

连翘-4 味汤散不同提取物对临床常见致病菌体外抗菌作用研究

王 欢¹ 霍万学² 乌仁图雅¹ 王 颖³ 巴根那¹

(1 内蒙古民族大学蒙医药学院,通辽,028000; 2 内蒙古民族大学医学院,通辽,028000; 3 内蒙古民族大学附属医院,通辽,028000)

摘要 目的:检测连翘-4 味汤散不同溶剂提取物对临床常见致病菌体外抗菌作用。方法:采用琼脂平板稀释法、微孔板 TTC 法,以连翘-4 味汤散不同溶剂(石油醚、氯仿、乙酸乙酯、无水乙醇、75% 乙醇、水)提取物为实验药物,选用临床分离鉴定的,耐药现象较普遍的 11 种常见致病菌株为供试菌,检测实验药物的最小抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)。结果:实验所用 6 种药物提取物,对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌、枯草芽胞杆菌、炭疽芽胞杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟杆菌、白假丝酵母菌等 11 种供试菌种,表现出了较为普遍的抑菌作用和一定的杀菌作用。结论:体外抗菌实验结果显示,实验药物表现出了较高的抗菌效能,连翘-4 味汤散做为传统方剂,具有一定的药剂学和药理学研发价值。

关键词 连翘-4 味汤散;不同溶剂提取物;临床分离致病菌;抗菌作用

Antibacterial Effects of Four Extracts of Lianqiao Siwei Decoction on Common Clinical Bacteria

Wang Huan¹, Huo Wanxue², Wu Rentuya¹, Ba Genna¹, Wang Ying³

(1 Mongolian Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China; 2 Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China; 3 Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China)

Abstract Objective: To test the antibacterial effects of four extracts of Lianqiao Siwei decoction on common clinical bacteria. **Methods:** Using agar plate dilution method and microwell plate TTC method and taking the extracts of Lianqiao Siwei decoction in different solvent (aether petrolei, chloroform, acetic ether, absolute ethanol, 75% ethanol and water) as experimental drugs, then selecting 11 common pathogenic strains which are isolated and identified in clinic. To detect the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBC) of them. **Results:** Six extracts used in the test showed universal inhibitory effects and certain bactericidal effects against 11 tested strains. They are Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, enterococcus, bacillus subtilis, Bacillus anthracis, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, baumanii, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus levans, and Candida albicans. **Conclusion:** Different extracts of Lianqiao Siwei decoction have antibacterial effects. As a traditional formula, it worth to be further studied in pharmacodynamics and pharmacology.

Key Words Lianqiao Siwei decoction; Different solvent extracts; Isolated pathogenic bacteria from clinic; Antibacterial activity

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.048

随着广谱抗菌药物的广泛使用及临床侵入性医疗操作项目的增多,感染菌对抗生素的耐药现象逐渐增加,严重影响着相关疾病的治疗,已经成为全球关注的重要公共卫生问题之一。因此,从天然药物中研发不良反应小、不易产生耐药性的抗菌药物,具有可观的经济价值和重要的社会效益^[1]。我们在本实验选择的蒙药“连翘-4 味”汤散,是载入国家药品标准的蒙医传统方剂,具有清腑热的功能,主要用于肠热、痢疾、腹泻、腹痛等病症^[2]。现代研究表明,构成本方剂的连翘^[3]、拳参^[4]、川木通^[4]、麦冬^[5] 4 种

药味分别具有较好的抗菌作用。我们以体外抗菌实验方法,比较蒙药“连翘-4 味汤散”不同溶剂提取物的抗菌作用,根据实验结果探讨该方剂在临床感染性疾病治疗中应用的药效学基础。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 高压灭菌器(施都凯仪器设备(上海)有限责任公司,MJ-78)、水箱(上海精宏实验设备有限公司,DK-600S)、生物安全柜(北京东联哈尔仪器制造有限公司,DONGLI ANHAER APPARATUS)、酶标仪(Multiscan MK3)、细菌自动鉴定及药

