

中药注射液联合抗生素对肺炎克雷伯菌的抑菌作用评价

郑博文^{1,2}, 吴娅丽^{1,3,*}, 王 晴¹, 秦 玺^{1,2}, 赵 娅^{1,3}, 李旭阳^{1,2}, 张明亮^{1,3},
王晓艳^{1,3,4}, 李伟霞^{1,3,4}, 陈小菲^{1,3}, 唐进法^{1,2,3,4*}
(1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046; 3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南省中药安全评价与风险防控工程研究中心, 河南 郑州 450003; 4. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046)

摘要：目的 考察中药注射液联合抗生素对肺炎克雷伯菌的抑菌作用。**方法** 分离耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的菌株，采用微量肉汤稀释法和结晶紫染色半定量法筛选产膜能力较强。选择具有直接抑菌作用的丹参注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液、舒肝宁注射液、醒脑静注射液、舒血宁注射液、喜炎平注射液、注射用丹参多酚酸、血必净注射液、香丹注射液、银杏二萜内酯葡胺注射液、参芪扶正注射液、注射用黄芪多糖、康莱特注射液，采用棋盘法分别测定它们联合替加环素、美罗培南、多粘菌素 B、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、莫西沙星、头孢他啶、左氧氟沙星、头孢唑肟钠后的抑菌作用，绘制细菌生长曲线及体外杀菌曲线。**结果** 丹参注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液、舒肝宁注射液具有较强的抑菌作用；各中药注射液与替加环素、多粘菌素 B、头孢唑肟钠、头孢他啶联用时均具有部分协同抑菌作用，而舒肝宁注射液与多粘菌素 B 联用时具有明显协同作用。**结论** 中药注射液与抗生素联用时对肺炎克雷伯菌的抑菌作用具有一定差异，其中部分存在协同作用。

关键词：中药注射液；抗生素；肺炎克雷伯菌；抑菌作用

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2026)09-3148-07
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.09.040

肺炎克雷伯菌是常见的革兰氏阴性致病菌，其感染率因抗生素不合理使用而呈现出明显的上升趋势^[1]，并促使其产生或获得耐药基因，导致耐多药肺炎克雷伯菌的出现，给临床治疗带来严峻挑战，构成重大公共卫生威胁^[2-3]。然而，新药研发周期长，成本高，现有纳米疗法、免疫疗法及细菌疫苗均存在局限，因此“老药新用”与“减抗增效”成为应对耐药性的重要策略^[4-5]。中医药在抗感染方面具有悠久历史，许多中药及单体成分具备广谱抗菌作用，并能延缓或逆转细菌耐药^[6]，与抗生素联用可增强疗效，降低用药量，例如双黄连注射液与哌拉西林钠他唑巴坦钠联用能帮助患者临床表现迅速消退，还能有效抑制机体炎症反应，减轻肺部感染程度^[7]；血必净注射液与比阿培南联用可调节脓毒症代谢物^[8]。虽然中药注射液与抗生素联用已成为治疗危重感染的临床共识^[9]，但

现有研究大多为回顾性分析，缺乏系统基础实验支持。因此，本研究基于临床感染肺炎克雷伯菌患者的治疗用药情况筛选常用的中药注射液及抗生素，并通过体外联合药敏实验系统来评价其联合作用，以期临床合理用药、降低耐药风险提供理论依据，并为后续深入研究提供思路。

1 材料与方法

1.1 中药注射液筛选 采用回顾性研究，收集河南某三甲医院 2021 年 1 月至 2024 年 12 月收治的感染肺炎克雷伯菌患者的临床资料，包含患者基本信息、中药注射液、抗生素使用信息、治疗效果等，剔除数据缺失、合并多重感染等无效病例，共纳入 193 例有效数据。按中药注射液、抗生素类别进行分组，采用微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn>) 和 Adobe Illustrator 2024 绘制桑基图，筛选临床联合使用较多者，结果见图 1。由此可知，临

收稿日期：2026-01-20
基金项目：河南省科技研发计划联合基金项目（232301420083）；河南省高等学校重点科研项目（23A360008，24A360020）；河南省中医药科学研究专项（2023ZXZX1026）；河南省高校科技创新团队（23IRTSTHN026）
作者简介：郑博文（1999—），男，硕士在读，从事中药合理用药研究。E-mail: 1901303225@qq.com
* 通信作者：吴娅丽（1992—），女，博士，副主任药师，从事中药合理用药研究，E-mail: wuyali1993@163.com
唐进法（1974—），男，博士，主任药师，从事中药合理用药研究。E-mail: a0519@163.com

床治疗肺炎克雷伯菌感染时大多将清热解毒类、活血化瘀类、扶正固本类中药注射液与抗生素联用，主要有 14 种，包括丹参注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液、舒肝宁注射液、醒脑静注射液、舒

