

• 论 著 •

# 双黄连联合抗菌药物对广泛耐药肺炎克雷伯菌体外抑菌的研究<sup>\*</sup>

马冬梅,陶庆春<sup>△</sup>,蒋东葵,张一瑶

(北京中医药大学第三附属医院检验科,北京 100029)

**摘要:**目的 探讨双黄连分别联合亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦和米诺环素对广泛耐药肺炎克雷伯菌的抑菌效果。方法 应用肉汤稀释法测定双黄连粉针剂联合亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素对 30 株广泛耐药肺炎克雷伯菌的最低抑菌浓度(MIC),统计单独及联合用药的 MIC 分布,计算部分抑菌浓度(FIC)指数分布情况,判定联合用药抑菌效果。结果 双黄连联合亚胺培南对广泛耐药肺炎克雷伯菌的 FIC 指数结果显示:FIC 指数 $\leq 0.5$  占 6.7%,FIC 指数 $> 0.5 \sim 1.0$  占 53.3%,FIC 指数 $> 1.0 \sim 2.0$  占 33.3%,FIC 指数 $> 2.0$  占 6.7%。双黄连联合头孢哌酮/舒巴坦对广泛耐药肺炎克雷伯菌的 FIC 指数结果显示:FIC 指数 $\leq 0.5$  为 0,FIC 指数 $> 0.5 \sim 1.0$  占 13.3%,FIC 指数 $> 1.0 \sim 2.0$  占 23.3%,FIC 指数 $> 2.0$  占 63.3%。双黄连联合米诺环素对广泛耐药肺炎克雷伯菌的 FIC 指数结果显示:FIC 指数 $\leq 0.5$  为 0,FIC 指数 $> 0.5 \sim 1.0$  占 3.3%,FIC 指数 $> 1.0 \sim 2.0$  占 30.0%,FIC 指数 $> 2.0$  占 66.7%。结论 双黄连联合亚胺培南对广泛耐药肺炎克雷伯菌多数表现为协同作用和相加作用,体外联合抑菌作用较好;而双黄连分别与头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合多数表现为无关作用和拮抗作用,对广泛耐药肺炎克雷伯菌的体外联合抑菌作用较差。

**关键词:**部分抑菌浓度; 广泛耐药肺炎克雷伯菌; 双黄连粉针剂

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.007

**中图法分类号:**R446.5

**文章编号:**1673-4130(2020)09-1052-05

**文献标识码:**A

## In vitro antibacterial study of Shuanghuanglian combined with antibiotic for extensively drug resistant *Klebsiella pneumoniae*<sup>\*</sup>

MA Dongmei, TAO Qingchun<sup>△</sup>, JIANG Dongkui, ZHANG Yiyao

(Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the combined bacteriostatic effect of Shuanghuanglian powder injection combined with imipenem, cefoperazone/sulbactam and minocycline on *Klebsiella pneumoniae* in vitro. **Methods** The minimal inhibitory concentration (MIC) of Shuanghuanglian powder injection combined with imipenem, cefoperazone/sulbactam and minocycline against 30 strains of *Klebsiella pneumoniae* was determined by broth dilution method. The MIC distribution of single and combined drugs was counted, and the FIC index of part of them was calculated to determine the antibacterial effect of combined drugs. **Results** The results of FIC index of Shuanghuanglian powder injection combined with imipenem for *Klebsiella pneumoniae* showed that: FIC index  $\leq 0.5$  accounted for 6.7%, FIC index  $> 0.5 \sim 1.0$  accounted for 53.3%, FIC index  $> 1.0 \sim 2.0$  accounted for 33.3%, FIC index  $> 2.0$  accounted for 6.7%. The results of FIC index of Shuanghuanglian powder injection combined with cefoperazone/sulbactam for *Klebsiella pneumoniae* showed that: FIC index  $\leq 0.5$  accounted for 0, FIC index  $> 0.5 \sim 1.0$  accounted for 13.3%, FIC index  $> 1.0 \sim 2.0$  accounted for 23.3%, FIC index  $> 2.0$  accounted for 63.3%. The results of FIC index of Shuanghuanglian powder injection combined with minocycline for *Klebsiella pneumoniae* showed that: FIC index  $\leq 0.5$  accounted for 0, FIC index  $> 0.5 \sim 1.0$  accounted for 3.3%, FIC index  $> 1.0 \sim 2.0$  accounted for 30.0%, FIC index  $> 2.0$  accounted for 66.7%. **Conclusion** The combination of Shuanghuanglian and imipenem showed synergistic and additive effects on *Klebsiella pneumoniae*, and the combination in vitro had better antibacterial effect. However,

