

• 论 著 •

黄连中药根碱分别联合阿米卡星与头孢哌酮/舒巴坦对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌作用*

李 莹¹, 施 瑜¹, 段秀杰², 周银霞³

1. 镇江市中西医结合医院检验科, 江苏镇江 212001; 2. 江苏大学附属医院检验科, 江苏镇江 212031; 3. 镇江市中西医结合医院药械科, 江苏镇江 212001

摘 要:目的 探讨黄连中药根碱分别联合阿米卡星与头孢哌酮/舒巴坦 2 种抗菌药物对泛耐药鲍曼不动杆菌的抑菌作用。方法 应用肉汤稀释法测定不同浓度组合黄连中药根碱与阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦对 25 株临床分离泛耐药鲍曼不动杆菌的最低抑菌浓度(MIC)及分级抑菌浓度(FIC)指数,并观察其对 25 株泛耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌效果。结果 黄连中药根碱分别联合阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦后,其 MIC 范围与 3 药单独相比保持不变或有所降低,而黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦的 MIC 及分布浓度均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在累计抑菌率相同时,联合用药的药物浓度较单独用药时低,其中黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦的药物浓度降低最明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。黄连中药根碱联合阿米卡星用药的 FIC 指数为 $1.0 \sim < 2.0$ 时占比为 72%,以无关作用为主;黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦用药的 FIC 指数为 $0.5 \sim < 1.0$ 时占比为 72%,以相加作用为主。结论 黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦增强了单独用药(头孢哌酮/舒巴坦)的抑菌效果,通过减少头孢哌酮/舒巴坦的用量可以延缓细菌耐药。

关键词:黄连中药根碱; 阿米卡星; 头孢哌酮/舒巴坦; 体外抑菌; 泛耐药鲍曼不动杆菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.013

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2021)09-1079-06

文献标志码:A

In vitro antibacterial activity of Rhizoma Coptidis combined with amikacin or cefoperazone/sulbactam against pan-resistant *Acinetobacter baumannii*

LI Ying¹, SHI Yu¹, DUAN Xiujie², ZHOU Yinxia³

1. Department of Clinical Laboratory, Zhenjiang Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212031, China; 3. Department of Pharmacy and Instruments, Zhenjiang Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

Abstract: Objective To investigate the antibacterial activity of Rhizoma Coptidis combined with amikacin or cefoperazone/sulbactam against pan-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods** The minimal inhibitory concentration (MIC) and graded inhibitory concentration (FIC) index of Rhizoma Coptidis, amikacin and cefoperazone/sulbactam against 25 clinical isolates of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* were determined by chessboard design and broth dilution method, the antibacterial effect on 25 strains of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* in vitro was observed. **Results** The MIC range of Rhizoma Coptidis combined with amikacin or cefoperazone/sulbactam remained unchanged or decreased compared with the three drugs alone, while the MIC and distribution concentration of Rhizoma Coptidis combined with cefoperazone/sulbactam decreased significantly ($P < 0.05$). At the same cumulative bacteriostatic rate, the drug concentration of the combination drug was lower than that of the drug alone, among them, the combination of Rhizoma Coptidis and cefoperazone/sulbactam was the most obvious, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of Rhizoma Coptidis combined with amikacin in the range of FIC $1.0 \sim < 2.0$ accounted for 72%, with ir-

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会医学科科研项目(H2018113)。

作者简介:李莹,女,主管技师,主要从事临床微生物研究。

本文引用格式:李莹,施瑜,段秀杰,等. 黄连中药根碱分别联合阿米卡星与头孢哌酮/舒巴坦对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌作用[J].

relevant effect as the main; the proportion of Rhizoma Coptidis combined with cefoperazone/sulbactam in the range of FIC 0.5—<1.0 accounted for 72%, with additive action as the main. **Conclusion** The combination of Rhizoma Coptidis and cefoperazone/sulbactam can enhance the antibacterial effect of single drug (cefoperazone/sulbactam) by reducing the dosage of cefoperazone/sulbactam and then delaying bacterial resistance.

