doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.07.09

双黄连制剂及其药物组成对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌体外抑菌效果研究进展

彭文绣, 韩宁宁, 戴青, 龚旭昊, 张秀英*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2022-11-16 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 07-0062-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 双黄连是由黄芩、金银花与连翘组成的中药制剂, 具有辛凉解表, 清热解毒的功效。为进一步了解双黄连制剂及其药物组成对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌各自的药理作用及抑菌效果, 本文将从药理作用机制、体外抑菌效果研究、影响药物体外抗菌活性的因素等方面进行综述, 以期双黄连制剂的综合疗效、与抗菌药物的联合使用和配方颗粒的临床应用等后续研究工作的深入开展提供参考。

[关键词] 中药; 大肠杆菌; 金黄色葡萄球菌; 体外抑菌; 综述

Research Progress of Bacteriostatic Effect of Shuanghuanglian Preparation and Its Compositions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* *in vitro*

PENG Wen-xiu, HAN Ning-ning, DAI Qing, GONG Xu-hao, ZHANG Xiu-ying*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: ZHANG Xiu-ying, E-mail: xiu1875@163.com

Abstract: Shuanghuanglian is a traditional Chinese medicine preparation composed of scutellaria scutellaria, honeysuckle and forsythia. It has the functions of cooling, clearing heat and detoxifying. In order to further understand the pharmacological actions and antibacterial effect of Shuanghuanglian preparation and its compositions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, the pharmacological mechanism, antibacterial effect *in vitro* and factors affecting the antibacterial activity of the drugs were reviewed in this paper to provide reference for further research on the comprehensive effect of Shuanghuanglian preparation, the combined use of antibacterial drugs and the clinical application of formula particles.

Key words: traditional Chinese medicine; *E. coli*; *staphylococcus aureus*; *in vitro* antibacterial; review

基金项目: 中国兽医药品监察所兽药行业公益性重点专项(GY202107)

作者简介: 彭文绣, 硕士, 从事兽药检验检测工作。

通讯作者: 张秀英。E-mail: xiu1875@163.com

大肠杆菌为革兰氏阴性短杆菌,是人和动物肠道中的正常寄居菌。在一定条件下,一些血清型的大肠杆菌能引起一系列的感染,具有发病急、发病范围广、一年四季均可发病等特点,易导致动物出现严重的腹泻和败血症,甚至引起死亡,给畜禽业造成严重损失^[1-3]。金黄色葡萄球菌是目前最常见的革兰氏阳性球菌^[4],主要在人与动物的皮肤、呼吸道和消化道黏膜、疖、痈以及化脓创口中寄居,可引发肺炎、伪膜性肠炎、心包炎和败血症、脓毒症等全身感染^[5]。兽医临床上主要应用喹诺酮类、氨基糖苷类、 β -内酰胺类等广谱抗菌药物治疗金黄色葡萄球菌或大肠杆菌病。然而,随着抗菌药的长期和广泛使用,细菌耐药性问题日益严重,不仅给这些疾病的防治带来困难,且残留的药物还将危害消费者健康^[6]。因此,开发抗菌药物替代品是当前新药研制的热点之一。

中草药用于疾病防治历史悠久,其具有资源丰富,价廉易得,安全无残留,不易产生耐药性等优点,已成为当前寻找抗生素替代品的重要来源。其中,清热解毒药具有清里热、凉血解毒的功效,可以抗菌、消炎、抗病毒、提升免疫力,在临床上应用范围非常广泛^[7]。双黄连为清热解毒药物中的一种,它是由黄芩、金银花与连翘三味中药组成,因价格适宜、疗效好、不良反应相对较小等特点,常被用来治疗外感风寒所致的上呼吸道感染、急性支气管炎、肺炎和急性扁桃体炎^[8]。为进一步了解双黄连制剂及其药物组成对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌各自的药理作用及抑菌效果,本文将从药理作用机制、体外抑菌效果研究及影响药物体外抗菌活性的因素等方面进行综述,以期后续研究工作的深入开展、兽医临床合理选择和使用药物提供参考。

1 药理作用机制

双黄连制剂组方中各单味药材的化学成分较为复杂,有研究表明^[8],黄芩中含有黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素等有效成分,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和沙门氏菌等,均有显著的体内外抗菌作用。绿原酸是金银花中含量最多的活性成分,对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌

具有较强的抑制作用^[9-11]。连翘的主要药效成分之一为连翘苷,具有多种生物学活性,可明显抑制铜绿假单胞菌、葡萄球菌等^[9-11],在临床上使用具有清热解毒、散结消肿的功效。

这些药物具体的抗菌作用机制可能包括以下几个方面:直接破坏细菌的细胞结构、干扰机体细菌生物膜的形成过程,抑制微生物酶的活性,降低内毒素的同时增强机体免疫和防御功能。周志娥等^[12]以大肠杆菌为研究对象,初步阐明了绿原酸、异绿原酸 A 可破坏细菌细胞壁和细胞膜的结构,增加其通透性,使细胞内容物外泄以起到抑菌作用。Chen Y 等发现^[13]黄芩苷可通过控制转录调控蛋白基因和 ICA 基因的表达抑制金黄色葡萄球菌的群体感应系统。这说明黄芩苷的抗菌作用就是通过破坏细菌生物膜而实现的。陈璐等^[14]通过实验得出黄芩苷能够降低质粒 pSD11 在宿主大肠杆菌中的稳定性,影响质粒介导的多重耐药基因的水平传播,进而消除细菌耐药性。改变细胞壁、细胞膜通透性是导致菌体内蛋白质和质粒等大分子逸出的机制之一。彭璐媛^[15]发现,黄芩苷对鸡大肠杆菌病具有预防作用。具体机制为黄芩苷通过恢复禽致病性大肠杆菌感染诱导的肠道菌群紊乱,增加肠道中产短链脂肪酸细菌的丰度,促进肠道短链脂肪酸,尤其是乙酸的产生。高浓度的短链脂肪酸(特别是乙酸)从肠道迁移至肺脏,可抑制禽致病性大肠杆菌引起的肺脏炎性损伤并维持气血屏障的完整性,最终发挥抗大肠杆菌病的作用。程广东^[16]认为作为连翘的主要有效成分之一,连翘酯苷 A 可提高机体谷胱甘肽、总超氧化物歧化酶活性及抗氧化酶活力,降低自由基丙二醛含量,激活鸡体免疫系统,以起到抗氧化和抗炎功效。另有研究证实^[17],连翘在亚抑菌浓度下还对 R 质粒具有消除作用。

2 体外抑菌效果研究

范国英等^[18]将 8 种单味中药经水煮处理成 1 g/mL 的受试溶液,对从猪粪便、肠内容物中分离的致病性大肠杆菌进行体外抑菌实验后发现,黄芩水提液最小抑菌浓度为 0.0286 g/mL。王雅如

等^[19]选取包含金银花在内的 10 种中草药,采用水煎法和醇提法两种方法制成浓度均为 1 g/mL 的药液,利用纸片琼脂扩散法、二倍试管稀释法分别测定这 10 种中药的两种提取物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度,其中金银花水提取物、醇提取物对大肠杆菌的最低抑菌浓度为 250.00 mg/mL 和 500.00 mg/mL,对金黄色葡萄球菌则分别为 125.00 mg/mL 和 250.00 mg/mL。王帅兵等^[3]选取黄芩、连翘和金银花等 8 种中药分别进行煎煮,所得的药液浓度为 1 g/mL,采用纸片法和牛津杯法测定中药对猪源大肠杆菌的体外抗菌活性,并对具抑菌作用的中药采用宏量肉汤稀释法测定最低抑菌浓度。结果表明,黄芩平均最低抑菌浓度为 208.33 mg/mL,金银花、连翘则对 3 株试验菌均无抑制作用。孙启慧^[20]按照双黄连口服液制备方法,分别制备双黄连制剂复方、拆方以及各单味药制剂共计 70 批,分别进行体外抑制金黄色葡萄球菌的药效学研究,根据实验结果分析得出,复方双黄连组,拆方金银花+连翘组,黄芩+连翘组以及单味药连翘组体外抑菌效果显著,以上几组药物都含有连翘药材,推测连翘中的一些成分对于金黄色葡萄球菌具有良好的体外抑制作用。

