

# 大蒜中硫代亚磺酸酯类化合物对金黄色葡萄球菌的抑制作用研究

杜娟<sup>1</sup>, 史荣梅<sup>2</sup>, 李世颖<sup>1</sup>, 李兰兰<sup>1</sup>, 杜潇霖<sup>1</sup>, 李新霞<sup>1\*</sup>

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆乌鲁木齐 830017; 2. 新疆大蒜药用研究重点实验室, 新疆乌鲁木齐 830010)

**摘要:** 目的 探究大蒜中二烯丙基硫代亚磺酸酯 (DATS)、二甲基硫代亚磺酸酯 (DMTS) 及甲基烯丙基硫代亚磺酸酯 (MATS) 对耐药金黄色葡萄球菌 (简称金葡菌) 的抑制作用。方法 采用微量肉汤稀释法测定 DATS、DMTS 及万古霉素对 12 株临床分离所得金葡菌的最小抑菌浓度 (MIC) 和最小杀菌浓度 (MBC), 棋盘稀释法评估 DATS、DMTS 与万古霉素的联合效应, 时间生长曲线研究 DATS、DMTS、DATS+DMTS、DATS+DMTS+MATS 对耐药金葡菌的抑菌动力学, 并根据该类化合物对菌株细胞膜通透性及内容物泄漏的影响探究抑菌机制。结果 DATS 对 12 株金葡菌的 MIC 为 16~64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 抑菌效果优于 DMTS 的 32~128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 两者与万古霉素联用均显示相加作用 (FICI=0.75~1.00), DATS+DMTS+MATS 对实验菌株的抑菌率达到 99.9%。该类化合物通过破坏细胞膜完整性, 导致核酸蛋白质泄漏, 从而增强杀菌效果。结论 硫代亚磺酸酯类化合物对耐药金葡菌具有显著抑制作用, 为植物源抗菌药开发提供了理论依据。

**关键词:** 大蒜; 硫代亚磺酸酯; 金黄色葡萄球菌; 抑制作用

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)05-1745-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.047

金黄色葡萄球菌 (简称金葡菌) 作为一种广泛存在于自然界、人体的病原菌, 是引起医院、社区感染的常见原因<sup>[1]</sup>, 可引发肺炎、致命皮肤感染等多种疾病<sup>[2-5]</sup>。2024 年世界卫生组织细菌重点病原体清单将耐甲氧西林金葡菌列为高优先级耐药病原<sup>[6]</sup>; 2023 年中国细菌耐药监测数据显示, 金葡菌对红霉素、克林霉素的耐药率分别高达 52.1%、28.2%<sup>[7]</sup>。随着一线抗生素临床失效日益显著, 亟需开发新型抗菌药物或协同治疗方案来应对这一挑战。

硫代亚磺酸酯是葱属植物大蒜经酶催化后的一类活性产物<sup>[8]</sup>, 代表性化合物有二烯丙基硫代亚磺酸酯 (大蒜辣素, DATS)、二甲基硫代亚磺酸酯 (DMTS)、甲基烯丙基硫代亚磺酸酯 (MATS) 等<sup>[9]</sup>。完整的葱属植物中不存在硫代亚磺酸酯类, 但植物组织破碎后其含有的蒜酶与前体化合物蒜氨酸、甲基蒜氨酸生成 DATS、DMTS 及 MATS<sup>[10]</sup>。研究表明, DATS 对多种致病菌有抗菌活性<sup>[11-13]</sup>; Canizares 等<sup>[14]</sup>报道, MATS 可抑制幽门螺杆菌; DMTS 对肠膜明串珠菌有抑制作用<sup>[15]</sup>。目前普遍认为, 大蒜中含硫化合物的抗菌活性源于其含硫键与细菌蛋白中的巯基 (-SH) 反应<sup>[16]</sup>; 课题组前

期研究显示, 游离巯基仅与二硫氧键 [-S(O)-S-] 发生特异性反应。因此, 本研究选取具有上述结构的 DATS、DMTS 及 MATS, 探究三者对临床耐药金葡菌的抑制活性与机制, 以期为相关抗菌药物的仿生设计提供理论依据。

