

## 多重耐药ST17无乳链球菌体外抗菌活性中药筛选

程招敏<sup>1</sup>, 潘敏旋<sup>1</sup>, 柏彩英<sup>2</sup>, 李亮<sup>3</sup>, 李炜鑫<sup>3</sup>, 周强<sup>1</sup>, 柯培锋<sup>1</sup>

(1. 广东省中医院检验科, 广东广州 510120; 2. 广东省妇幼保健院检验科, 广东广州 510010;  
3. 广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 广西南宁 530200)

**摘要:**【目的】筛选对多重耐药ST17无乳链球菌有抑菌活性的中药, 为其引起感染的控制提供新的途径。【方法】从74种中药配方颗粒中, 筛选对多重耐药ST17菌株有抑菌活性的中药。检测有中等以上抑菌活性中药最小抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)以及分别与红霉素或克林霉素的联合抑菌效果。【结果】共筛选出黄柏、黄连、桑白皮、甘草、五味子、大黄、鸡血藤和地榆等8种有中等以上抑菌活性的中药, 其MIC依次为2、0.512、1、16、32、64、8、8、8 mg·mL<sup>-1</sup>, MBC依次为8、1、8、32、64、32、16~32、16~32 mg·mL<sup>-1</sup>。与黄连联合用药时, 所有红霉素或克林霉素耐药株FIC ≤ 0.5。【结论】黄柏、黄连、桑白皮、甘草、五味子、大黄、鸡血藤和地榆对多重耐药ST17无乳链球菌有良好的体外抑菌活性。对于红霉素或克林霉素耐药株, 与黄连联合用药起协同作用。

**关键词:** 多重耐药; 无乳链球菌; 中药颗粒剂; 最小抑菌浓度; 最小杀菌浓度

中图分类号: R282.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)06-1217-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.06.025

## Screening of Chinese Herbal Medicines with Antibacterial Activity against Multi-Drug Resistant ST17 *Streptococcus agalactiae* in Vitro

CHENG Zhao-Min<sup>1</sup>, PAN Min-Xuan<sup>1</sup>, BO Cai-Ying<sup>2</sup>, LI Liang<sup>3</sup>,  
LI Wei-Xin<sup>3</sup>, ZHOU Qiang<sup>1</sup>, KE Pei-Feng<sup>1</sup>

(1. Dept. of Clinical Laboratory Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory Medicine, Guangdong Provincial Maternal and Child Health Institute, Guangzhou 510010 Guangdong, China; 3. Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200 Guangxi, China)

**Abstract: Objective** To screen Chinese herbal medicines with antibacterial activity against multi-drug resistant *Streptococcus agalactiae* ST17 strains, so as to provide a new way to control the infection. **Methods** From 74 kinds of Chinese herbal medicine granules, the Chinese herbal medicines with antibacterial activity against multi-drug resistant *Streptococcus agalactiae* ST17 strains were screened. The minimum inhibitory concentration (MIC), minimum bactericidal concentration (MBC) of Chinese herbal medicines with above moderate antibacterial activity, and the bacteriostatic effects in combination with erythromycin or clindamycin were measured. **Results** A total of 8 Chinese herbal medicines with above moderate antibacterial activity were selected out, including Phellodendri Chinensis Cortex, Coptidis Rhizoma, Mori Cortex, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Schisandrae Chinensis Fructus, Rhei Radix et Rhizoma, Spatholobi Caulis and Sanguisorbae Radix, the corresponding MIC was 2, 0.512, 1, 16, 32, 64, 8, 8, 8 mg·mL<sup>-1</sup>, and MBC was 8, 1, 8, 32, 64, 32, 16-32, 16-32 mg·mL<sup>-1</sup>, respectively. The fractional inhibitory concentration (FIC) of erythromycin or clindamycin against resistant strains in combination with Coptidis Rhizoma was less than or equal to 0.5. **Conclusion** Phellodendri Chinensis Cortex, Coptidis Rhizoma, Mori Cortex, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Schisandrae Chinensis

收稿日期: 2021-01-31

作者简介: 程招敏(1986-), 男, 医学硕士, 主管技师; E-mail: chenchaomin-215@163.com

通讯作者: 柯培锋, 男, 主任技师; E-mail: kevinland020@163.com

基金项目: 广东省中医药局科研基金资助项目(编号: 20181102)

Fructus, Rhei Radix et Rhizoma, Spatholobi Caulis and Sanguisorbae Radix have good antibacterial activity against multidrug-resistant *Streptococcus agalactiae* ST17 strains *in vitro*. Erythromycin or clindamycin associated with *Coptidis Rhizoma* has a synergistic effect against resistant strains.

