

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211215.1150.010.html\(2021-12-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211215.1150.010.html(2021-12-16))

## 鱼腥草素钠联合亚胺培南西司他丁钠对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌体外抑菌作用的研究\*

周孟杰<sup>1</sup>,毛建梅<sup>1</sup>,蔡燕<sup>2,3△</sup>

(川北医学院附属医院:1.检验科;2.产前诊断中心;3.风湿免疫研究所,四川南充 637000)

**[摘要]** **目的** 探讨鱼腥草素钠联合亚胺培南西司他丁钠对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)的联合抑菌作用。**方法** 选取 10 株 CRAB 为实验对象,采用微量肉汤稀释法、琼脂二倍稀释法测定鱼腥草素钠、亚胺培南西司他丁钠单药及联合用药对 CRAB 菌株生长的影响。**结果** 鱼腥草素钠能抑制 CRAB 生长,微量肉汤稀释法测得鱼腥草素钠对 CRAB 的最低抑菌浓度(MIC)在 1 500~3 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;琼脂二倍稀释法测得鱼腥草素钠对 CRAB 的最低抑菌浓度在 2 500~3 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;2 种方法检测鱼腥草素钠与亚胺培南西司他丁钠的部分抑菌浓度指数(FICI)均在 0.5~1.0,抑菌效应表现为相加作用。**结论** 鱼腥草素钠能抑制 CRAB 菌株生长,与亚胺培南西司他丁钠联合具有相加作用。

**[关键词]** 鱼腥草素钠;亚胺培南西司他丁钠;耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌;相加作用

**[中图分类号]** R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1122-05

## Antibacterial effects of sodium houttuynon combined with imipenem cilastatin sodium against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in vitro\*

ZHOU Mengjie<sup>1</sup>, MAO Jianmei<sup>1</sup>, CAI Yan<sup>2,3△</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Prenatal Diagnosis Center; 3. Institute of Rheumatism and Immunology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the combined antibacterial effect of sodium houttuynon combined with imipenem cilastatin sodium on carbapenem-resistant acinetobacter baumannii (CRAB). **Methods** A total of ten clinical strains of CARB were selected as study subjects. Microdilution broth method and double agar dilution method were used to detect the effects of sodium houttuynon and imipenem cilastatin sodium and their combination on the growth of the CRAB strain. **Results** Sodium houttuynon had a bacteriostatic effect on the CRAB. The minimum inhibitory concentration (MIC) of sodium houttuynon of the microdilution broth method was 1 500—3 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , while that of the double agar dilution method was 2 500—3 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The fractional inhibitory concentration index (FICI) of sodium houttuynon and imipenem cilastatin sodium detected by the two methods were 0.5—1.0, and the bacteriostatic effect showed an additive effect. **Conclusion** Sodium houttuynon has a bacteriostatic effect against CRAB and has an additive effect with imipenem cilastatin sodium.

**[Key words]** sodium houttuynon; imipenem cilastatin sodium; carbapenem-resistance acinetobacter baumannii; additive effect

鲍曼不动杆菌是医院感染中重要的多重耐药细菌之一,其感染死亡率可达 35%<sup>[1]</sup>。2019 年全国细菌耐药监测数据显示,鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率高达 55.5%和 57.1%,并呈现多重耐药<sup>[2]</sup>,致使临床能选择的抗菌药物越来越少。鱼腥草具有抗菌作用,对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等

均具有抑菌作用<sup>[3]</sup>,复方鱼腥草能抑制鲍曼不动杆菌生长<sup>[4]</sup>。本研究以鱼腥草挥发油中的活性成分癸酰乙醛亚硫酸钠加成物(即鱼腥草素钠)为研究对象<sup>[3]</sup>,对鱼腥草素钠联合亚胺培南西司他丁钠对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem resistant acinetobacter baumannii, CRAB)的抑菌效果进行研究,以期

\* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(20PJ145);2019 年南充市市校科技战略合作专项(19SXHZ0291)。 作者简介:周孟杰(1988—),检验技师,硕士,主要从事细菌耐药机制研究。 △ 通信作者, E-mail: caiyandd@163.com。