## 1 材料

1.1 试剂 金黄色葡萄球菌 ATCC25923 (编号 SA0, 青岛海博生物技术有限公司); 12 株临床耐药金葡菌来自新疆生产建设兵团医院, 编号 SA1~SA12, 研究经新疆建设兵团医院伦理委员会审批通过 (伦理审批号 202404301)。甲基蒜氨酸 (批号 326238, 纯度 $\geq 99\%$ ) (美国 LKT Labs 公司); 蒜氨酸 (批号 AL210720, 纯度 $\geq 99\%$ )、蒜酶 (新疆埃乐欣药业有限公司); 羟苯丁酯 (批号 110792-202204, 纯度 $\geq 99\%$ )、万古霉素 (批号 130360-202302) (中国食品药品检定研究院); 抗生素药敏纸片 (湖南比克曼生物科技有限公司); 庆大霉素注射液 (批号 2402319, 国药集团容生制药有限公司); MH 肉汤 (MHB)、MH 琼脂 (MHA)、胰酪大豆胨琼脂 (TSA) 培养基 (青岛海博生物技术有限公司)。

收稿日期: 2026-01-20

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技厅“两区”建设资金项目 (2024LQ03006)

作者简介: 杜娟 (1988—), 女, 硕士在读, 研究方向为药物分析与新药开发。E-mail: 18064963611@163.com

\* 通信作者: 李新霞 (1968—), 女, 博士, 教授, 研究方向为现代分析测试技术与新药开发。E-mail: lxx6668@xjmu.edu.cn

1.2 仪器 AB135-S 电子天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); YXQ-LS-50A 压力灭菌锅、BPX-272 恒温培养箱 (上海博迅医疗生物仪器股份有限公司); JC-XJZD1A 细菌浊度仪 (青岛精诚仪器仪表有限公司); BHC-1300 II A2 生物安全柜 (吴江市华都净化设备有限公司); K6600A 酶标仪 (北京凯奥科技发展有限公司); DDS-37A 电导仪 (上海

仪电科学仪器股份有限公司); 3-16R 离心机 (湖南恒诺仪器设备有限公司)。

## 2 方法

2.1 硫代亚磺酸酯溶液制备 按表 1 方法完成溶液配制后, 参照文献 [17] 报道测定硫代亚磺酸酯类化合物质量浓度。

表 1 硫代亚磺酸酯类化合物溶液配制方法

名称	质量浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	配制方法
蒜酶	—	称取蒜酶 250.10 mg, 用无菌水定容至 50 mL 量瓶中
DATS	1 024	称取蒜氨酸 44.72 mg, 用无菌水定容至 10 mL 量瓶中, 与蒜酶溶液按 1:1 比例混合, 室温反应 30 min, 根据 HPLC 测定值制成所需质量浓度
DMTS	1 024	称取甲基蒜氨酸 56.83 mg, 加水定容至 10 mL 量瓶中, 与蒜酶溶液按 1:1 比例混合, 室温反应 30 min, 根据 HPLC 测定值制成所需质量浓度
DATS+DMTS	128+256	分别取 0.625 mL DATS 和 1.25 mL DMTS, 混合后加水至 5 mL
DATS+MATS+DMTS	128+152+256	取上述蒜氨酸、甲基蒜氨酸溶液各 2 mL, 混合均匀, 加 2 mL 蒜酶溶液, 反应 30 min, 根据 HPLC 测定值制成组合溶液

2.2 纸片扩散法测定 12 株金葡萄菌的抗生素敏感性 参照 2024 年版美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 标准<sup>[18]</sup>, 将解冻后的菌株接种于 TSA 琼脂平板, 37 °C 培养 24 h, 取分离良好的菌落, 用 MHB 制成 0.5 麦氏比浊度的菌悬液 (约  $1.5\times 10^8$  CFU/mL)。接种上述浓度的 SA0 ~ SA12 菌株至 MHA 平板, 无菌镊子将药敏纸片紧密贴于平板, 置于 37 °C 培养箱中培养 18 h, 游标卡尺测定无明显细菌生长区域的直径 (含纸片)。

其中,  $\text{MIC}_a$  为单用时万古霉素的 MIC,  $\text{MIC}_{ab}$  为联用时万古霉素的 MIC,  $\text{MIC}_b$  为单用时 DATS/DMTS 的 MIC,  $\text{MIC}_{ba}$  为联用时的 DATS/DMTS 的 MIC。