黄芩、金银花和连翘除对普通大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有体外抑制作用外,对耐药菌也同样具有较好的抗菌效果。王永芬等^[21]利用煎煮法,将黄芩、连翘、金银花等 14 种中药分别进行处理,最终使药液中生药含量为 1 g/mL,采用纸片扩散法,以从河南省 23 个规模猪场分离到的 87 株致病性耐药大肠杆菌为试验菌株进行试验后得到,含有抑菌活性成分、产生强抑菌效果(抑菌圈 > 15 mm)的中药有石榴皮、黄芩、黄连,对各菌株抑菌率达到 60% 以上的有黄芩、金银花等。李嵩文^[22]选取了包括黄芩、金银花、连翘在内的 16 种中药颗粒剂,制成浓度为 1 g/mL 的中药颗粒剂溶液,采用 K-B 纸片琼脂扩散法,探讨这些中药颗粒剂对耐药金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的抗菌效果,并选取抑菌效果好的黄芩、连翘、薄荷 3 种颗粒剂,用连续稀释法对金黄色葡萄球菌耐药株与标准株的最低抑菌浓

度进行比较。同时,选取连翘、蒲公英、黄芩、薄荷、苦参 5 种中药水煎剂,通过 K-B 纸片琼脂扩散法,比较颗粒剂与水煎剂抗菌效能的区别。最终结果显示,连翘、黄芩对耐药金黄色葡萄球菌高度敏感,金银花没有抑菌作用;黄芩对耐药大肠杆菌低度敏感,金银花、连翘则无抑菌作用;同等浓度的颗粒剂抑菌效果明显优于水煎剂。潘杰等^[23]选取金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等 6 种耐药菌作为实验菌种,测定黄芩、金银花等 12 味中药颗粒的最低抑菌浓度及逆转耐药的最好培养浓度。从实验结果可以看出,黄芩对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的最低抑菌浓度分别为 0.008 g/mL 和 0.016 g/mL,逆转耐药细菌的最好培养浓度均为 0.004 g/mL,金银花的最低抑菌浓度分别为 0.025 g/mL 和 0.031 g/mL,逆转耐药的最好培养浓度为 0.003 g/mL 和 0.008 g/mL。

尽管不同实验室对同一种中药的体外抑菌作用的研究结果存在差异,但初步可以判断,双黄连制剂在抑制金黄色葡萄球菌生长作用过程中,组方配伍的 3 味药中,连翘发挥了主要的药效作用,而黄芩对大肠杆菌的抑制作用明显优于金银花和连翘。

3 影响药物体外抗菌活性的因素

3.1 中药活性成分 中药所含的活性成分与药材的生长环境、采摘季节、用药部位、药材品种等有关。这提示我们,为保证试验结果准确可靠,除了从正规途径购买药材外,还应在开展体外抗菌活性试验前,按照药典或相应的中药配方颗粒工艺和质量标准对药物质量进行把控,以尽可能减少药物本身对试验结果的影响。

3.2 中药活性成分提取方法 中草药成分复杂,同一种药材不同提取方法所得提取物显示出的有效成分及含量常存在差异。林丽超等^[24]采用水提法和醇提法提取大黄、山楂、苦参、薄荷、黄芩和黄柏 6 种中草药活性成分。除大黄、黄芩和薄荷的水提物对金黄色葡萄球菌的抑菌效果比醇提物好外,其余的中草药醇提物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌体外抑菌效果都比水提物好。这与王雅如^[19]、王悦尚^[25]报道的相同中药采用不同的提取方法提

取出的有效成分存在很大差异的结果一致。因此,研究中应根据不同中药有效成分采用不同的提取方法,以最大限度地发挥中药的抑菌活性。

3.3 制剂工艺的影响 用中药饮片煎煮药汤本质上是一个制剂过程,其药效受药材的浸泡、先煎后下、水量、火候、煎煮时间、煎煮容器等因素影响,操作相对复杂,同时还存在携带、使用不便、易于变质的缺点,不能更深层次地满足现代临床的需要。单味中药浓缩颗粒是采用符合炮制规范的中药饮片为原料,经现代化科学提取、低温浓缩、喷雾干燥、干压制剂制成的现代“饮片”颗粒,相比于水煎剂具有工艺稳定、质量可控,不需煎煮,成分完全的特点,有非常广阔的发展前景。目前,已有研究者将颗粒剂与传统水煎剂对耐药菌株的体外抑菌作用进行比较^[22,26,27],可以看出颗粒剂对细菌的抑制作用不劣于水煎剂,但还需要更多研究进一步验证中药配方颗粒是否保持了传统煎剂的药效以及具体的抑菌效果。

