

· 基础研究 ·

黄连解毒汤联合抗生素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌体外抑菌效果研究

周芳芳¹ 边巴央宗² 王 蕾¹

摘要 目的 观察中药复方黄连解毒汤及其联合抗生素对临床分离耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的体外抑菌效果。方法 采用微量肉汤稀释法检测中药复方黄连解毒汤对 15 株临床分离 MRSA 的最低抑菌浓度 (MIC), 观察其体外抑菌效果; 同时采用棋盘法检测中药复方黄连解毒汤联合临床常见 4 种抗生素 (苯唑西林、庆大霉素、左氧氟沙星、克林霉素) 对 MRSA 的 MIC。结果 15 株临床分离 MRSA 中, 全部对苯唑西林耐药, 11 株对庆大霉素耐药, 12 株对左氧氟沙星耐药, 11 株对克林霉素耐药; 单独使用中药复方黄连解毒汤时对 15 株临床分离 MRSA 的 MIC 范围为 4.69~37.5 mg/mL; 黄连解毒汤联合抗生素实验中, 黄连解毒汤联合苯唑西林后对 15 株耐苯唑西林的 MRSA 有显著的抑菌效果, 其中 11 株为协同作用, 4 株为相加作用; 联合庆大霉素后对 11 株耐庆大霉素的 MRSA 有 3 株协同、6 株相加、2 株无关; 联合左氧氟沙星后对 12 株耐左氧氟沙星的 MRSA 有 1 株协同、11 株相加; 联合克林霉素后对 11 株耐克林霉素的 MRSA 有 9 株协同、1 株无关、1 株拮抗。结论 中药复方黄连解毒汤对 MRSA 有明显的抑菌效果; 黄连解毒汤联合临床常用 4 种抗生素具有显著的协同抑菌效果, 根据部分抑菌浓度值判断其联合抑菌效果依次为: 苯唑西林、左氧氟沙星、庆大霉素、克林霉素。

关键词 黄连解毒汤; 抗生素; 最低抑菌浓度; 中西医结合

Antimicrobial Effect of Huanglian Jiedu Decoction Combined with Antibiotics on Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in vitro ZHOU Fang-fang¹, BIANBA Yang-zong², and WANG Lei¹
1 Department of Clinical Laboratory, Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai (200235); 2 Department of Medical Laboratory, Medical School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai (200025)

ABSTRACT Objective To observe the antimicrobial effect of Huanglian Jiedu Decoction (HLJDD) and its combination with antibiotics on clinical isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro*. **Methods** Minimum inhibitory concentration (MIC) of HLJDD on 15 clinical isolation of MRSA was determined by microbroth dilution method, and its bacteriostatic effect *in vitro* was observed. The MIC of HLJDD combined with four common clinical antibiotics (oxacillin, gentamicin, levofloxacin and clindamycin) on MRSA was detected by chessboard method. **Results** All the 15 clinical isolates of MRSA were resistant to oxacillin, while 11 were resistant to gentamicin, 12 were resistant to levofloxacin and 11 to clindamycin. The MIC range of 15 clinical isolates of MRSA was 4.69~37.5 mg/mL when the HLJDD was used alone. In the experiment of HLJDD combined with antibiotics, 15 MRSA strains resistant to oxacillin showed significant bacteriostasis effect in HLJDD combined with oxacillin, 11 of which were synergistic and 4 were additive. After HLJDD combined with gentamicin, 3 strains of 11 gentamicin resistant MRSA were synergistic, 6 were additive and 2 were unrelated. After HLJDD combined with levofloxacin, 1 strain of 12 levofloxacin resistant MRSA was synergistic, and 11 were additive. After HLJDD combined with clindamycin, 9 strains of 11 clindamycin resistant MRSA were synergistic, 1 was indifferent and 1 was antagonistic. **Conclusions** HLJDD showed obvious bacteriostatic effect on MRSA. HLJDD combined with 4 commonly used antibiotics showed significant synergistic bacteriostatic effect. According to fractional inhibitory concentration value, the combined bacteriostatic effect was as follows: oxacillin, levofloxacin, gentamicin, clindamycin.

