

鲍曼不动杆菌耐药机制及相关中药研究进展

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 鲍曼不动杆菌是医院内引起感染性疾病的重要病原菌,在与抗生素对峙的过程中呈现出多重耐药、泛耐药性的特点,其耐药机制复杂,治疗该类菌种所致疾病难度大。中药在长期的使用过程中,表现出显著的抗菌作用。深入研究中药的作用,对解决细菌耐药的问题具有重要的意义。作者经过查阅文献,就鲍曼不动杆菌耐药机制及相关中药的研究作一综述,以期控制鲍曼不动杆菌的感染奠定基础。

关键词 鲍曼不动杆菌;耐药性;中药

Resistant Mechanism on Acinetobacter Baumannii and Advances of Related TCM Researches

Cui Xuran^{1,2,3}, Zhao Jingxia^{1,2,3}, Guo Yuhong^{1,3,4}, Ding Junying^{1,2,3}, Liu Qingquan^{1,2,3,4}

(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 Acinetobacter baumannii is an important pathogenic bacteria causing infectious diseases in hospital. It shows multi drug resistance and pan drug resistance against antibiotics. The treatment of diseases caused by this bacteria is very difficult to given as its drug resistance mechanism is complex. Traditional Chinese Medicine had significant antibacterial effect of antibacterial, proved in long term of application. Further researches on resistance of bacteria with TCM is meaningful. This article is a review on drug resistance mechanism of Acinetobacter baumannii and related researches of Traditional Chinese Medicine to be the basis of Acinetobacter baumannii infection control.

Key Words Acinetobacter baumannii; Drug Resistance; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R969 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.006

鲍曼不动杆菌(Acinetobacter Baumannii, AB)是医院内引起感染的重要条件致病菌^[1],常引起院内获得性肺炎,其检出率逐渐升高。随着抗生素的广泛使用,鲍曼不动杆菌的耐药尤其是多重耐药问题日趋严重,其抗药性逐渐增强,许多国家和地区都出现了多重耐药甚至是泛耐药的鲍曼不动杆菌^[2]。以往的解决方案多重于研发出新型高效的抗生素进行对抗,因此形成了抗生素-耐药性产生-新型抗生素-耐药性产生的循环模式,成为抗感染领域的挑战。现代医学治疗上,注重于抗生素杀菌的作用,存在局限性。中医重视从整体上调理患者身体素质,恢复体内菌群平衡,提高免疫力,并通过辨证使用能够有效对抗鲍曼不动杆菌的中药,从而达到扶正祛邪的目的。目前,对于解决鲍曼不动杆菌耐药性问题,据文献资料显示,中药具有很大的潜力,已成为医学界

关注的对象之一。

1 鲍曼不动杆菌流行现状

鲍曼不动杆菌广泛分布于自然环境、医院环境中,属于假单胞菌目的莫拉菌科,为非发酵革兰阴性菌^[3]。近年来,鲍曼不动杆菌与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌以及铜绿假单胞菌成为医院内最常见的致病菌。2006—2007年由我国卫生部组织的细菌耐药监测网(Mohnarín)监测细菌耐药的结果显示:鲍曼不动杆菌的多重耐药株占32.11%,泛耐药株占21.7%^[4]。鲍曼不动杆菌可引起呼吸道感染性疾病、术后感染、败血症及泌尿系统感染等^[5],并且其感染多发生在长期住院、高龄、多种抗生素应用、具有基础疾病的患者中,住院患者死亡率达34.3%^[6]。

许多国家及地区都有关于鲍曼不动杆菌的报

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:郭玉红,女,研究方向:中西医结合急危重症,联系方式:(010)52176522,E-mail:8snakes@163.com