2.3 DATS、DMTS 及万古霉素对 12 株金葡萄菌的最小抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC) 测定 参照 CLSI 标准, 以万古霉素为阳性对照, 金葡萄菌 ATCC6538 为质控株, 采用 MH 肉汤将样品溶液依次稀释至 1、2、4、8、16、32、64、128、256、512、1 024  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 将菌悬液 ( $1\times 10^6$  CFU/mL) 接种于 96 孔板中, 每孔 100  $\mu\text{L}$ , 再加入 100  $\mu\text{L}$  样品溶液, 37 °C 培养 24 h, 肉眼观察澄清透明孔的最低质量浓度, 即为 MIC。再采用接种环取澄清组中的培养液, 均匀涂布于 TSA 琼脂平板上, 37 °C 培养 18 h, 观察平板, 未长菌的最低浓度即为 MBC。

2.5 硫代亚磺酸酯对不同耐药金葡萄菌的抑制效果考察 选择质控菌株 (SA0)、最耐药菌株 (SA2) 和最敏感菌株 (SA10), 以 PBS 为阴性对照, 评价硫代亚磺酸酯单用或联用对菌株的抑菌效果。

2.4 DATS、DMTS 联合万古霉素对多重耐药菌株 SA12 的抑菌效果考察 选择多重耐药金葡萄菌 SA12, 采用微量肉汤棋盘稀释法分别将二倍梯度稀释的 DATS、DMTS 与万古霉素混合, 加到 96 孔板 (6×6 范围) 中, 再接种 100  $\mu\text{L}$  SA12 ( $1\times 10^6$  CFU/mL) 菌悬液, 置于 37 °C 恒温箱中培养 18 h, 观察菌落生长情况, 培养液澄清透明的最低浓度即为 MIC。按照公式 (1) 计算联合抑菌指数 FICI。

将 DATS 稀释至 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , DMTS 稀释至 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , DATS + DMTS 稀释至 (8 + 16)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , DATS + MATS + DMTS 稀释至 (8 + 9 + 16)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。再将菌液 ( $1\times 10^6$  CFU/mL) 接种于 96 孔板中, 每孔 100  $\mu\text{L}$ , 加入 100  $\mu\text{L}$  样品溶液, 37 °C 培养 18 h。吸取 100  $\mu\text{L}$  培养液, 无菌盐水按 10 倍稀释法连续稀释 7 次, 选取适宜的 3 个稀释度接种在 TSA 琼脂上, 37 °C 培养 18 h, 计数 CFU, 按公式 (2) 计算抑菌率。

抑菌率 = [ (阴性对照菌落数 - 样品抑制后菌落数) / 阴性对照菌落数 ] × 100% (2)

2.6 硫代亚磺酸酯对 SA12 时间生长曲线的影响考察 以 PBS 为阴性对照组, 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  庆大霉素为阳性对照组, 多重耐药菌 SA12 为实验对象, 将 DATS、DMTS、DATS+DMTS、DATS+MATS+DMTS 制成质量浓度分别为 16、32、(8+16)、(8+9+16)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的溶液, 作为 1/2 MIC 组; 再分别制成 32、64、(16+32)、(16+19+32)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液, 作为 MIC 组。取上述溶液各 100  $\mu\text{L}$ , 加入 100  $\mu\text{L}$  SA12 菌液 ( $1\times 10^6$  CFU/mL), 置于 37 °C 培养箱中培养, 每 2 h 采用酶标仪测定 600 nm 波长处 OD 值, 以样

$$\text{FICI} = \text{MIC}_{ab} / \text{MIC}_a + \text{MIC}_{ba} / \text{MIC}_b \quad (1)$$

品本底 OD 值为空白对照，记录数据，绘制细菌生长曲线。

2.7 硫代亚磺酸酯对 SA12 细菌细胞膜通透性及细胞内容物的影响考察 SA12 菌液培养 24 h 后，8 000 r/min 离心 5 min，收集细胞沉淀，PBS 洗涤 3 次，重悬至 OD 值  $\approx 0.6$ ，作为初始菌液。将 DATS、DMTS、DATS+DMTS、DATS+MATS+DMTS 制成质量浓度分别为 32、64、(16+32)、(16+19+32)  $\mu\text{g/mL}$  的溶液，各吸取 5 mL，加入 5 mL SA12 菌液，作为实验组，以 5 mL SA12 菌液+5 mL PBS 为阴性对照组，37  $^{\circ}\text{C}$  恒温培养 6 h，8 000 r/min 离心 5 min，取上清液，测定电导率，采用酶