Key words: Rhizoma Coptidis; amikacin; cefoperazone/sulbactam; in vitro antibacterial; pan-resistant *Acinetobacter baumannii*

近年来,因广谱抗菌药物的大量使用,耐多药的鲍曼不动杆菌菌株不断出现,且有在全球范围内流行的趋势,广泛耐药株的检出率也逐渐升高^[1-2]。临床医生越来越多地依赖碳青霉烯类药物针对耐药革兰阴性杆菌引起的感染进行靶向治疗,但耐药革兰阴性杆菌对碳青霉烯的耐药率正在增加,特别是克雷伯菌和鲍曼不动杆菌^[3-5]。目前,泛耐药鲍曼不动杆菌是引起院内肺炎的主要病原体之一,可导致菌血症和败血症等并发症^[6]。能治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的抗菌药物数量有限,仅包括多黏菌素和替加环素。然而,多黏菌素的功效受肾毒性和耐黏菌素的菌株限制,此外,替加环素的临床疗效仍存在争议。因此,临床上对泛耐药鲍曼不动杆菌感染常采用两药、三药联合治疗^[7-8]。黄连中药根碱为中药制剂,具有辛凉解表、清热解毒、抗菌等作用,而阿米卡星和头孢哌酮/舒巴坦均为临床治疗鲍曼不动杆菌常用抗菌药物^[9-10]。本研究拟探讨黄连中药根碱分别联合阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦 2 种不同抗菌药物的抑菌作用,为临床合理用药及中西药联合抑菌机制提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源 标本来自 2018 年 9 月至 2019 年 9 月镇江市中西医结合医院及江苏大学附属医院分离的 25 株鲍曼不动杆菌,质控菌为大肠埃希菌 ATCC25922。

1.1.2 仪器与试剂 M-H 琼脂培养基、M-H 肉汤培养基、麦康凯选择平板、血平板(上海科玛嘉微生物技术有限公司,批号分别为 SH103567、SH113529、HK1005、HK1010);微生物鉴定药敏板(珠海迪尔生物工程有限公司,批号 108839);DL-96 II 型半自动微生物鉴定及药敏分析仪、SCAN-10 型自动加样仪、DL-ZD3 型数字式浊度计(珠海迪尔生物工程有限公司);HR40-II A2 型生物安全柜(青岛海尔特种电器有限公司);赛默飞 3111 型二氧化碳培养箱(美国赛默飞科技公司);BSA224S-CW 型电子天平(德国赛多利斯公司)。

1.1.3 试验药物 黄连中药根碱(黄连提取物包括 14.45% 的盐酸药根碱和 60.24% 的盐酸小檗碱。哈药集团中药二厂,批号 20190716);盐酸药根碱对照

品、盐酸小檗碱对照品(批号 0756-201504、110317-201208,均购自中国药品生物制品检定所);硫酸阿米卡星注射液(辽宁新高制药有限公司,国药准字 H21024269,规格 2 mL:0.2 g,批号 20190811);注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(2:1,珠海金鸿药业股份有限公司,国药准字 H20066374,规格 1 g,包括头孢哌酮 0.5 g 与舒巴坦 0.5 g,批号 190527)。

1.2 方法

1.2.1 分离与鉴定

1.2.1.1 分离培养 痰液标本以平板划线法接种于麦康凯选择培养基和血琼脂培养基做分离培养,35℃ 培养 18~24 h 后观察菌落形态,鲍曼不动杆菌的菌落光滑、边缘整齐,呈灰白色、圆形,直径 2~3 mm。挑取鲍曼不动杆菌可疑菌落,涂片进行革兰染色,并再次接种于血琼脂培养基做分离培养,35℃ 培养 18~24 h。

