

LC-MS 导向分离山壳骨中主成分及其生物活性研究

吴浩祥¹, 袁捷^{2*}, 肖文静², 陈锦兰²

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学中医药数理工程研究院, 广州 510006)

摘要: 为了解山壳骨(*Pseuderanthemum latifolium*)的化学成分和生物活性, 运用 LC-MS 联用技术分离得到羽扇豆醇 (1)和豆甾醇 (2)。体外活性评价结果表明, 化合物 1 和 2 均具有中等的抗 MRSA 活性, 但不具有神经保护作用。这是首次对山壳骨进行化学成分和生物活性研究, 为综合开发与利用山壳骨提供科学依据。

关键词: 山壳骨; LC-MS; 羽扇豆醇; 豆甾醇

doi: 10.11926/jtsb.4020

LC-MS Guided Isolation of Chemical Constituents from *Pseuderanthemum latifolium* and Their Biological Activities

WU Hao-xiang¹, YUAN Jie^{2*}, XIAO Wen-jing², CHEN Jin-lan²

(1. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Mathematical Engineering Academy of Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

Abstract: In order to study the chemical constituents from *Pseuderanthemum latifolium* and their biological activities, two main compounds were isolated from the EaOAc fraction and identified as lupeol (1) and stigmaterol (2) by using LC-MS guided isolation. *In vitro* activity screening, all these compounds showed moderate anti-MRSA activities but no neuroprotective effects. This is the first report about the chemical constituents from *P. latifolium* and their biological activities, which would provide scientific basis to the development and utilization of *P. latifolium*.

Key words: *Pseuderanthemum latifolium*; LC-MS; Lupeol; Stigmaterol

爵床科(Acanthaceae)为泛热带分布的大科, 在我国主要分布于长江以南的各省份, 以云南分布最多^[1-2]。本科植物种类繁多, 《中国植物志》记载我国有 68 属 300 多种, 形态多样, 有乔木、灌木、草本和藤本等; 分布范围广, 森林、荒漠、郊野、甚至红树林均有分布, 故一直被认为属于研究难度大的科^[1-3]。爵床科多种植物可供药用, 其中不少为知名中药材, 如板蓝(*Baphicacanthus cusia*)、穿心莲(*Andrographis paniculata*)、尖药花(*Aechmanthera tomentosa*)、枪刀药(*Hypoestes purpurea*)、九头狮子

草(*Peristrophe japonica*)等; 当中的穿心莲更是祛热解毒、消炎止痛之良药, 对细菌性与病毒性上呼吸道感染及痢疾有特殊疗效, 被誉为天然抗生素药物^[4]。目前, 以穿心莲为主要原料, 已有多个广泛应用于临床的中成药, 如穿心莲内酯片、炎琥宁、穿琥宁等^[5]。可见, 爵床科植物具有明显药用价值, 明星药材“穿心莲”更是被制作成多种中成药用于治疗多种疾病, 且效果显著。据此, 天然药物化学家们对爵床科植物的研究产生了巨大兴趣, 并致力于该科植物的化学成分与生物活性研究。

收稿日期: 2018-11-22 接受日期: 2018-12-20

基金项目: 广东省中药新药研发重点实验室开放运行费(2017B030314096)资助

This work was supported by the Open Operation Cost of Guangdong Provincial Key Laboratory of New Drug Development and Research of Chinese Medicine (Grant No. 2017B030314096).

作者简介: 吴浩祥, 男, 博士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: gzwhx2010@163.com

* 通信作者 Corresponding author. E-mail: yuanjie@gzucm.edu.cn

山壳骨属(*Pseuderanthemum*)约有 60~100 种植物, 分布于泛热带, 亚洲约 20 种, 其中我国暂有 8 种^[3]。目前, 国内对山壳骨属植物的化学成分与生物活性研究尚属空白, 因此对该属植物进行系统的化学成分及生物活性研究, 发掘拥有潜在药理活性的品种, 具有重要科学意义。山壳骨(*P. latifolium*)隶属山壳骨属植物, 产于广东(徐闻)、海南(保亭、儋州)、广西(龙州)、云南(西双版纳)^[3]。本研究对山壳骨的化学成分与生物活性进行研究, 运用 LS-MS 联用技术快速分离鉴定山壳骨的主要化学成分, 并对获得的化学成分进行生物活性评价, 旨在发掘山壳骨的药用价值, 弥补山壳骨研究的空白, 同时为综合开发与利用山壳骨提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 仪器、试剂和耗材

