A M, KING D T, FRENCH S, et al. Structural and kinetic characterization of diazabicyclooctanes as dual inhibitors of both serine- β -lactamases and penicillin-binding proteins [J]. *ACS Chemical Biology*, 2016, 11(4): 864-868.
- [24] LAGACÉWIENS P, WALKTY A, KARLOWSKY J A. Ceftazidime - avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections [J]. *Core Evidence*, 2014, 1(9): 13-25.
- [25] COLEMAN K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- β -lactam β -lactamase inhibitors [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, 14(5): 550-555.
- [26] SCHWEIZER, P H. Understanding efflux in gram-negative bacteria: opportunities for drug discovery [J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2012, 7(7): 633-642.
- [27] LOU L L, LI L G, et al. 3, 3'-Neolignans from *Pithecellobium clypearia* Benth and their anti-inflammatory activity [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112: 16-21.
- [28] BAO L, YAO X, XU J, et al. Effects of *Pithecellobium clypearia* Benth extract and its main components on inflammation and allergy [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(6): 349-353.
- [29] MUSLIM N, NASSAR Z D, AISHA A F. Antiangiogenesis and antioxidant activity of ethanol extracts of *Pithecellobium jiringa* [J]. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, 2012, 12(1): 210-213.
- [30] XIE C Y, LIN L W. Study on the chemical constituents of *Pithecellobium clypearia* [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2011, 34(7): 1060-1062.
- [31] CHEN Y. Isolation and identification of chemical constituents from *Pithecellobium clypearia* Benth [J]. *Applied & Environmental Microbiology*, 2015, 64(9): 3175-3178.
- [32] GUO X Y, WANG N L, BAO L, et al. Chemical constituents from *Pithecellobium clypearia* and their effects on T lymphocytes proliferation [J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2007, 16(3): 208-213.
- [33] LIU C, HUANG H, ZHOU Q, et al. Antibacterial and antibiotic synergistic activities of the extract from *Pithecellobium clypearia* against clinically important multi-drug-resistant gram-negative bacteria [J]. *European*

- Journal of Integrative Medicine, 2019, 32: 100999.
- [34] 苏妙贤, 唐之岳, 黄伟欢, 等. 猴耳环化学成分研究 [J]. 中药材, 2009, 32(5): 705-707.
SU M X, TANG Z Y, HUANG W H, et al. Studies on the chemical constituents of *Pithecellobium clypearia* [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2009, 32(5): 705-707.
- [35] 谢春英, 林乐维. 猴耳环化学成分研究 [J]. 中药材, 2011, 33(7): 1060-1062.
XIE C Y, LIN L W. Study on the chemical constituents of *Pithecellobium clypearia* [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2011, 33(7): 1060-1062.
- [36] QIN R, XIAO K, LI B, et al. The combination of catechin and epicatechin gallate from *Fructus crataegi* potentiates beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) *in vitro* and *in vivo* [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14(1): 1802-1821.
- [37] HU Z Q, ZHAO W H, YUKIHIKO H, et al. Epigallocatechin gallate synergy with ampicillin/sulbactam against 28 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of Antimicrobial Chemother, 2001, 48(3): 361-364.
- [38] KUMAR M, NEHRA K, DUHAN J. Phytochemical analysis and antimicrobial efficacy of leaf extracts of *Pithecellobium dulce* [J]. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2013, 6(1): 70-76.
- [39] SU W W, LIU C, ZHOU Q, et al. Method of Chinese herbal medicine extract used for treating multiple diseases caused by drug resistant bacteria infection [P]. U. S Patent Application 15/920,480.
- [40] 苏薇薇, 刘翀, 周倩, 等. 猴耳环提取物在制备抗产超广谱 β -内酰胺酶大肠杆菌药物中的应用: CN105998153B [P]. 2016-05-10.
SU W W, LIU C, ZHOU Q, et al. Application of *Pithecellobium clypearia* in drug development against ESBLs *Escherichia coli*: CN105998153B [P]. 2016-05-10.
- [41] 王永刚, 刘博宇, 苏薇薇, 等. 猴耳环提取物及其在制备抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌药物中的应用: CN103385912A [P]. 2013-07-24.
WANG Y G, LIU B Y, SU W W, et al. Application of *Pithecellobium clypearia* in drug development against MRSA: CN103385912A [P]. 2013-07-24.
- [42] 李沛波, 周倩, 刘翀, 等. 猴耳环提取物在制备抗多重耐药鲍曼不动杆菌药物中的应用: CN105816511B [P]. 2016-05-10.
LI P B, ZHOU Q, LIU C, et al. Application of *Pithecellobium clypearia* in drug development against multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii*: CN105816511B [P]. 2016-05-10.
- [43] 刘翀. S20b作为抗生素佐剂持续给药抗耐药菌药效及机制研究 [D]. 广州: 中山大学, 2019.
LIU C. Antibacterial activity and mechanism of S20b as antibiotics adjuvant with continuous treatment against drug resistance pathogens [D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University, 2019.
- [44] CHACÓN O, FORNO N, LAPIERRE L, et al. Effect of *Aloe barbadensis* Miller (Aloe vera) associated with beta-lactam antibiotics on the occurrence of resistance in strains of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus uberis* [J]. European Journal of Integrative Medicine, 2019, 32: 100996.
- [45] SOLTANI M, LYMBERY A, SONG S K, et al. Adjuvant effects of medicinal herbs and probiotics for fish vaccines [J]. Reviews in Aquaculture, 2019, 11(4): 1325-1341.
- [46] HACIOGLU M, DOSLER S, TAN A S B, et al. Antimicrobial activities of widely consumed herbal teas, alone or in combination with antibiotics: an *in vitro* study [J]. Peer J, 2017, 5: e3467.
- [47] LIU C, HUANG H, ZHOU Q, et al. *Pithecellobium clypearia* extract enriched in gallic acid and luteolin has antibacterial activity against MRSA and reduces resistance to erythromycin, ceftriaxone sodium and levofloxacin [J]. Journal of Applied Microbiology, 2020. doi.org/10.1111/jam.14668.
- [48] 吴整军. 中医药抗感染治疗的探讨 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(11): 1296-1297.
WU Z J. Anti-infective treatment with Chinese traditional medicine [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2004, 14(11): 1296-1297.
- [49] 王秀莲. 中医药治疗感染病的优势与思路 [J]. 天津中医药大学学报, 2007, 26(3): 6-7.
WANG X L. Superiority and thoughts of TCM on treating infectious disease [J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2007, 26(3): 6-7.
- [50] 王秀莲. 再论中医治疗感染性疾病的优势 [J]. 天津中医药大学学报, 2011, 30(4): 3-5.
WANG X L. Re-discussing the advantage of TCM in treating infectious diseases [J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 30(4): 3-5.

(责任编辑 张冰)