

# 中医药对耐药菌的认知理论与研究

吴彩军<sup>1,2</sup> 刘艺<sup>1</sup> 晏军<sup>2</sup> 刘清泉<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院急诊科 100700; <sup>2</sup>北京中医药大学脓毒症研究所 100700; <sup>3</sup>首都医科大学附属北京中医医院 100010

通信作者: 晏军, Email: dzmyyj@126.com; 刘清泉, Email: liuqingquan2003@126.com

基金项目: 东直门医院特殊人才引进科研启动专项 (2018RC01)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.08.003

自 1928 年抗生素被发现以来,一直在感染性疾病的治疗中起到关键作用,但是随着人类和动物卫生领域的滥用,抗生素耐药性 (antimicrobial resistance, AMR) 愈发严重,目前已成为世界范围内的公共卫生问题。如何逆转细菌耐药性的产生,阻止耐药菌的传播,已引起全世界的广泛关注。世卫组织提出多项举措意在健全世界范围内的耐药菌监测体系、指导研发方向<sup>[1-2]</sup>, 欧盟、美国及英国均发起倡议设立基金,鼓励新抗菌药物的研发,我国也制定了《遏制细菌耐药国家行动计划 (2016-2020 年)》<sup>[3-4]</sup>。但是新型抗生素研发周期长、投资高、回报低,往往上市数年就会出现耐药问题,迫使研究者转换思路,希望从更多的角度探索 AMR 的应对办法。中医药强调整体辨证、扶正驱邪,着重综合调理,除直接杀灭细菌外,还通过增强机体免疫力,以正抗邪,达到阴平阳秘的健康状态,几千年来为感染性疾病的治疗做出了不可磨灭的贡献。因此,如何证明并开发中医药应对耐药菌感染的巨大潜力,得到了研究者的广泛关注,目前关于中医药治疗耐药菌感染的研究主要集中在呼吸系统疾病,本文将对此领域研究成果做一综述。

## 1 我国细菌耐药性现状

据报道耐药菌株检出率仍居高不下,尤其是革兰阴性菌的耐药问题日益突出,给临床抗感染治疗带来严峻挑战。被广泛关注的耐药菌主要有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs) 革兰阴性杆菌。

在我国,根据 CHINET 中国细菌耐药性监测报道<sup>[5]</sup>, 2017 年 1 ~ 12 月 34 所医院中 MASA 及

MRCNS 的平均检出率分别为 35.3%、80.3%,近 5 年相对稳定。粪肠球菌对万古霉素耐药率为 0.1%,远低于屎肠球菌的 1.4%,与欧美报道相符。肠杆菌科对替加环素、阿米卡星及碳青霉烯类耐药率较低,为 1.5% ~ 9.8%,但对其他常用  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药率均大于 10%。其中肺炎克雷伯菌较为特殊,对亚胺培南和美罗培南的耐药率由 2005 年的 3.0%、2.9% 上升到 20.9%、24.8%,升高幅度高达 8 倍,与 2016 年全国细菌耐药监测网 (CARSS) 报告<sup>[6]</sup>的近年耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药率呈上升趋势相符合。铜绿假单胞杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 23.6%、20.9%,最不容忽视的是鲍曼不动杆菌,除对多黏菌素 B 和替加环素耐药率较低外,对其余常用抗生素耐药性检出率均在 40% 以上,对亚胺培南和美罗培南耐药率高达 66.7% 和 69.3%。

## 2 细菌耐药性产生及传播机制

细菌耐药是生物进化的结果,是细菌适应环境的自我保护,但是因为抗生素的滥用和使用不规范,细菌的耐药性越来越严重,其耐药机制也千变万化,主要有:(1) 耐药基因转移 细菌通过整合子、转座子等可移动的遗传单位获得外源性的耐药基因,整合到 RNA 上进行转录,获得耐药,成为多重耐药菌 (MDR) 迅速传播的原因。(2) 抗菌药物靶位改变 细菌通过改变靶位使药物不能与之结合,如青霉素结合蛋白 (PBP) 参与细菌细胞壁肽聚糖合成, $\beta$ -内酰胺类抗生素与之结合可以干扰细胞壁生成,PBP 改变后与  $\beta$ -内酰胺类抗生素结合力降低从而产生耐药。(3) 产生灭活酶 如常见的各种  $\beta$ -内酰胺酶,包括超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs)、金属  $\beta$ -内酰胺酶 (MBLS)、AmpC 酶,这些酶类由质粒介