敏系统(DL-96,珠海迪尔生物仪器有限公司)、细菌比浊仪(珠海迪尔公司,DL-ZD1)、CO₂培养箱(FORMA STERI-CYCLE CO₂ Incubator)、干烤箱(上海精宏实验设备有限公司,DHG-9076 A型)、移液器、移液器吸头、无菌 96 孔微量培养板、V 形加样槽、注射针头式滤器、无菌 2 mL 管、无菌刻度吸管、无菌三角烧瓶、比浊专用瓶、6 cm 直径灭菌平皿、10 mL 无菌吸管、1 mL 无菌吸管、接种细菌图案等。

1.2 试剂 MH 肉汤培养基(上海信裕生物科技有限公司);石油醚、氯仿、乙酸乙酯、无水乙醇、灭菌纯净水、75%乙醇(天津市富宇精细化工有限公司);二甲基亚砷(上海麦格林生化科技有限公司);苯扎溴铵溶液(山东利尔康科技股份有限公司);蒙药“连翘 4 味”汤散(由内蒙古民族大学附属医院蒙药制剂室提供)。

1.3 药物提取与样品制备 取 30 g“连翘 4 味”汤散放入圆底烧瓶中以药物与试剂 1:20 的比例加入石油醚,在水浴锅上 80~90℃加热回流,先放入 300 mL 石油醚回流 3 h,再加入 300 mL 继续回流 3 h,离心 3 000 r/min,10 min,取上清液,回收石油醚。将黏在圆底烧瓶内壁的石油醚提取物刮起,用所提取的液体冲洗出来,倒入称量好的空蒸发皿内晾干,备用;前面所剩药渣晾干称重,将此药渣放入圆底烧瓶内,仍以药物与试剂 1:20 的比例放入氯仿,在水浴锅上加热 60~70℃回流,至 6 h 后过滤,取滤液回收,黏在圆底烧瓶内壁的提取物刮起,备用;将前面所剩药渣晾干称重,按上述同样的方法用乙酸乙酯、无水乙醇分别回流提取,将提取物刮起,晾干备用;另取 30 g“连翘 4 味”汤散放入圆底烧瓶中,以药物与水 1:20 的比例加入水,将 300 mL 水加入用调温电热套回流 3 h,再加入 300 mL 水继续回流 3 h,离心 3 000 r/min,10 min 取上清液,回收水,将黏在圆底烧瓶内壁的提取物刮起,用所提取的液体冲洗出来,倒入称量好的空蒸发皿内晾干,备用。取 30 g 连翘 4 味汤散,按上述水提液的相同方法,用 75%乙醇回流提取,提取物晾干,备用。取晾干的不同溶剂提取物,溶解于二甲基亚砷,根据溶解程度分别配制成不同浓度的药液。氯仿提取物浓度 3.6 mg/mL、无水乙醇提取物浓度 1.1 mg/mL、75%乙醇提取物浓度 22 mg/mL、水提取物浓度 43.9 mg/mL、乙酸乙酯提取物浓度 9.2 mg/mL、石油醚提取物浓度 20 mg/mL。便于过滤除菌的样本,以 0.45 μm 孔径滤器过滤除菌,不便于过滤除菌的样本,以

100℃、25 min 加热灭菌。

1.4 菌种 溶血葡萄球菌 *Staphylococcus hemolyticus*;表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis*;鸡肠球菌 *Enterococcus galinarum*;炭疽杆菌 *Bacillus anthracis*;枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis*;大肠埃希菌 *Escherichia coli*;铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*;鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii*;阴沟杆菌 *Enterobacter cloacae*;肺炎克雷伯菌 *K. pneumoniae*;白假丝酵母 *C. albicans* 等 11 个菌株,大多数菌株自临床标本分离鉴定,其中铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*(CV CC3359 Pa. 1)和炭疽杆菌 *Bacillus anthracis*(63001-7, A16R)是购买于中国药品生物制品检定所的教学实验菌株。各种菌培养 16 h 的菌苔用 MH 肉汤稀释成 1×10^5 CFU/mL 菌液备用。

