



中药沪地龙的生产质量管理规范及研究

章一茜, 陶晓斌, 王艳春, 李雷, 张汉明, 张磊

Study on the good agricultural practice for Shanghai Pheretima

ZHANG Yihan, TAO Xiaobin, WANG Yanchun, LI Lei, ZHANG Hanming, ZHANG Lei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202207112>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

2014-2018年安徽省中药饮片生产企业执行药品生产质量管理规范检查的缺陷分析

GMP Defects in the field inspection for processed Chinese herbal medicine manufacturers in Anhui Province during 2014 to 2018

药学实践与服务. 2021, 39(3): 287-290 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202101010](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202101010)

地龙参麦口服液质量标准提高研究

Study on the quality control improvement of Dilong Shenmai oral liquid

药学实践与服务. 2021, 39(1): 68-72 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202003189](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202003189)

百部止咳糖浆的质量标准研究

Study on quality standard of Baibu Zhike syrup

药学实践与服务. 2018, 36(1): 71-74 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.015)

复方颠茄合剂质量标准研究

Study on quality standard of Compound Belladonna Mixture

药学实践与服务. 2017, 35(3): 256-258 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.015)

乌金胶囊的质量标准研究

Study on quality standard of Wujin capsules

药学实践与服务. 2017, 35(5): 438-440,480 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.012)

红旱莲药材的质量标准研究

Study on quality standards of *Hypericum ascyron*

药学实践与服务. 2018, 36(5): 426-429,467 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.009)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 研究报告 ·

中药沪地龙的生产质量管理规范及研究

章一菡^{1a}, 陶晓斌², 王艳春³, 李雷^{1b}, 张汉明^{1b}, 张磊^{1b} (1. 海军军医大学: a. 第一附属医院药学部; b. 药学系, 上海 200433; 2. 上海瀛千生态农业有限公司, 上海 202152; 3. 上海康桥药业有限公司, 上海 201305)

[摘要] 目的 制定沪地龙生产质量管理规范(GAP)。方法 按照我国中药材 GAP 规范化生产的综合技术要求, 在上海市崇明区三星镇开展规范化养殖和加工关键技术研究。结果 明确规范了沪地龙的产地环境、品种特征、养殖技术、病虫害防治、采收加工、包装储藏运输、质量监测等技术环节。结论 为沪地龙的标准化和现代化质量管理提供操作依据。

[关键词] 沪地龙; 中药材生产质量管理规范; 人工养殖; 标准操作规程

[文章编号] 2097-2024(2023)07-0428-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202207112

Study on the good agricultural practice for Shanghai Pheretima

ZHANG Yihan^{1a}, TAO Xiaobin², WANG Yanchun³, LI Lei^{1b}, ZHANG Hanming^{1b}, ZHANG Lei^{1b} (1a. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital; 1b. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. ShanghaiYingqian Eco-Agriculture Company Limited, Shanghai 202158, China; 3. Shanghai Kangqiao Chinese Medicine Pieces Co., Ltd., Shanghai 201315, China)

[Abstract] **Objective** To establish the Good Agricultural Practice (GAP) for standard operation procedure of Shanghai Pheretima. **Methods** According to the comprehensive technical requirements of GAP standardized production of Chinese herbal medicine, the key technologies of standardized cultivation and processing were studied in Sangxin Town, Chongming District, Shanghai. **Results** The production area environment, variety characteristics, breeding technology, pest control, harvesting and processing, packaging, storage and transportation, quality monitoring and other technical links of Shanghai Pheretima were clearly defined and standardized. **Conclusion** This study provides practical basis for the standardization and modernization quality management of Shanghai Pheretima.

[Key words] Shanghai Pheretima; GAP; artificial culture; standard operating procedure

中药沪地龙为上海市的唯一道地药材, 具有突出的定惊, 通络, 平喘和利尿功效。用于高热神昏, 惊痫抽搐, 关节痹痛, 肢体麻木, 半身不遂, 肺热喘咳, 水肿尿少等证^[1]。当前, 心脑血管疾病的发病率增高, 该药是治疗这类疾病的中成药组方中重要组成成分^[2-3]。地龙药用市场需求量从 2010 年的 400 t 已上涨至 2020 年的 1 100 t, 并仍呈上涨趋势。沪地龙主产于上海, 20 世纪 60 年代供应量占全国地龙销售量的 2/3, 自 1995 年起被历版《中国药典》收载^[4]。然而, 随着上海城市化进程的发展、农业上化肥和农药的大量使用以及蔬菜大棚面积的扩大,

