

益肾坚骨丸质量标准提高研究[△]

陈占功*, 赵小伟, 吴剑坤, 夏雪竹, 毛克臣[#] (首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京 100010)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2021)05-0517-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.002

摘要 目的:提高益肾坚骨丸的质量标准。方法:对熟地黄、菟丝子、茯苓、山药和泽泻进行显微鉴别,对山茱萸、苍术和丹参进行薄层色谱鉴别,采用高效液相色谱法对制剂中的莫诺苷和马钱苷进行定量分析。结果:熟地黄、菟丝子、茯苓、山药和泽泻的显微鉴别特征明显,山茱萸、苍术和丹参的薄层鉴别色谱图斑点清晰。莫诺苷在 0.368~0.828 μg 范围线性关系良好, $r^2=0.9999$ ($n=6$), 平均回收率达 97.55%, $RSD=1.57\%$; 马钱苷在 0.392~0.882 μg 范围线性关系良好, $r^2=0.9999$ ($n=6$), 平均回收率达 97.29%, $RSD=0.82\%$ 。结论:本方法全面、准确,有效提高了该制剂的质量控制水平。

关键词 益肾坚骨丸; 显微鉴别; 薄层色谱法; 高效液相色谱法

Study on Improvement of Quality Standard of Yishen Jiangu Pills[△]

CHEN Zhangong, ZHAO Xiaowei, WU Jiankun, XIA Xuezhu, MAO Kechen (Dept. of Pharmaceutical, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the quality standard of Yishen Jiangu pills. **METHODS:** To conduct microscopic identification on radix rehmanniae, semen cuscudae, poria, rhizoma dioscoreae and rhizoma alismatis, to perform thin-layer chromatographic identification on cornus officinalis, rhizoma atractylodis and salviae miltiorrhizae, and the high performance liquid chromatography was adopted to carry out quantitative analysis on monosidine and strychnine in the preparation. **RESULTS:** The characteristics of microscopic identification of radix rehmanniae, semen cuscudae, poria, rhizoma dioscoreae and rhizoma alismatis were obvious, the spots of thin-layer chromatograms of cornus officinalis, rhizoma atractylodis and salviae miltiorrhizae were clear. The monosidine showed good linearity in the range of 0.368-0.828 μg, with $r^2=0.9999$ ($n=6$), the average recovery was 97.55%, and the $RSD=1.57\%$; strychnine showed good linearity in the range of 0.392-0.882 μg, with $r^2=0.9999$ ($n=6$), the average recovery was 97.29%, and the $RSD=0.82\%$. **CONCLUSIONS:** This method is comprehensive and accurate, which has effectively improved the quality control of this preparation.

KEYWORDS Yishen Jiangu pills; Microscopic identification; Thin layer chromatography; HPLC

首都医科大学附属北京中医医院院内制剂益肾坚骨丸是由熟地黄、菟丝子及山药等 12 味中药制成的水蜜丸,临床应用多年,功能为补肾填精、强壮筋骨,用于肝肾阴虚引起的骨质疏松及骨关节痛、腰酸腿软、潮热盗汗以及神疲乏力等。原制剂质量标准仅规定了丹参酮 II A 的薄层色谱鉴别。为提高该制剂的质量控制水平,本研究建立了质量控制方法,以期全面、有效地控制该药质量。

1 材料

1.1 仪器

Agilent-1260 型高效液相色谱仪 (Agilent 公司), PB203-N 型电子天平 (METTLER TOLEDO 公司)。OLYMPUS-X43 型显微镜 (OLYMPUS 公司)。

[△] 基金项目:全国中药特色技术传承人才培训项目

* 副主任药师。研究方向:中药调剂、制剂,临床中药学。E-mail: chengzhan1231@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:中药调剂、鉴定与制剂研究。E-mail: kchmao@126.com