2 方法与结果

2.1 微孔板 TTC 法测定最低抑菌浓度(MIC)

2.1.1 标记并加培养基 取出密封包装的无菌 96 孔培养板,做好标记(检测药品名称或编号、菌名、日期等),以 12 通道或 8 通道移液器向每孔中加 MH 肉汤培养基 100 μL。

2.1.2 加检测药 每排的第 1 孔的 100 μL 培养基中加入 100 μL 药液,混合后吸取 100 μL 混合液加入第 2 孔,以此类推至第 10 孔混合后弃去 100 μL 混合液,即倍比稀释法。第 11 孔加阳性对照药液苯扎溴铵,做为阳性对照;第 12 孔不加药液做为细菌生长对照,即阴性对照。(加入菌液步骤后,不同检测药对应的第 1 孔中,药物的终浓度分别是氯仿提取物 0.9 mg/mL、无水乙醇提取物 0.275 mg/mL、75%乙醇提取物 5.5 mg/mL、水提取物 10.975 mg/mL、乙酸乙酯提取物 2.3 mg/mL、石油醚提取物 5 mg/mL。在此基础上分别形成 10 个倍比浓度梯度。)

2.1.3 加阳性对照药 第 11 列各孔中加入阳性对照药液,60 μg/100 μL 的苯扎溴铵溶液 100 μL,混合后弃去 100 μL 混合液,使药液浓度为 30 μg/100 μL(加入 100 μL 菌液步骤后,苯扎溴铵的终浓度为 15 μg/100 μL)。

2.1.4 加菌液 以 8 通道或 12 通道移液器从 V 型加样槽中吸取用 MH 肉汤稀释的 1×10^5 菌液 100 μL,自药物的低浓度梯度向高浓度梯度的顺序加入同一微孔板各孔。通常每个微孔板只加一种菌液可防止交叉污染。

2.1.5 加入 0.5% 氯化三苯四氮唑(TTC)溶液 以 8 通道或 12 通道移液器吸取 TTC 溶液,自药物的低

浓度梯度向高浓度梯度的顺序,每孔中加入 TTC 液 5 μ L,用微孔板振荡器或其他方法震荡混匀。

2.1.6 培养 加盖以密封膜封口(实验室环境条件好可不必密封),放湿盒内(或培养箱底层放纯净水盘)35 $^{\circ}$ C 培养。培养 1 h 后每小时观察并记录结果 1 次,至明显出现紫色为止。生长较快的细菌在培养 16 h 后观察结果,生长较慢的细菌培养 24 h 观察结果,白色假丝酵母菌培养 48 h 观察结果。

2.1.7 判断结果

2.1.7.1 目测法判断 出现明显紫色孔为有细菌生长的现象,即细菌的生长未受到抑制;颜色如阳性对照孔(依然是刚加完所有试剂时的颜色),为没有细菌生长的现象,即该稀释度的药物抑制了细菌的生长,出现此现象的最高稀释度即为 MIC 浓度。

2.1.7.2 酶标仪测定法 以 450 nm 波长检测 OD 值,以第 11 列孔 OD 值为阳性参考值,以第 12 列孔 OD 值为阴性参考值。某一实验孔的 OD 值等于或者接近阳性对照孔 OD 值,即为有效的抑菌现象,出现有效的抑菌现象的最高稀释度即为 MIC;排除较高浓度有色实验药液的影响,连续 3 个实验孔的 OD 值顺序增高时,且其中最高稀释度孔(第 3 孔)的 OD 值比阴性对照孔的 OD 值减少 0.25 以上时,以第 2 个孔的稀释度为 MIC。

