

# 苯甲酸钠和水杨酸钠逆转革兰阴性菌对多黏菌素的耐药性研究

茅国峰 张小姣

绍兴市人民医院医学检验科, 绍兴 312000

通信作者: 茅国峰, Email: gfmaomao@126.com

**【摘要】** 目的 评估苯甲酸钠和水杨酸钠对多黏菌素耐药革兰阴性菌敏感性的影响。方法 对筛选到的 9 株多黏菌素耐药革兰阴性菌菌株采用 PCR 扩增 *mcr* 耐药基因。采用微量肉汤稀释法检测多黏菌素及联合不同浓度羰基氰氯苯腙(CCCP)、苯甲酸钠和水杨酸钠的最低抑菌浓度(MIC)及 FIC 抑菌指数。CCCp、苯甲酸钠和水杨酸钠单独或联合 4 mg/L 多黏菌素进行杀菌试验。结果 9 株多黏菌素耐药菌株的 MIC 分别为 4、8、4、8、32、1 024、2 048、8 和 4 mg/L。从 1 株多黏菌素耐药大肠埃希菌中检测到 *mcr-1* 耐药基因。30 μmol/L CCCP、30 mmol/L 苯甲酸钠和 30 mmol/L 水杨酸钠可将多黏菌素的 MIC 下降至折点或折点以下 (MIC ≤ 2 mg/L), 2 株鲍曼不动杆菌多黏菌素的 MIC 下降至原来的 1/64, 2 株天然耐药的变形杆菌多黏菌素的 MIC 仍为 ≥ 128 mg/L。多黏菌素与 CCCP 或苯甲酸钠或水杨酸钠联合后, 对除变形杆菌之外的 7 株细菌均有协同或相加作用。多黏菌素和 CCCP 联合后具有较强的杀菌作用。结论 苯甲酸钠和水杨酸钠可部分或完全逆转多黏菌素的耐药性, 是治疗耐多黏菌素革兰阴性菌感染的良好促进剂。

**【关键词】** 多黏菌素类; 苯甲酸钠; 水杨酸钠; 阴性杆菌; 耐药性

基金项目: 浙江省公益技术应用研究计划(LGF20H200004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210705-00135

## Sodium benzoate and sodium salicylate reverse resistance to colistin in gram-negative bacteria

Mao Guofeng, Zhang Xiaojiao

Department of Clinical Laboratory, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China

Corresponding author: Mao Guofeng, Email: gfmaomao@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of sodium benzoate(SB) and sodium salicylate(SS) on the susceptibility of colistin resistant gram-negative bacteria. **Methods** Nine strains of colistin resistant gram-negative bacteria were screened out and *mcr* gene was amplified by PCR. The minimum inhibitory concentration(MIC) and inhibitory index(FIC) of colistin combining different concentrations of carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone(CCCP), SB and SS were detected by broth microdilution method. CCCP, SB and SS alone or combined with 4 mg/L colistin were used for germicidal test. **Results** The MICs of 9 colistin resistant strains were 4, 8, 4, 8, 32, 1 024, 2 048, 8 and 4 mg/L, respectively. The *mcr-1* gene was detected in a strain of colistin resistant *Escherichia coli*. The MIC of colistin could reduce to break point or below (MIC ≤ 2 mg/L) by 30 μmol/L CCCP, 30 mmol/L SB and 30 mmol/L SS. The MICs of colistin of two strains of *Acinetobacter baumannii* decreased 64 times, and the MICs of colistin of two strains of naturally resistant *Proteus* were still more than 128 mg/L. Colistin combined with CCCP or SB or SS had synergistic or additive effects on 7 strains of bacteria except *Proteus*. The combination of colistin and CCCP had strong bactericidal effect. **Conclusions** SB and SS can partially or completely reverse drug resistance of colistin, and they are good promoters for antibiotic therapy of colistin-resistant gram-negative bacteria.

