

DOI:10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20252253

· 综述 ·

天然化合物与抗菌药物联用应对细菌耐药性研究进展

江 超¹, 胡 杰², 李玉娟¹, 杨志英¹

(湘南学院 1. 基础医学院; 2. 第一临床学院, 湖南 郴州 423000)

[摘 要] 细菌耐药性的出现导致抗菌药物疗效下降甚至失效, 给临床抗感染治疗带来巨大挑战, 严重威胁人类健康。因此, 应对细菌耐药性已成为全球公共卫生领域的重大挑战与研究热点。天然化合物因其来源广泛、生物活性多样, 在养殖业“减抗、替抗”的实践中已展现出重要价值。近年来, 研究发现多种天然化合物可作为抗菌药物的增效剂, 与抗菌药物联用可恢复耐药菌对药物的敏感性, 并增强其抗菌疗效。这表明, 天然化合物具有作为应对细菌耐药性新策略的潜力。本文基于细菌主要耐药机制, 综述了天然化合物与抗菌药物联合应用的协同抗菌机制, 展望了其应用前景与面临的挑战, 以期为应对细菌耐药性危机提供新的思路与策略。

[关 键 词] 细菌耐药性; 天然化合物; 抗菌药物; 联用; 机制

[中图分类号] R181.3+2 R378

Research progress on the combination of natural compounds and antimicrobial agents to cope with antimicrobial resistance of bacteria

JIANG Chao¹, HU Jie², LI Yujuan¹, YANG Zhiying¹ (1. School of Basic Medicine Sciences; 2. The First Clinical College, Xiangnan University, Chenzhou 423000, China)

[Abstract] The emergence of antimicrobial resistance (AMR) of bacteria leads to a decrease or even failure in the effectiveness of antimicrobial treatment, poses a huge challenge to clinical anti-infective treatment, and seriously threatens human life. Therefore, coping with AMR of bacteria has become a major challenge and research hot spot in the field of global public health. Due to the wide sources and diverse biological activities, natural compounds play an important role in the practice of “reduction of antimicrobial agents, replacement for antimicrobial agents, and free of antimicrobial agents” in the breeding industry. In recent years, studies have discovered that a variety of natural compounds can serve as enhancer for antimicrobial agents, and the combined use of natural compounds with antimicrobial agents can restore the antimicrobial sensitivity of antimicrobial-resistant bacteria and enhance antimicrobial effects. This indicates that natural compounds have the potential to serve as new strategies in coping with AMR of bacteria. This paper reviews the synergistic antibacterial mechanism of natural compounds combined with antimicrobial agents based on the main resistance mechanisms of bacteria, and looks forward to their application prospects and challenges, in the hope of providing new ideas and strategies for coping with the crisis of bacteria AMR.

[Key words] antimicrobial resistance of bacteria; natural compounds; antimicrobial agent; combined use; mechanism

2019 年, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将抗微生物药物耐药性列为全球公

共卫生十大威胁之一。在畜牧业低剂量预防性用药、公众用药不规范以及新型抗菌药物研发滞后等

[收稿日期] 2025-03-19

[基金项目] 湖南省自然科学基金 (2025JJ60745, 2024JJ7516); 国家级大学生创新创业训练项目 (S202310545009); 湖南省教育厅科学研究优秀青年项目 (24B0778); 生物医药产业化中试技术研发公共服务平台 (4692201)