1.2.1.2 菌落鉴定 标本分纯培养后,采用 DL-96 II 型半自动微生物鉴定仪和药敏分析系统按照 CLSIM100-S26 原则进行鉴定和药敏试验,25 株鲍曼不动杆菌均为泛耐药鲍曼不动杆菌,该菌株对头孢他啶、头孢吡肟、氨苄西林、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星、美洛培南、亚胺培南、米诺环素、庆大霉素、妥布霉素、复方磺胺甲噁唑全部耐药。

1.2.2 试验方法

1.2.2.1 菌液制备 将临床分离的 25 株泛耐药鲍曼不动杆菌菌落接种于 M-H 平板,37℃ 培养过夜,次日挑取单菌落用 M-H 肉汤培养 4~6 h,收集细菌溶于 0.9% NaCl 注射液并用比浊仪校正浓度至 0.5 麦氏单位(约 1×10^8 CFU/mL),再用 M-H 肉汤稀释 10 倍备用。

1.2.2.2 最低抑菌浓度(MIC)测定 参照美国临床实验室标准化协会推荐的微量肉汤稀释法测定黄连中药根碱、阿米卡星及头孢哌酮/舒巴坦的 MIC。以 200.00 mg/mL 黄连中药根碱、512 μg/mL 头孢哌酮/舒巴坦、1 024 μg/mL 阿米卡星作为药物原液,用 M-H 肉汤配制成系列浓度:黄连中药根碱 1.56~100.00 mg/mL、头孢哌酮/舒巴坦 4~256 μg/mL、阿米卡星 8~512 μg/mL。将各浓度药液加入 25 组试

管中,除第 1 管外,每管加入 M-H 肉汤培养基 1.0 mL,然后将待测菌依次加入含药管内并混匀,每管 50 μ L,同时做空白和阳性对照,35 $^{\circ}$ C 培养 12~18 h,观察结果,测定 25 株泛耐药鲍曼不动杆菌对黄连中药根碱、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦的 MIC。MIC 范围为抑制细菌生长所需药物的最低浓度范围;MIC₅₀ 为使累计 50% 的菌株受抑的 MIC 值;MIC₉₀ 为使累计 90% 的菌株受抑的 MIC 值。

1.2.2.3 联合抑菌试验 以 MIC 的 2 倍作为最高浓度,依次对黄连中药根碱、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦进行对倍稀释,每种药物 10 个稀释浓度,按棋盘设计法分别将不同浓度的黄连中药根碱、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦两两组合加入试管中,每种药物各 0.5 mL,轻微振荡混匀,35 $^{\circ}$ C 培养 12~18 h 后观察结果。选择最佳组合效应时 2 种药物联用时各自的 MIC,以及单独用药时的 MIC,记录并计算分级抑菌

浓度(FIC)指数。FIC 指数=黄连中药根碱联合的 MIC/单独的 MIC+阿米卡星或头孢哌酮/舒巴坦联合的 MIC/单独的 MIC。FIC 指数 $\leq$ 0.5 为协同作用,FIC 指数 $>$ 0.5~1.0 为相加作用,FIC 指数 $>$ 1.0~2.0 为无关作用,FIC 指数 $>$ 2.0 为拮抗作用。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行整理分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单独及联合用药的 MIC 及范围 黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦的 MIC 均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。黄连中药根碱分别联合阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦后,其 MIC 范围与 3 药单独相比保持不变或有所降低,而黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦降低最为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2、3。

表 1 25 株鲍曼不动杆菌中黄连中药根碱、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦单独及联合用药的 MIC