**【Key words】** Polymyxins; Sodium benzoate; Sodium salicylate; Gram-negative bacilli; Drug resistance

**Fund program:** Public Welfare Technology Research Plan of Zhejiang Province(LGF20H200004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210705-00135

多重耐药细菌感染是临床医生面临的一个严重问题<sup>[1]</sup>。革兰阴性菌可导致对多种或全部常用抗菌药物耐药,这促使人们在早期抗菌药物中寻找替代品,如黏菌素(CST)。CST类是从产孢子多黏杆菌中分离出的一组阳离子环状多肽抗菌药物,属于多黏菌素家族。羰基氰氯苯腈(CCCP)是脂溶性质子泵抑制剂,为功能强大的解偶联剂,已广泛用于革兰阴性菌主动外排的研究。最近,CCCp诱导多黏菌素逆转对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性已有报道<sup>[2]</sup>,但这种增强作用的原因尚不清楚。本文通过寻找能够逆转多黏菌素耐药性的化学物质,包括苯甲酸钠(SB)和水杨酸钠(SS),为临床治疗多重耐药菌感染提供更多依据,现报道如下。

## 材料与方法

### 一、菌株来源

2020年1—12月收集绍兴市人民医院163株非重复革兰阴性杆菌菌株,共筛选到多黏菌素耐药菌9株,包括鲍曼不动杆菌5株、变形杆菌2株、大肠埃希菌1株、铜绿假单胞菌1株。另外,各选1株对多黏菌素敏感的大肠埃希菌(编号:92407)、铜绿假单胞菌(编号:020417)和鲍曼不动杆菌(编号:91804),作为时间-杀菌试验的对照菌株。大肠埃希菌ATCC25922,铜绿假单胞菌ATCC27853,均购自原卫生部临床检验中心。

### 二、试剂和仪器

全自动快速微生物质谱检测系统VITEK MS购自法国生物梅里埃公司;血琼脂平板购自郑州安图公司;微量肉汤稀释法试剂盒购自温州康泰生物科技有限公司;多黏菌素和CCCp质子泵抑制剂及SB和SS化合物购自Sigma公司;PCR仪购自德国Biometra公司;Taq酶及PCR反应相关试剂购自日本Takara公司;紫外成像系统购自德国Whatman Biometra公司。

### 三、细菌鉴定

菌种鉴定采用法国生物梅里埃公司生产的VITEK MS全自动快速微生物质谱检测系统。

### 四、药敏试验

采用2倍连续稀释法和固定浓度法,分别单独检测多黏菌素、CCCp、SB、SS的最低抑菌浓度(MIC)及多黏菌素联合15/30 μmol/L CCCp、15/30 mmol/L SB和15/30 mmol/L SS的MIC,初步检测各种潜在增强剂的MIC值。根据CLSI M100 2020版判定标准<sup>[3]</sup>,大肠埃希菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌对多黏菌素的耐药折点均 $\geq 4$  mg/L。

MIC测定按照CLSI指南和EUCAST建议进行。同时检测多黏菌素单独及联合CCCp、SB和SS对大肠埃希菌ATCC25922和铜绿假单胞菌ATCC27853 MIC的影响。用于测定多黏菌素MIC的浓度范围为0.063~4 096 mg/L,所有MIC测定至少3次。一旦确定了MIC,计算部分抑菌浓度指数(FIC)用来评估多黏菌素和每种化学物质之间的协同作用。 $FIC = MIC_{\text{甲药联合}} / MIC_{\text{甲药单用}} + MIC_{\text{乙药联合}} / MIC_{\text{乙药单用}}$ 。FIC $\leq 0.5$ 为协同作用,0.5<FIC $\leq 1$ 为相加作用,1<FIC<2为无关作用,FIC $\geq 2$ 为拮抗作用<sup>[4]</sup>。

### 五、mcr 耐药基因测定

煮沸法提取细菌DNA模板。*mcr-1*基因引物序列为F:5'-GCTCGGTCAGTCCGTTT-3';R:5'-GATGCGGTGCGGTCTTT-3';*mcr-2*序列F:5'-TGTTGCTTGTGCCGATTGGA-3';R:5'-AGATGGTATTGTGTTGCTG-3'。反应条件为:95℃变性3 min;94℃30 s,65℃30 s,72℃60 s,共33个循环;最后,72℃延伸10 min。PCR扩增阳性产物送生工生物工程(上海)股份有限公司进行测序,测序结果经BLAST([www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/))确定耐药基因分型。

