

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240917001

膳食黄酮类物质协同抗生素对抗细菌耐药的研究进展

朱刘宁^{1#}, 桂萌萌^{1#}, 张吉雯¹, 李美芽^{2*}, 施春雷³, 张静怡¹, 周秀娟^{1*}

(1. 上海健康医学院健康与公共卫生学院, 上海 201318; 2. 浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 310053;
3. 上海交通大学农业与生物学院, 上海 200240)

摘要: 抗生素的滥用和过度使用加剧了细菌的耐药性问题, 给公共健康带来了严峻挑战。膳食中的黄酮类物质因其天然的抗菌、抗氧化以及抗炎等多种活性, 逐渐成为天然提取物中的研究热点。与抗生素联用时展现出显著的协同抑菌效果, 这使得利用膳食黄酮类物质的辅助作用有望成为重要的“减抗”策略, 所开发的膳食黄酮类物质有望成为逆转细菌耐药性的天然“替抗”产品。本文介绍了常见膳食黄酮类物质的种类及其抑菌活性, 重点分析了它们与抗生素联用时的协同抑菌机制。这些机制包括破坏耐药菌的细胞结构、抑制外排泵活性、清除细菌生物膜以及降低耐药相关水解酶和修饰酶的活性等。此外, 还探讨了膳食黄酮类物质协同抗生素在食品动物养殖和逆转细菌耐药性等方面的应用前景, 为食品、医药和公共卫生行业的可持续发展提供数据支持。

关键词: 膳食黄酮; 细菌耐药; 协同作用; 减抗策略

Research progress on the synergistic effects of dietary flavonoids and antibiotics against bacterial resistance

ZHU Liu-Ning^{1#}, GUI Meng-Meng^{1#}, ZHANG Ji-Wen¹, LI Mei-Ya^{2*}, SHI Chun-Lei³,
ZHANG Jing-Yi¹, ZHOU Xiu-Juan^{1*}

(1. College of Health and Public Health, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China;
2. Academy of Chinese Medical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3. School of
Agriculture & Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

ABSTRACT: The misuse and overuse of antibiotics have exacerbated the issue of bacterial resistance, posing a severe challenge to public health. Dietary flavonoids, with their natural antibacterial, antioxidant, and

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”农业科技领域项目(21N31900200)、国家自然科学基金项目(32072320)、上海健康医学院优秀青年教师“攀登计划”项目

Fund: Supported by the Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan Agricultural Science and Technology Field Project (21N31900200), the National Natural Science Foundation of China (32072320), and the “Climbing Plan” for Excellent Young Staffs at Shanghai University of Medicine and Health Sciences

#朱刘宁和桂萌萌为共同第一作者

#ZHU Liu-Ning and GUI Meng-Meng are Co-first Authors

*通信作者: 李美芽, 博士, 高级实验师, 主要研究方向为中药植物提取物的功效成分验证。E-mail: 20141025@zcmu.edu.cn

周秀娟, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品安全与卫生。E-mail: zhousxj554@163.com

*Corresponding author: LI Mei-Ya, Ph.D, Senior Experimentalist, Academy of Chinese Medical Science, Zhejiang Chinese Medical University, No.548 Binwen Road, Hangzhou 310053, China. E-mail: 20141025@zcmu.edu.cn

ZHOU Xiu-Juan, Ph.D, Associate Professor, College of Health and Public Health, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, No.500 Hupo Road, Shanghai 201318, China. E-mail: zhousxj554@163.com

anti-inflammatory properties, have gradually become a research hotspot among natural extracts. When combined with antibiotics, they exhibit significant synergistic antibacterial effects, making the additional utilization of dietary flavonoids a promising strategy for “antibiotic reduction”. The flavonoids developed from dietary sources are expected to become natural “antibiotic substitutes” products to reverse bacterial resistance. This article introduced common types of dietary flavonoids and their antibacterial activities, with a focus on analyzing their synergistic mechanisms when used in combination with antibiotics. These mechanisms included disrupting the cell structure of resistant bacteria, inhibiting efflux pump activity, eliminating bacterial biofilms, and reducing the activity of resistance-related hydrolases and modifying enzymes. Additionally, this paper explored the potential applications of dietary flavonoids in conjunction with antibiotics for food animal production and reversing bacterial resistance, providing data support for the sustainable development of the food, pharmaceutical, and public health industries.

KEY WORDS: dietary flavonoids; bacterial resistance; synergistic effects; antibiotic reduction strategy

0 引 言

抗生素的滥用或/和过度使用加剧了微生物耐药性问题, 对医学、农业生产、人类健康乃至社会安全都产生了严重影响。仅 2019 年全球因细菌耐药就造成超过 120 万人的直接死亡和超过 500 万人的间接死亡。如果细菌耐药性继续以目前的水平增长, 预计到 2050 年, 每年可能有 1000 万人死于耐药^[1]。2022 年国家多个行政管理部门联合颁布了《遏制微生物耐药国家行动计划(2022—2025)》, 强制要求在多个行业中减少抗生素的使用^[2], 因此, 我国养殖、食品、公共卫生以及生态安全等行业都在寻找“替抗”产品, 并积极推广“减抗”策略。新型抗生素的开发存在诸多困难, 而食药同源物质不仅资源丰富, 而且来源安全, 是天然抑菌剂的不二之选^[3]。