<sup>\*</sup> 基金项目:北京中医药大学基金项目(2016-JYB-JSMS-083)。

作者简介:马冬梅,女,副主任技师,主要从事中药抑菌相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: taoqc@sohu.com。

本文引用格式:马冬梅,陶庆春,蒋东葵,等.双黄连联合抗菌药物对广泛耐药肺炎克雷伯菌体外抑菌的研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(9):1052-155.

er, the combination of Shuanghuanglian, cefoperazone/sulbactam and minocycline showed no significant and antagonistic effects, but the combination of Shuanghuanglian and cefoperazone/sulbactam and minocycline had poor in vitro antibacterial effect on *Klebsiella pneumoniae*.

**Key words:** the fractional inhibitory concentration; extensively drug resistant *klebsiella pneumoniae*; Shuanghuanglian powder injection

肺炎克雷伯菌是目前临床感染常见的病原菌之一。近几年肺炎克雷伯菌耐药菌株检出呈上升趋势<sup>[1-4]</sup>, 耐药菌株的抗感染治疗给临床带来极大困难。本次试验采用肉汤稀释法测定双黄连、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、米诺环素单独应用的最低抑菌浓度(MIC)及 3 种抗菌药物与双黄连联合应用对广泛耐药肺炎克雷伯菌株的 MIC, 并分别计算联合用药部分抑菌浓度(FIC)指数, 比较双黄连与抗菌药物的联合抑菌效果, 为临床抗感染治疗提供试验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 标本来源** 标本均来自本院临床患者, 采集日期为 2016 年 1 月 17 日至 2018 年 2 月 18 日。经 Phoenix100 全自动微生物鉴定仪鉴定菌株, 参照美国临床和实验室标准协会(CLSI) M100-S27 标准判读药敏结果, 分离出广泛耐药肺炎克雷伯菌 30 株, 质控菌为大肠埃希菌 ATCC25922。

**1.2 培养基** 试验用血琼脂平板、麦康凯琼脂平板、M-H 肉汤培养基、M-H 琼脂培养基, 所需培养基均由 OXOID 公司生产。

**1.3 试验药物** 双黄连粉针剂(1.2 g/瓶, 批号: 1508110, 哈药集团中药二厂)、亚胺培南西司他丁钠(亚胺培南 500 mg; 西司他丁钠 500 mg, 批号: M029976, 杭州默沙东制药有限公司)、头孢哌酮/舒巴坦(头孢哌酮 1.0 g; 舒巴坦 0.5 g, 批号: 1539364, 美国辉瑞制药有限公司)、盐酸米诺环素(100 mg/粒×10, 批号: M33252, 惠氏制药有限公司)。

**1.4 仪器设备** 赛多利斯电子分析天平、全自动微生物鉴定药敏分析仪(BD 公司, Phoenix100)、麦氏比浊仪、微量加样器、试管若干。

## 1.5 试验方法

**1.5.1 试验菌液配制** 将 30 株广泛耐药肺炎克雷伯菌试验菌株分纯培养, 取纯培养菌落, 配置成 0.5 麦氏比浊, 再进行 10 倍稀释备用。

**1.5.2 MIC 测定** 取双黄连粉针剂 1 瓶(1.2 g)溶于 3 mL 生理盐水, 配制成 400 mg/mL 的原始浓度药液, 进行对倍稀释成 7 个浓度梯度。再分别取亚胺培南西司他丁钠 1 瓶(亚胺培南 500 mg)溶于 5 mL 生理盐水配制亚胺培南药物储备液 100 mg/mL。头孢哌酮/舒巴坦 1 瓶(1.5 g)溶于 15 mL 生理盐水配制头孢哌酮/舒巴坦药物储备液 100 mg/mL。盐酸米诺