导或染色体突变产生,可在细菌间水平转移或垂直传播,形成多重耐药。(4)膜通透性下降 细胞通过改变外膜蛋白,使通透性下降,阻碍抗生素进入细胞内膜靶位,无法发挥抗菌作用。如铜绿假单胞菌(PA)膜特异性孔蛋白 OprD 是亚胺培南进入细菌的唯一特异性通道,它的突变或缺失会引起 PA 对碳青霉烯类抗生素的耐药性。(5)主动外排系统过度表达细菌生物膜上的特异性蛋白,可以将进入细胞的抗生素主动排出细胞外,使药物浓度低于 MIC。(6)生物被膜的形成 生物被膜由细菌主动形成,保护自己不被抗生素穿透,是细菌的自我保护机制<sup>[7-8]</sup>。

### 3 耐药菌感染与中医理论

耐药菌产生的感染性疾病在传统中医药学中并无确切定义,应归属于外感、热病、伤寒、温病领域,以八纲辨证、六经传变、卫气营血等学说为理论基础。当代中医结合耐药菌感染临床特点,对其进行了病因病机及证候的演绎,理论众多,但归纳起来基本为正虚邪实,痰、热、湿、瘀互结,导致疾病缠绵难愈。

#### 3.1 中医病因病机

中医认为感染性疾病的发生发展是正邪交争的过程<sup>[9]</sup>，“邪之所凑，其气必虚”“正气存内，邪不可干”，虚实夹杂在疾病的发展过程中最为常见。这一理论得到了临床观察试验的证实，姚卫海教授等在一项针对耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者临床发病特点与中医证候的相关性研究中得出，183 例患者中虚实夹杂证最多，占 54.64%，单纯实证占 33.88%，单纯虚证占 11.48%<sup>[10]</sup>。另一项针对耐药铜绿假单胞杆菌的观察试验中也得到了类似结果<sup>[11]</sup>。

姜良铎教授认为有内伤基础的外感疾病在临床中有很大比例，因此提出以调求平，即通过调节正邪来使人体达到阴平阳秘的平衡和谐状态。他认为人体正常运转的核心是各种因素的平衡，只重驱邪易克伐正气，一味扶正又使邪气留恋，因此治疗外感疾病时要时时固护正气，扶正与驱邪两者兼备，令人体微生态环境进入自稳的调解状态，更有利于人体健康<sup>[12]</sup>。李中良也认为多重耐药菌肺炎的内在基础条件是正气亏虚，在他看来，此病应归属于风湿肺热病范畴，传变次序为卫气营血，当肺脾肾三脏亏虚，水液运化失常，此时感受外邪，初步出现肺卫热病，如果失治则外邪入里化热，炼液生痰，出现气分热盛、痰热壅肺，至热毒侵入营血分，热

与血搏，此时痰热瘀互结，病情危重<sup>[13]</sup>。同意痰热瘀互结为多重耐药菌肺炎的最终病理产物的还有林朝亮<sup>[14]</sup>，他认为 ICU 老年患者多气血亏虚，脏腑功能失调，卫外不固，感染多为正虚邪实、虚实夹杂之证，病因病机是正气虚损、痰热蕴肺、痰瘀互结，在此基础上，提出该病的基本治则为早期突出清热解毒、宣肺化痰、通腑行气，后期注重益气养阴、标本兼顾，活血化瘀法应贯穿全程。何丽丽、王成祥<sup>[15]</sup>认为痰热壅肺才是老年耐药性肺炎的基本病机，应以清热化痰、扶正解毒为基本治则。也有研究者从《温病条辨》中“热病未有不耗阴者”总结出耐药性肺炎的基本病机为气阴亏损，治疗以益气养阴为首要<sup>[16]</sup>。