2.1.8 微孔板 TTC 法测定 MIC 结果 利用酶标仪测定法结合目测法判断结果,不同溶剂提取物 MIC 结果见表 1。

表 1 微孔板液体稀释法测定不同溶剂提取物
MIC 浓度表[单位:(mg/mL)]

细菌	氯仿	无水乙醇	75%乙醇	水	乙酸乙酯	石油醚
金黄色葡萄球菌	0.056 25	0.017 18	0.343 75	—	0.287 5	1.25
表皮葡萄球菌	0.45	0.137 5	2.75	—	1.15	2.5
肠球菌	0.45	0.137 5	—	—	1.15	—
枯草芽胞杆菌	0.056 25	0.034 375	0.687 5	10.975	0.287 5	2.5
炭疽芽胞杆菌	0.112 5	0.034 375	0.687 5	—	0.575	1.25
大肠埃希菌	0.112 5	0.068 75	1.375	—	1.15	1.25
肺炎克雷伯菌	0.45	0.137 5	1.375	—	0.575	2.5
鲍曼不动杆菌	0.225	0.068 75	1.375	—	0.575	2.5
铜绿假单胞菌	0.225	0.068 75	2.75	—	0.575	1.25
阴沟杆菌	0.225	0.068 75	2.75	5.487 5	0.575	1.25
白假丝酵母菌	0.225	0.068 75	0.687 5	—	0.575	—

注:表中“—”号表示未出现抑菌效果。

2.2 琼脂平板连续稀释法测定 MIC

2.2.1 配制不同溶剂提取物药液 将不同溶剂提取物分别用二甲基亚砜配制成 20 mg/mL 浓度的溶液或混悬液,以倍比稀释法配制 9 个浓度梯度。

2.2.2 制备含药琼脂培养基 在做好标记的 9 cm 直径灭菌平皿中,分别加入 1.5 mL 不同浓度梯度的

药液,随之加入 13.5 mL 融化预温的 MH 琼脂培养基,充分混匀,平放待凝固。每一种药物的不同浓度各制备 2 个平板备用。

2.2.3 接种细菌 将含药琼脂平板置于自制的细菌点种图案上,以移液器吸取 2 μ L 菌液(约 104 个细菌),按图案对应位置接种细菌,将菌液均匀摊开成 5~8 mm² 面积。点种位置见图 1。

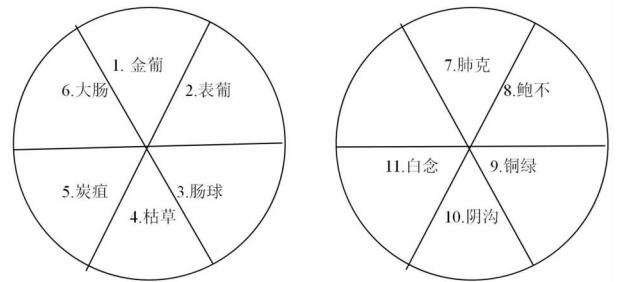


图 1 细菌点种图案

2.2.4 培养与观察结果:置 35 $^{\circ}$ C 培养箱,培养 24 h 观察结果。培养生长现象见图 2。

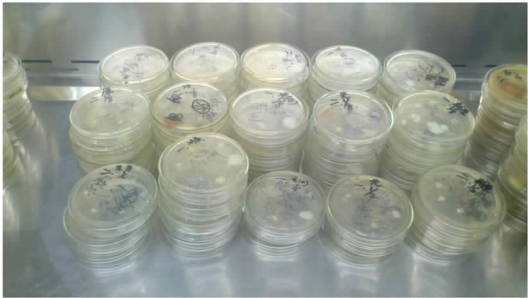


图 2 点种细菌培养后的含药琼脂平板

2.2.5 判定结果方法 足够浓度的药物能抑制点种细菌的生长,否则有菌落或菌苔形成。完全抑制细菌生长的最低药物浓度,为该药物对供试菌的 MIC(接种位置生长 1~2 个菌落时可以忽略不计)。琼脂平板连续稀释法测定 MIC 结果见表 2。

