

# 京万红组方成分体外抗白色念珠菌抑菌效应探讨

张世川<sup>1</sup>, 李亚楠<sup>1</sup>, 魏雪仙<sup>1</sup>, 国大亮<sup>1</sup>, 刘岩<sup>1</sup>, 赵宇<sup>2</sup>, 刘玉璇<sup>1\*</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津达仁堂京万红药业有限公司, 天津 300112)

**[摘要]** 目的:研究京万红组方成分中盐酸小檗碱、黄芩苷及冰片的体外抗白色念珠菌作用。方法:以白色念珠菌为研究对象,K-B纸片扩散法分别测定50,100,150 g·L<sup>-1</sup>的盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片及制霉菌素药液抑菌圈直径;采用试管双倍稀释法和棋盘法,测定盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片、制霉菌素分别最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC),测定盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片两两联用及3种组分联用的MIC,计算出联合抑菌分数(FIC)。结果:盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片MIC分别为160,1 280,320 mg·L<sup>-1</sup>;MBC分别为640,20 480,640 mg·L<sup>-1</sup>。盐酸小檗碱与黄芩苷联用FIC指数0.5,为协同作用;黄芩苷与冰片联用FIC指数为0.625,为相加作用;盐酸小檗碱与冰片联用FIC指数为0.5,为协同作用。3种组分药物联合使用FIC指数为0.375,有一定的协同作用。结论:盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片对白色念珠菌均有抑制作用,且3种组分药物联合使用具有一定的协同作用。

**[关键词]** 白色念珠菌; 盐酸小檗碱; 黄芩苷; 冰片

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0111-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190111

## Anti-bacterial Effects of Ingredients of Jingwanhong Prescription Against *Candida albicans* in Vitro

ZHANG Shi-chuan<sup>1</sup>, LI Ya-nan<sup>1</sup>, WEI Xue-xian<sup>1</sup>, GUO Da-liang<sup>1</sup>, LIU Yan<sup>1</sup>, ZHAO Yu<sup>2</sup>, LIU Yu-xuan<sup>1\*</sup>  
(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Darentang Jingwanhong Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300112, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of anti-*Candida albicans* of Jingwanhong constituents of berberine hydrochloride, baicalin and borneol *in vitro*. **Method:** The minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration (MBC) of berberine hydrochloride, baicalin, borneol (50, 100, 150 g·L<sup>-1</sup>) were determined by two-fold dilution method and checkboard method. The anti-bacterial effects of the combined three drugs were measured and the combined inhibitory fraction (FIC) was calculated. **Result:** The MIC of berberine hydrochloride, baicalin, borneol was 160, 1 280, 320 mg·L<sup>-1</sup>, and the MBC was 640, 20 480, 640 mg·L<sup>-1</sup>, respectively. Baicalin and berberine hydrochloride combined showed the synergistic effect with FIC index of 0.5. The FIC of baicalin and borneol combined was 0.625, which showed the additive effect. The berberine hydrochloride and borneol combined showed the synergistic effect with FIC index was 0.5. Three-drug combination had a certain synergy with the FIC index of 0.375. **Conclusion:** Three constituents of berberine hydrochloride, baicalin, borneol could inhibit *C. albicans*, and three drugs combined showed a certain synergy.

**[Key words]** *Candida albicans*; berberine hydrochloride; baicalin; borneol

白色念珠菌 *Candida albicans* 属于酵母科念珠菌属,为常见的条件致病性真菌,可导致机体浅表或深部的白色念珠菌病乃至菌血症,深部感染病死率高达68.9%<sup>[1-3]</sup>。目前临床上应用的抗真菌西药普

遍存在易产生耐药性、毒性大等缺点。“京万红”是家喻户晓的中药传统组方,具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛、去腐生肌的功效,主要由黄连、黄柏、黄芩、冰片等中药组成<sup>[4]</sup>。本研究采用体外抗白色