1.2 药品与试剂

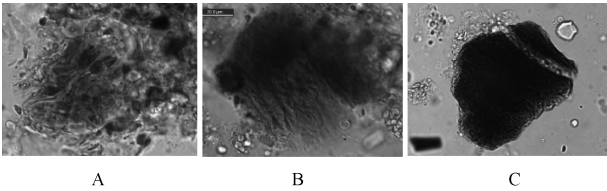
益肾坚骨丸 (批号:1912092、1912093 和 2002012,首都医科大学附属北京中医医院制剂室提供);处方饮片 (北京杏林药业有限责任公司);山茱萸对照药材 (批号:120923-200911)、丹参对照药材 (批号:120923-201615)、苍术对照药材 (批号:120983-201605)、莫诺苷对照品 (批号:111998-201602)、马钱苷对照品 (批号:111640-201606) 均来源于中国食品药品检定研究院;硅胶 G (青岛海洋化工厂分厂);羧甲基纤维素钠 (浙江省台州市路桥四甲生化塑料厂);薄层板 [自制:硅胶 G-0.5%CMC-Na (质量比为 3:1),机铺后自然干燥,105℃干燥 30 min,至干燥器中备用];所用试剂均为分析纯 (北京化学试剂公司)。

2 方法与结果

2.1 显微鉴别

取 3 批益肾坚骨丸适量,分别粉碎成细粉,置于 10×40 倍显微镜下观察^[1]。

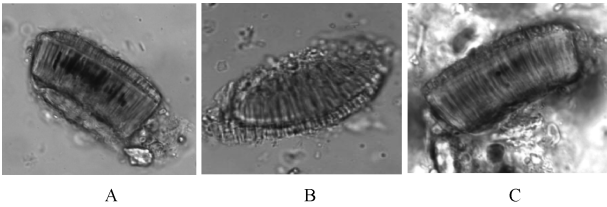
2.1.1 熟地黄显微特征:薄壁组织灰棕色至黑棕色,细胞多皱缩,内含棕色核状物。经3批样品观察,均可检出,见图1。



A. 批号:1912092;B. 批号:1912093;C. 批号:2002012
A. batch number:1912092; B. batch number:1912093; C. batch number:2002012

图1 益肾坚骨丸中熟地黄的显微鉴别图(薄壁组织)
Fig 1 Microscopic identification diagram of Radix rehmanniae in Yishen Jiangu pills (parenchymatous tissue)

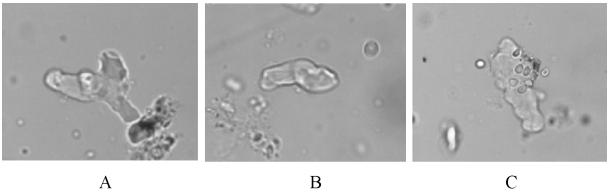
2.1.2 菟丝子显微特征:种皮表皮细胞和种皮珊状细胞,具光辉带,方中鉴定其种皮珊状细胞。经3批样品观察,均可检出,见图2。



A. 批号:1912092;B. 批号:1912093;C. 批号:2002012
A. batch number:1912092; B. batch number:1912093; C. batch number:2002012

图2 益肾坚骨丸中菟丝子的显微鉴别图(种皮珊状细胞)
Fig 2 Microscopic identification diagram of Semen cuscutae in Yishen Jiangu pills (testa cells)

2.1.3 茯苓显微特征:不规则颗粒状团块和分枝状团块无色,遇水合氯醛试液溶化;菌丝无色或淡棕色,细长,稍弯曲,有分枝,直径3~8 μm。为便于在复方制剂中寻找,本研究选用加水合氯醛,不加热透化观察。经3批样品观察,均可检出,见图3。

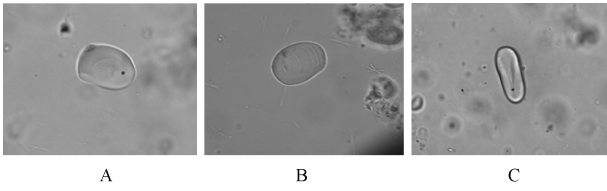


A. 批号:1912092;B. 批号:1912093;C. 批号:2002012
A. batch number:1912092; B. batch number:1912093; C. batch number:2002012

图3 益肾坚骨丸中茯苓的显微鉴别图(不规则颗粒状团块和分枝状团块)
Fig 3 Microscopic identification diagram of Poria in Yishen Jiangu pills (irregular granular agglomerates and branched agglomerates)