表 2 琼脂平板连续稀释法测定不同提取物
MIC 浓度表[单位:(mg/mL)]

细菌	氯仿	无水乙醇	75%乙醇	水	乙酸乙酯	石油醚
金黄色葡萄球菌	0.125	0.125	0.125	—	0.25	0.5
表皮葡萄球菌	1	1	1	—	1	1
肠球菌	0.125	0.25	0.25	2	0.25	1
枯草芽胞杆菌	0.25	0.25	0.25	—	0.5	0.5
炭疽芽胞杆菌	1	1	—	—	1	—
大肠埃希菌	0.25	0.5	0.5	—	1	0.5
肺炎克雷伯菌	0.5	0.5	1	—	0.5	0.5
鲍曼不动杆菌	1	1	0.5	—	0.5	1
铜绿假单胞菌	0.5	0.5	1	1	0.5	0.5
阴沟杆菌	0.5	0.5	0.5	—	0.5	1
白假丝酵母菌	0.5	0.5	0.25	—	0.5	—

注:表中“—”号表示未出现抑菌效果。

2.3 琼脂平板转种法测定 MAC

2.3.1 制备 MH 平板 根据表 1 中不同溶剂提取物对不同细菌分别出现 MIC 值的数量,制备 MH 平板。参考琼脂平板连续稀释法测定 MIC 时点种细菌的图案,做好标记。

2.3.2 转种 MH 平板 根据表 1,从判读完 MIC 结果的微孔板孔中吸取培养液 2 μL(参照 2.2.3 步骤)点种涂布到 MH 平板的标记位置。原则是选择吸取 MIC 浓度孔及其以上 2~3 个浓度孔中的培养液,因为,只有药物浓度等于或大于 MIC 时才可能出现 MBC 结果。置 35℃培养箱,培养 24 h 观察结果。

2.3.3 观察 MBC 结果 理论上 MBC 是指抗菌药物能使活菌生长减少 99% 以上的最小浓度。平板上点种涂布培养液的标记位置完全没有细菌生长出的最低浓度为 MBC(接种位置生长 1~2 个菌落时可以忽略不计)。不同提取物的 MBC 浓度见表 3。

表 3 不同提取物 MBC 浓度 (mg/mL) 表

细菌	氯仿	无水乙醇	75%乙醇	水	乙酸乙酯	石油醚
金黄色葡萄球菌	0.9	0.275	5.5	-	-	5
表皮葡萄球菌	0.45	0.275	2.75	-	-	-
肠球菌	0.45	0.137 5	2.75	10.975	1.15	2.5
枯草芽胞杆菌	0.45	0.275	2.75	-	1.15	5
炭疽芽胞杆菌	0.45	-	-	-	1.15	-
大肠埃希菌	0.45	0.137 5	2.75	-	1.15	2.5
肺炎克雷伯菌	0.45	0.137 5	2.75	-	1.15	2.5
鲍曼不动杆菌	-	0.275	5.5	-	2.3	-
铜绿假单胞菌	-	-	2.75	5.487 5	1.15	-
阴沟杆菌	-	-	-	-	1.15	5
白假丝酵母菌	0.45	0.137 5	2.75	-	1.15	-

注:表中“-”号表示未出现杀菌效果。

3 讨论

我们采用微孔板液体稀释法和琼脂平板连续稀释法测定 MIC,2 种方法互为验证,意在获得较为确切的实验数据,2 种实验方法测得的 MIC 数据具有较好的一致性。结果证明蒙药“连翘4 味”汤的氯仿、无水乙醇、乙酸乙酯、75%乙醇、石油醚等溶剂提取物,对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌、枯草杆菌、炭疽杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟杆菌、白色假丝酵母菌等 11 种菌均有不同程度的抑菌作用。微孔板液体稀释法实验中,水浸提取物仅在较高浓度时对枯草芽胞杆菌和阴沟杆菌有一定的抑制生长作用。而在琼脂平板连续稀释法实验中,水浸提取物仅在较高浓度时对肠球菌和铜绿假单胞菌有一定的抑制