### 六、质粒转移接合试验

挑选携带*mcr*耐药基因大肠埃希菌作为供体菌,利福平耐药的大肠埃希菌EC600作为受体菌,体外共培养获取相应接合子。接合子用含3 mg/L多黏菌素和300 mg/L利福平的中国蓝平板筛选接合子。筛选出接合子与受体菌形态相同,PCR确证接合子是否携带*mcr*基因。

### 七、时间-杀菌试验

挑取纯培养7株多黏菌素耐药菌落于2 mL肉

汤中,35 °C 18 h 过夜培养。将过夜培养的菌液调节至 0.5 麦氏浊度,再将其稀释 100 倍,摇床震荡 1.5 h (t+0 h)。在预先配置好多黏菌素药物浓度(4 mg/L)的肉汤中接种 t+0 h 的菌液,使得初始浓度在 10<sup>6</sup> CFU/mL 左右,单独及联合 30 mmol/L SB、30/15 mmol/L SS 或 30 μmol/L CCCP 进行时间-杀菌试验。37 °C 培养 24 h,在 7 个时间点(t+0、t+2、t+4、t+8、t+12、t+24 和 t+48 h)取 10 μL 菌液进行适当稀释涂布平皿,通过连续稀释法测定样本中的活菌落数。若同一浓度中联合药物组最低菌落计数比单药组最低菌落计数减少 ≥3 lgCFU/mL 定义为杀菌作用;减少 ≥2 lgCFU/mL 定义为协同作用;减少 ≤1 lgCFU/mL 定义为无关作用;联合后增加 ≥2 lgCFU/mL 则定义为拮抗作用。

## 结 果

### 一、多黏菌素耐药株 MIC

9 株多黏菌素耐药菌株的 MIC 分别为 4、8、4、8、32、1 024、2 048、8 和 4 mg/L, 范围为 4~64 μg/mL (敏感折点为 ≤2 mg/L)。从 1 株多黏菌素耐药大肠埃希菌中检测到 *mcr-1* 基因,未成功将耐药质粒转移到受体菌中。

### 二、质子泵抑制剂和化合物对多黏菌素 MIC 的影响

结果表明,30 μmol/L(5 mg/L)CCCP 可降低所有实验菌株的多黏菌素 MIC。除变形杆菌之外,30 μmol/L CCCP、30 mmol/L SB、15 mmol/L SS 和 30 mmol/L SS 可将菌株的 MIC 降低至临床折点以下(≤2 mg/L)。除 1 株鲍曼不动杆菌和变形杆菌之外,15 μmol/L CCCP 可将其他菌株的 MIC 降低至临床折点以下。使用 CCCP 质子泵抑制剂后,2 株天然耐药的变形杆菌菌株多黏菌素的 MIC 最低,但仍然为 ≥128 mg/L。30 μmol/L CCCP 将 2 株鲍曼不动杆菌菌株多黏菌素的 MIC 下降幅度最大,数值只有原来的 1/64;2 株 ATCC 质控菌株的多黏菌素 MIC 下降了 50%,但两个浓度的 SB 和 SS 对质控菌株的 MIC 没有任何影响。具体结果见表 1。

### 三、联合药敏试验结果

FIC 结果显示,多黏菌素与 CCCP 或 SB 或 SS 联合后,对除变形杆菌之外的 7 株细菌均有协同或相加作用。其中,30 μmol/L CCCP 对包括变形杆菌在内的所有菌株均有协同作用,30 mmol/L SB 和 30 mmol/L SS 对除变形杆菌之外的所有菌株均有协同作用,多黏菌素联合 15 μmol/L CCCP、15 mmol/L

表 1 CCCP、SB 和 SS 对各类菌株 CST 的最低抑菌浓度的影响(mg/L)