菌株 编号	黄连中药根碱 (mg/mL)	阿米卡星 (μ g/mL)	头孢哌酮/舒巴坦 (μ g/mL)	黄连中药根碱(mg/mL)联合 阿米卡星(μ g/mL)	黄连中药根碱(mg/mL)联合 头孢哌酮/舒巴坦(μ g/mL)
1	3.12	256	64	6.25/256	1.56/16
2	3.12	256	64	3.12/128	1.56/32
3	3.12	256	128	3.12/128	1.56/32
4	3.12	256	128	3.12/128	1.56/32
5	3.12	256	64	3.12/128	1.56/16
6	3.12	512	128	6.25/256	1.56/32
7	3.12	256	128	6.25/256	1.56/32
8	6.25	512	64	3.12/256	1.56/16
9	6.25	512	64	3.12/256	3.12/32
10	6.25	256	64	6.25/128	1.56/16
11	6.25	256	64	3.12/128	3.12/32
12	6.25	256	64	3.12/128	1.56/16
13	6.25	256	128	6.25/128	3.12/32
14	6.25	256	128	6.25/128	3.12/16
15	6.25	256	128	6.25/128	3.12/32
16	6.25	256	128	6.25/128	3.12/32
17	6.25	512	64	6.25/256	1.56/16
18	6.25	256	128	6.25/128	3.12/32
19	12.5	256	64	6.25/128	6.25/16
20	12.5	256	128	6.25/256	3.12/16
21	12.5	256	128	6.25/256	6.25/16
22	12.5	256	64	6.25/256	3.12/32
23	12.5	256	128	6.25/256	6.25/32
24	12.5	256	128	6.25/256	6.25/32
25	12.5	256	128	6.25/256	3.12/32

表 2 黄连中药根碱、阿米卡星单独及联合用药的 MIC 范围

药物	单独用药			联合用药		
	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
黄连中药根碱(mg/mL)	3.12~12.50	6.25	12.50	3.12~6.25	6.25	6.25
阿米卡星(μg/mL)	256~512	256	512	128~256 ^a	128 ^a	256 ^a

注:与单独用药比较,^a*P*<0.05。

表 3 黄连中药根碱、头孢哌酮/舒巴坦单独及联合用药的 MIC 范围

药物	单独用药			联合用药		
	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
黄连中药根碱(mg/mL)	3.12~12.50	6.25	12.50	1.56~6.25 ^a	3.12 ^a	6.25 ^a
头孢哌酮/舒巴坦(μg/mL)	56~128	128	128	16~32 ^a	32 ^a	32 ^a

注:与单独用药比较,^a*P*<0.05。

2.2 单独及联合用药的 MIC 分布情况 单独用药时,随着药物浓度的升高,广泛耐药鲍曼不动杆菌在使用黄连中药根碱、阿米卡星后的阳性菌株比例先升后降,使用头孢哌酮/舒巴坦后阳性菌株比例持续升高。黄连中药根碱与阿米卡星,黄连中药根碱与头孢哌酮/舒巴坦联合用药后,阳性菌株比例总体上随着药物浓度升高而降低。见表 4、5。

表 4 黄连中药根碱、阿米卡星单独及联合用药的 MIC 与阳性菌株分布

药物	MIC 分布	用药情况[n(%)]	
	浓度	单独用药菌株数	联合用药菌株数
黄连中药根碱(mg/mL)	3.12	7(28)	8(32)
	6.50	11(44)	17(68)
	12.50	7(28)	0(0)
阿米卡星(μg/mL)	128	0(0)	13(52)
	256	21(84)	12(48)
	512	4(16)	0(0)

2.3 相同累计抑菌率时单独及联合用药浓度的药物浓度 在累计抑菌率相同时,联合用药的药物浓度较单独用药时低,其中黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦浓度降低最为明显,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 6。

表 5 黄连中药根碱、头孢哌酮/舒巴坦单独及联合用药的 MIC 与阳性菌株分布

药物	MIC 分布	用药情况[n(%)]	
	浓度	单独用药菌株数	联合用药菌株数
黄连中药根碱(mg/mL)	1.56	0(0)	11(44)
	3.12	7(28)	10(40)
	6.50	11(44)	4(16)
头孢哌酮/舒巴坦(μg/mL)	12.50	7(28)	0(0)
	16	0(0)	10(40)
	32	0(0)	15(60)
	64	11(44)	0(0)
	128	14(56)	0(0)

表 6 相同累计抑菌率时黄连中药根碱、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦单独及联合用药的药物浓度