为中药治疗 CRAB 感染提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

#### 1.1.1 实验菌株来源

收集 2018 年 1—4 月川北医学院附属医院微生物室鉴定分离的 10 株 CRAB, 均为呼吸道来源标本; 质控菌株 ATCC19606 为川北医学院附属医院风湿免疫研究所保存的菌株。

#### 1.1.2 仪器和主要试剂、药品

SJ-CJ-2FD 超净工作台、THZ-92A 恒温空气摇床、DHP 420 电热恒温培养箱、P200+超微量核酸蛋白分析仪、Tecan 微孔板酶标仪。鱼腥草素钠(西安开来生物工程有限公司, 规格 10.0 g, 批号 K187155); 亚胺培南西司他丁钠(美国 Merck Sharp & Dohme Corp 公司, 规格 1.0 g, 其中含亚胺培南 500 mg, 西司他丁钠 500 mg, 批号 S026857); 四甲基偶氮唑蓝(MTT, 德国 BioFroxx 公司, 批号 EZ6688D183); 水解酪蛋白(MH)培养基(青岛高科技工业园海博生物技术有限公司), MH 琼脂培养基(青岛高科技工业园海博生物技术有限公司), 二甲基亚砷(DMSO, 成都市科隆化学制品有限公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 菌悬液制备

将 10 株 CRAB 及 ATCC19606 在 MH 琼脂平板中划线培养 9~12 h, 挑取单克隆菌落接种于 1 mL MH 肉汤培养基中, 置于 37 °C 空气恒温摇床(120 r/min)培养 10~12 h。将过夜培养的菌液离心(8 000 r/min)3 min, 去上清液, 加入 1 mL 生理盐水重悬菌液; 用超微量核酸蛋白分析仪在 600 nm 处检测菌液吸光度(A)值, 并用生理盐水将菌液 A 值调至 1.0 (约等于 0.5 麦氏浊度, 菌量约  $1.5 \times 10^8$  cfu/mL), 再用 MH 液体培养基将菌液稀释 1 000 倍, 放置于 4 °C 冰箱中, 30 min 内使用。

### 1.2.2 微量肉汤稀释法测定最低抑菌浓度(MIC)

#### 1.2.2.1 MH 肉汤培养基制备

称取 6.25 g MH 肉汤培养基于螺口试剂瓶中, 加入 250 mL 去离子水, 震荡摇匀使培养基溶解, 121 °C 高压灭菌 20 min, 生物安全柜放凉备用。

#### 1.2.2.2 药物配制

电子天平准确称取鱼腥草素钠粉剂, 加入灭菌 MH 肉汤培养基, 用漩涡震荡仪震荡混匀, 配制成浓度为 500、1 000、1 500、2 000、2 500、3 000、3 500、4 000、4 500、5 000、5 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的鱼腥草素钠 MH 溶液; 吸取 1 mg/mL 的亚胺培南西司他丁钠原液, 按上述方法配制成浓度为 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的亚胺培南西司他丁钠 MH 溶液; 用生理盐水配制浓度为 5 mg/mL MTT 溶液, 以上溶液用 0.25  $\mu\text{m}$  的细菌滤器过滤后备用, 放置于 4 °C 冰箱避光保存。

### 1.2.2.3 接种

取无菌的 96 孔板, 各取 20  $\mu\text{L}$  稀释好的菌悬液和含药 MH 液体培养基 80  $\mu\text{L}$  接种到 96 孔板对应的孔中, 设置不含细菌的亚胺培南西司他丁钠药物对照、不含细菌的鱼腥草素钠药物对照、不含细菌及药物的 MH 阴性对照、不含药物的细菌阳性对照; 每孔液体总体积 100  $\mu\text{L}$ , 不足者以 MH 培养基补入。每个药物浓度设置 3 个复孔。加样完毕后置于 37 °C 空气摇床震荡(100 r/min)培养 8~9 h。到达培养时间后, 每孔加入 10  $\mu\text{L}$  浓度为 5 mg/mL MTT, 放置于 37 °C 空气摇床震荡(100 r/min)培养 2 h, 加入 100  $\mu\text{L}$  DMSO, 放置于震荡(100 r/min)摇床 10 min, 将肉眼观察无细菌生长的培养孔所对应的药物浓度作为相应菌株的 MIC。