[作者简介] 江超 (1982-), 女 (汉族), 湖南株洲人, 实验师, 主要从事细菌耐药性研究。

[通信作者] 杨志英 E-mail: zyyang16@163.com

多重因素影响下,抗微生物药物耐药性问题已逐渐演变为一场严峻的全球健康危机。中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS)2023 年度报告显示,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的检出率从 2018 年的 8.3%升至 2022 年的 21.7%。耐药菌的迅速传播与流行,给临床抗感染治疗带来了巨大挑战。目前,临床针对耐药菌感染的治疗手段十分有限,主要策略包括联合用药或老药新用。对于耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)及多重耐药铜绿假单胞菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA)引起的重症感染,常首选新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(如头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦)进行治疗;而对于耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)引起的感染,则多依赖于以多黏菌素或替加环素为基础,联合舒巴坦制剂或磷霉素的方案^[1-3]。尽管这些方案显示出一定的临床疗效,但其安全性问题以及再次诱导耐药的风险仍不容忽视。因此,面对日益严峻的细菌耐药性危机与有限的治疗选择,寻找更安全、有效的新型应对策略已刻不容缓。天然化合物是指直接来源于动物、植物、微生物或矿物,未经人工全合成的化学物质。它们通常具有来源广泛、靶点独特、药理活性多样以及不良反应较小等特点,是新药研发的重要宝库^[4]。近年来研究表明,部分天然化合物不仅自身具备抗菌活性,还可作为抗菌药物的增效剂,通过多种机制恢复耐药菌的药物敏感性,产生协同抗菌效应。这种协同作用有助于降低抗菌药物

的单药使用剂量、减少不良反应的发生风险,并延缓细菌耐药发生,使得天然化合物在应对耐药性领域展现出巨大的应用潜力。本文系统综述了细菌的主要耐药机制,以及天然化合物与抗菌药物协同作用的最新研究进展,以期天然化合物在消减细菌耐药性及其后续开发应用中提供理论参考。

1 细菌耐药机制

细菌对抗菌药物耐药性的产生是一个自然进化过程,通常可分为固有耐药(天然耐药)、获得性耐药和适应性耐药^[5]。在抗菌药物的选择压力下,细菌可通过基因突变或获取外源耐药基因(如质粒、转座子等可移动遗传元件)等途径,产生获得性耐药。这些耐药基因可通过染色体进行垂直传播,也可借助质粒、转座子等可移动遗传元件在不同菌种间进行水平基因转移,极大地加速了耐药性的播散^[6]。目前认为,细菌的主要耐药机制包括:(1)作用靶位修饰。细菌通过药物靶点的基因突变、表达修饰酶或合成替代性靶蛋白等方式,改变抗菌药物的结合位点。(2)药物胞内蓄积减少。其机制包括降低细胞膜通透性、高表达外排泵以及形成生物被膜等,从而减少抗菌药物在菌体内的积累。(3)代谢状态改变。细菌可通过下调基础代谢、减弱呼吸活性等适应性变化,以应对抗菌药物引发的代谢应激。(4)药物酶解或修饰。细菌可产生特异性灭活酶(如 β -内酰胺酶、氨基糖苷修饰酶等),通过水解或共价修饰等方式使抗菌药物失活(见图 1)。因此,深入理解细菌的耐药机制是开发新型策略以抑制或逆转耐药性的基础与关键。