**Keywords:** multidrug-resistance; *Streptococcus agalactiae*; Chinese herbal medicine granules; minimum inhibitory concentration(MIC); minimum bactericidal concentration(MBC)

无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)又称为B群链球菌(*Group B streptococcus*, GBS),已成为引起侵袭性感染的重要条件致病菌<sup>[1]</sup>。通过多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)可将无乳链球菌分为不同的序列型(sequence typing, ST),不同ST菌株的耐药性、致病性和毒力等方面存在差异。其中,ST17菌株被认为是高毒力菌株<sup>[2]</sup>,是引起各种侵袭性感染的主要无乳链球菌。研究<sup>[3]</sup>表明,ST17菌株的多重耐药率越来越高且呈上升趋势。本研究拟从74种常用的中药颗粒中,筛选对多重耐药ST17无乳链球菌具有抑菌作用的中药,为其引起感染的防控提供新的途径,现将研究结果报道如下。

## 1 材料与方 法

1.1 菌株 本研究中的无乳链球菌均为非重复菌株,分离于2018—2020年间就诊于广东省中医院的患者的血液、脑脊液、中段尿、肺泡灌洗液和腹水等标本。质控株肺炎链球菌ATCC49619和大肠埃希菌ATCC8739均购于美国典型菌种保藏中心。

1.2 中药 本试验中的74种中药配方颗粒,均购自广东一方制药有限公司,包括黄芩、黄柏、黄连、大黄、麻黄、木香、鸡血藤、淡附片、细辛、姜黄、薄荷、仙鹤草、侧柏叶、金银花、夏枯草、白芷、白芍、赤芍、苦参、柴胡(北)、甘草、艾叶、枳实、炒苍耳子、连翘、淫羊藿、白前、桑白皮、桔梗、紫草、熟地黄、槟榔、杜仲、栀子、知母、山楂、女贞子、乌梅、牛膝、荆芥、广藿香、莪术、延胡索、牡丹皮、槐花、丹参、醋香附、淡竹叶、麦冬、蒲公英、肉苁蓉、北沙参、补骨脂、防风、苦杏仁、巴戟天、猪苓、地榆、生地黄、党参、瓜蒌皮、黄芪、白花蛇舌草、青蒿、苍术、板蓝根、芦根、金樱子、白茅根、五味子、川芎、鱼腥草、龙胆、土

茯苓。

1.3 试剂与仪器 水解酪蛋白(M-H)血平板、哥伦比亚血平板和M-H肉汤(广州迪景公司);细菌基因组DNA提取试剂盒和Premix Taq(大连TaKaRa公司);药敏纸片及抗生素干粉(英国Oxoid公司);MLST分型所需引物由上海生工公司合成;Costar 96孔板(美国康宁公司);VITEK MS质谱仪及配套检测试剂(法国梅里埃公司);聚合酶链反应(PCR)扩增仪(美国ABI公司)。

## 1.4 试验方法

1.4.1 ST17无乳链球菌的筛选 收集的127株无乳链球菌复苏后,参照Cheng等<sup>[4]</sup>报道,采用VITEK MS质谱仪RUO模式进行质谱峰的收集,在7 620 Da处有特征质谱峰的菌株为ST17无乳链球菌的备选菌株。以大肠埃希菌ATCC8739为质谱鉴定的质控株。参照Jones等<sup>[5]</sup>建立的方法进行MLST分型,采用PCR技术扩增备选菌株的7个管家基因(*adhP*、*pheS*、*atr*、*glnA*、*sdhA*、*glcK*和*tkl*),扩增产物送至上海生工公司进行测序分析,对备选菌株的ST进行确认。