**[收稿日期]** 20141118(010)

**[基金项目]** 科技型中小企业发展专项(xqk2010-008)

**[第一作者]** 张世川,在读硕士,从事中药制药工程研究,E-mail:zhangchuan-abc@163.com

**[通讯作者]** \*刘玉璇,博士,教授,从事中药制剂、制药工程研究,Tel:022-59596221,E-mail:LsrLyx2008@126.com

念珠菌试验,通过测定京万红组方中主要抑菌中药成分及其相互联合使用的最低抑菌浓度(MIC),探讨各成分间的联合抑菌药效。

## 1 材料

**1.1 菌株** 白色念珠菌标准株(批号 CMCC98001-2a6),购自中国食品药品检定研究院。

**1.2 药物及试剂** 盐酸小檗碱(批号 C0255A110902),购于四川协力制药有限公司,纯度 $\geq 97\%$ ;黄芩苷购于天津市麦迪克医用器材有限公司,纯度 $\geq 99\%$ ;冰片由天津达仁堂京万红药业有限公司提供,纯度 $\geq 97\%$ ;制霉菌素(中国食品药品检定研究所,批号 130375-200701)。葡萄糖(批号 405A096),蛋白胨(批号 20130401),琼脂(批号 328E039)均购于北京索莱宝科技有限公司。

**1.3 仪器** SP-2102UV 型紫外分光光度计(上海光谱仪器有限公司),HH-BL20 型电热恒温培养箱(广州市医疗设备厂),8201-27 型游标卡尺(北京量具刀具厂),SK-1 型快速涡旋机(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司)。

## 2 方法

**2.1 白色念珠菌培养** 在无菌条件下用划线法将冷冻保存的标准菌株接入沙氏葡萄糖琼脂培养基上,25℃培育 24 h 进行活化。将活化好的菌种在无菌条件下挑单个菌落接入已灭菌的沙氏葡萄糖肉汤培养基<sup>[5]</sup>,25℃条件下培养,用无菌生理盐水校正菌密度至 $5 \times 10^{5-6}$  CFU·mL<sup>-1</sup>,即为供试的菌液。

**2.2 密度对白色念珠菌增殖的影响** 取无菌试管,加入 5 mL 肉汤培养基,加入 2.1 项中菌液 100  $\mu$ L,25℃培养,设密度为 a CFU·mL<sup>-1</sup>。使用肉汤培养基制备出 a/2, a/4, a/8, a/16, a/32, a/64 CFU·mL<sup>-1</sup> 的供试菌液。以无菌培养基为空白对照,使用分光光度计测定不同密度菌液在 600 nm 处吸光度 A。每个浓度平行重复 3 次,取平均值。以菌液 A 为纵坐标,菌液密度为横坐标,绘制曲线,并拟合回归方程得: $Y = 1.025X + 0.017 (r = 0.998)$ ,曲线见图 1。表明比浊法能够较准确的测定白色念珠菌的密度,本试验均采用此法。

**2.3 生长时间对白色念珠菌增殖的影响**<sup>[6]</sup> 取 2.1 项中供试菌液于三角烧瓶中,使用肉汤培养基稀释 100 倍,25℃恒温培养。于 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 27, 30, 40, 50 h 取菌液在 600 nm 处测 A,绘制生长时间对白色念珠菌吸光度的影响曲线见图 2。可以看出白色念珠菌经过约 8 h 的迟缓期后进入对数生长期,约 30 h 进入稳定期。为满足测定的精确