作者单位: 1. 上海市第八人民医院检验科 (上海 200235); 2. 上海交通大学医学院医学检验系 (上海 200025)

通讯作者: 王 蕾, Tel: 021-34284588 转 1328, E-mail: wolei6610@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210129. 063

KEYWORDS Huanglian Jiedu Decoction; antibiotics; minimum inhibitory concentration; integrated Chinese and Western medicine

随着抗生素的广泛使用,多重耐药细菌(multiple resistant bacteria, MDR)感染的形势越来越严重,尤其是“超级细菌”的出现引起国际社会的广泛关注。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是超级细菌中最常见的一种,由医院获得感染或社区获得感染,可引起皮肤、肺部、血液和关节的感染^[1]。MRSA 不仅对所有 β -内酰胺类抗生素耐药,还对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、氟喹诺酮类、磺胺类等抗生素不同程度的耐药,目前最常用、疗效最肯定的抗生素有万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁等^[2]。越来越多的 MDR 感染为临床治疗带来新的挑战,因此相关药物的研发成为当前热点。

黄连解毒汤为经典名方,首载于东晋时期葛洪《肘后备急方》^[3],由黄连、黄柏、黄芩、栀子 4 味中药组成,具有清热解毒之功效,主治三焦火毒证^[4,5]。相关研究表明,黄连解毒汤广泛用于治疗缺血性脑损伤^[6,7]、胃肠道疾病^[8]、炎症^[9,10]和心血管疾病^[11],可以单独或联合其他药物治疗不稳定型心绞痛、糖尿病、骨髓瘤、肛周脓肿以及神经系统等多种疾病^[7]。本研究重点关注黄连解毒汤对 15 株临床分离 MRSA 的抑菌作用,及其联合常用 4 种抗生素的抑菌效果,为中药复方黄连解毒汤治疗 MRSA 感染的临床应用提供基础。

材料与方

1 细胞株 收集上海市第八人民医院 2018 年 7 月—2018 年 10 月临床分离 MRSA 菌 15 株,所有 MRSA 菌株均在本院微生物实验室通过自动化的鉴定系统(梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪,法国)进行鉴定确定为 MRSA。药敏质控菌株为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(USA300),每次实验以 USA300 作为质控菌株,只有最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)位于规定的范围,方认为该次实验操作有效。

2 药物 黄连(生产批号:180502,产地:四川,上海万仕诚药业有限公司)、黄芩(生产批号:180330-1,产地:河北,上海同济堂药业有限公司)、黄柏(生产批号:180421-1,产地:吉林,上海万仕诚药业有限公司)、栀子(生产批号:180413,产地:江西,上海虹桥中药饮片有限公司)。硫酸庆大

霉素(药品纯度:99%,生产批号:XW14054101,国药集团化学试剂有限公司)、左氧氟沙星(药品纯度:98%,生产批号:XW1009868541,国药集团化学试剂有限公司)、苯唑西林钠(药品纯度:95%,生产批号:XW11738821,国药集团化学试剂有限公司)、盐酸克林霉素(药品纯度:99%,生产批号:XW214623951,国药集团化学试剂有限公司)

3 试剂与仪器 血琼脂平板(英国 Oxoid 公司);TSB 肉汤培养基(英国 Oxoid 公司)。VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析仪(法国梅里埃公司);Heal Force 二氧化碳培养箱[力新仪器(上海)有限公司];Thermo 生物安全柜(美国赛默飞公司);高压灭菌锅(上海申安医疗器械有限公司);1 000、200、10 μ L 微量加样器[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司]。

4 菌种的鉴定和药物敏感性试验 临床分离 MRSA 培养严格按照《全国临床检验操作规程》(第 4 版)操作程序进行^[12],细菌鉴定采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪。药物敏感性试验按照美国临床实验室标准化协会(the Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的方法进行。