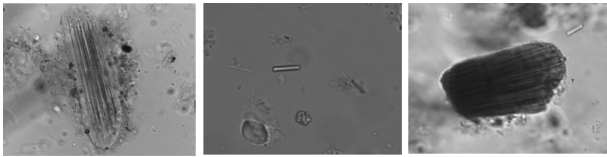
2.1.4 山药显微特征:淀粉粒单粒扁圆形、三角状卵形、类圆形或矩圆形,直径8~35 μm,脐点状、人字状、十字状或短缝状,可见层纹;草酸钙针晶存在于黏液细胞中。本研究将淀粉

粒和草酸钙针晶一起用于鉴别山药,经3批样品观察,均可检出3批样品,见图4—5。



A. 批号:1912092;B. 批号:1912093;C. 批号:2002012
A. batch number:1912092; B. batch number:1912093; C. batch number:2002012

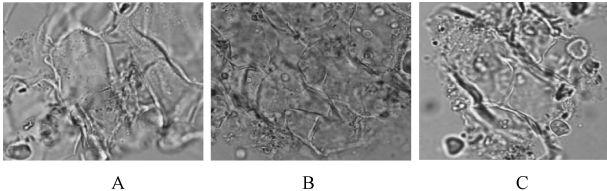
图4 益肾坚骨丸中山药的显微鉴别图(淀粉粒)
Fig 4 Microscopic identification diagram of Rhizoma dioscoreae in Yishen Jiangu pills (starch granule)



A. 批号:1912092;B. 批号:1912093;F. 批号:2002012
A. batch number:1912092; B. batch number:1912093; C. batch number:2002012

图5 益肾坚骨丸中山药的显微鉴别图(草酸钙针晶)
Fig 5 Microscopic identification diagram of Rhizoma dioscoreae in Yishen Jiangu pills (calcium oxalate needle crystal)

2.1.5 泽泻显微特征:薄壁细胞类圆形,具多数椭圆形纹孔,集成纹孔群。经3批样品观察,均可检出,见图6。



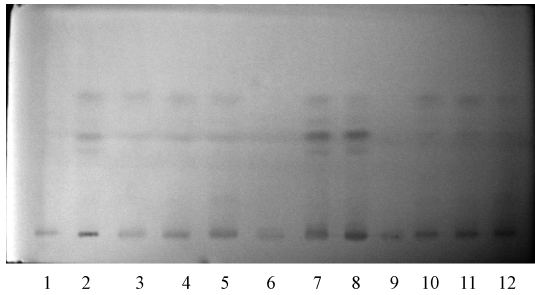
A. 批号:1912092;B. 批号:1912093;C. 批号:2002012
A. batch number:1912092; B. batch number:1912093; C. batch number:2002012

图6 益肾坚骨丸中泽泻的显微鉴别图(薄壁细胞)
Fig 6 Microscopic identification diagram of Rhizoma alismatis in Yishen Jiangu pills (parenchymatous tissue)

2.2 薄层色谱鉴别

取益肾坚骨丸12 g,粉碎成细粉,以乙醚为溶剂进行超声提取,共2次,每次25 ml,15 min,滤过,合并提取液,挥尽溶剂,剩余残渣加乙酸乙酯1 ml溶解,作为供试品溶液。另取丹参对照药材0.5 g、山茱萸对照药材0.5 g、苍术对照药材0.5 g,以相同方法制成各对照药材溶液。另按益肾坚骨丸处方中药味比例,分别取不含山茱萸、丹参和苍术的其他中药材饮片,并按益肾坚骨丸制备工艺制成空白制剂,再按供试品溶液制备方法制成丹参阴性对照液、山茱萸阴性对照液和苍术阴性对照液。依照《中华人民共和国药典·四部》(2015年版)通则0502收载的薄层色谱法试验,吸取供试品溶液10 μl、阴性对照液各10 μl及对照药材溶液各3 μl,分别点于同一块硅胶G薄层板上,采用石油醚(60~90℃)-丙酮(V:V=9:2)展

