

四种中药单体联合亚胺培南对耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌体外抑菌作用研究

唐金蓉, 张 碟, 李 盛 (成都中医药大学附属绵阳医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘要: 目的 研究小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷和栀子苷四种中药单体分别联合亚胺培南(imipenem, IMP)对耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的体外抑菌作用。方法 选取成都中医药大学附属绵阳医院2021年1~6月从临床标本中分离出的6株非重复CRKP菌株,微量肉汤稀释法测定四种中药单体分别对6株CRKP的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),棋盘法测定中药单体分别联合IMP对CRKP的MIC,计算部分抑菌浓度指数(FIC)。采用两独立样本的Wilcoxon秩和检验比较各组药物联合前后MIC的变化。结果 小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷和栀子苷对CRKP的MIC分别为2 500 μ g/ml, 2 500 μ g/ml, 5 000 ~ 10 000 μ g/ml和> 10 000 μ g/ml。黄芩苷联合IMP对6株CRKP的FIC为0.375 ~ 0.75,出现协同作用(3株),小檗碱、穿心莲内酯和栀子苷联合IMP对CRKP的FIC为0.625 ~ 1.25,未出现协同作用。黄芩苷联合IMP后可降低IMP的MIC,差异有统计学意义($Z=-2.459$, $P < 0.05$)。小檗碱、穿心莲内酯和栀子苷联合IMP后IMP的MIC变化差异无统计学意义($Z=-1.950 \sim 0.000$, 均 $P > 0.05$)。结论 黄芩苷同IMP联合对CRKP具有协同作用,同时能降低CRKP对IMP的耐药性。

关键词: 中药单体; 亚胺培南; 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌; 最低抑菌浓度

中图分类号: R378.996; R446.5 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)06-162-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.031

Antibacterial Activity of Four Traditional Chinese Medicine Monomers Combined with Imipenem Against Carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* in Vitro

TANG Jin-rong, ZHANG Die, LI Sheng

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Mianyang 621000, China)

Abstract: Objective To explore the antibacterial activity of berberine, andrographolide, baicalin, and geniposide combined with imipenem (IMP) against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in vitro. **Methods** Six non-repeating CRKP strains isolated from clinical specimens from January to June 2021 at Mianyang Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine were selected. A broth microdilution method was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of four Traditional Chinese medicine monomers against six strains of CRKP. MICs of each of the four Traditional Chinese medicine monomers combined with IMP were determined using the checkerboard method against CRKP. The fractional inhibitory concentration (FIC) index was calculated. Wilcoxon rank sum test of two independent samples was used to compare the changes of MIC before and after drug combination in each group. **Results** Berberine, andrographolide, baicalin, and geniposide had MICs of 2 500 μ g/ml, 2 500 μ g/ml, 5 000 ~ 10 000 μ g/ml, and more than 10 000 μ g/ml to CRKP, respectively. It was found that baicalin and IMP had FICs that ranged from 0.375 to 0.75 against CRKP, with synergy (3 strains). Berberine, andrographolide, geniposide, and IMP had FICs ranging from 0.625 ~ 1.25, without synergy. The combination of baicalin and IMP reduced the MIC value of IMP, and the difference was statistically significant ($Z=-2.459$, $P < 0.05$). In the combination of berberine, andrographolide, and geniposide with IMP, there was no difference in the MIC value for IMP ($Z=-1.950 \sim 0.000$, all $P > 0.05$). **Conclusion** In combination with IMP, baicalin has synergistic effects on CRKP and can reduce the resistance of CRKP to IMP.

Keywords: Traditional Chinese medicine monomers; imipenem; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; minimum inhibitory concentration

