

# 中药逆转鲍曼不动杆菌耐药性研究进展

高婷<sup>1,2\*</sup>, 伊茂礼<sup>3</sup>, 赵泉<sup>2#</sup>, 张会苑<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>烟台大学药学院, 山东 烟台

<sup>2</sup>烟台毓璜顶医院药学部, 山东 烟台

<sup>3</sup>烟台毓璜顶医院检验中心, 山东 烟台

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月13日

## 摘要

耐药鲍曼不动杆菌感染是备受关注的临床问题, 目前可供选择的敏感抗菌药物品种有限, 且新型抗菌药物的研发难以满足临床迫切需求。中药凭借其药源广、多靶点的独特优势被广泛应用于抗感染治疗, 在协同抗菌及逆转细菌耐药性方面表现出较好的发展潜力。文章总结了鲍曼不动杆菌常见耐药机制, 从单味中药、中药单体、中药颗粒及中药复方制剂等不同中药制剂的角度综述中药逆转鲍曼不动杆菌耐药性的研究进展, 重点阐述了部分中药在逆转细菌耐药性方面的确切疗效及作用机制并且分析了当前研究的局限性和未来探索的要点, 以期耐药细菌感染的相关研究及临床治疗提供新的思路及理论依据。

## 关键词

鲍曼不动杆菌感染, 中药, 耐药性逆转, 作用机制, 研究进展

# Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Reversing the Drug Resistance of *Acinetobacter baumannii*

Ting Gao<sup>1,2\*</sup>, Maoli Yi<sup>3</sup>, Quan Zhao<sup>2#</sup>, Huiyuan Zhang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Yantai University, Yantai Shandong

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

<sup>3</sup>Laboratory Center of Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

The infection of drug resistant *Acinetobacter baumannii* is a highly concerned problem in clinical practice. On one hand, there are a limited number of sensitive antimicrobial agents available; on the other hand, the development of new antibacterial drugs is difficult to meet the urgent clinical need. Thanks to its unique advantages of extensive resources and multiple acting targets, traditional Chinese medicine has been widely used in the field of anti-infective treatment. It shows outstanding development potential in the synergistic antibacterial therapy and the reversal of bacterial resistance. This paper summarizes the common mechanisms of drug resistance in *Acinetobacter baumannii*, and reviews the research progress of reversing drug resistance in *Acinetobacter baumannii* by traditional Chinese medicine (TCM) from the perspective of single TCM, TCM monomer, TCM granule as well as TCM compound preparation. In addition, this paper focuses on elaborating on the reliable efficacies with explicit mechanisms of some traditional Chinese medicines in reversing bacterial resistance, and then it analyzes the limitations of current researches with the key points in future exploration. This study is expected to provide new ideas and theoretical basis for the researches and clinical treatments of the infection related to drug-resistant bacterial.

## Keywords

*Acinetobacter baumannii* Infection, Traditional Chinese Medicine, Reversal of Drug Resistance, Mechanism, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来,随着人口老龄化、器官移植和重症监护等先进诊疗技术的发展、广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛应用,细菌感染和耐药问题愈加严重,对患者的住院时间、生存率以及医疗成本产生了极其不良的影响[1]。鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)是医院常见的机会致病菌,具有强大的获得耐药性和克隆传播能力,多重耐药、广泛耐药和全耐药 AB 表现出了世界性流行趋势[2],已成为全球范围重点关注的临床问题之一。研究领域致力于开发新型抗菌药物对抗细菌耐药问题[3] [4];但是开发新型药物成本高达数亿美元、耗时可长达数十年,且开发一种新型抗菌药物的失败率高达 95%,相关研究成果难以满足临床迫切需要[5]。临床诊疗指南[6]提出不同作用机制抗菌药物联合应用治疗多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)引起的感染,该方案已在临床应用中取得了优异的疗效;但是目前可供选择的敏感药物品种有限,临床药物治疗被动且局限。若能够通过“老药新用”挖掘具有逆转 AB 耐药性作用的经典非抗菌药物,将极大地解决耐药菌株的产生和抗菌药物短缺等严峻问题。