伏邪发病，病势汹涌，病情胶着，缠绵难愈，与耐药菌感染特点相似，许多研究者认为这是中医与西医的交叉结合点。伏邪学说最早出现在《黄帝内经·素问》中，清代刘吉人对其进一步阐释：“感六淫而不即病，过后方发者总谓之曰伏邪；已发者而治不得法，病情隐伏，亦谓之曰伏邪；有初感治不得法，正气内伤，邪气内陷，暂时假愈，后仍复作者，亦谓之伏邪；有已发治愈，而未能尽除病根，遗邪内伏后又复发，亦谓之伏邪”。刘清泉教授<sup>[17]</sup>认为这一学说与人体感染耐药菌的途径相似，人本身感染的细菌即为耐药菌是过后方发之伏邪，抗生素的不合理应用导致细菌产生耐药性为治不得法之伏邪，抗生素筛选出耐药菌为假愈或已愈复发之伏邪。他还认为伏邪理论强调的是正邪两方面，正邪斗争的结果决定了疾病的发生发展，耐药菌感染者多为老年人、慢性患者或免疫力低下的人，因此提出耐药菌感染的核心病机是正气不足，邪毒内伏，治疗时应益气扶正，透邪外出<sup>[18]</sup>。齐文生教授也认为耐药菌感染属于中医学“伏邪”致病的范畴，感染性疾病发病初期滥用抗生素或苦寒伤正的中药易导致邪气潜伏，用伏邪理论来解释耐药菌感染，深刻认识导致邪气潜伏的原因，对临床有警示作用<sup>[19]</sup>。

#### 3.2 中医证候研究

徐红日等<sup>[20]</sup>对 212 例感染耐药菌肺炎的老年患者进行中医证候演变规律及转归进行观察，分为邪在肺卫、痰热壅肺、肺胃热盛、热闭心包、气阴两虚、邪陷正脱证，得出入院时的证候类型以痰热壅肺证为多见，占 66.4%，提示入院时气分证仍占多数，至入院 14 d，气阴两虚证成为主要的证候类

型,与痰热之邪耗伤气阴有关,热闭心包证亦常见,与老年人体质弱,病邪容易逆传心包有关,预后差。姚卫海教授将耐药鲍曼不动杆菌肺炎按照中医理论进行证候分析,将虚证分为气虚证、阴虚证、阳虚证、血虚证,将实证分为痰证、血瘀证、火热证、水饮证、气滞证,其中虚证以气虚、阴虚多见,实证以痰证、火热证、血瘀证较为常见<sup>[10]</sup>。在较早的一篇研究中<sup>[21]</sup>,杨秀捷等观察 ICU 中感染耐药铜绿假单胞杆菌肺炎患者 73 例,将其分为阳虚、痰瘀互阻、气滞血瘀、痰热郁阻、气滞血瘀、血虚热郁、血虚气滞、阴虚热郁证,其中以阴虚热郁 21 例 (28.77%)、气虚痰阻 16 例 (21.92%)、痰热郁阻 12 例 (16.44%) 为临床最多见。

## 4 中药抗耐药菌试验研究现状

### 4.1 复方制剂

4.1.1 清肺化痰法 “肺为水之上源”、“肺为贮痰之器”,外邪袭肺,易导致肺气不宣,不能正常宣发肃降,通调水道功能失常不能布津,津聚成痰,此时如受热邪,煎熬津液,则痰多难咯,病情反复。有临床研究证实,痰热壅肺为耐药菌肺炎最常见的中医证型<sup>[20]</sup>,因此有研究者基于清肺化痰法,拟定肺感方治疗耐药菌肺炎,药物组成有黄芩、大黄、浙贝母、鱼腥草等,并通过体外抑菌实验进一步证明肺感方对抗生素有选择性协同或相加作用,可明显减低抗生素的 MIC 值<sup>[22]</sup>。

4.1.2 燥湿化痰法 “脾为生痰之源”,脾气亏虚则津液生成运化失常,湿邪内蕴,此时如感受外邪,内外相合,痰液阻塞肺窍,故咳嗽、咯痰,湿性重着,病势缠绵难愈。黄富贵等以涤痰汤加减治疗反复多重耐药菌肺炎患者,方中半夏、橘红、竹茹、胆南星燥湿化痰治标,茯苓健脾燥湿治本,枳实破痰利膈,石菖蒲开通心窍,全方标本兼治,治愈率较单独应用抗生素的对照组明显偏高<sup>[23]</sup>。