标仪分别测定 260、280 nm 波长处吸光度。

### 3 结果

3.1 抗生素敏感实验 如表 2 所示，质控菌株 SA0 对抗生素均敏感；临床分离的 12 株金葡菌中，9 株对苯唑西林耐药，7 株对四环素耐药，7 株对红霉素耐药，6 株对克林霉素耐药，2 株对复方新诺明耐药，对阿莫西林、亚胺培南、左氧氟沙星耐药各 1 株；10 株对万古霉素均显示中介，12 株均对利福平敏感。根据  $\geq 3$  类抗生素耐药属于多重耐药菌的判定标准，SA1~SA2、SA7~SA9、SA12 属于多重耐药菌。

表 2 抗生素敏感实验结果

菌株	苯唑西林	阿莫西林	头孢曲松	四环素	克林霉素	红霉素	庆大霉素	亚胺培南	左氧氟沙星	复方新诺明	利福平	万古霉素
SA0	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
SA1	R	I	I	S	R	R	S	S	S	S	S	I
SA2	R	I	S	S	R	R	S	S	S	S	S	I
SA3	S	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S
SA4	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	S	I
SA5	R	I	I	S	S	S	S	S	S	S	S	I
SA6	R	I	S	S	S	S	S	S	R	S	S	I
SA7	R	I	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S
SA8	R	I	I	R	R	R	S	S	S	S	S	I
SA9	R	I	I	S	R	R	S	S	I	R	S	I
SA10	S	I	I	R	S	S	I	S	S	S	S	I
SA11	R	I	S	R	S	S	I	S	S	S	S	I
SA12	R	R	I	R	R	R	S	R	I	R	S	I
耐药率/%	75.0	8.3	0	58.3	50.0	58.3	0	8.3	8.3	16.7	0	0

注：抑菌圈直径  $\geq 20$  mm 为敏感 (S)，15~19 mm 为中介 (I)， $\leq 14$  mm 为耐药 (R)。

3.2 DATS、DMTS 及万古霉素对 12 株金葡菌的 MIC 和 MBC 如表 3 所示，DATS 对金葡菌的 MIC 为 16~64  $\mu\text{g/mL}$ ，DMTS 的 MIC 集中在 32~128  $\mu\text{g/mL}$ ，两者对耐药金葡菌均具有显著抑制能力，而且 DATS 更强；万古霉素对质控菌株 SA0 及临床分离菌 SA3、SA7 的 MIC 为 2  $\mu\text{g/mL}$ ，即属于万古

霉素敏感菌株，而其余菌株均为中度敏感。

如表 4 所示，DATS 对金葡菌的 MBC 为 128~512  $\mu\text{g/mL}$ ，DMTS 的 MBC 为 256~1 024  $\mu\text{g/mL}$ ，万古霉素的 MBC 为 8~32  $\mu\text{g/mL}$ 。以 MBC/MIC  $\leq 4$  为杀菌剂标准，可知万古霉素属于杀菌剂，DATS 与 DMTS 以抑菌为主。

表 3 硫代亚磺酸酯及万古霉素对耐药金葡菌的 MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

成分	SA0	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5	SA6	SA7	SA8	SA9	SA10	SA11	SA12
DATS	16	32	64	32	32	32	16	32	32	16	16	32	32
DMTS	32	64	128	64	32	64	64	64	64	64	64	64	64
万古霉素	2	4	4	2	4	4	4	2	4	4	4	4	8

注：万古霉素 MIC 值  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$  为敏感 (S)，4~8  $\mu\text{g/mL}$  为中介 (I)， $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$  为耐药 (R)。天然产物中纯化合物及提取物 MIC  $\leq 100$   $\mu\text{g/mL}$ ，判定为显著抗菌。

表 4 硫代亚磺酸酯及万古霉素对耐药金葡菌的 MBC ( $\mu\text{g/mL}$ )

成分	SA0	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5	SA6	SA7	SA8	SA9	SA10	SA11	SA12
DATS	128	256	256	256	256	256	512	256	512	512	256	128	256
DMTS	256	512	—	—	—	—	1 024	—	—	—	—	256	512
万古霉素	8	16	16	8	16	16	16	8	16	16	16	16	32

注：—表示未检测出。

3.3 DATS、DMTS 联合万古霉素对多重耐药金葡菌 SA12 的抑制效果 万古霉素对 SA12 的 MIC 为

8  $\mu\text{g/mL}$ ，药敏结果呈中介，联用前 MIC<sub>万古霉素</sub> 为 8  $\mu\text{g/mL}$ ，MIC<sub>DATS</sub> 为 32  $\mu\text{g/mL}$ 。如图 1A 所示，白色