累计抑菌率 (%)	黄连中药根碱(mg/mL)			阿米卡星(μg/mL)		头孢哌酮/舒巴坦(μg/mL)	
	单独用药	与阿米卡星联用	与头孢哌酮/舒巴坦联用	单独用药	与黄连中药根碱联用	单独用药	与黄连中药根碱联用
0	3.12	3.12	1.56 ^a	256	128 ^a	64	16 ^a
20	3.12	3.12	1.56 ^a	256	128 ^a	64	16 ^a
40	6.25	3.12	1.56 ^a	256	128 ^a	64	16 ^a
60	6.25	6.25	3.12 ^a	256	256	128	32 ^a
80	12.50	6.25 ^a	3.12 ^a	256	256	128	32 ^a
100	12.50	6.25 ^a	6.25 ^a	512	256 ^a	128	32 ^a

2.4 联合用药时不同 FIC 指数的占比 黄连中药根碱联合阿米卡星联合用药 FIC 指数为 1.0~<2.0 时

占比为 72%,以无关作用为主;黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦用药 FIC 指数为 0.5~<1.0 时占比

为 72%，以相加作用为主。见表 7。

表 7 黄连中药根碱分别联合阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦用药的不同 FIC 指数占比[n(%)]

联合药物	<0.5	0.5~<1.0	1.0~<2.0	≥2.0
黄连中药根碱联合阿米卡星	0(0)	4(16)	18(72)	3(12)
黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦	6(24)	18(72)	1(4)	0(0)

3 讨 论

鲍曼不动杆菌耐药现象呈逐年上升趋势，其对β-内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物均有一定的耐药性，给临床抗菌治疗带来巨大挑战^[11-12]。对潜在抗菌药物进行的一项关于植物源性物质的活性研究表明，天然植物的活性化合物可能成为未来新药的来源^[13]。一些从草药中提取的活性化合物显示出对鲍曼不动杆菌和其他革兰阴性菌具有潜在活性。有研究报道，从草药提取物中鉴定出的 6 种最活跃的化合物之一为来自黄芩的黄芩苷，几种清热解毒的中草药通过不同的作用机制均具有抗炎和抗菌作用^[14]。鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识建议，耐药鲍曼不动杆菌的治疗主张联合用药^[15]。有研究显示，黄连主要含有多糖、挥发油、有机酸、甾体、萜类、黄酮、香豆素、木脂素、异喹啉类生物碱等多种化学成分，具有抗菌、消炎、抗氧化、降血糖、抗肿瘤、调血脂、抗心律失常等药理活性，其与抗菌药物联合用药已成为新的探索方向^[16]。

帅丽华等^[17]研究显示，黄连提取物与左氧氟沙星联合用药后对大部分耐药菌(90.9%)均表现为协同或相加作用。吴东美等^[18]研究显示，抗菌药物、消毒剂(氯己定)和抗菌中药(黄连)均能诱导细菌产生交叉耐药，细菌对三者的抑菌机制可能相同。本研究结果显示，黄连中药根碱分别联合阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦用药的 MIC 分布浓度较单独用药有所降低，尤其黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦用药的 MIC 分布浓度较单独用药降低最为明显，表明黄连中药根碱与头孢哌酮/舒巴坦联合用药效果较好。在累计抑菌率相同时，联合用药的药物浓度较单独用药时低，其中黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦药物浓度降低最为明显，表明在相对较低浓度时黄连中药根碱与头孢哌酮/舒巴坦可以取得同等的抑菌效果，其可以减轻患者的抗菌药物负担。本研究结果显示，黄连中药根碱联合阿米卡星用药 16%为相加作用，72%为无关作用，12%为拮抗作用，表明黄连中药根碱与阿米卡星对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外联合抑菌作用较弱。而黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦用药 24%为协同作用，72%为相加作用，4%为无关作用，表明黄连中药根碱与头孢哌酮/舒巴坦联合对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外联合抑菌作用较好。有研究显示，双