5 中药复方黄连解毒汤的制备 分别称取中药饮片黄连、黄芩、黄柏和栀子 9、6、6、9 g 混合,加 500 mL 的去离子水浸泡 30 min,煎煮 60 min,尼龙网过滤,药渣再加 500 mL 去离子水煎煮 60 min,尼龙网过滤,将两次煎煮滤液合并、离心后浓缩为 200 mL,即浓度为 150 mg/mL 的黄连解毒汤母液^[13]。将母液 121 $^{\circ}$ C 15 min 高压灭菌后装于玻璃瓶 4 $^{\circ}$ C 保存。

6 抗生素的制备 将硫酸庆大霉素、左氧氟沙星、苯唑西林钠及盐酸克林霉素 4 种抗生素粉剂分别用无菌注射水配制成浓度为 1 024 μ g/mL 的抗生素溶液,现配现用。

7 菌液的配制 分别取分离纯化的临床分离 MRSA 菌落,溶于 3 mL 0.45% 的盐水,用比浊仪校正浓度至 0.5 麦氏浊度,再用胰蛋白胨大豆肉汤(tryptone soya broth, TSB)稀释 1 000 倍备用。

8 微量肉汤稀释法 参照 2018 版美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)^[14],采用微量肉汤稀释法观察黄

连解毒汤对临床分离 MRSA 的 MIC。用 TSB 肉汤将黄连解毒汤药液依次倍比稀释至终浓度为 150、75、37.5、18.75、9.38、4.69、2.34、1.17 mg/mL。取 96 孔板，每孔依次加入不同浓度的黄连解毒汤药液 100 μ L。配制 0.5 麦氏比浊标准的菌悬液，经 TSB 肉汤 1:1 000 稀释，往 96 孔板每孔依次加入菌悬液 100 μ L，其中有 1 孔不加黄连解毒汤作为阳性对照孔，有 1 孔不加菌液作为阴性对照孔，35 $^{\circ}$ C 过夜培养 24 h 后观察细菌的生长情况。在阴性对照孔中无细菌生长，阳性对照孔中的细菌生长正常的条件下，出现无浑浊的孔的最小浓度即为 MIC。以上的所有无菌操作均需在生物安全柜中进行。

9 棋盘法检测 MIC 分别选取 15 株对苯唑西林耐药、11 株对庆大霉素耐药、12 株对左氧氟沙星耐药及 11 株对克林霉素耐药的 MRSA 进行联合抑菌实验。在试管中用 TSB 肉汤将中药复方黄连解毒汤稀释至 8 个稀释度 (1.17、2.34、4.69、9.37、18.75、37.5、75、150 mg/mL)；苯唑西林、庆大霉素、左氧氟沙星及克林霉素药液分别用 TSB 肉汤稀释至 12 个倍比稀释度 (0.5、1、2、4、8、16、32、64、128、256、512、1 024 μ g/mL)；配制 0.5 麦氏单位浓度的标准菌悬液，经 TSB 肉汤 1:1 000 稀释；各取 50 μ L 不同浓度分别排列在 9 孔板的行与列上，然后在无菌微孔板中加入 100 μ L 菌悬液，黄连解毒汤终浓度分别为 0.29、0.59、1.17、2.34、4.69、9.37、18.75、37.5 mg/mL，苯唑西林、庆大霉素、左氧氟沙星及克林霉素药液终浓度为 0.125、0.25、

0.5、1、2、4、8、16、32、64、128、256 μ g/mL，37 $^{\circ}$ C 过夜培养 24 h。经 24 h 培养后，无细菌生长的最低药物浓度为 MIC；通过计算部分抑菌浓度 (fractional inhibitory concentration, FIC) 判断相互作用。FIC = 联合用药时甲药 MIC/单独应用甲药时 MIC + 联合应用乙药时 MIC/单独应用乙药时 MIC，当 FIC \leq 0.5、0.5~1、1~2 及 >2 分别表示协同、相加、无关、拮抗作用^[15]。