沪地龙的原动物蚯蚓的生存条件遭受严重破坏, 以致可得蚯蚓的数量明显减少, 从而导致沪地龙药材的产量也急剧下降。目前沪地龙药材的产量已无法满足市场需求, 人工养殖技术尚未取得实质性进展^[5]。而且地龙来源复杂, 采收混乱, 近年来伪品地龙大量混入市场^[6]。为满足市场对沪地龙药材的需求, 确保人民的用药安全, 解决沪地龙资源紧缺的问题, 开展沪地龙的人工养殖研究迫在眉睫。本课题参照中药材生产质量管理规范的要求^[7-8], 对沪地龙药材原动物的品种来源和鉴定、养殖环境、养殖方法、采收加工和包装运输进行研究, 提出了作物和蚯蚓套养的新方法, 考察了养殖蚯蚓对土壤改善的作用, 并制订了相关的操作规程。

1 沪地龙原动物基源及鉴定

1.1 沪地龙原动物基源

沪地龙的品种按药典规定原动物为 3 个种, 分别为环节动物门、寡毛纲、钜蚓科动物威廉环毛蚓 *Pheretima guillelmi* (Michaelsen)、通俗环毛蚓

[基金项目] “沪地龙规范化养殖研究”(发改办高技[2011]51号); 上海市科委产学研合作研究项目: 沪地龙规范化养殖和药材品质提高关键技术研究(13DZ1970403)

[作者简介] 章一菡, 主管药师, 本科, 研究方向: 中药鉴别和品质研究, Email: yhz_egcg@126.com

[通信作者] 张汉明, 硕士, 博士生导师, 研究方向: 中药质量与中药资源, Email: 13816544923@163.com; 张磊, 博士, 博士生导师, 研究方向: 中药资源与生物技术, Email: zhanglei@smmu.edu.cn

Pheretima vulgaris Chen、或栉盲环毛蚓 *Pheretima pectinifera* Michaelsen^[1](图1)。

1.2 沪地龙原动物鉴定

我国是蚯蚓种数的大国,现有蚯蚓记录已达9科28属640种^[9],陆续还有新物种被发现^[10]。蚯蚓的外部形态,如大小、颜色和环节数有较多的相似之处,所以鉴定蚯蚓除了一般的外部形态鉴定外,还必须进行解剖,对其有重要鉴别特征的盲肠和受精囊的形态特征进行观察,从而获得正确的鉴定结果。

1.2.1 威廉环毛蚓的形状特征

体长96~150 mm,宽5~8 mm。体节数88~156,背面颜色青黄,或灰青色。背中线深青色。环带于14~16节,戒指状,无刚毛。身体上刚毛较细,前段腹面并不粗而疏。13~22(VIII)在受精囊孔间,13~21在雄孔之间。雄生殖孔在18节两侧一浅交配腔内。陷入时呈纵裂缝(图2A-1),内壁有褶皱,褶皱间有刚毛2~3条,在腔底突起上为雄孔,突起前面常有一乳突。受精囊3对(图2A-2),在6/7~8/9节间,孔在一横裂中小突上。无受精囊腔。隔膜8/9,9/10缺失。盲肠简单(图2A-3)。受精囊的盲管内端2/3在平面上,左右弯曲,为纳精囊,与管分明(图2A-4)。

1.2.2 通俗环毛蚓的形状特征

本种身体大小、色泽及内部构造和前种相似。体长130~150 mm,宽5~7 mm。环带位于14~16节,戒指状,无刚毛。体上刚毛环生,13~18(VIII)在受精囊孔间,9~13在雄孔间。雄生殖孔在18节两侧一浅交配腔内(图2B-1)。唯受精囊腔较深广,前后缘均隆肿(图2B-2),外面可见腔内大小乳突各一。雄交配腔亦深广,内壁多皱纹,有平顶乳突3个。盲管内端2/3在同一平面上左右弯曲,与外端1/3的管状有明显区别(图2B-3)。受精囊在第9节呈一定角度的弯曲(图2B-4)。