黄酮类化合物是一类广泛存在于蔬菜、水果、谷物和茶叶等食物中的天然多酚物质, 它们有着天然的抗菌活性, 这些膳食黄酮类物质直接作为抗菌药物或抗生素佐剂越来越备受关注^[4]。当它们与抗生素联用时, 不仅大大降低了抗生素的使用量, 还减少甚至逆转细菌的耐药性^[5]。这种联合疗法是目前对抗多重耐药细菌的策略之一。特别值得注意的是, 黄酮类化合物对抗生素抑菌活性的增效作用是真正的协同作用而非简单的加和作用^[6]。基于此, 本文将介绍常见的膳食黄酮类物质种类及其活性成分, 针对膳食黄酮类物质联合抗生素协同抑菌的机制进行分析, 并汇总这些协同抑菌组合在临床抗生素替代和食品动物的可持续养殖等方面的应用前景, 以期利用膳食黄酮类物质来遏制细菌耐药性提供基础数据。

1 常见的膳食黄酮类物质及其抑菌活性

黄酮类物质, 是一类广泛存在于自然界的天然多酚化合物。这些化合物不仅在植物体内发挥着重要生理作用(如参与光合作用、形成植物色素等), 还具有多种生物学活性, 如抗氧化、消炎、抗癌、抗菌(抑菌)和抗病毒等^[7]。这

些黄酮类物质的核心结构是一个二苯丙烷(C6-C3-C6)骨架, 其化学性质取决于 3 碳链的不饱和度与氧化度。根据化学结构的不同, 来自食物的膳食黄酮类物质主要分为 7 个大类(表 1): 即黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮及二氢黄酮醇类、黄烷醇类、异黄酮及二氢异黄酮类、双黄酮类以及其他类黄酮类物质(如查耳酮和花青素)。营养学研究发现, 经常食用草莓、橙子、葡萄柚、柑橘汁、苹果/梨、芹菜、辣椒和香蕉等食物的人群, 认知能力下降的风险可明显降低, 从而预防老年痴呆症^[8]。茶叶、可可、蓝莓以及葡萄中的表儿茶素和没食子酸酯等具备优秀的自由基清除能力^[9]和抗炎活性^[10], 已被广泛地应用于各种功能性食品的开发。

近年来, 随着对膳食黄酮类物质研究的深入, 其抗菌(抑菌)潜力逐渐得到证实, 常见膳食黄酮类物质的主要抑菌活性物质见表 1。膳食黄酮类物质具有显著的直接抑菌或杀菌作用, 主要有以下 2 个途径: 通过改变细胞膜通透性, 导致细胞质外泄, 最终引起细菌死亡; 通过抑制基因表达, 导致蛋白质合成、DNA 复制受阻以干扰细菌生理过程, 从而达到抑菌的目的。因此, 一些膳食黄酮类物质可以直接作为抗菌药物应用。此外, 一些膳食黄酮类物质作为抗生素佐剂也发挥了极好的效果, 主要是通过以下 3 种方式, 通过抑制外排泵系统来增加细胞内抗生素的浓度, 从而增强抗生素作用效果, 抑制耐药细菌的生长; 通过与 β -内酰胺酶结合, 形成稳定的复合物, 抑制酶的活性, 减少抗生素的降解, 提高抗生素在细菌体内的浓度; 消除耐药菌株的耐药质粒, 从而减少细菌获得性耐药的可能性。

然而, 并非所有的膳食黄酮类物质都具有很强的抗菌活性, 它们单独使用时往往需要很大的量, 例如杨梅素单独使用时, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)菌株的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值为 1024 $\mu\text{g/mL}$ ^[11]。若膳食黄酮类活性物质与抗生素联合使用时, 常常表现出协同效应, 即不仅大幅度增强了抗生素和膳食黄酮类物质的抑菌效果, 还极大地减少了它们的使用

量。当杨梅素与万古霉素联用时, 杨梅素对 MRSA 菌株的 MIC 值降低为 2 $\mu\text{g/mL}$ ^[12]。当这种协同效应作用于(多重)耐药菌时, 大大提高了耐药菌对抗生素的敏感性, 甚至有逆转耐药性的效果, 为遏制细菌耐药提供了新的思路和方法, 例如木犀草素与阿莫西林的协同作用可逆转大肠杆菌对阿莫西林的耐药性; 槲皮素与阿莫西林的协同作用可逆转表皮葡萄球菌对阿莫西林的耐药性^[13-15]。儿茶素协同 β -内酰胺类药物能够将 MRSA 从完全 β -内酰胺耐药性(MIC: 256~512 $\mu\text{g/mL}$)转变为完全易感(MIC<1 $\mu\text{g/mL}$)^[16]。本文总结了已验证的具有协同抑菌作用的组合, 详见表 2。

表 1 膳食黄酮类物质的类别与主要抑菌成分
Table 1 Categories of dietary flavonoids and their main antibacterial components

序号	类别	食物来源	主要抑菌成分
1	黄酮(flavones)	洋甘菊花、欧芹、薄荷等	芹菜素、木犀草素等
2	黄酮醇(flavonols)	洋葱、苹果、西蓝花等	槲皮素、芦丁和杨梅素等
3	二氢黄酮(flavonones) 二氢黄酮醇类(flavanonols)	未成熟的柑橘、水飞蓟、甘草、杜鹃花等	陈皮素、枳实甙、水飞蓟素和二氢槲皮素等
4	黄烷醇(flavanol)	茶叶、可可、蓝莓、葡萄等	表儿茶素、没食子酸酯等
5	异黄酮(isoflavones) 二氢异黄酮(dihydroisoflavone)	黄豆及其他豆类、葛根等	大豆异黄酮、葛根素等
6	双黄酮(biflavone)	银杏等	银杏素等
7	其他: 花青素(anthocyanin) 其他: 查尔酮(chalcone)	草莓、蔓越莓、山桑子、白醋栗、李子等 番茄、豆芽、马铃薯等	飞燕草素、矢车菊素等 甘草查尔酮 A、小豆蔻明等