区域代表药物对细菌具有抑制作用，灰色区域表示未抑制细菌生长，蓝色虚线框中对应Y轴是联用时万古霉素的MIC<sub>万古霉素/DATS</sub>为4 μg/mL，X轴是联用时DATS的MIC<sub>DATS/万古霉素</sub>为8 μg/mL。按公式(1)计算得到FICI=0.75，由于FICI≤0.5为协同作用，0.5<FICI≤1为相加作用，故DATS与万古霉素联用具有相加作用，两者用药浓度分别降低4、2倍。

同理，联用前MIC<sub>万古霉素</sub>为8 μg/mL，MIC<sub>DMTS</sub>为64 μg/mL。如图1B所示，联用后MIC<sub>万古霉素/DMTS</sub>为4 μg/mL，MIC<sub>DMTS/万古霉素</sub>为32 μg/mL。FICI=1.00，表明DMTS与万古霉素联用具有相加作用，两者用药浓度均降低2倍。

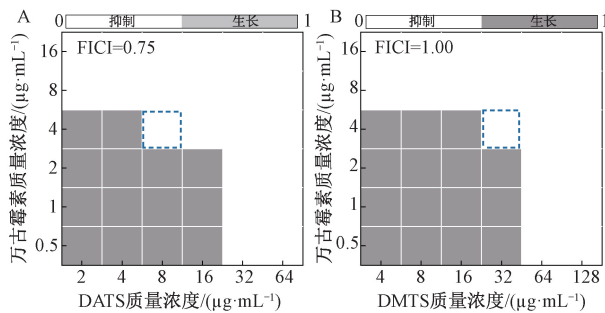


图1 万古霉素与DATS (A)、DMTS (B) 联用对SA12的抑制作用

3.4 硫代亚磺酸酯对不同耐药金葡萄菌的协同效果 如图2所示，对于质控菌株SA0，DATS抑菌率为99.9%，DMTS为89.6%，DATS+DMTS为99.9%，即硫代亚磺酸酯对其均具有显著抑制效果。对于最耐药菌株SA2，DATS抑菌率为38.0%，DMTS为28.6%，DATS+DMTS为33.3%，即硫代亚磺酸酯对其作用不明显；对于最敏感菌株SA10，DATS抑菌率为86.1%，DMTS为34.8%，DATS+DMTS为67.0%，即硫代亚磺酸酯对三者抑制作用依次为SA0>SA10>SA2。

DATS+MATS+DMTS联用后对SA0、SA2、SA10的抑菌率均达到99.9%，而且log<sub>10</sub>(CFU/mL)显著低于其他组，表明三者协同后抗菌作用显著强于单一成分。

3.5 硫代亚磺酸酯对SA12时间生长曲线的影响 如图3所示，阴性对照组生长曲线正常，细菌快速进入对数期并达到高OD值，阳性对照药完全抑制SA12生长；在MIC处理条件下各实验组OD值接近基线，完全抑制细菌生长(图3A)；当质量浓度降至1/2 MIC时，化合物对细菌部分抑制，对数期斜率降低(图3B)；DMTS+DATS在1/2 MIC时未完全抑制SA12生长，加入MATS后活性

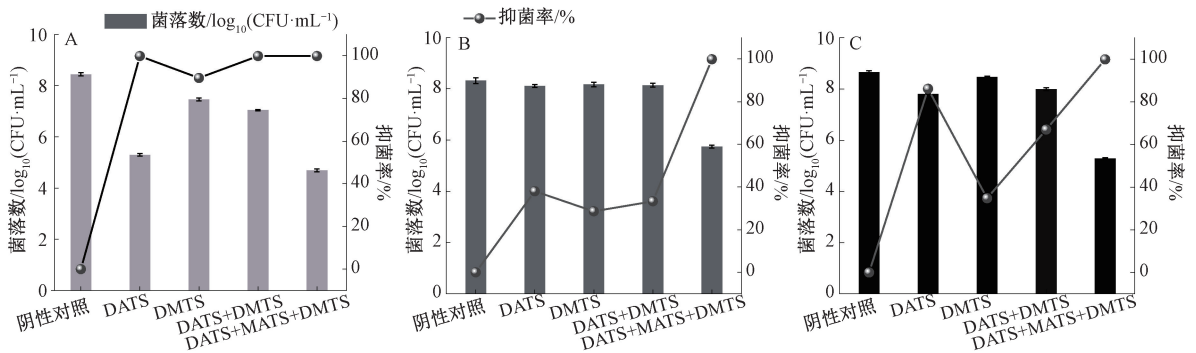


图2 硫代亚磺酸酯对SA0 (A)、SA2 (B)、SA10 (C) 的抑制作用 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