1.2.3 栉盲环毛蚓的形状特征

体长100~150 mm,宽5~9 mm,背面及侧面有深紫颜色或紫红色,刚毛圈不白。环带占3节,无刚毛。身体前部刚毛虽粗,在2~9节并不特殊粗。28~34(VIII)在受精囊孔间,20~36在雄孔之间。雄生殖孔在一“十”字形突的中央,常由一浅囊

状皮褶盖住(图2C-1),内侧有一个或多个乳头,其排列变化很大。受精囊孔3对,位6/7至8/9节间,孔常常陷入(图2C-2),孔的内侧腹面在刚毛圈前或后,有乳头突,排列较规则。盲肠复式,其腹侧有栉状小囊(图2C-3)。副性腺有索状短管。盲管较受精囊本体长,内端3/4稍粗,或直或稍弯曲(图2C-4)。以上特征符合蚯蚓分类的描述^[11]。

1.3 沪地龙药材的特征

沪地龙长8~15 cm,宽0.5~1.5 cm。全体具环节,背部棕褐色至黄褐色,腹部浅黄棕色;受精囊孔3对,在6/7至8/9环节间。第14~16环节为生殖带,较光亮。第18环节有一对雄生殖孔。通俗环毛蚓的雄交配腔能全部翻出,呈花菜状或阴茎状;威廉环毛蚓的雄交配腔呈纵向裂缝状;栉盲环毛蚓的雄生殖孔内侧有1或多个小乳突^[1]。沪地龙药材形态见图3。

2 沪地龙的养殖方法

2.1 饲养地的选择

根据蚯蚓喜欢安静的生活习性,养殖蚯蚓的地点须选择在离公路50 m以远的地方,周围没有化工厂,没有噪声源、震动源等工厂企业。有自然水源。空气清新。土壤要求腐殖土,pH为6.5~7.5。

2.2 饲养地土地的分隔

饲养蚯蚓的土地四周需挖水沟,其中分成多个畦,每畦宽度根据需要可达1.5~2.0 m,两畦间挖一宽30~50 cm,深30 cm的沟。经常保持周围和中间沟内的水量达2/3高度(冬天需降至1/4高度)。土壤的湿度保持在60%~70%。水沟中可种植芹菜或养殖黄鳝和泥鳅。水质要求卫生安全无污染,可利用附近的河水及雨水。

2.3 蚯蚓种苗的投放

蚯蚓的投放选择在春秋二季,气温在15~20℃之间。在蚯蚓苗地里挖出蚯蚓,选取符合沪地龙3个种基原要求的蚯蚓,并挑选活动能力强、无损伤的蚯蚓,按每亩地放30~50 kg鲜蚯蚓,分撒在用水浇湿的土地里,蚯蚓将自动钻入泥土中。

2.4 不同蚯蚓饲料的投放对蚯蚓生长的影响

选用发酵至少6个月的牛粪、猪粪、鸡粪或人

图1 药典规定的沪地龙3种原动物形态
A.威廉环毛蚓;B.通俗环毛蚓;C.栉盲环毛蚓



图2 沪地龙解剖鉴别要点

A.威廉环毛蚓; B.通俗环毛蚓; C.栉盲环毛蚓; 1.雄孔; 2.受精囊孔;
3.盲肠; 4.受精囊



图3 沪地龙药材形态

工有机肥。按每亩田4~6t的量投放。可一次投放,也可分2次投放。在畦上适时投放菜叶和粉碎或切断的秸秆。

为摸索牛粪(上海光明奶牛场供)、猪粪(崇明新村乡饲养场供)、鸡粪(崇明西新村农家供)或人工有机肥(上海聚源有机肥有限公司)对蚯蚓生长和繁殖的效果,比较在同一块地(分隔3块)投放相同量的饲料,1年后蚯蚓的生长情况(图4),结果表明牛粪和猪粪作为养殖蚯蚓饲料的效果最好。



图4 不同蚯蚓饲料对蚯蚓增长的影响

在上海4月间的崇明区三星镇西新村养殖地里按每亩地放入30kg鲜活蚯蚓(经鉴定为威廉环毛蚓),随后按每亩地放4t经发酵后的牛粪,田里

种芋艿。次年4月分散选择3个1m²的土地,挖取蚯蚓称重,并计算每亩地里蚯蚓的产量。第3年、第4年仍旧按该方法操作,3年后的蚯蚓生长情况见图5。结果表明,在牛粪作为蚯蚓饲料的养殖下,蚯蚓3年的繁殖量达到500kg,可以进行收获。