### 1.2.3 琼脂二倍稀释法测定 MIC

#### 1.2.3.1 含药 MH 琼脂平板制备

制备鱼腥草素钠含药 MH 琼脂平板浓度为 250、500、1 000、1 500、2 000、2 500、3 000、3 500、4 000、4 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 亚胺培南西司他丁钠含药 MH 琼脂平板浓度为 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。含药 MH 琼脂平板按  $V_{\text{药物}} : V_{\text{琼脂培养基}} = 1 : 9$  比例, 总体积 10 mL。用电子天平称取鱼腥草素钠粉剂所需量及移液枪准确吸取所需亚胺培南西司他丁钠原液量并加入无菌试管, 加入 1 mL 灭菌 MH 液体培养基并混匀; MH 琼脂培养基用去离子水溶解后高压灭菌, 待冷却至 60 °C 左右用无菌吸管吸取 9 mL 至无菌试管, 吹打混匀后倒入无菌平板, 制成含药 MH 琼脂平板。凝固后密封保存, 放置于 4 °C 冰箱备用, 放置时间不要超过 10 d。

#### 1.2.3.2 接种

用生理盐水将过夜培养的 10 株菌株及 ATCC19606 的菌液 A 值调至 1.0, 并用 MH 液体培养基将菌液稀释 1 000 倍备用。取 2  $\mu\text{L}$  接种于划区的含药 MH 琼脂平板, 设置 1 个平行对照, 放入 37 °C 孵箱中正面放置 30 min, 待干后将培养皿倒置, 培养 9~10 h 后, 在接种区域加入 5  $\mu\text{L}$  浓度为 5 mg/mL 的 MTT, 放置于孵箱中孵育 1 h 后观察结果。将肉眼观察无细菌生长或生长明显受抑制的培养孔所对应的药物浓度作为相应菌株的 MIC, 实验重复 3 次。

#### 1.2.4 微量肉汤稀释法-棋盘滴定法检测联合抑菌作用

根据 MIC 值分别设定 2 种药物终浓度为 2 MIC, 1 MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC, 1/8 MIC, 1/16 MIC, 采用棋盘滴定法测分级抑制浓度。设置药物对照、MH 阴性对照、阳性对照。每孔总体积 100  $\mu\text{L}$ , 其中鱼腥草素钠 80  $\mu\text{L}$ , 亚胺培南西司他丁钠 10  $\mu\text{L}$ , 菌液 10  $\mu\text{L}$ 。加样完毕后放置于 37 °C 空气摇床震荡(120 r/min)培养 9 h, 加入 MTT 10  $\mu\text{L}$ , 放入 37 °C 空气摇床震荡(120 r/min)培养 1 h, 加入 100  $\mu\text{L}$  DMSO, 轻轻震荡

混匀 10 min,肉眼观察以未出现细菌生长的孔对应的浓度为 MIC 值,实验重复 3 次。

### 1.3.5 琼脂二倍稀释法检测联合抑菌作用

根据菌株单药时 MIC 值设定联合用药浓度,鱼腥草素钠浓度值为 4 000、2 000、1 000、5 00、250、0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  与亚胺培南西司他丁钠浓度值 80、40、20、10、0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  联合用药组合制作含药平板,设置阳性对照、空白对照。取 2  $\mu\text{L}$  菌液接种于划区的平皿,设置 1 个平行对照,放入 37  $^{\circ}\text{C}$  孵箱中正面放置 30 min,待干后将培养皿倒置,培养 9 h 后,在接种区域加入 5  $\mu\text{L}$  浓度为 5 mg/mL 的 MTT,放置于孵箱中孵育 1 h,观察结果。将肉眼观察无细菌生长的培养孔所对应药物浓度作为相应菌株的 MIC,实验重复 3 次。