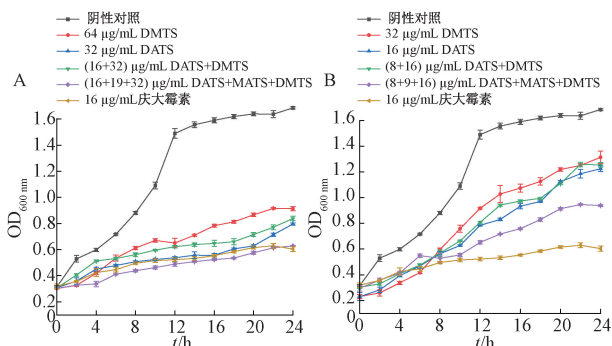
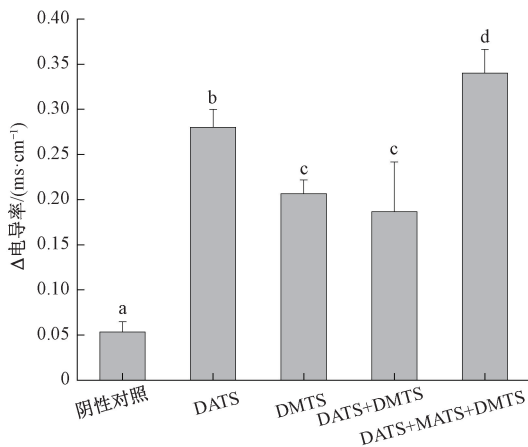


图3 硫代亚磺酸酯对SA12时间杀菌曲线的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

升高，DMTS+MATS+DATS浓度增加到MIC时抑菌效果优于阳性对照，表明MATS显著增强抑菌效果，硫代亚磺酸酯联用后也可协同抑菌。

3.6 硫代亚磺酸酯对SA12细菌细胞膜通透性及细胞内容物的影响 如图4所示，与未处理的SA12组比较，实验组DATS、DMTS、DATS+DMTS、DATS+MATS+DMTS胞外电导率呈上升趋势，以DATS+MATS+DMTS更明显，这是因为活细菌拥有完整的细胞膜，能选择性控制膜内外的物质跨膜运输，故胞外电导率较稳定；硫代亚磺酸酯处理过的金葡萄菌SA12胞外电导率升高，可能改变了细胞膜

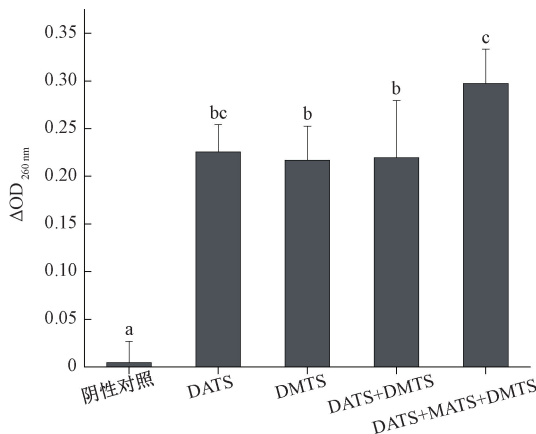
的通透性或破坏了细菌细胞膜，从而导致细菌胞内离子和聚合物转移到悬液中，造成电导率变化。



注：不同字母表示差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，相同字母表示差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

图4 硫代亚磺酸酯对SA12胞外电导率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

核酸和蛋白质是细胞的重要组成部分，一般情况下不会跨过活细胞的细胞膜运输，因此，核酸、蛋白泄漏情况可反映细胞膜的完整性。如图5~6所示，经DATS、DMTS、DATS+DMTS、DATS+MATS+DMTS处理后OD<sub>260 nm</sub>和OD<sub>280 nm</sub>均有一定程度的升高，说明部分SA12细胞的核酸和蛋白质泄漏到上清液中，即硫代亚磺酸酯类化合物对细菌细胞膜的完整性产生了影响，使菌体细胞死亡，而且DMTS+MATS+DATS组上清液中两者检出量最多，即对细菌细胞膜的破坏最严重。