表 2 膳食黄酮类化合物与抗生素联合使用的协同抑制耐药菌的效果实例
Table 2 Examples of the synergistic inhibitory effects of dietary flavonoids combined with antibiotics on resistant bacteria

食物来源	活性成分	耐药菌株	联合应用的抗生素	FICI	参考文献
百里香	黄芩素	MRSA	β -内酰胺抗生素/四环素	—	[17]
		MRSA	环丙沙星	≤ 0.5	[18]
		MRSA	利奈唑胺	—	[19]
黄芩	黄芩素	MRSA/SA	青霉素	0.14~0.38	[20]
		SA	利福平	0.37	[21]
		SA	四环素/土霉素	≤ 0.5	[22]
百里香/金银花	木犀草素	MRSA	头孢曲松/亚胺培南	0.45~0.50	[23]
		MRSA	苯唑西林/庆大霉素	0.125~0.562	[24]
百里香/胡萝卜	木犀草素	大肠杆菌	阿莫西林	≤ 0.5	[14]
		肺炎克雷伯杆菌	左氧氟沙星	0.56	[11]
洋葱/胡萝卜		表皮葡萄球菌	阿莫西林	0.5	[15]
银杏/胡萝卜	槲皮素	MRSA	四环素/环丙沙星/红霉素	—	[25-26]
		绿脓杆菌	妥布霉素/阿米卡星	0.25~0.5	[27]
胡萝卜		绿脓杆菌	美罗培南	0.18~0.5	[28]
		大肠杆菌	美罗培南	0.16~0.37	
胡萝卜	槲皮素	鲍曼不动杆菌	美罗培南	0.187~0.375	[29]
		肺炎克雷伯杆菌	美罗培南	0.093~0.5	
水飞蓟	水飞蓟素	MRSA	氨苄西林/苯唑西林	≤ 0.5	[30-31]
		鲍曼不动杆菌	头孢他啶	<0.35	
山竹	α -山竹素	腐生葡萄球菌	苯唑西林	0.37	[32]
		SA1199B	诺氟沙星	0.266	
艾蒿	金黄醇	EMRSA-15	环丙沙星/苯唑西林	0.024	[33]
		EMRSA-16		0.375	
桑叶	桑树苷	MRSA	苯唑西林	0.28	[34]
芹菜	芹菜素	大肠杆菌	庆大霉素	0.56	[11]

注: FICI: 最小部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index), FICI 分级为: FICI ≤ 0.5 时, 为协同效应, $0.5 < \text{FICI} \leq 1$ 时, 为相加效应, $1 < \text{FICI} \leq 2$ 时, 为无关作用, FICI>2 时, 为拮抗效应。SA: 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*); —表示未进行 FICI 测定, 但文字说明有协同作用; SA1199B: 氟喹诺酮耐药 SA; EMRSA: 流行性 MRSA。

2 膳食黄酮类物质联合抗生素协同抑制耐药菌的作用机制

总体来说, 膳食黄酮类物质与抗生素的这种协同作用, 能够通过破坏细菌细胞壁膜结构、抑制细菌外排泵、清除生物膜、影响水解酶或修饰酶活性以及消除耐药质粒等途径来抑制耐药菌生长, 甚至逆转细菌的耐药性, 具体的作用机制示意图如图 1 所示。

2.1 破坏耐药菌细胞膜壁膜结构的完整性和渗透性

细菌细胞壁膜是细菌存活的重要结构物质, 当其完整性受到损伤后, 会导致细胞的活性成分(如核酸、蛋白质等)和其活性调节物质(如无机盐、金属离子等)的泄漏。细胞壁膜结构损伤是膳食黄酮类物质与抗生素协同抑制耐药菌的重要原因。当桑苷、芦丁、槲皮素等与 β 内酰胺类抗生素联合作用于 MRSA 菌株时, 这些耐药菌的细胞外 K^+ 增加, 说明细胞壁膜受到损伤^[34]。当黄芩素与多西环素联合处理耐药鲍曼不动杆菌时, 可以快速破坏耐药菌的细胞壁膜结构, 菌体出现表面凹陷与破裂等情况^[35](图 1A)。当 α -芒果苷或异巴查尔酮与卡那霉素联合作用于耐药金黄色葡萄球菌时, 细菌的膜稳态遭到破坏^[6](图 1A)。当牡荊苷与粘菌素联合处理耐药肺炎克雷伯菌时, 膜电位的去极化和渗透压发生改变, 导致细菌细胞壁膜的破裂^[36]。超氧阴离子自由基的生成量明显增加, 增强了细菌的致死率^[37]。同样的, 光甘草定与诺氟沙星联合使用时, 也可协同诱导