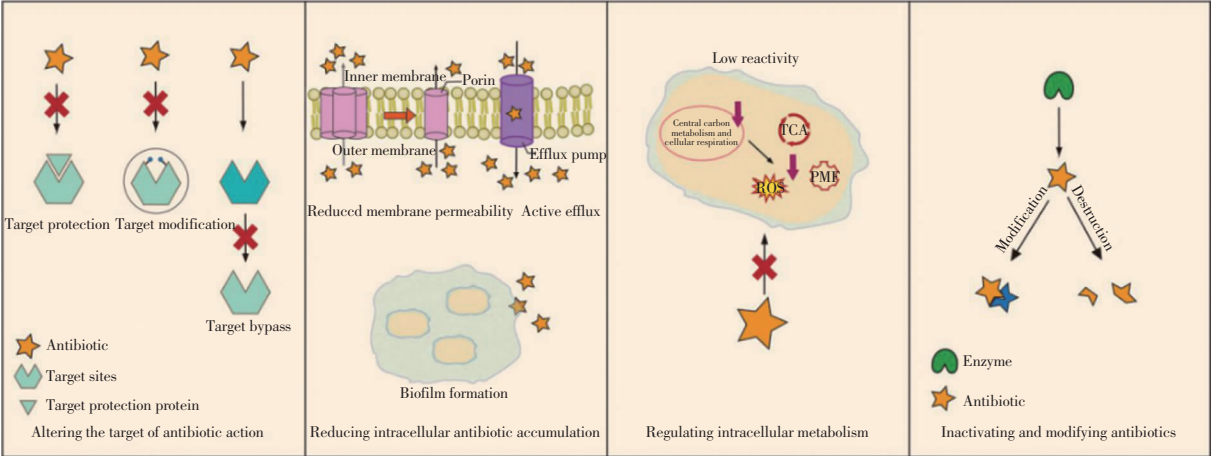


图 1 细菌耐药机制

2 天然化合物与抗菌药物联用的抗菌机制

针对不同的细菌耐药机制,需采取相应的干预策略。近年来研究表明,天然化合物在克服细菌耐

药性方面展现出独特优势。天然化合物与抗菌药物联用,可通过促进抗菌药物与靶点结合、增加药物在菌体内的蓄积、调节细菌代谢、恢复药物活性以及激活宿主免疫系统等多种机制逆转细菌耐药性。见图 2。

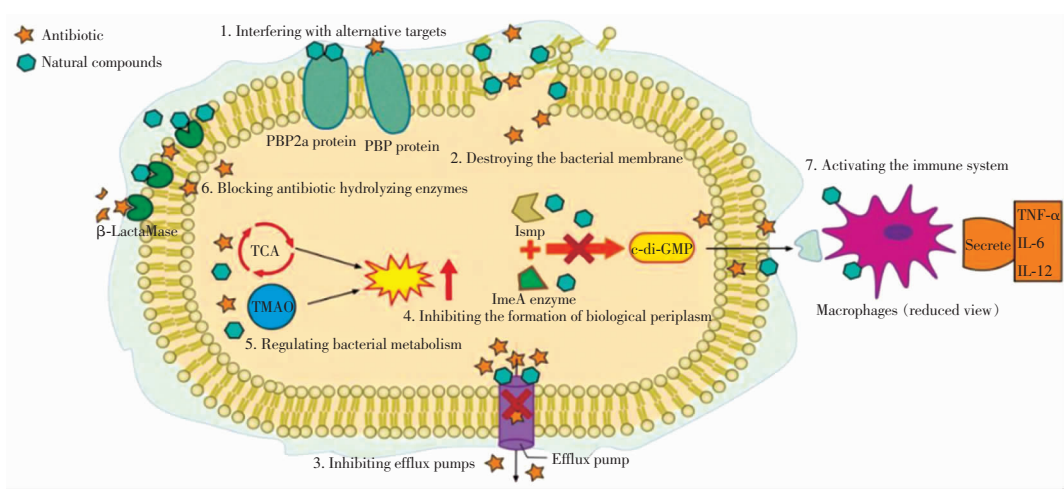


图 2 天然化合物与抗菌药物联用的抗菌机制

2.1 天然化合物促进抗菌药物与靶点结合 天然化合物可通过多种途径促进抗菌药物与靶点结合,如直接干扰替代靶蛋白的功能,或增强抗菌药物与原靶点的亲和力。原花青素可干扰青霉素结合蛋白 2a(PBP2a)的功能,增强 β -内酰胺类抗生素与青霉素结合蛋白(PBP)的结合,从而克服耐药性,并可能减弱由靶点突变所产生的影响^[7]。4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)-呋喃酮可增强氧氟沙星和左氧氟沙星等氟喹诺酮类药物对细菌的作用,加速其介导的 DNA 损伤过程,该效应快于细菌 DNA 旋转酶(由 *gyrA*、*gyrB* 编码)或拓扑异构酶 IV(由 *parC*、*parE* 编码)亚基突变所触发的耐药性形成速度^[8]。此外,抑制某些特异性修饰酶(如 MCR-1)的活性,可阻止其对抗菌药物作用靶点(如脂质 A)的修饰,从而恢复抗菌药物的活性。大叶兰酚可通过与 D-葡萄糖结合口袋中的氨基酸残基 Tyr287 和 Pro481 结合,下调参与脂多糖(LPS)修饰的相关基因表达,减少 MCR-1 蛋白的产生,并直接抑制其活性^[9]。木豆素则可通过与 MCR-1 蛋白活性中心的关键氨基酸结合,抑制其酶活性,从而阻碍该酶对脂质 A 的修饰功能,恢复细菌对黏菌素的敏感性^[10]。

