

中药逆转药物耐药性的研究进展

薄毅文^{1,2}, 宋礼国³, 刁修冰^{1,2}, 张海东¹, 于慧¹, 孔祥图¹, 倪海雯^{1*}

(1. 南京中医药大学附属医院血液科, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学医学院, 江苏 南京 210023; 3. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

【摘要】 药物耐药性已成为当前公共卫生领域的严峻挑战, 耐药所致死亡人数逐年攀升, 社会经济负担持续加重, 亟需探寻有效防控策略。中医药底蕴深厚、临床经验丰富, 在逆转抗感染、抗肿瘤药物耐药方面具备独特优势与应用潜力。对中药逆转抗感染及抗肿瘤药物耐药的作用机制及临床应用进行综述, 总结中医药干预耐药的优势和局限性, 旨在为中医药攻克耐药性难题提供理论依据与研究新思路。

【关键词】 中药; 抗生素耐药性; 肿瘤耐药; 天然产物

【中图分类号】 R282

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2026) 05-0412-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202511120889

Research Progress on Reversal of Drug Resistance by Traditional Chinese Medicine

BO Yiwen^{1,2}, SONG Ligu³, DIAO Xiubing^{1,2}, ZHANG Haidong¹, YU Hui¹, KONG Xiangtu¹, NI Haiwen¹

(1. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

【Abstract】 Drug resistance has become a severe challenge in the field of public health. The death toll caused by drug resistance increases year by year, and the socioeconomic burden continues to escalate. It is imperative to explore effective prevention and control strategies. With a profound theoretical foundation and extensive clinical experience, traditional Chinese medicine possesses unique advantages and application potential in reversing anti-infective and anti-tumor drug resistance. This paper reviews the mechanisms and clinical application of traditional Chinese medicine in reversing anti-infective and anti-tumor drug resistance, and summarizes its advantages and limitations, aiming to provide a theoretical basis and new research directions for tackling drug resistance via traditional Chinese medicine.

【Key words】 traditional Chinese medicine; antibiotic resistance; tumor drug resistance; natural products

药物耐药性是指细菌、病毒、真菌等病原体或肿瘤细胞对药物的敏感性降低, 导致原本有效的药物无法发挥作用, 耐药通常由遗传因素(基因突变、扩增和表观遗传改变)、代谢途径改变、药物转运途径改变等引起^[1-2]。耐药性在抗菌、抗肿瘤药物中尤为突出。抗菌药物耐药性相关死亡是全球主要死亡原因之一, 2019 年约有 495 万例死亡病例与细菌对抗菌药物的耐药性相关, 其中, 127 万例死亡病例直接归因于抗生素耐药性感染^[3]。肿瘤也是全球第二大死亡原因, 尽管目前肿瘤治疗取得了显著进展, 但 90% 以上接受传统化疗或新型靶向药物治疗的肿瘤患者死亡与肿瘤耐药性密切相关^[1]。

耐药性问题已是当下公共卫生领域的重点难题, 且被认为是本世纪最严峻的全球公共卫生威胁之一, 耐药导致的治疗失败也大幅增加了医疗经济负担。针对耐药问题的相关研究也不断开展和深入, 而进入临床试验和应用的相关成果却不足, 结

论缺乏说服力, 目前耐药领域的探索尚未取得突破性进展。

中医药在抗感染、抗肿瘤等领域具有悠久广泛的应用历史, 中药成分复杂、靶点繁多, 且可通过调节免疫功能、改善微环境等方法间接参与治疗。目前中医药逆转药物耐药的价值与潜力日益凸显, 其相关作用机制也逐步被证实, 可为解决临床耐药性难题提供全新研究思路与治疗方案^[4]。

1 中药逆转细菌耐药性的作用机制及应用进展

近年来, 细菌耐药性已成为全球公共卫生领域面临的重大挑战。细菌耐药性的生物学机制主要包括药物靶点改变、主动药物外排、酶介导的药物灭活、生物膜形成, 此外, 群体感应(quorum sensing, QS)系统通过介导细胞间通讯, 调控相关基因表达, 促进耐药性的形成(见图1)。各类机制可单独或协同作用, 使传统抗菌药物疗效下降。近年来, 中药因其多成分、多靶点、低耐药诱导性等独特优势, 逐渐受到关注。中药及其活性成分不仅能直接抑制或杀灭细菌, 还可干预上述关键耐药环节, 发挥逆转细菌耐药的功效。因此, 阐明中药逆转细菌