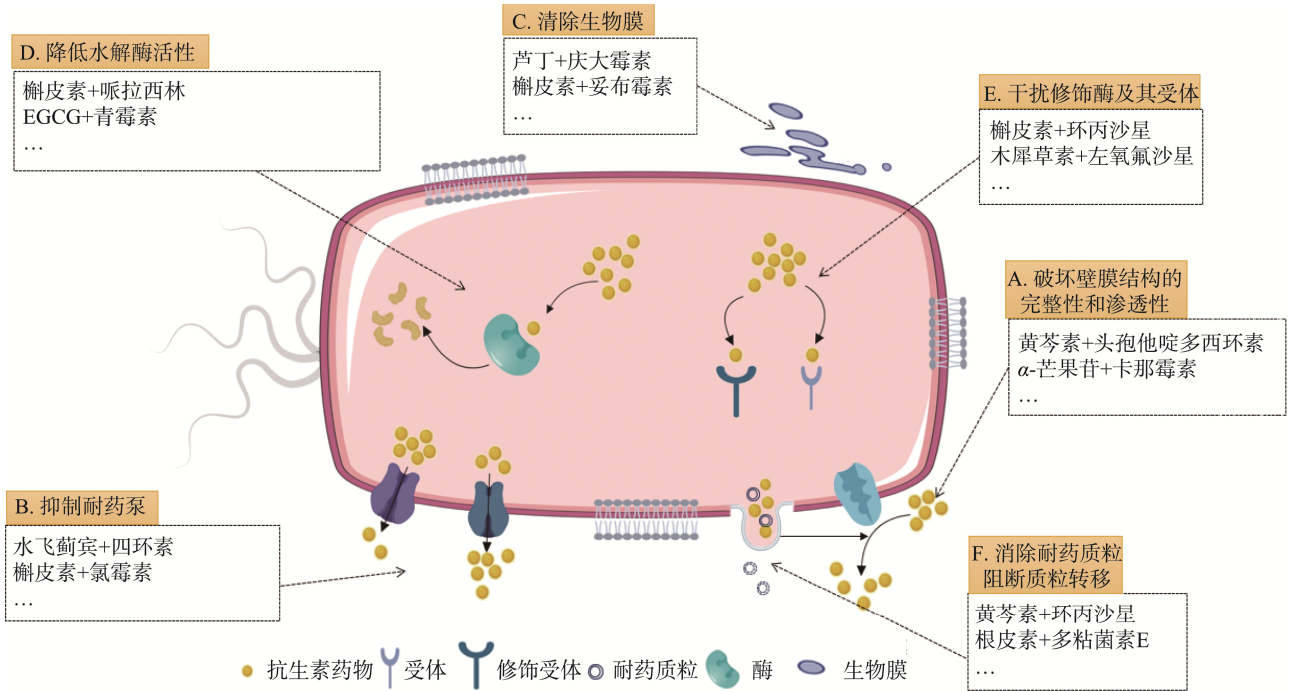
氧化应激, 产生的大量活性氧抑制 MRSA 的生长^[38]。

2.2 抑制耐药菌外排泵的活性及其基因的表达

膳食黄酮类物质可以作为外排泵抑制剂, 增加胞内抗生素的浓度, 来提升抗生素的抑菌效果。例如从蜂蜜中提取的黄酮类物质与环丙沙星联用时, 耐药菌中环丙沙星的外排量明显减少, 这些黄酮类物质充当一种外排泵抑制剂^[39]。当水飞蓟宾与四环素联用时, MRSA 菌中 *norA* 基因(编码金黄色葡萄球菌重要的抗生素外排泵)的表达量显著降低, 恢复了 MRSA 菌对抗生素的敏感性^[40](图 1B)。同样的, 来源于水果的黄酮类化合物(如橙皮素、糖苷类黄酮)在与喹诺酮类抗生素(如诺氟沙星)联用时, 这些黄酮类物质均是通过调节 *norA* 基因的表达来降低抗生素的 MIC, 达到恢复耐药菌对抗生素的敏感性的目的^[41]。此外, 槲皮素可作为革兰氏阴性菌的外排泵抑制剂, 当这种黄酮类物质与四环素或氯霉素联用时, 可以抑制各种革兰氏阴性耐药菌的生长^[42](图 1B)。

2.3 清除耐药菌形成的生物膜

清除耐药菌的生物膜也是膳食黄酮类物质联合抗生素协同抑菌的一种重要方式。当使用芦丁和庆大霉素联合处理耐药铜绿假单胞菌时, 两者在清除耐药菌生物膜方面有协同效应, 与生物膜的黏附和成熟有关的胞外多糖显著减少, 影响生物膜形成^[43], 降低耐药性(图 1C)。当芦丁与氟苯尼考联用时, 在清除生物膜上也具有显著的协同作用, 从单独使用芦丁时 50%的清除率提升至联合使用时 82%的



注: 表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin gallate, EGCG]。

图 1 膳食黄酮类物质联合抗生素抑制耐药菌作用机制示意图

Fig.1 Schematic diagram of the mechanism on dietary flavonoids combined with antibiotics against drug-resistant bacteria

清除率^[44]。细菌生物膜的形成还受群体感应(quorum sensing, QS)系统的调节。黄芩素与左氧氟沙星联用时表现出来的协同作用,是通过下调 *ica*、*agrA* 和 *hla* 等基因的表达来调节 QS 的,从而抑制了耐药金黄色葡萄球菌生物膜的形成^[45]。同样的,在经槲皮素与抗生素(妥布霉素、阿米卡星)联合处理的耐药铜绿假单胞菌中,与 QS 调控相关的基因表达量显著降低^[27](图 1C)。