开,取出,晾干,日光下检视,薄层色谱图见图7。结果表明,在供试品色谱中,与丹参对照药材色谱相应位置处可见相同颜色的斑点,丹参阴性对照无干扰。继续喷以10%硫酸乙醇溶液,加热至斑点清晰,日光下检视,薄层色谱图见图8。结果表明,在供试品色谱中,与山茱萸、苍术对照药材色谱相应位置处可见相同颜色的斑点,山茱萸阴性对照和苍术阴性对照均无干扰。



1. 丹参阴性对照;2. 丹参对照药材;3. 供试液(批号:1912092);
4. 供试液(批号:1912093);5. 供试液(批号:2002012);6. 苍术对照
药材;7. 苍术阴性对照;8. 山茱萸阴性对照;9. 山茱萸对照药材;
10. 供试液(批号:1912092);11. 供试液(批号:1912093);
12. 供试液(批号:2002012)

1. Salviae miltiorrhizae for negative control; 2. Salviae miltiorrhizae for
contrast medicinal material; 3. test solution(batch number:1912092);
4. test solution(batch number:1912093); 5. test solution(batch
number:2002012); 6. Atractylodes macrocephala for contrast medicinal
material; 7. Atractylodes macrocephala for negative control; 8. Cornus
officinalis for contrast medicinal material; 9. Cornus officinalis for
negative control; 10. test solution(batch number:1912092); 11. test
solution(batch number:1912093); 12. test solution(batch
number:2002012)

图7 丹参薄层色谱图

Fig 7 Thin layer chromatogram of salviae miltiorrhizae

2.3 莫诺昔及马钱苷的含量测定

2.3.1 色谱条件及系统适应性^[1]:色谱柱采用十八烷基硅烷键合硅胶柱(250 mm×4.6 mm,5 μm)。流动相以乙腈为A相、0.3%磷酸溶液为B相,梯度洗脱程序为0~20 min,7%A;20~50 min,7%~20%A。检测波长为240 nm,理论板数按马钱苷峰计算应≥10 000。

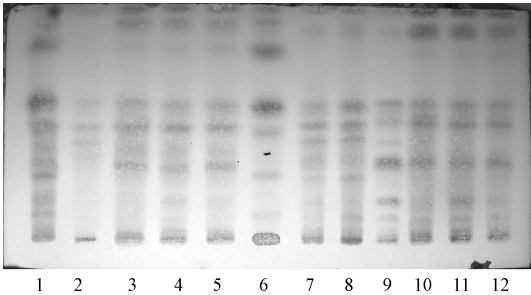
2.3.2 对照品溶液的制备:精密称取一定量的莫诺昔、马钱苷对照品,加80%甲醇制成每1 ml含莫诺昔46 μg、马钱苷49 μg的混合溶液,即得。

2.3.3 供试品溶液的制备:取益肾坚骨丸,粉碎成细粉,精密称定6 g,置于具塞锥形瓶中,精密加入80%甲醇25 ml,称定质量,加热回流提取1 h,冷却后再次称定质量,用80%甲醇补足减少的质量,摇匀,滤过,滤液作为供试品溶液。

2.3.4 阴性对照溶液的制备:按益肾坚骨丸处方,取不含山茱萸的其他中药材饮片,按益肾坚骨丸制法及供试品溶液制备方法制成山茱萸阴性对照溶液。

2.3.5 专属性试验:分别精密吸取莫诺昔、马钱苷对照品混合溶液、供试品溶液及阴性对照溶液,在“2.3.1”项下色谱条件进行测定,进样10 μl,记录色谱图,结果见图9。可见,在该色谱条件下阴性对照无干扰,专属性强。