1.4.2 多重耐药ST17的筛选 采用K-B法,检测各ST17菌株对青霉素(10 units)、红霉素(15 μg)、克林霉素(2 μg)、四环素(30 μg)、左氧氟沙星(5 μg)、氯霉素(30 μg)、利奈唑胺(30 μg)、万古霉素(30 μg)等8种抗菌药物的敏感性,操作步骤和药敏结果判断参照2020年版临床和实验室标准化协会(clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)抗菌药物敏感试验指南(<http://www.clsi.org>)的试验要求。药敏试验以肺炎链球菌ATCC49619为质控株。

1.4.3 药液的配制 根据各中药配方颗粒相当于原药的质量,将74种药物分别溶解制成相当于原药浓度为1 g·mL<sup>-1</sup>的药液,高压灭菌后保存于4℃冰箱中备用。

1.4.4 具有抑菌活性中药颗粒的筛选 将复苏后的试验菌株,均配制成0.5麦氏浓度的菌悬液,涂布于M-H血平板上。用孔径为6 mm的打孔器在涂布有菌液的平板上打孔,向孔中加入100  $\mu\text{L}$ 的待筛选药物,将平板置于35  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 孵箱中孵育18 h。根据抑菌圈直径大小判断抑菌效果,判断标准:抑菌圈直径 $< 10$  mm为无抑菌作用;10 mm $\leq$ 抑菌圈直径 $< 15$  mm为弱抑菌作用;15 mm $\leq$ 抑菌圈直径 $< 20$  mm为中等抑菌作用;抑菌圈直径 $\geq 20$  mm为强抑菌作用<sup>[6]</sup>。

1.4.5 最小抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)测定 采用宏量肉汤稀释法,参照《抗菌药物敏感性试验的技术要求》(WS/T689-2018)文件中的方法,检测有中等以上抑菌活性的各药液的MIC和MBC。方法:结合预实验的结果,配制初始浓度为512  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的药液,逐步对倍稀释至浓度为0.125  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,共13个浓度菌液。以肉眼可见抑制细菌生长的最低浓度为MIC。将高于MIC的相邻的3个浓度的菌液,分别取100  $\mu\text{L}$ 转种到血平板上,于35  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 孵箱中孵育18 h,与生长对照管相比,杀灭99.9%以上细菌生长的最低浓度为MBC。

1.4.6 中药与红霉素或克林霉素的相互作用

1.4.6.1 宏量肉汤稀释法 采用宏量肉汤稀释法,参照“1.4.5”项中的操作步骤,结合各菌株

对红霉素和克林霉素的实际药敏情况,配制512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的药液,依次对倍稀释至浓度为0.125  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,检测各菌株的红霉素和克林霉素的MIC。

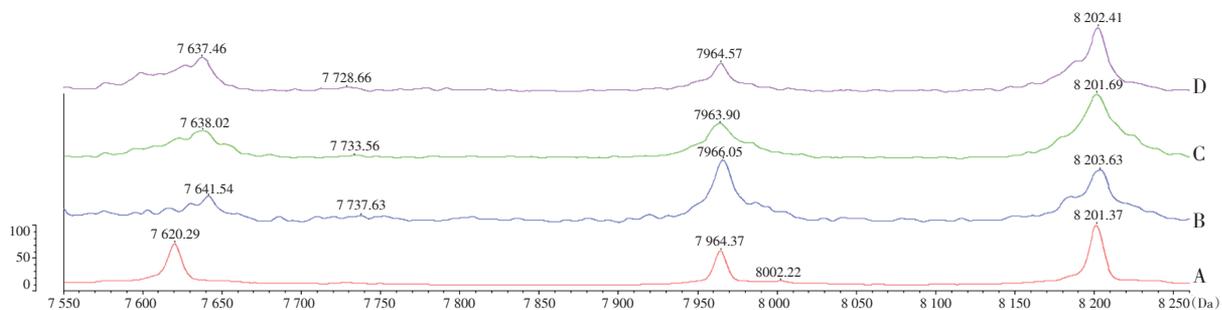
1.4.6.2 棋盘稀释法 采用棋盘稀释法,检测“1.4.5”项中各中药分别与红霉素或克林霉素两两联合的抑菌效果。操作步骤参照本课题组前期报道<sup>[6]</sup>。