### 1.3.6 部分抑菌浓度(fractional inhibitory concentration, FIC)和部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FICI)计算

参照 PÁEZ 等<sup>[5]</sup>和 ELEMAM 等<sup>[6]</sup>方法, FIC 为 A 药或 B 药在联合用药中的 MIC 与同一实验中其单药 MIC 的比值,即  $FIC = A \text{ 药联合 MIC (或 B 药联合 MIC) / A 单药 MIC (或 B 单药 MIC)}$ ; FICI 为 A 药 FIC 值加上 B 药 FIC 值,即  $FICI = MIC(A \text{ 药联合}) / MIC(A \text{ 药单用}) + MIC(B \text{ 药联合}) / MIC(B \text{ 药单用})$ 。FICI 结果判读标准:当  $FICI < 0.5$  时,2 种药为协同作用;当 FICI 为 0.5~1.0 时,2 种药为相加作用;当 FICI 为 1.0~<4.0 时,2 种药为无关作用;当  $FICI > 4.0$  时,2 种药为拮抗作用。

## 2 结 果

### 2.1 微量肉汤稀释法和琼脂二倍稀释法单药 MIC 值

根据肉眼观察无细菌生长的培养孔对应的药物浓度作为 MIC 值,微量肉汤稀释法中亚胺培南西司他丁钠对 CRAB 的 MIC 在 20~45  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,琼脂二倍稀释法中亚胺培南西司他丁钠对 CRAB 的 MIC 在 25~55  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。参照临床实验室标准化学会耐药折点药敏结果判定标准进行结果判读,10 株实验菌株均为亚胺培南西司他丁钠耐药菌株。鱼腥草素钠能抑制 CRAB 的生长,结果显示在微量肉汤稀释法中鱼腥草素钠对 CRAB 的 MIC 在 1 500~3 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,琼脂二倍稀释法中鱼腥草素钠对 CRAB 的 MIC 在 2 500~3 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。见表 1。

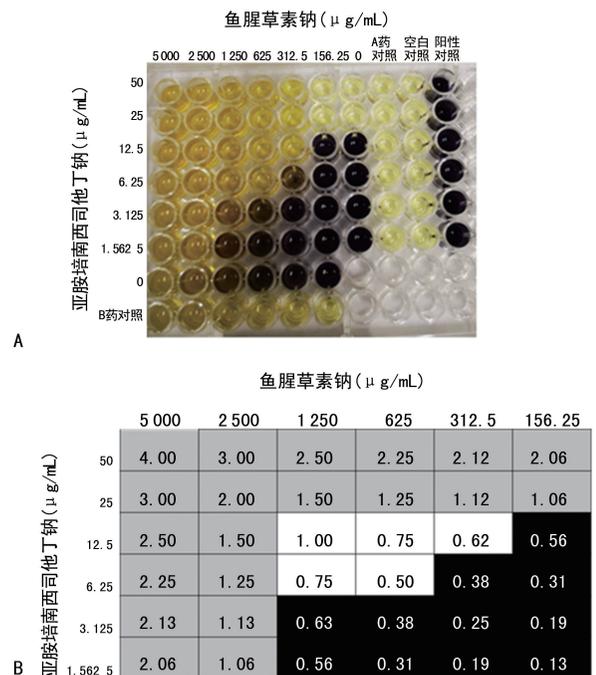
### 2.2 亚胺培南西司他丁钠和鱼腥草素钠的联合抑菌效果

本实验采用 2 种方法检测亚胺培南西司他丁钠(A 药)和鱼腥草素钠(B 药)的联合抑菌效果,在培养孔中未见细菌生长且  $FICI \leq 1$  时其联合抑菌效果表现为协同作用。以 3 号菌株为例,在微量肉汤稀释法中亚胺培南西司他丁钠(A 药)MIC 值为 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,鱼腥草素钠(B 药)MIC 值为 2 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;在琼脂二倍稀释法中亚胺培南西司他丁钠(A 药)MIC 值为 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ (解释:琼脂稀释法中鱼腥草素钠浓度采用

4 000、2 000、1 000、5 00、250、0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、亚胺培南西司他丁钠浓度 80、40、20、10、0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  制作含药 MH 琼脂平板),鱼腥草素钠(B 药)MIC 值为 4 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,图 1B、图 2C 所示白色区域表示对应的培养孔中无肉眼可见细菌生长,且 2 种药物联合时  $FICI \leq 1$ ;3 号菌株 FICI 在 0.5~1.0,根据 FICI 值判读 2 种药物对 3 号菌株的联合抑菌效果为协同作用,见图 1、2。