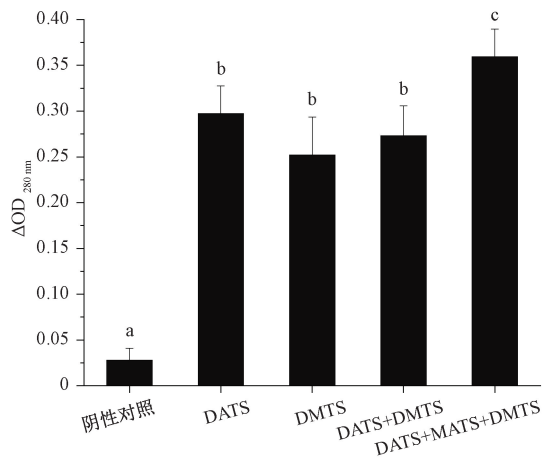


注：不同字母表示差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，相同字母表示差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

图5 硫代亚磺酸酯对SA12核酸泄漏的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

#### 4 讨论与结论

金黄色葡萄球菌具有多重耐药特性，导致传统抗生素临床失效，而万古霉素作为MRSA最后防



注：不同字母表示差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，相同字母表示差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

图6 硫代亚磺酸酯对SA12蛋白泄漏的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

线，其敏感性降低迫使高剂量使用，增加肾毒性，进一步加剧耐药风险<sup>[19]</sup>。在本研究12株临床分离所得菌株中，75%对甲氧西林耐药，50%以上对四环素、红霉素及克林霉素耐药，83.3%对万古霉素呈中介敏感；DATS与DMTS对此类耐药菌株具有显著抑制效果，而且DATS更强；在与万古霉素的联合用药中，两者均表现出相加作用，有望减少万古霉素剂量，从而降低其肾毒性风险，延缓耐药；蒜氨酸与甲基蒜氨酸混合后，经蒜酶作用生成硫代亚磺酸酯混合组分DATS+MATS+DMTS，对目标菌株的抑菌率达99.9%，SA12在MIC条件下的生长趋势与阳性对照药庆大霉素接近，表明它具备快速、持续的动力学特征。

大蒜中有机硫化物（如一硫醚、二硫醚、三硫醚等）虽然具有一定抗菌能力，但DATS作用最显著<sup>[20-21]</sup>，其机制主要包括2个方面：（1）有机硫化物破坏细菌细胞膜的完整性；（2）化合物中的硫具有高度反应性，与细菌酶的游离巯基形成二硫键，使酶失活，导致细菌死亡<sup>[16]</sup>。与其他硫化物相比，DATS的突出活性源于其独特的二硫氧键[-S(O)-S-]，它属于活性硫物质，类似活性氧能不可逆地氧化蛋白质中的半胱氨酸或谷胱甘肽残基，从而诱导细胞死亡<sup>[22]</sup>。课题组前期发现，即使用极高质量浓度（10 mg/mL）的前体物质蒜氨酸（其结构含有烯丙基和亚砷基），也未观察到明显的抑菌效果或细胞膜破坏作用，间接证实[-S(O)-S-]是硫代亚磺酸酯类化合物发挥抗菌作用的关键药效基团。

天然药物提取物富含多种活性化合物，故确定

它们之间的作用非常重要<sup>[23]</sup>，其整体活性是多种化合物协同、相加或拮抗作用的结果，如青蒿中青蒿素与其衍生物组合可用于抗疟<sup>[24]</sup>。课题组前期从大蒜中鉴定出9种硫代亚磺酸酯类成分<sup>[8]</sup>，而本研究明确了2种对称硫代亚磺酸酯（DATS、DMTS）对临床耐药菌的抑菌效果及机制，并发现加入不对称的MATS后其作用显著增强，机制主要是细胞膜损伤及内容物核酸、蛋白泄漏，与万古霉素的相加作用。上述结果揭示了大蒜中硫代亚磺酸酯类化合物有望成为天然来源抗菌药，用于治疗多重耐药金葡菌株感染，具有较好的应用前景。后续将进一步探索大蒜中其他硫代亚磺酸酯抗耐药菌的协同效应及构效关系，仿生设计多组分化合物，从而开发新型相关药物。

#### 参考文献：

[1] Liu A T, Garrett S, Hong W Q, et al. *Staphylococcus aureus* infections and human intestinal microbiota[J]. *Pathogens*, 2024, 13(4): 276.