1.4.6.3 分级抑菌浓度(fractional inhibitory concentration, FIC)指数法 采用FIC指数判断两两联合抑菌效果。FIC指数计算公式:  $\text{FIC} = \text{A联用MIC}/\text{A单独MIC} + \text{B联用MIC}/\text{B单独MIC}$ ;  $\text{FIC} \leq 0.5$ , 协同作用;  $0.5 < \text{FIC} \leq 1$ , 相加作用;  $1 < \text{FIC} \leq 2$ , 无关作用;  $> 2$ , 拮抗作用<sup>[6]</sup>。

1.5 统计方法 抗生素药敏结果采用WHONET 5.6软件进行统计分析。采用SPSS 22.0软件对中药抑菌圈直径进行统计学分析,计量资料用中位数(四分位数间距)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 ST17无乳链球菌的筛选结果 127株无乳链球菌经VITEK MS质谱仪RUO模式进行鉴定后,共有20株在7 620 Da处有特征质谱峰,如图1所示。20株ST经MLST分型最终19株确定为ST17菌株,ST17菌株检出率为15.0%(19/127)。



注: A为ST17无乳链球菌的质谱图,在7 620 Da处有质谱峰; B、C、D均为非ST17无乳链球菌的质谱图,分别为ST8、ST12、ST19菌株

图1 ST17无乳链球菌与非ST无乳链球菌质谱图的比较

Figure 1 Comparison of mass spectrograms of *Streptococcus agalactiae* ST17 strains and non-ST17 strains

2.2 多重耐药ST17无乳链球菌的筛选结果 所有ST17菌株对青霉素、万古霉素和利奈唑胺均敏感(敏感率均为100.0%),对四环素、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、氯霉素的耐药率分别为

100.0%(19/19)、89.5%(17/19)、89.5%(17/19)、26.3%(5/19)、5.3%(1/19)。本次共筛选出17株多重耐药ST17菌株,即多重耐药率为89.5%(17/19)。

2.3 具有抑菌活性中药颗粒的筛选结果 如表1

表1 18种中药对多重耐药ST17无乳链球菌的抑菌效果  
Table 1 Comparison of the bacteriostatic effects of 18 kinds of Chinese herbal medicine against multi-resistant *Streptococcus agalactiae* ST17 strains

药物	抑菌圈直径(mm)	最小抑菌圈直径(mm)	最大抑菌圈直径(mm)
黄柏	25(24, 26)	23	27
黄连	31(28, 32)	27	33
桑白皮	20(20, 21)	18	22
鸡血藤	19(18, 19)	16	20
甘草	17(15, 18)	14	18
大黄	16(15, 18)	15	20
五味子	15(15, 16)	14	17
地榆	18(17, 18)	17	19
连翘	14(12, 14)	11	15
黄芩	13(11, 14)	11	15
麻黄	12(11, 14)	10	15
白芷	11(10, 12)	10	13
赤芍	13(13, 14)	12	14
槟榔	14(13, 14)	11	15
艾叶	12(12, 13)	10	14
仙鹤草	12(12, 13)	10	13
夏枯草	13(12, 13)	12	15
乌梅	12(12, 13)	11	14

注:所有中药的抑菌圈直径均不符合正态分布,故用中位数(四分位数)表示

所示,共筛选出18种对17株试验菌株均有抑菌作用的中药,其中:黄柏、黄连和桑白皮具有强抑菌作用;甘草、五味子、大黄、鸡血藤和地榆具有中等抑菌作用;连翘、黄芩、麻黄、白芷、赤芍、槟榔、艾叶、仙鹤草、乌梅和夏枯草的抑菌作用较弱。

2.4 MIC和MBC测定 本次共测定了8种具有中等以上抑菌活性的中药配方颗粒的MIC和MBC,其中:所有试验菌株对黄柏、黄连、桑白皮、甘草、大黄、鸡血藤和地榆的MIC依次为2、0.512、1、16、8、8、8 mg·mL<sup>-1</sup>; 23.5%(4/17)的试验菌株对五味子的MIC为64 mg·mL<sup>-1</sup>, 76.5%(13/17)为32 mg·mL<sup>-1</sup>。所有试验菌株对黄柏、黄连、桑白皮、甘草、大黄和五味子的MBC依次为8、1、8、32、32、64 mg·mL<sup>-1</sup>; 35.3%(6/17)的试验菌株对鸡血藤的MBC为16 mg·mL<sup>-1</sup>, 64.7%(11/17)为32 mg·mL<sup>-1</sup>; 11.8%(2/17)的试验菌株对地榆的MBC为16 mg·mL<sup>-1</sup>, 88.2%(15/17)为32 mg·mL<sup>-1</sup>。