4 小结

中药抗菌有着悠久的历史,许多研究已表明中药对耐药细菌有抑菌作用,这对抗感染中药的开发、研究和应用起了重要作用,同时也开创了中药研究的新领域。

通过对黄芩、金银花、连翘 3 种中药对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌体外抑菌效果研究进展进行综述可以看出,双黄连制剂确有抗菌作用^[20],对于金黄色葡萄球菌,主要是制剂中的连翘发挥体外抑制细菌生长的药效作用,黄芩对大肠杆菌的抑制作用则明显优于金银花和连翘。但目前的研究更多地集中于单味药材抗菌活性的探索,缺乏与复方制剂疗效的具体比较或围绕方剂整体建立相关的质量评价体系,尤其在兽医临床中基本不会使用单味药物进行治疗。冯年平等^[28]也发现,中药不同的配伍方式与其药效成分的体内代谢特征之间存在一定的对应关系,中药方剂的作用机制与其配伍原理是密不可分的。因此,仅从个别中药的体内外药效研究诠释作用机制、评价抗菌效果是远远不够的。从中医经方理论看,双黄连方剂中的三味中药

的组方是共同发挥作用的,一种观点认为连翘为君药,作用辛凉透表,清热解毒,同时又具芳香避秽的功效,金银花、黄芩辛凉,为臣药,助君药解表透热。另一种解释认为方中金银花为君药;黄芩性味甘寒,芳香疏散,善解肺经热邪,又可清解心胃之热毒,为君药亦为臣药;连翘与黄芩共为臣药^[20]。因此如何发挥双黄连方剂的综合作用或与抗菌药物联用以提高治疗效果又可减少药物用量等问题,还需要开展试验继续深入研究。同时,我们还看到中药抗菌效果的前期研究主要以水煎剂居多,而配方颗粒是在传统中药饮片基础上发展的创新产物,相比于水煎剂具有成分完全、疗效确切的特点,有明显的发展优势,在畜禽疫病防控应用方面可进一步挖掘。

参考文献:

- [1] 丁文彬. 鸡致病性大肠杆菌的耐药性和防治效果研究[D]. 山西农业大学,2013.
Ding W B. Study on drug resistance and control effect of chicken pathogenic *Escherichia coli* [D]. Shanxi Agricultural University, 2013.
- [2] 刘玉庆,张玉忠,颜世敢,等. 大肠杆菌和益生菌对抗生素和化学药物的敏感性试验[J]. 山东农业大学学报(自然科学版),2003(02):83-86.
Liu Y Q, Zhang Y Z, Yan S G, *et al.* Sensitivity test of *E. coli* and probiotics to antibiotics and chemical drugs [J]. Journal of Shandong Agricultural University (Natural Science Edition), 2003(02):83-86.
- [3] 王帅兵,王婧,陈海峰,等. 8 种中药对猪源大肠杆菌的体外抑菌效果[J]. 贵州农业科学,2018,46(04):94-97.
Wang S B, Wang J, Chen H F, *et al.* In vitro antibacterial effect of 8 kinds of traditional Chinese medicines on porcine *Escherichia coli* [J]. Guizhou Agricultural Sciences, 2018, 46(04):94-97.
- [4] 刘静. 金黄色葡萄球菌分子特征及耐药相关分子标志[D]. 郑州大学,2015.
Liu J. Molecular characteristics and molecular markers of drug resistance in *Staphylococcus aureus* [D]. Zhengzhou University, 2015.
- [5] 宋洁. 金黄色葡萄球菌致病的秘密武器[J]. 兽医导刊,2018(23):33.