环素 1 粒(100 mg)溶于 10 mL 生理盐水配制米诺环素药物储备液 10 mg/mL, 再分别用微量加样器吸取 3 种药物储备液, 将亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素稀释成试验浓度 1 024、1 024、128  $\mu$ g/mL, 然后各组药液进行对倍稀释成 7 个浓度梯度。按此系列浓度共配制 30 组药液, 取配制好的药液加入无菌试管 1 mL, 再于各组试管中加入 50  $\mu$ L 试验菌液, 35  $^{\circ}$ C 培养 24 h, 测定双黄连、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素对 30 株菌的 MIC 值。

**1.5.3 联合抑菌试验** 根据 30 株菌对双黄连、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素的 MIC 结果, 以每种药物 MIC 值的 2 倍为最高浓度, 倍比稀释成 8 个浓度。采用棋盘法设计, 分别将双黄连和 3 种抗菌药物两两混合, 每种药液各加 0.5 mL, 再于每管加入 50  $\mu$ L 菌液, 35  $^{\circ}$ C 培养 24 h, 记录最佳组合效应时的 MIC 值, 分别计算双黄连分别联合 3 种抗菌药物对 30 株广泛耐药肺炎克雷伯菌的 FIC 指数。

**1.5.4 结果判读** FIC 指数 = 甲药联合的 MIC/甲药单用的 MIC + 乙药联合的 MIC/乙药单用的 MIC。FIC 指数  $\leq 0.5$  表示协同作用, FIC 指数  $> 0.5 \sim 1.0$  表示相加作用, FIC 指数  $> 1.0 \sim 2.0$  表示无关作用, FIC 指数  $> 2.0$  表示拮抗作用。

## 2 结果

**2.1 药物单用及联合应用 MIC 结果** 双黄连、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素单用及联合应用 MIC 值、MIC 值范围见表 1~4。从表 2~4 可以看出, 双黄连与亚胺培南联合用药以后, MIC 值范围比单独用药有所降低; 双黄连与头孢哌酮/舒巴坦联合用药以后, MIC 值范围与单独用药没有变化, 双黄连与米诺环素联合用药以后, MIC 值范围相比反而升高。

**2.2 浓度-累积抑菌百分率曲线** 双黄连、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素单用和联合应用浓度-累积抑菌百分率曲线见图 1、2。由图 1、2 可知, 双黄连和头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合应用与单用相比, 浓度-累积抑菌百分率曲线在一定范围内右移, 说明双黄连和头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合应用比单用其 MIC 值在一定范围内有所升高; 双黄连与亚胺培南联合应用与单用相比, 曲线明显左移, 表明双黄连与亚胺培南联合用药可降低各自的 MIC 值。