结 果

1 黄连解毒汤对 MRSA 的 MIC (表 1) 黄连解毒汤对 15 株 MRSA 的 MIC 范围为 4.69~37.5 mg/mL，其中 1 株的 MIC 为 4.69 mg/mL，7 株的 MIC 为 9.37 mg/mL，5 株的 MIC 为 18.75 mg/mL，2 株的 MIC 为 37.5 mg/mL。

2 黄连解毒汤联合苯唑西林对 MRSA 的抑菌效果 (表 1) 15 株临床分离 MRSA 菌株均对苯唑西林耐药，中药复方黄连解毒汤联合苯唑西林后对 MRSA 的抑菌效果显著增强，其 FIC 值在 0.02~1.00 之间，其中 11 株为协同作用，4 株为相加作用。

3 黄连解毒汤联合庆大霉素对 MRSA 的抑菌效果 (表 2) 15 株临床分离 MRSA 菌中有 11 株对庆大霉素耐药，而 MRSA04、MRSA08、MRSA12、MRSA15 对庆大霉素敏感。在黄连解毒汤联合实验中，11 株对庆大霉素耐药的 MRSA 联合庆大霉素后抑菌效果显著增强，其 FIC 值在 0.37~1.5 之间，其中 3 株为协同作用，6 株为相加作用，2 株为无关作用。

表 1 黄连解毒汤联合苯唑西林对临床分离 MRSA 菌的抑菌效果

标本号	黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	苯唑西林 MIC (μ g/mL)	联合后黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	联合后苯唑西林 MIC (μ g/mL)	FIC	抑菌效果
MRSA01	37.50	128	0.29	2	0.02	协同
MRSA02	9.37	512	4.69	1	0.50	相加
MRSA03	9.37	512	4.69	256	1.00	相加
MRSA04	9.37	512	1.17	4	0.13	协同
MRSA05	9.37	512	0.30	2	0.04	协同
MRSA06	9.37	512	4.69	1	0.50	相加
MRSA07	9.37	512	0.29	2	0.04	协同
MRSA08	9.37	128	4.69	2	0.52	相加
MRSA09	18.75	256	0.29	2	0.02	协同
MRSA10	18.75	64	0.29	1	0.03	协同
MRSA11	18.75	128	4.69	1	0.26	协同
MRSA12	18.75	256	2.34	2	0.13	协同
MRSA13	37.50	64	4.69	8	0.25	协同
MRSA14	18.75	32	4.69	1	0.28	协同
MRSA15	4.69	512	0.29	1	0.07	协同

注: MIC \leq 0.25 μ g/mL 为敏感, MIC \geq 0.5 μ g/mL 为耐药

表 2 黄连解毒汤联合庆大霉素对临床分离 MRSA 菌的抑菌效果

菌株号	黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	庆大霉素 MIC (μg/mL)	联合后黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	联合后庆大霉素 MIC (μg/mL)	FIC	抑菌效果
MRSA01	37.50	32	4.69	8	0.38	相加
MRSA02	18.75	32	4.69	16	0.75	相加
MRSA03	37.50	16	4.69	4	0.38	协同
MRSA04	9.37	4		敏感菌株		
MRSA05	9.37	8	2.34	4	0.75	相加
MRSA06	9.37	16	2.34	8	0.75	相加
MRSA07	9.37	16	2.34	8	0.75	相加
MRSA08	18.75	2		敏感菌株		
MRSA09	9.37	32	2.34	4	0.37	协同
MRSA10	18.75	32	4.69	8	0.50	协同
MRSA11	18.75	16	18.75	8	1.50	无关
MRSA12	4.69	4		敏感菌株		
MRSA13	9.37	128	4.69	128	1.25	无关
MRSA14	9.37	16	4.69	4	0.75	相加
MRSA15	18.75	2		敏感菌株		