2.3.6 线性关系的考察:精密吸取莫诺昔(46 μg/ml)、马钱



1. 丹参阴性对照;2. 丹参对照药材;3. 供试液(批号:1912092);
4. 供试液(批号:1912093);5. 供试液(批号:2002012);6. 苍术对照
药材;7. 苍术阴性对照;8. 山茱萸阴性对照;9. 山茱萸对照药材;
10. 供试液(批号:1912092);11. 供试液(批号:1912093);
12. 供试液(批号:2002012)

1. Salviae miltiorrhizae for negative control; 2. Salviae miltiorrhizae for
contrast medicinal material; 3. test solution(batch number:1912092);
4. test solution(batch number:1912093); 5. test solution(batch
number:2002012); 6. Rhizoma atractylodis for contrast medicinal
material; 7. Rhizoma atractylodis for negative control; 8. Cornus
officinalis for contrast medicinal material; 9. Cornus officinalis for
negative control; 10. test solution(batch number:1912092); 11. test
solution(batch number:1912093); 12. test
solution(batch number:2002012)

图8 山茱萸、苍术薄层色谱图

Fig 8 Thin layer chromatograms of cornus officinalis
and rhizoma atractylodis

苷对照品溶液(49 μg/ml)分别进样8、10、12、14、16及18 μl,根据“2.3.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图,测定各峰面积。以峰面积积分为纵坐标(Y),进样量为横坐标(X),求得莫诺昔回归方程 $Y=1\,468\,X-170.4$ ($r^2=0.999\,9$),马钱苷回归方程 $Y=1\,702\,X-11.86$,($r^2=0.999\,9$),表明莫诺昔在0.368~0.828 μg范围内、马钱苷在0.392~0.882 μg范围内进样量与峰面积积分值呈良好的线性关系。

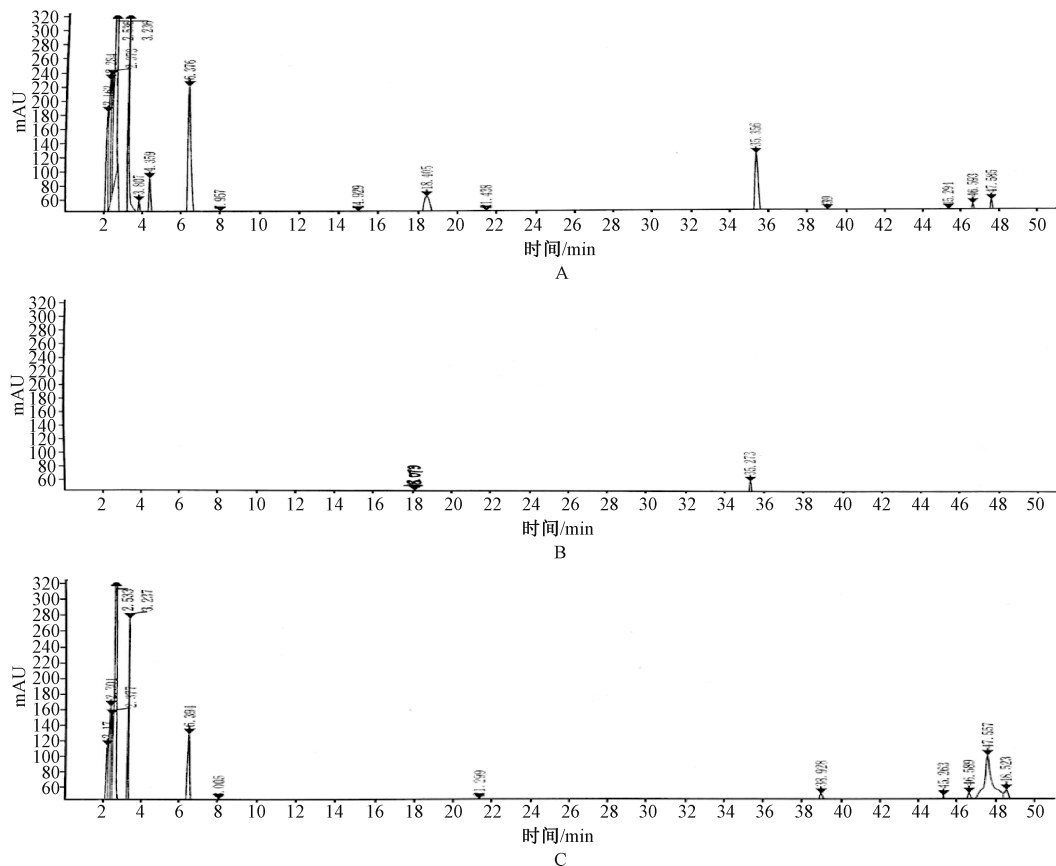
2.3.7 稳定性试验:精密吸取同一供试品溶液各10 μl,于0、2、4、6及8 h分别进样,测定峰面积,测得莫诺昔峰面积RSD为0.56%,马钱苷峰面积RSD为0.63%。结果表明,样品供试液在8 h内稳定性良好。

