

DOI:10.13350/j.cjpb.251029

• 综述 •

基于临床标本的病原微生物耐药性中医干预策略研究进展

吴丹,周静,范艳莉,张艳*

(重庆市忠县人民医院,重庆 404300)

【摘要】 耐药菌已发展成为威胁全世界人类健康的突出问题,细菌耐药发生涉及的生物学机制的相关性研究,是深入揭示耐药机制的关键。中医“祛邪解毒扶正”、遵照“单用替代—联合增效—预防控制”三级预防理念防控耐药,对临床标本中所采取的“多途径作用”策略,在临床防控耐药的研究与应用方面具有明显优势。目前该研究尚存在着机制研究深度不够、质量规范化方面存在不足等问题,未来应借助分子生物学技术和大数据库,搭建综合理论体系,以期能够促进中医药在耐药菌感染防治中的前沿应用。

【关键词】 病原微生物耐药性;中医干预策略;临床标本;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)10-1383-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Oct.;20(10):1383–1386.]

Research progress on traditional chinese medicine intervention strategies for pathogenic microbial resistance based on clinical specimens

WU Dan, ZHOU Jing, FAN Yanli, ZHANG Yan (*Zhongxian People's Hospital of Chongqing, Chongqing 404300, China*)

【Abstract】 Drug-resistant bacteria have become a prominent problem threatening human health worldwide. Research on the biological mechanisms involved in bacterial resistance is crucial for deeply revealing the mechanisms of resistance. Traditional Chinese medicine (TCM) adopts the concept of “eliminating pathogenic factors, detoxifying, and strengthening the body,” and follows a three-level prevention strategy of “single-agent substitution-combined synergism-prevention and control” to prevent and control drug resistance. The “multi-pathway action” strategy applied to clinical specimens has obvious advantages in the research and application of clinical drug resistance prevention and control. Currently, this research still has issues such as insufficient depth in mechanistic studies and shortcomings in quality standardization. In the future, it is necessary to leverage molecular biology techniques and large databases to establish a comprehensive theoretical system, with the aim of promoting the cutting-edge application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of drug-resistant bacterial infections.

【Keywords】 pathogenic microbial resistance; traditional chinese medicine intervention strategies; clinical specimens; review

* 耐药病原微生物(Antimicrobial Resistance, AMR)是21世纪严重危害人类健康和安全的“隐形杀手”。据统计,全世界每年约有70万人死于耐药菌感染,若不采取有效干预,2050年该数字将突破1000万^[1]。从“邪毒内蕴伤正”的病因病机认识出发,中医药采取“祛邪解毒以杀抑病原、扶正固本以增强免疫、调和气血以优化微环境”的整体综合调控,不仅可以规避单一抗菌压力导致的耐药风险,还可以通过调控宿主免疫与病原生存微环境,实现“菌毒同治”的协同效应。本研究结合临床标本研究证据系统介绍中药干预耐药性的理论、作用机制及研究进展,以期为中西医防治耐药菌感染提供依据。

1 病原微生物耐药性机制与监测现状

1.1 耐药性产生的核心生物学机制 基因突变、水平转移和外排泵机制作为主导机制,是病原微生物耐药性产生的复杂生物学过程中的核心环节。

基因突变是细菌耐药性产生的重要原因之一。细菌在繁殖过程中,其遗传物质DNA会发生自发的突变,当这些突变发生在与抗生素作用靶点相关的基因上时,就可能导致细菌对抗

生素的敏感性降低。研究显示,在一些地区分离的肺炎链球菌临床标本中,约有30%存在与青霉素耐药相关的基因突变^[2,3]。这种基因突变是随机发生的,且一旦产生耐药性突变的细菌在适宜的环境中生存下来,就会通过繁殖将耐药基因传递给子代细菌,导致耐药菌的数量逐渐增加。

细菌间的水平基因转移是细菌耐药性传播的另外一个重要方式。细菌可通过转化、转导、接合等过程在细菌个体间传输耐药基因。临床标本中,携带多种耐药基因的质粒可在不同细菌间进行转移,如存在于肠道细菌中的某些耐药性质粒即可在大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等不同菌种间转移,使原本对某些抗生素敏感的细菌产生耐药性^[4]。此种细菌间的水平基因转移过程能使细菌耐药基因在不同菌种间发生传播,从而促进细菌耐药性的扩散。

