

蛇葡萄素与8种抗生素联用的体外抗铜绿假单胞菌作用研究[△]

谢俊杰^{1,2*}, 阮兆娟², 左国营^{2#}(1.六安市中医院药剂科, 安徽六安 237000; 2.成都军区昆明总医院药学部, 昆明 650032)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0021-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.05

摘要 目的:研究蛇葡萄素与8种抗生素联用的体外抗铜绿假单胞菌作用。方法:采用棋盘式微量稀释法测定蛇葡萄素分别与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟8种抗生素联用对铜绿假单胞菌(PA)标准菌株ATCC27853和7株临床分离菌株PA135、PA216、PA276、PA281、PA291、PA314、PA319的最小抑菌浓度(MIC),以分级抑菌浓度指数(FICI)评价其联用效果;并以临床分离菌株PA319为目的菌株,设置正常对照组、蛇葡萄素单用组、抗生素单用组以及二者联用组,以联用时蛇葡萄素与抗生素的MIC为作用浓度,计数作用0、4、8、12、24 h的菌落数,绘制时间-杀菌曲线。结果:针对上述8株菌株,蛇葡萄素单用的MIC为128~256 mg/L,分别与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟联用时FICI≤1的分别有8、8、7、6、4、4、6、6株。在时间-杀菌曲线中,与抗生素单用比较,蛇葡萄素分别与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟联用后菌落数的下降幅度分别为2.65、2.30、0.42、0.47、0.53、1.19、1.74、1.04 lgCFU/mL。结论:蛇葡萄素与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦联用时对铜绿假单胞菌的抗菌效果更好。

关键词 蛇葡萄素;铜绿假单胞菌;临床分离菌株;抗菌作用

Study on Antimicrobial Activity of Ampelopsin Combined with 8 Kinds of Antibiotic against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro

XIE Junjie^{1,2}, RUAN Zhaojuan², ZUO Guoying²(1.Dept. of Pharmacy, Liuan Hospital of TCM, Anhui Liuan 237000, China; 2.Dept. of Pharmacy, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming 650032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the antimicrobial activity of ampelopsin combined with 8 kinds of antibiotic against *Pseudomonas aeruginosa* (PA) in vitro. METHODS: Chessboard trace dilution method was used to determine minimum inhibitory concentration (MIC) of ampelopsin combined with ceftriaxone, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefoperazone, ciprofloxacin, amikacin, piperacillin and cefepime to PA strain ATCC27853 and 7 isolated strains PA135, PA216, PA276, PA281, PA291, PA314 and PA319. Fractional inhibitory concentration index (FICI) was used to evaluate its effects of drug combination. Clinically isolated strain PA319 were taken as target strain and then divided into normal control group, ampelopsin alone group, antibiotics alone group and ampelopsin + antibiotic combination group. Using MIC of ampelopsin and antibiotics during drug combination as active concentration, the number of colonies cultured for 0, 4, 8, 12 and 24 h was counted, and the time-sterilization curve was drawn. RESULTS: For above 8 kinds of strains, MIC of ampelopsin alone was 128-256 mg/L; FICI of ampelopsin combined with ceftriaxone, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefoperazone, ciprofloxacin, amikacin, piperacillin and cefepime to 8, 8, 7, 6, 4, 4, 6 and 6 strains were equal to or lower than 1, respectively. In time-antibacterial curve, compared with antibiotics alone, the number of colonies decreased by 2.65, 2.30, 0.42, 0.47, 0.53, 1.19, 1.74, 1.04 lgCFU/mL respectively after ampelopsin combined with ceftriaxone, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefoperazone, ciprofloxacin, amikacin, piperacillin and cefepime. CONCLUSIONS: Ampelopsin combined with ceftriaxone and cefoperazone/sulbactam show better antibacterial effect on PA.

KEYWORDS Ampelopsin; *Pseudomonas aeruginosa*; Clinically isolated strain; Antibacterial effect

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173504)

* 硕士研究生。研究方向:中草药抗耐药菌活性成分。E-mail: xjj7294@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:植物活性成分和天然药物开发。E-mail: zuoguoying@263.com

蛇葡萄素(Ampelopsin)又叫二氢杨梅素、白藜素、福建茶素,存在于东北蛇葡萄的浆果、显齿蛇葡萄以及大叶蛇葡萄中。蛇葡萄素具有广泛的药理作用,刘海红^[1]研究表明,蛇葡萄素对酒精性肝损伤具有较好的预防和治疗效果;覃潇等^[2]通过急性血瘀模型和实验性全脑缺