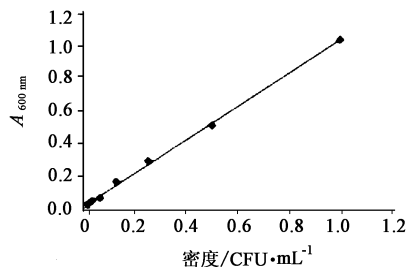


图 1 密度对白色念珠菌增殖的影响

Fig. 1 Effects of density on proliferation of *C. albicans*

性,本试验选择 24 h 作为细菌培养时间。

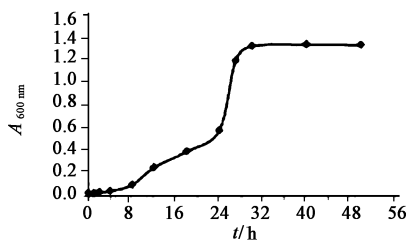


图 2 生长时间对白色念珠菌增殖的影响

Fig. 2 Effects of growth time on proliferation of *C. albicans*

**2.4 K-B 纸片扩散法定性试验** 分别配制出 50, 100, 150 g·L<sup>-1</sup> 的盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片及制霉菌素药液。取 10  $\mu$ L 药液加于制备好的 6 mm 灭菌纸片,每张纸片最终含药量分别为 0.5, 1.0, 1.5 mg<sup>[7]</sup>,同时制作对应溶剂的纸片作为空白对照。37℃干燥后分装于小瓶中,封口,-20℃保存备用。采用 K-B 纸片扩散法<sup>[8]</sup>,用无菌移液枪吸取密度为 $5 \times 10^{7-8}$  CFU·mL<sup>-1</sup> 菌悬液 200  $\mu$ L 于琼脂培养基中央,在固体培养基表面用棉拭均匀涂抹。取药敏纸片 5 片贴于琼脂培养基表面,并放置对应阴性对照纸片于正中心。25℃培养 24 h,十字交叉法测量抑菌圈直径。

**2.5 MIC 测定** 盐酸小檗碱和黄芩苷用肉汤培养基溶解,质量浓度分别为 1 280, 2 560 mg·L<sup>-1</sup>。冰片使用 30% 乙醇溶解,使用肉汤培养基调整质量浓度至 5 120 mg·L<sup>-1</sup>。阳性对照药物制霉菌素用二甲亚砜(终浓度 $\leq 1\%$ )溶解,肉汤培养基调整质量浓度至 320 mg·L<sup>-1</sup>。采用试管双倍稀释法<sup>[8]</sup>:取装有 5 mL 普通肉汤培养基 11 管,以无菌操作法在第 1 支试管中加入供试药液 5 mL,摇匀,吸取 5 mL 加第 2 管中,摇匀,同法稀释至第 10 支试管,弃去 5 mL;第 11 管作为阴性对照管;取 2.1 项中菌液 100  $\mu$ L 加入以上各管。同法制备出与供试药液等质量浓度的无菌对照管。25℃培养 24 h,以对照管为空白,使用紫外分光光度计测定 A<sub>600 nm</sub>,并计算抑菌

率。以抑菌率 >80% 的最小供试液浓度为 MIC。

$$\text{抑菌率} = (A_{\text{阴性对照}} - A_{\text{药液}}) / A_{\text{阴性对照}} \times 100\% \text{ [9-10]}$$

**2.6 最低杀菌浓度 (MBC) 测定** 根据 MIC 测定结果, 分别制备出 16 MIC, 8 MIC, 4 MIC, 2 MIC 以及 1 MIC 供试药液, 加入 2.1 中菌液 100  $\mu\text{L}$ 。25  $^{\circ}\text{C}$  恒温培养 24 h, 取 100  $\mu\text{L}$  涂布于琼脂培养基平板上, 培养 24 h 后观察细菌的生长状况。以所接种的 1 块平皿培养基上的菌落数少于 5 的最小稀释度的药物浓度为 MBC<sup>[8]</sup>。重复 3 次。

**2.7 盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片两者联合体外抗白色念珠菌效果测定** 采用试管棋盘法测定联合 MIC<sup>[8]</sup>, 进行 7  $\times$  7 棋盘联合, 各药终浓度为 2 MIC, 1 MIC, MIC/2, MIC/4, MIC/8, MIC/16。加完药液后, 每管加入 100  $\mu\text{L}$  供试菌液。同时制备出无菌对照管。25  $^{\circ}\text{C}$  培养 24 h, 测定  $A_{600\text{nm}}$ , 并计算出抑菌率和 MIC。各组试验重复 3 次。FIC 指数判读公式 = (A 药联合用时的 MIC/A 药单用时的 MIC) + (B 药联合用时的 MIC/B 药单用时的 MIC)。当 FIC  $\leq 0.5$  为协同作用;  $0.5 < \text{FIC} \leq 1$  为相加作用;  $1 < \text{FIC} \leq 2$  为无关作用; FIC > 2 为拮抗作用。