表 1 微量肉汤稀释法和琼脂稀释法单药 MIC 值( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

菌株编号	微量肉汤稀释法		琼脂二倍稀释法	
	鱼腥草素钠 MIC	亚胺培南西司他丁钠 MIC	鱼腥草素钠 MIC	亚胺培南西司他丁钠 MIC
1	3 500	45	3 000	55
2	2 500	20	3 000	35
3	2 500	25	3 000	45
4	3 000	30	3 000	45
5	3 500	35	3 000	50
6	3 000	30	3 000	45
7	3 000	35	3 000	45
8	2 000	30	3 000	45
9	2 000	30	2 500	35
10	1 500	20	3 000	25
ATCC19606	2 000	<5	3 000	<10



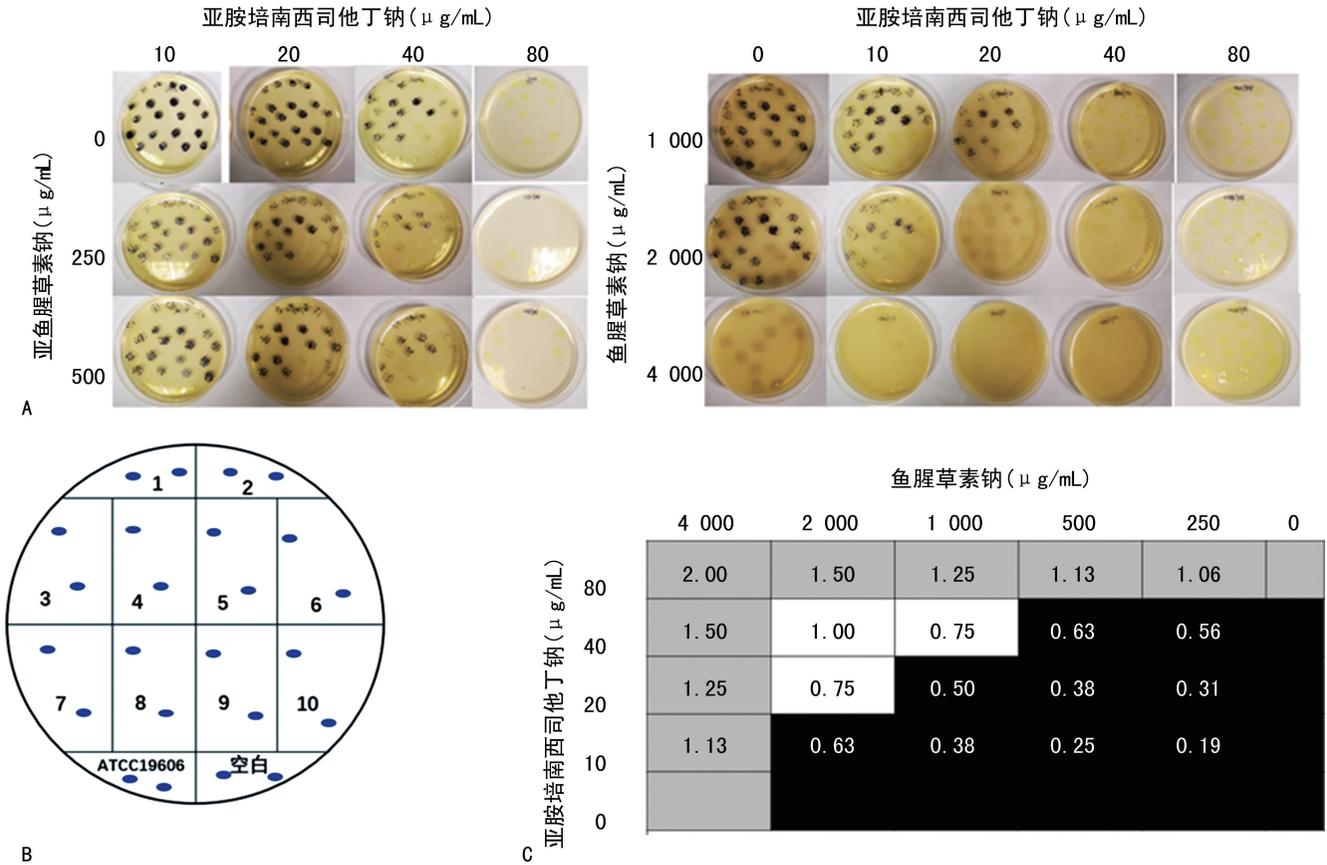
A: 微量肉汤稀释法-棋盘滴定法检测联合抑菌作用;B: 3号菌株联合用药结果。亚胺培南西司他丁钠(A 药)MIC 值为 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,鱼腥草素钠(B 药)MIC 值为 2 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。B 图黑色区域表示对应的孔中有肉眼可见的细菌生长;灰色区域表示对应孔中无细菌生长,且  $FICI > 1.00$ ;白色区域中孔中无肉眼可见细菌生长,且  $FICI$  在 0.50~1.00。3 号菌株 FICI 在 0.50~1.00,两种药物对 3 号菌株的联合抑菌效果为相加作用。