菌株名称	CST	CCCP	CST+CCCP15	CST+CCCP30	SB	CST+SB15	CST+SB30	SS	CST+SS15	CST+SS30
鲍曼不动杆菌 72909 <sup>a</sup>	4	272	1	0.5	139	2	1	125	2	1
鲍曼不动杆菌 82809	8	272	1.0	0.5	139	4	2	125	2	1
鲍曼不动杆菌 90801	4	272	0.5	0.25	139	2	1	125	1	0.5
鲍曼不动杆菌 120309	8	272	2	0.125	139	2	1	125	2	0.5
鲍曼不动杆菌 120310	32	272	4	0.5	139	4	2	125	2	1
变形杆菌 11213 <sup>a</sup>	1 024	136	1 024	128	278	1 024	1 024	250	1 024	1 024
变形杆菌 11215	2 048	136	2 048	128	278	2 048	2 048	250	2 048	2 048
大肠埃希菌 91610 <sup>a</sup>	8	68	2	0.25	139	4	1	250	2	1
铜绿假单胞菌 011917 <sup>a</sup>	4	136	2	0.5	139	2	1	125	2	1
大肠埃希菌 ATCC25922	0.5	68	0.5	0.25	139	0.5	0.5	62.5	0.5	0.5
铜绿假单胞菌 ATCC27853	0.5	136	0.5	0.25	139	0.5	0.5	62.5	0.5	0.5
大肠埃希菌 <sup>b</sup>	1	136	0.5	0.5	139	0.5	0.25	62.5	1	0.5
铜绿假单胞菌 <sup>b</sup>	1	136	1	0.5	139	1	0.5	62.5	1	0.5
鲍曼不动杆菌 <sup>b</sup>	1	136	1	0.5	139	1	1	62.5	1	0.5

注:CST:多黏菌素;CCCP:羧基氧氯苯腙;SB:苯甲酸钠;SS:水杨酸钠;CCCP15:15 μmol/L CCCP;CCCP30:30 μmol/L CCCP;SB15:15 mmol/L SB;SB30:30 mmol/L SB;SS15:15 mmol/L SS;SS30:30 mmol/L SS;<sup>a</sup>:杀菌试验中对多黏菌素耐药菌株;<sup>b</sup>:杀菌试验中对多黏菌素敏感菌株

SB、30 mmol/L SB、15 mmol/L SS 或 30 mmol/L SS 对变形杆菌的联合药敏结果均无作用。本次联合药敏实验中,未发现产生拮抗作用的菌株,具体结果见表2。

#### 四、多黏菌素体外杀菌试验结果

多黏菌素联合 30 μmol/L CCCP 对除变形杆菌之外的所有菌株均有较强的杀菌作用,对变形杆菌具有较好的协同作用。在 t+4 h,多黏菌素联合 30 μmol/L CCCP 或 30 mmol/L SB 或 15 mmol/L SS 或 30 mmol/L SS 对大肠埃希菌的最低菌落计数均减少 ≥3lg CFU/mL;在 t+8 h,多黏菌素联合 30 μmol/L CCCP 或 28 mmol/L SB 或 14 mmol/L SS 或 28 mmol/L SS 对铜绿假单胞菌的最低菌落计数均减少 ≥3lg CFU/mL;在 t+12 h,多黏菌素联合 30 μmol/L CCCP 或 28 mmol/L SB 或 15 mmol/L SS 或 30 mmol/L SS 对鲍曼不动杆菌的最低菌落计数均减少 ≥3lg CFU/mL;多黏菌素联合 30 μmol/L CCCP 在 t+12 h 之后对变形杆菌具有协同作用。所有多黏菌素耐药菌株在 48 h 时杀菌效果达到了最佳状态。具体结果见图 1。

### 讨 论

多黏菌素被认为是目前治疗碳青霉烯类耐药革兰阴性菌的最后一道防线,因此耐药多黏菌素细菌的广泛传播引起了临床工作者的警惕。质粒介导的可移动多黏菌素耐药基因 *mcr* 可在动物、食品、农