表 1 单用以及联用对广泛耐药肺炎克雷伯菌的 MIC 值

| 菌株序号 | 双黄连<br>(mg/mL) | 亚胺培南<br>(μg/mL) | 头孢哌酮/<br>舒巴坦(μg/mL) | 米诺环素<br>(μg/mL) | 双黄连＋<br>亚胺培南* | 双黄连＋头孢哌酮/<br>舒巴坦* | 双黄连＋<br>米诺环素* |
|------|----------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------|-------------------|---------------|
| 1    | 50.0           | 256.0           | 256.0               | 32.0            | 256.0/25.0    | 512.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 2    | 50.0           | 128.0           | 256.0               | 16.0            | 128.0/25.0    | 512.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 3    | 50.0           | 256.0           | 256.0               | 16.0            | 512.0/50.0    | 512.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 4    | 25.0           | 128.0           | 256.0               | 32.0            | 128.0/25.0    | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 5    | 100.0          | 512.0           | 256.0               | 32.0            | 256.0/50.0    | 512.0/100.0       | 64.0/100.0    |
| 6    | 50.0           | 256.0           | 256.0               | 32.0            | 128.0/12.5    | 512.0/50.0        | 64.0/100.0    |
| 7    | 100.0          | 512.0           | 512.0               | 32.0            | 256.0/50.0    | 256.0/50.0        | 64.0/100.0    |
| 8    | 100.0          | 512.0           | 512.0               | 16.0            | 256.0/50.0    | 256.0/50.0        | 16.0/50.0     |
| 9    | 50.0           | 256.0           | 512.0               | 16.0            | 256.0/50.0    | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 10   | 50.0           | 128.0           | 512.0               | 16.0            | 128.0/25.0    | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 11   | 50.0           | 128.0           | 256.0               | 32.0            | 64.0/25.0     | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 12   | 25.0           | 64.0            | 256.0               | 32.0            | 16.0/12.5     | 256.0/25.0        | 32.0/50.0     |
| 13   | 50.0           | 256.0           | 512.0               | 32.0            | 256.0/25.0    | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 14   | 50.0           | 128.0           | 256.0               | 16.0            | 64.0/25.0     | 256.0/100.0       | 32.0/100.0    |
| 15   | 50.0           | 128.0           | 256.0               | 16.0            | 128.0/50.0    | 512.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 16   | 50.0           | 256.0           | 256.0               | 32.0            | 128.0/25.0    | 256.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 17   | 50.0           | 128.0           | 256.0               | 32.0            | 64.0/12.5     | 512.0/50.0        | 64.0/50.0     |
| 18   | 50.0           | 128.0           | 128.0               | 16.0            | 128.0/50.0    | 128.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 19   | 50.0           | 64.0            | 256.0               | 32.0            | 128.0/50.0    | 128.0/25.0        | 64.0/100.0    |
| 20   | 25.0           | 64.0            | 256.0               | 32.0            | 64.0/25.0     | 128.0/25.0        | 64.0/50.0     |
| 21   | 50.0           | 128.0           | 512.0               | 16.0            | 64.0/12.5     | 512.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 22   | 50.0           | 128.0           | 256.0               | 16.0            | 32.0/12.5     | 512.0/100.0       | 32.0/50.0     |
| 23   | 25.0           | 64.0            | 256.0               | 32.0            | 32.0/12.5     | 256.0/50.0        | 32.0/25.0     |
| 24   | 50.0           | 256.0           | 512.0               | 32.0            | 64.0/12.5     | 256.0/25.0        | 32.0/50.0     |
| 25   | 25.0           | 128.0           | 512.0               | 32.0            | 64.0/12.5     | 256.0/25.0        | 32.0/50.0     |
| 26   | 25.0           | 128.0           | 512.0               | 16.0            | 64.0/12.5     | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 27   | 25.0           | 64.0            | 256.0               | 16.0            | 32.0/12.5     | 512.0/50.0        | 16.0/25.0     |
| 28   | 25.0           | 128.0           | 256.0               | 32.0            | 32.0/12.5     | 512.0/50.0        | 64.0/25.0     |
| 29   | 50.0           | 256.0           | 256.0               | 32.0            | 64.0/25.0     | 512.0/50.0        | 32.0/50.0     |
| 30   | 50.0           | 256.0           | 256.0               | 32.0            | 128.0/50.0    | 512.0/100.0       | 16.0/25.0     |

注：\* 表示两种药物 MIC 值单位分别是 mg/mL 和 μg/mL。

表 2 双黄连、亚胺培南单用及双黄连联合亚胺培南 MIC 值

| 药物          | 单用 MIC 范围  | 联用 MIC 范围  |
|-------------|------------|------------|
| 双黄连(mg/mL)  | 25.0～100.0 | 12.5～50.0  |
| 亚胺培南(μg/mL) | 64.0～512.0 | 16.0～512.0 |