**2.8 盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片三者联合体外抗白色念珠菌效果测定** 方法与上述 2 种组分药物联合测定相同。种组分终浓度浓度为 MIC/2, MIC/4, MIC/8。每种药物的各梯度浓度分别与另 2 种组分药物的各梯度浓度混合, 然后进行抑菌率测定, 抑菌效果也用 FIC 指数来评价。

**2.9 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行单因素方差分析, 计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 京万红组方 3 种组分对白色念珠菌抑菌

表 2 京万红组方 3 种组分对白色念珠菌的 MIC 和 MBC ( $n = 13$ )

Table 2 MIC and MBC of 3 constituents of Jingwanhong on *C. albicans* ( $n = 13$ )

药物及影响	质量浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$										MIC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	MBC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
	640	320	160	80	40	20	10	5	2.5	1.25		
盐酸小檗碱	640	320	160	80	40	20	10	5	2.5	1.25	160	640
(生长状况)	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
黄芩苷	1 280	640	320	160	80	40	20	10	5	2.5	1 280	20 480
(生长状况)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
冰片	2 560	1 280	640	320	160	80	40	20	10	5	320	640
(生长状况)	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+		
制霉菌素	160	80	40	20	10	5	2.5	1.25	0.63	0.32	10	20
(生长状况)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+		

注: “+”表示抑菌率低于 80%, “-”表示抑菌率高于 80% (表 3 ~ 6 同)。

圈的影响 在本试验中, 与阴性对照比较, 3 种浓度的盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片以及制霉菌素均有极显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 同种浓度下, 盐酸小檗碱与黄芩苷、冰片及制霉菌素比较均有极显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 同种浓度下, 与制霉菌素比较, 黄芩苷和冰片均无显著性差异。见表 1。

表 1 京万红组方 3 种组分对白色念珠菌的抑菌圈直径的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effects of 3 constituents of Jingwanhong on inhibition zone diameters of *C. albicans* ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	抑菌圈直径/mm
阴性对照	-	6.00 $\pm$ 0.32
盐酸小檗碱	50	12.10 $\pm$ 1.63 <sup>1)</sup>
	100	13.89 $\pm$ 1.50 <sup>1)</sup>
	150	15.00 $\pm$ 1.94 <sup>1)</sup>
黄芩苷	50	8.41 $\pm$ 0.65 <sup>1)</sup>
	100	9.32 $\pm$ 2.06 <sup>1)</sup>
	150	9.70 $\pm$ 0.66 <sup>1)</sup>
冰片	50	9.79 $\pm$ 1.17 <sup>1)</sup>
	100	8.27 $\pm$ 0.80 <sup>1)</sup>
	150	9.13 $\pm$ 0.97 <sup>1)</sup>
制霉菌素	50	8.90 $\pm$ 0.63 <sup>1)</sup>
	100	9.01 $\pm$ 0.92 <sup>1)</sup>
	150	9.62 $\pm$ 1.00 <sup>1)</sup>

注: 与阴性对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.2 京万红组方 3 种组分对白色念珠菌的 MIC, MBC** 盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片 3 种组分药物对白色念珠菌的体外 MIC 及 MBC 结果显示盐酸小檗碱与冰片对白色念珠菌的抗菌作用较强, 而黄芩苷相对较弱。盐酸小檗碱的 MIC 和 MBC 分别为 160, 640  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 黄芩苷的 MIC 和 MBC 分别为 1 280, 20 480  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 冰片的 MIC 和 MBC 分别为 320, 640  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。见表 2。