接受日期: 2025-12-04

*通信作者: 倪海雯, 主任医师

研究方向: 中西整合淋巴瘤骨髓瘤的临床及基础研究

E-mail: fsyy00654@njucm.edu.cn

耐药性的相关机制及应用经验, 对于指导临床合理用药和新型抗耐药菌药物研发具有重要意义。

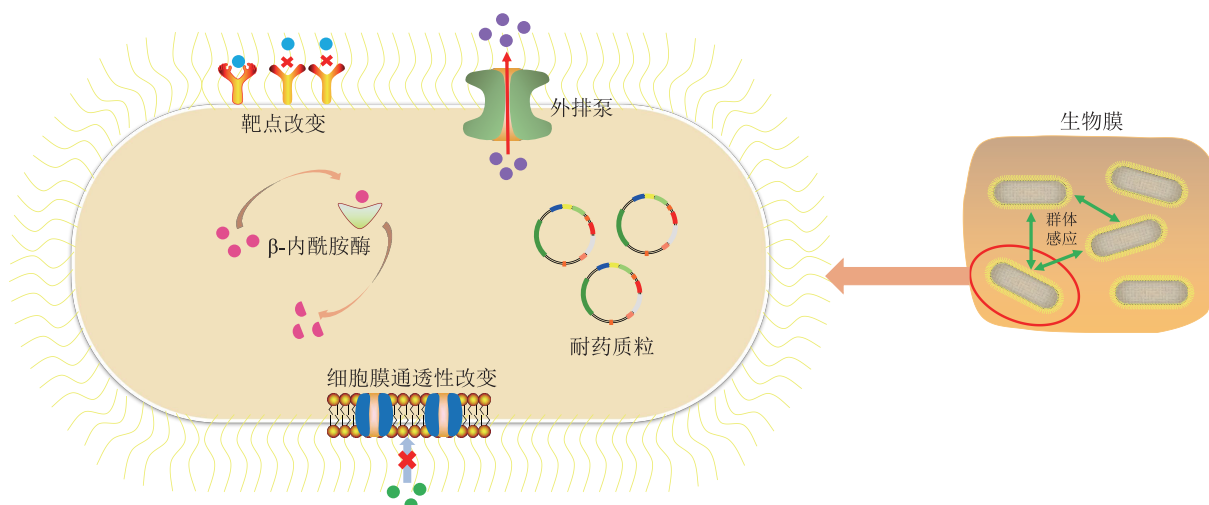


图1 细菌耐药的主要生物学机制示意图

1.1 抑制药物外排

外排泵在耐药中发挥重要作用, 主动外排是细菌应对抑菌和杀菌药物时使用最广泛的耐药机制之一^[5]。某些抗生素可诱导细菌外排泵表达, 使细菌泵出更多抗菌药物, 降低靶位药物浓度, 外排系统在革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌中均普遍存在。

NorA 外排泵是金黄色葡萄球菌的多药物外排泵, 属于主要协同转运蛋白超家族, 可将药物(如氟喹诺酮类)主动输出胞外, 降低胞内药物浓度导致耐药^[6]。单宁酸是一种多酚类化合物, 可见于大黄等中药, 单宁酸可直接抑制金黄色葡萄球菌的 NorA 外排泵活性, 减少氟喹诺酮类抗菌药物的主动外排, 提高胞内药物浓度, 从而逆转细菌耐药性(见图 2A)^[7]。腺苷三磷酸结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白是一类利用 ATP 水解提供能量的跨膜蛋白, 能主动转运多种底物, 在原核与真核生物中广泛存在。其典型代表有 ABC 亚家族 B 成员 1(ATP-binding cassette B subfamily 1, ABCB1), 也被称为 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)或多药耐药蛋白 1(multidrug resistance 1, MDR1); ABC 亚家族 G 成员 2(ATP-binding cassette G subfamily 2, ABCG2), 也被称为乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)。长期的药物刺激会增加 ABC 转运蛋白的高表达, 是介导细菌及肿瘤细胞多药耐药的重要机制之一。来源于中药牵牛子的成分麦角醇本身不具备抗菌活性, 但可作为外排泵抑制剂, 通过抑制 ATP 依赖性外排泵、恢复药物胞内有效浓度, 有效降低四环素耐药大肠埃希菌的最低抑菌浓度, 逆转其耐

药性^[8]。

1.2 破坏细菌细胞膜

长期药物刺激可诱导细菌细胞膜上某些离子通道的改变, 从而影响细胞膜的通透性, 降低药物效力, 引起耐药性问题。一些来自中药的活性成分可以靶向细菌细胞膜, 破坏其完整性并改变膜渗透性, 从而对抗菌株的耐药性问题^[9]。血根碱是一种存在于罂粟科、小檗科和毛茛科植物的生物碱, 可抑制生物膜形成、损害细胞膜完整性(见图 2B), 对碳青霉烯类耐药的黏质沙雷菌发挥疗效^[10]。

1.3 抑制生物膜的形成

生物膜是大量细菌细胞群落及其分泌的大量胞外聚合物将细菌自身包裹其中而形成的高级聚合结构, 通过胞外聚合物基质覆盖细菌细胞, 可有效隐藏细菌细胞及其靶点, 从而有效阻挡抗生素的攻击, 是抗生素耐药的重要原因之一^[11]。天然产物在破坏细菌生物膜方面具有多种优势, 可针对生物膜形成的多个方面发挥作用, 包括细菌细胞黏附、胞外聚合物的产生、QS 和毒力因子^[11]。熊果苷是一种天然多酚, 可见于苍术、甘牛至等, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌均表现出抗生物膜活性(见图 2C), 此类天然抗生物膜剂有望成为治疗生物膜相关感染和对抗耐药菌的候选药物^[12]。

1.4 抑制 β -内酰胺酶

β -内酰胺类抗生素是一类分子中含有 β -内酰胺环的抗生素, 通过抑制细菌细胞壁合成酶, 使细菌细胞壁破裂、渗透压失衡而死亡, 是临床最常用的抗生素之一。 β -内酰胺酶可高效水解和破坏 β -内酰胺

类抗生素，并在病原体中迅速传播，导致耐药的发生，对人类健康构成严重威胁^[13]。中药毗黎勒是使君子科植物毗黎勒的果实，其提取物对产生超广谱β-内酰胺酶的大肠埃希菌具有活性（见图2D），提示中药通过抑制β-内酰胺酶应对耐药问题的潜力^[14]。