道,该菌所致疾病已成为共同关注的问题。国内更有诸多报道:如董海燕通过对 36 例危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染者的细菌检测及药敏结果汇总分析,发现 36 例患者细菌培养结果均为多重耐药鲍曼不动杆菌,且对氨苄西林、氨曲南、环丙沙星、头孢替坦、头孢曲松、头孢唑啉、头孢吡肟、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、头孢呋辛、复方磺胺甲恶唑、头孢他啶等皆耐药,耐药率均在 80% 以上,对碳青霉烯类的耐药率也较高,大于 70%,高于 CHI-NET2007 年监测的 60.6% 的结果。而对阿米卡星的耐药率较低,为 41.7%^[7]。张东梅报道了广州地区临床分离的 66 株多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)的耐药性以及整合子(*qacE Δ 1-sulI*)、转座子(*tnpU*)的存在状况,并对菌株质粒谱进行分析。分析结果显示,66 株鲍曼不动杆菌中整合子 *qacE Δ 1-sulI* 基因阳性率为 31.8%,转座子 *tnpU* 基因阳性率为 30.3%。携带遗传标记的菌株耐药率高,特别是对头孢曲松、氨苄西林、头孢替坦、头孢唑啉、呋喃妥因的耐药率已接近或达到 100%,而对丁胺卡那霉素和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率最低,分别为 5% 和 20%;有 19 株对亚胺培南耐药,其中整合子阳性率 63.2%,转座子阳性率 36.8%。检出质粒的 46 株(70%)临床分离菌出现 1~3 条大质粒带,大小在 1~20 kb 间,其中出现 1 条带的有 33 株、2 条带 8 株、3 条带 5 株,有 12 株菌提取到大小相同的质粒^[8]。以上资料显示,鲍曼不动杆菌的耐药形势相当严峻。

2 抗菌药物及细菌耐药机制

抗生素为临床治疗耐药鲍曼不动杆菌感染疾病的首选方案,细菌对各种抗生素的敏感性不同,耐药机制亦十分复杂,主要包括产 β -内酰胺酶、细胞膜通透性降低、主动外排系统、靶位酶结构改变等。以下梳理了临床治疗常用抗生素及细菌对其耐药的相关机制。

2.1 β -内酰胺类抗生素及相关机制 β -内酰胺类抗生素(*Beta-lactam antibiotic*)是指化学结构中具有 β -内酰胺环的抗生素,种类繁多,包括头孢菌素类、碳青霉烯类、青霉素及其衍生物以及单酰胺环类等。此类抗生素是治疗鲍曼不动杆菌最有效的药物之一,但近年来耐药菌株不断增加。其耐药机制包括产生 β -内酰胺酶、细胞膜通透性降低、外排泵系统等。

1)产生 β -内酰胺酶^[9]:该机制是鲍曼不动杆菌耐 β -内酰胺类抗菌药物的最常见机制。 β -内酰胺酶可作用于药物的 β -内酰胺环,使其酰胺键断裂导致

抗菌药物失活。 β -内酰胺酶主要包括头孢菌素 β -内酰胺酶(*AmpC* 酶)、超广谱 β -内酰胺酶(*ESBLs*)、金属 β -内酰胺酶(*MBLs*)、苯唑西林酶(*OXA*)。*AmpC* 酶由染色体或质粒介导产生,能够水解头孢菌素类抗生素,且不被克拉维酸所抑制;*ESBLs* 酶由细菌质粒介导,作用底物广泛,能水解多种抗菌药物,故多表现为多重耐药,但可被克拉维酸等 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。*MBLs* 酶可通过染色体和转座子传播,能够水解青霉素、头孢菌素、碳青霉烯类抗菌药物,造成泛耐药,且不被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。*OXA* 大多数对碳青霉烯类抗菌药物的水解活性较低,是鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯类药物的主要机制。据报道,国内大部分泛耐药鲍曼不动杆菌产生的是 *OXA-23*。

2)细胞膜通透性降低:细菌外膜孔道蛋白(*OMP*)缺失,可造成细胞膜通透性下降,产生耐药性。傅爱玲等对 20 株多重耐药鲍曼不动杆菌的 β -内酰胺酶基因和膜孔蛋白基因进行检测,研究结果显示,受试菌种中,共有 TEM、PER、ADC 等 3 种 β -内酰胺酶基因呈阳性,阳性率分别为 95.0%、25.0%、100.0%。膜孔蛋白 *carO* 基因突变率达 100.0%^[10]。李一柯等统计了重症监护病房(ICU)患者痰标本中分离的 50 株鲍曼不动杆菌对环丙沙星(*CIP*)和亚胺培南(*IMP*)的耐药情况,并用变性聚丙烯酰胺凝胶电泳分析 8 株多重耐药鲍曼不动杆菌 *OMP* 表达情况,结果显示,ICU 患者分离出的鲍曼不动杆菌对 *CIP* 的耐药率高达 88%,对 *IMP* 的耐药率达 16%,耐药形势非常严峻;多重耐药的鲍曼不动杆菌均存在一种或多种 *OMP* 表达的下降或缺失^[11]。