**3.3 京万红组方 3 种组分联合对白色念珠菌生长的影响** 盐酸小檗碱与黄芩苷联合抑菌中,盐酸小檗碱和黄芩苷 MIC 分别为 40,320 mg·L<sup>-1</sup>,根据 FIC 计算公式得  $FIC = 0.25 + 0.25 = 0.5$ ,说明盐酸小檗碱与黄芩苷联合抑菌试验呈协同作用。见表 3。黄芩苷与冰片联合抑菌中,黄芩苷和冰片的 MIC 分别为 160,160 mg·L<sup>-1</sup>,根据 FIC 计算公式得  $FIC = 0.125 + 0.5 = 0.625$ ,说明黄芩苷与冰片联合抑菌试验呈相加作用。见表 4。盐酸小檗碱与冰片联合抑菌中,盐酸小檗碱和冰片的 MIC 分别为 40,80 mg·L<sup>-1</sup>,根据 FIC 计算公式得  $FIC = 0.25 + 0.25 = 0.5$ ,说明盐酸小檗碱与冰片联合抑菌试验呈协同作用。见表 5。3 种组分药物联合抑菌中,盐酸小檗碱、黄芩苷及冰片各药物 MIC 分别为 20,320,40 mg·L<sup>-1</sup>,计算得:FIC 盐酸小檗碱 = 0.125; FIC 黄芩苷 = 0.25; FIC 冰片 = 0.125,故  $F = 0.375$ ,表明 3 种组分药物联合具有一定的协同作用<sup>[11]</sup>。见表 6。

表 3 盐酸小檗碱与黄芩苷联合对白色念珠菌生长的影响(n=3)  
Table 3 Effects of berberine hydrochloride combined with baicalin on growth of *C. albicans* (n=3) mg·L<sup>-1</sup>

药物	质量浓度	盐酸小檗碱						
		320	160	80	40	20	10	0
黄芩苷	2 560	-	-	-	-	-	-	-
	1 280	-	-	-	-	-	-	-
	640	-	-	-	-	-	-	+
	320	-	-	-	-	+	+	+
	160	-	-	+	+	+	+	+
	80	-	-	+	+	+	+	+
	0	-	-	+	+	+	+	+

表 4 黄芩苷与冰片联合对白色念珠菌生长的影响(n=3)  
Table 4 Effects of baicalin combined with borneol on growth of *C. albicans* (n=3) mg·L<sup>-1</sup>

药物	质量浓度	黄芩苷						
		2 560	1 280	640	320	160	80	0
冰片	640	-	-	-	-	-	-	-
	320	-	-	-	-	-	-	-
	160	-	-	-	-	-	+	+
	80	-	-	-	+	+	+	+
	40	-	-	+	+	+	+	+
	20	-	-	+	+	+	+	+
	0	-	-	+	+	+	+	+

表 5 盐酸小檗碱与冰片联合对白色念珠菌生长的影响(n=3)  
Table 5 Effects of berberine hydrochloride combined with borneol on growth of *C. albicans* (n=3) mg·L<sup>-1</sup>

药物	质量浓度	盐酸小檗碱						
		320	160	80	40	20	10	0
冰片	640	-	-	-	-	-	-	-
	320	-	-	-	-	-	-	-
	160	-	-	-	-	-	+	+
	80	-	-	-	-	+	+	+
	40	-	-	-	+	+	+	+
	20	-	-	+	+	+	+	+
	0	-	-	+	+	+	+	+

表 6 盐酸小檗碱、黄芩苷及冰片 3 种组分药联合对白色念珠菌生长的影响(n=3)  
Table 6 Effects of berberine hydrochloride, baicalin combined with borneol on growth of *C. albicans* (n=3) mg·L<sup>-1</sup>

药物	质量浓度	盐酸小檗碱								
		80			40			20		
		冰片			冰片			冰片		
		160	80	40	160	80	40	160	80	40
黄芩苷	640	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	320	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	160	-	+	+	-	+	+	+	+	+

#### 4 讨论

近年治疗白色念珠菌感染的常用药物主要有唑类、多烯类等,但随着这些药物的广泛应用,白色念珠菌的耐药现象越来越严重<sup>[12]</sup>。同时用于白色念珠菌感染的临床常用药均存在一些弊端,如制霉菌素具有口感差、恶心、呕吐等副作用且有过敏病例报道<sup>[13-14]</sup>。因此开发出即可有效对抗白色念珠菌感染且毒副作用较小的抗真菌药物显得越来越重要。