血宁注射液、喜炎平注射液、注射用丹参多酚酸、血必净注射液、香丹注射液、银杏二萜内酯葡胺注射液、参芪扶正注射液、注射用黄芪多糖、康莱特注射液。

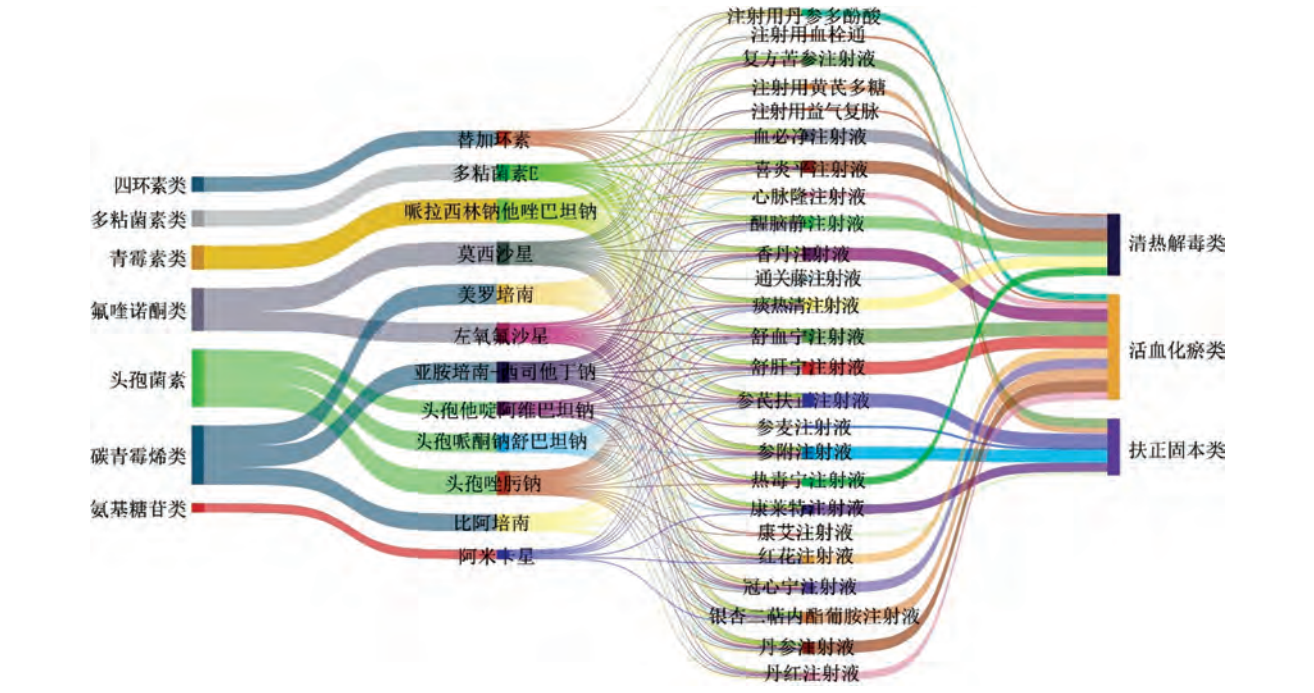


图 1 肺炎克雷伯菌患者抗生素与中药注射液联用情况

1.2 菌株 菌株由河南某三甲医院检验科从患者样本中分离获得，采用 VITEK®2 细菌全自动鉴定仪进行鉴定，连续培养后均以美罗培南药敏实验进行复核，根据美国 CLSI M100 第 33 版标准进行抗生素敏感判读，即美罗培南对菌株最小抑菌浓度 (MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ ，共获得 9 株碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌；肺炎克雷伯菌标准菌株 ATCC70063、质控菌株大肠杆菌 ATCC25922 均由郑州大学药物研究院惠赠，在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存于含珠菌种保存管中。

1.3 药品、试剂与仪器 丹参注射液 (批号 2315240408, 10 mL, 通化惠康生物制药有限公司); 痰热清注射液 (批号 2404224, 10 mL, 上海凯宝药业股份有限公司); 热毒宁注射液、银杏二萜内酯葡胺注射液 (批号 240610、241103, 江苏康缘药业有限公司); 舒肝宁注射液 (批号 20240627, 2 mL, 贵州瑞和制药有限公司); 醒脑静注射液 (批号 240608, 10 mL, 无锡济煜山禾药业股份有限公司); 舒血宁注射液 (批号 22112411, 10 mL, 朗致集团万荣药业有限公司); 喜炎平注射液 (批号 240906, 2 mL, 江西青峰药业有限公司); 注射用丹参多酚酸 (批号 20240402, 10 mL, 天津天士力之骄药业有限公司); 血必净注射液 (批号 2407012,