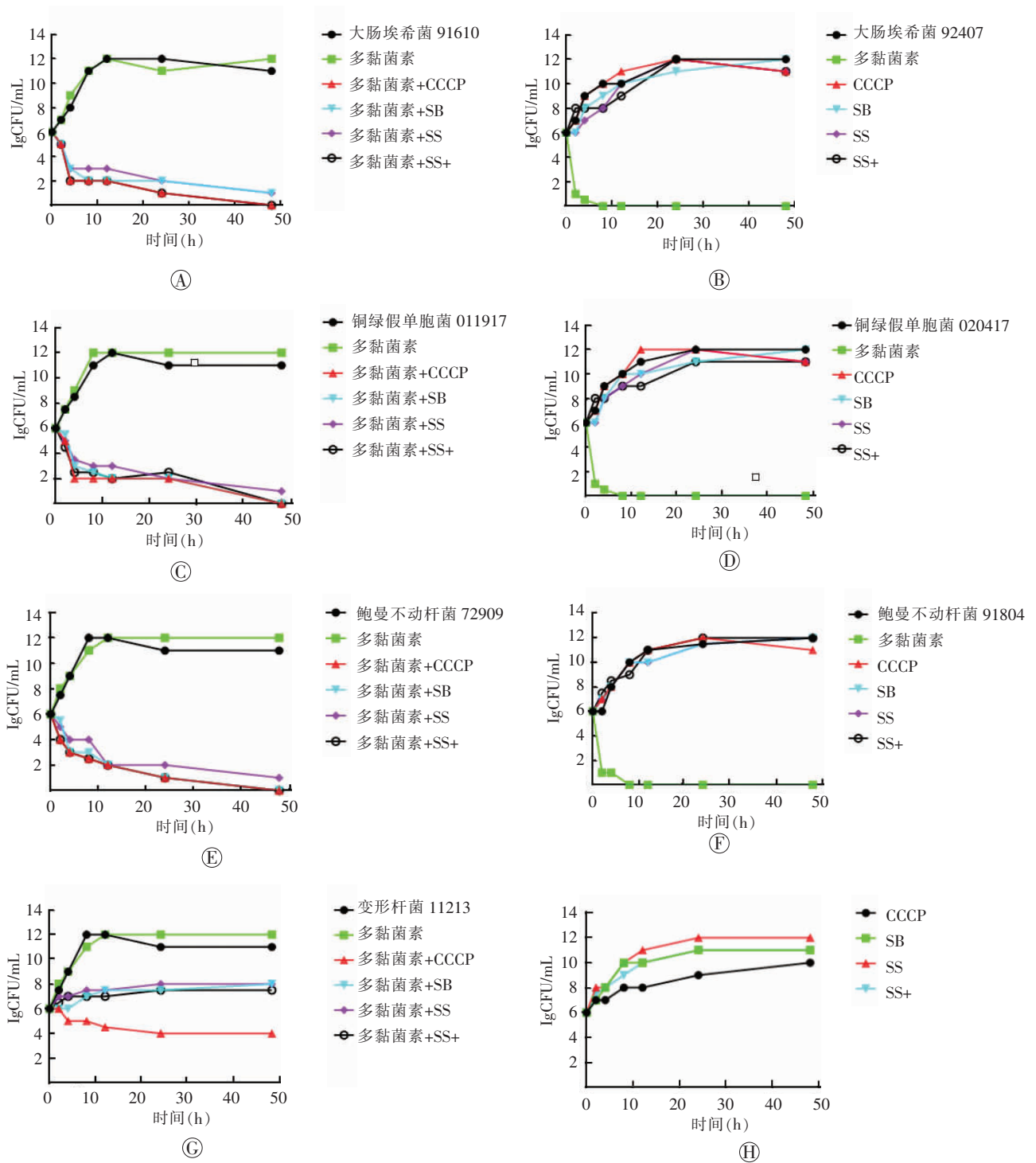
场、人类和环境中的不同细菌中检出<sup>[5-7]</sup>。本研究从多黏菌素耐药大肠埃希菌(MIC=8 mg/L)中检测到*mcr-1* 耐药基因,推测该基因在菌株对多黏菌素耐药机制中发挥了重要作用,但结合试验未取得成功,可能与菌株耐药质粒转移到受体菌需要付出适应性代价有关。

CCCP 是最典型的质子泵抑制剂,为一种抑制质子转运的解耦联剂,其作用是破坏外排系统的主动外排作用,能显著降低耐药菌的 MIC<sup>[8]</sup>。有研究表明,CCCP 可逆转大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌属等对多黏菌素的耐药性<sup>[9]</sup>。本研究对 9 株多黏菌素耐药革兰阴性菌菌株进行了检测,结果显示,CCCP、SB 或 SS 联合多黏菌素后,均可不同程度地降低多黏菌素的 MIC 值,SB 和 SS 引起的多黏菌素耐药性逆转与 CCCP 相似,除变形杆菌之外,其余大部分菌株对多黏菌素的 MIC 均下降至折点以下。SS 和 SB 对多黏菌素 MIC 的下降原因不能完全用外排泵来解释<sup>[7]</sup>,其作用机制可能与其生理 pH 下的负电荷及脂溶性有关。本研究中,高浓度 CCCP(30 μmol/L)对多黏菌素 MIC 逆转的幅度最大,但低浓度 CCCP(15 μmol/L)对 2 株 ATCC 质控菌株的 MIC 没有任何变化,同 Malla 等<sup>[2]</sup>研究类似,可见高浓度的 CCCP、SB 和 SS 对增强多黏菌素的杀菌能力更有效,浓度依赖性的抑菌剂可更有效地增强多黏菌素的杀菌作用。

