

细菌耐药背景下中药抗菌作用研究进展

崔煦然^{1,2,3} 赵京霞^{1,2,3} 郭玉红^{1,3,4} 丁军颖^{1,2,3} 刘清泉^{1,2,3,4}

(1 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010; 2 北京市中医研究所,北京,100010;

3 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 4 北京中医医院顺义医院,北京,101300)

摘要 自青霉素被发现以来,抗菌药物被广泛应用于临床中,为人类的健康生活做出了巨大的贡献,但也由此产生了日渐严重的细菌耐药问题。中药材在中国有着数千年的临床使用历史,至今未发现明显的耐药菌产生,其作用可见一斑。中药的开发利用对解决细菌耐药性问题有非常大的潜力。作者就耐药菌的现状 & 抗耐药菌中药复方、单味中药、中药单体的实验研究结果作一简要综述,以期临床用药以及中药新药研发提供参考。

关键词 耐药菌;抗菌;中药

Advances of Researches On Antibiosis Function of Traditional Chinese Medicine with Background of Bacterial Resistance

Cui Xuran^{1,2,3}, Zhao Jingxia^{1,2,3}, Guo Yuhong^{1,3}, Ding Junying^{1,2,3}, Liu Qingquan^{1,2,3}

(1 Beijing Key Laboratory of Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Infectious Diseases, Beijing 100010, China;

2 Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China; 3 Beijing Hospital of Traditional

Chinese Medicine, Affiliated with Capital Medical University, Beijing 100010, China; 4 Beijing Hospital

of Traditional Chinese Medicine Shunyi branch, Beijing 101300, China)

Abstract Since penicillin was discovered, antibiotics have been widely used in clinical and make great contribution to human health and their life, but also have a growing problem: bacterial resistance. The application Chinese material medica enjoys a long history of thousand years in China, and there has not yet been found any obvious drug-resistance bacteria. Thus its effect is proved. It still remains great capacity in development and utilization of traditional Chinese medicine for solving the problem of bacterial resistance. This paper is a summary of the status quo of drug resistance of bacteria and the results of researches and studies on anti-drug-resistant strains of Chinese herbal compound, single herb and monomer in order to provide reference for the clinical treatment and the development of new traditional Chinese Medicine.

Key Words Drug-resistance bacteria; Antibiosis; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R969 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.002

随着抗菌药物的大量及不合理使用,产生了大量的多重耐药、泛耐药细菌。目前,临床中耐药菌的检出率有逐年增加的趋势,更有超级耐药细菌的报道^[1]。医学界虽然采取了相关措施积极进行应对,但细菌耐药性问题仍未得到实质性的解决。为此,许多研究人员都在探索新的思路,寻找有效的解决途径。中药是我国宝贵的资源,在治疗感染性疾病方面有着悠久的历史,其成分复杂、作用靶点多、抗菌谱广,细菌较少对其产生耐药,对于抗菌有其独特的优势,能延缓甚至逆转细菌耐药性产生。以此为契机,从中药材中寻找有效、低毒的抗菌药物,研究中药对抗耐药菌的作用,开发利用中药对解决细菌

耐药性这一难题,不失为一种新的有效途径。

1 耐药菌现状

1.1 耐药菌株及危害 细菌感染是当全身免疫功能降低时,外界侵入的细菌迅速繁殖所引起的一类疾病,该类疾病严重威胁人类的健康。抗生素是治疗细菌感染性疾病的首选药物,临床中抗生素的广泛、不合理使用导致了细菌耐药的发生、发展,且形势日渐严峻。自耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MR-SA)被发现以后,细菌的耐药性逐步升级。从G⁻菌发展到G⁺菌,包括耐头孢类、耐碳青霉烯类、耐氟喹诺酮类等药物的多重耐药及泛耐药菌株^[2-3]。目前,医院内常见耐药菌种包括多重耐药铜绿假单胞菌、

基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划专项(编号:ZYLX201611);国家科技重大专项课题(编号:2013ZX09102026)