血再灌注损伤模型以及耳廓微循环实验发现蛇葡萄素具有明显的活血化瘀作用。此外还有研究发现,蛇葡萄素具有止咳祛痰、抗氧化、抗肿瘤以及降血糖和血脂的作用^[3-6]。笔者在前期对粗糠柴(*Mallotus philippensis*)中抗菌活性物质的研究中,首次分离得到蛇葡萄素,并发现蛇葡萄素对铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)和金黄色葡萄球菌均具有较好的体外抗菌作用,但就蛇葡萄素与抗生素联用是否能协同增强体外抗铜绿假单胞菌作用目前尚不明确。因此,本文研究了蛇葡萄素分别与临床常用的8种抗生素(头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟)联用对铜绿假单胞菌标准菌株和临床分离菌株的抗菌作用,以期为临床抗铜绿假单胞菌的治疗提供参考。

1 材料

1.1 药品与试剂

蛇葡萄素(从粗糠柴中提取分离得到,由中国科学院昆明植物研究所提供氢谱和碳谱数据,鉴定为蛇葡萄素,纯度:95%);注射用盐酸头孢吡肟(齐鲁制药有限公司,批号:4030038A1,规格:1 g/支);注射用头孢曲松(上海罗氏制药有限公司,批号:SH6019,规格:0.25 g/支);注射用哌拉西林(江苏海宏制药有限公司,批号:160217,规格:4.5 g/支);注射用头孢哌酮/舒巴坦(辉瑞制药有限公司,批号:L86032,规格:1.0 g/支);乳酸环丙沙星氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:S16022307,规格:0.2 g/100 mL);注射用头孢哌酮(珠海联邦制药股份有限公司,批号:50400801,规格:1 g/支);注射用哌拉西林/他唑巴坦(惠氏制药有限公司,批号:J35757,规格:4.5 g/支);硫酸阿米卡星注射液(江苏吴中医药集团有限公司,批号:16090321-2,规格:0.2 g/2 mL);二甲基亚砜(天津化学试剂有限公司,批号:20160105,分析纯)。

1.2 菌株

PA标准菌株:ATCC27853,来源于中国科学院微生物菌种保藏中心。临床分离菌株:PA135、PA216、PA276、PA281、PA291、PA314、PA319,均从成都军区昆明总医院临床重症呼吸系统患者的痰液标本中分离得到。

1.3 培养基

M-H (Mueller-Hinton)琼脂培养基和M-H肉汤培养基(杭州天河微生物试剂有限公司,批号:20160407、20160314)。

2 方法

2.1 菌悬液的配制

于试验前1 d挑取保存的8种菌株,接种在普通琼脂平板上,并在(35±2)℃的恒温培养箱中培养18~24 h,用无菌生理盐水配制成 1.5×10^8 CFU/mL菌悬液备用。

2.2 药液的配制

2.2.1 蛇葡萄素 蛇葡萄素以助溶剂二甲基亚砜溶解,配制成质量浓度为4 096 μg/mL的贮备液,置于-20℃保存备用,使用时以M-H肉汤培养基稀释成1 024、512、256、128、64、32、16 μg/mL二倍比系列起始浓度。

2.2.2 头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦 头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦以二甲基亚砜溶解,配制成质量浓度为1 024 μg/mL的贮备液,置于-20℃保存备用,使用时以M-H肉汤培养基稀释成128、64、32、16、8、4、2、1 μg/mL二倍比系列起始浓度。

2.2.3 头孢曲松、头孢吡肟 头孢曲松、头孢吡肟以二甲基亚砜溶解,配制成质量浓度为2 048 μg/mL的贮备液,置于-20℃保存备用,使用时以M-H肉汤培养基稀释成256、128、64、32、16、8、4、2 μg/mL二倍比系列起始浓度。

2.2.4 哌拉西林、头孢哌酮 哌拉西林、头孢哌酮以二甲基亚砜溶解,配制成质量浓度为1 024 μg/mL的贮备液,置于-20℃保存备用,使用时以M-H肉汤培养基稀释成256、128、64、32、16、8、4、2 μg/mL二倍比系列起始浓度。

2.2.5 阿米卡星 阿米卡星用无菌生理盐水稀释制成质量浓度为2 mg/mL的贮备液,置于-20℃保存备用,使用时以M-H肉汤培养基稀释成128、64、32、16、8、4、2、1 μg/mL二倍比系列起始浓度。