4.1.3 清热解毒法 20 世纪 70 年代,我国就已经开展运用清热解毒法治疗感染性疾病的研究,并不断深入,大量的实验证实,其作用机制主要有直接杀菌、抗炎性反应、抗内毒素、增强免疫功能。有研究将清热解毒法运用于抗耐药菌的研究中,发现张仲景的经典方剂三黄泻心汤(大黄、黄连、黄芩),对 MRSA 有抑制作用<sup>[24]</sup>。

4.1.4 活血化瘀法 肺朝百脉,主治节,感受外邪后,肺气不利,痰浊停聚,血行不畅,则瘀血内生。

林玉洁等认为老年人正气亏虚,多种宿疾缠身,久病入络,耐药菌致病力强,作用于老年人易导致瘀血更加顽固,引起肺络闭郁不通,因此治疗时要早用活血化瘀法,可以提高疗效,达到截邪深入、防微杜渐的目的,并通过临床试验证明,应用活血化瘀法治疗老年人耐药性肺炎比单纯应用抗生素效果更佳<sup>[25]</sup>。

4.1.5 扶正透邪法 孔令博、刘清泉等以伏邪理论为基础,总结出扶正透邪方(后更名为芪归银方),由黄芪 60 g、当归 15 g、金银花 15 g、青蒿 10 g、虎杖 10 g 为组成,重用黄芪益气温阳扶正,用清透之品青蒿,而非通气理气之品,是取青蒿“引骨中之火,行于肌表”之意,使深伏之邪热从里而出。在该方体外干预多重耐药铜绿假单胞菌(MDRPA)的试验研究中发现<sup>[26]</sup>,该方提取物及纯化组分中的皂苷有较好的体外杀菌作用,通过对大鼠用该方提取物灌胃得到含药血清,发现 2 倍和 8 倍等效剂量提取物含药血清的体外抑菌情况较好,还得出该方提取物、皂苷和含药血清菌液转种后的 MDR-PA 对头孢哌酮舒巴坦钠的耐药性转为中介。在芪归银方治疗 MDRPA 的另一项动物实验中,发现该方提取物的药物血清可以显著降低头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦钠及亚胺培南西司他丁钠的 MIC 及 MBC 值。提示芪归银方含药血清可以作为抗生素的“增敏剂”,从而减少抗生素的用量及使用时间<sup>[27]</sup>。

### 4.2 单药与单体

近年来,研究者对大量单药进行了筛选,发现了许多单药和单体有着抗耐药菌作用。台湾研究学者从常用清热解毒药中筛选出半枝莲提取物具有很强的抗泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB),抗菌效果优于多黏菌素,在 XDRAB 肺炎小鼠模型中,半枝莲提取物可以明显减少小鼠肺中细菌负荷,根据病理学检查,口服半枝莲提取物治疗组的血管周围、支气管周围及肺泡炎症的分辨率更高<sup>[28]</sup>。Schmidt 等<sup>[29]</sup>通过试验证实甘草酸能够提高 VRE 对庆大霉素的敏感性,降低庆大霉素的 MIC,且与甘草酸浓度呈正相关,即甘草酸浓度越高,越能降低庆大霉素的 MIC。潘杰等<sup>[30]</sup>通过体外抑菌实验发现黄芩、黄连、大黄、黄柏、汉防己以及鱼腥草具有较强的抑菌活性,而且可以在一定程度逆转耐药菌对抗生素的敏感性。彭苑霞等在实验中发现大黄花体外抑菌效果显著,丁香抑菌谱较广,丁香酚可以抑制 AB,大黄素可以抑制 MRSA 的生长并影响可溶性

蛋白的表达<sup>[31]</sup>。据报道,体外实验中具有抑制耐药菌活性的中药还有金银花、连翘、大青叶、蟾酥等。

### 4.3 中药注射液

4.3.1 双黄连 双黄连注射液由金银花、连翘、黄芩三味中药组成,具有清热解毒的功效,马冬梅在体外抑菌实验中观察到双黄连粉剂能够提高 XDRAB 对头孢哌酮舒巴坦钠的敏感性,但是双黄连与哌拉西林他唑巴坦、米诺环素联用均不能起到协同增效的作用<sup>[32]</sup>。双黄连、清开灵联用可以增强头孢哌酮舒巴坦钠对耐大肠埃希菌的抑制作用,减轻大鼠全身炎症反应,延长存活天数<sup>[33]</sup>。