10 mL, 天津红日药业股份有限公司); 香丹注射液 (批号 23072702, 河南省康华药业股份有限公司); 参芪扶正注射液 (批号 240129, 丽珠集团利民制药厂); 注射用黄芪多糖 (批号 240305, 天津赛诺制药有限公司); 莱特注射液 (批号 2403162-1, 浙江康莱特药业有限公司)。

替加环素 (货号 S24031)、美罗培南 (货号 S31659)、多粘菌素 B (货号 S17056)、头孢哌酮舒巴坦 (货号 8145111)、哌拉西林他唑巴坦 (货号 S17066)、莫西沙星 (货号 S17124)、头孢他啶 (货号 S17139)、头孢唑肟钠 (货号 S80895)、左氧氟沙星 (货号 S17134) 均购自上海源叶生物科技有限公司，纯度 $\geq 98\%$; MH 琼脂培养基 (货号 M8550)、MH 肉汤培养基 (货号 M8556) 均购自北京索莱宝科技有限公司。

生物安全柜 (型号 HFsafe1200LC, 上海力申科学仪器有限公司); 恒温摇床 (型号 Miulab ES-60C, 杭州米欧仪器有限公司); 麦氏比浊仪 (型号 BS-MFL-01, 珠海贝索生物技术有限公司); 电子天平 (十万分之一, 型号 XS105DU, 瑞士梅特勒-托利多公司); 高速离心机 (型号 TG16.5, 上海卢湘仪离心机仪器有限公司); 霉菌培养箱 (型号

MJX-160HS, 宁波扬辉仪器有限公司); 多功能酶标仪(型号 SpectraMax, 美国 Molecular Devices 公司)。

1.4 方法

1.4.1 菌悬液制备 将培养好的菌液接种于 MH 琼脂平板, 37 ℃ 孵育至单菌落长出, 挑取单菌落至 MH 肉汤中, 过夜孵育, 增菌 12 h 后菌液采用比浊仪校正其浊度至 0.5 Mac Farland (1.5×10^8 CFU/mL), 用 MH 肉汤稀释至 1.5×10^6 CFU/mL, 即得。

1.4.2 抗生素储备液制备 参照美国国家临床实验室标准委员会标准中对制备抗生素储备液所需溶剂、稀释剂的规定^[10], 以无菌蒸馏水为溶剂配制 9 种抗生素, 现用现配。

1.4.3 产膜能力较强的多重耐药肺炎克雷伯菌菌株筛选 采用微量肉汤稀释法^[11]对从临床分离到的肺炎克雷伯菌进行药敏实验, 以肺炎克雷伯菌临床常用治疗药物美罗培南、多粘菌素 B、替加环素为筛选药物^[12], 大肠埃希菌为质控菌株。将“1.4.1”项下菌悬液接种于 96 孔板中, 每孔 100 μ L, 再加入梯度稀释抗生素, 以无菌 MH 肉汤为阴性对照, 美罗培南 MIC ≥ 4 μ g/mL、多粘菌素 B MIC ≥ 4 μ g/mL、替加环素 MIC > 2 μ g/mL 为标准进行筛选^[13]。

选取多重耐药肺炎克雷伯菌菌株, 采用结晶紫染色半定量法^[14], 挑取一至两环菌落接种于 MH 肉汤培养基中, 37 ℃ 活化培养 12 h。将处于对数期的菌液稀释至 10^8 CFU/mL, 再稀释 100 倍后取 200 μ L 接种于 96 孔板中, 每孔设置 6 个复孔, 培养 24 h 后取出, 去除浮游菌, 清洗板孔 2 次, 加入甲醇固定 20 min, 吸弃甲醇, 晾干, 加入 0.1% 结晶紫染色 10 min, 吸弃染液, 清洗板孔 3 次, 加入 200 μ L 无水乙醇, 溶解生物被膜, 在 570 nm 波长处检测, 判定生物膜形成能力。

生物膜作为细菌关键生存策略, 可形成物理屏障以助力其抵御抗生素、宿主免疫及环境压力。分析生物膜形成能力强的多重耐药肺炎克雷伯菌菌株时, 有助于多重耐药性研究^[15], 故选取产膜能力较强的菌株进行后续实验。

1.4.4 MIC 测定及部分抑菌浓度指数计算 采用微量肉汤稀释法^[11]测定 14 种中药注射液对肺炎克雷伯菌标准菌株和“1.4.3”项下多重耐药肺炎克雷伯菌的 MIC, 取肉眼观察呈澄清状态的各孔溶液 20 μ L, 涂布至 MH 琼脂平板, 37 ℃ 培养 24 h, 观察菌落生长情况, 以无菌落生长的最低药物浓度为最低杀菌浓度 (MBC)^[16]。同时, 测定 9 种抗生素