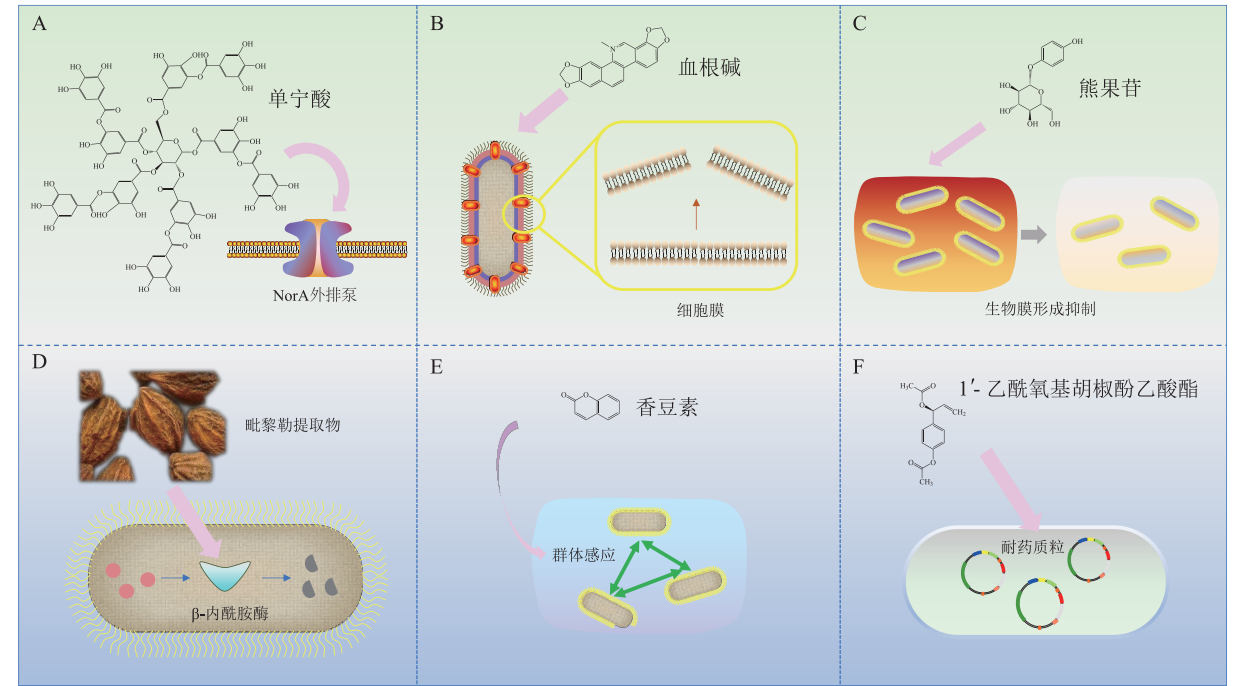
1.5 抑制群体感应

QS 是一种广泛存在的协调群体行为的细胞间通讯，呈细胞密度依赖性，高密度的菌落群体可以产生小分子信号以激活多种细胞过程，包括毒力的产生、生物膜的形成和药物耐药性的调控^[15]。通过这种方式 QS 系统构成了重要的耐药靶点，促进病原体耐药，抑制 QS 系统可以抑制细胞间通讯，阻止疾病进化，作为应对耐药病原体的良好替代方案。香豆素是重要的植物来源天然产物，能够重新配置 QS 并抑制生物膜形成（见图2E），从而提高对抗菌药物的敏感性并减少抗生素耐药性^[16]。

1.6 消除耐药质粒

长期的抗菌药物刺激会在细菌群体中产生选择压力，使携带耐药质粒的菌株被筛选出来，促进耐药质粒在细菌间的接合转移，耐药质粒在耐药基因的传播中起着主要作用。耐药质粒于环境中传播，赋予敏感菌株耐药表型，获得生长优势，导致广泛耐药性^[17]。因此消除耐药质粒或者抑制其转移是减少耐药性问题的一种有效手段。高良姜提取物经研究证实可有效抑制伤寒杆菌、大肠埃希菌的质粒活性，其中主要活性成分为 1'-乙酰氧基胡椒酚乙酸酯，有逆转质粒导致的耐药性的潜力（见图2F），可有效治疗从临床分离的耐药菌株如耐药粪肠球菌、伤寒杆菌、绿脓杆菌、大肠埃希菌等^[18]。

综上所述，中药在逆转细菌耐药性方面具有独特优势及进一步挖掘的潜力。此外，本文总结了部分具有克服耐药细菌耐药性潜力的中药成分及其作用机制（见表1）。



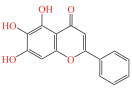
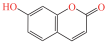
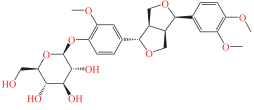
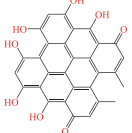
A：单宁酸抑制药物外排；B：血根碱破坏细菌细胞膜；C：熊果苷抑制生物膜形成；D：毗黎勒提取物抑制β-内酰胺酶活性；E：香豆素抑制群体感应；F：1'-乙酰氧基胡椒酚乙酸酯可逆转质粒导致的耐药

图2 部分中药活性成分逆转细菌耐药性机制示意图

表1 具有逆转细菌耐药性潜力的代表性中药成分

成分	结构	来源	作用机制	证据类型	参考文献
6-乙酰甲基白屈菜红碱		两面针	显著破坏细菌生物膜，增强氨苄青霉素抗MRSA活性	临床前	[19]
松萝酸		松萝	破坏细胞膜完整性，抑制生物膜形成	临床前	[20]

续表 1

成分	结构	来源	作用机制	证据类型	参考文献
黄芩素		黄芩	抑制 MRSA 生长及生物膜形成	临床前	[21]
7-羟基香豆素		蛇床子	抑制耐甲氧西林表皮葡萄球菌生物膜形成, 调控细菌 QS	临床前	[22]
连翘苷		连翘	抑制耐药性肺炎克雷伯菌生物膜形成, 破坏已有生物膜	临床前	[23]
金丝桃素		金丝梅	抑制葡萄球菌副调节剂 A 表达, 消除 MRSA 对 β -内酰胺类抗生素的耐药性	临床前	[24]
6-甲基香豆素		白蜡树	抑制细菌生物膜形成, 减弱 QS	临床前	[25]

MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; QS: 群体感应

2 中药逆转肿瘤耐药性的相关机制及应用经验

肿瘤耐药性是导致肿瘤治疗失败的关键因素之一, 其形成机制繁杂, 涵盖药物外排泵过表达、药物代谢酶活性改变、DNA 肿瘤微环境改变等 (见图 3)。这些机制相互交织, 共同赋予肿瘤逃避药物杀伤的能力, 严重限制了抗肿瘤药物的临床疗效。中药在逆转肿瘤耐药领域展现出广阔的应用前景, 中药复方及其活性成分可通过多种途径逆转肿瘤耐药。

2.1 抑制药物外排

药物外排增强是肿瘤化疗中耐药性的主要机制之一, 药物转运蛋白的过表达会增加药物从肿瘤细胞外排, 从而导致细胞内药物浓度降低^[26]。ABC 转运蛋白家族包含多样的膜蛋白, 在肿瘤耐药过程中发挥基础作用。

ABCB1 是 ABC 转运蛋白家族的重要一员, 抑制这种转运蛋白有助于逆转耐药问题。从中药防风中分离的粉防己碱, 可改变 ABCB1 表达, 显著增加细胞内化疗药物浓度, 且与化疗药物联用可进一步抑制 ABCB1 (见图 4A), 从而逆转药物耐药性^[27]。此外, 基于粉防己碱设计的新型化合物 OY-101, 对 ABCB1 表现出选择性和强效抑制作用^[28]。姜黄素则可以抑制多种肿瘤细胞中 ABC 家族转运蛋白, 增加药物在肿瘤细胞内的积累^[29]。

