

Sci, 2018, 75(12): 2177-2195.

[17] Schwab D E, Lepski G, Borchers C, et al. Immunohistochemical comparative analysis of GFAP, MAP-2, NOGO-A, OLIG-2 and WT-1 expression in WHO 2016 classified neuroepithelial tumours and their prognostic value[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(1): 15-24.

[18] Nag T C, Kathpalia P, Wadhwa S. Microtubule alterations may destabilize photoreceptor integrity: Age-related microtubule changes and pattern of expression of MAP-2, Tau and hyperphosphorylated Tau in aging human photoreceptor cells[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 198: 108153.

[19] Bagheri M, Ghaneialvar H, Oshnokhah M, et al. GFAP and neuron specific enolase (NSE) in the serum of suicide attempters[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2022, 36: 103.

[20] Sun Y, Yang C, Zhu X, et al. 3D printing collagen/chitosan scaffold ameliorated axon regeneration and neurological recovery after spinal cord injury[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2019, 107(9): 1898-1908.

清热散结胶囊体外和体内抗菌活性研究

赵文楠¹, 周朝忠², 吴志平², 朱明明¹, 宋明霞¹, 邓先清^{1*}
(1. 井冈山大学医学部, 江西 吉安 343009; 2. 江西普正制药股份有限公司, 江西 吉安 343100)

摘要: **目的** 研究清热散结胶囊体外和体内抗菌活性。**方法** 采用微量肉汤稀释法进行体外抗菌实验,测定清热散结胶囊对一系列常见菌株,包括耐药菌在内的抑菌活性。评价清热散结胶囊对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌引起小鼠感染的体内抗菌活性。探究清热散结胶囊抗菌有效成分对热、紫外光的稳定性。采用棋盘法评价清热散结胶囊与临床常用抗生素的联合用药效果。**结果** 清热散结胶囊具有广谱抗菌活性,对所筛菌株如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、变异链球菌、粪肠球菌、铜绿假单胞菌表现出明显的活性抑制,最小抑菌浓度(MIC)为20 mg/mL或40 mg/mL。体内抗菌实验结果显示,中、高剂量清热散结胶囊(10、20 g/kg)可提高小鼠感染金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的存活率($P<0.05$, $P<0.01$)。稳定性实验结果显示,清热散结胶囊的抗菌有效成分具有很好的热稳定性,经50℃至121℃处理30 min后,抑菌MIC没有变化;紫外光照射30、60 min后,清热散结胶囊的抗菌活性亦没有变化,说明其抗菌活性成分对紫外光稳定。联合用药实验结果显示,清热散结胶囊与青霉素、氯霉素或者庆大霉素联合用药时具有协同作用。**结论** 清热散结胶囊具有广谱的体外抑菌性能和明显的体内抗菌活性。该制剂与临床抗生素联合应用时,可以产生协同作用,从而提高临床疗效,减少抗生素的用量,降低耐药性。

关键词: 清热散结胶囊; 千里光; 抗菌活性; 联合用药; 体外实验; 体内实验

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)08-2747-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.08.051

细菌性感染是临床常见疾病,尤其是细菌性呼吸道、肺部与肠道感染更为常见^[1]。细菌感染临床常用药为头孢类与沙星类等化学类抗生素^[2-3]。但随着对抗菌药物研究的不断深入,抗生素的滥用误用导致细菌的耐药性问题日益加剧^[4-5]。

我国拥有丰富的中药资源,各类中成药为临床各种疾病的治疗提供了选择。近年来,研究发现多种清热散结、消炎止痛的中药材及制剂都具有一定抗菌活性^[6-8]。中药具有多成分、多靶点的作用特点,可发挥广谱抗菌作用,并具有增强机体免疫力、抗炎、镇痛等整体调节的优势^[9]。因此抗菌中药逐渐成为诸多学者研究的热点,通过对抗菌中药的研究与开发,有望减少抗生素的使用,提高临床治

疗效果,缓解临床耐药性问题。

清热散结胶囊是一种中成药胶囊制剂,其主要成分是千里光,具有清热散结、散结止痛的功效,临床上常用于急性结膜炎、急性咽喉炎、急性扁桃腺炎、急性肠炎等疾病的辅助治疗。本研究对其进行了系统的抗菌作用研究,包括体外抗菌实验、体内抗菌实验、抗菌成分稳定性实验和临床抗生素联合用药实验,以期清热散结胶囊辅助临床抗生素对各种感染性疾病的治疗提供参考。