的 MIC。

选择具有直接抑菌作用的中药注射液, 采用棋盘法^[17]考察它们与抗生素的联合抑菌作用。以 MH 肉汤稀释中药注射液及抗生素, 药物两两组合后加到 96 孔板中, 使其终浓度为 MIC 的 1/2~1/8 倍, 每种药物加入量为 50 μ L, 再向每孔接种 100 μ L 1.5×10^6 CFU/mL 多重耐药肺炎克雷伯菌菌液, 充分吹打至混匀, 过夜培养 16~20 h。以无菌生长孔的最低药物浓度组合为对多重耐药肺炎克雷伯菌菌株的 MIC, 记录中药注射液、抗生素单用及最佳组合效应时两药联用的 MIC, 计算部分抑菌浓度指数 (FICI), 公式为 $FICI = (MIC_{\text{抗生素联用}} / MIC_{\text{抗生素单用}}) + (MIC_{\text{中药注射液联用}} / MIC_{\text{中药注射液单用}})$, 作用判断标准^[18]为 $FICI \leq 0.5$, 协同作用; $0.5 < FICI < 1$, 部分协同作用; $FICI = 1$, 相加作用; $FICI > 1$, 拮抗作用 (无关)。

1.4.5 生长曲线、时间杀菌曲线测定 根据联合药敏试验结果得出中药注射液与抗生素的最佳组合为舒肝宁注射液与多粘菌素 B, 观察其对多重耐药肺炎克雷伯菌生长趋势的影响及杀菌效果, 分为模型组 (无药物干预)、舒肝宁注射液组 (1/16 原液)、多粘菌素 B 组 (含 4 μ g/mL 多粘菌素 B) 及联合组, 37 ℃、180 r/min 孵育 24 h, 分别于 0、0.5 h 检测各处理组菌液在 600 nm 波长处的吸光度, 后续每隔 1 h 监测 1 次, 持续 24 h, 绘制各组多重耐药肺炎克雷伯菌的生长曲线^[19]。各处理组样品于 0、2、4、8、12、16、24 h 进行梯度稀释, 取 10 μ L 接种在 MH 琼脂平板上, 37 ℃ 培养过夜, 进行菌落计数, 重复 3 次, 每 1 mL 菌液计数表示为 Nt 并换算为 $\text{Log}_{10} Nt$ ^[20]。采用 GraphPad Prism 9.5 软件分析数据并绘图。

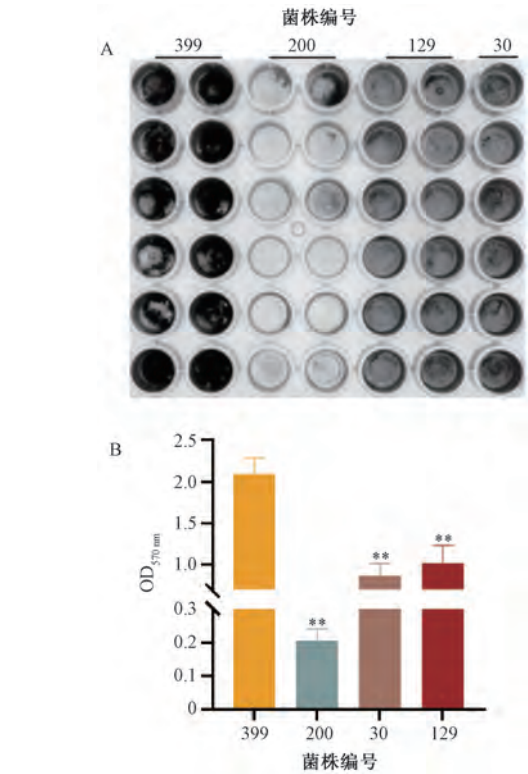
2 结果

2.1 临床菌株

2.1.1 多重耐药肺炎克雷伯菌 美罗培南、多粘菌素 B、替加环素代表了临床针对革兰氏阴性菌感染的关键抗生素, 并且覆盖多重耐药肺炎克雷伯菌耐药谱的核心特征与临床治疗的最后防线^[12], 故以其对临床样本中分离得到的 9 株碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌菌株进行药敏实验, 结果筛选出 4 株, 编号 30、129、200、399, 见表 1。

2.1.2 生物膜形成能力 由图 2 可知, 4 株多重耐药肺炎克雷伯菌均可生成生物膜, 其中 399 号菌株具有较稳定且较强的产生物膜能力, 故选择其用于后续实验。