2.4 降低和干扰耐药菌中水解酶和修饰酶的活性

膳食黄酮类物质可通过降低和干扰重要的药物水解酶或修饰酶的活性,来达到抑菌效果^[46]。EGCG 可通过抑制 β -内酰胺酶活性,来恢复耐药金黄色葡萄球菌对青霉素的敏感性^[47](图 1D)。ZHANG 等^[48]的研究证实,哌拉西林和槲皮素联合使用抑制耐药大肠杆菌中的 β -内酰胺酶的活性,从而逆转这些革兰氏阴性耐药菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药性(图 1D)。DNA 旋转酶参与细菌 DNA 的复制、修复和分离,是氟喹诺酮类抗生素的重要靶标^[49]。使用体外 DNA 切割实验发现,5 种膳食黄酮类化合物,包括槲皮素和木犀草素等,通过抑制 DNA 旋转酶基因(*gyrA*)的突变,来恢复耐药金黄色葡萄球菌对氟喹诺酮类抗生素(环丙沙星和左氧氟沙星等)的敏感性(图 1E)^[50]。

2.5 其他类型的抑制耐药菌的机制

膳食黄酮类物质联合抗生素协同抑菌效果还可以通过抑制相关蛋白活性来实现。当桑黄素和苯唑西林联用处理 MRSA 时,降低青霉素结合蛋白 2a (penicillin-binding protein 2a, PBP2a)的活性水平,增强了对 MRSA 的抑制作用^[51]。膳食黄酮类物质可以通过消除耐药质粒或者降低质粒携带耐药基因的表达,来实现抑菌作用。例如黄芩苷能够消除鲍曼不动杆菌的耐药质粒,恢复耐药菌对低剂量环丙沙星的敏感性,其质粒消除率呈浓度剂量依赖性^[52](图 1F)。补骨脂甲素与粘菌素联用,可抑制质粒上多粘菌素基因(*mcr-1*)的转录,并呈剂量依赖性^[53]。根皮素与多粘菌素 E 联用时,也同样通过抑制 MCR-1 的表达来逆转革兰氏阴性菌对多粘菌素的耐药性^[54](图 1F),影响耐药质粒在子代细菌中的形成也阻断了耐药性的传播。

3 膳食黄酮类物质与抗生素协同抑菌的应用展望

3.1 助力于食品动物的“减抗”养殖

我国集约化的畜禽养殖在很大程度上依赖于饲料中抗生素的使用,然而,食品动物及其产品中抗生素的积累和细菌耐药性威胁着食品安全和人类健康。亟需环境友好的抗生素协同剂(或佐剂),膳食黄酮类物质在这一领域将发挥巨大潜力。首先,它们可以作为饲料添加剂用于食品动物的促生长。例如柑橘类黄酮与阿莫西林协同抑菌组合

可用于断奶仔猪促生长。这种组合最大限度地减少抗生素的使用,替代了原来的氧化锌/阿莫西林/阿普霉素抗生素组合,同时,柑橘类黄酮还对肠道消化和免疫功能产生积极影响,能够降低炎症和促氧化状态^[55]。此外,它们作为饲料添加剂还能改善食品动物的生产性能。例如在奶牛饲料中补充大豆苷元可以使奶牛的产奶量增加,如果补充期超过 75 d,则牛奶蛋白质含量可达到最佳效果^[56]。其次,膳食黄酮类物质通过调节食品动物体内的药物代谢来提升抗生素的治疗效果。例如槲皮素/胡椒碱能降低药物代谢酶和转运蛋白的表达水平,在马硼氟沙星进入体循环前阻止其代谢,提高抗生素的吸收率和治疗浓度^[57],进而降低抗生素的使用量,同时,这个协同抑菌组合可提高肉鸡肠道微生物群对饲料的利用效率并提升肠道疾病的治疗效果。除此之外,膳食黄酮类物质还能减少对人体健康有害的物质在食品动物体内以及动物食品烹饪过程中产生。例如 EGCG、芹菜素和木犀草素等的抗氧化活性使它们能够抑制肉鸡中杂环芳香胺(致癌物质)的形成,槲皮素能抑制牛肉微波过程中吡啶(致癌物质)的形成^[58]。然而,食品动物饲料中膳食黄酮类化合物的添加对动物的影响因物种而异,对反刍动物和家禽的研究表明,膳食黄酮类化合物还能改善肉的脂肪酸组成,并能提高肉在贮藏期间的氧化稳定性^[59]。当它们在动物肠道内积累后,能改善其肠道环境(包括化学环境和微生物菌群)^[60],进而增强免疫功能和改善生长性能。但是,关于膳食黄酮类化合物对家畜生产性能影响的研究目前还很少,再加上研究方法不同导致缺乏一致性的结论。

3.2 成为逆转细菌耐药性的临床“替抗”策略

膳食黄酮类物质能够直接抑制多种致病菌的生长,包括一些对传统抗生素有耐受性的超级细菌。例如,从玉米中提取的异荭草素具有广谱抑菌能力,对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有抑制作用^[61]。槲皮素和黄芩苷分别对耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌^[62]和 MRSA 菌株^[63]有抑制作用,这两类细菌均被世界卫生组织列为高级优先级别的超级细菌。此外,膳食黄酮类物质与抗生素联用时能够产生协同效应,提高抗生素的作用效果,或逆转细菌耐药性,是“替抗”策略的重要组成部分。例如,槲皮素与粘菌素或阿米卡星联用时,抗生素的 MIC 降低了 16~64 倍^[64],显著降低了细菌耐药性产生的风险。膳食黄酮类物质还具有显著的抗炎作用,这也是它们成为抗生素替代物或抗生素协同剂的优势之一。芹菜素、木犀草素、杨梅素等能够抑制炎症介质(如 TNF- α 、IL-6、NF- κ B)的释放,减轻细菌感染引发的炎症反应^[65]。同时,芹菜素、槲皮素和 EGCG 等可以调节宿主免疫反应,增强机体的抗感染能力,间接帮助抵抗病原微生物^[66]。膳食黄酮类物质还具备作为生物膜抑制剂的潜力,它们不仅能抑制细菌生物膜的形成,还能破坏已