中药对念珠菌的治疗作用开始受到重视,具有安全性好、疗效确切、价格低廉等优点<sup>[15]</sup>。京万红被广泛用于外科、皮肤科、妇科、儿科以及五官科等<sup>[16]</sup>。本试验从其组方中筛选出盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片 3 种成分进行试验。采用流式细胞术检测到小檗碱可导致白色念珠菌细胞周期异常,并出现 DNA 片段的丢失<sup>[17]</sup>。黄芩苷可降低白色念珠菌 SDH 酶以及 Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATPase 的活力并破坏其细胞壁从而达到抑菌效果<sup>[18-19]</sup>。冰片具有开窍醒神、清热止痛之效,可促进主要活性成分经皮吸收<sup>[20]</sup>,同时具有一定的抑菌作用<sup>[21]</sup>。关于盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片的单组分抑菌试验报道较多,但尚未见到

该3种组分药物联合抑制白色念珠菌的试验结论。

本试验采用试管稀释法和棋盘法对3种组分药物对白色念珠菌的最低抑菌浓度、最低杀菌浓度及其联合药效活性进行测定,初步揭示盐酸小檗碱、黄芩苷、冰片联合应用可以明显增强抗白色念珠菌能力。可能是三者对白色念珠菌生长的抑制环节各不相同,从而达到协同抑菌效果。且本试验单从体外抑菌试验探讨了3种组分药物的联合抑菌效果,为确切了解其联合对白色念珠菌感染的防治效果,还有待进一步的体内及临床试验研究。同时,试验结果提示应重视对京万红组方的研究,为扩展其临床抑真菌应用提供药理试验依据。

#### [参考文献]

[1] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2012:34-35.

[2] Mayer F L, Wilson D, Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanism [J]. Virulence, 2013, 4: 119-128.

[3] 秦启贤. 临床真菌学[M]. 上海:复旦大学出版社, 2001:58-59.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 第一增补本[S]. 北京:中国医药科技出版社,2012:39-40.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录115.

[6] 刘丽英,刘涛,毕文超,等. 白色念珠菌的生长曲线和世代时间测定[J]. 武警医学院学报,2009,18(3): 230-231.

[7] 谭瑶,赵清,舒为群,等. K-B纸片扩散法药敏试验[J]. 检验医学与临床,2010,20(7):2290-2291.

[8] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:

人民卫生出版社,2002:1651-1709.

[9] 尉玲芬. 八角茴香提取液抑菌效果的药理研究[J]. 海峡药学,2011,23(4):45-47.

[10] 张晓玲,于翠香. 盐酸小檗碱、黄芩苷与抗菌药物联用对多重耐药鲍曼不动杆菌作用研究[J]. 中南药学,2014,5:411-414.

[11] 章杰兵,古卓良,周国华. 联合用药体外抗幽门螺旋杆菌相互影响的实验研究[J]. 中国现代应用药学杂志,2007,24(5):418-422.

[12] 王晓丽,白丽. 白色念珠菌耐药的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2009,4(12):946-947.

[13] 王林丽,吴寒罗,罗桂芳. 制霉菌素的临床应用及不良反应[J]. 中国药业,2001,10(1):58-59.

[14] 王凌航. 制霉菌素口腔黏膜给药致手足口病婴儿过敏休克[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(3):173.

[15] 刘有旺,李雅林,方茜. 中药治疗白色念珠菌病研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2009,4(8):620-622.

[16] 张世川,国大亮,刘文伟,等. 京万红软膏临床应用进展[J]. 药学研究,2014,12:718-720.

[17] 李大宁,吴建华,陈德利,等. 流式细胞术测定3种中药提取物对白念珠菌胞核的影响[J]. 临床皮肤科杂志,2002,5:287-289.

[18] 周智兴,傅颖媛. 黄芩苷对白色念珠菌酶活性的影响[J]. 时珍国医国药,2007,18(11):2639-2640.

[19] 吴秀珍,傅颖媛,李剑平,等. 黄芩苷对白色念珠菌超微结构的影响[J]. 江西医学院学报,2007,47(4): 89-90.

[20] 王宏,王俊芳,谢海林,等. 冰片对中药复方制剂中大黄酚的鼻黏膜与皮肤透过吸收作用研究[J]. 现代中医药,2008,28(1):51-53.

[21] 杜士明,彭芬芬,杨宏伟. 甲冰缓释膜的体外抑菌作用[J]. 中国医药学杂志,2014,34(6):450-453.

[责任编辑 周冰冰]