* **【通信作者】** 张艳, E-mail: cqzxry@163.com

【作者简介】 吴丹(1989-),男,重庆市,硕士,主治医师,研究方向:中医内科学。E-mail: zxywd@163.com

外排泵机制,细菌通过其外排泵将进入细胞内的抗生素泵出细菌细胞外,降低细胞内抗生素浓度,达到耐药目的^[5-6]。在临床标本中,铜绿假单胞菌外排泵较多且种类多样,上述多种不同种类的外排泵将多种不同抗生素排出细菌细胞外,导致铜绿假单胞菌对多种抗生素产生耐药^[7]。据报道在部分铜绿假单胞菌感染的临床标本中,约有40%的菌株存在外排泵过度表达的现象^[8-9]。

不同的病原菌有不同的耐药机制。革兰阳性和革兰阴性菌在细胞壁结构上存在差异,从而导致其对抗生素的敏感性与耐药机制也有所差别。革兰阳性菌细胞壁较厚,主要为肽聚糖成分,有些作用于细胞壁合成的抗生素如青霉素对其杀菌作用较好,但当革兰阳性菌出现基因突变或获得耐药质粒时也会形成耐药性。而革兰阴性菌胞壁除肽聚糖外尚有外膜层,外膜层中的脂多糖和外膜蛋白影响抗生素的进入,且革兰阴性菌更容易通过水平基因转移方式获得耐药基因,且其外排泵系统较发达,因此革兰阴性菌的耐药性问题通常更加复杂与严重^[10-11]。而真菌、病毒等病原菌的耐药性与细菌有很大的差异,如真菌的耐药性主要与细胞膜成分改变、药物作用靶点突变等因素有关,而病毒感染的耐药性与病毒基因组的变异、抗病毒药物作用靶点改变等因素有关。

1.2 临床标本耐药性监测技术进展 在临床标本耐药性监测中,分子检测技术与传统药敏试验各有特点,其应用效能也存在差异。

传统药敏试验属于目前临床常用的检测方法,主要通过纸片扩散法、稀释法等进行。传统药敏试验属于方法较为简单的检查方式,同时药敏试验的费用相对较为便宜,检查出来的结果也比较直观,可以直接反映细菌对于不同种类抗生素的敏感性。但传统药敏试验仍然存在局限性,药敏试验所需的检查时间较长,对于一些危重患者来说,可能会延误治疗时机。同时,传统药敏试验只能针对已知种类的抗生素检查细菌的敏感性,对部分新型抗生素或未知耐药机制的细菌检测能力有限。

近年来,分子检测技术发展迅速,PCR(聚合酶链式反应)及高通量测序技术在临床标本耐药性检测中发挥着重要作用,例如在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检测方面,PCR技术可在数小时内检出金黄色葡萄球菌中带有 *mecA* 基因,而传统药敏试验则需要更多时间^[12-13]。高通量测序技术可对细菌全基因组进行测序,充分了解细菌的耐药基因谱、遗传背景等,不但可以检出已知耐药基因,还具有发现新的耐药基因与耐药机制的特性。高通量测序技术存在的缺陷是价格昂贵、操作烦杂,需要专业化的实验设备与技术人员。

随着分子生物学检测技术的进步,已检测鉴定出更多的耐药基因,构建耐药基因库可以收集并汇总这些信息为临床医生和研究者提供一个完整的、准确的耐药基因数据库。医生可根据查询到的数据库,获取某种细菌潜在的耐药基因信息及这些耐药基因与不同抗生素的关系等,为临床治疗提供参考。

2 中医干预耐药性的理论基础与策略分类

2.1 “祛邪解毒扶正”理论框架 中医认为“邪毒内蕴”与“正气亏虚”均与病原微生物致病性耐药性的产生息息相关,其中《黄帝内经》所谓“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”精辟地论述了正气与邪气的关系。