表 4 双黄连、米诺环素单用及双黄连联合米诺环素 MIC 值

| 药物          | 单用 MIC 范围  | 联用 MIC 范围  |
|-------------|------------|------------|
| 双黄连(mg/mL)  | 25.0～100.0 | 25.0～100.0 |
| 米诺环素(μg/mL) | 16.0～32.0  | 16.0～64.0  |

表 3 双黄连、头孢哌酮/舒巴坦单用及双黄连联合头孢哌酮/舒巴坦 MIC 值

| 药物              | 单用 MIC 范围   | 联用 MIC 范围   |
|-----------------|-------------|-------------|
| 双黄连(mg/mL)      | 25.0～100.0  | 25.0～100.0  |
| 头孢哌酮/舒巴坦(μg/mL) | 128.0～512.0 | 128.0～512.0 |

**2.3 FIC 指数分布** 药物联合应用对广泛耐药肺炎克雷伯菌 FIC 指数分布见表 5。双黄连和亚胺培南联合应用 FIC 指数结果显示：FIC 指数≤0.5 占 6.7%，FIC 指数>0.5～1.0 占 53.3%，FIC 指数>1.0～2.0 占 33.3%，FIC 指数>2.0 占 6.7%。双黄连和头孢哌

酮/舒巴坦联合应用的 FIC 指数结果显示:FIC 指数 $\leq 0.5$  占 0,FIC 指数 $>0.5\sim 1.0$  占 13.3%,FIC 指数 $>1.0\sim 2.0$  占 23.3%,FIC 指数 $>2.0$  占 63.3%。双黄连和米诺环素联合应用的 FIC 指数结果显示:FIC 指数 $\leq 0.5$  占 0,FIC 指数 $>0.5\sim 1.0$  占 3.3%,FIC 指数 $>1.0\sim 2.0$  占 30.0%,FIC 指数 $>2.0$  占 66.7%。

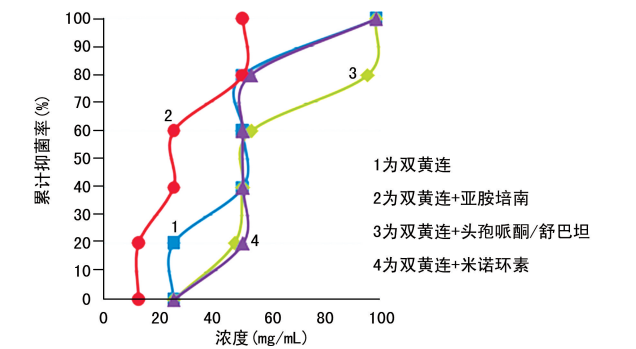


图 1 双黄连单用及与亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合应用浓度-累积抑菌百分率曲线

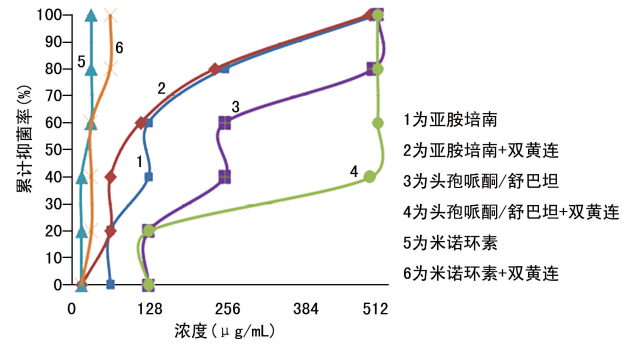


图 2 亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素单用及与双黄连联合应用浓度-累积抑菌百分率曲线