基金项目: 绵阳市卫健委补助项目(202110); 四川中医药文化传承与研究中心规划项目(2020Y003)。

作者介绍: 唐金蓉(1986-), 女, 本科, 主管检验师, 主要研究方向: 微生物检验, E-mail: 236598569@qq.com。

通讯作者: 李盛(1976-), 男, 本科, 副主任技师, E-mail: 458714021@qq.com。

肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 是医院和社区感染性疾病的常见病原菌。随着广谱抗生素的广泛应用,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 的检出率逐年增加,全国细菌耐药监测网报告显示,我国 CRKP 检出率从 2014 年的 6.4% 上升至 2019 年的 10.9%^[1]。CRKP 感染常发生于重症患者,即使采用碳青霉烯类抗生素、多黏菌素或替加环素为基础的联合用药方案,死亡率仍高达 30% 以上^[2]。新药头孢他啶/阿维巴坦虽对 CRKP 有良好的活性,但对产金属酶的 CRKP 无效^[3]。随着对中药研究的深入,发现中药同抗生素联用,不仅有增敏作用,还能起到减毒的效果,中药联合抗生素或许是解决 CRKP 感染的新方法^[4]。目前已有研究表明部分中药汤剂或注射液联合亚胺培南 (imipenem, IMP) 对 CRKP 具有协同作用^[5-6],但对中药单体的研究较少。本研究将通过体外联合药敏试验,研究中药单体联合 IMP 对 CRKP 的抑菌作用,为 CRKP 的中西医联合治疗提供思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 6 株 CRKP 为成都中医药大学附属绵阳医院 2021 年 1 ~ 6 月从住院患者静脉血、胸腔积液、尿液、合格痰液等分离出的非重复菌株。参照美国临床实验室标准化协会 (the Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2020 年标准^[7]: IMP 和 / 或美罗培南 MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 的菌株纳入试验。6 株 CRKP 均为仅对复方新诺明敏感的泛耐药菌株。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 仪器与试剂 鉴定药敏仪为法国梅里埃 VITEK2 Compact。质控菌株来自温州康泰,主要为霍氏肠杆菌 ATCC 700203,嗜麦芽窄食假单胞菌 ATCC17666 等。中药单体标准品小檗碱 (批号 924L022)、穿心莲内酯 (批号 821B021)、黄芩苷 (批号 419J021)、栀子苷 (批号 125D022) 和 IMP (批号 230B031) 均来自北京索莱宝科技有限公司,经高效液相色谱证实其纯度均大于 98%。二甲亚砜 (Dimethyl sulfoxide, DMSO) (批号 1121E0327) 来自北京索莱宝科技有限公司,纯度大于 99.9%。

1.3 方法

1.3.1 药液的制备:小檗碱、穿心莲内酯和黄芩苷用 DMSO 溶解,栀子苷用无菌水溶解,四种中药单体的贮存液浓度和初始浓度均为该药的最低溶解浓度,为 $10\,000 \mu\text{g/ml}$ 。IMP 干粉用 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH7.2) 溶解,贮存液浓度为 $5\,120 \mu\text{g/ml}$,使用时用 MH 肉汤稀释至试验初始浓度 $512 \mu\text{g/ml}$ 。DMSO 的初始浓度为 100%。

1.3.2 菌液的制备:挑取单个菌落至专用细菌稀释

液中,用比浊仪将菌液浓度调至 0.5 麦氏单位 (细菌浓度为 $1 \times 10^8 \text{ CFU/ml}$),然后稀释 100 倍,即得到细菌浓度为 $1 \times 10^6 \text{ CFU/ml}$ 的菌液备用。

1.3.3 测定小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷、栀子苷、IMP 和 DMSO 对 CRKP 的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC):以小檗碱为例,使用 96 孔培养板进行微量肉汤稀释法,小檗碱起始浓度为 $10\,000 \mu\text{g/ml}$,进行倍比稀释,使小檗碱药液调节为 $20 \sim 10\,000 \mu\text{g/ml}$ 的 10 个浓度梯度,每孔 $100 \mu\text{l}$ 。第 11 孔、12 孔分别为阳性对照和阴性对照。第 1 到第 10 孔分别加入 $100 \mu\text{l}$ 菌液,每孔细菌的终末浓度为 $5 \times 10^5 \text{ cfu/ml}$ 。35℃ 孵育 16 ~ 24 h 读取 MIC 值。

1.3.4 测小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷和栀子苷分别联合 IMP 对 CRKP 的 MIC 计算分级抑菌浓度 (fractional inhibitory concentration, FIC) 指数:采用微量肉汤稀释棋盘法进行药敏实验:以小檗碱为例,将小檗碱和 IMP 的贮存液分别从 2 倍 MIC 值开始用 MH 肉汤稀释 8 个稀释倍数备用,96 孔板的行和列分别按浓度从大到小加小檗碱和 IMP 药液,每孔 $50 \mu\text{l}$;再每孔加入 $100 \mu\text{l}$ 菌液;每行的最后两孔分别作为阴性对照和阳性对照。35℃ 孵育 16 ~ 24 h 读取 MIC 值。