注: MIC ≤ 4 μg/mL 为敏感; MIC=8 μg/mL 为中介; MIC ≥ 16 μg/mL 为耐药

表 3 黄连解毒汤联合左氧氟沙星对临床分离 MRSA 菌的抑菌效果

菌株号	黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	左氧氟沙星 MIC (μg/mL)	联合后黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	联合后左氧氟沙星 MIC (μg/mL)	FIC	抑菌效果
MRSA01	37.50	128	9.37	64	0.75	相加
MRSA02	18.75	128	4.69	64	0.75	相加
MRSA03	37.50	256	4.69	64	0.38	协同
MRSA04	9.37	32	4.69	16	1.00	相加
MRSA05	9.37	0.5		敏感菌株		
MRSA06	9.37	0.5		敏感菌株		
MRSA07	9.37	256	4.69	128	1.00	相加
MRSA08	18.75	16	4.69	8	0.75	相加
MRSA09	9.37	256	4.69	128	1.00	相加
MRSA10	18.75	0.5		敏感菌株		
MRSA11	18.75	256	4.69	128	0.75	相加
MRSA12	4.69	256	2.34	16	0.56	相加
MRSA13	9.37	256	4.69	128	1.00	相加
MRSA14	9.37	256	4.69	8	0.53	相加
MRSA15	18.75	256	9.375	64	0.75	相加

注: MIC ≤ 1 μg/mL 为敏感; MIC=2 μg/mL 为中介; MIC ≥ 4 μg/mL 为耐药

4 黄连解毒汤联合左氧氟沙星对 MRSA 的抑菌效果 (表 3) 15 株临床分离 MRSA 菌中有 12 株对左氧氟沙星耐药, 而 MRSA05、MRSA06、MRSA10 对左氧氟沙星敏感。在黄连解毒汤联合实验中, 12 株对左氧氟沙星耐药的 MRSA 联合左氧氟沙星后抑菌效果显著增强, 其 FIC 值在 0.38~1.00 之间, 其中 1 株为协同作用, 11 株为相加作用。

5 黄连解毒汤联合克林霉素对 MRSA 的抑菌效果 (表 4) 15 株临床分离 MRSA 菌中有 11 株对

克林霉素耐药, 而 MRSA02、MRSA06、MRSA13、MRSA15 对克林霉素敏感。在黄连解毒汤联合实验中, 11 株对克林霉素耐药的 MRSA 联合克林霉素后抑菌效果显著增强, 其 FIC 值在 0.13~2.25 之间, 其中 9 株为协同作用, 1 株为无关作用, 1 株为拮抗作用。

讨 论

现代药理实验证明, 许多中草药在抑菌方面效果显著, 尤其是清热解毒药的抑菌作用最为突出^[16]。

表 4 黄连解毒汤联合克林霉素对临床分离 MRSA 菌的抑菌效果

标本号	黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	克林霉素 MIC (μ g/mL)	联合后黄连解毒汤 MIC (mg/mL)	联合后联合克林 MIC (μ g/mL)	FIC	抑菌效果
MRSA01	37.50	512	4.69	4	0.13	协同
MRSA02	9.37	0.25		敏感菌株		
MRSA03	9.37	128	2.34	4	0.28	协同
MRSA04	9.37	128	2.34	8	0.31	协同
MRSA05	9.37	1 024	2.34	16	0.27	协同
MRSA06	9.37	0.25		敏感菌株		
MRSA07	9.37	128	1.17	4	0.16	协同
MRSA08	9.37	4	1.17	4	1.12	无关
MRSA09	18.75	512	2.34	16	0.16	协同
MRSA10	18.75	64	2.34	4	0.19	协同
MRSA11	18.75	256	2.34	16	0.19	协同
MRSA12	18.75	64	4.69	128	2.25	拮抗
MRSA13	37.50	0.25		敏感菌株		
MRSA14	18.75	1 024	2.34	4	0.13	协同
MRSA15	4.69	0.25		敏感菌株		