表 5 双黄连与亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合应用 FIC 指数分布[n(%)]

| 组合药物          | $\leq 0.5$ | $>0.5\sim 1.0$ | $>1.0\sim 2.0$ | $>2.0$   |
|---------------|------------|----------------|----------------|----------|
| 双黄连联合亚胺培南     | 2(6.7)     | 16(53.3)       | 10(53.3)       | 2(6.7)   |
| 双黄连联合头孢哌酮/舒巴坦 | 0(0.0)     | 4(13.3)        | 7(23.3)        | 19(63.3) |
| 双黄连联合米诺环素     | 0(0.0)     | 1(3.3)         | 9(30.0)        | 20(66.7) |

3 讨 论

广泛耐药肺炎克雷伯菌给临床治疗带来很大挑战,专家共识指出耐药革兰阴性菌应选用抗菌药物联合治疗方案<sup>[5]</sup>,目前清热解毒类中药已经被临床广泛应用,其抗菌效果也越来越受到关注<sup>[6-9]</sup>。

双黄连粉针剂是临床常用的中成药,具有清热解毒、轻宣透邪的功效,并且相关研究表明其具有一定抑菌抗炎作用<sup>[10-13]</sup>。本次试验从双黄连与亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素单用及联合应用 MIC 分布范围、浓度-累积抑菌百分率曲线及两药联合应用 FIC 指数综合分析。结果表明双黄连和亚胺培南联合应用能在一定范围内降低各自的 MIC 值,30 株菌两药联合应用协同作用占 6.7%,相加作用占 53.3%,

联合应用抑菌效果较好。双黄连和头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合应用后,对广泛耐药肺炎克雷伯菌无协同作用、相加作用仅占 13.3%和 3.3%,联合抑菌作用较差。双黄连与亚胺培南联合应用明显优于与头孢哌酮/舒巴坦和米诺环素联合应用的抑菌效果。中药联合抗菌药物抑菌机制尚不明确,可能与改变细菌细胞壁、细胞膜通透性、抑制生物被膜形成、改变细菌外排等原因有关<sup>[14-16]</sup>,具体机制仍需研究。由于本次研究为体外抑菌试验,体外和体内环境不同,不同患者感染病原菌数量不同,药物联合应用对于体内疗效如何及是否有药物配伍不良反应也有待进一步临床研究。

4 结 论

双黄连联合亚胺培南对广泛耐药肺炎克雷伯菌多数表现为协同作用和相加作用,体外联合抑菌作用较好;而双黄连分别与头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素联合多数表现为无关作用和拮抗作用,对广泛耐药肺炎克雷伯菌的体外联合抑菌作用较差。

参考文献

[1] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(5):401-410.

[2] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685-694.

[3] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.

[4] 侯芳,吕媛. 不容忽视的细菌耐药[J]. 中国抗菌药物杂志,2017,42(3):203-206.

[5] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(1):82-92.

[6] 李春娜,刘洋洋,李鹏收,等. 中药复方双黄连剂型研究[J]. 中国中医药科技,2015,22(1):115-117.

[7] 陆彭磊,蔡少平. 痰热清注射液与喜炎平注射液联合头孢他啶体外抗菌试验研究[J]. 中国中医急症,2018,27(2):296-299.

[8] 王丹利,简桂花,汪年松. 中草药抗菌作用的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(11):1021-1023.

[9] 闫春生. 痰热清注射液联合头孢呋辛钠体外抗金黄色葡萄球菌作用[J]. 医药导报,2016,35(7):728-731.

[10] 陈华利,刘晓金,高燕,等. 双黄连口服制剂药理作用及质量评价方法综述[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(7):161-163.

[11] 刘会丽. 双黄连的药理作用及临床应用研究[J]. 医药前沿,2016,6(6):367-368.

[12] 李娜,刘桢宇,陈春林. 双黄连联合抗菌药物抗菌作用及机制研究进展[J]. 宜春学院学报,2017,39(9):16-19.

[13] 施高翔,邵菁,汪天明,等. 黄芩及其有效成分抗菌作用新进展[J]. 中国中药杂志,2014,39(19):3713-3718.