2.2.6 环丙沙星 环丙沙星使用时,直接用M-H肉汤培养基稀释其注射液原液(2 mg/mL)制成128、64、32、16、8、4、2、1 μg/mL二倍比系列起始浓度。

2.3 分级抑菌浓度指数测定

采用棋盘式微量稀释法测定蛇葡萄素分别与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟8种抗生素联用时的最小抑菌浓度(MIC),计算分级抑菌浓度指数(Fractional inhibitory concentration index, FICI), $FICI = \frac{\text{甲药MIC}_{\text{联合}}}{\text{甲药MIC}_{\text{单用}}} + \frac{\text{乙药MIC}_{\text{联合}}}{\text{乙药MIC}_{\text{单用}}}$,其中甲药代表蛇葡萄素,乙药代表抗生素。 $1 < FICI$,表示两药有无关作用; $0.5 < FICI \leq 1$,表示两药有相加作用; $FICI \leq 0.5$,表示两药有协同作用^[7-8]。

在96孔平底细胞培养板中以二维棋盘的横向(自左向右记为1~8)、纵向(自上向下记为A~H)两个方向分别加入二倍比浓度的两种联用药物。蛇葡萄素横向自左向右加入初始浓度为0、16、32、64、128、256、512、1 024 mg/L的药液50 μL,纵向自下往上递增加入已配制好的二倍比系列起始浓度的抗生素(除H行不加入抗生素外)50 μL,再加入 1.5×10^8 CFU/mL菌悬液100 μL。其中H行中除H1孔外其余各孔只加入了蛇葡萄素药液,用于记录单用蛇葡萄素时的MIC,即甲药MIC_{单用};列1中

除H1孔外其余各孔只加入了抗生素,用于记录单用抗生素时的MIC,即乙药MIC_{单用}。在每块培养板上均设置一个阴性对照孔(加入200 μL M-H肉汤培养基)和一个阳性对照孔(加入100 μL菌悬液和100 μL M-H肉汤培养基)。将培养板放入(35±2)℃的恒温培养箱中孵育24 h,观察每孔中液体浑浊与否,以澄清透明的最小浓度为MIC。

2.4 时间-杀菌曲线验证

以临床分离菌株PA319为目的菌株,设置正常对照组、蛇葡萄素单用组、抗生素单用组以及蛇葡萄素与抗生素联用组,以联用时蛇葡萄素和抗生素的MIC为作用浓度,菌液浓度为 5×10^5 CFU/mL,每组加菌液和药液各2 mL,分别在(35±2)℃环境下孵育0、4、8、12、24 h,对每个时间点进行菌落计数,取其对数值(lgCFU/mL)为纵坐标,孵育时间为横坐标(*t*),绘制时间-杀菌曲线,平行试验3次,取平均值进行作图。如果与抗生素单用组比较,联用组菌落数的下降幅度大于2 lgCFU/mL,则认为二者有协同作用;下降幅度为1~2 lgCFU/mL,则认为二者有相加作用;下降幅度<1 lgCFU/mL,则认为二者的相互作用为无关^[9]。以此评价蛇葡萄素分别与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟8种抗生素联用的抗菌作用。

3 结果

3.1 FICI

结果发现,针对8株菌株,蛇葡萄素分别与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟联用24 h的FICI分别为0.187 5~0.625 0、0.312 5~1.000 0、0.312 5~1.500 0、0.312 5~1.062 5、0.312 5~1.125 0、0.312 5~>1.500 0、0.312 5~>1.500 0、0.312 5~1.500 0。其中,蛇葡萄素与头孢曲松联用后抗菌效果最强,对其中6株菌株呈现出协同作用。蛇葡萄素与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮、环丙沙星、阿米卡星、哌拉西林、头孢吡肟联用的FICI值分别见表1~表8。

表1 蛇葡萄素与头孢曲松联用的FICI值(mg/L)

Tab 1 FICI of ampelopsin combined with ceftriaxone (mg/L)

菌株	头孢曲松		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	8	1	128	32	0.375 0	协同
PA135	128	16	256	128	0.625 0	相加
PA216	128	16	128	64	0.625 0	相加
PA276	16	2	256	64	0.375 0	协同
PA281	16	2	256	64	0.375 0	协同
PA291	64	4	128	32	0.312 5	协同
PA314	128	8	128	16	0.187 5	协同
PA319	128	16	128	16	0.250 0	协同

表2 蛇葡萄素与头孢哌酮/舒巴坦联用的FICI值(mg/L)