中药是我国国粹,药源广泛,被应用于抗感染治疗的历史由来已久,具有多成分、多靶点、多通路以及价格低廉、可避免耐药性产生等优点,国内外研究[7] [8]已发现部分中药与抗菌药物联用表现出了协同或相加作用,为治疗耐药 AB 感染提供了新的出路。本文就鲍曼不动杆菌的耐药机制及近年来不同中

药制剂逆转 AB 耐药性的研究进行阐述与讨论, 为日后进一步开发中药制剂解决临床耐药 AB 感染的难题提供参考。

## 2. 鲍曼不动杆菌常见耐药机制

鲍曼不动杆菌是非糖发酵的需氧革兰氏阴性菌, 目前国内外对其耐药机制的研究报道主要包括抗菌药物灭活酶的产生、外排泵过表达、膜渗透性缺陷、靶点修饰以及生物被膜形成等[9]。

### 2.1. 抗菌药物灭活酶

细菌产生灭活酶如  $\beta$ -内酰胺酶或氨基糖苷修饰酶是细菌耐药的主要机制之一。 $\beta$ -内酰胺酶按照序列同源性可以分为 A 类超广谱  $\beta$ -内酰胺酶、B 类金属酶、C 类头孢菌素酶和 D 类苯唑西林酶[10], 这四类酶在耐药 AB 中均可能存在, 可以在不同程度上水解  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物。氨基糖苷修饰酶可分为乙酰转移酶、腺苷酸转移酶和磷酸转移酶, 在氨基糖苷类抗菌药物跨膜转运时, 乙酰转移酶依赖于乙酰辅酶 A 修饰抗菌药物中的氨基靶向乙酰化, 磷酸转移酶依赖于三磷酸腺苷催化抗菌药物中的羟基磷酸化来降低氨基糖苷类抗菌药物与细菌核糖体亚基的结合亲和力, 而腺苷酸转移酶则是依赖镁转移单磷酸核苷到抗菌药物分子上的羟基基团降低氨基糖苷类抗菌药物的抗菌活性[11]。

### 2.2. 外排泵过表达

外排泵是细胞膜表面的一类转运蛋白, 可将细菌胞内发挥作用的抗菌药物泵出胞外、降低药物在靶位的浓度而介导细菌产生耐药性。迄今为止发现的外排泵中耐药结节细胞分化(resistance-nodulation-cell division, RND)超家族外排泵与革兰氏阴性菌的多重耐药性密切相关, 有研究[12]发现, RND 超家族中 AdeABC 外排泵过度表达是 AB 对碳青霉烯类和头孢菌素类药物耐药的重要原因。

### 2.3. 膜渗透性缺陷

部分抗菌药物具有细胞内作用靶位, 耐药细菌能够通过降低细胞膜的通透性限制抗菌药物向胞内的渗透。多项研究[13][14]证明细菌细胞膜表面孔蛋白的缺失与细菌对碳青霉烯类药物以及氨基糖苷、磷霉素等药物的耐药性密切相关。

### 2.4. 靶点修饰

抗菌药物作用靶点改变是细菌产生耐药性的重要机制, 主要表现为酶靶标修饰。例如喹诺酮类药物主要通过作用于细菌 DNA 复制过程中的 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 发挥抗菌作用, AB 可以通过编码回旋酶和拓扑异构酶 IV 的 *gyrA*、*gyrB* 和 *parC* 基因发生突变从而对喹诺酮类药物产生耐药性[15]。