质谱: Waters 3100 SQDMS (低分辨 ESI); 核磁共振谱: Bruker Avance III 500 型核磁共振仪, 以氘代试剂残留溶剂峰为内标; 液相色谱与质谱联用仪: Waters 2695 LC 偶联 Waters Acquity ELSD、Waters 3100 SQDMS; 分析色谱柱型号: Waters Sunfire® RP C-18, 3.5 μm , 4.6 mm \times 100 mm; CO₂ 细胞培养箱(上海力申科学仪器有限公司); 垂直超净工作台(上海智城分析仪器制造有限公司); 低速离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司); MK3 型酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司); 超低温冰箱(日本三洋 SANYO 公司); FM-500 型倒置荧光生物显微镜(上海普丹光学仪器有限公司); TU-1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)。

Cell Counting Kit-8 (CCK-8)细胞增殖-毒性检测试剂盒(日本同仁化学研究所); Greiss NO 试剂盒(碧云天生物技术研究所); MTT 噻唑兰(美国 Sigma 公司); 叔丁基过氧化氢(t-BHP)(成都格雷西亚化学技术有限公司); 200~300、300~400 目柱层析硅胶均为青岛海洋化工厂生产; TLC 预制薄层板: HSGF₂₅₄ 为德国 Merck 公司生产; 葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 (Pharmacia Biotech AB、Uppsala、Sweden); MCI 树脂: CHP20P (75~150 μm), Mitsubishi Chemical Corporation 生产; 96 孔细胞培养板(美国 CORNING 公司); 胎牛血清(FBS) (澳大利亚 Gibco 公司); 青链霉素(P/S)(Thermo 公司); DMEM 培养基(美国 Gibco 公司); RPMI-1640 培养基(德国 Biological

Industries 公司); DMSO 溶液(美国 Sigma 公司); HPLC 分析用乙腈(Merck 公司); 实验用水由美国 Millipore 公司纯水、超纯水系统提供; 其他有机溶剂均为国产分析纯产品; TLC 显色剂为 5% 香兰素乙醇液。

1.2 材料

山壳骨(*Pseuderanthemum latifolium*)全株 15 kg, 2018 年 4 月, 采集于广东省揭阳市, 标本号为 20180401。

1.3 细胞株

神经细胞株: 人神经母细胞瘤 SH-SY5Y; 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。

细菌细胞株: 金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* CMCC26003、大肠杆菌 *Escherichia coli* ATCC8739 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MASA JCSC4474; 购自广东省微生物研究所微生物菌种保藏中心。

1.4 LC-MS 分析条件

分析仪器: Waters 2695-2998-2424-3100SQDMS; 色谱柱: Waters Sunfire® RP C₁₈, 3.5 μm , 4.6 mm \times 100 mm; HPLC 梯度: 色谱乙腈-0.005% 三氟乙酸 / 去离子水-0.005% 三氟乙酸梯度洗脱, 起始浓度 5% 色谱乙腈-0.005% 三氟乙酸, 结束浓度 95% 色谱乙腈-0.005% 三氟乙酸; 运行时间 25 min; 流速: 1 mL min⁻¹。

1.5 LC-MS 导向分离

山壳骨(15 kg), 粉碎后用 95% 工业酒精室温浸泡 3 次, 每次 5 d, 合并提取液, 减压浓缩至无乙醇味。将得到的总浸膏用水悬浮, 然后用乙酸乙酯萃取, 减压浓缩萃取液, 得到水部分(205 g)和乙酸乙酯部分(85 g)。