生长作用。2 种实验方法中,相同的药物提取物对少数供试菌出现不同实验结果的原因,除了实验条件的控制因素外,首先可能与不同的细菌在液体培养基和固体培养基中的生长活力不同有关,其次可能与药物在液体和固体培养基中保持和发挥活性的状态不同有关。这种现象在本文中的 MAC 测定中同样有所表现。

我们采用琼脂平板转种法测定 MAC,结果证明蒙药“连翘4 味”汤的氯仿、无水乙醇、75%乙醇、水、乙酸乙酯、石油醚等溶剂提取物,对多数供试菌有不同程度的杀菌作用。其中,醇提取物显示了较为广谱的杀菌作用;氯仿提取物和乙酸乙酯提取物,对革兰阳性菌和真菌表现了明显的杀菌作用;“连翘4 味”汤的 6 种提取物,综合显示了对肠球菌、枯草芽胞杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等 4 种供试菌明显的杀菌作用;葡萄球菌、炭疽芽胞杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和阴沟杆菌等供试菌,对“连翘4 味”汤的 6 种提取物显示了较强的抗性。

传统蒙药连翘4 味汤散(别名:音达日西汤)由止泻木、查干泵噶、拳参、川木通组成,凉性,有祛热、止泻功效,主治肠热痢疾、腹痛、腹泻作用^[2]。现代蒙医临床为提高疗效等原因,止泻木由连翘替代,查干泵噶由麦冬替代^[6]。连翘的现代研究结果表明,抗病原微生物范围非常广,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌有抑制作用,所含齐墩果酸和熊果酸具有明显的保肝作用^[7];川木通药理研究结果表明具有强心作用^[7];麦冬含有甾体皂苷具有提高耐缺氧能力,抗心律失常、减少心肌耗氧量^[8];拳参含有鞣质,体外实验结果表明具有很好的抑菌作用。包云峰、富玉兰等研究的“蒙药音达日-西汤(即连翘4 味汤散)与八种抗菌药物对志贺氏菌属体外抗菌活性比较研究”^[9]结果显示蒙药连翘4 味汤散的抗菌效果显著。

金黄色葡糖球菌是目前临床常见的致病菌之一,可引起皮肤软组织感染及败血症及导管相关性感染等多种疾病^[10]。表皮葡萄球菌是凝固酶阴性葡萄球菌中主要的致病性革兰阳性球菌^[11]。可引起人类的败血症、菌血症、呼吸道感染、人工关节感染、骨髓感染、伤口感染等疾病^[12]。肠球菌是寄殖于肠道内的正常菌丛,是一种条件致病菌^[13],是医院常见致病菌,可导致人体多脏器感染,病死率可达 21%~27.5%^[14]。炭疽杆菌是历史上第一个被发现的炭疽病的病原体,致病性非常强^[15]。大肠埃希菌是临床最常见的致病菌,感染部位广泛,耐药现象日

益严重^[16]。鲍曼不动杆菌是常见的医院内感染非发酵革兰阴性杆菌,耐药性强,治疗药物种类及其有限,导致的感染有呼吸道感染、败血症、伤口或术后感染、泌尿系统感染及继发性脑膜炎等^[17]。肺炎克雷伯菌是临床常见的条件致病菌,也是呼吸道感染的重要病原菌之一。对抗生素的耐药性日趋严重的菌类^[18]。鲍曼不动杆菌是广泛分布于自然界和医院环境,是医院感染的重要病原菌之一,可引起呼吸机相关肺炎、尿路感染、败血症、创口感染及中枢神经系统感染等^[19]。铜绿假单细胞菌,广泛分布于自然界,也是一种条件致病菌。阴沟杆菌是临床常见的条件致病菌,正常存在于人和动物胃肠道和呼吸道,当患者抵抗力低下或疾病状态下,导致正常菌群失调而使人感染^[20]。白色假丝酵母菌是正常人口腔、呼吸道、肠道及阴道粘膜表面的正常菌群,是院内感染的条件致病菌之一,感染者病情大多严重,尤其是严重基础疾病,年老体弱者感染致死率高达40%^[21]。