图 1 微量肉汤稀释法检测联合抑菌结果(3 号菌株)

### 2.3 FIC 和最优 FICI

鱼腥草素钠对 CRAB 的 FIC 值与亚胺培南西司他丁钠对 CRAB 的 FIC 值相加,将数值最小的 FICI 值作为最优部分抑菌浓度指数,结果显示在微量肉汤稀释法和琼脂二倍稀释法中,其最优 FICI 值在 0.5~1.0,均表现为相加作用。在微量肉汤稀释法中,亚胺培南西司他丁钠与不同浓度鱼腥草素钠联合时,亚胺

培南西司他丁钠 MIC 值可下降 1~3 个稀释浓度;在琼脂二倍稀释法中亚胺培南西司他丁钠与鱼腥草素钠联用其 MIC 值可下降 1~2 个稀释浓度。根据 FICI 值结果判读标准,鱼腥草素钠联合亚胺培南西司他丁钠对 10 株 CRAB 的联合用药效果均表现为相加作用,且 2 种实验方法评价结果一致。见表 2。



A:琼脂二倍稀释法检测联合抑菌作用;B:琼脂二倍稀释法接种示意图;C:3号菌株联合用药结果。亚胺培南西司他丁钠(A药)MIC 值为 80 µg/mL,鱼腥草素钠(B药)MIC 值为 4 000 µg/mL。C:黑色区域对应的孔中有肉眼可见的细菌生长;灰色区域对应孔是鱼腥草和培养基的颜色其中无细菌生长,且 FICI>1.00;白色区域对应孔中无肉眼可见细菌生长,且 FICI 在 0.50~1.00。3号菌株 FICI 在 0.75~1.00,2种药物的联合抑菌效果为相加作用。

图 2 琼脂二倍稀释法检测联合抑菌结果(3号菌株)

表 2 微量肉汤稀释法和琼脂二倍稀释法联合抑菌最优 FICI 结果

菌株编号	微量肉汤稀释法			琼脂二倍稀释法		
	鱼腥草素钠 FIC	亚胺培南西司他丁钠 FIC	FICI	鱼腥草素钠 FIC	亚胺培南西司他丁钠 FIC	FICI
1	0.25	0.50	0.75	0.50	0.25	0.75
2	0.06	0.50	0.56	0.25	0.50	0.75
3	0.25	0.25	0.50	0.25	0.50	0.75
4	0.50	0.13	0.63	0.25	0.50	0.75
5	0.25	0.25	0.50	0.25	0.50	0.75
6	0.25	0.25	0.50	0.25	0.50	0.75
7	0.50	0.50	1.00	0.25	0.50	0.75
8	0.25	0.25	0.50	0.25	0.50	0.75
9	0.25	0.50	0.75	0.25	0.25	0.50
10	0.50	0.13	0.63	0.25	0.25	0.50