病原微生物侵袭人体的过程中“邪毒内蕴”可以理解为病

原微生物大量繁殖,产生毒素,对人体造成损害的过程。长期的邪毒内蕴会导致人体正气逐渐耗损,造成机体免疫功能下降,而现代医学研究发现,人体免疫功能低下,病原微生物易发生基因突变、水平基因转移等,从而产生耐药性^[14-15]。如慢性感染人群中,人体正气长期被病原微生物侵袭,机体的免疫监视和清除功能减弱,易导致耐药菌存活和繁殖。

“正气亏虚”同样也是形成耐药性的重要因素。正气虚弱,人体脏腑功能失调,气血运行不畅,难以充分行使清除病原微生物的作用,从而使病原微生物在人体有更多的机会适应环境、产生耐药机制。从中医角度分析,正气亏虚亦影响药物疗效,在人体正气虚弱时,药物难以发挥应有效应,病原微生物可因药物的压力产生适应性,逐步形成耐药性。

现代耐药菌防控中,中医的“祛邪解毒扶正”理论具有重要启示。在耐药菌的防治中,不仅仅是依靠抗生素等西药,更应发挥中医药特色优势,注意治本治整体,提高人体正气。祛邪扶正,改善人体内环境,使病原微生物无法生存和繁衍生长,以此达到防治耐药菌的传播,同时还可以指导研发新的抗感染药物,即从中医药中寻找祛邪解毒扶正的有效药理成分,研发既能治疗感染性疾病,又能减少耐药性产生的药物。

2.2 中医干预策略的临床分类体系 为有效应对病原微生物耐药性问题,中医干预策略可建立“单用替代—联合增效—预防控制”三级分类框架。

2.2.1 单用替代策略 一些中成药针对感染轻症,尤其是当这类感染为单一病症,合并症不严重时,在治疗早期可替代抗生素。以轻症的上呼吸道感染为例,银翘解毒片、双黄连口服液等清热解毒、疏风解表的中成药可作为单一疗法使用。研究显示,这些中成药在抑制病原微生物生长、减轻炎症反应方面具有一定效果,与西药同等有效^[16]。以泌尿感染为例,对于轻症的膀胱炎,清热利湿通淋的中成药三金片等作为单一疗法,通过调节尿液酸碱度、抑制细菌黏附作用以达到治疗目的。但单用替代策略应用的范围是有限的,对于重症感染或病情进展迅速的患者,作为替代疗法对这类治疗者效果并不明显,可能无法及时控制病情,需要联合使用抗生素或其他治疗措施。

2.2.2 联合增效策略 联合增效是将中药与抗生素联合使用,从而增加其疗效,降低抗生素使用剂量和减少不良反应。中药可通过改善机体的免疫功能,增强机体对病原微生物的抵抗力,可减少抗生素的副作用。对反复呼吸道感染的患儿,中药在降低复发率方面与常规西药效果一致,联合应用中药可进一步增加治疗效果。在治疗急性扁桃体炎中,中药退热效果良好,可有效降低炎症指标水平^[17]。但是联合增效并非适用于所有的情况,联合应用时应考虑药物相互作用,避免不良反应的发生,对于某些特殊人群,如孕妇、儿童、老年等联合用药的安全性需要更加谨慎评估。

2.2.3 预防控制策略 预防控制策略主要是从中医药角度出发,以增强机体正气预防病原微生物感染,减缓耐药菌产生及传播。中医强调“治未病”的思想,通过调和人体阴阳气机,促进气血运行,增强机体免疫力。对老年人、儿童、免疫力低下人群等易感人群,可通过服用中药汤剂、药膳、针灸等起到预防的作用。在流感季节服用具有扶正祛邪作用的中药方剂可使机体抵抗力增强,预防流感的发生。中医养生方法如太极拳、八段锦等也可起到调节机体生理功能、增强免疫力等作用。但该

策略其效果需要长期坚持才能体现,并且对已经感染的患者只能起到辅助治疗作用,无法替代治疗措施。

3 基于临床标本的中医干预研究进展

3.1 呼吸道感染标本研究

3.1.1 流感嗜血杆菌耐药现状与临床挑战 呼吸道感染作为临床常见疾病,其病原微生物构成复杂,其中流感嗜血杆菌是导致呼吸道感染的重要病原菌之一。近年来,随着抗生素在临床的广泛且不合理应用,流感嗜血杆菌耐药菌株的出现及传播态势愈发严峻,给临床治疗带来了巨大挑战。