2.5 中药与红霉素或克林霉素的相互作用 41.2%(7/17)的试验菌株对红霉素MIC为8 μg·mL<sup>-1</sup>, 47.1%(8/17)为4 μg·mL<sup>-1</sup>, 5.9%(1/17)为2 μg·mL<sup>-1</sup>, 5.9%(1/17)为0.25 μg·mL<sup>-1</sup>; 23.5%(4/17)的试验菌株对克林霉素MIC为16 μg·mL<sup>-1</sup>, 70.6%(12/17)为8 μg·mL<sup>-1</sup>, 5.9%(1/17)为0.25 μg·mL<sup>-1</sup>。除黄连外,其他7种有中等以上抑菌活性的中药与红霉素或克林霉素均为无关作用(1 < FIC ≤ 2)。如表2和表3所示,对于红霉素或克林霉素耐药菌株,黄连与红霉素或克林霉素联合用药的FIC ≤ 0.5,而对于敏感株联合用药时1 < FIC ≤ 2。

表2 黄连和红霉素联合使用对多重耐药ST17无乳链球菌的抑菌效果

Table 2 Comparison of the bacteriostatic effects of combination of Coptidis Rhizoma with erythromycin against multi-resistant *Streptococcus agalactiae* ST17 strains

菌株数 [株(%)]	单独用药MIC (μg·mL <sup>-1</sup> )		联合用药MIC (μg·mL <sup>-1</sup> )		FIC指数	抑菌效果
	黄连	红霉素	黄连	红霉素		
2(11.8)	512	8	64	2	0.375	协同作用
4(29.4)	512	8	32	2	0.313	协同作用
1(5.9)	512	8	32	1	0.188	协同作用
6(35.3)	512	4	32	1	0.313	协同作用
1(5.9)	512	4	16	1	0.281	协同作用
1(5.9)	512	4	8	0.50	0.141	协同作用
1(5.9)	512	2	8	0.50	0.266	协同作用
1(5.9)	512	0.25	32	0.25	1.063	无关作用

表3 黄连和克林霉素联合使用对多重耐药ST17无乳链球菌的抑菌效果

Table 3 Comparison of the bacteriostatic effects of combination of Coptidis Rhizoma with clindamycin against multi-resistant *Streptococcus agalactiae* ST17 strains

菌株数 [株(%)]	单独用药MIC (μg·mL <sup>-1</sup> )		联合用药MIC (μg·mL <sup>-1</sup> )		FIC指数	抑菌效果
	黄连	克林霉素	黄连	克林霉素		
1(5.9)	512	16	64	4	0.375	协同作用
3(17.6)	512	16	64	2	0.250	协同作用
2(11.8)	512	8	64	2	0.375	协同作用
7(41.2)	512	8	32	2	0.313	协同作用
3(17.6)	512	8	32	1	0.188	协同作用
1(5.9)	512	0.25	64	0.25	1.125	无关作用

### 3 讨论

ST17无乳链球菌被认为是“高毒力”菌株<sup>[7]</sup>,是引起各种侵袭性感染的主要无乳链球菌。该ST菌株已成为广州地区流行的主要侵袭性无乳链球菌之一<sup>[8]</sup>。本研究中,临床分离株ST17占15.0%,这与有关报道<sup>[8]</sup>的广州地区结果相似。本研究参照课题组前期建立的方法<sup>[4]</sup>,通过特征质谱峰鉴定ST17菌株,但经MLST确认有1株并非ST17菌株,这说明在该地区流行的ST中,还有其他ST在7 620 Da处有特征质谱峰。鉴于ST17是该地区流行的主要ST,且质谱鉴定成本低、通量高、操作简单,质谱鉴定仍然适用于该地区ST17菌株的快速筛查。