图5 蚯蚓养殖年度产量

3 不同蚯蚓饲料的投放对蚯蚓生长土地容重的影响

人工养殖蚯蚓必须与农作物套养,否则养殖地不能获得经济效益,农民也就会失去养殖的积极性。而植物的生长好坏又与土质的改善有密切的关系。不同蚯蚓饲料的投放对蚯蚓生长地土质的改善有不同的结果。土壤的容重的改变是土地质量变化的重要指标。土壤的容重降低,表示土壤的团粒结构更好,更有利于作物的良好生长。按照测定土壤容重通常使用的环刀法^[12],对不同蚯蚓饲料投放的蚯蚓生长土地进行容重的测定,土壤容重改变的测试结果如下(表1)。由此可见,虽然牛粪和猪粪做饲料使蚯蚓的生长达到近乎相同的效果,但对于土壤的改善作用牛粪较猪粪的效果更胜一筹。所以在猪粪和牛粪同时可得的情况下,使用牛粪效果更好。

表1 不同蚯蚓饲料投放后蚯蚓地容重变化

饲料名称	土地容重测定值				
	样地1	样地2	样地3	均值	RSD (%)
未添加	1.86	1.84	1.80	1.83	1.64
牛粪	1.68	1.71	1.65	1.68**	1.78
鸡粪	1.76	1.74	1.72	1.74*	1.15
猪粪	1.80	1.73	1.75	1.76	2.04
人工有机肥	1.79	1.78	1.77	1.78	0.56

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与未添加组比较

4 套种作物的选择

使用农作物套种养殖蚯蚓的方法是本课题的创新点。如在农田里单独养殖蚯蚓,不但浪费土地

资源,而且不可能达到理想的经济效益,蚯蚓的人工养殖方法就无法推广。所以必须在蚯蚓地里套种农作物,以期获得蚯蚓和农作物双双得利的效果。由于使蚯蚓生长良好的土壤其湿度要求在60%~70%的程度,所以必须选择能在这一土壤湿度下也能生长良好的作物品种,以适应蚯蚓喜潮湿土地的特性。此外,在夏天能有叶大能遮阳的植物,则更能降低土壤表面的温度,有利于蚯蚓晚间外出觅食。经试验,花菜、芋艿、玉米和卷心菜等能符合这一要求,而地瓜、马铃薯和山药等作物因不宜在60%~70%的土地湿度中生长,故不宜作为和蚯蚓套种的作物。由于养殖蚯蚓能使土壤松软,蚯蚓排出的粪便能增加土壤的肥力,套种作物的产量也获得了提高,从而明显地提高农民获得的经济效益,见表2。

表2 不同农作物在蚯蚓养殖地产量的增减

作物名称	现产量(kg/km ²)	增/降幅(%)	单价(元)	收益(元/km ²)
花菜	5 250	15~17	2.0	10 500
芋艿	2 700	15~17	5.0	13 500
玉米	3 000	17	4.0	12 000
地瓜	4 000	-8	1.2	4 800
马铃薯	2 200	-6	2.0	4 400
卷心菜	6 000	15~17	1.8	10 800

5 田间管理和病虫害防治

根据套种作物的生长习性,调节生长密度。经常除草。尽量不用杀虫药和除草剂,如作物生长的要求必须使用,应按国家的规定使用低毒和最小有效剂量。使用前一星期起降低水沟里的水量。蚯蚓养殖地内要经常灌水,其中水沟的水要经常保持在2/3的高度。盛夏土地的表面也要常喷水。在蚯蚓的养殖中要注意除去蚯蚓的天敌,如野鼠、家鼠、黄鼬、蜈蚣和蚂蚁等,防止他们进入养殖区造成对蚯蚓的损害。

6 地龙的规范化生产

6.1 蚯蚓的捕捉方法

①利用插秧前稻田灌水后,蚯蚓自动游到田埂上避水,此时进行人工抓捕。②在养殖的蚯蚓田里,当一季作物收割后,在水沟里放水。此时蚯蚓自动爬到土埂上避水,可进行人工抓捕。③在一种作物收割后至另一种作物栽种前的间歇期内挖土捕捉蚯蚓。④选择在每年的4~5月或10月捕捉蚯蚓。⑤温和湿润的天气,在蚯蚓养殖地人工挖掘。⑥严格禁止用电击方法捕捉蚯蚓。