形成的生物膜,与抗生素联用时可增强抗生素的有效性。这对因生物膜导致的耐药性增强和慢性感染具有重要的临床意义。例如,来源于光果甘草的光甘草定能有效干扰金黄色葡萄球菌生物膜的形成,其生物膜清除的 MIC 为 25~50 $\mu\text{g/mL}$ ^[67],柚皮素也有类似效果^[68]。综上,膳食黄酮类物质与抗生素的联用是逆转细菌耐药性的潜在临床策略,其抗炎能力和生物膜抑制作用在免疫调节和慢性感染治疗中具有重要意义。

4 结束语

膳食黄酮类物质不仅具有良好的抗氧化、抗炎等多重药理作用,在与抗生素联用时还显示出显著的协同抑制耐药菌的效果。本文深入探讨了膳食黄酮类物质联合抗生素的协同抑菌机制,分析了它们在临床和食品安全领域的应用潜力及挑战。因膳食黄酮类天然提取物在植物中广泛存在且来源丰富,近年来逐渐成为开发“替抗”产品或“减抗”策略的候选者,得到广泛的关注。尽管这种协同抑菌机制已取得初步进展,关于与生物膜形成相关的群体耐药以及耐药转移相关的耐药质粒的具体抑制作用机制尚不完全明确。未来的研究应进一步聚焦于这些关键领域,以揭示更全面遏制耐药菌的产生和传播机制。此外,虽然体外实验结果显示膳食黄酮类物质与抗生素联合作用的效果显著,但在实际应用中,体内验证体系的缺乏仍是阻碍其临床转化的主要问题。体内环境的复杂性要求更精确的实验设计与安全性评估,以确保其在人体内应用时的安全性和有效性。因此,开发适当的动物模型和临床试验方案,验证这些天然物质在体内的安全性和疗效,将是今后研究的重点方向。总之,膳食黄酮类物质具有丰富的资源和多样的生物活性,其作为抗生素替代品或辅助抗菌策略的发展前景广阔,但仍需依赖进一步的机制研究和体内应用验证。随着新技术的发展,尤其是提取和纯化技术的进步,膳食黄酮类物质有望在减少和替代临床抗生素的使用和食品安全领域发挥更加重要的作用。

参考文献

- [1] O'NEILL J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance [M]. London: HM Government and the Wellcome Trust, 2016.
- [2] 国家卫生健康委. 关于印发遏制微生物耐药国家行动计划(2022—2025 年)的通知[EB/OL]. [2022-10-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202210/2875ad7e2b2e46a2a672240ed9ee750f.shtml> [2024-08-30].
National Health Commission. Notice on issuing the national action plan for containing microbial drug resistance (2022—2025) [EB/OL]. [2022-10-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202210/2875ad7e2b2e46a2a672240ed9ee750f.shtml> [2024-08-30].
- [3] LEWIS K, LEE RE, BROTZ-OESTERHELT H, et al. Sophisticated natural products as antibiotics [J]. Nature, 2024, 632(8023): 39–49.
- [4] ZHANG L, LIN Y, LENG X, et al. Flavonoids as antimicrobial agents: A comprehensive review [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(25): 5229–5265.
- [5] GUPTA T, KATARIA R, SARDANA S. A comprehensive review on current perspectives of flavonoids as antimicrobial agent [J]. Curr Top Med Chem, 2022, 22(6): 425–434.
- [6] SONG M, LIU Y, LI T, et al. Plant natural flavonoids against multidrug resistant pathogens [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(15): e2100749.
- [7] 陈志迪, 王新宇, 李晴雯, 等. 植物源抑菌剂的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(18): 7433–7439.
CHEN ZD, WANG XY, LI QW, et al. Research progress of plant-derived antimicrobial agents [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(18): 7433–7439.
- [8] YE H TS, YUAN C, ASCHERIO A, et al. Long-term dietary flavonoid intake and subjective cognitive decline in US men and women [J]. Neurology, 2021, 97(10): e1041–e1056.
- [9] LUO Y, JIAN Y, LIU Y, et al. Flavonols from nature: A phytochemistry and biological activity review [J]. Molecules, 2022, 27(3): 719.
- [10] DA SH, PINTO F, SOUSA AF, et al. Chemical constituents and acetylcholinesterase inhibitory activity from the stems of *Bauhinia pentandra* [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(23): 5277–5281.
- [11] HANCI H, IGAN H. Antimicrobial synergistic effects of apigenin, (-)-epigallocatechin-3-gallate, myricetin and luteolin in combination with some antibiotics [J]. Ann Agric Environ Med, 2023, 30(1): 61–64.
- [12] PINTO HB, BRUST FR, MACEDO AJ, et al. The antivirulence compound myricetin possesses remarkable synergistic effect with antibacterials upon multidrug resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Microb Pathog, 2020, 149: 104571.
- [13] EUMKEB G, CHUKRATHOK S. Synergistic activity and mechanism of action of ceftazidime and apigenin combination against ceftazidime-resistant *Enterobacter cloacae* [J]. Phytomedicine, 2013, 20(3-4): 262–269.
- [14] SIRIWONG S, THUMANU K, HENGPRATOM T, et al. Synergy and mode of action of ceftazidime plus quercetin or luteolin on *Streptococcus pyogenes* [J]. Evid Based Comp Alternat Med, 2015, 2015: 759459.
- [15] SIRIWONG S, TEETHAISONG Y, THUMANU K, et al. The synergy and mode of action of quercetin plus amoxicillin against amoxicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2016, 17(1): 39.
- [16] TAYLOR PW. Interactions of tea-derived catechin gallates with bacterial pathogens [J]. Molecules, 2020, 25(8): 1986.
- [17] FUJITA M, SHIOTA S, KURODA T, et al. Remarkable synergies between baicalein and tetracycline, and baicalein and beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Microbiol Immunol, 2005, 49(4): 391–396.
- [18] CHAN BC, IP M, LAU CB, et al. Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against *NorA* over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1): 767–773.
- [19] LIU T, LUO J, BI G, et al. Antibacterial synergy between linezolid and baicalein against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm *in vivo* [J]. Microb Pathog, 2020, 147: 104411.
- [20] QIAN M, TANG S, WU C, et al. Synergy between baicalein and penicillins against penicillinase-producing *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Med Microbiol, 2015, 305(6): 501–504.