运用 LS-MS 联用技术, 对获得的水部分(205 g)和乙酸乙酯部分(85 g)进行分析。水部分化合物的保留时间集中在 0~2 min, 提示为大极性类化合物(图 1: A)。质谱分析结果显示, 保留时间 $t_R=1.91$ min 的化合物分子量为 180, 推导为葡萄糖; 而保留时间 $t_R \approx 1.29$ min 的化合物分子量在质谱上响应不明显, 结合其大极性特点, 推导为无机盐类成分。据此, 本研究将不对山壳骨提取物水部分进行深入研究。

乙酸乙酯部分主要化合物的保留时间集中在 26.14 min (图 1: B)。随后对保留时间 $t_R=26.14$ min 的色谱峰进行质谱分析, 该色谱峰存在着 2 个分子量(426、412), 揭示其包含 2 个化合物。据此, 本研

究选择对山壳骨提取物乙酸乙酯部分进行深入研究, 分离鉴定 $t_R=26.14$ min 的主要化合物。选用 MCI 柱层析处理乙酸乙酯部分, 以乙醇-水(50%、70%、95%乙醇)为流动相梯度洗脱, 富集 $t_R=26.14$ min 的化合物, 根据其弱极性特征, 该类化合物将富集在 95%乙醇的洗脱组分中(组分 A)。

随后, 采用硅胶柱层析(200~300 目)对组分 A

进行处理, 正己烷:乙酸乙酯[10:1~1:1, (V/V, 下同)]梯度洗脱, 薄层色谱(TLC)检测合并, 获得子组分 A1~A3。子组分 A2 经凝胶柱层析处理, 氯仿:甲醇(1:1)洗脱, 得到组分 B2A~B2C; 接下来对得到的子组分 B2B 再进行硅胶(300~400 目)柱层析处理, 正己烷:乙酸乙酯(10:1~1:1)洗脱, 最后获得化合物 **1** (18 g)和 **2** (15 g)(图 2)。

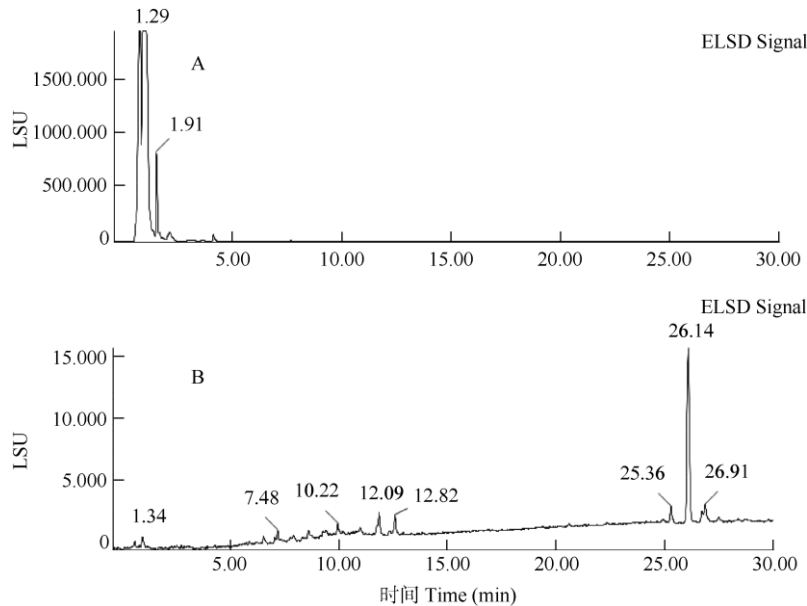


图 1 山壳骨提取物水部分(A)和乙酸乙酯部分(B) LC-ELSD 色谱图

Fig. 1 LC-ELSD chromatography of water fraction (A) and EAOAc fraction (B)

1.6 结构鉴定

化合物 1 白色粉末; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.36 (1H, m, H-19), 4.56 (1H, s, Ha-29), 4.68 (1H, s, Hb-29), 1.67 (3H, s, H-30); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 38.6 (C-1), 27.3 (C-2), 78.9 (C-3), 40.0 (C-4), 55.2 (C-5), 18.0 (C-6), 34.2 (C-7), 40.8 (C-8), 50.4 (C-9), 37.1 (C-10), 20.88 (C-11), 25.0 (C-12), 38.0 (C-13), 42.8 (C-14), 27.9 (C-15), 35.5 (C-16), 42.9 (C-17), 48.2 (C-18), 47.9 (C-19), 151.0 (C-20), 29.7 (C-21), 38.8 (C-22), 27.3 (C-23), 15.4 (C-24), 15.9 (C-25), 16.1 (C-26), 14.5 (C-27), 18.2 (C-28), 109.3 (C-29), 19.2 (C-30)。以上数据与文献[6]报道的一致, 故鉴定为羽扇豆醇。