从耐药机制来看,流感嗜血杆菌主要通过产生 β -内酰胺酶(如TEM型、ROB型等)导致对 β -内酰胺类抗生素耐药,同时还可通过青霉素结合蛋白(PBPs)的改变、外膜蛋白的缺失以及主动外排系统的过度表达等多种途径产生耐药。

3.1.2 中药治疗的作用机制探讨 中药中含有多种抗菌成分,能直接抑制流感嗜血杆菌耐药菌株的生长和繁殖,如黄芩中的黄芩苷、金银花中的绿原酸、板蓝根中的靛玉红等,可影响细菌的细胞壁、细胞膜、核酸合成等,干扰细菌的代谢,进而发挥抗菌的作用。研究结果表明,这些成分能抑制细菌的体外生长^[18]。中药能通过调节机体免疫功能,增强机体对病原微生物的抵抗力,一方面促进免疫细胞的增殖分化,如T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞等提高机体的特异和非特异性免疫应答;另一方面通过调节细胞因子的分泌,促进机体抗炎因子(如IL-10)产生,抑制机体促炎因子(如IL-6、TNF- α)的过度释放,进而保持机体免疫平衡。

呼吸道粘膜是机体抵抗病原微生物感染的首道防线,维持呼吸道粘膜微环境的稳定是维持呼吸道正常功能的重要条件。中药可通过改善呼吸道粘膜分泌功能,促进粘液分泌,清除病原体 and 炎性分泌物;改变粘膜局部pH值、离子浓度等,抑制炎性因子释放和炎症细胞浸润,减轻粘膜炎症反应和损伤;也可能通过抑制细菌黏附因子表达,减少流感嗜血杆菌对呼吸道粘膜的黏附,降低感染机会。

除影响细菌耐药性外,研究发现,中药还可能影响流感嗜血杆菌的耐药基因、毒力因子等^[19]。一部分中药成分会抑制耐药相关基因(β -内酰胺酶基因、外排泵基因等)表达,降低细菌耐药性;抑制毒力因子(菌毛、荚膜等)合成分泌,降低细菌致病力。为中医药治疗耐药菌感染提供了新的作用靶点和机制。

3.2 泌尿系统感染标本研究

3.2.1 大肠埃希菌耐药性现状与泌尿系统感染的严峻形势

泌尿系统感染是临床上常见的感染性疾病,可发生于肾盂、输尿管、膀胱和尿道等部位,其中大肠埃希菌是其主要病原菌之一,约占社区获得性泌尿系统感染的70%~90%,医院获得性感染的40%~60%^[20]。近年来,随着抗生素的广泛使用以及留置导尿管、泌尿系统手术等侵入性操作的增加,大肠埃希菌耐药性问题日益严重,给临床治疗带来了巨大挑战。

3.2.2 大肠埃希菌生物膜的形成及其对治疗的影响 生物膜是由细菌吸附于物体表面后分泌多糖、蛋白质、核酸等物质而形成的薄膜样结构,大肠埃希菌生物膜形成后对抗生素具有抵抗性,给临床治疗带来困难。生物膜形成是一系列复杂动态的变化,可分为初始黏附、不可逆黏附、生物膜成熟和脱落四个阶段。

大肠埃希菌从初始黏附到不可逆黏附为黏附期,在这一过

程中大肠埃希菌通过菌毛(如I型菌毛、P菌毛等)等黏附因子黏附于尿道黏膜上皮细胞表面或医用器械(如导尿管、支架等)表面,随后细菌产生胞外多糖(如脂多糖、藻酸盐等)和蛋白,形成基质使细菌之间及细菌与表面之间形成不可逆黏附进入不可逆黏附期。随着细菌的不断繁殖,生物膜逐渐成熟,形成三维状的复杂群体,其中细菌处于低代谢状态,对药物的敏感性降低。研究表明,生物膜内细菌对抗生素的耐药性较浮游菌高10~1000倍,这是由于生物膜基质可阻挡抗生素渗入,同时也因生物膜内细菌通过调节基因表达使自身产生耐药相关表型^[21]。