1 材料

1.1 仪器 AR224CN型电子天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司]; WT2002型电子天平(杭州万特衡器有限公司); JP-031S型台式超声清洗机(深圳洁盟技术股份有限

收稿日期: 2022-09-21
基金项目: 江西省自然科学基金项目(20202BAB216041, 20224ACB206044); 井冈山大学科研基金项目 2022 年服务地方专项(JFD2203)
作者简介: 赵文楠(2001—),女,从事抗菌药物研究。E-mail: 1909525917@qq.com
*通信作者: 邓先清(1984—),男,博士,教授,从事新药开发研究。E-mail: dengxianqing1121@126.com

公司); TDL-50B 型低速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂), iMark 型酶标仪 (美国伯乐公司); SW-CJ-2D 型双人单面净化工作台 (苏州净化设备有限公司); HZQ-F100 型全温振荡培养箱 (太仓市华美生化仪器厂); GRP-9080 型隔水式恒温培养箱 (上海森信实验仪器有限公司); KXQ-LS 型高压灭菌仪 (上海博迅医疗生物仪器股份有限公司)。

1.2 试剂与药物 清热散结胶囊 (国药准字 Z20050433, 江西普正制药股份有限公司, 批号 210401, 每颗 0.58 g 相当于生药饮片 7.93 g); 香连丸 (国药准字 Z42020882, 湖北香莲药业有限责任公司, 批号 20220103)。甘油 [阿拉丁试剂 (上海) 有限公司]; MH 肉汤 (青岛高科技工业园海博生物技术有限公司); 琼脂粉 [生工生物工程 (上海) 股份有限公司]; 诺氟沙星、氯霉素、硫酸庆大霉素 (上海麦克林生化科技股份有限公司, 批号 C13166861、C12934324、C13241094); 注射用青霉素 (江西东风药业股份有限公司, 批号 20050211)。二甲亚砜 (国药集团化学试剂有限公司); 无水乙醇 (上海麦克林生化科技股份有限公司)。

1.3 菌株 革兰氏阳性菌: 金黄色葡萄球菌 [CMCC (B) 26003、CMCC 25923、ATCC 6538]、枯草芽孢杆菌 (CMCC 63501)、粪肠球菌 (CMCC 29212)、变异链球菌 (BNCC 336931); 革兰氏阴性菌: 大肠杆菌 (CMCC 44568、CMCC 44103、CMCC 25922)、铜绿假单胞菌 (CMCC 27853、CMCC 10104); 耐药菌: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (ATCC 43300、ATCC 33591) (MRSA)、多药耐药大肠杆菌 (ATCC BAA-196) (MDEC) 和多药耐药铜绿假单胞菌 (ATCC BAA-2111) (MDRB)。以上菌株购自中国科学院微生物研究所或河北北纳生物科技有限公司。

1.4 动物 昆明种小鼠, SPF 级, 体质量 18~22 g, 雌雄各半, 购自长沙市天勤生物技术有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0014。所有涉及动物的实验和程序均获得了井冈山大学医学伦理委员会的批准 (批准号 20230301)。

2 方法

2.1 受试药物制备 清热散结胶囊粉末用灭菌去离子水制成 80 mg/mL 混悬液, 超声处理 30 min, 离心 5 min, 取上清液用于体外实验; 清热散结胶囊粉末用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液制成 1、0.5、0.25 g/mL 的混悬液, 用于体内实验; 香连丸研碎后用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液制成 1 g/mL 的混悬液, 用于体内实验。药液配制后均置于 4 ℃ 保存, 使用前摇匀。

2.2 液体培养基制备 按 1 L 蒸馏水加入 21 g MH 培养基的比例配制液体培养基, 振荡摇匀, 分装, 灭菌待用。

2.3 菌悬液制备 将“1.3”项下供试菌种活化后, 用培养基稀释成浓度约为 1×10^5 CFU/mL 的菌悬液。

2.4 体外抗菌活性实验 采用微量肉汤稀释法测定受试药物的最小抑菌浓度 (MIC)^[10-11]。在 96 孔板第一排小孔内加入 100 μ L 80 mg/mL 药物母液和 100 μ L 菌液, 而后采用