2.3.8 精密度试验:精密吸取莫诺昔、马钱苷对照品溶液10 μl,连续进样6次,测定峰面积,计算得莫诺昔RSD为0.16%,马钱苷RSD为0.18%,表明仪器精密度良好。

2.3.9 重复性试验:取同一批号益肾坚骨丸样品6份,按“2.3.3”项下供试品溶液制备方法进行制备,进样量10 μl,测定峰面积并计算含量,结果显示,莫诺昔RSD为0.59%,马钱苷RSD为2.36%,表明重复性良好。

2.3.10 回收率试验:精密称定已知含量的益肾坚骨丸样品6份,加入一定量的混合对照品溶液,其余操作步骤同“2.3.3”项下供试品溶液制备方法,采用“2.3.1”项下色谱条件进行测定,计算加样回收率,结果见表1—2。

2.3.11 样品含量测定:取3个批号的益肾坚骨丸样品各约6 g,精密称定,采用“2.3.3”项下供试品溶液制备方法制得供试品溶液,采用“2.3.1”项下的色谱条件进样测定,进样量10 μl,记录莫诺昔、马钱苷的峰面积,并计算其含量,结果见表3。



A. 供试品; B. 对制品; C. 阴性对制品
A. test substance; B. control substance; C. negative control substance

图 9 莫诺昔及马钱苷含量测定的 HPLC 图谱

Fig 9 HPLC of the content determination of morroniside and strychnine

表 1 莫诺昔加样回收率试验结果

Tab 1 Results of modified sample recovery test of morroniside

编号	取样量/g	计算量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	3.349 3	1.508 2	0.46	1.968 3	1.000 1	97.55	1.57
2	3.426 8	1.543 1	0.46	1.988 4	0.967 8		
3	3.390 8	1.526 9	0.46	1.973 6	0.971 2		
4	3.218 7	1.449 4	0.46	1.897 4	0.973 7		
5	3.460 1	1.558 1	0.46	2.001 9	0.964 9		
6	3.441 7	1.549 8	0.46	1.988 9	0.954 6		

表 2 马钱苷加样回收率试验结果

Tab 2 Result of modified sample recovery test of strychnine

编号	取样量/g	计算量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	2.514 5	1.306 8	0.49	1.786 2	0.978 4	97.29	0.82
2	2.572 8	1.337 1	0.49	1.808 9	0.962 8		
3	2.545 7	1.323 0	0.49	1.803 0	0.979 7		
4	2.416 6	1.255 9	0.49	1.731 3	0.970 2		
5	2.597 6	1.350 0	0.49	1.822 9	0.965 0		
6	2.583 7	1.342 8	0.49	1.823 7	0.981 3		

表 3 样品的含量测定结果 (mg/g)

Tab 3 Result of content measurement of sample (mg/g)