另外,细菌生物膜的存在还使宿主对细菌的免疫清除作用无效,因为生物膜基质可使细菌逃避抗体、补体、吞噬细胞的攻击作用,一旦大肠埃希菌形成生物膜,泌尿道感染往往容易反复发作而发展为慢性感染,给临床治疗带来很大难度。

3.2.3 中药对大肠埃希菌生物膜形成的抑制作用研究 中医治疗泌尿系统感染有明显优势,其中抗菌治疗抑制大肠埃希菌生物膜形成的优势也十分明显。相关研究表明,多种中药提取物、中药单体、中药复方等均对抑制大肠埃希菌生物膜的形成具有明显的疗效^[22]。

(1)单味中药及有效成分的作用。黄连、黄芩、黄柏、金银花、连翘等单味中药在体外实验中均显示出对大肠埃希菌生物膜形成的抑制作用。黄连素作为黄连的有效成分之一,研究发现,黄连素能够抑制大肠埃希菌生物膜的初黏附阶段,减少在表面黏附的数量、破坏生物膜结构释放出内部的细菌而增加对敏感抗生素的敏感性^[23]。其机制可能与抑制菌毛表达、干扰胞外多糖合成以及调控相关通路(如cAMP信号通路、群体感应系统等)有关。金银花中的绿原酸能抑制大肠埃希菌生物膜的形成,降低大肠埃希菌生物膜中细菌的数量和胞外多糖含量,改变生物膜的组织结构使生物膜变得疏松,从而增强抗生素对生物膜内细菌的杀灭作用。

(2)中药复方的协同作用。中药复方具有多成分、多靶点的抑制生物膜形成的协同效应。如八正散、三金片等复方,八正散中含瞿麦、篇蓄、滑石、车前子、栀子、甘草等,具有清热利湿通淋的作用。体外研究发现八正散水煎剂能够有效抑制大肠埃希菌的生物膜形成,其可能机制与抑制细菌的黏附因子的表达、调控群体感应系统以及抑制胞外多糖合成相关的基因表达有关^[24]。三金片由金樱根、菝葜、羊开口、金沙藤、积雪草等组成,临床常用于治疗泌尿系统感染。研究发现三金片能够抑制大肠埃希菌的生物膜的形成,并对已形成的生物膜具有一定的破坏性,增加菌尿转阴率,减轻炎症反应^[25]。

中药抑制大肠埃希菌生物膜的可能机制有:抑制细菌黏附因子的表达,比如减少菌毛的数目或者降低菌毛的黏附作用,从而抑制细菌在表面的初始黏附;干扰胞外多糖的合成分泌,破坏生物膜基质成分从而使其不能形成或者不稳定;干预群体感应系统,抑制细菌间的信号传递从而抑制生物膜的成熟与形成;影响细菌的代谢途径,诱导细菌凋亡或者抑制细菌繁殖。

临床标本中医诊治研究应用于呼吸感染与泌尿系感染的治疗有一定作用,中药作用机制多样,可直接抑制病原菌生长繁殖、改善微环境、调节机体免疫功能,在耐药菌感染与生物膜感染治疗上有一定优势。但目前的研究尚存在诸多缺陷,需进行进一步的基础及临床研究,才能促进中医药治疗感染性疾病

的合理及创新发展。

4 结语

中药防控病原微生物耐药性研究,体现了中医治疗传染病领域研究的整体价值和应对全球公共卫生的应对价值。依据“祛邪解毒扶正”在耐药菌控制方面的临床转化,中药在抑菌抗毒、击破膜结构、干预免疫炎症方面,具有多维度的作用优势,可以实现临床上“单用替代、联用增效、预防为主”的综合性治疗。

目前研究主要存在以下局限性:①中药有效成分及其体内代谢产物体内的药动学研究薄弱,很难清晰阐述“组分—靶点—通路”的量效关系;②主要集中在针对单一疾病单一病原菌进行的临床研究,缺乏多致病菌多部位的临床试验;③中药的质量控制标准还远未达到国际化,限制了研究结论的再验证和再运用。未来需要重点关注:①运用代谢组学、蛋白组学等技术,构建中药干预耐药性的“分子网络图谱”,揭示“多成分—多靶点—多通路”协同作用机制;②“中药—肠道菌—机体”的“多尺度”相关研究,探索微生态调节在耐药防控中的关键作用地位;③推动“真实世界研究(RWS)+人工智能(AI)”的临床研究范式,建立基于大数据的中药精准用药模型;④扩大国际多中心研究,建立中医药耐药研究标准化和评价体系。