表 2 CST 联合 CCCP、SB、SS 的药敏试验结果

菌株名称	CST+CCCP10		CST+CCCP25		CST+SB14		CST+SB28		CST+SS14		CST+SS28	
	FIC	DI	FIC	DI	FIC	DI	FIC	DI	FIC	DI	FIC	DI
鲍曼不动杆菌 72909	0.287	协同	0.217	协同	0.601	相加	0.451	协同	0.612	相加	0.474	协同
鲍曼不动杆菌 82809	0.162	协同	0.154	协同	0.601	相加	0.451	协同	0.362	协同	0.349	协同
鲍曼不动杆菌 90801	0.162	协同	0.154	协同	0.601	相加	0.451	协同	0.362	协同	0.349	协同
鲍曼不动杆菌 120309	0.287	协同	0.108	协同	0.351	协同	0.326	协同	0.362	协同	0.287	协同
鲍曼不动杆菌 120310	0.162	协同	0.108	协同	0.226	协同	0.264	协同	0.175	协同	0.287	协同
变形杆菌 11213	1.278	无关	0.309	协同	1.050	无关	1.101	无关	1.056	无关	1.112	无关
变形杆菌 11215	1.278	无关	0.247	协同	1.050	无关	1.101	无关	1.056	无关	1.112	无关
大肠埃希菌 91610	0.397	协同	0.399	协同	0.601	相加	0.326	协同	0.181	协同	0.237	协同
铜绿假单胞菌 011917	0.575	相加	0.309	协同	0.601	相加	0.451	协同	0.612	相加	0.474	协同

注:CST:多黏菌素;CCCP:羧基氯氧苯脲;SB:苯甲酸钠;SS:水杨酸钠;FIC:部分抑菌浓度指数;DI:药物相互作用;CCCP10:10 μmol/L CCCP;CCCP25:25 μmol/L CCCP;SB14:14 mmol/L SB;SB28:28 mmol/L SB;SS14:14 mmol/L SS;SS28:28 mmol/L SS



注: CCCP: 碳基氰氧苯胺; SB: 苯甲酸钠; SS: 水杨酸钠; 多黏菌素浓度为 4 mg/L; CCCP 浓度为 30 μmol/L; SB 浓度为 30 mmol/L; SS 浓度为 15 mmol/L; SS+ 浓度为 30 mmol/L; (A): 多黏菌素单独及联合 CCCP、SB 和 SS 时多黏菌素耐药大肠埃希菌的体外杀菌曲线; (B): 多黏菌素、CCCP、SB 和 SS 单独使用时多黏菌素敏感大肠埃希菌的体外杀菌曲线; (C): 多黏菌素单独及联合 CCCP、SB 和 SS 时多黏菌素耐药铜绿假单胞菌的体外杀菌曲线; (D): 多黏菌素、CCCP、SB 和 SS 单独使用时多黏菌素敏感铜绿假单胞菌的体外杀菌曲线; (E): 多黏菌素单独及联合 CCCP、SB 和 SS 时多黏菌素耐药鲍曼不动杆菌的体外杀菌曲线; (F): 多黏菌素、CCCP、SB 和 SS 单独使用时多黏菌素敏感鲍曼不动杆菌的体外杀菌曲线; (G): 多黏菌素单独及联合 CCCP、SB 和 SS 时多黏菌素耐药变形杆菌的体外杀菌曲线; (H): CCCP、SB 和 SS 单独使用时多黏菌素耐药变形杆菌的体外杀菌曲线(因变形杆菌对多黏菌素天然耐药,未绘制相关曲线)