[14] 黄瑞玉,穆小萍,柏彩英,等. 连翘对多药(下转第 1059 页)



够提示 SLE 患者病情的加重。25-OH-VitD 分别与补体 C3、C4 及 SLEDAI 评分均呈负相关,这与 AT-TAR 等<sup>[19]</sup>的研究结果一致,且有研究显示在患者补充 25-OH-VitD 后, SLEDAI 评分有所改善<sup>[20]</sup>,说明 25-OH-VitD 对于 SLE 患者疾病活动度的影响更为直接,是初诊 SLE 患者病情活动监测的重要指标。

#### 4 结 论

在初诊 SLE 患者血清中, OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 和补体 C3、C4 的水平均有显著变化, OC、PINP、CTX、25-OH-VitD 可作为 SLE 病情活动的监测指标。

#### 参考文献

[1] 兰君珠. 系统性红斑狼疮伴内脏损害的临床治疗分析[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(1): 63-64.

[2] BULTINK I E. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(1): 2-8.

[3] 付俊, 黄传兵, 闫学朋, 等. 系统性红斑狼疮相关性骨质疏松的影响因素及防治[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(2): 215-218.

[4] LILLEBY V, LIEN G, FREY FRØSLIE K, et al. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum. 2005, 52(7): 2051-2059.

[5] 付俊. 健脾滋肾法对 SLE 患者骨转换标志物及血清 25(OH)D3 水平影响的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.

[6] 谢荣华, 朱平. 维生素 D 在系统性红斑狼疮中的作用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(12): 2392-2397.

[7] 李文兴, 王一丁, 石楠. 系统性红斑狼疮患者补体 C3、C4 水平变化的临床意义[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(1): 67-69.

[8] 叶任高. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 91.

[9] 白雪梅, 李辉, 李向东, 等. 百令胶囊联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4):

1181-1184.

[10] 严静霞, 高丽霞, 靳洪涛. 关注系统性红斑狼疮继发性骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 888-893.

[11] 付晓宁, 胡朝晖. 骨代谢生化指标对于骨质疏松症诊断与治疗的临床意义[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(9): 1003-1005.

[12] BALOW J E, AUSTIN H A 3RD. Maintenance therapy for lupus nephritis: something old, something new[J]. N Engl J Med, 2004, 350(10): 1044-1046.

[13] 王泽芳. 系统性红斑狼疮初治患者并发骨质疏松的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.

[14] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012 年版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 645-657.

[15] ALSALEEM A, ALE'ED A, ALSAGHIER A, et al. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(1): 81-84.

[16] DE SOUZA V A, BASTOS M G, FERNANDES N M, et al. Association of hypovitaminosis D with systemic lupus erythematosus and inflammation[J]. J Bras Nefrol, 2014, 36(4): 430-436.

[17] NGHIE M V T, DAVIES K R, BECK J R, et al. Economic evaluation of DNA ploidy analysis *vs.* liquid-based cytology for cervical screening[J]. Br J Cancer, 2015, 112(12): 1951-1957.

[18] 郭静, 杨瑞, 李向花, 等. 补体 C3、C4 及 C 反应蛋白与系统性红斑狼疮疾病活动度的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(5): 554-555.

[19] ATTAR S M, SIDDIQUI A M. Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Oman Med J, 2013, 28(1): 42-47.

[20] ALSALEEM A, ALE'ED A, ALSAGHIER A, et al. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(1): 81-84.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2020-01-22)

(上接第 1055 页)

耐药鲍曼不动杆菌主动外排泵编码基因 *adeB* 的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(2): 111-114.

[15] 吴峥嵘, 何明. 双黄连对多重耐药大肠埃希菌抗菌增敏作用及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 31-33.

[16] 王越, 张冬, 王慧敏, 等. 痰热清注射液对铜绿假单胞菌生物被膜形成的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4841-4843.

(收稿日期: 2019-09-23 修回日期: 2020-01-20)