Tab 2 FICI of ampelopsin combined with cefoperazone/sulbactam (mg/L)

菌株	头孢哌酮/舒巴坦		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	4	1	128	32	0.500 0	协同
PA135	2	0.5	128	64	0.750 0	相加
PA216	32	4	128	64	0.625 0	相加
PA276	32	16	128	64	1.000 0	相加
PA281	64	32	256	64	0.750 0	相加
PA291	32	8	128	32	0.500 0	协同
PA314	16	8	128	16	0.625 0	相加
PA319	64	16	256	16	0.312 5	协同

表3 蛇葡萄素与哌拉西林/他唑巴坦联用的FICI值(mg/L)

Tab 3 FICI of ampelopsin combined with piperacillin/tazobactam (mg/L)

菌株	哌拉西林/他唑巴坦		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	4	2	128	32	0.750 0	相加
PA135	2	1	128	128	1.500 0	无关
PA216	32	16	256	64	0.750 0	相加
PA276	32	16	128	32	0.750 0	相加
PA281	64	32	256	64	0.750 0	相加
PA291	64	16	256	64	0.500 0	协同
PA314	16	8	128	32	0.750 0	相加
PA319	64	16	256	16	0.312 5	协同

表4 蛇葡萄素与头孢哌酮联用的FICI值(mg/L)

Tab 4 FICI of ampelopsin combined with cefoperazone (mg/L)

菌株	头孢哌酮		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	4	1	128	64	0.750 0	相加
PA135	32	4	256	128	0.625 0	相加
PA216	16	8	128	16	0.625 0	相加
PA276	32	8	256	128	0.750 0	相加
PA281	256	128	256	128	1.000 0	相加
PA291	64	4	128	32	0.312 5	协同
PA314	4	4	256	16	1.062 5	无关
PA319	64	64	256	16	1.062 5	无关

表5 蛇葡萄素与环丙沙星联用的FICI值(mg/L)

Tab 5 FICI of ampelopsin combined with ciprofloxacin (mg/L)

菌株	环丙沙星		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	1	0.5	128	32	0.375 0	协同
PA135	32	0.5	256	128	0.625 0	相加
PA216	4	4	128	16	1.125 0	无关
PA276	8	2	256	128	0.750 0	相加
PA281	8	8	256	16	1.062 5	无关
PA291	64	4	128	32	0.312 5	协同
PA314	0.5	0.5	256	16	1.062 5	无关
PA319	8	8	256	16	1.062 5	无关

表6 蛇葡萄素与阿米卡星联用的FICI值(mg/L)

Tab 6 FICI of ampelopsin combined with amikacin (mg/L)

菌株	阿米卡星		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	1	0.5	128	16	0.625 0	相加
PA135	2	1	256	16	0.562 5	相加
PA216	>32	32	256	128	>1.000 0	无关
PA276	>32	32	256	256	>1.500 0	无关
PA281	1	1	256	16	1.062 5	无关
PA291	64	4	128	32	0.312 5	协同
PA314	0.5	0.5	256	16	1.062 5	无关
PA319	16	8	256	16	0.562 5	相加

表7 蛇葡萄素与哌拉西林联用的FICI值(mg/L)

Tab 7 FICI of ampelopsin combined with piperacillin (mg/L)

菌株	哌拉西林		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	4	2	128	16	0.625 0	相加
PA135	8	4	512	16	0.531 2	相加
PA216	256	32	256	128	0.625 0	相加
PA276	256	64	256	128	0.750 0	相加
PA281	>256	256	128	64	>1.000 0	无关
PA291	64	4	128	32	0.312 5	协同
PA314	16	4	256	16	0.312 5	协同
PA319	>256	256	256	256	>1.500 0	无关

表8 蛇葡萄素与头孢吡肟联用的FICI值(mg/L)

Tab 8 FICI of ampelopsin combined with ceftipime (mg/L)

菌株	头孢吡肟		蛇葡萄素		FICI值	联用效果
	单用MIC	联用MIC	单用MIC	联用MIC		
PA标准	1	0.5	128	16	0.625 0	相加
PA135	1	0.5	256	16	0.562 5	相加
PA216	16	4	128	16	0.375 0	协同
PA276	8	4	256	128	>1.000 0	无关
PA281	16	16	128	64	1.500 0	无关
PA291	64	4	128	32	0.312 5	协同
PA314	4	2	256	16	0.562 5	相加
PA319	>64	64	256	16	0.562 5	相加