作者简介:崔煦然,女,硕士,研究方向:中医危急重症基础,E-mail:cxrkuale@126.com

通信作者:刘清泉,男,中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室主任,研究方向:中西医结合急危重症,联系方式:(010)52176522,E-mail:liuqingquan2003@126.com

鲍曼不动杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌等。 G^+ 菌中还检出了治疗困难的耐万古霉素肠球菌(VRE)以及耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)。耐药菌株所致感染性疾病的致病率高、致病重、治疗难度大。多重耐药与泛耐药菌株的泛滥促使患者的病死率大幅提高,严重威胁人类的健康,影响人们的生活。有数据显示,耐药菌感染病死率为一般感染病死率的 2 倍,并且治疗费用较一般感染患者高,每年由耐药菌感染所致损失高达数百亿元。2010 年 8 月 11 日,英国出版的期刊《柳叶刀-传染病》中介绍的超级细菌 NDM-1,几乎对所有抗生素都耐药,治疗该菌所致疾病更加困难。

1.2 耐药机制复杂 细菌因其自身结构特点,具有多种耐药机制,主要有以下 6 种方式。

1) 灭活酶或钝化酶的产生。该机制导致抗菌药物结构改变或失活,进而破坏各种抗菌药物的作用。目前,细菌产生的灭活酶或钝化酶主要是 β -内酰胺酶、氨基糖苷类抗菌药物钝化酶、氯霉素乙酰转移酶等,其中人们对 β -内酰胺酶研究最为广泛^[4-5]。

2) 抗菌药物作用靶位改变。该机制主要由细菌 DNA 促旋酶和拓扑异构酶调控,分别由 *gyrA* 和 *gyrB* 基因, *grlA* 和 *grlB* 基因编码^[6-7]。一旦靶位酶的基因发生突变,将会导致抗菌药物的作用降低,如 β -内酰胺类抗菌药物作用靶位改变、万古霉素作用靶位改变。此种耐药机制对抗菌药物特异性较差,造成临床选择有效药物的难度加大。

3) 主动外排作用^[8-10]。外排系统广泛存在于革兰阳性菌,如金黄色葡萄球菌;革兰阴性菌,如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌中,其作用是将药物排出菌体外。通常与细菌外膜通透性改变协同作用,导致细菌多重耐药性的产生。

4) 细菌生物被膜结构^[11]。临床致病菌中,可形成生物被膜的常见菌种有铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌等。细菌形成生物被膜后,膜下细菌代谢低下,可降低抗菌药物渗透性并促进其水解,导致对抗菌药物产生耐药^[12]。

5) 外膜通透性降低:细菌外膜脂多糖层与磷脂层之间,可形成一些特殊的蛋白通道。这些通道可阻碍抗生素通过。据研究发现,铜绿假单胞菌的膜孔蛋白 *OprI*、*OprD2* 和 *OprE1* 可行成小通道,*OprF* 则可形成大通道^[13]。膜孔蛋白含量降低甚至缺失,降低了细菌外膜通透性,从而导致铜绿假单胞菌多重耐药性的产生^[14-15]。

6) 整合子:20 世纪 80 年代 Strokes^[16] 等提出了

整合子的概念。它是一种特定的遗传结构,存在于细菌质粒或染色体上,并且可携带重组耐药基因在同种甚至不同种的细菌间播散,导致细菌产生多重耐药性^[17]。

1.3 细菌耐药临床治疗对策 细菌耐药性成为全球性亟待解决的问题,世界卫生组织制定了抑制细菌耐药的对策。1) 合理使用抗菌药物,针对致病源,选择合适的抗菌药物,针对个体制定给药方案。2) 细菌耐药性进行监测,医生根据患者感染情况,推测可能的致病菌,从而选择抗菌药物。3) 加强医院内感染防治措施的实施,防止耐药基因播散,避免或减少医源性交叉感染。4) 开发新的抗菌药物。