4.3.2 痰热清 痰热清注射液由金银花、连翘、黄芩、熊胆粉、山羊角组成,可清热解毒化痰,用于风温肺热病痰热阻肺证。有研究证实痰热清能够降低万古霉素对 MRSA 的 MIC、防突变浓度 (MPC)、选择指数 (SI),提示痰热清可能防止 MRSA 富集,但具体起效机制不清<sup>[34]</sup>。也有研究者将痰热清与丹参注射液连用,体外抑菌优于单用抗生素。

4.3.3 热毒宁 热毒宁注射液主要成分为金银花、青蒿、栀子,疏风散热,常用于外感导致的高热。在面对 XDRAB 时,热毒宁联合头孢哌酮舒巴坦钠可以将单独应用头孢哌酮舒巴坦钠的 MIC 值由 128、64、32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  分别降至 2、4、8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,显著提高 XDRAB 菌株对头孢哌酮舒巴坦钠的敏感性<sup>[35]</sup>。

## 5 中药抑制耐药菌作用机制研究现状

### 5.1 破坏细胞壁、增加胞膜通透性

栾耀芳等将连翘、双花、淡豆豉、牛蒡子等组成复方银翘散,发现该组方对产 ESBLs 大肠埃希菌、MRSA 有很强的抑菌作用,电镜下药物作用后的 MRSA 细胞壁缺损,超微结构被破坏,提示其作用机制可能与破坏细胞壁有关。产 ESBLs 的大肠埃希菌则出现胞体膨大、形态不规则,超微结构破坏更为严重,胞膜与胞质分离,细胞质内含物大量流失甚至成空泡,说明细菌不仅细胞壁破坏,细胞膜通透性亦发生改变,导致酶类和代谢产物逸出导致细菌死亡,但方中具体成分尚不清晰<sup>[36]</sup>。双黄连能够通过增加细胞膜的通透性,提高柔红霉素在多重耐药大肠埃希菌内的蓄积水平<sup>[37]</sup>。

### 5.2 影响耐药基因表达

产 ESBLs 的大肠埃希菌携带多种耐药基因,在细胞间水平及上下传播,造成细菌耐药的流行,实验证实蟾酥能够抑制产 ESBLs 的大肠埃希菌耐

药基因片段的转录,从而逆转细菌耐药性,但对 XDRAB 氨基糖甙类耐药基因抑制转录效果不佳<sup>[38-39]</sup>。认玲玲等也通过实验证实中药复方能够影响大肠埃希菌耐药基因 AcrA-mRNA 表达的水平<sup>[40]</sup>。

### 5.3 阻止质粒转移

耐药质粒可通过接合、转化等方式在相同和不同菌种之间传递,造成细菌耐药性的传播。黄连、射干、大黄提取液处理过 XDRAB 后均能造成耐药质粒的丢失,从而恢复 XDRAB 的药物敏感性,在该项试验中,黄芩提取液也能够逆转 XDRAB 耐药性,但不能引起质粒的消失<sup>[41]</sup>。相反另一项试验证实黄芩苷能够消除部分 XDRAB 的耐药质粒,在低浓度范围内,质粒消除率与黄芩苷浓度呈剂量依赖性,在高浓度范围内,消除率基本不变,与浓度不再相关,推测可能是因为黄芩苷对质粒的消除作用受到质粒种类的影响<sup>[42]</sup>。

### 5.4 降低灭活酶活性

高洁、刘清泉等<sup>[43]</sup>通过实验证明芪归银方的含药血清能够促使耐亚胺培南铜绿假单胞菌株对亚胺培南的敏感性在一定程度上得到恢复,同时测定铜绿假单胞菌的  $\beta$ -内酰胺酶水解速率,得到含药血清组低于空白对照血清组,提示芪归银方对  $\beta$ -内酰胺酶的抑制作用是该方的作用机制之一。据报道,双黄连联合清开灵能够抑制产 ESBLs 大肠埃希菌  $\beta$ -内酰胺酶的活性,同时也可消除其耐药质粒<sup>[44]</sup>。