2.2 多靶点多途径参与治疗

药物靶点的变化是药物产生耐药性问题的的重要原因。长期药物暴露会诱导多种因素使药物无法与疾病靶位点结合, 从而使药物无法作用于病原体, 进而产生耐药性, 包括编码靶位点的基因的突变、

表观遗传修饰改变、靶蛋白翻译后修饰以及靶通路旁路激活。此外, 多种突变的共存更有可能导致高度耐药性, 加之药物刺激诱导的凋亡相关基因、DNA 修复基因等的表观遗传改变, 多种因素介导的靶点修饰会进一步加重临床获得性耐药性问题。

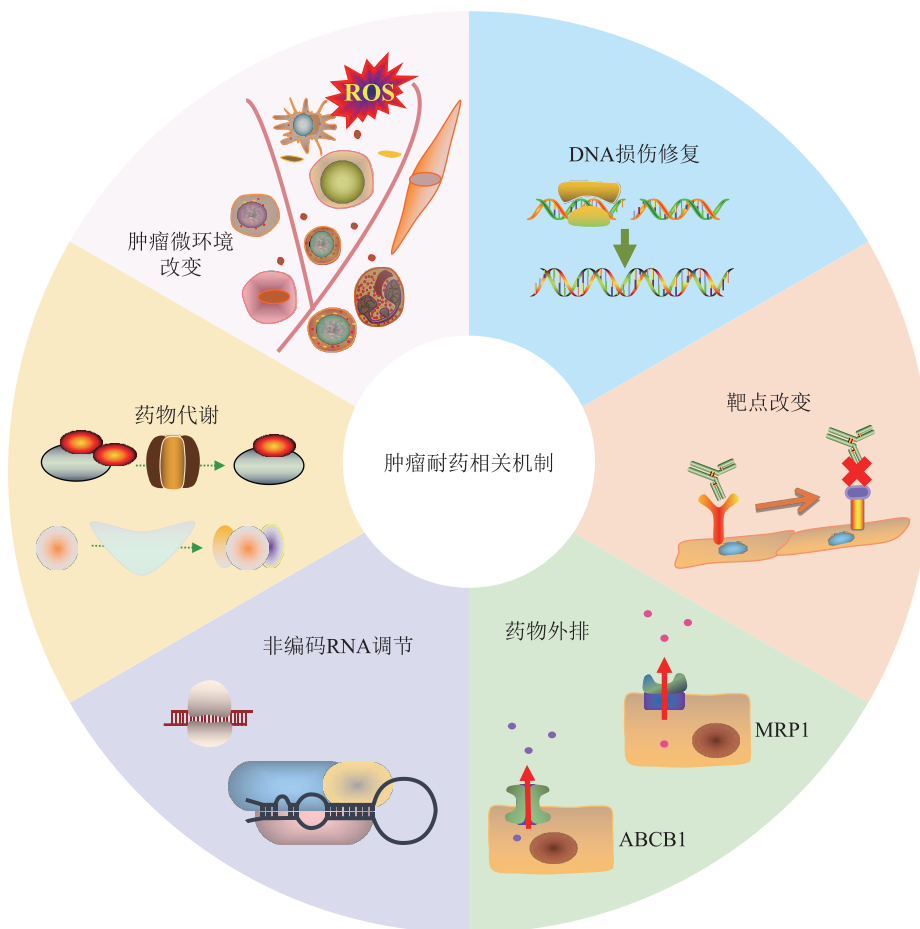
中医药有着悠久的历史和丰富的诊疗经验, 中药及其活性成分的作用机制更为复杂, 具有多环节、多靶点和多部位的特点。依据这些特性, 中药可多靶点、多途径地作用于疾病相关的多个信号通路, 参与影响多个生理病理环节, 综合发挥治疗作用, 避免单一靶点突变或功能改变导致的药物失效, 从而降低耐药性的发生风险。

石蒜碱是一种常用生物碱, 通过抑制 Notch 受体 3 (Notch receptor 3, NOTCH3) / Hes 家族 bHLH 转录因子 1 (Hes family bHLH transcription factor 1, HES1) 信号通路对奥希替尼耐药的肺非小细胞肺癌发挥抗肿瘤作用^[30], 且可以通过激活干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 通路和刺激抗肿瘤免疫反应抑制非小细胞肺癌进展^[31]。此外也有研究表明, 石蒜碱具有逆转 ABCB1 介导的耐药性潜力^[32]。

2.3 调节肿瘤微环境

肿瘤微环境包括肿瘤细胞本身以及围绕它的各种非肿瘤细胞、细胞外基质、信号分子、血管、代谢产物等部分, 它既为肿瘤细胞提供营养与支撑, 也调控肿瘤的侵袭、转移以及对治疗的反应。肿瘤免疫微环境会显著降低免疫疗法的疗效, 肿瘤细胞可能改变微环境中的免疫细胞, 使其失去对肿瘤的免疫监视作用, 甚至被肿瘤细胞转化为抑制性细胞,

在此过程中,肿瘤抗原呈递受损及代谢改变被视为导致治疗耐药的主要原因^[33]。



ROS: 活性氧; MRP1: 多药耐药相关蛋白1; ABCB1: ABC亚家族B成员1

图3 肿瘤耐药的主要生物学机制示意图

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是克服肿瘤耐药性的潜在药物靶点, 其高表达不仅与患者的预后不良相关, 还与原发性内分泌治疗耐药呈正相关。黄芩素是一种来自黄芩的活性成分, 研究证实, 黄芩素可抑制 HIF-1 α 介导的有氧糖酵解和线粒体功能障碍, 从而恢复他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞的敏感性^[34]。肿瘤细胞中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 如过氧化氢的水平较正常细胞高, 过氧化氢可以作为信号分子, 其水平的升高会导致癌细胞迁移增加。姜黄素可通过增加肾癌细胞过氧化物酶活性来降低过氧化氢水平 (见图 4B), 抑制肿瘤迁移, 降低肿瘤细胞存活率^[35]。

2.4 调节非编码 RNA

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 几乎参与调控所有细胞过程, 包括细胞的转录、增殖、凋亡和分化, 均已被证明受到 ncRNA 的显著调控; ncRNA 在药物耐药性和敏感性中也发挥着关键作