2 中药抗耐药菌研究

2.1 单味中药抗耐药菌作用 许多单味药具有抗菌作用,且多数为清热解毒药或清热凉血药。

刘瑜新等报道了头花蓼对多重耐药金黄色葡萄球菌的抗菌作用,研究结果显示,头花蓼提取物对受试的多重耐药金黄色葡萄球菌均有不同程度的抑制作用^[18]。李君华检测了 24 种常用中药饮片的水煎液对大肠杆菌的多重耐药菌种和敏感菌种的抑菌效果,结果表明,耐药菌相对于敏感菌来说对中药更为敏感^[19]。李蔼文等研究了黄芩、连翘、薄荷、蒲公英、苦参 5 种中药分别对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌的抑菌效果。实验结果显示,5 种中药对 5 种耐药菌的抑菌强度不同,黄芩抑菌效果最好^[20]。李江等研究了大黄、黄连、黄芩、败酱草、延胡索提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌的活性。实验结果显示,大黄及黄连提取物对幽门螺杆菌临床耐药菌株具有较明显的体外抑菌作用;黄芩提取物对临床耐药菌株具有较弱的体外抑菌作用;败酱草、延胡索提取物对于幽门螺杆菌临床耐药菌株无明显体外抑菌作用^[21]。鞠洪涛等报道了大蒜油、鱼腥草、紫草等对大肠埃希氏菌耐药性的消除作用。结果发现,大蒜油等对大肠埃希氏菌氨苄青霉素耐药性有消除作用;鱼腥草、紫草等对大肠埃希氏菌庆大霉素耐药性及耐药质粒有消除作用^[22]。贺立群等观察焦栀子、黄芪和黄柏对铜绿假单胞菌(*Pseudomonas Aeruginosa*, PA) 耐药菌株的生长和毒力因子表达的影响,实验结果显示,焦栀子、黄芪和黄柏对铜绿假单胞菌耐药菌株的增殖和毒力因子的表达具有不同程度的影响。黄芪、黄柏分别在选定的 25 mg/mL 时显著抑制耐药菌株的生长。焦栀子、黄柏分别在 200 mg/mL、25 mg/mL 显著抑制弹性蛋

白酶和蛋白水解酶的生成;黄芪对弹性蛋白酶和蛋白水解酶无抑制作用^[23]。吉小琼等检测了虎杖对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药铜绿假单胞菌及产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌的抗菌效果,实验结果显示,40 g及40 g以上含量的虎杖中药汤可以抑制非 *meca* 基因介导的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和多重耐药铜绿假单胞菌的生长,具有抗菌效果;50 g及50 g以上含量虎杖中药汤可以抑制 *meca* 基因介导的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生长,具有抗菌效果;所有含量的虎杖中药汤均不能抑制产 ESBLs 大肠埃希菌的生长,对产 ESBLs 大肠埃希菌不具有抗菌效果^[24]。

2.2 中药复方抗耐药菌作用 中药一般以复方制剂为主,大量研究资料表明,中药复方对耐药菌有明显的抑制作用。

黄富贵等观察了涤痰汤对超级耐药菌的临床疗效,结果表明,涤痰汤对肺炎链球菌、嗜血流感杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌以及铜绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌等都有着较好的抑制作用,抗菌活性较高,能够很好的抑制超级耐药菌形成酶的活性^[25]。杨钧等报道了中药复方清热颗粒剂对急性耐药菌感染的药效作用,结果表明,复方清热颗粒剂能够改善急性耐药菌感染动物的一般情况,降低血浆内毒素,调节抗炎、促炎细胞因子的含量,提高中性粒细胞吞噬指数,减轻模型动物脏器组织的病理损伤,降低病死率^[26]。杨守贵观察了清肺汤对肺炎克雷伯菌、大肠埃希氏菌耐药性的影响。研究结果表明,清肺汤对肺炎克雷伯菌、大肠埃希氏菌耐药菌株具有较好的杀灭作用,并且对其耐药菌株的耐药质粒具有较好的清除作用,能够恢复和增强耐药菌株对抗生素的敏感性^[27]。曹琰探讨了复方黄连注射剂对敏感型金黄色葡萄球菌突变选择窗以及对耐药金黄色葡萄球菌 *gyrA* 基因序列和 *NorA* 基因表达的影响。结果表明,复方黄连注射剂能够降低人工诱导耐恩诺沙星、氧氟沙星和诺氟沙星耐药菌株 *NorA* 基因的 mRNA 表达量^[28]。