化合物 2 白色粉末; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.68 (3H, s, H-18), 1.01 (3H, s, H-19), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-21), 0.80 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-27), 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-29), 0.84 (3H, d, $J =$

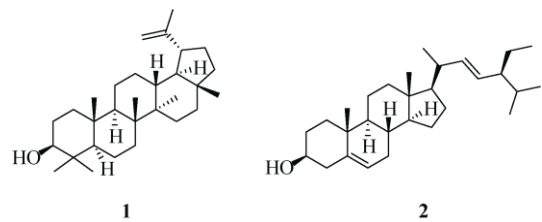


图 2 化合物 1 和 2 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 1 and 2

6.7 Hz, H-26), 5.35 (1H, m, H-6), 5.14 (1H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz, H-22), 5.02 (1H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz, H-23), 3.53 (1H, m, H-3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 37.4 (C-1), 29.2 (C-2), 71.8 (C-3), 42.4 (C-4), 140.7 (C-5), 121.7 (C-6), 31.7 (C-7), 32.0 (C-8), 50.2 (C-9), 36.6 (C-10), 21.2 (C-11), 39.9 (C-12), 42.4 (C-13), 56.9 (C-14), 24.4 (C-15), 29.2 (C-16), 56.7 (C-17), 11.8 (C-18), 18.7 (C-19), 39.9 (C-20), 19.0 (C-21),

138.3 (C-22), 129.2 (C-23), 51.4 (C-24), 32.0 (C-25), 21.0 (C-26), 21.2 (C-27), 21.3 (C-28), 12.4 (C-29)。以上数据与文献[6]报道的一致, 故鉴定为豆甾醇。

1.7 生物活性筛选

体外神经保护活性筛选 将 SH-SY5Y 细胞以 $6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的密度接种于经多聚赖氨酸包被过的培养皿中, 加入含有 10% FBS 和 1% P/S 的 DMEM 培养基, 置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养。每天全量换液 1 次, 隔天传代, 并在显微镜下观察。将 SH-SY5Y 细胞以 $6 \times 10^5 \text{ L}^{-1}$ 的密度接种于多聚赖氨酸包被的 96 孔板中, 每孔 $100 \mu\text{L}$ 。将细胞分为 0 (正常组)、50、100 和 $200 \mu\text{mol L}^{-1}$ 的 t-BHP 组, 每组 6 个复孔。待细胞融合度达到 80%~90% 时, 吸净培养基, 加入含有相应浓度 t-BHP 的培养基, 置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中分别培养 3、6、12 和 24 h, 观察 SH-SY5Y 细胞衰老情况。将 SH-SY5Y 细胞以 $6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的密度接种于多聚赖氨酸包被的 96 孔板中, 每孔 $100 \mu\text{L}$ 。将细胞分为正常组、模型组、给药组(含有 25、50、100 和 $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ 大叶紫金牛酚的模型组), 每组 6 个复孔。置于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h, 观察化合物 1、2 对 SH-SY5Y 细胞衰老的保护情况。MTT 法检测各组 SH-SY5Y 细胞的存活率。

体外抗 MRSA(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)活性筛选 本实验使用 96 孔板梯度稀释技术, 测定化合物的最低抑菌浓度。首先将 7.5 mL 的指示剂溶液($100 \mu\text{g mL}^{-1}$ 的刃天青水溶液)与 5 mL 的待测菌溶液($1.25 \times 10^6 \text{ cfu mL}^{-1}$)混匀, 并向第 1 至第 8 列的所有测试孔中各加入 $100 \mu\text{L}$ 混合菌液。然后将 $20 \mu\text{L}$ 待测样品的 DMSO 溶液和 $80 \mu\text{L}$ 混合菌液加入到第 1 列的各个板孔中, 均匀混合后取出 $100 \mu\text{L}$ 的溶液转移到第 2 列相应的板孔中, 并用同样的方法倍增稀释到第 8 列。最后, 将加好样品的孔板放入到恒温培养箱, 37°C 培养 10~12 h。菌液变红色为无抑菌活性, 蓝色为有抑菌活性, 菌液维持蓝色的最低稀释浓度被认为是待测化合物的最低抑菌浓度, 每