二倍连续稀释法, 获得一系列最终药物质量浓度为 40、20、10、5、2.5、1.25 mg/mL 的实验组, 以去离子水加菌液作为阳性对照。在微型振荡器上振荡后, 通过酶标仪在 630 nm 波长下测定培养前的吸光度值。然后将 96 孔板置于 37 ℃ 恒温箱中培养 18 h, 再用酶标仪测定培养后的吸光度值, 并计算抑制率。公式为抑制率 = $1 - [(培养后每组吸光度的平均值 - 培养前每组吸光度的平均值) / (培养后空白组吸光度的平均值 - 培养前空白组吸光度的平均值)]$ 。以抑制率超过 80% 的最小浓度定义为其 MIC 值。

2.5 体内抗菌活性

2.5.1 金黄色葡萄球菌和大肠杆菌感染小鼠最低致死剂量 (MLD) 测定 实验前 1 d, 取金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 和大肠杆菌 CMCC 25922 于 37 ℃ 培养箱中培养 16 h 作为原菌液, 用麦氏单位比浊法测定菌液浓度。用培养液稀释成 6×10^8 、 3×10^8 、 1.5×10^8 、 0.75×10^8 、 0.375×10^8 CFU/mL 的菌液, 备用。第 2 天, 取 36 只小鼠随机分成 6 组, 每组 6 只, 各组小鼠分别腹腔注射不同浓度的金葡菌悬液 0.25 mL, 观察 48 h 内各组小鼠的死亡数, 计算死亡率。6 只小鼠全部死亡的最低菌液浓度即为 MLD。相同方法测定大肠杆菌的 MLD。

2.5.2 清热散结胶囊对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌感染小鼠的影响 50 只小鼠随机分为空白对照组、阳性对照组和清热散结胶囊高、中、低剂量组, 每组 10 只。清热散结胶囊高、中、低剂量组灌胃给予 20、10、5 g/kg 药液, 阳性对照组灌胃给予 5 g/kg 香连丸药液, 空白对照组灌胃给予 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液, 给药量均为 0.25 mL/10 g, 连续给药 5 d。给药最后一天, 除空白对照组外, 其余组均灌胃给予 MLD 浓度的金葡菌悬液, 1 h 后再腹腔注射感染小鼠, 并在感染后 6 h 再给药 1 次, 记录 48 h 内小鼠的死亡情况。相同方法测定清热散结胶囊对大肠杆菌感染小鼠的作用。

2.6 清热散结胶囊抗菌活性物质热稳定性与紫外光稳定性的测定 将清热散结胶囊母液分别置于 50、75、100 ℃ 水浴及 121 ℃ 湿热条件下处理 30 min, 测定其 MIC 值; 将清热散结胶囊母液在紫外灯下分别照射 30、60 min, 测定其 MIC 值。

2.7 清热散结胶囊与抗生素联合应用的抗菌作用 采用二倍稀释法测定诺氟沙星、氯霉素、硫酸庆大霉素、青霉素 4 种临床常用抗生素的 MIC 值, 然后采用微量棋盘法测定清热散结胶囊与上述抗生素的联合抑菌浓度, 计算分级抑制浓度指数 (FICI), 分析抗菌药物的体外协同作用。首先将清热散结胶囊药液分别用去离子水稀释至某一细菌的 $2\times$ MIC、 $1\times$ MIC、 $1/2\times$ MIC、 $1/4\times$ MIC、 $1/8\times$ MIC、 $1/16\times$ MIC、 $1/32\times$ MIC、 $1/64\times$ MIC、 $1/128\times$ MIC、 $1/256\times$ MIC 浓度, 置于离心管中。在 96 孔板中, 用二倍稀释法将抗生素从上至下配制成某一细菌 $2\times$ MIC、 $1\times$ MIC、 $1/2\times$ MIC、 $1/4\times$ MIC、 $1/8\times$ MIC、 $1/16\times$ MIC 浓度, 体积为 50 μ L, 然后从左至右依次加入 50 μ L 不同浓度的清热散结胶囊稀释液 ($2\times$ MIC、