2.3 中药单体成分抗耐药菌作用 中药成分复杂,对其有效抗耐药菌成分的研究十分重要。截至目前,国内外大量研究者已发现中药中含有多种抗耐药菌活性成分,包括生物碱类、黄酮类、有机酸类、挥发油、多酚等物质。

尉景娟等研究了8种中药单体对产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抑菌活性。实验结果表明,丹参素和丹参酮 II

A 对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的敏感菌株及耐药菌株均具有较强的抑菌作用,重楼皂苷、大黄蒽醌、黄芩黄酮和败酱草皂苷具有一定的抑菌作用,白头翁皂苷、大血藤鞣质的抑菌作用较弱^[29]。彭乙华等研究了中药单体柚皮素、柚皮苷、小檗碱半硫酸盐及倍丙酯抗多重耐药鲍曼不动杆菌的作用。结果表明,倍丙酯能影响鲍曼不动杆菌生长,对多重耐药鲍曼不动杆菌具有抑制作用^[30]。彭苑霞等研究了大黄、丁香、蒲公英、姜黄、金银花5味中药及大黄素、芦荟大黄素、丁香酚、咖啡酸、绿原酸和姜黄素对临床多重耐药菌的抑制作用。实验结果显示,大黄和丁香以及大黄素和芦荟大黄素、丁香酚对金黄色葡萄球菌等多种临床多重耐药菌具有显著的抑制效果^[31]。罗芬芳研究了黄藤素、没食子酸增加 β -内酰胺类抗生素对产 ESBLs 大肠埃希菌敏感性的作用。结果显示,黄藤素和没食子酸均可增加产 ESBLs 大肠埃希菌对不同 β -内酰胺类抗生素的敏感性,但没食子酸的作用效果不及黄藤素广泛^[32]。周琳琳检测了珊瑚姜油的抗耐药菌作用,结果显示,珊瑚姜油对常见革兰阴性耐药菌:大肠埃希菌、阴沟杆菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌;对革兰阳性耐药菌:溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌均有明显的抑菌作用^[33]。郑乐怡研究了大叶桉挥发油对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抑制及质粒消除作用,结果显示,大叶桉挥发油可明显抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生长,最低抑菌浓度为5 mL/L,24 h及48 h质粒消除率分别为38.6%和62.0%^[34]。

3 中药抗菌作用机制

中药往往含有多种抗菌成分,作用靶点多,可以通过多个环节综合作用来发挥抗菌作用,因此,细菌不易对其产生耐药性。中药在治疗耐药菌感染疾病方面有着非常重要的地位。大多数中药可以调动机体内在的抗菌积极因素,调节免疫,恢复人体微生态平衡,并降低细菌对组织细胞的破坏作用^[35]。

目前,中药抗耐药菌的作用机制主要有:1)抑制菌体内酶的活性;2)改变细菌细胞膜通透性;3)抑制细菌外排泵系统;4)抑制细菌生物被膜的形成;5)对细菌质粒的消除作用。吴峥嵘研究了双黄连粉针剂对多重耐药大肠埃希菌耐药性影响的机制,结果表明,双黄连粉针剂对多重耐药大肠埃希菌 R 质粒具有一定的消除作用,在高浓度时作用比较明显;双黄连粉针剂在高、中浓度时在体外可以抑制多重耐药大肠埃希菌 β -内酰胺酶活性,且在高浓度时其效果