批号	莫诺昔		马钱苷	
	含量	平均含量	含量	平均含量
1912092	0.450 3	0.412 7	0.519 7	0.518 0
1912093	0.381 7		0.516 7	
2002012	0.406 1		0.517 5	

3 讨论

本研究使用同一种展开剂同时鉴别 3 种药材,具有简便、经济和环保的特点,效果较佳。

本研究还对苍术、牡丹皮及黄精进行了薄层色谱鉴别试验研究。本制剂中苍术的量非常少,在取样品量达到 12 g 时,才可以显出 1 个对应的斑点。曾进行展开剂的筛选:(1)石油醚(30~60℃)-乙酸乙酯($V:V=10:0.5$)^[2];(2)石油醚(60~90℃)-丙酮($V:V=9:2$)^[1]。由于展开剂(2)可以使丹参、山茱萸同时得到鉴别,而且分离效果较佳,故选用展开剂(2)。牡丹皮薄层层析鉴别,对展开系统进行了筛选^[3-4],结果显示,空白中均有干扰,因此未列入正文。

山茱萸具有补益肝肾、收涩固脱的功效^[5]。现代药理学研究结果表明,山茱萸在治疗炎症、保护心脑血管和抗氧化等方面的功效突出^[6]。其主要成分有环烯醚萜、三萜及鞣质等,主要活性成分为环烯醚萜苷类^[7],其中马钱苷、莫诺昔含量最高^[8],而现有研究也主要聚焦于山茱萸的主要组分的含量测定^[9-11]。本研究将莫诺昔和马钱苷作为益肾坚骨丸中的主要含量测定指标。

益肾坚骨丸作为院内制剂在临床上使用多年,对于骨质疏松有很好的疗效。近年来,随着人口老龄化进程加剧,骨质疏松症的发病率逐年升高,目前已成为严重危害国民身体

健康的公共健康问题^[12]。据世界卫生组织统计,目前骨质疏松症的发病率已稳居世界多发病、常见病发病率的第7位,老年人骨质疏松症的高发病率已经仅略次于心脑血管病,成为全球性的重要健康问题^[13]。刘明慧等^[14]的研究结果表明,骨质疏松症的病因较为复杂,应予以辨证施治。李颖等^[15]认为,骨质疏松症的病机特点可主要概括为多瘀、多虚。近年来,随着中医学的不断发展与实践,于骨质疏松症治疗方面获取了显著的成效^[16]。

特色制剂来源于验方、协定处方,这些特色制剂临床使用方便,又体现了学科发展的水平^[17]。特别是在综合医院,特色产品和特色服务是重中之重,而院内制剂可以满足要求,可作为“差异化服务”,成为医院的特色产品,提供个性化和人性化的服务,且院内制剂具有市场中无可替代品、治疗作用明确、专科特色强且毒副作用低等特点^[18-19]。

益肾坚骨丸在临床上应用多年,但一直以来缺乏科学而全面的质量标准。本研究建立了该药的定性与定量的质量控制方法,以促进中药制剂的传承与发展。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社,2015;27,28,76,124,161,180,229,240,309.

[2] 张圣洁,景霞. 消化止泻口服液主要成分的薄层鉴别研究[J]. 安徽医药,2018,22(10):1880-1883.

[3] 王宝琴. 中成药质量标准与标准物质研究[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994;300.

[4] 刘红训,王玉玺,房克慧,等. 中药材薄层色谱鉴别[M]. 天津:天津科学技术出版社,1990;180.

[5] 胡家铭,陈权,肖鲁伟,等. 马钱苷药理学作用及机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(8):1206-1209.

[6] 李芳丽,毕月玲. 山茱萸的药理学研究进展[J]. 医学信息:下旬

刊,2011,24(9):5965-5966.

[7] 梁晋如. 山茱萸的化学成分及其生物活性研究[D]. 西安:西北大学,2014.

[8] 雷小小,苏艳莹,李美云,等. 山茱萸环烯醚萜苷中马钱苷和莫诺苷的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2018,52(1):104.