3)青霉素结合蛋白(*PBPs*)的改变:*PBP* 是 β -内酰胺类药物的作用靶位蛋白,同时也是参与细菌细胞壁合成的重要物质。 β -内酰胺类药物与 *PBP* 结合后,可降低 *PBP* 的含量,从而干扰细菌细胞壁的合成。鲍曼不动杆菌亦可获得外源性 DNA,使 *PBP* 本身结构发生改变,造成其亲和力降低,导致细菌对 β -内酰胺类药物产生耐药。

4)主动外排系统:细菌的外排系统激活后,可将菌体内的药物排出,造成细菌体内抗菌药物的浓度降低,不能发挥抗菌作用,而表现出多重耐药的特点。

2.2 对氨基糖苷类药物耐药的机制 氨基糖苷类抗生素是一类由氨基糖与氨基环醇通过氧桥连接而成的抗生素,包括天然氨基糖苷类(链霉素、庆大霉

素等)和半合成氨基糖苷类(阿米卡星)。

鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类耐药的机制最主要的是产生氨基糖苷修饰酶(AMEs)基因。AMEs 由质粒介导,对氨基糖苷类药物能起到灭活作用。目前,已从鲍曼不动杆菌中检出多种修饰酶基因,此类基因可在同种或不同种细菌间传播。此外,鲍曼不动杆菌还能产生 16S rRNA 甲基化修饰酶,16S rRNA 是氨基糖苷类药物的作用靶位,甲基化的 16S rRNA 表现出与氨基糖苷类药物低的亲和力,对氨基糖苷类药物高度耐药^[12]。文献资料显示,16S rRNA 甲基化修饰酶的编码基因包括以 armA 基因型为主的多种基因,耐氨基糖苷类药物的鲍曼不动杆菌中,广泛存在 armA 基因编码的 16S rRNA 甲基化酶。有研究证明,一种氨基糖苷类药物能被一种或多种酶修饰,同一种酶又可作用于几种结构相似的药物。由于氨基糖苷类抗生素结构相似,故常出现明显的交叉耐药现象。此外,鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类药物的耐药机制还包括外排泵机制等。

邢丽丹等研究了 36 株多重耐药鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类药物耐药相关基因的情况,结果显示,36 株多重耐药鲍曼不动杆菌对头孢哌酮-舒巴坦的敏感率为 33.3%,对其他抗菌药物的敏感率低于 20.0%。36 株多重耐药鲍曼不动杆菌中氨基糖苷类耐药基因 aac(3)-I、aac(6')-I b、Aph(3')-I 和 16S rRNA 甲基化酶基因 armA 的阳性率分别为 72.2%、72.2%、80.6% 和 80.6%^[13]。

2.3 对氟喹诺酮类药物耐药的机制 氟喹诺酮类药物是一类具有喹诺酮基本结构的化学合成抗菌药,按其发明先后、结构及抗菌谱的不同,可分为一代(萘啶酸)、二代(吡哌酸)、三代(诺氟沙星)。

鲍曼不动杆菌对氟喹诺酮类药物的耐药机制主要与 gyrA 及 parC 突变导致拓扑酶 II 和拓扑异构酶 IV(氟喹诺酮类药物的蛋白结合位点)结构改变有关。朱健铭等研究了多重耐药鲍曼不动杆菌 gyrA 基因突变与环丙沙星耐药的关系,研究结果显示,53 株耐环丙沙星的多重耐药鲍曼不动杆菌中,有 52 株 gyrA 基因的 83 位表现出突变,其突变方式全为 TCA→TTA,导致氨基酸丝氨酸→亮氨酸;8 株环丙沙星敏感和 1 株环丙沙星中介的多重耐药鲍曼不动杆菌 gyrA 基因无突变^[14]。

其次,外排泵的过度表达也是其耐药的机制之一,如外排基因 AdeABC、AdeIJK、AdeFGH 等,可降低细菌内氟喹诺酮类药物的浓度。孙静娜等观察了 96 株多重耐药及泛耐药鲍曼不动杆菌在加入泵抑

制剂 CCCP 前后耐药性的变化,结果显示,加入 CCCP 后,对四环素、诺氟沙星 MIC 值降低 4 倍及以上的分别有 32 株、41 株。泵抑制剂对于逆转该类细菌的耐药性起了重要的作用^[15]。