与舒巴坦相当;双黄连粉针剂能够破坏大肠埃希菌细胞膜结构的完整性^[36]。云保仪研究了黄芩素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑菌作用及机制,结果表明,黄芩素能够抑制 DNA 拓扑异构酶的活性,当其浓度为 0.05 mg/mL 时能够抑制拓扑异构酶 I 和 II 的活性,浓度为 0.2 mg/mL 时可完全抑制拓扑异构酶 I 和 II 的活性^[37]。刘明研究了大黄素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体内、外抗菌作用及机制,结果表明,大黄素具有显著的体内、外抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的作用,且不易诱导其产生耐药性;作用机制研究表明,大黄素抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用与其降低细胞膜流动性、破坏细胞膜完整性有关,而与其影响细胞壁合成与水解相关基因表达、PBP2a、 β -内酰胺酶和药物积聚无关^[38]。刘坤友等探讨了苦丁茶和小飞扬草对多重耐药大肠杆菌外排泵 *acrA* 基因表达的影响,结果显示苦丁茶和小飞扬草对多重耐药大肠杆菌有明显抑制作用,其机制可能是与降低多重耐药大肠杆菌外排泵 *acrA* 基因 mRNA 的表达量有关^[39]。

4 中药治疗优势及前景

中药的使用在我国有着悠久的历史,广泛应用于治疗感染性疾病。随着现代检测技术的发展,大量中药有效成分被分离、提取,中药药动学研究逐步被提上日程,中药作用机制研究更加受到重视。许多资料表明,多数中药饮片、复方及单体具有广谱抗菌作用,能够拮抗、延缓甚至消除细菌耐药性。这些特点表明中药在对抗细菌耐药性问题上具有独特的优势。

综上所述,中药抗菌具有较好的前景,它作用于抗菌的各个环节,调节机体免疫,能延缓甚至逆转细菌耐药,为数不少的中药和中药复方,有较好的抗感染作用。但是中药的抗菌作用相对发挥较慢,使用剂量也比较大^[40],可考虑与抗生素联用或提取其有效成分进行化学结构改造以增强抗菌效果;在应用方面,我们应建立起更准确的临床使用指南,以确保药物安全有效。虽然,目前中草药的研究尚不全面,机制亦未探明。但是,中药复方、单味药以及单体有效成分抗菌的研究表明,中药在临床应用中极具潜力,研究中药抗耐药菌作用及其机制具有重要的意义。

参考文献

- [1] Deng Y, Liu J, Peters BM, et al. Antimicrobial resistance investigation on *Staphylococcus* strains in a local hospital in Guangzhou, china, 2001-2010[J]. *Microb Drug Resist*, 2015, 21(1):102-104.
- [2] Werarak P, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Hospital-acquired pneumonia

and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance[J]. *J Med Assoc Thai*, 2009, 69(12):1555-1623.

- [3] Sanchez A, Gattarello S, Rello J. New treatment options for infections caused by multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermenting gram-negative bacilli[J]. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 32(2):151-158.
- [4] Hartman B, A. Tomas Z. Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. *Bacteriol*, 1984, 158:513-516.
- [5] Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of bla VIM, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(7):1584-1590.
- [6] Cheng J, Thanassi J A, Thoma C L, et al. Dual targeting of DNA gyrase and to topoisomerase IV: Target interactions of heteroaryl isothiazolones in *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(7):2445.
- [7] Akasaka T, Tanaka M, Yamaguchi A, et al. Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(8):2263-2268.
- [8] 吴春明, 宋建新, 曹家麟, 等. 主动外排泵在铜绿假单胞菌多药耐药机制中的作用实验研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(9):1721-1723.
- [9] Coyne S, Courvalin P, P  richon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):947-953.
- [10] Li X-Z, Nikaido H. Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria: an Update. *Drugs* [J]. 2009, 69(12):1555-1623.
- [11] 宋鸿, 金瑛, 王明胜. 苦参对铜绿假单胞菌生物膜干预作用的体外研究 [J]. *遵义医学院学报*, 2015, 38(3):235-238.
- [12] David D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2:1141.
- [13] Benz R, Hancock REW. Properties of the large ion-permeable pores formed from protein F of *Pseudomonas aeruginosa* in lipid bilayer membranes [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1981, 646:298-308.
- [14] 陈瑞, 唐英春, 朱家馨, 等. 绿脓杆菌外膜蛋白 D2 (OprD2) 与耐药关系的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2000, 10(4):3-4.
- [15] Yoneyama H, Nakae T. Mechanism of efficient elimination of protein D2 in outer membrane of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37(11):2385-2390.
- [16] Stock HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene integration functions: integrons [J]. *Mol Microbiol*, 1989, 3(12):1669-1683.
- [17] Plante I, Centron D, Roy P H. An integron cassette encoding erythromycin esterase, *ereA*, from *Providencia stuartii* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(14):787-790.
- [18] 刘瑜新, 宋晓勇, 康文艺, 等. 头花蓼对多重耐药金黄色葡萄球菌抗菌作用研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(9):1818-1821.
- [19] 李君华. 中药饮片对多重抗生素耐药细菌的抑菌作用 [J]. *中国保健营养*, 2014, 5:2418-2419.
- [20] 李嵩文, 谭俊青, 王康椿, 等. 5 种中药颗粒剂与水煎剂对 5 种耐