个样品做 2 组并重复测定 3 次。阳性对照为万古霉素(vancomycin)。

2 结果和讨论

2.1 体外神经保护活性评价

现代研究表明神经细胞保护是防治神经退行性疾病, 如老年性痴呆、重症抑郁症、帕金森症和中风等疾病的重要机制^[7-10]。评价并筛选出具有显著神经保护活性的化合物, 对开发治疗神经退行性疾病药物至关重要。因此, 本研究通过探讨化合物 1、2 是否可以延缓 SH-SY5Y 细胞衰老, 评价化合物 1、2 是否具有神经保护作用。试验结果表明, 化合物 1、2 与模型组相比, 不能延缓 SH-SY5Y 细胞衰老, 因此在 SH-SY5Y 模型下, 化合物 1、2 不具有神经保护作用。

2.2 体外抗 MRSA 活性评价

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)被称为“超级细菌”, 已成为全球院内感染的首要致病菌, 与 HBV、HIV 并列成为世界范围的三大难题^[11-15]。MRSA 具有多重耐药性, 对 β -内酰胺等几乎所有临床常用抗生素表现出耐药性; 万古霉素曾一度被认为是治疗 MRSA 感染的首选抗生素, 但该抗生素毒副作用大, 长期大剂量使用对肾脏损害严重, 容易造成耳聋^[16-19]。因此, 寻找新的能抑制 MRSA 的抗生素迫在眉睫。

本研究评价了化合物 1、2 对革兰氏阴性菌(大肠杆菌 *E. coli* ATCC8739)、革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌 *S. aureus* CMCC26003)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA JCSC4474)的抑制活性。从表 1 可知, 化合物 1、2 均对 MRSA JCSC4474 表现出中等抑制活性, MIC 值为 $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ 。

本研究首次对爵床科山壳骨植物进行化学成分和生物活性研究, 运用 LC-MS 联用技术快速分

表 1 化合物 1 和 2 的体外抑菌活性

Table 1 *In vitro* antibacterial activities of 1 and 2 against bacteria strains

细菌 Bacterial	MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	1	2	Vancomycin
革兰氏阳性菌 Gram-positive bacteria 大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i> ATCC8739	>50	>50	>50
革兰氏阴性菌 Gram-negative bacteria 金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003	50	50	1.25
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) JCSC4474	50	50	0.625

离山壳骨中主要化学成分, 并使用核磁共振波谱技术进行结构解析, 鉴定为羽扇豆醇 (1)和豆甾醇 (2)。同时本研究评价了化合物的体外神经保护以及抗 MRSA 活性, 试验结果揭示这些化合物具有中等抗 MRSA 活性但不具有神经保护作用, 为综合开发与利用山壳骨提供科学依据。