1×MIC、1/2×MIC、1/4×MIC、1/8×MIC、1/16×MIC、1/32×MIC、1/64×MIC、1/128×MIC、1/256×MIC)，再加入 100 μL 1×10⁵ CFU/mL 菌悬液，以无菌培养液加菌液作为阳性对照，测定联合用药后的细菌抑制率。取两个药物浓度均最小并能够有效抑菌的孔来确定抗生素的联合 MIC（该孔对应的抗生素浓度即为 MIC_{抗生素联合}，该孔对应的清热散结胶囊浓度即为 MIC_{清热散结胶囊联合}）。每个实验重复 2 次。采用 FICI 法评价药物联合效应^[12-13]。公式为 FICI =（MIC_{清热散结胶囊联合}/MIC_{清热散结胶囊单药}）+（MIC_{抗生素联合}/MIC_{抗生素单药}）。判定依据为 FICI≤0.5 为协同作用；0.5<FICI≤1 为相加作用；1<FICI≤2 为无关作用；FICI>2 为拮

表 1 清热散结胶囊的体外抗菌活性（MIC，mg/mL）

革兰氏阳性菌株	MIC	革兰氏阴性菌株	MIC
金葡菌 CMCC(B) 26003	20	大肠杆菌 CMCC 44568	40
金葡菌 CMCC 25923	40	大肠杆菌 CMCC 25922	20
金葡菌 ATCC 6538	20	大肠杆菌 CMCC 44103	40
枯草芽孢杆菌 CMCC 63501	40	铜绿假单胞菌 CMCC 27853	20
变异链球菌 BNCC 336931	20	铜绿假单胞菌 CMCC 10104	20
粪肠球菌 CMCC 29212	20	铜绿假单胞菌 ATCC BAA-196 (MDRB)	40
金葡菌 ATCC 43300 (MRSA)	>40	铜绿假单胞菌 ATCC BAA-2111 (MDRB)	40
金葡菌 ATCC 33591 (MRSA)	20	—	—

3.2 清热散结胶囊的体内抗菌作用

3.2.1 金黄色葡萄球菌和大肠杆菌感染小鼠的 MLD 如表 2 所示，当注射体积为 0.25 mL 时，金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的 MLD 分别为 1.5×10⁸、0.75×10⁸ CFU/mL，故选择该菌液浓度进行后续的体内抗菌实验。

表 2 金黄色葡萄球菌和大肠杆菌感染小鼠的 MLD 测定结果

注射体积/ mL	注射浓度/ (CFU·mL ⁻¹)	死亡率/%	
		金黄色葡萄球菌	大肠杆菌鼠
0.25	6×10 ⁸	100	100
0.25	3×10 ⁸	100	100
0.25	1.5×10 ⁸	100	100
0.25	0.75×10 ⁸	67	100
0.25	0.375×10 ⁸	33	50

3.2.2 清热散结胶囊对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 感染小鼠存活率的影响 如表 3 所示，空白对照组小鼠存活率为 10%，说明金黄色葡萄球菌的毒力可以导致 90% 以上小鼠死亡；清热散结胶囊高、中、低剂量组小鼠存活率分别为 100%、70% 和 40%，且中、高剂量组存活率高于空白对照组（P<0.05，P<0.01），说明清热散结胶囊对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 感染的小鼠有明显的保护作用，并呈剂量依赖性。

3.2.3 清热散结胶囊对大肠杆菌 CMCC 25922 感染小鼠存活率的影响 如表 4 所示，空白对照组小鼠存活率为 0%；而清热散结胶囊高、中、低剂量组小鼠存活率分别为 90%、70% 和 20%，且中、高剂量组存活率高于空白对照组（P<0.01），说明清热散结胶囊对大肠杆菌 CMCC 25922 感染的小鼠有明显的保护作用，并呈剂量依赖性。