此外,核糖体靶位酶亲和力的下降,也是鲍曼不动杆菌对氟喹诺酮类药物耐药的机制。鲍曼不动杆菌对氟喹诺酮类的耐药可由染色体或者质粒介导。氟喹诺酮类药物的使用甚至会造成鲍曼不动杆菌对其他抗生素产生耐药性,它的大量使用是鲍曼不动杆菌耐药性升高的重要原因之一。

2.4 对替加环素类耐药的机制 替加环素是甘氨酸环素类抗生素,是一种新型具有广谱抗菌活性的静脉注射用药物。替加环素抗菌力强,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌属、鲍曼不动杆菌,以及产超广谱 β -内酰胺酶的革兰氏阴性细菌等难治性细菌均有很好的作用。但其使用费用高,可考虑与舒巴坦联用,其抗菌效果更强^[16-17]。

此外,替加环素具有毒性低、组织分布广、药物相互作用少,使用较安全等特点,已成为临床治疗严重感染的新选择。它可通过阻止氨基酰 tRNA 进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质合成,进而发挥抗菌活性。外排泵也是鲍曼不动杆菌对替加环素耐药的主要机制,AdeABC 外排泵的表达增加导致鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感性降低^[18]。

2.5 对多粘菌素的耐药机制 多粘菌素是一种阳离子多肽类抗生素,通过与位于细胞外膜的脂多糖脂质 A 阴离子位点作用,破坏外膜通透性,使细胞内成分外溢,导致细胞的崩解、死亡。临床应用最多的为多粘菌素 E,即粘菌素。多粘菌素具有肾毒性和神经毒性,基本未在临床应用。近年来,由于细菌耐药现象严重,使得多粘菌素得到重视。临床上,雾化吸入粘菌素治疗鲍曼不动杆菌肺炎取得了很好的效果。此外,粘菌素与美罗培南、达托霉素、利福平、万古霉素、磷霉素、舒巴坦等联用,效果显著^[19-21]。多粘菌素常作为治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的最后一道屏障,由于在临床上使用多粘菌素的频率逐渐增高,现已出现了耐多粘菌素的鲍曼不动杆菌。其耐药机制可能与细菌外膜脂多糖的特异性修饰有关。

2.6 新型抗菌肽 抗菌肽是一种多肽类物质,同时也是动物固有免疫的重要成分,由宿主基因编码,具有热稳定性及酸碱适应性,抗菌谱广。近年来的实验表明,LL-37 是 hCAP-18 酶解后释放出的 C 端片段。对粘菌素耐药的鲍曼不动杆菌也有抗菌活性。

目前尚未发现细菌对其耐药的报道。

3 中药抗菌作用研究

抗生素在治疗细菌感染性疾病中具有不可替代的地位,但由于细菌耐药现象严重,而抗生素对于解决细菌耐药问题显得“束手无策”,寻找新的有效途径迫在眉睫。

中药用于治疗感染性疾病有着数千年的历史,常用的抗菌中草药种类繁多^[22-23]。经文献检索,显示相关中药的研究较多,尤其是近代以来,研究中药抗菌作用及其机制已成为医药工作者关注的焦点,且许多报道证实了中药的抗菌作用。

例如,有报道显示黄芩^[23]、连翘、黄连^[25]、金银花、五味子^[26]、乌梅对 60 株泛耐药鲍曼不动杆菌有不同程度的体外抑菌作用^[27]。蔡燕等通过用四甲基偶氮唑盐法(MTT)和琼脂稀释法检测倍丙酯对临床 20 株多重耐药鲍曼不动杆菌生长的影响,并研究了倍丙酯^[28]与临床上常用抗生素(头孢他啶、环丙沙星和阿米卡星)对多重耐药鲍曼不动杆菌的联合抑菌作用。MTT 法显示不同浓度的倍丙酯能影响各株多重耐药鲍曼不动杆菌生长,随药物浓度的增加,抑菌活性增强;琼脂稀释法显示倍丙酯同样能抑制多重耐药鲍曼不动杆菌生长;倍丙酯与抗生素联用后抗菌活性增加^[29-30]。王康椿等研究了赤芍颗粒剂对泛耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性,结果显示,赤芍颗粒溶液对受试菌株均有抑制作用,并且随着药物浓度的增加,其抑菌作用越强^[31]。张晓玲等探讨了盐酸小檗碱、黄芩苷与头孢他啶、哌拉西林-他唑巴坦、亚胺培南西司他丁钠、氨曲南、左氧氟沙星、加替沙星这 6 种抗菌药物联用对多重耐药鲍曼不动杆菌的抑菌作用,结果显示,盐酸小檗碱与亚胺培南西司他丁钠、氨曲南联用表现为协同作用;黄芩苷与氨曲南表现为协同作用^[32]。马冬梅等在体外进行双黄连粉针剂、双黄连粉针剂联合头孢哌酮/舒巴坦对泛耐药鲍曼不动杆菌的抑菌试验。结果显示,双黄连对泛耐药鲍曼不动杆菌的 MIC 值为 20 mg/mL,双黄连和头孢哌酮/舒巴坦联合作用于泛耐药鲍曼不动杆菌与单用双黄连或头孢哌酮/舒巴坦比较,用药的浓度大大降低^[33]。此外,国外一些学者也研究了当地中草药的抗菌作用。例如,Phatthalung 等人研究证明了泰国植物药材止泻木与新生霉素联用具有抗耐药鲍曼不动杆菌的作用^[34]。