### 5.5 抑制外排泵表达

外排泵过度表达是 MDR 产生的重要原因之一,因此外排泵抑制剂 (EPI) 的研发对 MDR 可能是有效的。近年来外国已经开发了很多 EPI,但是由于它们的体内毒性和不良反应,到现在还没有应用于临床<sup>[45]</sup>。阿魏是常用中药之一,安全无毒,可化癥散痞,消积,杀虫,主治癥瘕痞块,肉食积滞,疟疾、痢疾。刘涛等从阿魏中分离出两种新的抗菌倍半萜,可以抑制 MRSA 的外排泵,为安全 EPI 的研发提供新思路<sup>[46]</sup>。

### 5.6 抑制生物被膜形成

张彩萍等<sup>[47]</sup>通过观察 MRSA 生物被膜形成前后双黄连及万古霉素的 MIC,发现随着生物膜的形成,两者的 MIC 值均明显升高,证明生物被膜是导致 MRSA 耐药性产生的原因之一。同时发现双黄连联合万古霉素能明显抑制 MRSA 生物膜的形成,提高抗菌能力,其机制可能与藻酸盐含量有关。穿心莲、栀子、连翘、乌梅、地榆、金银花、黄芩

等单药均能影响铜绿假单胞菌的生物膜形成<sup>[48]</sup>。

### 5.7 调节机体免疫功能

孔令博等通过观察芪归银方对 MDRPA 感染大鼠血清 IL-1 $\beta$  水平的影响, 得出该方能够在炎症反应早期增强促炎递质的释放, 有利于积极清除细菌及毒素, 随后调节促炎递质迅速下降, 维持正常炎性水平, 同时芪归银方还可以适度下调 MDRPA 感染大鼠的淋巴细胞增殖能力, 避免刺激太过出现炎性瀑布反应, 体现了“阴平阳秘”“以平为期”的中医理论<sup>[49-50]</sup>。

## 6 中医防治耐药菌面临的机遇与挑战

WHO2014 年提出人类正在进入后抗生素时代, AMR 成为全球性公共卫生问题, 尽管世界各国研究者都在致力于新药的开发, 但近 30 年来只有  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂得到了临床应用, 远远不及耐药菌的产生速度。抗生素作用环节单一, 靶点效应明确, 细菌作为一个完整的个体, 必然会调动一切应对机制抵抗抗生素, 认识到这点后, 越来越多的研究者开始把新药研究由单靶点、单部位转向多靶点、多部位。

中医在与感染性疾病斗争的漫长历史中形成了多种辨证论治体系, 积累了丰富的临床经验及大量方药, 在感染性疾病的救治中发挥了重要作用。尽管有大量的试验证实中药复方或单药单体有较强的抑菌作用, 但中药在体内的抗菌作用机制很难通过体外抑菌实验解释。如果能够证明中药可以多靶点多部位起效, 既可以直接杀灭耐药菌, 又可以通过调节机体内环境而发挥抑菌作用, 就能够为新药的研发提供思路, 为全人类的健康做出贡献。但目前国内对此研究尚不深入, 大多停留在体外实验阶段, 缺乏客观、统一的中医辨证诊断和疗效评价标准, 制约了中医药应对耐药菌感染的发展。因此结合人体内环境深入研究中药具体作用机制和规范中医药疗效评价指标, 对研究者仍是一项艰巨的挑战。

### 参 考 文 献

[1] Antibiotic resistance[R/OL].017-2-5.ttp://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance.  
[2] WHO,FAO,OIE.Global Framework for Development & Stewardship to Combat Antimicrobial Resistance[R/OL].2017-8. http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/UpdatedRoadmap-Global-Framework-for-Development-Stewardship-to-combatAMR\_2017\_11\_03.pdf?ua=1.