- 药菌株的体外抑菌作用比较[J]. 检验医学, 2015, 30(6): 567-570.
- [21] 李江, 成虹, 高文, 等. 不同中药提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 现代中医临床, 2015, 22(2): 21-28.
- [22] 鞠洪涛, 韩文瑜, 王世若, 等. 中草药消除大肠埃希氏菌耐药性及耐药质粒的研究[J]. 中国兽医科技, 2000, 30(3): 27-29.
- [23] 贺立群, 夏飞, 王平. 三种临床常用中药对临床铜绿假单胞菌分离株的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2361-2363.
- [24] 古小琼, 李朝金, 赵峰, 等. 虎杖对3种耐药细菌的抗菌效果分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(9): 1038-1041.
- [25] 黄富贵, 张件云, 谭敏. 涤痰汤对超级耐药菌的临床疗效研究[J]. 中外医学研究, 2015, 13(3): 145-146.
- [26] 杨钧, 张淑文, 阴颊宏. 中药复方清热颗粒剂抗急性耐药菌感染的药效作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 58-61.
- [27] 杨守贵. 清肺汤对肺炎克雷伯菌、大肠埃希氏菌耐药性的影响[D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2007.
- [28] 曹琰. 复方黄连注射剂对金葡萄球菌 MSW 和耐药基因的影响[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2012.
- [29] 尉景娟, 李惠芬, 苏建荣. 八种中药单体对产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抑菌活性研究[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 12(5): 540-542.
- [30] 彭乙华, 何兰, 蔡燕, 等. 中药单体抗多重耐药鲍曼不动杆菌抑菌分析[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(12): 1325-1327.
- [31] 彭苑霞, 刘晓强, 温聆玲, 等. 大黄等5味中药及单体成分对临床多重耐药菌的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 103-107.
- [32] 罗芳芬. 黄藤素、没食子酸增加 β -内酰胺类抗生素对产 ESBLs 大肠埃希菌的敏感性及其作用机理初步探讨[D]. 南昌: 江西农业大学, 2013.
- [33] 周琳琳. 珊瑚姜油对常见耐药菌的抑菌作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
- [34] 郑乐怡. 大叶桉挥发油对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抑制及质粒消除作用[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(2): 149-151.
- [35] 李朝霞, 刘又宁. 细菌抗药性对抗策略[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(16): 1201-1205.
- [36] 吴峥嵘. 双黄连粉针剂对多重耐药大肠埃希菌耐药性影响的机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [37] 云保仪. 黄芩素对 MRSA 抑菌活性及其机制的初步研究[D]. 沈阳: 辽宁师范大学, 2013.
- [38] 刘明. 大黄素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体内、外抗菌作用及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [39] 刘坤友, 周艳, 陈桂生, 等. 苦丁茶和小飞扬草对多重耐药性大肠杆菌外排泵 *acrA* 基因表达的影响[J]. 广西医学, 2016, 38(2): 207-210.
- [40] George T, Frank R. Mutidrug Pump Inhibitors Uncover Remarkable Activity of Plant Antimicrobials[J]. Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 2002, 46(10): 3133.
- (2016-09-12 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 1937 页)