### 2.5. 生物被膜形成

生物被膜是一种被细菌胞外基质包裹的群落, 由大量细菌组成, 细菌表面附属物、配体及保护结构共同参与生物被膜的形成与维持, 是细菌抵御外来攻击的防线[16]。

以上耐药机制可以单独或同时存在于 AB 中, 致使细菌对不同类别抗菌药物产生耐药性; 中药制剂可以通过克服上述耐药机制逆转 AB 耐药性。

## 3. 不同中药制剂逆转 AB 耐药性的研究进展

### 3.1. 单味中药

单味中药具有多种活性成分, 作用靶点丰富。侯晓丽教授课题组[17][18]通过体外实验评估蟾酥联合

氨基糖苷类药物及 $\beta$ -内酰胺类药物对MDRAB的抗菌疗效,联合实验显示出良好的协同作用;该研究进一步验证了螯酥对氨基糖苷类药物耐药鲍曼不动杆菌的逆转机制可能与抑制乙酰转移酶基因aac(6')-6和aac(6')-I的表达有关,对 $\beta$ -内酰胺类药物耐药鲍曼不动杆菌的逆转机制与抑制OXA-23、OXA-24基因的表达相关。Chong Liu [19]等人采用棋盘稀释法测定了茺蒿提取物与5种抗菌药物(左氧氟沙星、亚胺培南、头孢他啶、四环素、硫酸粘菌素)的联合抗菌活性,结果表明茺蒿提取物与抗菌药物(特别是亚胺培南和头孢他啶)具有协同抑菌作用并且5种抗菌药物与中药联用后对AB的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)显著下降,提示茺蒿提取物具有逆转AB耐药性的药理活性。此外,王洁[20]等人应用纸片扩散法药敏试验研究射干、黄连、黄芩和大黄对AB耐药性的影响,发现四种单味中药可以在不同程度上逆转受试菌对环丙沙星的耐药性,其耐药逆转率分别达到4.2%、2.8%、6.9%、6.9%。

### 3.2. 中药单体

中药单体是从单味中药中提取的单一有效成分。李娟[21]等人筛选了53株对14种常用抗菌药物耐药率为34%~100%的AB,观察加入白花丹醌前后不同抗菌药物MIC值的变化,并以具有阻断外排泵作用的羰基氰化氯苯胺作为对照评估白花丹醌的耐药增敏作用,结果显示,白花丹醌对氯霉素、庆大霉素、诺氟沙星、阿米卡星表现出不同程度的外排抑制作用,以氯霉素最佳,证明白花丹醌可以通过抑制外排泵的表达逆转AB耐药性。汪东海[22]等人在黄芩苷处理前后应用碱裂解法检测了16株对庆大霉素和环丙沙星全耐药AB的质粒并采用琼脂稀释法测定药物的MIC,研究结果表明经黄芩苷处理消除特定质粒后的菌株恢复了对庆大霉素与环丙沙星的敏感性,证实了黄芩苷在逆转AB耐药性方面具有良好的活性。Mahmoud M. Sherif [23]研究了肉桂酸与没食子酸对AB耐药性的逆转作用,通过结晶紫染色法和电子扫描显微镜法考察细菌生物被膜的形成能力并利用聚合酶链反应检测了AB耐药表型的遗传基础,研究发现这两种中药单体均可以显著抑制AB生物被膜的形成能力,抑制程度与分离菌株的表型-基因型相关。

### 3.3. 中药颗粒

中药颗粒剂是将中药研磨、提取、浓缩后制成的颗粒状或球状制剂,便于保存和临床应用。目前已有大量文献研究了不同中药颗粒剂对AB的抑菌作用,但对于其逆转AB耐药性的研究较少。谭俊青[24]考察了8种中药颗粒(五倍子、黄连、黄芩、薄荷、连翘、乌梅、五味子及大黄)对头孢哌酮舒巴坦耐药AB的抗菌活性,在体外实验中,五倍子、黄连和黄芩与头孢哌酮舒巴坦的联合抑菌指数 $<0.5$ ,显示出良好的协同抗菌活性;在体内实验中,五倍子与抗菌药物联合用药组小鼠的感染指标显著低于头孢哌酮舒巴坦单药组,从体内、外的角度证实了五倍子等中药颗粒逆转AB耐药性的药理作用。潘杰[25]等人应用改良纸片扩散法研究了12种中药颗粒对6种临床多重耐药菌耐药性的逆转作用,其中经黄连、大黄以及鱼腥草干预后的MDRAB表现出对利奈唑胺的敏感性增加;需要注意的是,根据美国临床和实验室标准协会(Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI)颁布的《抗微生物药物敏感性试验执行标准》,非糖发酵革兰阴性菌对利奈唑胺存在天然耐药,因此该研究结论的临床意义有待进一步评估。