2.2 天然化合物增加胞内抗菌药物蓄积 天然化合物可通过增加细菌细胞膜通透性、抑制药物外排泵功能以及破坏生物被膜结构等方式,提高抗菌药

物在菌体内的浓度,从而增强其抗菌疗效。革兰阴性菌的外膜结构由二价阳离子与脂多糖(LPS)分子中脂质 A 部分的磷酸基团通过静电作用形成交联网络(“离子桥”)所稳定。Zhong 等^[11]研究发现,儿茶酚型黄酮类化合物(如 7,8-二羟基黄酮、杨梅素和木犀草素)可将革兰阴性菌外膜“离子桥”中的 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 。黏菌素对 Fe^{2+} 具有高亲和力,此还原作用可恢复黏菌素与细菌外膜的紧密结合,进而导致膜损伤。植物凝集素是一类能特异性结合碳水化合物的蛋白,可嵌入细菌外膜与细胞质膜之间的周质空间并形成孔道结构^[12]。研究^[13]表明,水溶性辣木凝集素(SmoL)能与细菌外膜上的多糖特异性结合,并在膜上形成孔道,从而引起膜构象改变、破坏膜完整性,最终增加膜通透性。此外,水飞蓟籽乙醇提取物可直接破坏细胞壁与细胞膜结构的完整性,增加膜通透性^[14],从而与氨基糖苷类等抗生素发挥协同抗菌作用。

天然化合物可通过阻断细菌的外排泵功能,减少抗菌药物的外排,有助于恢复其抗菌效果。槲皮素可抑制大肠埃希菌的 AcrAB-TolC 外排泵,减少环丙沙星的外排^[15]。异戊二烯化异黄酮类化合物(如光甘草烯和新巴瓦异黄酮)可抑制金黄色葡萄球菌的 NorA 外排泵;与抗菌药物联用时,能够逆转由 NorA 介导的氟喹诺酮类药物耐药^[16]。小檗碱可通

过竞争性抑制细菌细胞膜上的外排泵(如 NorA 和 RamR),抑制多重耐药金黄色葡萄球菌及结核分枝杆菌的生长,从而增强抗菌药物的疗效^[17]。

靶向群体感应系统(QS)或调节第二信使 3', 5'-环鸟苷酸(c-di-GMP)水平,是抑制或破坏生物被膜的有效策略,可增强抗菌药物的疗效。去甲骆驼蓬碱可有效抑制多重耐药细菌生物被膜的形成,与多黏菌素 B 联用时,对多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)在体内和体外均显示出协同抗菌作用^[18]。土曲霉酮可通过降低二鸟苷酸环化酶的活性,减少细胞内 c-di-GMP 的水平,从而抑制多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)生物被膜的形成^[19]。黄芩素可通过稳定结合 QS 的关键调控蛋白 LuxR 及其合成自诱导剂所需的 LuxS 蛋白,抑制其表达,干扰细菌耐药性,从而与美罗培南协同作用,对抗多重耐药肺炎克雷伯菌^[20]。

2.3 天然化合物调控细菌代谢 细菌的代谢状态会影响抗菌药物的疗效。研究^[21]表明,通过引入外部代谢物或上调代谢通路,可促进细菌代谢,从而增加抗菌药物在胞内积累,提高耐药菌对药物的敏感性。如在培养基中添加葡萄糖、甘露醇、果糖和丙酮酸等代谢物,可增强庆大霉素对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的抗菌效果。其机制在于,这些碳源通过分解代谢途径,可刺激呼吸链的质子动力势(proton motive force, PMF),促进还原型辅酶 I (NADH)生成,进而加速细菌对氨基糖苷类抗生素的摄取,增强其抗菌效果^[21]。此外,某些抗菌药物与特定靶点结合后,可激活三羧酸循环(TCA cycle)和电子传递链,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)等自由基的产生,进而破坏细菌的 DNA、脂质和蛋白质^[22]。因此,通过代谢调节增加 ROS 的产生,可作为增强抗菌药物疗效的一种策略。例如,聚酮类化合物 TMC-154 可促进 ROS 生成,对化脓性链球菌发挥抗菌作用^[23]。L-丝氨酸与大环内酯类抗生素联用,可增强 ROS 生成,对耐大环内酯类猪链球菌产生协同抗菌作用;L-丝氨酸还可抑制细菌细胞内硫化氢的产生,减少铁-硫簇的组装,恢复芬顿反应,导致内源性 ROS 水平升高,损伤 DNA,从而诱导细菌死亡^[24]。褪黑素可加速三羧酸循环和氧化三甲胺呼吸,增强抗菌药物诱导的氧化损伤,并下调脂多糖(LPS)修饰及多药外排泵相关基因的表达;此外,它还能抑制磷酸乙醇胺对 LPS 的修饰,拮抗多药外排泵功能,同时恢复黏菌素对细菌细胞膜的损伤作用,增加抗生素在菌体内