注: MIC \leq 0.2 μ g/mL 为敏感; MIC=1~2 μ g/mL 为中介; MIC \geq 4 μ g/mL 为耐药

黄连解毒汤为清热解毒的经典名方,具有清热、泻火、解毒的功效,对铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、沙门菌、金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌等均有较明显的抑菌作用,尤其对金黄色葡萄球菌有显著的抑菌效果^[17]。

由于中药的使用主要以复方的形式出现,一个中药复方由多种单味药构成,相互之间按照一定的比例配伍,不同的配伍比例其药效也有很大的差异^[13]。相关研究表明,中药复方黄连解毒汤其主要单味药黄芩和黄连对金黄色葡萄球菌有明显的抑菌效果。黄芩有效成分黄芩素通过影响金黄色葡萄球菌呼吸代谢的三羧酸循环、体内可溶性蛋白及相关酶的影响发挥抑菌机制^[18]。黄连的主要抗菌活性成分为小檗碱、黄连碱、巴马汀^[19],其中小檗碱能够影响 MRSA 生物膜 PSMs 的淀粉样纤维的聚集,从而抑制 MRSA 生物膜的形成,达到增加抗生素的杀菌活性^[20]。笔者之前的研究应用高通量基因测序的方法分析小檗碱对 MRSA 基因组的影响,发现调控细胞壁的水解基因 *ssaA* 和 *lytM* 显著上调,可以促进 MRSA 细胞壁的水解,进而使细菌死亡^[21]。此外,也有研究发现,黄连解毒汤的单体含有 15 种有效化学成分,主要为生物碱、黄酮及环烯醚萜苷三大类,这些成分通过彼此间的协同作用,共同发挥抑菌作用^[22],但目前国内外对黄连解毒汤抑菌机制的研究极少,后续将对其抑菌机制进行进一步的研究。

苯唑西林属于 β -内酰胺类抗生素,黄连解毒汤与苯唑西林联合使用后,其抑菌效果明显增强,

可能由于黄连解毒汤的主要成分黄芩抑制了细胞壁的合成,明显下调 *mecA* 基因的表达量,进而减少 PBP2a 蛋白量,从而恢复 MRSA 耐药菌对 β -内酰胺类抗菌药物的相对敏感性^[23],使苯唑西林进一步发挥有效的杀菌作用。黄连解毒汤联合氨基糖苷类药物庆大霉素后抑菌效果显著增强。同样,另一项研究也发现黄连解毒汤与庆大霉素联合使用后,抑菌效果显著增强,可能由于其主要成分黄芩素对细菌细胞膜造成了损伤,使抗生素更多的进入菌体内,达到杀菌作用^[19]。黄连解毒汤与左氧氟沙星联合抑菌作用的研究很少,其原因可能主要由于黄连解毒汤作用于靶酶拓扑异构酶 IV^[24],破坏 MRSA 拓扑异构酶 IV 的活性,增强左氧氟沙星与靶点的亲和力,有效发挥杀菌作用。

无论是中药单体成分还是中药复方,细菌不易产生耐药性,且具有逆转抗生素耐药性的功效^[25]。本研究发现黄连解毒汤联合抗生素对 MRSA 有较理想的协同抑菌作用,其抑菌机制还需进行更深入的研究。

利益冲突: 本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 王海旭, 韩冰, 王岩, 等. 社区获得性 MRSA 致感染性心内膜炎的诊治 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (12): 1398-1399.
- [2] 尧荣凤, 李智, 许国祥, 等. 综合性医院金黄色葡