1.3.5 FIC 计算方法和结果解读: $\text{FIC} = \text{MIC}_{\text{甲药}} / (\text{MIC}_{\text{甲药}} + \text{MIC}_{\text{乙药}})$ (联合) / $\text{MIC}_{\text{甲药}} / \text{MIC}_{\text{甲药}}$ (单测) + $\text{MIC}_{\text{乙药}} / \text{MIC}_{\text{乙药}}$ (单测)。 $\text{FIC} \leq 0.5$,则表示两种药物之间具有协同作用; $0.5 < \text{FIC} \leq 1$,则表示两种药物之间具有相加作用; $1 < \text{FIC} \leq 2$,表示无关作用; $\text{FIC} > 2$,表示存在拮抗作用。

1.4 统计学分析 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数 (n) 表示,药物 MIC 均值以中位数表示,药物联合前后 MIC 的比较采用两独立样本的 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷、栀子苷、IMP 和 DMSO 对 6 株 CRKP 的 MIC 小檗碱和穿心莲内酯对 CRKP 的 MIC 均为 $2\,500 \mu\text{g/ml}$,黄芩苷为 $5\,000 \sim 10\,000 \mu\text{g/ml}$,栀子苷均 $> 10\,000 \mu\text{g/ml}$,IMP 为 $16 \sim 64 \mu\text{g/ml}$,DMSO 均 $> 100\%$ 。

2.2 小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷、栀子苷分别联合 IMP 对 6 株 CRKP 的 MIC,并计算 FIC 见表 1。棋盘法结果显示小檗碱联合 IMP 对 CRKP 的 FIC 为 $0.625 \sim 0.75$,表现为相加作用 (6 株);穿心莲内酯联合 IMP 对 CRKP 的 FIC 为 $0.625 \sim 1.25$,表现为相加作用 (5 株) 和无关作用 (1 株);黄芩苷联合 IMP 对 CRKP 的 FIC 为 $0.375 \sim 0.75$,表现

为协同作用(3株)和相加作用(3株); 栀子苷联合 IMP 对 CRKP 的 FIC 均为 1.125, 表现为无关

表1 四种中药单体分别联合 IMP 对 CRKP 的 MIC ($\mu\text{g/ml}$) 和 FIC

菌株编号	小檗碱 /IMP		穿心莲内酯 /IMP		黄芩苷 /IMP		栀子苷 /IMP	
	MIC	FIC	MIC	FIC	MIC	FIC	MIC	FIC
1	625/32	0.75	313/32	0.625	1 250/16	0.375	1 250/64	1.125
2	625/32	0.75	625/64	1.25	1 250/16	0.375	1 250/64	1.125
3	625/32	0.75	625/32	0.75	1 250/16	0.375	1 250/64	1.125
4	313/8	0.625	1250/8	1	625/8	0.56	1 250/16	1.125
5	625/16	0.75	1250/16	1	1 250/16	0.625	1 250/32	1.125
6	625/32	0.75	1250/32	1	1 250/32	0.75	1 250/64	1.125

2.3 小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷和栀子苷分别联合 IMP 后 MIC 的变化 见表2。四种中药单体联合 IMP 后其 MIC 均降低, 差异具有统计学意义 ($Z=-3.317 \sim -3.108$, 均 $P < 0.05$)。黄芩苷联合 IMP 后可降低 IMP 的 MIC, 差异有统计学意义 ($Z=-2.459$, $P < 0.05$)。小檗碱、穿心莲内酯和栀子苷联合 IMP 后 IMP 的 MIC 变化差异无统计学意义 ($Z=-1.950 \sim 0.000$, 均 $P > 0.05$)。

表2 四种中药单体分别联合 IMP 前后 MIC ($\mu\text{g/ml}$) 变化

抗生素	MIC [#]		Z	P
	单独使用	联合使用		
小檗碱	2 500	625	-3.207	0.001
联合 IMP	64	32	-1.950	0.051
穿心莲内酯	2 500	937.5	-3.108	0.002
联合 IMP	64	32	-1.526	0.127
黄芩苷	10 000	1 250	-3.108	0.002
联合 IMP	64	16	-2.459	0.014
栀子苷	>10 000	1 250	-3.317	0.001
联合 IMP	64	64	0.000	1.000