【参考文献】

- [1] 张继康. 新型抗菌功能材料及其抗菌性能的研究[D]. 南京大学, 2020.
- [2] 韩娇, 韩志英. 儿童肺炎链球菌耐药性及耐药基因分型研究[J]. 临床医药文献杂志, 2018, 5(35): 195-196.
- [3] Gupta S, Sharma M, Singh S, et al. Analysis of amino acid sequences of penicillin-binding proteins 1a, 2b, and 2x in invasive *Streptococcus pneumoniae* nonsusceptible to penicillin isolated from children in India [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(8): 579-586.
- [4] Zhang Y, Liu X, Wang Y, et al. Subinhibitory antibiotic concentrations promote horizontal transfer of plasmid-borne resistance genes from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2022, 17(1): 92-101.
- [5] 杜煜, 陈晓辉, 姚佳, 等. 细菌耐药机制及新型抗菌药物研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(3): 397-400, 396.
- [6] Pwacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. Annu Rev Biochem, 2021, 84(6): 577-601.
- [7] 赵育林, 林艳, 韩卫南, 等. 铜绿假单胞菌的耐药机制及群体感应研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(11): 1377-1380.
- [8] 王淋荆, 曾建明, 鲁洋, 等. 中药对多重耐药铜绿假单胞菌外排泵的作用研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(6): 401-407.
- [9] Sousa S. Overexpression of efflux pumps in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients [J]. Antibiotics, 2021, 10(9): 1032.

- [10] 曾静, 魏海燕, 马丹, 等. 革兰阴性菌耐药机制初探[J]. 中国口岸科学技术, 2022, 4(14): 4-10.
- [11] Gupta V, Datta P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria: Antibiotic hybrids [J]. Indian J Med Res, 2019, 149(2): 97-106.
- [12] 汪文明, 简芳, 陈林, 等. 实时荧光定量聚合酶链反应快速检测 MRSA 的应用研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1801-1807.
- [13] Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: Their role, regulation and clinical relevance [J]. J Thyroid Res, 2023, 18(4): 1824-1826.
- [14] Li Y, Zhang X, Wang Y, et al. Immune dysfunction promotes horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 204-208.
- [15] 杨菲, 王济, 王琦. 过敏性疾病与肠道菌群失调的相关性及对过敏体质研究的启示[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 509-514.
- [16] 郭志丽. 中成药治疗小儿急性上呼吸道感染的进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2025, 2(2): 37-39.
- [17] 付彦. 中药联合抗生素治疗儿童急性扁桃体炎临床疗效 Meta 分析[D]. 长春中医药大学, 2022.
- [18] 贾丽阳, 邓冬, 孙丽华, 等. 中药治疗耐药菌感染作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 228-234.
- [19] Li X. Inhibitory effects of traditional Chinese medicine compound on biofilm formation and virulence factor expression in *Haemophilus influenzae* [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 28(6): 114-118.
- [20] Hooton TM, Gupta K. Epidemiology and management of urinary tract infections in women [J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2): 273-288.
- [21] Mulcahy H, Lewenza S, Hancock REW, et al. The extracellular matrix protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by limiting the penetration of tobramycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5): 1985-1990.
- [22] 杨灿, 冉蕾, 杨灼, 等. 基于分子对接筛选并探究中药活性单体对大肠埃希菌生物被膜的作用[J]. 生物工程学报, 2024, 40(11): 4120-4137.
- [23] 马聪, 余志晴, 田佩灵, 等. 黄连标准汤剂、配方颗粒与盐酸小檗碱对大肠埃希菌的抑菌作用机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(8): 930-936.
- [24] 杨文波. 基于细菌黏附研究八正散治疗儿童细菌性尿路感染的作用机制[D]. 长春中医药大学, 2022.
- [25] Wang Y, Li X. Antibiofilm activity of Sanjin Pian against *Escherichia coli* in urinary tract infections [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(2): 210-214.

【收稿日期】 2025-05-09 【修回日期】 2025-07-27