[9] 李观林. 山茱萸中环烯醚萜苷类的研究进展[J]. 亚太传统医药,2014,10(18):48-49.

[10] 齐喜红,高萌,李昕,等. HPLC 法测定石龙清血颗粒中莫诺苷和马钱苷的含量[J]. 宁夏医药杂志,2020,42(6):563-564.

[11] 杨娜,刘丰林. LC-MS/MS 法同时测定十一味益肾降糖片中马钱苷和莫诺苷的含量[J]. 中国现代中药,2018,20(3):341-344.

[12] 陈昊,杨惠林. 骨质疏松性椎体压缩骨折诊治的思考[J]. 中华创伤骨科杂志,2019,21(4):366-368.

[13] 许闯,金辉,姜振德,等. 201 例女性骨质疏松症患病情况的对比流行病学调查研究[J]. 中国实验诊断学,2015,19(3):496-498.

[14] 刘明慧,龚光明. 中西医结合治疗糖尿病性骨质疏松临床疗效观察[J]. 世界中医药,2015,10(1):42-45.

[15] 李颖,黄宏兴,吴伙燕,等. 线粒体 DNA 相关因子与骨质疏松症中医证型的关系研究[J]. 广州中医药大学学报,2015,32(4):656-660.

[16] 宋家彬,赵丽,刘文红. 基于辨证理念的骨质疏松症中医治疗进展[J]. 内蒙古中医药,2020,39(10):166-168.

[17] 陈东妮,宋晓亭,安红梅. 市场经济下院内中药制剂的地位及其制度障碍[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2012,14(3):1732-1735.

[18] 陈艳,刘慧,张哲,等. 院内中药制剂对综合性医院临床和科研工作的促进作用[J]. 医综述学信息,2020,33(19):44-47.

[19] 刘颖. 院内中药制剂的价值与规划路径[J]. 中国卫生法制,2020,28(4):47-49,60.

(收稿日期:2021-01-14)

(上接第 516 页)

[20] 徐银丽,郭晓芳,江翊国,等. 重症患者碳青霉烯类药物血药浓度监测分析[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(6):335-338,342.

[21] Buziashvili M, Davtyan H, Sereda Y, et al. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2021, 91(1). doi:10.4081/monaldi. 2021. 1649.

[22] Solodovnikova V, Kumar AMV, Hurevich H, et al. Effectiveness and safety of delamanid-or bedaquiline-containing regimens among children and adolescents with multidrug resistant or extensively drug resistant tuberculosis: A nationwide study from Belarus, 2015-19[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2021, 91(1). doi:10.4081/monaldi. 2021. 1646.

[23] Griffith DC, Morgan EE, Dudley MN, et al. A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Biapenem in Healthy Adult Subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 8: AAC. 02612-20.

[24] Singh UB, Das R, Shrestha P, et al. Compromised longevity due to Mycobacterium abscessus pulmonary disease in lungs scarred by tuberculosis[J]. Access Microbiol, 2019, 1(1): e000003.

[25] Avaliani T, Sereda Y, Davtyan H, et al. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2021, 91(1). doi:10.4081/monaldi, 2021: 1679.

[26] Tack I, Dumicho A, Ohler L, et al. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high HIV burden rural South Africa: a retrospective cohort analysis[J]. Clin Infect Dis, 2020, 29: ciae1894.

[27] Gonzalo X, Satta G, Ortiz Canseco J, et al. Ertapenem and Faropenem against Mycobacterium tuberculosis: in vitro testing and comparison by macro and microdilution[J]. BMC microbiology, 2020, 20(1): 271.

[28] Srivastava S, Cirrincione KN, Deshpande D, et al. Tedizolid, Faropenem, and Moxifloxacin Combination With Potential Activity Against Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 616294.

[29] Kaushik A, Ammerman NC, Tasneen R, et al. In vitro and in vivo activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(8): 2320-2325.

(收稿日期:2021-03-15)