表 1 多重耐药肺炎克雷伯菌筛选结果			
菌株编号	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		
	美罗培南	多粘菌素 B	替加环素
30	16	16	32
129	16	32	32
45	32	≤ 2	4
200	8	32	8
238	8	8	≤ 2
240	32	≤ 2	8
279	≤ 2	1 024	≤ 2
399	512	64	4
451	≤ 2	≤ 2	≤ 2



注：与 399 号菌株比较，** $P<0.01$ 。

图 2 4 株多重耐药肺炎克雷伯菌菌株生物膜形成情况 (A) 及其结晶紫半定量结果 (B) ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

表 3 中药注射液与抗生素联合用药的 MIC 测定结果					
药物		抗生素 MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		中药注射液 MICs (原液)	
抗生素	中药注射液	单用	联用	单用	联用
替加环素	丹参注射液	16	2	1/2	1/4
	痰热清注射液	16	2	1/2	1/4
	热毒宁注射液	16	8	1/2	1/16
	舒肝宁注射液	16	8	1/2	1/16
美罗培南	丹参注射液	256	256	1/2	1/16
	痰热清注射液	256	256	1/2	1/16
	热毒宁注射液	256	256	1/2	1/16
	舒肝宁注射液	256	256	1/2	1/16
多粘菌素 B	丹参注射液	64	2	1/2	1/4
	痰热清注射液	64	2	1/2	1/16
	热毒宁注射液	64	8	1/2	1/16

表 2 14 种中药注射液抑菌作用筛选结果				
名称	ATCC 70063		399	
	MICs (原液)	MBCs (原液)	MICs (原液)	MBCs (原液)
醒脑静注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
喜炎平注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
痰热清注射液	1/2	1/2	1/2	1/2
舒肝宁注射液	1/2	ND	1/2	1/2
丹参注射液	1/2	1/2	1/2	1/2
注射用丹参多酚酸	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
血必净注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
热毒宁注射液	1/2	1/2	1/4	$>1/2$
舒血宁注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
香丹注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
银杏二萜内酯葡胺注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
参芪扶正注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
注射用黄芪多糖	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND
康莱特注射液	$>1/2$	ND	$>1/2$	ND

注：ND 表示未检测出。

2.2 中药注射液抑菌作用 以肺炎克雷伯菌标准菌株 ATCC 70063、399 号多重耐药肺炎克雷伯菌为对象，测定 14 种中药注射液对两者的 MIC 及 MBC。由表 2 可知，痰热清注射液、丹参注射液、舒肝宁注射液对标准菌株及多重耐药肺炎克雷伯菌均具有较好的直接抑菌活性，热毒宁注射液仅对后者具较好抑菌作用，痰热清注射液、丹参注射液、舒肝宁注射液对两者均具有明显杀菌作用。

2.3 抗生素和中药注射液联合应用对多重耐药肺炎克雷伯菌的抗菌作用 根据“2.2”项下结果，选择丹参注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液、舒肝宁注射液 4 种中药注射液，分别联合替加环素、美罗培南、多粘菌素 B、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、莫西沙星、头孢他啶、左氧氟沙星及头孢唑肟钠 9 种抗生素进行药敏实验，结果见表 3。

续表 3

药物		抗生素 MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		中药注射液 MICs (原液)	
抗生素	中药注射液	单用	联用	单用	联用
头孢哌酮舒巴坦	舒肝宁注射液	64	4	1/2	1/16
	丹参注射液	4 096	256	1/2	1/4
	痰热清注射液	4 096	4 096	1/2	1/4
	热毒宁注射液	4 096	4 096	1/2	1/4
哌拉西林他唑巴坦	舒肝宁注射液	4 096	4 096	1/2	1/4
	丹参注射液	4 096	256	1/2	1/4
	痰热清注射液	4 096	4 096	1/2	1/8
	热毒宁注射液	4 096	4 096	1/2	1/4
莫西沙星	舒肝宁注射液	4 096	4 096	1/2	1/8
	丹参注射液	128	32	1/2	1/4
	痰热清注射液	128	8	1/2	1/4
	热毒宁注射液	128	128	1/2	1/4
头孢他啶	舒肝宁注射液	128	128	1/2	1/4
	丹参注射液	2 048	1 024	1/2	1/16
	痰热清注射液	2 048	1 024	1/2	1/16
	热毒宁注射液	2 048	512	1/2	1/8
左氧氟沙星	舒肝宁注射液	2 048	1 024	1/2	1/16
	丹参注射液	128	8	1/2	1/4
	痰热清注射液	128	8	1/2	1/4
	热毒宁注射液	128	128	1/2	1/4
头孢唑肟钠	舒肝宁注射液	128	128	1/2	1/4
	丹参注射液	4 096	1 024	1/2	1/16
	痰热清注射液	4 096	1 024	1/2	1/16
	热毒宁注射液	4 096	1 024	1/2	1/16
	舒肝宁注射液	4 096	1 024	1/2	1/8