的积累,从而增强黏菌素的疗效^[25]。某些酚类、多胺类、羧酸类及香豆素衍生物可作为细菌碳酸酐酶(carbonic anhydrases, CAs)的抑制剂。细菌 CAs 是一个能催化 CO₂ 与 H₂O 反应生成 HCO₃⁻ 和 H⁺ 的金属酶超家族,其活性影响细菌的增殖、生物合成及在宿主体内的持续存活。因此,靶向抑制 CAs 活性可削弱细菌的生存能力和适应性,且不易引发与传统抗菌药物类似的耐药性^[26]。

2.4 天然化合物可阻断抗菌药物被水解 通过抑制抗菌药物水解酶(如 β -内酰胺酶)的活性,可阻止药物被水解,从而保留其杀菌功能。多种天然化合物具有抑制水解酶的作用。例如,胡椒果实精油已被证实可抑制 β -内酰胺酶,从而显著增强氨苄西林对金黄色葡萄球菌菌株 K4414 的活性^[27]。多种杜松烷型倍半萜及倍半萜内酯类化合物可增强 β -内酰胺类抗生素(如噻孢霉素钠盐和卷曲霉素)的活性,恢复其对耐药菌株(如金黄色葡萄球菌 23MR 和大肠埃希菌 82MR)的疗效^[28]。曲霉明 A 是一种从变色曲霉提取物中发现的天然真菌代谢产物,它可通过螯合金属 β -内酰胺酶活性中心的锌离子,抑制新德里金属- β -内酰胺酶 1(New Delhi metallo- β -lactamase-1, NDM-1)的活性,从而恢复碳青霉烯类抗生素的杀菌作用,有效清除表达 NDM-1 的大肠埃希菌^[29]。

2.5 天然化合物通过激活宿主免疫系统协同抗菌 宿主的天然免疫系统是抵御细菌感染的重要防线。天然化合物可通过调节免疫反应,增强宿主免疫功能,促进病原体清除,从而与抗菌药物发挥协同抗菌作用。如柑橘类黄酮芦丁与氟苯尼考在体内外对耐药嗜水气单胞菌均显示出协同作用。其机制是,联合应用可提高罗非鱼的血细胞计数、抗蛋白酶及溶菌酶活性,减轻氧化应激及病理损伤,从而增强对嗜水气单胞菌感染的抵抗力^[30]。茶多酚可激活巨噬细胞与树突状细胞,促进促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-12]的分泌,增强宿主先天免疫应答,从而显著提高阿莫西林对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的疗效^[31-32]。L-缬氨酸可通过激活 PI3K/Akt1 信号通路并抑制精氨酸酶活性,促进一氧化氮(NO)生成,增强巨噬细胞的吞噬功能,从而提高机体对多重耐药肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的清除率^[33]。黄芩苷可下调 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达并抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活化,直接作用于中性粒细胞,调节炎性细胞

因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10) 的产生,从而减轻由 MDR-PA 感染引起的急性肺炎大鼠的炎症损伤^[34]。天然化合物与抗菌药物的联用及其机制见表 1。