抗作用。

2.8 统计学分析 通过 GraphPad Prime 7.0 软件进行处理，组间差异比较采用 Fisher 精确检验法。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 清热散结胶囊的体外抗菌活性 如表 1 所示，清热散结胶囊对绝大部分所测菌株表现出抑菌活性，MIC 值在 20~40 mg/mL 之间，其对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌没有明显的选择性。清热散结胶囊对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ATCC 43300 在 40 mg/mL 质量浓度下有一定抑制率，但抑制率低于 80%。

表 3 清热散结胶囊对金黄色葡萄球菌感染小鼠存活率的影响

组别	动物总数/只	存活数/只	存活率/%
空白对照组	10	1	10
清热散结胶囊高剂量组	10	10	100 **
清热散结胶囊中剂量组	10	7	70 *
清热散结胶囊低剂量组	10	4	40
阳性对照组	10	8	80 **

注：与空白对照组比较，* P<0.05，** P<0.01。

表 4 清热散结胶囊对大肠杆菌感染小鼠存活率的影响

组别	动物总数/只	存活数/只	存活率/%
空白对照组	10	0	0
清热散结胶囊高剂量组	10	9	90 **
清热散结胶囊中剂量组	10	7	70 **
清热散结胶囊低剂量组	10	2	20
阳性对照组	10	9	90 **

注：与空白对照组比较，** P<0.01。

3.3 清热散结胶囊抗菌活性物质的热稳定性与紫外光稳定性 清热散结胶囊中抗菌活性物质的热稳定性和紫外光稳定性良好。经 50、75、100、121 ℃处理 30 min 后，清热散结胶囊对金葡菌 ATCC 6538、耐甲氧西林金葡菌 ATCC 33591 和变异链球菌 BNCC 336931 的抗菌效力没有改变，MIC 值仍然是 20 mg/mL，见表 5。清热散结胶囊分别在紫外灯下照射 30、60 min 后，抑菌活性同样保持不变，见表 5。由此可知，清热散结胶囊中抗菌活性物质对热和紫外光具有高稳定性。

3.4 清热散结胶囊与抗生素联合应用的抗菌作用

3.4.1 清热散结胶囊与抗生素联用对金葡菌 ATCC 6538 的抗菌作用 如表 6 所示，清热散结胶囊与诺氟沙星、氯霉

表 5 清热散结胶囊的热稳定性和紫外光稳定性

菌株	不同条件处理后的 MIC 值/(mg·mL ⁻¹)					
	50 ℃	75 ℃	100 ℃	121 ℃	紫外	紫外
	(30 min)	(30 min)	(30 min)	(30 min)	(30 min)	(60 min)
金葡菌 ATCC 6538	20	20	20	20	20	20
金葡菌 ATCC 33591 (MRSA)	20	20	20	20	20	20
变异链球菌 BNCC 336931	20	20	20	20	20	20

素、庆大霉素联合应用时，对金葡菌 ATCC 6538 的抗菌作用表现为相加作用；与青霉素联合应用时则表现为协同作用，可以将青霉素的 MIC 降低至 0.125 μg/mL，将清热散结胶囊的 MIC 降低至 1.25 mg/mL。

表 6 清热散结胶囊与抗生素联用对金葡菌 ATCC 6538 的抗菌作用

药物	清热散结胶囊/(mg·mL ⁻¹)		抗菌药物/(μg·mL ⁻¹)		FICI	作用方式
	单用	联用	单用	联用		
诺氟沙星	20	0.04	0.5	0.5	1.0	相加
氯霉素	20	20	32	0.016	1.0	相加
庆大霉素	20	20	0.125	0.004	1.0	相加
青霉素	20	1.25	2	0.125	0.13	协同

3.4.2 清热散结胶囊与抗生素联用对金葡菌 ATCC 33591 (MRSA) 的抗菌作用 如表 7 所示，清热散结胶囊与氯霉素、青霉素联合应用时，对金葡菌 ATCC 33591 (MRSA) 的抗菌作用表现为相加作用；与氯霉素和庆大霉素联合应用时表现为协同作用，可以将清热散结胶囊的 MIC 值降低 32 倍，将庆大霉素的 MIC 值降低 16 倍。