由图 3 可知，四环素类抗生素（替加环素）、多肽类抗生素（多粘菌素 B）、头孢菌素类抗生素（头孢他啶、头孢唑肟钠）与 4 种中药注射液均具有部分协同抑菌作用，痰热清注射液、热毒宁注射液、舒肝宁注射液与多粘菌素 B 联用时具有明显协同作用，可显著降低抗生素的用量；青霉素合酶抑制剂（头孢哌酮-舒巴坦）、头孢菌素合酶抑制剂（哌拉西林-他唑巴坦）与丹参注射液联用时具有部分协同作用；氟喹诺酮类抗生素（左氧氟沙星、莫西沙星）与丹参注射液、痰热清注射液具有部分协同作用；碳青霉烯类抗生素（美罗培南）与 4 种中药注射液联用时均无明显联合效果。

2.4 药物联用对多重耐药肺炎克雷伯菌生长趋势的影响及杀菌效果 取“2.3”项下联合效果最好的舒肝宁注射液与多粘菌素 B，进一步探究两者联用对细菌生长的影响。由图 4A 可知，6 h 内各组 OD 值无显著差异（ $P>0.05$ ），表明药物对细菌生长初期产生的影响较小；6 h 后与模型组比较，舒肝宁注射液组 OD 值升高（ $P<0.01$ ），说明联合浓度下的舒肝宁注射液对细菌生长无明显抑制作用，

3152

联合组细菌生长显著低于其他组，即舒肝宁注射液联合多粘菌素 B 具有明显持久的协同抑菌效果。由 4B 可知，0 h 时各组菌落数总量相近，随着时间延长舒肝宁注射液组、多粘菌素 B 组、模型组细菌量呈上升趋势，并在 16 h 后处于平稳状态；与模型组比较，联合组细菌量降低（ $P<0.01$ ），并且对其产生持续的杀菌作用（ $P<0.01$ ）。

3 讨论

研究表明，清热解毒、活血化瘀类中药注射液可通过多种机制和靶点来抑制细菌，或增强对抗生素对肺炎克雷伯菌的敏感性^[21-22]。例如，热毒宁注射液可通过抑制多重耐药肺炎克雷伯菌生长和生物膜的形成，降低脓毒症小鼠体内炎症水平，从而在体内外对该多重耐药菌均有抑制作用^[23]；血必净注射液通过 miR-155、JAK2、STAT1 信号通路，从而对肺炎克雷伯菌引发的重症肺炎大鼠肺组织损伤发挥作用^[24]。本研究基于临床用药情况，共筛选出 14 种中药注射液，其中痰热清注射液、舒肝宁注射液、丹参注射液、热毒宁注射液对多重耐药肺炎克雷伯菌具有明显抑菌作用；有 14 个联合组具