表 1 天然化合物与抗菌药物的联用及其机制

天然化合物	联用抗菌药物	靶向细菌	主要作用机制	参考文献
原花青素	青霉素类 β -内酰胺抗生素	MRSA	干扰 PBP2a	[7]
4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)-呋喃酮	氧氟沙星、左氧氟沙星	大肠埃希菌	促进抗菌药物与靶点结合	[8]
大叶兰酚	黏菌素	多重耐药肠杆菌	促进抗菌药物与靶点结合	[9]
木豆芪酸	多黏菌素 B	耐药大肠埃希菌	促进抗菌药物与靶点结合	[10]
儿茶酚型黄酮(如 7,8-二羟基黄酮、杨梅素、木犀草素)	黏菌素	耐药鼠伤寒沙门菌、耐药大肠埃希菌、耐药肺炎克雷伯菌	破坏铁稳态	[11]
槲皮素	哌拉西林、亚胺培南	耐药大肠埃希菌	抑制外排泵功能	[15]
光甘草烯、新巴瓦异黄酮	氟喹诺酮类药物	MRSA	抑制外排泵功能	[16]
小檗碱	环丙沙星	耐药大肠埃希菌	抑制外排泵功能	[17]
去甲骆驼蓬碱	多黏菌素 B	MDR-PA	抑制生物被膜形成	[18]
土曲霉酮	环丙沙星	多重耐药金黄色葡萄球菌	抑制生物被膜形成	[19]
黄芩素	美罗培南、多黏菌素 E	多重耐药肺炎克雷伯菌	抑制生物被膜形成	[20]
葡萄糖、甘露醇、果糖、丙酮酸	庆大霉素	金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌	调节细菌代谢	[21]
聚酮化合物 TMC-154	环丙沙星、氯霉素	化脓性链球菌	调节细菌代谢	[23]
L-丝氨酸	大环内酯类抗生素	大环内酯耐药猪链球菌	调节细菌代谢	[24]
褪黑素	多黏菌素	耐药大肠埃希菌	调节膜通透性、调节细菌代谢、抑制外排泵功能	[25]
香豆素	利奈唑胺	耐万古霉素肠球菌	调节细菌代谢	[26]
倍半萜及倍半萜内酯类化合物	噻孢霉素、卷曲霉素	β -内酰胺类耐药金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌	抑制抗生素水解酶	[28]
曲霉明 A	美罗培南	耐药大肠埃希菌	抑制金属 β -内酰胺酶 (NDM-1)	[29]
芦丁	氟苯尼考	耐药嗜水气单胞菌	增强宿主免疫	[30]
茶多酚	阿莫西林	MRSA	增强宿主免疫、调节膜通透性、诱导氧化损伤	[32]

3 总结与展望

天然化合物可通过多种机制与抗菌药物联用,以恢复现有抗菌药物的活性并增强其疗效,为应对细菌耐药性问题提供了潜在解决方案。然而,目前关于天然化合物与抗菌药物联用的研究大多仍处于临床前阶段,相关临床试验尚未广泛开展或仍在进行中,主要面临以下挑战:可用于联用的天然化合物资源尚未被充分挖掘;对天然化合物与抗菌药物相互作用的多靶点网络缺乏系统性和机制层面的深入研究;天然化合物在人体内的药代动力学特性(如稳定性、有效性及安全性)仍需进一步评估。为促进天然化合物与抗菌药物联用的临床转化,建议关注以

下方向:(1)利用人工智能(AI)技术进行多组学数据分析,高效筛选靶向外排泵、生物被膜等耐药机制的天然化合物;通过深度学习解析天然化合物的构效关系,以设计合理的药物组合,提升联合治疗的稳定性和有效性^[35]。(2)开发新型递药系统(如 pH 响应型介孔二氧化硅纳米颗粒),以改善药代动力学行为,提高天然化合物-抗菌药物复合物的生物利用度^[36]。(3)积极推进作用机制明确的天然化合物进入临床试验阶段;探索建立联合用药策略的快速审评通道,并考虑将来成熟的方案纳入《中国耐药菌感染诊疗指南》,以加速其临床应用。本文综述旨在推动天然化合物在联合用药策略中的研究与应用,为遏制细菌耐药性提供新的思路与解决方案。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 曾玫,夏君,宗志勇,等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊断、治疗及防控指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(2): 135-151.

Zeng M, Xia J, Zong ZY, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2024, 24(2): 135-151.