[3] Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? [J].Yale J Biol Med.2017 Mar29;90(1):135-145.  
[4] 刘跃华, 韩萌, 朱留宝, 等. 英国对抗生素耐药性问题的国家治理战略及启示 [J]. 卫生经济研究, 2018(8): 49-52.  
[5] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(03):241-251.  
[6] 全国细菌耐药监测网. 2016 年全国细菌耐药监测报告 [R].2016-11-14. http:// www.carss.cn/Sys/res/file/201712/20171219155821\_6736\_8119b193b5c348e4a7644e483d513496\_2016 年耐药监测报告简要版修改版网站发布 .pdf.  
[7] 侯芳, 吕媛. 不容忽视的细菌耐药 [J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(03):203-206.  
[8] Nguyen D, Joshi-Datar A, Lepine F,etal. Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria[J]. Science. 2011,334(6058):982-986.  
[9] 张俊华, 张伯礼. 感染性疾病的挑战与中医药替代研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1415-1417. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.2017.0036.  
[10] 姚卫海, 曹迎, 洪燕英, 等. 耐药鲍曼不动杆菌肺炎临床发病特点和中医证候相关性研究 [J]. 北京中医药, 2013, 32(2): 83-86.  
[11] 杨秀捷, 张晨, 齐文升, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性分析及其中医证候特点 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 808-811. DOI:10.3969/j.issn.1673-1727.2007.11.022.  
[12] 姜良铎, 焦扬, 王蕾. 从毒论理, 从通论治, 以调求平 [J]. 中 医 杂 志, 2006, 47(3): 169-171. DOI:10.3321/j.issn:1001-1668.2006.03.003.  
[13] 李中良. 多重耐药菌所致呼吸系统感染的中医证候群研究进展 [A]. 中国中西医结合学会. 第一次全国中西医结合检验医学学术会议暨中国中西医结合学会检验医学专业委员会成立大会论文汇编 [C]. 中国中西医结合学会, 2014:3.  
[14] 林朝亮, 朱红林, 成向进, 等. ICU 老年多重耐药菌肺炎中医辨治思路探讨 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(11): 926-928. DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2017.11.004.  
[15] 徐丽丽, 王成祥. 中医药治疗老年铜绿假单胞菌肺炎思路探讨 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(10): 978-979. DOI:10.3969/j.issn.1003-5699.2012.10.003.  
[16] 颜田赅, 刘宝山, 马融. 益气养阴法在泛耐药菌肺炎治疗中的应用 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(4): 139-140.  
[17] 刘清泉, 孙宏源, 高洁, 等. 耐药菌感染中医病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. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2010.17.146  
[18] 刘清泉, 孔令博, 高洁, 等. 扶正透邪法干预多重耐药菌株感染的理论及实验研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(9): 773-774.  
[19] 赵进喜, 赵岩松, 贾海忠, 等. 伏邪病因, 源于医疗实际; 理论创新, 服务现代临床 [J]. 环球中医药, 2017, 10(12): 1468-1471. DOI:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.12.012.  
[20] 徐红日, 王兰, 王成祥, 等. 常见 4 种耐药菌感染所致老年肺炎的证候演变规律与转归 [J]. 现代中医临床, 2014, 21(4): 1-6. DOI:10.3969/j.issn.2095-6606.2014.04.001.  
[21] 杨秀捷, 张晨, 齐文升, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性