参考文献

- [1] QIU M L, CUI T C, ZHANG S Z. The species and landscaping utilization characteristics of *Jacobinia magnifica* in Shenzhen Fairy Lake Botanical Garden [J]. *J Guangdong Landsc Arch*, 2011, 33(5): 47–53. doi: 10.3969/j.issn.1671-2641.2011.05.015.
邱茉莉, 崔铁成, 张寿洲. 深圳仙湖植物园爵床科植物种类与园林应用特征 [J]. *广东园林*, 2011, 33(5): 47–53. doi: 10.3969/j.issn.1671-2641.2011.05.015.
- [2] TANG H M, LIAO L J. Species of acanthaceae plants and its application in landscape [J]. *Mod Agric Sci Technol*, 2013(9): 194–195. doi: 10.3969/j.issn.1007-5739.2013.09.126.
汤慧敏, 廖凌娟. 爵床科植物种类及其在园林中的应用 [J]. *现代农业科技*, 2013(9): 194–195. doi: 10.3969/j.issn.1007-5739.2013.09.126.
- [3] *Deletis Florae Reipublicae Popularis Sinicae, Agendae Academiae Sinicae Edite. Florae Reipublicae Popularis Sinicae, Tomus 70* [M]. Beijing: Science Press, 2002.
中国植物志编委会. 中国植物志, 第 70 卷 [M]. 北京: 科学出版社, 2002.
- [4] XIE X, REN Y L, ZHANG H M, et al. Research progress on pharmacological action and application of Rhizolactone [J]. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis*, 2018, 16(19): 2809–2812.
谢璇, 任莹璐, 张惠敏, 等. 穿心莲内酯的药理作用和应用研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(19): 2809–2812.
- [5] WANG F, ZHAI W T, LI Y L, et al. Research progress on new preparations and pharmacokinetic of andrographolide [J]. *China Pharmac*, 2013, 22(9): 1–4. doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2013.09.001.
王芳, 翟文婷, 李艳丽, 等. 穿心莲内酯制剂及药代动力学的研究进展 [J]. *中国药业*, 2013, 22(9): 1–4. doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2013.09.001.
- [6] ZHAI X Y, XIAO W, YANG B, et al. Study on chemical constituents from seed of *Oroxylum indicum* [J]. *China J Chin Mat Med*, 2015, 40(15): 3013–3016. doi: 10.4268/cjcm20151519.
翟翔宇, 萧伟, 杨彪, 等. 木蝴蝶种子的化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(15): 3013–3016. doi: 10.4268/cjcm20151519.
- [7] EKSHYYAN O, AW T Y. Apoptosis: A key in neurodegenerative disorders [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2004, 1(4): 355–371. doi: 10.2174/1567202043362018.
- [8] OKOUCHI M, EKSHYYAN O, MARACINE M, et al. Neuronal apoptosis in neurodegeneration [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(8): 1059–1096. doi: 10.1089/ars.2007.1511.
- [9] CHI H, CHANG H Y, SANG T K. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3082. doi: 10.3390/ijms19103082.
- [10] SWEENEY M D, KISLER K, MONTAGNE A, et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1318–1331. doi: 10.1038/s41593-018-0234-x.
- [11] XIAO Y H, WANG J, LI Y, et al. Bacterial resistance surveillance in China: A report from Mohnarlin 2004–2005 [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27(8): 697–708. doi: 10.1007/s10096-008-0494-6.
- [12] SALMENLINNA S, LYYTIKAINEN O, VAINIO A, et al. Human cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398, Finland [J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(10): 1626–1629. doi: 10.3201/eid1610.091571.
- [13] ARÊDE P, MILHEIRIÇO C, de LENCASTRE H, et al. The anti-repressor MecR2 promotes the proteolysis of the *mecA* repressor and enables optimal expression of β -lactam resistance in MRSA [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(7): e1002816. doi: 10.1371/journal.ppat.1002816
- [14] LEWIS P O, HEIL E L, COVERT K L, et al. Treatment strategies for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2018, 43(5): 614–625. doi: 10.1111/jcpt.12743.
- [15] KOECK M, COMO-SABETTI K, BOXRUD D, et al. Burdens of invasive methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease, minnesota, USA [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(1): 171–174. doi: 10.3201/eid2501.181146.
- [16] PATEL M. Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: Epidemiology, recognition and management [J]. *Drugs*, 2009, 69(6): 693–716. doi: 10.2165/00003495-200969060-00004.
- [17] WELTE T, PLETZ M W. Antimicrobial treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: Current and future options [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(5): 391–400. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.045.
- [18] KEMUNG H M, TAN L T H, KHAN T M, et al. *Streptomyces* as a prominent resource of future anti-MRSA drugs [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2221. doi: 10.3389/fmicb.2018.02221.
- [19] CHEN S J, POPOVICH J, ZHANG W W, et al. Superior ion release properties and antibacterial efficacy of nanostructured zeolites ion-exchanged with zinc, copper, and iron [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(66): 37949–37957. doi: 10.1039/C8RA06556J.