- [17] 杨金亮. 重症监护病房真菌耐药监测及与中医证型的关系[J]. 河北中医, 2008, 30(1): 14-15.
- [18] 冯蕊, 曲堂清. 从痰瘀辨治老年耐药菌肺炎验案 1 则[J]. 中医药导报, 2013, 19(9): 108-109.
- [19] 农云凤. 肺感方治疗脑病合并肺部多重耐药菌感染的临床研究及其体外抑菌效应[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [20] 谢学俊, 郑遵法, 吴小林. 肺炎合剂治疗小儿肺炎 164 例[J]. 儿科学杂志, 2000, 6(4): 48.
- [21] 熊艳云, 李俐, 叶焰, 等. 清热化痰法治疗痰热郁肺型肺胀并多重耐药菌感染 14 例[J]. 江西中医药, 2014, 45(376): 31-32.
- [22] 郭莉娟. 复方清热颗粒在急性肺炎治疗的应用[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(22): 107-108.
- [23] 孟德玉, 夏晓鹏. 清热处理法在肺心病中的运用[J]. 光明中医, 2006, 21(2): 49-50.
- [24] 邓准洲. 热毒宁注射液优化下呼吸道感染治疗疗效的临床观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(25): 81-82.
- [25] 薛艳红. 中药肺炎合剂与西药联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1076-1078.
- [26] 陈林娜, 周立勤, 李波, 等. 自制中药制剂对耐青霉素肺炎链球菌的抑菌效果观察[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(3): 3-5.
- [27] 刘菁菁. 中药治疗肺部耐药菌感染的新方法[J]. 中国病案, 2011, 12(8): 66-67.
- [28] 李若愚, 肖超烈, 莫绮君, 等. 中医学对 ICU 多重耐药菌肺炎治疗的临床思路[J]. 新中医, 2014, 46(7): 5-7.
- [29] 焦扬. 解毒活血法治疗耐药细菌性肺炎的临床与实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.
- [30] 刘清泉, 孙宏源, 高洁, 等. 耐药菌感染中医冰机探讨及临床中药疗效观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(17): 213-214.
- [31] 韩福鹏, 宋福海, 王善祥, 等. 抗生素佐三七片治疗顽固性肺部感染[J]. 中医疗养医学, 2000, 9(4): 12-14.
- [32] 孙路路. 基于伏邪理论的清透法治疗重症监护室耐药菌肺部感染的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [33] 李宛珊. 基于伏邪理论的清透法对铜绿假单胞菌耐药性的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [34] 陈波. 攻下法对呼吸机相关肺炎治疗中抗生素耐药的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(1): 62-63.
- [35] 冯蕊, 曲堂清. 从痰瘀辨治老年耐药菌肺炎验案 1 则[J]. 中医药导报, 2013, 19(9): 108-109.
- [36] 全小林, 许杼, 王红, 等. 中药超声雾化治疗难治性绿脓杆菌性肺炎[J]. 中医杂志, 1996, 37(2): 103.
- [37] 黄瑞玉, 穆小萍, 柏彩英, 等. 连翘对多药耐药鲍曼不动杆菌主动外排泵编码基因 *adeB* 的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(2): 111-114.
- [38] 王禹, 于清宏, 吴齐雁, 等. 中药含药血清对 MRSA β -内酰胺类抗生素耐药性的逆转作用[J]. 医学信息, 2010, 7: 3519-3520.
- [39] 刘艳. 具有抗菌作用中药单体的筛选及其联合应用对耐药菌 BBF 抑制作用的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2012.
- [40] 陈红涛, 陈林娜, 周立勤, 等. 中药耐药菌微细结构变化的电镜观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(13): 1722-1724.
- [41] 张文平, 曹锦禄, 张文书, 等. 千里光对大肠埃希菌 R 质粒消除作用的血清药理学研究[J]. 广东医学, 2007, 28(8): 1238-1239.
- (2016-09-12 收稿 责任编辑: 洪志强)