### 3 讨 论

随着社会老龄化趋势,医院中高龄的重症患者、多基础疾病患者数量增加,住院时间长、侵入性检查治疗等危险因素导致医院鲍曼不动杆菌感染率上升<sup>[7]</sup>。亚胺培南是碳青霉烯类抗生素的代表药物,是非典型β-内酰胺类抗生素,其具有杀菌能力强、超广谱抗菌活性等优点<sup>[8]</sup>,是治疗鲍曼不动杆菌感染的常选药物。但随着亚胺培南西司他丁钠在临床上的广泛使用,以及鲍曼不动杆菌天然感受态特性,使其拥有获得外源性耐药基因的能力,CRAB 的检出率不断上升。鲍曼不动杆菌的耐药机制与产生抗菌药物相关的酶类、药物作用靶点改变、膜孔道蛋白的缺失、外排泵过度表达、可移动遗传元件如整合子、生物被膜等因素有关<sup>[9]</sup>。多重耐药鲍曼不动杆菌感染可供选择的抗菌药物很少,即使菌株对替加环素和多粘菌素的敏感率相对较高,但单药治疗失败率高,且这些药物不良反应大。多粘菌素常见的不良反应有肾毒性,会造成急性肾损伤<sup>[10]</sup>;替加环素最常见不良反应有恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应<sup>[11]</sup>,给鲍曼不动杆菌感染的治疗带来困境。

随着细菌耐药形势的加剧,越来越多的目光聚集到传统医学。传统医学中抗菌植物是新型抗菌化合物的重要来源,世界范围内批准的药物中大部分来源于天然产品,大部分药物都是从天然植物中提取的<sup>[12]</sup>。鱼腥草具有“中药抗生素”之称,其鱼腥草注射液临床上常用于上呼吸道感染、盆腔炎、尿路感染等疾病的治疗且价格便宜,但由于其可能导致严重过敏反应,限制了临床的广泛应用。中药复方制剂成分和药理作用复杂多样,可能造成药物不良事件。鱼腥草素钠在临床用药上以静脉注射、肌肉注射效果优于口服用药,但用药安全性和有效性的问题仍需解决,中药单体因纯度高、成分明确、活性高成为研究的重点。鱼腥草素钠具有抗氧化、抗肿瘤、调节免疫力、抑菌、抗病毒的作用<sup>[13]</sup>,对多种革兰阳性细菌和革兰阴性细菌如金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎双球菌、卡他球菌、白喉杆菌、变形杆菌、痢疾杆菌、肠炎杆菌等均有不同程度的抑制作用,其中对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌及枯草杆菌的抑菌结果较强<sup>[14]</sup>;鱼腥草素钠可增强金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌生物被膜早期黏附的清除作用,抑制生物被膜形成<sup>[15]</sup>。

综上,本研究结果显示鱼腥草素钠能抑制耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌生长,在微量肉汤稀释法中检测到 MIC 在 1 500~3 500 μg/mL,琼脂二倍稀释法中 MIC 在 2 500~3 000 μg/mL,与亚胺培南西司他丁钠联用后能增加其抑菌效果,使亚胺培南西司他丁钠的 MIC 下降,其最优 FICI 在 0.5~1.0,2 种药物联合效

应为相加作用。采用微量肉汤稀释法和琼脂稀释法 2 种方法进行体外抑菌实验,2 种方法结果一致。但是鱼腥草素钠的抑菌机制目前暂不清楚,可能与抑制细菌生物被膜形成有关、抑制细菌主动外排泵、消除耐药质粒等有关,其机制需要进一步进行研究。

### 参考文献

- [1] ANTUNES L C, VISCA P, TOWNER K J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen[J]. *Pathog Dis*, 2014, 71 (3): 292-301.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 15-31.
- [3] 张婷婷, 宋敏, 杭太俊, 等. 鱼腥草药材挥发油及其注射剂中癸酰乙醛的研究考证[J]. *药物分析杂志*, 2008, 28(9): 1422-1428.
- [4] 蔡燕, 韩雪梅, 叶红, 等. 复方鱼腥草对鲍曼不动杆菌体外培养生长的影响[J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(6): 564-566.
- [5] PÁEZ P L, BAZÁN C M, BONGIOVANNI M E, et al. Oxidative stress and antimicrobial activity of chromium (III) and ruthenium (II) complexes on staphylococcus aureus and escherichia coli[J]. *BioMed Res Int*, 2013, 2013: 1-7.
- [6] ELEMAM A, RAHIMIAN J, DOYMAZ M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin b-resistant carbapenemase-producing klebsiella pneumoniae [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(10): 3558-3562.
- [7] 李延鸿. 鲍曼不动杆菌感染的临床分析[J]. *中国处方药*, 2013, 11(4): 47-49.
- [8] 谭坪海, 陈利达, 郭鹏豪, 等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的耐药机制研究和同源性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(3): 182-188.
- [9] SKARIYACHAN S, TASKEEN N, GANTA M, et al. Recent perspectives on the virulent factors and treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45 (3): 315-333.
- [10] 黄晨, 肖永红. 多粘菌素临床应用与困局[J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 10-16.
- [11] 宋淑萍, 苏伟, 郭丰, 等. 替加环素相关不良反应分析[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(26): 131-133.