### 3.4. 中药复方制剂

中药复方制剂由两味或两味以上的中药组成,是中药方剂中的重要组成部分。其化学成分复杂,药理作用呈现多靶点、多层次的特点,因此针对中药复方制剂药理作用的研究具有很大挑战。通过查阅文献,尚未发现单独应用某种中药复方制剂治疗MDRAB感染的相关研究,但是在亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦及替加环素等抗菌药物治疗基础上,加用中药复方制剂显示出了良好的联合抑菌效果[26] [27]。王洁[20]等人研究了二黄汤1(黄芩+大黄)、二黄汤2(黄连+大黄)、三黄汤(黄芩+黄连+大黄)对AB

耐药性的影响,其对环丙沙星的耐药逆转率(发生耐药逆转的细菌株数/检测细菌总株数)分别达到11.1%、2.8%、11.1%;在此基础上,以原AB的质粒图谱为对照,与耐药逆转后的菌株进行比对并计算质粒变化相关度(质粒缺失细菌株数/耐药逆转细菌株数),结果显示二黄汤1的质粒变化相关度可达75%,证明该中药对细菌耐药性的逆转作用与质粒缺失相关。付玲[28]等学者对慢性阻塞性肺疾病急性加重期MDRAB感染的患者应用清肺生脉汤进行干预,研究发现经过干预的患者下呼吸道分泌物中细菌含量明显减少,其临床疗效显著优于单一的抗菌药物治疗组。综上,中药复方制剂在体外和临床试验中表现出了一定的抑菌有效性、安全性以及逆转细菌耐药性的功能,但是具体的配伍还需进一步优化,其作用机制有待深入研究。

综上,表1从不同制剂的角度分类整理了近年来常见中药逆转AB耐药性的作用机制,主要通过影响细菌细胞膜通透性、降低细菌水解酶的活性、减少生物被膜形成以及抑制耐药基因或外排泵的表达逆转AB的耐药性。

**Table 1.** Mechanisms of Chinese medicine in reversing the drug resistance of *Acinetobacter baumannii*

**表 1.** 中药逆转鲍曼不动杆菌耐药性的作用机制

剂型	中药	增敏抗菌药物	作用机制	文献
单味中药	蟾酥	硫酸阿米卡星、庆大霉素、奈替米星	抑制氨基糖苷修饰酶基因 aac(6')-6 和 aac(6')-I 等的表达	[17]
	蟾酥	头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶、替加环素、亚胺培南西司他丁钠	抑制 $\beta$ -内酰胺酶 OXA-23、OXA-24 基因的表达	[18]
	茺蒿	左氧氟沙星、亚胺培南、头孢他啶、四环素、硫酸粘菌素	破坏细菌细胞壁 增加细胞膜通透性	[19]
中药单体	没食子酸	多西环素、亚胺培南	下调生物被膜形成基因(bap, csuE, ompA)	[7]
	肉桂酸	粘菌素、亚胺培南、阿米卡星、多西环素	胞膜渗透性增强	[7]
	白花丹醌	舒巴坦	抑制外排泵过表达	[21]
	盐酸小檗碱	亚胺培南西司他丁钠、氨曲南、头孢他啶、哌拉西林他唑巴坦	抑制 $\beta$ -内酰胺酶基因、氨基糖苷酶基因、外排泵基因生成;诱导外膜蛋白基因 CarO 的突变	[29]
中药颗粒剂	黄芩苷	氨曲南、亚胺培南西司他丁钠、哌拉西林他唑巴坦		
	五倍子、黄连、黄芩、薄荷、乌梅、连翘、五味子、大黄	头孢哌酮舒巴坦	-	[24] [30]
中药复方制剂	黄连、大黄、鱼腥草	利奈唑胺	-	[25]
	二黄汤(黄芩 + 大黄)	环丙沙星	质粒条带丢失	[20]
热毒宁注射液(金银花、青蒿、栀子等)	头孢哌酮舒巴坦	-	[31]	