[2] 世界中医药学会联合会急诊专业委员会, 中华中医药学会急诊专业委员会, 中国急诊专科医联体, 等. 重症多重耐药菌感染中西医诊疗专家共识[J]. 中国中医急症, 2023, 32(4): 565-570.

Emergency Professional Committee of the World Federation of Chinese Medicine Societies, Emergency Professional Committee of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine, China Emergency Specialist Medical Association, et al. Consensus among experts in traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of severe multidrug-resistant bacterial infections[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2023, 32(4): 565-570.

[3] 张步瑶, 侯琴兰, 尹敏慧, 等. 高剂量替加环素与多黏菌素 B 治疗肺部耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染的疗效比较[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(1): 15-22.

Zhang BY, Hou QL, Yin MH, et al. Comparison of efficacy of high dose tigecycline and polymyxin B in the treatment of pulmonary infection due to carbapenem-resistant organism[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2025, 24(1): 15-22.

[4] Song MR, Liu Y, Li TT, et al. Plant natural flavonoids against multidrug resistant pathogens[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(15): e2100749.

[5] Bo LT, Sun HD, Li YD, et al. Combating antimicrobial resistance: the silent war [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1347750.

[6] Baquero F, Martínez JL, F Lanza V, et al. Evolutionary pathways and trajectories in antibiotic resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 2021, 34(4): e0005019.

[7] Gallique M, Wei K, Maisuria VB, et al. Cranberry-derived proanthocyanidins potentiate β -lactam antibiotics against resistant bacteria[J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87(10): e00127-21.

[8] 赵远帆, 张瑾, 曾健平, 等. 2 种氟喹诺酮类抗生素与群体感应抑制剂对 *E. coli* 的联合毒性效应[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(6): 27-38.

Zhao YF, Zhang J, Zeng JP, et al. Joint toxic effects of two fluoroquinolones antibiotics and quorum sensing inhibitors on *E. coli*[J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2023, 18(6): 27-38.

[9] Huang YH, Wang ZQ, Liu ZY, et al. Gigantol restores the

sensitivity of mcr carrying multidrug-resistant bacteria to colistin[J]. Phytomedicine, 2023, 117: 154886.

[10] Jia Y, Liu JZ, Yang Q, et al. Cajanin stilbene acid: a direct inhibitor of colistin resistance protein MCR-1 that restores the efficacy of polymyxin B against resistant Gram-negative bacteria[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154803.

[11] Zhong ZX, Zhou S, Liang YJ, et al. Natural flavonoids disrupt bacterial iron homeostasis to potentiate colistin efficacy [J]. Sci Adv, 2023, 9(23): eadg4205.

[12] Konozy EHE, Osman MEFM, Dirar AI, et al. Plant lectins: a new antimicrobial frontier[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113735.

[13] Moura MC, Napoleão TH, Coriolano MC, et al. Water-soluble *Moringa oleifera* lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria[J]. J Appl Microbiol, 2015, 119(3): 666-676.

[14] El-Sapagh S, Allam NG, El-Sayed MNED, et al. Effects of *Silybum marianum* L. Seed extracts on multi drug resistant (MDR) bacteria[J]. Molecules, 2023, 29(1): 64.

[15] Zhang YJ, Chen C, Cheng B, et al. Discovery of quercetin and its analogs as potent OXA-48 beta-lactamase inhibitors[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 926104.

[16] Ika Irianti M, Vincken JP, van Dinteren S, et al. Prenylated isoflavonoids from Fabaceae against the NorA efflux pump in *Staphylococcus aureus* [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 22548.

[17] Li Y, Ge XZ. Role of berberine as a potential efflux pump inhibitor against MdfA from *Escherichia coli*: *in vitro* and *in silico* studies[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0332422.

[18] Chen JW, Lu YJ, Ye F, et al. A small-molecule inhibitor of the anthranilyl-CoA synthetase PqsA for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0276421.

[19] Kim B, Park JS, Choi HY, et al. Terrein is an inhibitor of quorum sensing and c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa*: a connection between quorum sensing and c-di-GMP [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8617.