4 存在问题与展望

鲍曼不动杆菌作为一种条件致病^[35]广泛分布于医院环境中,由于其越来越严峻的耐药形势而被

人们所重视^[36]。临床中多重耐药、泛耐药鲍曼不动杆菌分离率逐渐增多,并且耐药机制复杂,所致感染性疾病治疗困难,已成为临床上一个棘手的问题。

抗生素自使用以来,为人类的健康做出了贡献,但也由此产生了细菌耐药这一难题。目前,抗生素在治疗鲍曼不动杆菌感染性疾病中的地位仍不可取代,抗生素-耐药性产生-新型抗生素-耐药性产生的循环模式仍在继续。但是在研究者们开发新抗生素的同时,应该积极探索新思路,寻找新的解决途径。

我国中药资源丰富,有效成分复杂,抗菌谱广并可作用于细菌的多个机制环节,发挥抗菌作用。已成为国内外学者针对细菌耐药问题重点研究的对象。大量的文献资料也表明,中药对鲍曼不动杆菌的耐药性产生具有抑制作用,且抗菌中药与抗生素联用具有协同作用,对耐药鲍曼不动杆菌的抑制作用更强。但是,目前的中药研究大多局限于体外实验,体内实验研究相对较少,并且作用机制尚不清楚。因此,在临床中,中药的应用受到一定的限制。

综上所述,对于鲍曼不动杆菌的相关问题,应该做好防控工作,避免院内感染源的播散,严格按照抗菌药物临床应用指导原则,科学合理的使用抗菌药物^[37]。鉴于中药对于鲍曼不动杆菌所发挥的抗菌作用,深入研究中药的抗菌作用及机制,对控制鲍曼不动杆菌以及其他耐药菌的感染具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] Jeon BC, Jeong SH, Bae IK, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 β -lactamase in Korea [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 (5): 2241.
- [2] Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (Suppl 2): 432.
- [3] Bergogne-Berezin E, Towner K J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1996, 9 (2): 148-165.
- [4] 胡云建. Mohnarin 2006 ~ 2007 年度报告: 非发酵革兰阴性杆菌耐药性监测 [J]. *中国抗生素杂志*, 2008, 33 (10): 597-602.
- [5] Munoz-Price L S, Weinstein R A. *Acinetobacter* infection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (12): 1271-1281.
- [6] 薛丽姣. 鲍曼不动杆菌肺炎的中医证候分布规律研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [7] 董海燕, 董亚琳. 危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染的药理学监护分析 [J]. *中国药房*, 2010, 21 (30): 2878-2880.
- [8] 张东梅, 徐隗健, 李乃健, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药分子机制及质谱分析 [J]. *热带医学杂志*, 2011, 11 (9): 1023-1042.