- [21] MUNIYASAMY R, MANJUBALA I. Synergistic combination of baicalin and rifampicin against *Staphylococcus aureus* biofilms [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1458267.
- [22] NOVY P, URBAN J, LEUNER O, *et al.* In vitro synergistic effects of baicalin with oxytetracycline and tetracycline against *Staphylococcus aureus* [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(6): 1298–1300.
- [23] USMAN AM, KHURRAM M, KHAN TA, *et al.* Effects of luteolin and quercetin in combination with some conventional antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11): 1947.
- [24] JOUNG DK, KANG OH, SEO YS, *et al.* Luteolin potentiates the effects of aminoglycoside and beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6): 2597–2601.
- [25] ABREU AC, SAAVEDRA MJ, SIMOES LC, *et al.* Combinatorial approaches with selected phytochemicals to increase antibiotic efficacy against *Staphylococcus aureus* biofilms [J]. Biofouling, 2016, 32(9): 1103–1114.
- [26] QU S, DAI C, SHEN Z, *et al.* Mechanism of synergy between tetracycline and quercetin against antibiotic resistant *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2536.
- [27] VIPIN C, SAPTAMI K, FIDA F, *et al.* Potential synergistic activity of quercetin with antibiotics against multidrug-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. PLoS One, 2020, 15(11): e241304.
- [28] PAL A, TRIPATHI A. Quercetin potentiates meropenem activity among pathogenic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [J]. J Appl Microbiol, 2019, 127(4): 1038–1047.
- [29] PAL A, TRIPATHI A. Demonstration of bactericidal and synergistic activity of quercetin with meropenem among pathogenic carbapenem resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* [J]. Microb Pathog, 2020, 143: 104120.
- [30] CAI JY, LI J, HOU YN, *et al.* Concentration-dependent dual effects of silibinin on kanamycin-induced cells death in *Staphylococcus aureus* [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 782–791.
- [31] VIVEKANANDAN L, SHEIK H, SINGARAVEL S, *et al.* Ameliorative effect of silymarin against linezolid-induced hepatotoxicity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infected wistar rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 1303–1312.
- [32] PIMCHAN T, MAENSIRI D, EUMKEB G. Synergy and mechanism of action of alpha-mangostin and ceftazidime against ceftazidime-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Lett Appl Microbiol, 2017, 65(4): 285–291.
- [33] LAN JE, LI XJ, ZHU XF, *et al.* Flavonoids from artemisia rupestris and their synergistic antibacterial effects on drug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(11): 1881–1886.
- [34] AMIN MU, KHURRAM M, KHATTAK B, *et al.* Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 59.
- [35] WANG Y, SU J, ZHOU Z, *et al.* Baicalin resensitizes multidrug-resistant gram-negative pathogens to doxycycline [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3): e470222.
- [36] ANDRADE NJB, FARIAS CVP, NOGUEIRA LFB, *et al.* Anti-MRSA activity of curcumin in planktonic cells and biofilms and determination of possible action mechanisms [J]. Microb Pathog, 2021, 155: 104892.
- [37] KHUMBULANI M, ALAYANDE KA, SABIU S. Orientin enhances colistin-mediated bacterial lethality through oxidative stress involvement [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2022, 2022: 3809232.
- [38] SINGH V, PAL A, DAROKAR MP. Glabridin synergy with norfloxacin induces ROS in multidrug resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Gen Appl Microbiol, 2021, 67(6): 269–272.
- [39] CHRISTENA LR, SUBRAMANIAM S, VIDHYALAKSHMI M, *et al.* Dual role of pinostrobin-a flavonoid nutraceutical as an efflux pump inhibitor and antibiofilm agent to mitigate food borne pathogens [J]. Rsc Adv, 2015, 5(76): 61881–61887.
- [40] WANG D, XIE K, ZOU D, *et al.* Inhibitory effects of silybin on the efflux pump of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 827–833.
- [41] DINIZ-SILVA HT, MAGNANI M, DE SIQUEIRA S, *et al.* Fruit flavonoids as modulators of norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* that overexpresses *norA* [J]. LWT-Food Sci Technol, 2017, 85: 324–326.
- [42] CARVALHO ME, BEZERRA KS, COSTA A, *et al.* Quantum biochemical analysis of the TtgR regulator and effectors [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 8519.
- [43] DEEPIKA MS, THANGAM R, SAKTHIDHASAN P, *et al.* Combined effect of a natural flavonoid rutin from citrus sinensis and conventional antibiotic gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation [J]. Food Control, 2018, 90: 282–294.
- [44] 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.
- [45] DU Z, HUANG Y, CHEN Y, *et al.* Combination effects of baicalin with levofloxacin against biofilm-related infections [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3): 1270–1281.
- [46] BIHAREE A, SHARMA A, KUMAR A, *et al.* Antimicrobial flavonoids as a potential substitute for overcoming antimicrobial resistance [J]. Fitoterapia, 2020, 146: 104720.
- [47] ZHAO WH, HU ZQ, HARA Y, *et al.* Inhibition of penicillinase by epigallocatechin gallate resulting in restoration of antibacterial activity of penicillin against penicillinase-producing *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(7): 2266–2268.
- [48] ZHANG Y, 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.
- [49] DIGHE SN, COLLET TA. Recent advances in DNA gyrase-targeted antimicrobial agents [J]. Eur J Med Chem, 2020, 199: 112326.
- [50] MORIMOTO Y, AIBA Y, MIYANAGA K, *et al.* CID12261165, A flavonoid compound as antibacterial agents against quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 1725.
- [51] CANVER M C, GONZALEZ M D, FORD B A, *et al.* Improved performance of a rapid immunochromatographic assay for detection of PBP2a in Non-*Staphylococcus aureus* staphylococcal species [J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(4): e01417–e01418.
- [52] 汪东海, 陈敏, 姜志强, 等. 黄芩苷消除鲍曼不动杆菌耐药质粒的实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(5): 400–404.