侵袭性ST17菌株的多重耐药率越来越高。本研究中ST17菌株的多重耐药率高达89.5%,这与相关报道<sup>[4,9]</sup>相似。对于青霉素过敏的患者,红霉素和克林霉素是无乳链球菌引起感染治疗的重要替代药物,然而,ST17无乳链球菌对红霉素和克林霉素的耐药率不断升高<sup>[10]</sup>。鉴于以上情况,寻找新的抗菌药物对解决多重耐药ST17菌株引起的感染至关重要。研究<sup>[6,11]</sup>表明,部分中药对多重耐药菌具有良好的抗菌活性。此外,中药具有耐药性危害低和毒副作用小等优点。因此,从中药中尤其是直接从临床常用的配方颗粒中筛选多重耐药菌株的抑制剂具有广泛的前景和临床价值。

本研究中的74种中药,有56种对多重耐药ST17菌株无体外抑菌活性,但部分无抑菌活性的中药,如蒲公英<sup>[12]</sup>、黄芪<sup>[13]</sup>和广藿香<sup>[11]</sup>等,对部分其他病原菌具有较好的抗菌活性。这表明同种中药抗菌活性因细菌种类不同而存在差异。此外,有研究表明,金银花<sup>[14]</sup>、蒲公英<sup>[14]</sup>、板蓝根<sup>[14]</sup>、槐花<sup>[15]</sup>和侧柏叶<sup>[15]</sup>对罗非鱼源性无乳链球菌有较好的体外抗菌活性,而鱼源性无乳链球菌主要ST分布和人源性菌株存在明显差异<sup>[16]</sup>,我们据此推测不同ST无乳链球菌对同种中药的敏感性可能存在差异,但这需要进一步研究。本研究筛选出的18种有抑菌活性的中药,均被报道对部分其他细菌有抑菌作用<sup>[6,17-18]</sup>,但鉴于连翘、黄芩、麻黄、白芷、赤芍、槟榔、艾叶、仙鹤草、乌梅和夏枯草等10种中药对试验菌株的抑菌活性较弱,又由于本研究是直接由配方颗粒中筛选中药抑制剂而非中药单体成分,为了保证筛选出的颗粒剂对多重

耐药菌株有较好抑菌效果,故我们只检测有中等以上抑菌活性中药颗粒剂的MIC和MBC。通过宏量肉汤稀释法检测8种中药颗粒剂的MIC值显示,黄连、黄柏和桑白皮的体外抑菌活性较强,而大黄、鸡血藤、地榆、甘草和五味子相对较弱,这与琼脂打孔法的结果较一致。有研究表明,黄连水提物<sup>[19]</sup>(MIC和MBC分别为3.125 mg·mL<sup>-1</sup>和6.250 mg·mL<sup>-1</sup>)、鸡血藤水提物<sup>[14]</sup>(MIC为62.5 mg·mL<sup>-1</sup>)、桑白皮乙醇提取物<sup>[15]</sup>(MIC和MBC均为0.390 6 mg·mL<sup>-1</sup>)对罗非鱼源性无乳链球菌也有抑菌作用,但这些药物的MIC和MBC与本研究存在一定的差异。这可能一方面是由于菌株来源不同,另一方面上述研究采用的均是中药材提取物,而本研究采用的中药配方颗粒剂,可能两者的有效成分含量存在差异。这也表明,如果要建立某种细菌有体外抑菌活性中药的敏感性折点,需要纳入不同来源的菌株进行大样本研究,且需要对试验中药有效成分的含量进行标准化。

本研究结果显示,对于红霉素或克林霉素耐药株,黄连分别与红霉素或克林霉素联合用药均出现协同作用(FIC均≤0.5),但对于红霉素或克林霉素敏感株,联合用药均表现为无关作用(1 < FIC ≤ 2)。有研究表明,黄连抑菌的主要有效成分为小檗碱、黄连碱和药根碱<sup>[20]</sup>,其中小檗碱还使黄连有R耐药质粒消除作用,可逆转细菌对抗生素的耐药性<sup>[21]</sup>。但无乳链球菌对红霉素和克林霉素耐药主要由*ermB*、*ermTR*、*mefA/E*和*linB*基因<sup>[22]</sup>介导而非质粒介导。因此,R耐药质粒消除并不能解释黄连与红霉素或克林霉素联用时,对红霉素或克林霉素耐药的菌株出现协同作用而对其敏感的菌株则为无关作用这一现象。