3.2 时间-杀菌曲线

与头孢曲松单用组比较,蛇葡萄素与头孢曲松联用组菌落数下降幅度为2.65 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与头孢曲松钠联用呈协同作用。与头孢哌酮/舒巴坦单用组比较,蛇葡萄素与头孢哌酮/舒巴坦联用组菌落数下降幅度为2.3 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与头孢哌酮/舒巴坦联用呈协同作用。与哌拉西林/他唑巴坦单用组比较,蛇葡萄素与哌拉西林/他唑巴坦联用组菌落数下降幅度为0.42 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与哌拉西林/他唑巴坦联用呈无关作用。与头孢哌酮单用组比较,蛇葡萄素与头孢哌酮联用组菌落数下降幅度为0.47 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与头孢哌酮联用呈无关作用。与环丙沙星单用组比较,蛇葡萄素与环丙沙星联用组菌落数下降幅度为0.53 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与环丙沙星联用呈无关作用。

与阿米卡星单用组比较,蛇葡萄素与头孢曲松钠联用组菌落数下降幅度为1.19 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与阿米卡星联用呈相加作用。与哌拉西林单用组比较,蛇葡萄素与哌拉西林联用组菌落数下降幅度为1.74 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与哌拉西林联用呈相加作用。与头孢吡肟单用组比较,蛇葡萄素与头孢吡肟联用组菌落数下降幅度为1.04 lgCFU/mL,即蛇葡萄素与头孢吡肟联用呈相加作用。蛇葡萄素与8种抗生素联用的时间-杀菌曲线见图1。

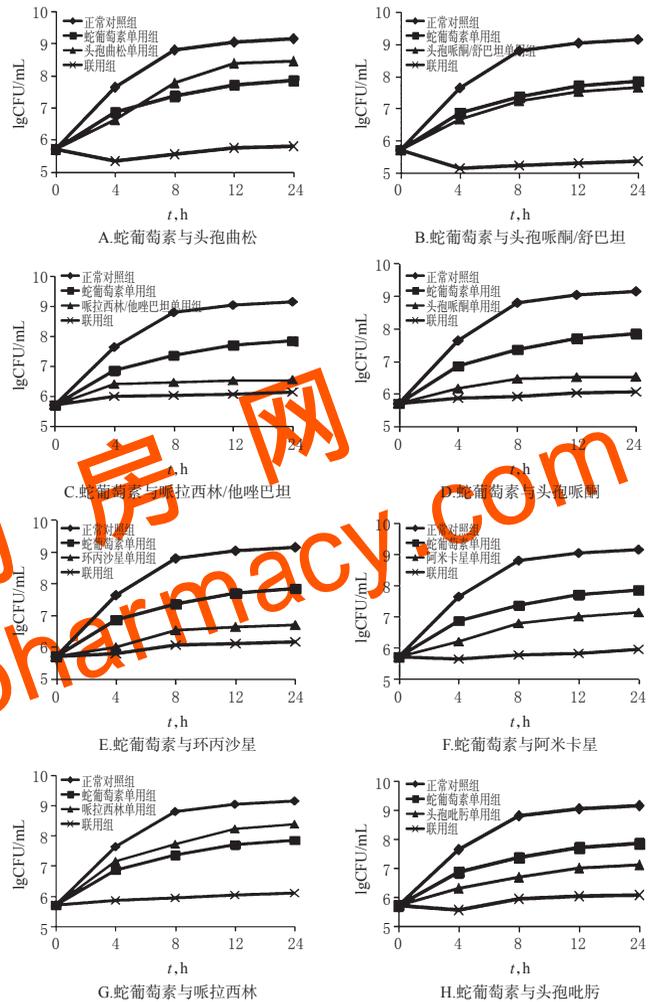


图1 蛇葡萄素与8种抗生素联用的时间-杀菌曲线
Fig 1 Time-sterilization curve of ampelopsin combined with 8 kinds of antibiotic

4 讨论

铜绿假单胞菌由于存在天然耐药和获得性耐药两种耐药途径,再加上临床上抗生素的广泛使用和不合理使用,更加加速了铜绿假单胞菌耐药率的发展,造成临床上很多抗生素不可以单用作铜绿假单胞菌的感染治疗,常常需要考虑多种抗生素的联合使用,以达到抗铜绿假单胞菌感染的目的^[10-12]。临床上已有许多关于多种抗生素联合使用以及天然产物与抗生素联合使用的体外抗菌研究报道^[13-16]。