注释:“-”代表文献中未提及。

#### 4. 讨论

近年来,因鲍曼不动杆菌耐药性而导致的患者住院时间延长、医院获得性感染率提高及医疗成本负担加重的问题愈加严重,在目前抗菌药物品种局限的背景下,寻求逆转AB耐药性的新型药物和解决方

法是十分必要的。中药药源广泛,大量研究证实部分中药对 AB 具有明确的抗菌活性且能够增加传统抗菌药物对 MDRAB 的敏感性。单味中药(蟾酥、茛蒿等)、中药单体(黄芩苷、盐酸小檗碱、肉桂酸等)、中药颗粒剂(黄连、大黄等)以及复方制剂(二黄汤等)等多种中药制剂已被验证可以通过影响细菌胞膜通透性、降低水解酶的活性、减少生物被膜形成以及抑制耐药基因或外排泵的表达等途径逆转 AB 的耐药性。结合中药多成分、多靶点、价格低廉等诸多优点,中药制剂在治疗 MDRAB 感染的领域具有广泛的应用前景和临床价值。

虽然中药在逆转 AB 耐药性方面取得了一定的研究成果,但当前研究仍存在一些不足:1) 多种中药已被证实具有逆转 AB 耐药性的趋势,但仅有少数药物的作用机制得到揭示,中药逆转细菌耐药性的作用机制仍有待进一步的探索。2) 迄今为止,对中药逆转 AB 耐药性的研究多局限于体外,动物试验及临床试验缺乏,药物的安全性及有效性数据不足,相关问题是限制中医药发展的重要瓶颈。3) 部分研究重点关注中药逆转细菌耐药性的作用效果,未充分考虑细菌天然耐药特点及临床应用现状,研究结果虽证实了中药可以有效降低抗菌药物 MIC,但两种药物起效剂量远超临床常用量,不具备临床转化价值。4) 中药制剂临床应用需遵循配伍原则,来源于中医临床实践的复方制剂更能够体现“理法方药”的合理性,大量研究未斟酌中药制剂的配伍适宜性及患者用药依从性。

综上,基于传统中医药法则及临床应用实践,从体内外角度系统评估中药逆转鲍曼不动杆菌耐药性的作用机制、临床疗效以及用药安全性将进一步推动其应用于解决临床耐药细菌感染的难题,并为制定规范化、现代化的中药用药规范提供重要依据,更好地促进中药传承精华、守正创新,对推动我国中医药文化高质量发展具有重要意义。

## 基金项目

科技基础资源调查专项(2019FY101205)。

## 参考文献

- [1] Murray, C.J., Ikuta, K.S., Sharara, F., *et al.* (2022) Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *Lancet*, **399**, 629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- [2] Mestrovic, T., Aguilar, G.R., Swetschinski, L.R., *et al.* (2022) The Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in the Who European Region in 2019: A Cross-Country Systematic Analysis. *Lancet Public Health*, **7**, E897-E913. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)
- [3] Wang, Z., Koirala, B., Hernandez, Y., *et al.* (2022) A Naturally Inspired Antibiotic to Target Multidrug-Resistant Pathogens. *Nature*, **601**, 606-611. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04264-x>
- [4] Escolà-Vergé, L., Los-Arcos, I. and Almirante, B. (2020) New Antibiotics for the Treatment of Infections by Multidrug-Resistant Microorganisms. *Medicina Clínica*, **154**, 351-357. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2019.11.005>
- [5] Årdal, C., Balasegaram, M., Laxminarayan, R., *et al.* (2020) Antibiotic Development—Economic, Regulatory and Societal Challenges. *Nature Reviews Microbiology*, **18**, 267-274. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0293-3>
- [6] Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., *et al.* (2022) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guidelines for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli (Endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clinical Microbiology and Infection*, **28**, 521-547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>
- [7] Abdelaziz, N.A., Elkhatib, W.F., Sherif, M.M., *et al.* (2022) *In Silico* Docking, Resistance Modulation and Biofilm Gene Expression in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* via Cinnamic and Gallic Acids. *Antibiotics*, **11**, Article No. 870. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070870>
- [8] 张怡敏. 十种常用中药单味、复方制剂对多重耐药鲍曼不动杆菌——体外抑菌作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2016.
- [9] Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z.D. and Tragiannidis, A. (2021) *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*, **10**, Article No. 373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
- [10] Jeon, J.H., Lee, J.H., Lee, J.J., *et al.* (2015) Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapene-