[2] 邢国锋, 党乙凡, 赵耀, 等. 唾液乳杆菌无细胞上清液对金黄色葡萄球菌溶血活性的抑制作用研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2025, 52(4): 1884-1894.

[3] 肖宁, 段欢欢, 王云. 黄连解毒汤治疗金黄色葡萄球菌肺炎的机制研究[J]. *天津中医药*, 2025, 42(4): 511-518.

[4] 广承灵, 张笑恺, 王于, 等. 金黄色葡萄球菌感染非抗生素治疗手段研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2025, 50(1): 15-21.

[5] Bashabsheh R H F, Al-Fawares O, Natsheh I, et al. *Staphylococcus aureus* epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and application of nano-therapeutics as a promising approach to combat methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Pathog Glob Health*, 2024, 118(3): 209-231.

[6] Sati H, Carrara E, Savoldi A, et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritization study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance[J]. *Lancet Infect Dis*, 2025, 25(9): 1033-1043.

[7] 中国细菌耐药监测网 (CHINET). 2023年全国细菌耐药监测报告[EB/OL]. [2025-03-11]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.

[8] 李世颖, 刘睿婷, 李兰兰, 等. 4-巯基吡啶法测定葱属植物制品总硫代亚磺酸酯含量[J]. *中国食品添加剂*, 2025, 36(2): 134-142.

[9] Blume L, Long T E, Turos E. Applications and opportunities in using disulfides, thiosulfates, and thiosulfonates as antibacterials[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8659.

[10] Corona-España A M, García-Ramírez M A, Rodríguez-Buenfil I M, et al. Synthesis mechanism and therapeutic effects of thiosulfates and polysulfides of different species of garlic from the *Allium* genus[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(4): 437.

[11] Chen C, Liu C H, Cai J, et al. Broad-spectrum antimicrobial activity, chemical composition and mechanism of action of garlic (*Allium sativum*) extracts[J]. *Food Control*, 2018, 86: 117-125.

[12] Oyawoye O M, Olotu T M, Nzekwe S C, et al. Antioxidant potential and antibacterial activities of *Allium cepa* (onion) and *Allium sativum* (garlic) against the multidrug resistance bacteria[J]. *Bull Nat Res Cent*, 2022, 46(1): 214.

[13] Casella S, Leonardi M, Melai B, et al. The role of diallyl sulfides and dipropyl sulfides in the *in vitro* antimicrobial activity of the essential oil of garlic, *Allium sativum* L., and leek, *Allium porrum* L.[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3): 380-383.

[14] Cavallito C J, Buck J S, Suter C M. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. II. Determination of the chemical structure[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 66(11): 1952-1954.

[15] Kyung K H, Fleming H P. S-Methyl-L-cysteine sulfoxide as the precursor of methyl methane thiosulfinate, the principal antibacterial compound in cabbage[J]. *J Food Sci*, 1994, 59(2): 350-355.

[16] Bhatwalkar S B, Mondal R, Krishna S B N, et al. Antibacterial properties of organosulfur compounds of garlic (*Allium sativum*) [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 613077.

[17] 李世颖. 大蒜硫代亚磺酸酯分析方法和特征图谱研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2025.

[18] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 2024.

[19] Turner N A, Sharma-Kuinkel B K, Maskarinec S A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(4): 203-218.

[20] Linhares K S C, Souza R A C, de Moraes V H, et al. Volatile constituents, physicochemical properties and antibacterial activity of black and fresh garlic (*Allium sativum* L.) [J]. *Obs Econ Latinoam*, 2024, 22(11): e7711.

[21] Li Y, Shen M, Kong J. Preparation and antibacterial properties of visible-light-active ZnO/Allicin nanocomposites[J]. *Mater Sci Eng B*, 2025, 320: 118398.

[22] Slusarenko A J, Gruhlke M C H. Physiological effects of the reactive sulphur species (RSS) allicin from garlic[J]. *Free Radical Biol Med*, 2012, 53: S159-S160.

[23] Bezirtzoglou E, Ellisavet S, Christina T, et al. Interactions between medical plant-derived bioactive compounds: focus on antimicrobial combination effects[J]. *Antibiotics*, 2022, 11(8): 1014.

[24] Barend J L, Weyers M, Kingston R H, et al. Discovery of artemisinin in *Artemisia annua*, its current production, and relevance to sub-Saharan Africa[J]. *S Afr J Bot*, 2023, 153: 21-27.