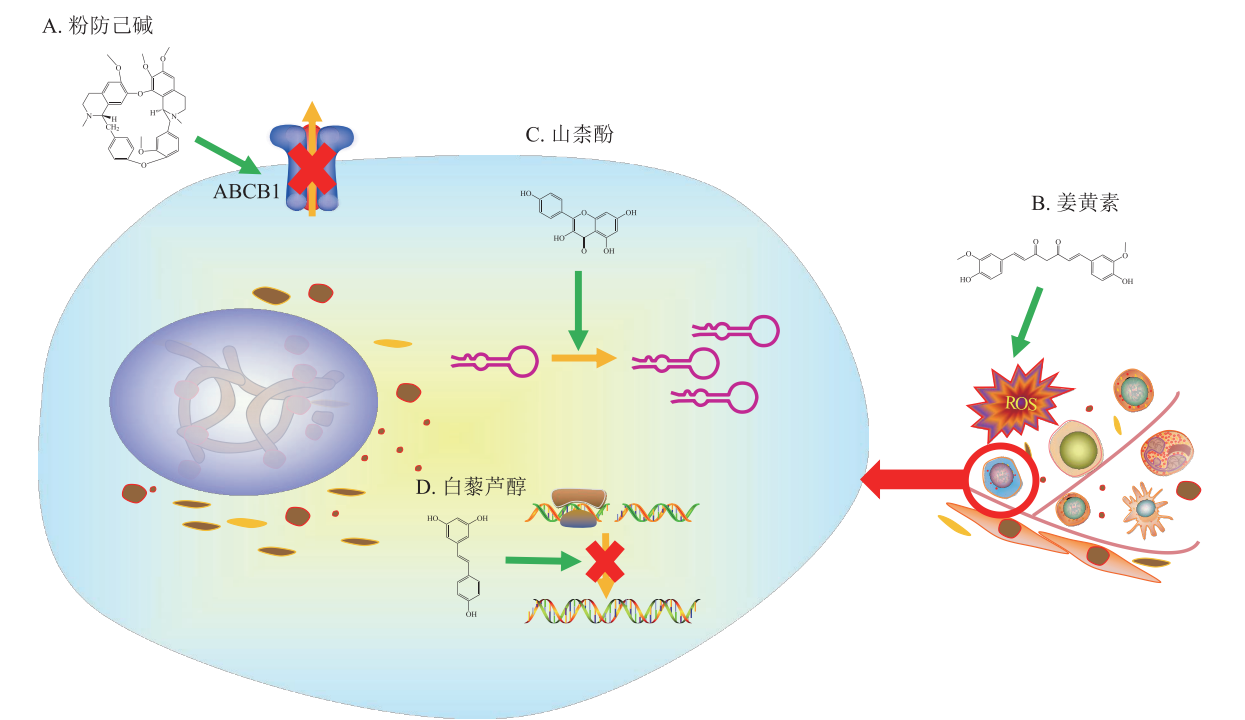
用, 是重要的生物标志物和治疗靶点^[36]。ncRNA 与蛋白质、DNA、RNA 的相互作用是 ncRNA 参与耐药性调控的机制基础。山柰酚被研究证实可以促进结肠癌细胞 microRNA-326 (miR-326) 的表达 (见图 4C), miR-326 通过直接靶向丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 异构体来抑制糖酵解过程, 抑制 PKM2 的表达, 间接阻断 PKM mRNA 的替代剪接因子, 进而逆转结肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药性^[37]。

2.5 抑制 DNA 损伤修复

DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR) 通过协调 DNA 修复、细胞周期检查点激活及其他全身性细胞反应, 维护基因组稳定性。参与 DDR 因子的关键蛋白在肿瘤中经常发生突变或失活, 导致基因组不稳定, 这是许多肿瘤的内禀特征^[38]。化疗与放疗主要通过诱导肿瘤细胞 DNA 损伤发挥抗肿瘤作用, DNA 损伤修复可使肿瘤在化疗/放疗诱导的 DNA 损伤后存活并产生耐药性。白藜芦醇可

增加 DNA 损伤（见图 4D），抑制细胞周期进程，诱导细胞凋亡和自噬，研究发现，白藜芦醇与 DNA 损伤药物联用会诱导 5-FU 抗性细胞的 DDR，增强细胞对药物的敏感性^[39]。

综上所述，中药在克服肿瘤耐药性方面具有独特优势及进一步挖掘的潜力。此外，本文总结了部分具有逆转肿瘤耐药性潜力的中药成分（见表 2）及复方（见表 3）。



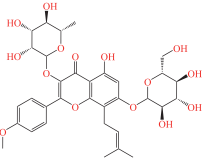
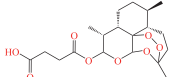
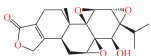
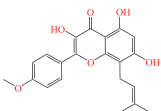
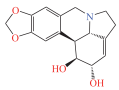
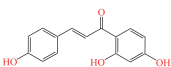
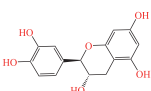
A: 粉防己碱可抑制 ABCB1，增加细胞内药物浓度；B: 姜黄素通过增加过氧化物酶活性降低过氧化氢水平，从而抑制肿瘤细胞迁移；C: 山柰酚促进 miR-326 表达从而抑制糖酵解及丙酮酸激酶 M2 的表达；D: 白藜芦醇增加 DNA 损伤
ABCB1: ATP 结合盒亚家族 B 成员 1; ROS: 活性氧

图 4 代表性中药活性成分逆转肿瘤药物耐药机制示意图

表 2 具有逆转肿瘤耐药潜力的代表性中药成分

疾病	成分	结构	来源	作用机制	文献
结直肠癌	二氢杨梅素		皂角刺	抑制 Nrf2/MRP2 信号通路	[40]
肝癌	莪术醇		莪术	调控 PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 通路，抑制增殖、入侵和迁移	[41]
乳腺癌	槲皮素		柴胡、京大戟	诱导细胞周期停滞	[42]
	黄芪甲苷 IV		黄芪	阻断 hsa_circ_0001982-miR-206/miR-613 轴	[43]
前列腺癌	金雀异黄酮		葛根	降低了雌激素受体 β 启动子的甲基化，调控细胞代谢	[44]