据文献报道,近年来体内外抗病原体研究方面颇有成效,例如食积通过影响机体 IgM、Lfn- γ 、Ll-4 及 TH1/TH2 水平对流感病毒(FM1)小鼠的免疫失衡产生影响、陈丽萍等研究发现大承气汤对大肠杆菌有良好的体外抑菌作用等。因此本次研究,对该方剂进行的不同提取物的提取方法和系统的抗菌作用实验是初步的探索,为进一步的研究打下了一定的基础。其重要意义在于对临床分离的多种耐药菌株表现了良好的体外抗菌作用,预示了较高的研发价值。

参考文献

- [1]张显忠,郭爱军,李艳玲,等.中草药提取物的体外抗菌活性研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(5):563-565.
- [2]中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)[M].北京:人民卫生出版社,1998:109.
- [3]王秀兰.蒙药药理学[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,2006:

13,44-45.

- [4]高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2002:133.
- [5]郑虎占,董泽宏,余靖.中药现代研究与应用(第一卷)[M].北京:学苑出版社,1997:945.
- [6]布和巴特尔.蒙药学[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,2006:103.
- [7]王秀兰.蒙药药理学[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社,2006:13,44.
- [8]郑虎站.中国现代研究与应用[M].北京:学苑出版社,1998:2092.
- [9]包云峰,富玉兰,斯日古楞.蒙药音达日-西汤与八种抗菌药物对志贺氏菌属体外抗菌活性比较研究[J].中国民族医药杂志,2008,14(12):51-52.
- [10]李丽民,吴先华,徐礼峰.国内杀白细胞素阳性金黄色葡萄球菌感染的研究现状[J].中华医院感染学杂志,2014,14(4):787-789.
- [11]衣淑珍,古东东,鲍燕燕.葡萄球菌耐药性及抗菌药物用药量的分析[J].中华医院感染学杂志,2003,13(1):62-63.
- [12]杨洁,刘萍,吴晓玉.苦参提取物对表皮葡萄球菌的体外抗菌活性研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(11):1357-1358.
- [13]王惠姣,周益琴.医院感染肠球菌的分析及耐药性分析[J].检验医学杂志,2009,5(24):401-402.
- [14]伍万,江荣林,马伟斌,等.医院获得性肠球菌属感染临床分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(4):922-924.
- [15]何湘,黄留玉.炭疽杆菌致病性研究进展[J].微生物学通报,2004,31(4):101-105.
- [16]赵庆英,刘德梦.大肠埃希菌耐药机制研究进展[J].国外医药抗生素分册,2010,31(4):190-194.
- [17]何君君.鲍曼不动杆菌感染的临床分布及其耐用情况[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(1):83-84.
- [18]刘卫国.肺炎克雷伯菌临床分布及耐药性分析[J].实用中医药杂志,2011,27(3):192-193.
- [19]Munoz-Price Ls, Weinstein RA. Acine to bacter[J]. NEngl JMed, 2008,358(12):1271-1281.
- [20]吴妮莉,李学晋,李坤.阴沟杆菌对抗菌药物耐药性分析[J].中国实用医学,2014,9(6):40-42.
- [21]张淑文.多脏器功能障碍诊断标准、病情严重度评分及预后评估系统和中西医结合正型诊断[J].中国危重病急救医学,2008,20(1):1-3.

(2016-08-25 收稿 责任编辑:洪志强)