注: [#] 各种药物 MIC 值以中位数表示。

3 讨论

耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (CRKP) 的耐药性与患者的死亡率显著相关, 且其耐药性在全球仍然呈上升的趋势, 对公共卫生造成了极大的威胁^[8-9]。临床对于有效治疗 CRKP 感染的药物需求亦迫在眉睫, 然而, 新的抗生素开发需要巨大的经济投入、先进的技术支持以及长期的效果评估^[10], 难以满足临床迫切的需求。近年来随着对中药成分的分离、提取工艺不断提升以及中药的抑菌机制研究深入, 发现中药能通过影响细菌生物膜通透性直接杀菌、抑制蛋白质和核酸的合成, 从而干扰细菌的代谢过程、抑制细菌代谢过程所需酶活性等方式进行抗

菌^[11], 中药材已经成为研制新型抗生素的重点对象。本研究从成分明确的中药单体入手, 研究其与抗生素联合用药的体外效果, 探索对 CRKP 的治疗新方法。

通过测定四种中药单体对 CRKP 的 MIC 发现, 小檗碱、穿心莲内酯和黄芩苷对 CRKP 具有抑菌作用, 但其 MIC 值均较高, 远远高于抗生素的 MIC, 这种浓度在体内很难达到, 单独使用很难实现体内抗菌的效果。大多数中药单体都要较高的浓度才能有直接抑菌作用, 故中药单体更多被用做抗菌增效剂使用^[12]。

进一步通过棋盘法测定四种中药单体分别联合 IMP 的联合药敏试验发现, 小檗碱、穿心莲内酯、栀子苷与 IMP 联用后表现为相加作用或无关作用, 且不能降低 IMP 的 MIC, 但干铁儿等^[13]研究发现在体外药敏实验中, 黄连素 (小檗碱) 联合亚胺培南西司他丁对 CRKP 具有协同作用和相加作用, 暴露 72h 还可以降低 CRKP 对亚胺培南 - 西司他丁的耐药性, 这有待进一步研究。本研究发现黄芩苷与 IMP 联合部分具有协同作用, 并且联用后可降低 IMP 对 CRKP 的 MIC, 提示黄芩苷对 IMP 具有增效作用。黄芩苷是从黄芩的干燥根中提取而来的黄酮类化合物, 是中药黄芩的主要抑菌成分, 也是黄芩中含量最丰富的化合物, 具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化等多种药理作用^[14]。生物被膜的形成是 CRKP 的主要耐药机制之一^[15], 韩佳慧等^[16]研究发现当黄芩苷达到一定浓度时, 可以进入生物被膜内, 从而延缓 CRKP 的生长, 同时抑制生物被膜的形成, 从而达到抑菌以及对抗生素的增敏作用。SHI 等^[17]通过分子对接发现黄芩苷中的羧基可以与金属酶活性中心的 Zn^{2+} 相互作用, 对 CRKP 的金属酶产生抑制作用, 从而恢复对部分抗生素的敏感性。因此黄芩苷可能是通过清除生物被膜、抑制多重耐药酶等方式降低 CRKP 对 IMP 的耐药性。虽然黄芩苷对 IMP 具有增敏作用, 但还不足以逆转

CRKP对IMP的耐药,还需要进一步通过基因修饰等方法提高其增敏作用。

本研究中的四种中药单体相关的中药均不属于2020版中国药典收录的毒性中药^[18],故具有较高的安全性。不足之处在于本次试验为体外药敏试验,与体内实际疗效之间可能存在部分差异,作用机制有待进一步证实。同时,由于是单中心研究,样本量较小,可能影响实验结果,有待更多数据验证。

综上所述,小檗碱、穿心莲内酯、黄芩苷和栀子苷这四种中药单体中,小檗碱、穿心莲内酯和黄芩苷对CRKP具有抑菌作用,黄芩苷同IMP联合对CRKP具有协同作用,且与IMP联用能降低CRKP对IMP的耐药性,具有增敏作用。

参考文献:

- [1] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网2014~2019年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J].中国感染控制杂志,2021,20(2):175-179. China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Epidemiological change in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance in 2014~2019[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(2): 175-179.
- [2] AGYEMAN A A, BERGEN P J, RAO G G, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020, 55(1): 105833.
- [3] 徐卫皓,杨凤真,伊茂礼,等.临床耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌对头孢他啶/阿维巴坦的药物敏感性分析[J].现代检验医学杂志,2022,37(1):164-167. XU Weihao, YANG Fengzhen, YI Maoli, et al. Drug sensitivity analysis of clinical Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteria to Ceftazidime/Avibatan[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 164-167.
- [4] 程成,张薇,朱波,等.中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展[J].南京中医药大学学报,2019,35(2):229-233. CHENG Cheng, ZHANG Wei, ZHU Bo, et al. Effects and mechanisms of traditional chinese medicine on drug-resistant bacteria: research progress and future directions[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 35(2): 229-233.
- [5] 马冬梅,陶庆春,齐宏伟.痰热清联合亚胺培南或米诺环素对广泛耐药肺炎克雷伯菌的体外抑菌作用[J].中国临床研究,2019,32(4):549-551. MA Dongmei, TAO Qingchun, QI Hongwei. Inhibitory effect of Tanreqing combined with imipenem or minocycline on extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in vitro[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2019, 32(4): 549-551.
- [6] 杜蕾,焦伟杰,张翔云等.清金化痰汤联合亚胺培南体外抑菌活性研究[J].中西医结合研究,2022,14(2):93-96.
- [7] DU Lei, JIAO Weijie, ZHANG Xiangyun, et al. In vitro antibacterial activity study of Qingjin Huatan decoction combined with imipenem for multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 14(2): 93-96.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Thirty informational supplement[S]. Wayne: PA, CLSI M100-S30, 2020.
- [9] XU Liangfei, SUN Xiaoxi, MA Xiaoling. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2017, 16(1): 18.
- [10] 杜芳玲,梅艳芳,魏丹丹,等. CRKP血流感染危险因素和耐药及毒力特征[J].中华医院感染学杂志,2021,31(22):3361-3365. DU Fangling, MEI Yanfang, WEI Dandan, et al. Risk factors for CRKP bloodstream infection, drug resistance and virulence characteristics [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2021, 31(22): 3361-3365.
- [11] MIETHKE M, PIERONI M, WEBER T, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics[J]. Nature Reviews Chemistry, 2021, 5(10): 726-749.
- [12] 黄梅,谭余庆,罗俊,等.植物类中药抗细菌耐药性的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):218-224. HUANG Mei, TAN Yuqing, LUO Jun, et al. Antimicrobial resistance of chinese herbal medicine [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(23): 218-224.
- [13] 翟贯星,陆璐,陈代杰,等.中药化合物的抗菌及增效作用[J].中国抗生素杂志,2019,44(12):1366-1370. ZHAI Guanxing, LU Lu, CHEN Daijie, et al. Antimicrobial and synergism effects of traditional Chinese medicine compounds [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2019, 44(12): 1366-1370.
- [14] 干铁儿,林少华,李文杰,等.黄连素联合亚胺培南西司他丁对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抑菌作用[J].中华医院感染学杂志,2021,31(21):3211-3215. GAN Tie'er, LIN Shaohua, LI Wenjie, et al. In vitro antibacterial effect of berberine combined with imipenem-cilastatin on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2021, 31(21): 3211-3215.
- [15] 吴缠婷,周良良,邹婉清,等.黄芩苷的药理特性及其作用机制研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(2):63-67. WU Chanting, ZHOU Liangliang, ZOU Wanqing, et al. Research progress on pharmacological properties and mechanism of Baicalin [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2022, 40(2): 63-67.
- [16] 陈朝彦,秦志丹,蒋良艳,等.双组分系统调控肺炎克雷伯菌碳青霉烯耐药机制的研究进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(6):761-764.