本次研究在综合前人的研究、化合物本身的性质以及从粗糠柴中分离得到的蛇葡萄数产量考虑,选择其与抗生素联用,以棋盘式微量稀释法测定FICI以及绘制时间-杀菌曲线两种方法,综合评价两者联用后体外抗铜绿假单胞菌的效果。棋盘式微量稀释法是在微量稀释法基础之上对两种药物的联合使用情况进行考察的一种方法,是目前研究抗菌药物相互作用最常见的体外试验方法,具有操作简单、结果清晰、可靠等优点。时间-杀菌曲线法则是通过平板计数法对活菌进行计数的一种方法,其可以准确记录菌落的存活情况,可监测两药联用或单用时的动态抗菌效果。时间-杀菌曲线是目前国际上公认的评价联合作用效果的标准方法^[17]。本研究通过棋盘式微量稀释法和时间-杀菌曲线两种方法综合考察蛇葡萄素分别与临床常用的8种抗生素联用抗铜绿假单胞菌的效果,可保证试验结果的可靠性。

本研究结果表明,针对本文考察的8种铜绿假单胞菌,蛇葡萄素与头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦联用的抗菌效果更好。

参考文献

[1] 刘海红.二氢杨梅素对高脂诱导ApoE(-/-)小鼠肝脏损伤的保护作用及机制[J].中成药,2017.DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.12.002.

[2] 覃潇,韦玉娜.二氢杨梅素活血化瘀作用的实验研究[J].中国中医药科技,2015,18(1):36-38.

[3] 王丹,郁建平,刘灏.藤茶二氢杨梅素抗氧化活性研究[J].山地农业生物学报,2015,32(3):243-246.

[4] SHI YJ, LIU HY, XU M, et al. Spectroscopic studies on the interaction between an anticancer drug ampelopsin and bovine serum albumin[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2012. DOI:10.1016/j.saa.2011.11.048.

[5] 张秀桥,沈伟,陈树和,等.大叶蛇葡萄提取物对肾性高血压大鼠降压作用的实验研究[J].中国医院药学杂志,2008,28(24):2095-2096.

[6] 梁柱第,曾宪彪,韦桂宁,等.藤茶双氢杨梅素对动脉粥样硬化大鼠血脂代谢及抗氧化作用的影响[J].医药导报,2015,34(6):710-713.

[7] DOMARACKI BE, EVANS AM, VENEZIA RA. Vancomycin and oxacillin synergy for methicillin-resistant staphylococci[J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 2000, 44(5):

1394-1396.

[8] LIN E, STANEK RJ, MUFSON MA. Lack of synergy of erythromycin combined with penicillin or cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae* in vitro[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(3):1151-1153.

[9] AN J, ZUO GY, HAO XY, et al. Antibacterial and synergy of a flavanone rhamnoside with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(11):990-993.

[10] 滕国杰,聂秀红,杨强.单一与联合用药对机械通气感染铜绿假单胞菌的耐药性差异及疗效比较[J].中华医院感染学杂志,2013,23(2):438-440.

[11] CARLA D, ALFREDO A, BENNETT RN, et al. First study on antimicrobial activity and synergy between isothiocyanates and antibiotics against selected Gram-negative and Gram-positive pathogenic bacteria from clinical and animal source[J]. *Medicinal Chemistry*, 2012, 8(3):474-480.

[12] 蔡芸,倪淑欣,裴斐,等.大蒜素与头孢哌酮联用对铜绿假单胞菌的药敏研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(12):1559-1561.

[13] 张新娟,左国营,王涛,等.木犀草素与抗菌药体外联用抗耐甲氧西林金葡菌的作用研究[J].药学进展,2012,36(4):173-179.

[14] LEE YS, KANG OH, CHOI JG, et al. Synergistic effects of the combination of galangin with gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Journal of Microbiology*, 2008, 46(3):283-288.

[15] 韩宗其,左国营,郝小燕,等.巴西苏木素逆转耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对阿米卡星和庆大霉素的耐药性[J].中国医院药学杂志,2014,34(18):1533-1537.

[16] 王春娟,左国营,王根春.没食子酸与5种抗生素联用对铜绿假单胞菌的体外抑菌活性[J].中国药房,2014,25(1):25-27.

[17] SAIMAN L. Clinical utility of synergy testing for multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis: 'the motion for' [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2007, 8(3):249-255.

(收稿日期:2018-07-15 修回日期:2018-11-04)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