- [9] Potron A, Poirel L, Croize L, et al. Genetic and biochemical characterization of the first extended-spectrum β -lactamase, RTG-4, from *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(7):3010-3116.
- [10] 傅爱玲, 于翠香, 李希华, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌 β -内酰胺酶基因和膜孔蛋白基因研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(7):549-552.
- [11] 李一柯, 邓俊. 外膜蛋白与鲍曼不动杆菌多重耐药的相关性研究[J]. *现代医药卫生*, 2013, 29(17):2595-2596.
- [12] Shakil S, Khan R, Zarrillir, et al. Aminoglycosides versus bacteria a description of the action resistance mechanism, and nosocomial battleground[J]. *J Biomed Sci*, 2008, 15(1):5-14.
- [13] 邢丽丹, 糜祖煌, 徐鑫鑫. 36 株多重耐药鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类药物耐药基因的流行病学研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(6):442-445.
- [14] 朱健铭, 吴晋兰, 姜如金, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌 *gyrA* 基因突变与环丙沙星耐药关系研究[J]. *疾病监测*, 2009, 24(1):46-49.
- [15] 孙静娜, 董威, 赵帅, 等. CCCP 泵抑制剂对多重耐药及泛耐药鲍曼不动杆菌作用的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(21):3159-3161.
- [16] Deveci A, Coban AY, Acicbe O, et al. In vitro effects of sulbactam combinations with different antibiotic group against clinical *Acinetobacter baumannii* isolates[J]. *J Chemother*, 2012, 24(5):247-252.
- [17] Dinc G, Demiraslan H, Elmali F, et al. Efficacy of sulbactam and its combination with imipenem, colistin and tigecycline in an experimental model of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* sepsis[J]. *Chemotherapy*, 2013, 59(5):325-329.
- [18] Sehafer JJ, Golf DA, Stevenson KB, et al. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(7):980-987.
- [19] Van Belkum A, Halimi D, Bonetti EJ, et al. Meropenem/colistin synergy testing for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains by a two-dimensional gradient technique applicable in routine microbiology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(1):167-172.
- [20] Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(2):417-420.
- [21] Kempf M, Djouhri B, Brunel JM, et al. Synergistic activity of sulbactam combined with colistin against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(2):180-181.
- [22] Xu L, Evans J, Ling T, et al. Rapid genotyping of CTX-M extended spectrum β -lactamases by denaturing high-performance liquid chromatography [J]. *Antimicrob Agents Chemotherapy*, 2007, 51(4):1446-1454.
- [23] 陈美玲, 王剑, 周红霞, 等. 中药饮片对多重抗生素耐药细菌的抑菌作用[J]. *中医药学报*, 2012, 40(2):10-13.
- [24] 冷会勇, 闫志勇, 王斌, 等. 十八种中药制剂对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌作用的研究[J]. *中外医疗*, 2010, 29(17):133.
- [25] 覃艳春, 陆钢, 周伟杰, 等. 黄连等中药对多重耐药性鲍曼不动杆菌的筛选研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(4):610-612.
- [26] Guo LY, Hung TM, Bae KH, et al. Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1-3):293-299.
- [27] 吴贤丽, 庞载元, 敖茂程, 等. 6 种中药对 60 株泛耐药鲍曼不动杆菌的抑菌作用[J]. *合理用药*, 2016, 13(5):13-17.
- [28] 蒋跃斌, 段惠军, 陈可冀. 赤芍 801 研究现状[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(8):760-763.
- [29] 蔡燕, 彭乙华, 凌保东, 等. 槲丙酯对多重耐药鲍曼不动杆菌生长的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(6):1647-1650.
- [30] 蔡燕, 彭乙华, 凌保东, 等. 槲丙酯与抗生素联合抗多重耐药鲍曼不动杆菌作用研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(11):1281-1285.
- [31] 王康椿, 谭俊青, 李蔼文. 赤芍颗粒剂对泛耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性研究[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(19):24-26.
- [32] 张晓玲, 于翠香. 盐酸小檗碱、黄芩苷与抗菌药物联用对多重耐药鲍曼不动杆菌作用研究[J]. *中南药学*, 2014, 12(5):411-414.
- [33] 马冬梅, 陶庆春, 齐宏伟. 中药双黄连对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌实验研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(16):109-111.
- [34] Phatthalung PN, Chusri S, Voravuthikunchai SP. Thai ethnomedicinal plants as resistant modifying agents for combating *Acinetobacter baumannii* infections [J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 12:56.
- [35] 倪语星, 尚红. *临床微生物学与检验学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:159-162.
- [36] Peleg A Y, Seifert H, Paterson D L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3):538-582.
- [37] 王艳华, 李英, 王海燕. 重症监护病房人工气道患者感染分析及对策[J]. *河北医学*, 2012, 18(11):1649-1650.

(2016-09-12 收稿 责任编辑:洪志强)