黄连联合米诺环素和哌拉西林/他唑巴坦对广泛耐药鲍曼不动杆菌多数表现为无关作用和拮抗作用，体外联合抑菌作用较差；而双黄连联合头孢哌酮/舒巴坦的体外抑菌作用较好^[19]。研究还显示，头孢哌酮/舒巴坦具有明显的抗菌活性^[20]。以上研究均都与本研究结果相一致，机制可能与干扰细菌核酸、蛋白等组分合成、抑制细菌的外排泵等因素有关。

综上所述，黄连中药根碱联合头孢哌酮/舒巴坦增强了单独用药(头孢哌酮/舒巴坦)的抑菌效果，通过减少头孢哌酮/舒巴坦的用量可以延缓细菌耐药，其体内抑菌效果及具体耐药机制仍有待进一步深入研究。

参考文献

[1] HARDING C M, HENNON S W, FELDMAN M F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2): 91-102.

[2] BUTLER D A, BIAGI M, TAN X, et al. Multidrug resistant *acinetobacter baumannii*; resistance by any other name would still be hard to treat[J]. Curr Infect Dis Rep, 2019, 21(12): 46-57.

[3] HASHEMIZADEH Z, HOSSEINZADEH Z, AZIMZADEH N, et al. Dissemination pattern of multidrug resistant carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates using pulsed-field gel electrophoresis in southwestern Iran[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13(1): 921-929.

[4] QIAN W, ZHANG J, WANG W, et al. Antimicrobial and antibiofilm activities of paeoniflorin against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(2): 401-413.

[5] WANG Y, LI X, WANG D, et al. In vitro interactions of ambroxol hydrochloride or amlodipine in combination with antibacterial agents against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Lett Appl Microbiol, 2020, 70(3): 189-195.

[6] 叶冰, 翁钦永, 陈影, 等. 多黏菌素 B 治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床分析[J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(6): 405-408.

[7] LENHARD J R, THAMLIKITKUL V, SILVEIRA F P, et al. Polymyxin-resistant, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* is eradicated by a triple combination of agents that lack individual activity[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(5): 1415-1420.

[8] 马新, 郑晶晶, 张杰, 等. 替加环素分别联合血必净与头孢哌酮舒巴坦治疗耐碳青霉烯泛耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效及安全性比较[J]. 河北医学, 2018, 24(11): 1857-1862.

[9] CHAI F N, ZHANG J, XIANG H M, et al. Protective effect of Coptisine from *Rhizoma Coptidis* on LPS/D-Gal N-induced acute liver failure in mice through up-regulating expression of miR-122 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98(1): 180-190.