- 萄球菌的分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40 (9): 695-699.
- [3] 梅全喜. 黄连解毒汤源出《肘后备急方》考辨[J]. 时珍国医国药, 2013, 24 (11): 2730-2731.
- [4] 张蓁慧, 张丽, 刘晶, 等. 黄连解毒汤系列制剂临床应用研究[J]. 吉林中医药, 2016, 36 (11): 1181-1184.
- [5] Ye Y, Huang C, Jiang L, et al. Huanglian-Jie-Du-Tang extract protects against chronic brain injury after focal cerebral ischemia via hypoxia-inducible-factor-1 α -regulated vascular endothelial growth factor signaling in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35 (3): 355-361.
- [6] Pan L, Zhou J, Zhu H, et al. Study on integrated pharmacokinetics of gardenia acid and geniposide: time-antioxidant efficacy after oral administration of Huanglian-Zhizi Couplet medicine from Huang-Lian-Jie-Du-Tang in MCAO rats[J]. Am J Chin Med, 2014, 42 (2): 393-407.
- [7] Wang PR, Wang JS, Zhang C, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Decotion induced protective autophagy against the injury of cerebral ischemia/reperfusion via MAPK-mTOR signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149 (1): 270-280.
- [8] Wei Y, Shan L, Qiao L, et al. Protective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang against polymicrobial sepsis induced by cecal ligation and puncture in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 909624.
- [9] Chen Y, Xian Y, Lai Z, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects and underlying mechanisms of Huang-Lian-Jie-Du extract: implication for atopic dermatitis treatment[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 185: 41-52.
- [10] Tanaka K, Nara K, Nishimura T, et al. Fever of unknown origin successfully treated by oren-gedokuto (huanglian-jie-du-tang) [J]. Int J Gen Med, 2013, 6: 829-832.
- [11] 张磊, 杨奕平, 陈兴华. 黄连解毒汤治疗糖尿病合并肛周脓肿手术患者临床效果及炎症因子的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28 (5): 565-567.
- [12] 尚红, 王毓三, 申子瑜主编. 全国临床检验操作规程(第4版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 569-570.
- [13] 王维, 李丹, 刘洋, 等. 黄连解毒汤的体外抑菌试验及拆方研究[J]. 动物医学进展, 2016, 37 (11): 65-69.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[M]. Wayne PA19087 USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018: 6-7.
- [15] Zuo GY, Wang CJ, Han J, et al. Synergism of coumarins from the Chinese drug Zanthoxylum nitidum with antibacterial agents against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) [J]. Phytomedicine, 2016, 23 (14): 1814-1820.
- [16] 王雅萍, 陈同钧. 十一种中草药对细菌的体外抑菌作用分析[J]. 检验医学, 1999, 14 (4): 206-207.
- [17] 方雪琴. 黄连解毒汤药理作用研究进展[J]. 中成药, 2015, 37 (10): 2254-2259.
- [18] 云宝仪, 周磊, 谢明杰, 等. 黄芩素抑菌活性及其机制的初步研究[J]. 药学学报, 2012, 47 (12): 1587-1592.
- [19] 姚冬婷, 胡骏, 胡晓波, 等. 黄连对金黄色葡萄球菌体外抑菌活性的分析[J]. 检验医学, 2017, 32 (7): 577-581.
- [20] Chu M, Zhang MB, Liu YC, et al. Role of berberine in the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24748.
- [21] 周芳芳, 王蕾, 王微, 等. 小檗碱对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌全基因组转录水平的影响研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43 (5): 576-581.
- [22] 黄涛阳, 王晖, 翁燕君, 等. 电喷雾电离-串联质谱快速分析黄连解毒汤的化学成分[J]. 中药材, 2017, 40 (1): 119-121.
- [23] 管翠萍, 冯磊, 乔霞, 等. 不同中药提取物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑菌作用和逆转机制[J]. 中国兽医学报, 2015, 35 (12): 1997-2001.
- [24] Alovero FL, Pan XS, Morris JE, et al. Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in streptococcus pneumoniae from topoisomerase IV to gyrase[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44 (2): 320-325.
- [25] 李亚娜, 陶庆春. 中药抑菌的研究现状及思考[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (2): 198-200.

(收稿: 2019-12-12 在线: 2021-05-21)

责任编辑: 汤静