此外,本研究的样本量有限,针对上述现象,需要扩大样本量进一步研究。

### 参考文献:

- [1] 胥志超,张波,钟婉莹,等. 无乳链球菌毒力基因的分布及其与耐药性和MLST的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(11): 1216-1220.
- [2] PERICHON B, SZILI N, DU MERLE L, et al. Regulation of P1-2b pilus expression in hypervirulent *Streptococcus agalactiae* ST-17 BM110[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169840.
- [3] CAMPISI E, ROSINI R, JI W, et al. Genomic analysis reveals multi-drug resistance clusters in group B *Streptococcus* CC17 hypervirulent isolates causing neonatal invasive disease in southern

- mainland China[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1265.
- [4] CHENG Z, QU P, KE P, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiological characteristics of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women in Guangzhou, South China[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 1368942.
- [5] JONES N, BOHNSACK J F, TAKAHASHI S, et al. Multilocus sequence typing system for Group B *Streptococcus* [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(6): 2530-2536.
- [6] 程招敏, 陈泳余, 彭方, 等. 多种中药对泛耐药肺炎克雷伯菌体外抗菌活性筛选[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(4): 515-518.
- [7] LIU J, XU R, ZHONG H, et al. Prevalence of GBS serotype III and identification of a ST 17-like genotype from neonates with invasive diseases in Guangzhou, China[J]. *Microbial pathogenesis*, 2018, 120: 213-218.
- [8] 程招敏, 柯培锋, 蓝锴, 等. 广州地区ST17无乳链球菌的分子流行病学特征及快速鉴定[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(8): 1210-1216.
- [9] KAO Y, TSAI M H, LAI M Y, et al. Emerging serotype III sequence type 17 group B *Streptococcus* invasive infection in infants: the clinical characteristics and impacts on outcomes [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 538-546.
- [10] 李东, 张树琛, 时琰丽, 等. 北京地区孕晚期妇女定植B族链球菌耐药状况与血清型分布情况分析[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(4): 591-595.
- [11] 王晓云, 陈渝渝, 鲍锦库. 广藜香酮抗金黄色葡萄球菌分子机制的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(6): 759-764.
- [12] 钟华晨, 张三粉, 冯小慧, 等. 植物提取物对奶牛乳房炎致病菌的抑菌效果研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2020(23): 117-121.
- [13] 连丽莎, 欧阳刚, 向礼恩, 等. 低剂量黄芪提取液联合左氧氟沙星体外抑菌作用及机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(12): 1569-1573.
- [14] 丁月霞, 叶梓茵, 岑雪萍, 等. 中草药水提物对罗非鱼无乳链球菌的体外抑菌效果[J]. 中兽医医药杂志, 2019, 38(4): 15-17.
- [15] 崔淼, 刘茹, 张辉杰, 等. 100种中草药对无乳链球菌和海豚链球菌体外抑杀研究[J]. 生态科学, 2019, 38(4): 71-76.
- [16] SUN J, FANG W, KE B, et al. Inapparent *Streptococcus agalactiae* infection in adult/commercial tilapia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26319-26330.
- [17] 章德林, 汤丹丰, 郑琴, 等. 具有抗感染作用的中药分类研究[J]. 中草药, 2015, 46(24): 3771-3778.
- [18] 黄梅, 谭余庆, 罗俊, 等. 植物类中药抗细菌耐药性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 218-224.
- [19] 华亚南, 陈辉, 张其中. 100种中草药水提物体外抑杀无乳链球菌的药效研究[J]. 生态科学, 2015, 34(03): 26-30.
- [20] 李晏乐, 岳肖华, 孙卫东. 中草药抑菌作用的现代研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(06): 860-862.
- [21] 杨帆, 杨玉荣, 赵振升, 等. 中草药消除细菌耐药性质粒研究进展[J]. 动物医学进展, 2013, 34(12): 160-164.
- [22] JI W, ZHANG L, GUO Z, et al. Colonization prevalence and antibiotic susceptibility of group B *Streptococcus* in pregnant women over a 6-year period in Dongguan, China [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183083.

【责任编辑：侯丽颖】