- Song J. The secret weapon of *Staphylococcus aureus* disease [J]. *Veterinary Guide*, 2018(23):33.
- [6] 冯世文,李军,潘艳,等.广西猪源致病性大肠杆菌对抗菌药物的耐药性变化分析[J].南方农业学报,2017,48(02):350-356.
- Feng S W, Li J, Pan Y, *et al.* Changes of antimicrobial resistance of porcine pathogenic *Escherichia coli* in Guangxi [J]. *Journal of Southern Agriculture*, 2017,48(02):350-356.
- [7] 李思迪,郭中坤,王可洲,等.双黄连制剂与连花清瘟制剂在药理作用、临床应用及不良反应方面比较分析[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(07):126-130.
- Li S D, Guo Z K, Wang K Z, *et al.* Comparative analysis of pharmacological effects, clinical application and adverse reactions of Shuanghuanglian preparation and Lianhuaqingwen preparation [J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 23(7):126-130.
- [8] 温馨,江耀伦,陈素珍,等.双黄连药理作用及其在家禽疫病防控的应用[J].养禽与禽病防治,2017(06):7-9.
- Wen X, Jiang Y L, Chen S Z, *et al.* Pharmacological effects of Shuanghuanglian and its application in poultry disease prevention and control [J]. *Poultry Husbandry and Poultry Disease Control*, 2017(06):7-9.
- [9] 陈仁德,李勇军.10种中草药对临床常见致病菌体外抗菌作用的实验[J].抗感染药学,2018,15(02):196-198.
- Chen R D, Li Y J. Experimental study on the antibacterial effect of 10 kinds of Chinese herbal medicines on clinical common pathogenic bacteria *in vitro* [J]. *Anti-infective Pharmacy*, 2018,15(02):196-198.
- [10] 章德林,汤丹丰,郑琴,等.具有抗感染作用的中药分类研究[J].中草药,2015,46(24):3771-3778.
- Zhang D L, Tang D F, Zheng Q, *et al.* Chinese Herbal Medicine,2015,46(24):3771-3778.
- [11] Kuo P C, Chen G F, Yang M L, *et al.* Chemical constituents from the fruits of *Forsythia suspensa* and their antimicrobial activity[J]. *Biomed Res Int*,2014(2014):304830.
- [12] 周志娥,罗秋水,熊建华,等.绿原酸、异绿原酸 A 对大肠杆菌的抑菌机制[J].食品科技,2014,39(03):228-232.
- Zhou Z E, Luo Q S, Xiong J H, *et al.* Inhibitory mechanism of chlorogenic acid and isochlorogenic acid A against *Escherichia coli* [J]. *Food Science and Technology*, 2014, 39(03):228-232.
- [13] Chen Y, Liu T, Wang K, *et al.* Baicalin Inhibits *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation and the Quorum Sensing System *In Vitro*[J]. *Plos One*, 2016, 11(4):e0153468.
- [14] 陈璐,邓翔文,郑婷婷,等.4种中药单体对 IncX4 型质粒 pSD11 稳定性的影响[J/OL].应用与环境生物学报;1-13 [2022-10-27].
- Chen L, Deng X W, Zheng T T, *et al.* Effects of four Chinese monomers on the stability of INCX4-type plasmid pSD11 [J/OL]. *Chinese Journal of Applied & Environmental Biology*:1-13 [2022-10-27].
- [15] 彭璐媛.黄芩苷对鸡大肠杆菌病的预防作用及其机制研究[D].吉林大学,2021.
- Peng L Y. Study on the preventive effect of baicalin on chicken *Escherichia coli* disease and its mechanism [D]. *Jilin University*,2021.
- [16] 程广东.连翘酯苷 A 对鸡脾和血中炎症细胞因子及抗氧化性能影响[D].东北农业大学,2014.
- Cheng G D. Effects of forsythia glycoside A on inflammatory cytokines and antioxidant properties in spleen and blood of chickens [D]. *Northeast Agricultural University*,2014.
- [17] 张寅晨,吴雨龙.中药连翘对大肠杆菌 R 质粒消除作用的研究[J].安徽农学通报,2009,15(13):57-58.
- Zhang Y C, Wu Y L. Study on the effect of *Forsythia forsythia* on R plasmid elimination of *Escherichia coli* [J]. *Anhui Agricultural Science Bulletin*,2009,15(13):57-58.
- [18] 范国英,钟华,刘俊伟,等.黄芩、黄连等对猪致病性大肠杆菌的体外抑菌试验[J].湖北农业科学,2010,49(05):1155-1157.
- Fan G Y, Zhong H, Liu J W, *et al.* *In vitro* inhibition of *Scutellaria Baicalensis* and *Coptis coptidis* against porcine pathogenic *Escherichia coli* [J]. *Hubei Agricultural Sciences*, 2010,49(05):1155-1157.
- [19] 王雅如,赵丹,杨翼航,等.十种中草药对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌体外抑菌效果研究[J].生物化工,2022,8(04):90-92+105.
- Wang Y R, Zhao D, Yang Y H, *et al.* Study on the antibacterial effect of 10 kinds of Chinese herbs on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus in vitro* [J]. *Biochemistry and Chemical Engineering*, 222,8(04):90-92+105.
- [20] 孙启慧.双黄连制剂抑菌抗病毒药效物质基础和组方结构配伍及作用机理研究[D].山东中医药大学,2019.
- Sun Q H. Study on the compatibility and mechanism of antibacterial and antiviral effect of Shuanghuanglian Preparation [D]. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine*,2019.
- [21] 王永芬,席磊,赵志军,等.不同生物制剂对猪致病性大肠杆菌的体外抑菌试验[J].云南农业大学学报(自然科学),