表 7 清热散结胶囊与抗生素联用对金葡菌 ATCC 33591 (MRSA) 的抗菌作用

药物	清热散结胶囊/(mg·mL ⁻¹)		抗菌药物/(μg·mL ⁻¹)		FICI	作用方式
	单用	联用	单用	联用		
诺氟沙星	20	0.04	0.5	0.5	1.0	相加
氯霉素	20	0.625	32	1	0.06	协同
庆大霉素	20	0.625	0.125	0.0078	0.09	协同
青霉素	20	20	2	0.0625	1.0	相加

3.4.3 清热散结胶囊与抗生素联用对变异链球菌 BNCC 336931 的抗菌作用 如表 8 所示，清热散结胶囊与诺氟沙星、庆大霉素、青霉素联合应用时，对变异链球菌 BNCC336931 的抗菌作用表现为相加作用；与氯霉素联合应用时表现为协同作用。

表 8 清热散结胶囊与抗生素联用对变异链球菌 BNCC336931 的抗菌作用

药物	清热散结胶囊/(mg·mL ⁻¹)		抗菌药物/(μg·mL ⁻¹)		FICI	作用方式
	单用	联用	单用	联用		
诺氟沙星	20	20	0.5	0.016	1.0	相加
氯霉素	20	2.5	32	4	0.25	协同
庆大霉素	20	20	0.125	0.004	1.0	相加
青霉素	20	10	2	1	1	相加

3.4.4 清热散结胶囊与抗生素联用对大肠杆菌 CMCC 25922 的抗菌作用 如表 9 所示，清热散结胶囊与诺氟沙星或氯霉素联合应用时，对大肠杆菌 CMCC 25922 的抗菌作用无相关性；与庆大霉素或青霉素联合应用时表现为协同作用。

表 9 清热散结胶囊与抗生素联用对大肠杆菌 CMCC 25922 的抗菌作用

药物	清热散结胶囊/(mg·mL ⁻¹)		抗菌药物/(μg·mL ⁻¹)		FICI	作用方式
	单用	联用	单用	联用		
诺氟沙星	20	20	2	2	2	无关
氯霉素	20	20	32	32	2	无关
庆大霉素	20	5	2	0.004	0.25	协同
青霉素	20	5	>64	8	0.38	协同

4 讨论

目前，感染性疾病治疗的主要药物仍然是化学类抗生素。但近年来，随着细菌耐药性问题的日益严重，以及一些病毒和微生物变异速率的加快，可供选择的化学类抗生素越来越少。中药制剂因其成分复杂、作用靶点多、抗菌谱广、不

易产生耐药等特点，在感染性疾病的治疗领域受到越来越多的关注。清热散结胶囊在各种细菌感染性模型和临床观察中表现出明显的抗炎活性^[14-15]。其主要成分为千里光，是菊科植物千里光的干燥地上部分，在《本草纲目》《本草拾遗》以及《中国药典》中均有记载^[16-17]，主治痈肿疮毒、感冒发烧、目赤肿痛、皮肤湿疹等。现代药理学研究表明，千里光提取物具有抗菌、抗炎、抗癌等活性。何忠梅等^[18]研究发现，千里光总黄酮能抑制体外癌细胞的生长；杨卉卉等^[19]研究发现，千里光石油醚提取物能抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 分泌和 IL-1 β 、IL-6 表达；邹昊宇等^[20]研究证实，千里光可通过调控 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路缓解大鼠过敏性结膜炎；Rao 等^[21]研究发现，千里光 60% 乙醇提取液比 95% 乙醇提取液的抗菌作用强，提取物总生物碱的含量与其抗菌作用无正相关关系；吴斌等^[22-23]对千里光抗菌化学成分进行了研究，发现酚酸类物质是千里光的主要抗菌活性成分。

本研究发现清热散结胶囊对 15 种细菌都显示出抑菌活性，除了对 ATCC 43300 的 MIC 大于 40 mg/mL 外，其他 14 种菌株的 MIC 值均为 20 mg/mL 或 40 mg/mL。体内实验进一步证实了清热散结胶囊的抗菌作用，清热散结胶囊长期给药可以抑制金葡菌和大肠杆菌导致的小鼠体内感染，降低小鼠死亡率。本研究还发现，清热散结胶囊的抗菌活性物质具有较好的热稳定性与紫外光稳定性，这为清热散结胶囊在制备和储存方面提供了便利。在抗菌治疗领域，将中药制剂与临床抗生素进行联合应用，可以有效降低抗生素的给药剂量，降低耐药性的发生，提高治疗效果。因此，本研究探索了清热散结胶囊与临床常用抗生素的联合应用抗菌效果，结果显示清热散结胶囊与临床常用抗菌药物联合用药时，大多表现为相加或协同的作用，提示清热散结胶囊可以作为辅助药物，提高临床抗生素对各种感染性疾病的治疗效果。

参考文献：

[1] Unger S A, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections[J]. *J Infect*, 2017, 74 Suppl 1: S84-S88.