续表2

疾病	成分	结构	来源	作用机制	文献
淫羊藿苷	淫羊藿苷		淫羊藿	与姜黄醇联用，抑制PI3K-Akt信号通路和 Warburg 效应	[45]
	青蒿琥酯		青蒿	诱导细胞周期阻滞和凋亡，增加ROS 诱导铁死亡	[46]
	雷公藤甲素		雷公藤	诱导自噬与ROS生成，抑制JAK2/STAT3 通路	[47]
卵巢癌	去水淫羊藿黄素		淫羊藿	抑制细胞的迁移和侵袭，抑制Akt/mTOR 信号通路	[48]
白血病	石蒜碱		石蒜	抑制FABP5 表达，减少甘油三酯产生	[49]
胃癌	异甘草素		甘草	下调参与化疗耐药的内质网伴侣蛋白GRP78 的表达	[50]
	儿茶素		大黄	抑制乳酸脱氢酶A 活性，减少乳酸生成，诱导ROS 介导的凋亡	[51]

Nrf2：核因子E2 相关因子2；MRP2：多药耐药相关蛋白2；PI3K：磷脂酰肌醇-3-激酶；AKT：蛋白激酶B；JAK：Janus 激酶；STAT3：信号转导和转录激活蛋白3；ROS：活性氧；mTOR：哺乳动物雷帕霉素蛋白；FABP5：脂肪酸结合蛋白5；GRP78：葡萄糖调节蛋白78；Warburg 效应：瓦伯格效应

表3 具有逆转肿瘤耐药潜力的代表性中药复方

复方	组成	疾病	作用	文献
葛根芩连汤	葛根、黄芩、黄连、炙甘草	结直肠癌	诱导凋亡，抑制YTHDF1 和GLS1 表达	[52]
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	结直肠癌	重塑肠道菌群，激活色氨酸代谢和抗肿瘤免疫	[53]
金复康汤	黄芪、北沙参、麦冬、女贞子、山茱萸、绞股蓝、石上柏、石见穿、重楼、天冬	非小细胞肺癌	抑制p-EGFR 和p-Akt 表达，增加PDCD4 表达	[54]
补中益气汤	黄芪、人参、白术、当归、甘草、陈皮、升麻、柴胡	非小细胞肺癌	抑制PCBP1 以激活铁蛋白吞噬途径，促进铁死亡	[55]
周氏芪凌汤	苦参、冬凌草、生黄芪、姜黄、补骨脂、熟地黄、益母草、甘草	前列腺癌	调控SNHG10/miR-1271-5p/ TRIM66轴，抑制糖酵解	[56]
芪茨三灵汤	黄芪、茨菰、猪苓、茯苓、白芍、莪术、桂枝、甘草、熟地、土茯苓	膀胱癌	抑制细胞增殖，促进细胞凋亡	[57]

YTHDF1：YTHN6-甲基腺苷RNA 结合蛋白1；GLS1：谷氨酰胺酶1；p-EGFR：磷酸化表皮生长因子受体；p-Akt：磷酸化蛋白激酶B；PDCD4：程序性细胞死亡蛋白4；PCBP1：多聚胞嘧啶结合蛋白1；SNHG10：小核仁RNA 宿主基因10；TRIM66：三基序结构域蛋白66

3 中药逆转其他疾病耐药性问题的探索

中药已被多项研究证实可以有效逆转细菌感染及肿瘤的耐药性问题，此外，对于其他一些疾病的耐药性问题，中药同样具有可进一步挖掘的潜力。黄芩苷具有强效的抗真菌活性，当其与氟康唑联用时，对氟康唑耐药的白色念珠菌菌株表现出协同作用，并能有效抑制耐药真菌菌丝的生长^[58]。大蒜作

为一种天然 QS 抑制剂，能有效抑制真菌耐药性，其作用机制与 QS 密切相关^[59]。提示中药对于真菌感染治疗的耐药性问题也有一定的改善作用。

4 结语与展望

中医药具有资源更丰富、活性成分更多、靶点更多、耐药性更低的特性，这些特性使中药应对耐

药性问题具有独特优势。然而中医药在实际应用开发与临床转化中还是面临诸多挑战。中药及复方成分复杂, 活性物质难以精准鉴定, 中医药分析仍缺乏整体流程^[60]。因此难以分离出对耐药真正起效的关键成分, 也使中药的相关作用靶点不明确; 中药成分本身的复杂性导致中药与合成药物相比, 在代谢和毒理学特性上存在显著差异, 中药产生大量代谢物以及更复杂的生物转化途径, 使得难以识别代谢产物和筛选有毒物质^[61]。中药复方与西药合用时可能出现代谢酶抑制, 导致血药浓度异常。此外, 中医药现代化面临着如何将其主观的、经验驱动的模式转化为客观语言的挑战^[62]。同时, 中医药缺乏系统的临床研究和标准化指南, 存在研究目标不明确、方法选择不当、实施过程中质量控制不足、结果呈现不规范、证据转化和应用不足等问题^[63]。中

药本身的质控问题也限制了中药的推广应用。目前中药来源不统一, 野生药材采集时间、产地差异大, 导致有效成分含量波动; 而中药相关制剂工艺缺乏统一规范, 会导致制剂批次间一致性较差, 影响最终疗效。

中医药因其独特优势在逆转药物耐药性领域具有潜力, 众多研究已证实中药复方及活性成分可通过抑制外排泵、调节免疫微环境、影响 DNA 损伤修复等多种机制有效逆转耐药。然而现代中药研究本身仍存在不少局限性, 对中药的研究开发、临床应用转化缺乏标准流程和评价体系, 需进一步深入研究, 建立系统化的中药活性成分鉴定与质量控制标准, 深化中药作用机制解析, 并加强高质量临床研究, 推动中药在耐药性问题领域的科学化发展, 为临床耐药难题提供全新的解决方案。