- 2012,27(01):60-66.
- Wang Y F, Xi L, Zhao Z J, *et al.* In vitro inhibition of different biological agents against porcine pathogenic *Escherichia coli* [J]. *Journal of Yunnan Agricultural University (Natural Sciences)*, 2012,27(01):60-66.
- [22] 李藹文, 黄 芩, 等. 中药颗粒剂的抗菌研究[D]. 广州中医药大学, 2011.
- Li X W. Study on antibacterial properties of Baicalaria and other traditional Chinese Medicine granules [D]. *Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2011.
- [23] 潘 杰, 苗 霞, 刘启波, 等. 12 味中药配方颗粒体外逆转临床常见细菌的耐药性[J]. *四川中医*, 2016,34(04):123-125.
- Pan J, Miao X, Liu Q B, *et al.* Reversal of drug resistance of clinical common bacteria by 12 traditional Chinese medicine formula granules *in vitro* [J]. *Sichuan Traditional Chinese Medicine*, 2016,34(04):123-125.
- [24] 林丽超, 刘富来, 曾 荣, 等. 中草药提取工艺优化及其体外抑菌的研究[J]. *佛山科学技术学院学报(自然科学版)*, 2011, 29(03):79-82.
- Lin L C, Liu F L, Zeng R, *et al.* Optimization of extraction process of Chinese herbal medicine and its antibacterial effect *in vitro* [J]. *Journal of Foshan University of Science and Technology (Natural Science Edition)*, 2011,29(03):79-82.
- [25] 王悦尚, 赵亚楠, 翟云逸, 等. 6 种中药醇和水提取物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌效果评价[J]. *中国兽医杂志*, 2020,56(05):62-65+71.
- Wang Y S, Zhao Y N, Zhai Y Y, *et al.* Evaluation of the antibacterial effect of six kinds of alcohol and water extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *Chin J Vet*, 2020,56(05):62-65+71.
- [26] 李 健. 5 种中药颗粒剂与水煎剂对 5 种耐药菌株的体外抑菌作用比较[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018,5(73):75+77.
- Li J. Comparison of antibacterial effects of 5 kinds of traditional Chinese medicine granules and water decoction on 5 kinds of drug-resistant strains *in vitro* [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2018,5(73):75+77.
- [27] 毛红梅. 几种中药颗粒剂与水煎剂对不同种类耐药菌株的体外抑菌作用比较[J]. *当代医学*, 2017,23(19):73-74.
- Mao H M. Comparison of antibacterial effects of several Chinese medicine granules and water decoction on different kinds of drug-resistant strains *in vitro* [J]. *Current Medicine*, 2017,23(19):73-74.
- [28] 冯年平, 都广礼, 狄 斌, 等. 试论中药方剂配伍——代谢关系[J]. *上海中医药杂志*, 2007(10):6-9+2.
- Feng N P, Du G L, Di B, *et al.* Discussion on the compatibility of traditional Chinese medicine formulations - metabolic relationship [J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007(10):6-9+2.

(编辑:陈希)