- 分析及其中医证候特点 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 808-811. DOI:10.3969/j.issn.1673-1727.2007.11.022.
- [22] 农云凤, 蒋霞, 梁宏洁, 等. 肺感方对肺部多重耐药菌体外抑菌作用的研究 [J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(1): 65-67.
- [23] 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): 145-145, 146. DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2015.03.077.
- [24] 王钰雄, 刘伟伟, 李雪萍, 等. 三黄泻心汤体外抑制耐药金黄色葡萄球菌活性测定 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(4): 500-501.
- [25] 林玉洁, 徐红日, 王成祥, 等. 活血化瘀中药对老年耐药细菌性肺炎细胞因子的影响 [J]. 当代医学, 2011, 17(25): 11-12.
- [25] 林玉洁, 徐红日, 王成祥, 等. 活血化瘀中药对老年耐药细菌性肺炎细胞因子的影响 [J]. 当代医学, 2011, 17(25): 11-12. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2011.25.006.
- [26] 孔令博, 刘清泉, 吴珺, 等. 扶正透邪方体外干预多重耐药铜绿假单胞菌研究 [J]. 环球中医药, 2012, 5(2): 81-84. DOI:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.02.001.
- [27] 孔令博, 刘清泉, 杨琦, 等. 芪归银方对抗生素体外抑制多重耐药铜绿假单胞菌作用的影响 [J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 288-290, 295. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.007.
- [28] Tsai CC, Lin CS, Hsu CR, et al. Using the Chinese herb *Scutellaria barbata* against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: in vitro and in vivo studies [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18: 96. DOI:10.1186/s12906-018-2151-7.
- [29] Schmidt S, Heymann K, Melzig M, et al. Glycyrrhizic acid decreases gentamicin-resistance in vancomycin-resistant enterococci [J]. Planta Med, 2016, 82(18): 1540-1545. DOI:10.1055/s-0042-114781.
- [30] 潘杰, 苗霞, 刘启波, 等. 12 种中药配方颗粒体外逆转临床常见细菌耐药性分析 [J]. 检验医学, 2016, 31(6): 503-508. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2016.06.013.
- [31] 彭苑霞, 刘晓强, 温羚玲, 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] 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.
- [33] 何明, 张永生, 陶庆春, 等. 双黄连、清开灵联合头孢哌酮/舒巴坦对耐药大肠埃希菌协同作用的动物实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 477-480, 10001.
- [34] 陈洋, 张文平, 佑航标, 等. 痰热清联用万古霉素降低对 MRSA 的防耐药突变浓度的体外研究 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(9): 156-158. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2016.09.115.
- [35] 李新, 陈化禹, 杨桂芳, 等. 热毒宁与头孢哌酮钠/舒巴坦钠对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外抑菌作用 [J]. 山东医药, 2015, 55(34): 92-93. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2015.34.041.
- [36] 栾耀芳, 孔祥山, 吴斌, 等. 复方银翘散对五种常见耐药菌的体外敏感性研究 [J]. 山东医药, 2011, 51(43): 66-67. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2011.43.036.
- [37] 吴峥嵘, 何明, 王彤, 等. 双黄连粉针剂对多重耐药大肠埃希菌体内药物蓄积水平的影响 [J]. 现代中医临床, 2014, 21(4): 9-12. DOI:10.3969/j.issn.2095-6606.2014.04.003.
- [38] 余道军, 徐叶艳. 蟾酥逆转大肠埃希菌耐药性的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(5): 1033-1035. DOI:10.13193/j.archtcm.2010.05.139.yudj.058.
- [39] 王晓磊, 余道军, 侯晓丽. 蟾酥逆转多重耐药鲍曼不动杆菌氨基糖苷类耐药研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(10): 957-960. DOI:10.3969/j.issn.1005-4561.2016.10.031.
- [40] 任玲玲, 鞠玉琳, 平家奇, 等. 中药复方制剂对大肠埃希菌多重耐药基因 *AcrA*-mRNA 表达水平的影响 [J]. 湖北农业科学, 2010, 49(2): 257-259. DOI:10.3969/j.issn.0439-8114.2010.02.001.
- [41] 王洁, 朱俊豪, 张斌, 等. 能逆转细菌耐药性的中药的筛选 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(21): 1892-1896. [知网]
- [42] 汪东海, 陈敏, 姜志强, 等. 黄芩苷消除鲍曼不动杆菌耐药质粒的实验研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(5): 400-404. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2012.05.009.
- [43] 高洁, 刘清泉, 田金洲, 等. 芪归银方对耐药亚胺培南铜绿假单胞菌耐药作用的影响 [J]. 中医杂志, 2012, 53(16): 1408-1411. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2012.16.025.
- [44] 何明, 吴峥嵘, 李渊, 等. 双黄连、清开灵对耐药大肠埃希菌 R 质粒及  $\beta$ -内酰胺酶的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 105-108.
- [45] Spengler G, Kincses A, Gajdács M, et al. New roads leading to old destinations: efflux pumps as targets to reverse multidrug resistance in bacteria [J]. Molecules, 2017, 22(3): 468. DOI:10.3390/molecules22030468.
- [46] Liu T, Wang SY, Xu LL, et al. ChemInform abstract: sesquiterpenoids with anti-MDR staphylococcus aureus activities from *ferula feruloides*. [J]. ChemInform, 2015, 46(36): no. DOI:10.1002/chin.201536229.
- [47] 张彩萍, 谢家祺, 濮娜, 等. 双黄连联合万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物被膜抑制作用的研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(7): 1-3.
- [48] 王强, 赵淑慧, 高瑛, 等. 中药对常见耐药菌生物被膜影响的研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23(12): 109-112. DOI:10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.12.036.
- [49] 孔令博, 郭玉红, 付跃峰, 等. 芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠血清 IL-1 $\beta$  水平的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 1966-1969.
- [50] 孔令博, 刘清泉, 王兰, 等. 芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠淋巴细胞增殖的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1585-1587, 1599. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2013.18.024.

(收稿日期: 2019-04-13)

(本文编辑: 何小军)