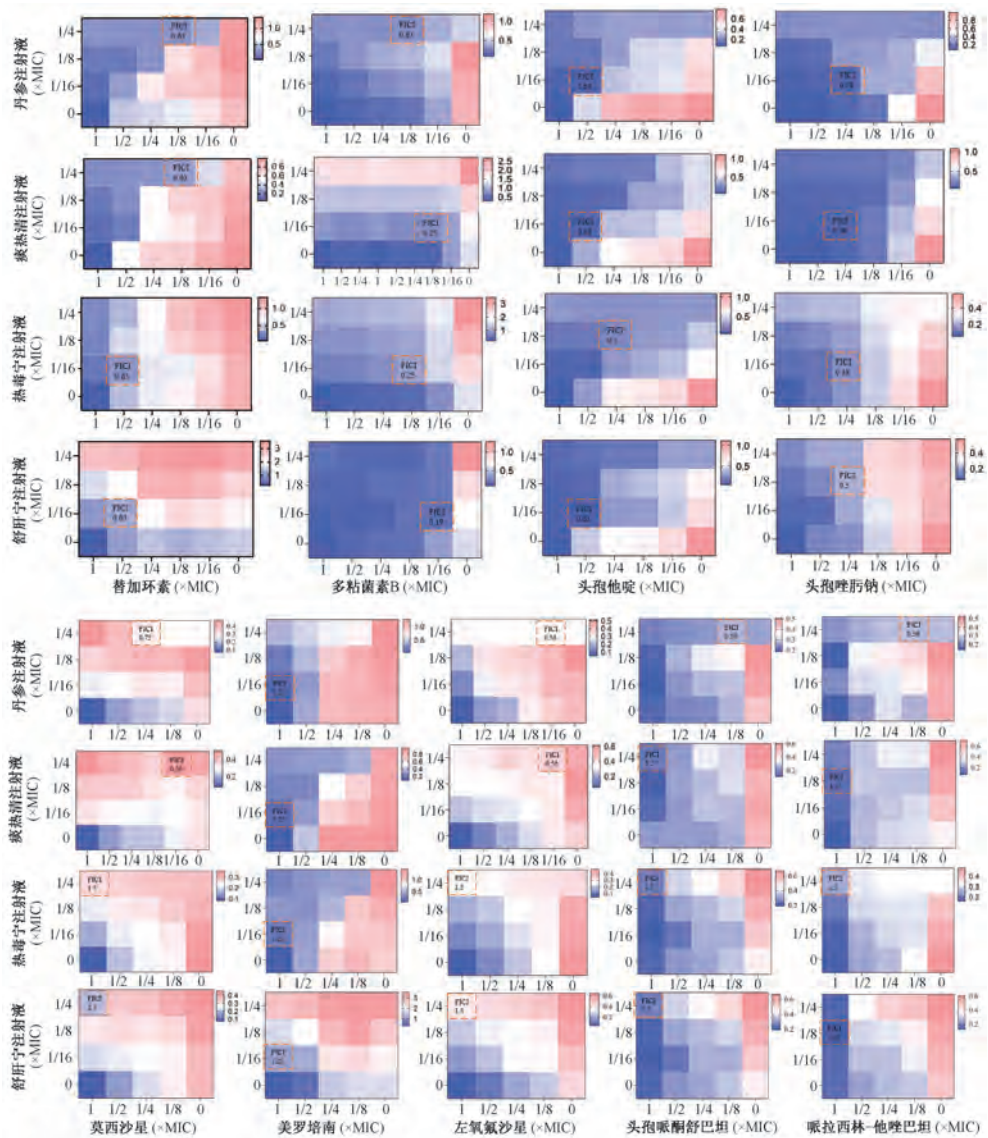
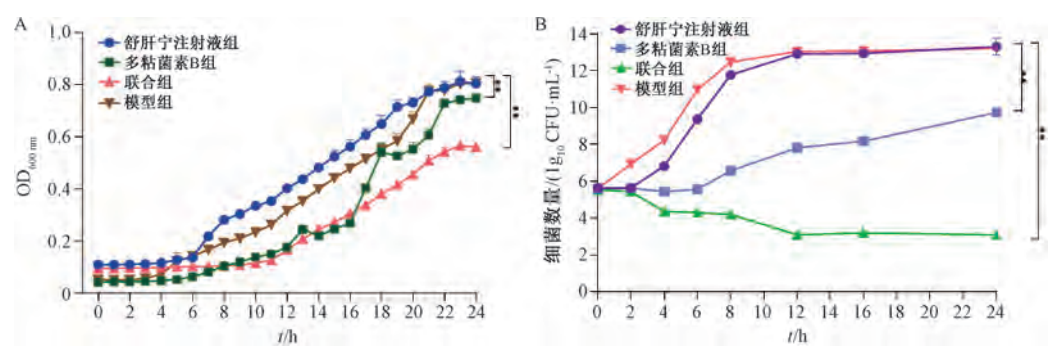


图 3 不同抗生素联合中药注射液 FICI 测定结果



注：与模型组比较，** $P < 0.01$ 。

图 4 多粘菌素 B 联合舒肝宁注射液对多重耐药肺炎克雷伯菌的生长曲线 (A) 与时间杀菌曲线 (B) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

有部分协同抗菌效果，占比 38.9%，同时有 8 个联合组具有协同作用，占比 22.25%，以多粘菌素 B 与热毒宁注射液、痰热清注射液及舒肝宁注射液联用时更明显，可在很大程度上降低前者用量，抑制菌株生长，其中舒肝宁注射液与其协同作用最佳。再绘制细菌生长曲线及体外杀菌曲线，发现舒肝宁注射液与多粘菌素 B 联用时有明显持久的协同抑菌、杀菌作用。舒肝宁注射液临床上常用于治疗急

慢性病毒性肝炎、药物性肝炎、胆汁淤积性肝炎、酒精性肝炎等肝脏疾病^[25]，虽尚无它与抗生素联用抑制多重耐药肺炎克雷伯菌的报道，但其组方药材和成分中的栀子提取物、板蓝根、黄芩苷等都具有拮抗、逆转多重耐药菌的效果^[26-27]，间接证明该联合抗菌作用具有合理性。

综上所述，中药注射液与抗生素联用为治疗多重耐药肺炎克雷伯菌感染提供了新思路，显示出良好的应用前景。但本研究仅为体外实验，故其体内安全性和疗效尚待深入考察。

参考文献：

[1] 刘姝灵, 税 剑, 马小华, 等. 肺炎克雷伯菌胞外多糖抗生物膜活性研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3): 303-308.