(下转第 1130 页)

分析及交叉核实法误判分析结果显示总体符合率分别为 74.8%、73.3%；说明该判别函数具有较高的判别效能，并且判别函数构成较为简单，可以作为肿瘤治疗前远处转移风险评估的有效手段，评估区分低转移风险与高转移风险患者，当判别函数判别为高转移风险患者，而现有影像学检查提示肿瘤远处转移为阴性时，应该进行进一步更为详细的或 PET-CT/MR 检查，以确定有无肿瘤远处转移，有利于治疗方案的制订，提高患者生存率，减少并发症。

综上所述，判别函数构成较为简单但对 NPC 远处转移风险评估具有较高的预测效能，可以作为肿瘤治疗前远处转移风险评估的有效补充手段，为临床治疗方案制订提供参考依据。

## 参考文献

- [1] 邱慧芝. 905 例鼻咽癌远期疗效及失败模式的探讨[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(6): 555-561.
- [2] GUO Q, LU T, LIN S, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with Stage II in intensity-modulated radiation therapy era[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(3): 241-247.
- [3] 陈晓钟, 李金高, 林少俊, 等. 转移性鼻咽癌治疗专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 23-28.
- [4] 李金高, 陈晓钟, 林少俊, 等. 鼻咽癌复发, 转移诊断专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 7-15.
- [5] ZHANG S, ZHANG B, TIAN J, et al. Radiomics features of multiparametric MRI as novel prognostic factors in advanced nasopharyngeal carcinoma. [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4259-4269.
- [6] 张璐, 罗小宁, 莫笑开, 等. 进展期鼻咽癌(III-IVb 期)远处转移风险分析模型的构建及验证[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(12): 1459-1464.
- [7] DU R, LEE V H F, YUAN H, et al. Radiomics model to predict early progression of nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity modulation radiation therapy: a multicenter study[J]. Radiol Artif Intell, 2019, 1(4): e180075.
- [8] TANG L Q, LI C F, LI J, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(1): djv291.
- [9] 金龙, 付神波, 于娇. 治疗前 PLR 和 NLR 对鼻咽癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(7): 476-480.
- [10] CHEE J, LOH K S, THAM I, et al. Prognostic stratification of patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma using a clinical and biochemical scoring system[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2563-2570.
- [11] 李恒国, 卢绍辉, 梁久平, 等. 甲状腺结节的 CT 灌注评价[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(9): 831-834.
- [12] 梁久平, 徐茂盛, 宋建勋, 等. 颈部咽后淋巴结的 MRI 表现与鼻咽病变的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(12): 904-907.
- [13] OUYANG F S, GUO B L, ZHANG B, et al. Exploration and validation of radiomics signature as an independent prognostic biomarker in stage III-IV b nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 74869-74879.
- [14] 王宁, 庞剑. 鱼腥草药理作用及对细菌耐药性的研究进程[J]. 中医临床研究, 2017, 9(17): 146-148.
- [15] 濮燕屏, 程惠娟, 段强军, 等. 鱼腥草素钠联合阿奇霉素对金黄色葡萄球菌生物被膜早期黏附的影响[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1813-1817.

(收稿日期: 2021-11-03 修回日期: 2021-12-23)

(上接第 1126 页)

- [12] RICHWAGEN N, LYLES J T, DALE B L F, et al. Antibacterial activity of kalanchoe mortagei and K. fedtschenkoi against ESKAPE pathogens[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 67.
- [13] 吴文英, 李露, 尹术华, 等. 鱼腥草挥发油提取、成分分析及应用的研究进展[J]. 食品科技, 2020, 45(3): 224-229.

(收稿日期: 2021-11-01 修回日期: 2021-12-08)