[20] Qin X, Wu YL, Zhao Y, et al. Revealing active constituents within traditional Chinese Medicine used for treating bacterial pneumonia, with emphasis on the mechanism of baicalin against multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117488.

[21] Allison KR, Brynildsen MP, Collins JJ. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides[J]. Nature, 2011, 473(7346): 216-220.

[22] Hong YZ, Zeng J, Wang XH, et al. Post-stress bacterial cell death mediated by reactive oxygen species[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(20): 10064-10071.

[23] Yan YF, Liu Y, Liang H, et al. The erythromycin polyketide compound TMC-154 stimulates ROS generation to exert anti-bacterial effects against *Streptococcus pyogenes* [J]. J Proteomics, 2024, 292: 105057.

[24] Wu T, Wang XZ, Dong Y, et al. Effects of l-serine on mac-

- rolide resistance in *Streptococcus suis* [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0068922.
- [25] Liu Y, Jia YQ, Yang KN, et al. Melatonin overcomes MCR-mediated colistin resistance in Gram-negative pathogens [J]. Theranostics, 2020, 10(23): 10697–10711.
- [26] 杨江流, 海珍珍, 贾芳, 等. 抑制细菌碳酸酐酶作为应对细菌耐药性的新策略 [J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(2): 128–140.
- Yang JL, Hai ZZ, Jia F, et al. Inhibition of bacterial carbonic anhydrase as a new strategy to combat bacterial drug resistance [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2024, 49(2): 128–140.
- [27] Da Silva LYS, Paulo CLR, Moura TF, et al. Antibacterial activity of the essential oil of *Piper tuberculatum* Jacq. Fruits against multidrug-resistant strains; inhibition of efflux pumps and β -lactamase [J]. Plants (Basel), 2023, 12(12): 2377.
- [28] Cruz-Martinez YR, Hernández-Delgado T, Valencia I, et al. Evaluation of selected natural sesquiterpenes as sensitizing agents of β -lactam-resistant bacterial strains [J]. J Appl Microbiol, 2024, 135(1): lxad315.
- [29] Meziane-Cherif D, Courvalin P. Antibiotic resistance: to the rescue of old drugs [J]. Nature, 2014, 510(7506): 477–478.
- [30] Deepika MS, Thangam R, Vijayakumar TS, et al. Antibacterial synergy between rutin and florfenicol enhances therapeutic spectrum against drug resistant *Aeromonas hydrophila* [J]. Microb Pathog, 2019, 135: 103612.
- [31] 葛华, 吴峰, 赵安东, 等. 茶多酚抗菌抗炎及菌群调节作用的研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2019, 30(6): 845–850.
- Ge H, Wu F, Zhao AD, et al. Advances in anti-bacterial, anti-inflammatory and flora regulation of tea polyphenols [J]. Letters in Biotechnology, 2019, 30(6): 845–850.
- [32] Yu RX, Chen HP, He J, et al. Engineering antimicrobial metal-phenolic network nanoparticles with high biocompatibility for wound healing [J]. Adv Mater, 2024, 36(6): e2307680.
- [33] Chen XH, Liu SR, Peng B, et al. Exogenous l-valine promotes phagocytosis to kill multidrug-resistant bacterial pathogens [J]. Front Immunol, 2017, 8: 207.
- [34] Li L, Cui HR, Zhang Y, et al. Baicalin ameliorates multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* induced pulmonary inflammation in rat via arginine biosynthesis [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114660.
- [35] Dance A. Five ways science is tackling the antibiotic resistance crisis [J]. Nature, 2024, 632(8025): 494–496.
- [36] Ruddaraju LK, Pammi SVN, Guntuku GS, et al. A review on anti-bacterials to combat resistance: from ancient era of plants and metals to present and future perspectives of green nano technological combinations [J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(1): 42–59.
- (本文编辑:文细毛)

本文引用格式:江超,胡杰,李玉娟,等.天然化合物与抗菌药物联用应对细菌耐药性研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(10): 1497–1503. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20252253.

Cite this article as: JIANG Chao, HU Jie, LI Yujuan, et al. Research progress on the combination of natural compounds and antimicrobial agents to cope with antimicrobial resistance of bacteria [J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(10): 1497–1503. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20252253.