【参考文献】

- [1] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3233.
- [2] Xiao G, Li J, Sun Z. The combination of antibiotic and non-antibiotic compounds improves antibiotic efficacy against multidrug-resistant bacteria[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15493.
- [3] Wagenlehner F M E, Dittmar F. Re: global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(6): 658.
- [4] Zou J Y, Chen Q L, Luo X C, et al. Natural products reverse cancer multidrug resistance[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1348076.
- [5] Smith W P J, Wucher B R, Nadell C D, et al. Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(8): 519–534.
- [6] Ferreira C, Abrantes P, Costa S S, et al. Occurrence and variability of the efflux pump gene *norA* across the *Staphylococcus* genus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15306.
- [7] Tintino S R, Wilairatana P, de Souza V C A, et al. Inhibition of the *norA* gene expression and the NorA efflux pump by the tannic acid[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17394.
- [8] Maurya A, Dwivedi G R, Darokar M P, et al. Antibacterial and synergy of clavine alkaloid lysergol and its derivatives against nalidixic acid-resistant *Escherichia coli*[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2013, 81(4): 484–490.
- [9] Rowaiye A, Ibeanu G C, Bur D, et al. Phyto-molecules show potentials to combat drug-resistance in bacterial cell membranes[J]. *Microb Pathog*, 2025, 205: 107723.
- [10] Fu Y, Liu W, Liu M, et al. In vitro anti-biofilm efficacy of sanguinarine against carbapenem-resistant *Serratia marcescens* [J]. *Biofouling*, 2021, 37(3): 341–351.
- [11] Upadhyay A, Jaiswal N, Kumar A. Biofilm battle: new transformative tactics to tackle the bacterial biofilm infections [J]. *Microb Pathog*, 2025, 199: 107277.
- [12] Kincses A, Ghazal T S A, Veres K, et al. Phenolic compounds from *Origanum majorana* with biofilm-inhibitory activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains[J]. *Pharm Biol*, 2025, 63(1): 402–410.
- [13] Ding Y, Li Z, Xu C, et al. Fluorogenic probes/inhibitors of β -lactamase and their applications in drug-resistant bacteria[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(1): 24–40.
- [14] Dharmaratne M P J, Manoraj A, Thevanesam V, et al. *Terminalia bellirica* fruit extracts: in-vitro antibacterial activity against selected multidrug-resistant bacteria, radical scavenging activity and cytotoxicity study on BHK-21 cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 325.
- [15] Zhao X, Yu Z, Ding T. Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 425.
- [16] El-Sawy E R, Abdel-Aziz M S, Abdelmegeed H, et al. Coumarins: quorum sensing and biofilm formation inhibition [J]. *Molecules*, 2024, 29(19): 4534.
- [17] Yang J, Liu Z, Hu B, et al. Transcriptional modifications enhance the persistence of resistant plasmids in the presence of tetracycline in an environmentally relevant concentration[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 885: 163602.
- [18] Latha C, Shriram V D, Jahagirdar S S, et al. Antiplasmodial activity of 1'-acetoxychavicol acetate from *Alpinia galanga* against multi-drug resistant bacteria[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(3): 522–525.
- [19] Zeng Q, Wang Z J, Chen S, et al. Phytochemical and anti-MRSA constituents of *Zanthoxylum nitidum*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112758.
- [20] Li T, Wang Z, Zhang X, et al. Natural product usnic acid as an antibacterial therapeutic agent: current achievements and further prospects[J]. *ACS Infect Dis*, 2025, 11(6): 1403–1415.
- [21] 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.
- [22] Swetha T K, Pooranachithra M, Subramenium G A, et al. Umbelliferone impedes biofilm formation and virulence of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* via impairment of initial attachment and intercellular adhesion[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 357.
- [23] Qin X, Wu Y, Zhao Y, et al. Revealing active constituents within traditional Chinese medicine used for treating bacterial pneumonia, with emphasis on the mechanism of baicalein against multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117488.
- [24] Wang G, Li L, Wang X, et al. Hypericin enhances β -lactam antibiotics activity by inhibiting sarA expression in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9 (6): 1174–1182.
- [25] Bajire S K, Jain S, Johnson R P, et al. 6-Methylcoumarin attenuates quorum sensing and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and its applications on solid surface coatings with polyurethane[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(23): 8647–8661.
- [26] Sun D, Bo L, Jiang C, et al. Beyond the boundary: the emerging roles of ATP-binding cassette transporters in multidrug resistance (MDR) and therapeutic targeting in cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2026, 84: 101310.
- [27] Zhou X, Jin N, Chen B. Tetrandrine overcomes drug resistance mediated by bone marrow microenvironment by regulating the expression of P-glycoprotein in acute leukemia[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 274–279.
- [28] Zeng R, Yang X M, Li H W, et al. Simplified derivatives of tetrandrine as potent and specific P-gp inhibitors to reverse multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(6): 4086–4105.
- [29] Dong J, Yuan L, Hu C, et al. Strategies to overcome cancer multidrug resistance (MDR) through targeting P-glycoprotein (ABCB1): an updated review[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108488.
- [30] Wang C, Zeng C, Wang A, et al. Lycorine exerts antitumor effects on the osimertinib-resistant non-small cell lung cancer by inhibiting NOTCH3/HES1 signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(9): e70501.
- [31] Jiang Z B, Xu C, Xu P, et al. Lycorine suppresses non-small-cell lung cancer progression through activating STING pathway and stimulating an antitumor immune response[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 104(6): e70036.
- [32] Sancha S A R, Szemerédi N, Spengler G, et al. Lycorine carbamate derivatives for reversing P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human colon adenocarcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2061.
- [33] Liu Y, Liang J, Zhang Y, et al. Drug resistance and tumor immune microenvironment: an overview of current understandings (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(4): 96.
- [34] Chen Y, Zhang J, Zhang M, et al. Baicalein resensitizes tamoxifen-resistant breast cancer cells by reducing aerobic glycolysis and reversing mitochondrial dysfunction via inhibition of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): e577.
- [35] Ibáñez Gaspar V, McMorro T. The curcuminoid EF24 in combination with TRAIL reduces human renal cancer cell migration by decreasing MMP-2/MMP-9 activity through a reduction in H₂O₂[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1043.
- [36] Liu T, Chen Q, Liu R, et al. DMGAT: predicting ncRNA-drug resistance associations based on diffusion map and heterogeneous graph attention network[J]. *Brief Bioinform*, 2025, 26(2): bbaf179.
- [37] Wu H, Du J E, Li C, et al. Kaempferol can reverse the 5-Fu resistance of colorectal cancer cells by inhibiting PKM2-mediated glycolysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3544.
- [38] Groelly F J, Fawkes M, Dagg R A, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(2): 78–94.
- [39] Choi C Y, Lim S C, Lee T B, et al. Molecular basis of resveratrol-induced resensitization of acquired drug-resistant cancer cells[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 699.
- [40] Wang Z, Sun X, Feng Y, et al. Corrigendum to Dihydromyricetin reverses MRP2-induced multidrug resistance by preventing NF- κ B-Nrf2 signaling in colorectal cancer cell Phytomedicine 82(2021) PHYMED 153414[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 153732.
- [41] Zhang N, Tian X, Liu F, et al. Reversal of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by curcumin: insights from network pharmacology, molecular docking, and experimental validation[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1514997.
- [42] Azizi E, Fouladdel S, Komeili Movahhed T, et al. Quercetin effects on cell cycle arrest and apoptosis and doxorubicin activity in T47D cancer stem cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(12): 4145–4154.
- [43] Tang Z, Tian X. *Astragalus membranaceus*: a traditional Chinese medicine with multifaceted impacts on breast cancer treatment[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1339.
- [44] Ji X, Liu K, Li Q, et al. A mini-review of flavone isomers apigenin and genistein in prostate cancer treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 851589.
- [45] Xu W, Ding J, Kuang S, et al. Icaritin-Curcumin promotes docetaxel sensitivity in prostate cancer through modulation of the PI3K-Akt signaling pathway and the Warburg effect[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 190.
- [46] Vakhrusheva O, Erb H H H, Bräunig V, et al. Artesunate inhibits the growth behavior of docetaxel-resistant prostate cancer cells[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 789284.
- [47] Zhong Y, Le F, Cheng J, et al. Triptolide inhibits JAK2/STAT3 signaling and induces lethal autophagy through ROS generation in cisplatin-resistant SKOV3/DDP ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2026, 55(3): 43.
- [48] Gao L, Ouyang Y, Li R, et al. Icaritin inhibits migration and invasion of human ovarian cancer cells via the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 843489.
- [49] Liang X, Fu W, Peng Y, et al. Lycorine induces apoptosis of