[2] 秦 玺, 吴娅丽, 赵 娅, 等. 多重耐药肺炎克雷伯菌感染性肺炎大鼠模型的建立及特点分析[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(3): 86-91.

[3] 黄忆鹤, 刘诗语, 廖 俊, 等. 某三甲医院 2017—2023 年 ICU 患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(11): 1255-1262.

[4] 王思慧. 非小细胞肺癌抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的疗效预测标志物探索及耐药机制探究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.

[5] 李维冉. 细菌仿生囊泡作为通用纳米疫苗平台抗耐药细菌感染及其训练免疫效应的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2024.

[6] 崔煦然, 赵京霞, 郭玉红, 等. 细菌耐药背景下中药抗菌作用研究进展[J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 1940-1944.

[7] 侯 蕊, 李 涛, 宋亚岚, 等. 双黄连注射液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗社区获得性肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4): 931-935.

[8] Liu L W, Shi Y Y, Li Z L, *et al.* Metabolomic insights into the synergistic effect of Biapenem in Combination With Xuebijing Injection against sepsis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 502.

[9] 王思昀, 王元翀, 张译方, 等. 中药复方、提取物、单体成分、中西药联用对耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌的作用及机制研究进展[J/OL]. 中药药理与临床, 1-19 (2026-05-09). <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyj.20260509.003>.

[10] 张梦雅, 张志清, 李文茹, 等. 肺炎克雷伯氏菌对氟喹诺酮类抗生素异质性耐药研究[J]. 微生物学杂志, 2025, 45(3): 94-101.

[11] 陈 燕, 邓丽英, 韦莹莹, 等. 基于菌群拮抗原理治疗多重耐药肺炎克雷伯菌感染的实验研究[J]. 中国抗生素杂志, 2025, 50(2): 205-215.

[12] Lim T P, Cai Y, Hong Y, *et al.* *In vitro* pharmacodynamics of

various antibiotics in combination against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(5): 2515-2524.

[13] Lat A, Clock S A, Wu F, *et al.* Comparison of polymyxin B, tigecycline, cefepime, and meropenem MICs for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* by broth microdilution, Vitek 2, and Etest[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(5): 1795-1798.

[14] Gaillac A, Briandet R, Delahaye E, *et al.* Exploring the diversity of biofilm formation by the food spoiler *Brochothrix thermosphacta*[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(12): 2474.

[15] Li L F, Gao X Y, Li M C, *et al.* Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1324895.

[16] 戴晓婷, 陈 思, 周代红, 等. 植物药复方 MYD-20 抗金黄色葡萄球菌的作用及机制研究[J]. 华西药学杂志, 2024, 39(1): 43-47.

[17] 吴 凡, 王保贵, 胡 文, 等. 多西环素联合左氧氟沙星对耐药肺炎克雷伯菌的体内外抗菌活性研究[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(23): 2425-2433.

[18] Kumarihamy M, Tripathi S, Balachandran P, *et al.* Synthesis and inhibitory activity of machaeridiol-based novel anti-MRSA and anti-VRE compounds and their profiling for cancer-related signaling pathways[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6604.

[19] 林佳瑶, 朱 婕, 闻奕丞, 等. 磷霉素联合亚胺培南对携带 blaNDM 的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的体外抗菌活性[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(10): 1121-1130.

[20] 卞丽娟, 郭俊哲, 郑美娟. 头孢他啶/阿维巴坦单用或与氨曲南联用对碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌的体内、外抗菌活性的比较[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(10): 1206-1212.

[21] 高 婷. 清热解暑类中药注射液联合抗菌药物对多重耐药鲍曼不动杆菌的协同抗菌作用研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2024.

[22] 刘欢欢, 白迎春, 斯日古楞. 中药注射剂联合抗菌药物治疗重症感染的研究进展[J]. 世界临床药物, 2022, 43(9): 1071-1077.

[23] 赵 娅, 吴娅丽, 秦 玺, 等. 热毒宁注射液对多重耐药肺炎克雷伯菌的抗菌作用[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(19): 2243-2249.

[24] 李 帅, 鹿 兴, 徐 磊. 血必净注射液治疗 ICU 脓毒症患者的临床观察[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3656-3660.

[25] 邹 薇, 陈 敏. 舒肝宁注射液药理作用与临床应用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(10): 2427-2431.

[26] 栾兆荣, 王永传, 魏 红, 等. 中药拮抗细菌耐药性研究进展[J]. 临床医药实践, 2025, 34(1): 51-54.

[27] 马婧涵. 中药黄芩对产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌耐药性的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.