实验室测定,出现大于允许误差要求的实验结果势必给诊断和疗效观察带来困惑和影响。基于生物学变异的质量规范有助于更好地掌握实验检测系统状态和对诊断、治疗的影响。需要指出的是基于生物学变异质量指标评价可比性的方法没有基于临床结果,不能获得所有分析物的参数,如血清 D3(25-OH)目前尚没有生物学变异数据和基于此的 TEa 质量标准。需要实验室根据临床需要制定自己的质量要求,制定的质量要求应不低于国家标准。

综上所述,推荐实验室首选基于生物学变异来源的 TEa,判断不同检测系统、不同检测环境相同检测项目的可比性,我们建议以基于生物学变异的适当的 TEa 质量指标作为骨代谢标志物可比性验证的可接受标准,最低的 TEa 质量指标作为改进指标,最佳的 TEa 质量指标作为目标指标,不断优化和改进检测系统性能,提高检验人员的操作水平和医疗机构诊疗水平,节约医疗资源,更好地为患者服务。

参考文献:

- [1] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 91-92.
WANG Zhiguo. Clinical test method validation and performance validation [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2009: 91-92.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. User evaluation of between-reagent lot variation; Approved Guideline [S]. Wayne: PA, CLSI EP26-A, 2013.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Validation of comparability of patient results within one health care system; Approved Guideline (Interim Revision) [S]. Wayne: PA, CLSI EP31-A, 2018.
- [4] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 215-232.
WANG Zhiguo. Clinical test biological variation and reference interval [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2012: 215-232.
- [5] 国家卫生健康委员会临床检验中心. 2021 年内分泌第 2 次室间质评统计结果表 (2020 标准): 计划编码 NCCL-C-07 [EB]. [2021-11-03]. <https://www.nccl.org.cn/maincn/00900842346327.pdf>.
National Center for Clinical Laboratories. Table of statistical results of the second endocrine interventricular quality assessment in 2021 (2020 criteria): Planned code NCCL-C-07 [EB]. [2021-11-03]. <https://www.nccl.org.cn/maincn/00900842346327.pdf>
- [6] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02-A003: 医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
China National Accreditation Service for Conformity Assessment. CNAS-CL02-A003: Guidance on the application of accreditation criteria for the medical laboratory quality and competence in the field of clinical chemistry [S]. Beijing: China Standard Press, 2018.
- [7] 康凤凤, 张传宝, 王薇. 等. 正确度验证计划在六西格玛性能评价中的应用 [J]. 临床检验杂志, 2014, 32(2): 130-132.
KANG Fengfeng, ZHANG Chuanbao, WANG Wei, et al. Application of trueness verification scheme in six sigma metric analysis [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2014, 32(2): 130-132.
- [8] 王治国. 临床检验质量控制技术 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 62-63.
WANG Zhiguo. Clinical inspection quality control technology [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2008: 62-63.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 407-2012: 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
National Health Commission of the People's Republic of China. WS/T 407-2012: Guidelines for comparability verification of quantitative results with in one health care system [S]. Beijing: China Standard Press, 2012.

收稿日期: 2022-05-02

修回日期: 2022-08-25

(上接第 165 页)

- CHEN Chaoyan, QIN Zhidan, JIANG Liangyan, et al. Research progress on the mechanism of two-component systems in regulating carbapenem resistance of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2021, 33(6): 761-764.
- [16] 韩佳慧, 刘唐娟, 罗劲, 等. 不同浓度黄芩苷对高毒力肺炎克雷伯菌生长及生物被膜形成能力影响的初步探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(3): 342-345.
HAN Jiahui, LIU Tangjuan, LUO Jin, et al. A preliminary study on the effects of different concentrations of Baicalin on the growth and biofilm formation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2022, 27(3): 342-345.
- [17] SHI Cheng, BAO Jingxiao, SUN Ying, et al. Discovery of Baicalin as NDM-1 inhibitor: Virtual screening, biological evaluation and molecular simulation [J]. Bioorganic Chemistry, 2019, 88: 102953.
- [18] 高元峰, 王瑞颖, 易柳, 等. 中国药典 2020 年版 (一部) 收载毒性中药及其注意事项统计分析 [J]. 中国药师, 2021, 24(6): 1133-1137.
GAO Yuanfeng, WANG Ruiying, YI Liu, et al. Statistical analysis of toxic herbs and points for attention in Chinese pharmacopoeia (2020 Edition, Part I) [J]. China Pharmacist, 2021, 24(6): 1133-1137.

收稿日期: 2022-03-03

修回日期: 2022-05-23