- acute myeloid leukemia cells and inhibits triglyceride production via binding and targeting FABP5[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(5): 1073–1086.
- [50] Lee C H, Tsai H Y, Chen C L, *et al.* Isoliquiritigenin inhibits gastric cancer stemness, modulates tumor microenvironment, and suppresses tumor growth through glucose-regulated protein 78 downregulation[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(6): 1350.
- [51] Han J H, Kim M, Kim H J, *et al.* Targeting lactate dehydrogenase a with catechin resensitizes SNU620/5FU gastric cancer cells to 5-fluorouracil[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5406.
- [52] Lin X, Xu L, Gu M, *et al.* Gegen Qinlian Decoction reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer by inhibiting YTHDF1-regulated m6A modification of GLS1[J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155906.
- [53] Chen Y, Lai X, Zhang Y, *et al.* Huang-Lian-Jie-Du decoction enhances Capecitabine-Oxaliplatin efficacy via *Akkermansia muciniphila* and CD8⁺ T cells in colorectal cancer[J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157233.
- [54] Huang X, Sun J, Sun J. Combined treatment with JFKD and gefitinib overcomes drug resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(3): 389–399.
- [55] Liu Y T, Cai H R, Li H, *et al.* Buzhong Yiqi decoction improves cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by inhibiting PCBP1 to activate the ferritinophagy-mediated ferroptosis pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353(Pt A): 120317.
- [56] Cao H, Wang D, Sun P, *et al.* Zhoushi Qi Ling decoction represses docetaxel resistance and glycolysis of castration-resistant prostate cancer via regulation of SNHG10/miR-1271-5p/TRIM66 axis[J]. *Aging*, 2021, 13(19): 23096–23107.
- [57] Li Z, Wang J, Wang W, *et al.* Integrated network pharmacology and RNA sequencing analysis to reveal the mechanisms of Qici Sanling decoction in the treatment of gemcitabine resistant bladder cancer[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 262: 116885.
- [58] Zhai H, Zeng J, Ma X, *et al.* Baicalein as a potent antifungal agent against *Candida albicans*: synergy with fluconazole and sustainable production through probiotic-mediated bioconversion[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1562103.
- [59] Li N, Zhang J, Yu F, *et al.* Garlic-derived quorum sensing inhibitors: a novel strategy against fungal resistance[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 6413–6426.
- [60] Yang P, Lang J, Li H, *et al.* TCM-Suite: a comprehensive and holistic platform for Traditional Chinese Medicine component identification and network pharmacology analysis[J]. *IMeta*, 2022, 1(4): e47.
- [61] Xue J, Gao S, You Z, *et al.* In vitro technology and ADMET research in traditional Chinese medicine[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1605330.
- [62] Cong B. Bridging tradition and innovation: phenomics of traditional Chinese medicine 2.0 as a catalyst for the development of integrated holistic precision medicine[J]. *Digit Chin Med*, 2025, 8(3): 279–281.
- [63] Hu Y, Wang Z, Ni K, *et al.* Challenges in traditional Chinese medicine clinical trials: how to balance personalized treatment and standardized research? [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2025, 21: 1085–1094.



【专家介绍】倪海雯：南京中医药大学中西医结合血液学博士，南京中医药大学附属医院血液科主任医师，博士生导师，国家中医药管理局优秀临床中医人才，美国MD Anderson癌症中心访问学者，中国抗癌协会中西整合淋巴瘤学组副主任委员，江苏省第五期“333高层次人才”，江苏省血液肿瘤专业委员会中西整合学组组长，江苏省医师协会淋巴瘤学组中西协作组组长，江苏省医师协会惰性淋巴瘤学组副组长。

主要从事新药时代淋巴瘤、骨髓瘤中西整合治疗，主持并参与多项淋巴瘤、骨髓瘤临床及基础研究课题。作为唯一参编的中医专家参与撰写2022版《中国肿瘤整合指南——慢性淋巴细胞白血病》。已在 *Clin Cancer Res*, *Drug Resist Updates* 等期刊上发表论文40余篇。

(责任编辑:姚思卉)