图 1 多黏菌素单独及联合 CCCP、SB 和 SS 时的体外杀菌曲线

本次联合药敏结果显示,多黏菌素和 CCCP 或 SB 或 SS 联合后,对除变形杆菌之外的细菌均有协同或相加作用,高浓度的 CCCP 对包括变形杆菌在内的所有菌株均有协同作用,且所有联合药敏实验结果中均未发现产生拮抗作用的菌株,杀菌试验结果与联合药敏试验结果基本一致。以上结果表明,SB 和 SS 均是多黏菌素良好的抗菌佐剂,它们对获得性耐药菌株具有类似 CCCP 的杀菌效果。但 SB、SS 与 CCCP 不同,CCCP 是一种氧化磷酸化抑制剂,具有较大的毒性,可导致细胞的逐渐损害以及生命体的死亡,而 SB 和 SS 毒性较小且已被批准用作人类食用防腐剂,并能治疗和预防很多疾病<sup>[10-13]</sup>。根据本研究初步结果,SB 和 SS 可部分或完全逆转多黏菌素的耐药性,这为临床在治疗多黏菌素耐药革兰阴性菌引起的感染提供了新的思路。

综上,SB 和 SS 可部分或完全逆转多黏菌素的耐药性,是包括多黏菌素等抗菌药物治疗的良好促进剂。但因本研究中菌株数量有限,且不同革兰阴性菌对多黏菌素耐药机制存在差异,故 SB 和 SS 逆转不同革兰阴性菌对多黏菌素耐药性的机制有待进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 茅国峰:设计研究思路及方案、统计分析、撰写论文;张小姣:材料收集、实验操作

### 参 考 文 献

- [1] Chen HY, Jean SS, Lee YL, et al. Carbapenem-resistant enterobacterales in long-term care facilities: a global and narrative review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 601968. DOI: 10.3389/fcimb.2021.601968.
- [2] Malla CF, Mireles NA, Ramírez AS, et al. Aspirin, sodium benzoate and sodium salicylate reverse resistance to colistin in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(12):3568-3575. DOI: 10.1093/jac/dkaa371.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 - S30. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: thirty edition[S]. Wayne, PA: CLSI 2020.
- [4] Tängdén T, Hickman RA, Forsberg P, et al. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by *in vitro* time-kill experiments[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3):1757-1762. DOI: 10.1128/AAC.00741-13.
- [5] Elmonir W, Abd El-Aziz NK, Tartor YH, et al. Emergence of colistin and carbapenem resistance in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from chickens and humans in Egypt[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(5):373. DOI: 10.3390/biology10050373.
- [6] Nasser NA, Mann D, Li S, et al. Draft Genome sequences of colistin-resistant and *mcr-1.1*-carrying *Escherichia coli* strains isolated from irrigation water[J]. *Microbiol Resour Announc*, 2021, 10(14): e00120-21. DOI: 10.1128/MRA.00120-21.
- [7] Tkadlec J, Kalova A, Brajerova M, et al. The intestinal carriage of plasmid-mediated colistin-resistant *Enterobacteriaceae* in tertiary care settings[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(3):258. DOI: 10.3390/antibiotics10030258.
- [8] Osei Sekyere J, Amoako DG. Carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazine (CCCP) reverses resistance to colistin, but not to carbapenems and tigecycline in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:228. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00228.
- [9] Baron SA, Rolain JM. Efflux pump inhibitor CCCP to rescue colistin susceptibility in *mcr-1* plasmid-mediated colistin-resistant strains and gram-negative bacteria[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(7):1862-1871. DOI: 10.1093/jac/dky134.
- [10] Amirpour M, Arman A, Yolmeh A, et al. Sodium benzoate and potassium sorbate preservatives in food stuffs in Iran[J]. *Food Addit Contam Part B Surveill*, 2015, 8(2):142-148. DOI: 10.1080/19393210.2015.1021862.
- [11] Mathurkar S, Singh P, Kongara K, et al. Pharmacokinetics of salicylic acid following intravenous and oral administration of sodium salicylate in sheep[J]. *Animals (Basel)*, 2018, 8(7):122. DOI: 10.3390/ani8070122.
- [12] Cadavid AP. Aspirin: The mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:261. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00261.
- [13] Creamer KE, Ditmars FS, Basting PJ, et al. Benzoate- and salicylate-tolerant strains of *Escherichia coli* K-12 lose antibiotic resistance during laboratory evolution[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2017, 83(2):e02736-16. DOI: 10.1128/AEM.02736-16.

(收稿日期:2021-07-05)