- WANG DH, CHEN M, JIANG ZQ, *et al.* Experimental study of baicalin curing antibiotic-resistant plasmid in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2012, 29(5): 400–404
- [53] LI J, HAN N, HE Z, *et al.* Bavachin rejuvenates sensitivity of colistin against colistin-resistant Gram-negative bacteria [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2349.
- [54] DU R, LV Q, HU W, *et al.* Phloretin potentiates polymyxin E activity against gram-negative bacteria [J]. *Life Sci*, 2021, 287: 120085.
- [55] PANIAGUA M, VILLAGOMEZ-ESTRADA S, CRESPO FJ, *et al.* Citrus flavonoids supplementation as an alternative to replace zinc oxide in weanling pigs' diets minimizing the use of antibiotics [J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13(6): 967.
- [56] ORZUNA-ORZUNA JF, DORANTES-ITURBIDE G, LARA-BUENO A, *et al.* Meta-analysis of flavonoids use into beef and dairy cattle diet: Performance, antioxidant status, ruminal fermentation, meat quality, and milk composition [J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1134925.
- [57] PATEL HB, PATEL UD, MATHAPATI BS, *et al.* Effect of piperine and quercetin alone or in combination with marbofloxacin on CYP3A37 and MDR1 mRNA expression levels in broiler chickens [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 126: 178–183.
- [58] ZHAO L, PAN F, LI Y, *et al.* Structure characteristics of flavonoids for heterocyclic aromatic amines inhibition using quantitative structure-activity relationship modeling [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(9): e13390.
- [59] NORTH MK, DALLE ZOTTE A, HOFFMAN LC. The use of dietary flavonoids in meat production: A review [J]. *Anim Feed Sci Technol*, 2019, 257: 114291.
- [60] DONG Z, LIU Z, XU Y, *et al.* Potential for the development of *Taraxacum mongolicum* aqueous extract as a phytogetic feed additive for poultry [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1354040.
- [61] ADAMCZAK A, OZAROWSKI M, KARPINSKI TM. Antibacterial activity of some flavonoids and organic acids widely distributed in plants [J]. *J Clin Med*, 2019. DOI: 10.3390/jcm9010109
- [62] PAL A, TRIPATHI A. Quercetin inhibits carbapenemase and efflux pump activities among carbapenem-resistant Gram-negative bacteria [J]. *APMIS*, 2020, 128(3): 251–259.
- [63] ZHANG S, HU B, XU J, *et al.* Baicalin suppress growth and virulence-related factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and vivo [J]. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103899.
- [64] ODABAS KE, KOYUNCU OO, BILMEN S, *et al.* Quercetin: Synergistic interaction with antibiotics against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(4): 739.
- [65] CHAGAS M, BEHRENS MD, MORAGAS-TELLIS CJ, *et al.* Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9966750.
- [66] MARTINEZ G, MIJARES MR, SANCTIS JB. Effects of flavonoids and its derivatives on immune cell responses [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2): 84–104.
- [67] TSUKATANI T, KURODA R, KAWAGUCHI T. Screening biofilm eradication activity of ethanol extracts from foodstuffs: Potent biofilm eradication activity of glabridin, a major flavonoid from licorice (*Glycyrrhiza glabra*), alone and in combination with *E*-poly-*L*-lysine [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2022, 38(2): 24.
- [68] SONG H, SK B, GURAV R, *et al.* Naringenin as an antibacterial reagent controlling of biofilm formation and fatty acid metabolism in MRSA [J]. *BioRxiv*, 2020, 2020: 983049.

(责任编辑: 于梦娇 安香玉)

作者简介



朱刘宁, 主要研究方向为食品卫生与营养。
E-mail: autumnzhu33@163.com



桂萌萌, 主要研究方向为食品卫生与营养。
E-mail: mmeng_gui@163.com



李美芽, 博士, 高级实验师, 主要研究方向为中药植物提取物的功效成分验证。
E-mail: 20141025@zcmu.edu.cn



周秀娟, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品安全与卫生。
E-mail: zhouxj554@163.com