- Mol Med Rep, 2019, 20(5):4551-4557.
- [5] YANG Q, SUN J, MA Y, et al. LncRNA DLX6-AS1 promotes laryngeal squamous cell carcinoma growth and invasion through regulating miR-376c [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(11):7009-7017.
 - [6] ZHANG L, CAO Y, KOU X, et al. Long non-coding RNA HCG11 suppresses the growth of glioma by cooperating with the miR-4425/MTA3 axis [J]. J Gene Med, 2019, 21(4):e3074.
 - [7] ZHANG Y, ZHANG P, WAN X, et al. Downregulation of long non-coding RNA HCG11 predicts a poor prognosis in prostate cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83(6):936-941.
 - [8] CHEN Y, HE J, SU C, et al. LINC00461 affects the survival of patients with renal cell carcinoma by acting as a competing endogenous RNA for microRNA942 [J]. Oncol Rep, 2019, 42(5):1924-1934.
 - [9] SHI J, ZHANG D, ZHONG Z, et al. lncRNA ROR promotes the progression of renal cell carcinoma through the miR206/VEGF axis [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4):3782-3792.
 - [10] XUE S, WANG S, LI J, et al. LncRNA NBAT1 suppresses cell proliferation and migration via miR-346/GSK-3beta axis in renal carcinoma [J]. IUBMB Life, 2019, 71(11):1720-1728.
 - [11] MU Z, DONG D, WEI N, et al. Silencing of lncRNA AFAP1-AS1 inhibits cell growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma [J]. Oncol Res, 2019, 27(6):653-661.
 - [12] SU Y, LU J, CHEN X, et al. Long non-coding RNA HOT-TIP affects renal cell carcinoma progression by regulating autophagy via the PI3K/Akt/Atg13 signaling pathway [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(3):573-588.
 - [13] CHEN Y, BAO C, ZHANG X, et al. Long non-coding RNA HCG11 modulates glioma progression through co-operating with miR-496/CPEB3 axis [J]. Cell Prolif, 2019, 52(5):e12615.
 - [14] SHI X, ZHANG W, NIAN X, et al. The previously uncharacterized lncRNA APP promotes prostate cancer progression by acting as a competing endogenous RNA [J]. Int J Cancer, 2020, 146(2):475-486.
 - [15] SHUAI F, WANG B, DONG S. miR-522-3p promotes tumorigenesis in human colorectal cancer via targeting bloom syndrome protein [J]. Oncol Res, 2018, 26(7):1113-1121.
 - [16] CHEN R, LIN J, YAN W, et al. miR-522-3p promotes osteosarcoma cell growth by regulating glucose uptake and GLUT1 expression [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:9053-9058.
 - [17] YAN H, QIU C, SUN W, et al. Yap regulates gastric cancer survival and migration via SIRT1/Mfn2/mitophagy [J]. Oncol Rep, 2018, 39(4):1671-1681.
 - [18] AHN S Y, LI C, ZHANG X, et al. Mitofusin-2 expression is implicated in cervical cancer pathogenesis [J]. Anticancer Res, 2018, 38(6):3419-3426.
 - [19] YI S, CUI C, HUANG X, et al. MFN2 silencing promotes neural differentiation of embryonic stem cells via the Akt signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2):1051-1064.

(收稿日期:2020-09-11 修回日期:2020-12-27)

(上接第 1083 页)

- [10] DU H, TANG B, CAO S R, et al. Discrimination of the species and authenticity of Rhizoma Coptidis based on stable isotope and multielement fingerprinting and multivariate statistical analysis [J]. Anal Bioanal Chem, 2019, 411(13):2827-2837.
- [11] GKENTZI D, TSINTONI A, CHRISTOPOULOU I, et al. Extensively-drug resistant Acinetobacter baumannii bacteremia in neonates; effective treatment with the combination of colistin and ampicillin/sulbactam [J]. J Chemother, 2020, 32(2):103-106.
- [12] LIN S Y, HUANG Z H, CHEN H C, et al. Multidrug-resistance Acinetobacter baumannii pneumonia in a rheumatoid arthritis patient receiving tumor necrosis factor inhibitor [J]. Medicine, 2018, 97(33):e11730.
- [13] LIU Q, ZHU L, CHENG C, et al. Natural active compounds from plant food and Chinese herbal medicine for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(34):5136-5162.
- [14] LI L, LIU M, HE L M, et al. Baicalin relieves TNF- α evoked injury in human aortic endothelial cells by up-regulation of miR-145 [J]. Phytother Res, 2020, 34(4):836-845.
- [15] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中国医药科学, 2012, 92(2):76-85.
- [16] 汪群红, 何贤君, 胡敏, 等. 黄连和葛根联合抗糖尿病的药效学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3):676-679.
- [17] 帅丽华, 姜登钊, 刘怀, 等. 黄连-左氧氟沙星联合用药对多重耐药大肠埃希菌的体外抗菌活性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(5):418-420.
- [18] 吴东美, 陆若辰, 陈钰泉, 等. 黄连、氯己定与抗菌药物介导的细菌交叉耐药 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(13):1250-1255.
- [19] 马冬梅, 陶庆春, 齐宏伟. 广泛耐药鲍曼不动杆菌的体外联合抑菌分析 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(25):148-151.
- [20] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(20):4919-4927.

(收稿日期:2020-09-26 修回日期:2021-01-06)