[2] Wiström J, Norrby S R. Fluoroquinolones and bacterial enteritis, when and for whom? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1995, 36 (1): 23-39.

[3] Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S538-S543.

[4] Al-Saleh A, Shahid M, Farid E, *et al.* Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Gulf Cooperation Council countries; antibiotic resistance, virulence factors and emerging strains[J]. *East Mediterr Health J*, 2022, 28(6): 434-443.

[5] Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger S D, *et al.* Antibiotic resistance and persistence-implications for human health and

treatment perspectives[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(12): e51034.

[6] 柯秀梅, 张立胜, 李 欣, 等. 黄芩-黄连合煎液中络合物表征及其体外抗菌活性 [J]. 中成药, 2020, 42 (8): 2192-2195.

[7] 姚 干, 何宗玉, 方泰惠. 芩栀胶囊抗病毒和抗菌作用的实验研究[J]. 中成药, 2006, 28(2): 225-228.

[8] 周杨杨, 程 强, 刘 昆, 等. 2015 版中国药典清热、散结类中药材的抗菌作用[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43 (10): 1161-1167.

[9] 朴喜航, 艾红佳. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(6): 445-447.

[10] 徐宝贵, 李松慧, 宋明霞, 等. 锦绣杜鹃花抗菌、抗炎活性及其有效部位研究[J]. 聊城大学学报 (自然科学版), 2018, 31(3): 86-92.

[11] 郑丽娟, 刘 兵, 彭姣阳, 等. 半枝莲抗菌活性及其有效部位研究[J]. 井冈山大学学报 (自然科学版), 2018, 39 (4): 76-80.

[12] 曹 园, 姚 毅, 刘维达, 等. 卷柏素对唑类药物体外抗念株菌的增效作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30 (9): 1596-1600.

[13] Suzuki T, Ohashi Y. Combination effect of antibiotics against bacteria isolated from keratitis using fractional inhibitory concentration index[J]. *Cornea*, 2013, 32(7): e156-e160.

[14] 黄滢凌, 刘洪科. 清热散结胶囊联合更昔洛韦眼用凝胶治疗流行性角结膜炎的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6): 660-662; 666.

[15] 吴 迪, 龚庆华, 陈 锋, 等. 清热散结胶囊联合头孢克肟治疗儿童急性支气管炎 的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2632-2635.

[16] 李时珍.《本草纲目》[M]. 北京: 中国言实出版社, 2012.

[17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[18] 何忠梅, 白 冰, 王 慧, 等. 千里光总黄酮体外抗肿瘤和抗病毒活性研究[J]. 中成药, 2010, 32(12): 2045-2047.

[19] 杨卉卉, 沈金花, 刘庆华, 等. 千里光石油醚提取物对 LPS 激活的炎症反应的抑制效应[J]. 华中农业大学学报, 2020, 39(6): 187-191.

[20] 邹昊宇, 胡鸿运, 刘 嫡, 等. 千里光通过 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路对过敏性结膜炎大鼠角结膜炎症的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1346-1351.

[21] Rao H, Zhou M, Qin S, *et al.* Determination of the content of total alkaloids in different solvent extracts from climbing groundsel herb produced in Guizhou province and their antibacterial activity [J]. *Agric Sci Technol*, 2013, 14 (10): 1417-1420; 1428.

[22] 吴 斌, 吴立军, 张 磊, 等. 麻叶千里光抗菌化学成分的研究 (I) [J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21 (5): 341-345.

[23] 吴 斌, 林文辉, 高慧媛, 等. 麻叶千里光抗菌化学成分的研究 (II) [J]. 中草药, 2005, 36(10): 1447-1450.