- mases Conferring Antibiotic Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 9654-9692. <https://doi.org/10.3390/ijms16059654>
- [11] De Oliveira, D.M.P., Forde, B.M., Kidd, T.J., *et al.* (2020) Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, **33**, e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
- [12] Abdi, S.N., Ghotaslou, R., Ganbarov, K., *et al.* (2020) *Acinetobacter baumannii* Efflux Pumps and Antibiotic Resistance. *Infection and Drug Resistance*, **13**, 423-434. <https://doi.org/10.2147/IDR.S228089>
- [13] Moubareck, C.A. and Halat, D.H. (2020) Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics*, **9**, Article No. 29. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030119>
- [14] Harding, C.M., Hennon, S.W. and Feldman, M.F. (2018) Uncovering the Mechanisms of *Acinetobacter baumannii* Virulence. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 91-102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>
- [15] Gallagher, P. and Baker, S. (2020) Developing New Therapeutic Approaches for Treating Infections Caused by Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*: *Acinetobacter baumannii* Therapeutics. *Journal of Infection*, **81**, 857-861. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.016>
- [16] Kaushik, V., Tiwari, M., Joshi, R. and Tiwari, V. (2022) Therapeutic Strategies against Potential Antibiofilm Targets of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Cellular Physiology*, **237**, 2045-2063. <https://doi.org/10.1002/jcp.30683>
- [17] 王晓磊. 蟾酥与氨基糖苷类抗菌药物联合抗多重耐药鲍曼不动杆菌的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [18] 卢珍. 蟾酥联合 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物抗多重耐药鲍曼不动杆菌的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [19] Liu, C., Huang, H., Zhou, Q., *et al.* (2019) Antibacterial and Antibiotic Synergistic Activities of the Extract from *Pithecellobium chypearia* against Clinically Important Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *European Journal of Integrative Medicine*, **32**, Article ID: 100999. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.100999>
- [20] 王洁, 朱俊豪, 张斌, 等. 能逆转细菌耐药性的中药的筛选[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(21): 1892-1896.
- [21] 李娟, 李小宁, 钟正灵, 等. 中药单体白花丹醌对鲍曼不动杆菌的耐药逆转作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(2): 155-159.
- [22] 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.
- [23] Sherif, M.M., Elkhatib, W.F., Khalaf, W.S., Elleboudy, N.S. and Abdelaziz, N.A. (2021) Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Biofilms: Evaluation of Phenotypic-Genotypic Association and Susceptibility to Cinnamic and Gallic Acids. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 716627. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.716627>
- [24] 谭俊青, 李蔼文, 王康椿, 等. 头孢哌酮-舒巴坦联合中药对泛耐药鲍曼不动杆菌抗菌活性的研究[J]. 检验医学, 2016, 31(5): 350-354.
- [25] 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.
- [26] 许成勇, 谢伟鑫, 吴春洪, 等. 米诺环素等联合用药并配合中药麻黄升麻汤加减治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(10): 1079-1082.
- [27] 薛艳红. 中药肺炎合剂与西药联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1076-1078.
- [28] 付玲, 邬海桥, 杨娟, 等. 清肺生脉汤对 AECOPD 多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床疗效观察[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(1): 120-125.
- [29] 张晓玲. 中西药组合对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抑菌活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 济南大学, 2014.
- [30] 李晓君, 邓超, 谭俊青, 等. 黄连等五种中药颗粒剂对鲍曼不动杆菌生物膜耐药性及相关基因的作用分析[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(2): 313-317.
- [31] 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.