6.2 地龙的加工

6.2.1 地龙的加工方法

将捕捉的蚯蚓用清水冲去体表的泥沙,分批放入草木灰中2 min,蚯蚓即失去活动能力。取出后用清水冲去表面草木灰,逐条加入到蚯蚓剖切机内。经全剖切后的蚯蚓用清水淘洗2~3次,除去泥沙。逐条挂在竹杆上至室外晒干。也可将洗净的蚯蚓放在挂空的尼龙网或不锈钢网上晒干。如遇下雨天,则可分摊放入具细孔的不锈钢盘内,置60℃烘房中烘8 h至干。

6.2.2 质量标准及检测结果

地龙药材的标准按《中华人民共和国药典》一部地龙项记载的要求执行^[1]。内容包括检查杂质不得过6%、水分不得过12.0%、总灰分不得过10.0%、酸不溶性灰分不得过5.0%、重金属不得过30 mg/kg、每1 000 g中含黄曲霉素B₁不得过5 μg,黄曲霉素G₂、黄曲霉素G₁、黄曲霉素B₂和黄曲霉素B₁的总量不得过10 μg。水溶性浸出物不得少于16.0%。该基地地龙药材经上海市食品药品检验院检测(报告书编号:YW202105450),杂质为0.2%,水分为10.3%,总灰分为5.9%,酸不溶性灰分为1.0%,重金属符合规定。黄曲霉素B₁小于检出限0.5 μg/kg,黄曲霉素B₂0.2 μg/kg,黄曲霉素G₁0.5 μg/kg,黄曲霉素G₂0.2 μg/kg,和黄曲霉素B₁的总量小于10 μg/kg。水溶性浸出物为25.9%。

6.3 地龙的包装、储藏和运输

6.3.1 地龙的包装

干燥后的地龙药材在包装前应仔细检查是否已充分干燥,并清除杂质和异物。后置药用级的塑料包装中,包装袋表面贴上药材的溯源码。溯源码包括生产企业、地龙基源、栽培方式和环境、养殖管理、采收加工的时间和地点。

6.3.2 地龙的储藏

地龙药材应储存于阴凉干燥的仓库里,仓库的地面应有木质或塑料堆放架。库房注意防虫防鼠。

6.3.3 地龙的运输

地龙的运输应遵循及时、准确、安全、经济的原则。将固定的运输工具清洗干净,每件地龙捆扎好,遮盖严密,及时运往贮藏地点。不得雨淋、日晒,长时间滞留在外,不得与其他有毒、有害物质混装,避免污染。

7 小结

中药的规范化种植和管理是确保中药质量安全有效的重要环节。国家药品监督管理局等4部委今年再次颁布了《中药材生产质量管理规范(GAP)》

的要求^[7],说明中药材规范化种植和管理的重要性。动物类药材养殖往往较植物类药材的种植更具复杂性。本课题组多年来对沪地龙的养殖不断的进行探索,在此基础上提出了沪地龙规范养殖的新方法,为解决沪地龙规模化 and 可持续的人工养殖、缓解沪地龙的资源紧缺提供了可行的途径。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 127.
- [2] 刘思娜, 连妍洁, 仇盛蕾, 等. 基于数据挖掘具有脑心同治功效的中成药配伍规律研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(13): 1928-1933, 1938.
- [3] 黄辛迪, 丁长松, 苏啟后, 等. 基于数据挖掘的缺血性中风中医处方用药规律研究[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(1): 23-28.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 1995年版一部[S]. 广州: 广东科技出版社, 1995: 98.
- [5] 鞠春梅, 刘玲, 尹馨雪, 等. 《中国药典》2020年版环节动物门

药用动物养殖研究进展[J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1612-1617.

- [6] 格小光, 蒋超, 田娜, 等. 基于 DNA 测序技术的市售地龙类药材基原调查与考证研究[J]. 中国现代中药, 2019, 21(9): 1206-1214.
- [7] 国家药品监督管理局、农业农村部、国家林草局、国家中医药局. 《中药材生产质量管理规范 (GAP)》[EB/OL]. 北京, 2022: 3, 7.
- [8] 任德权, 周荣汉. 中药材生产质量管理规范 (GAP) 实施指南[M]. 北京: 中国农业出版社, 2003.
- [9] 蒋际宝, 邱江平. 中国巨蚓科蚯蚓的起源与演化[J]. 生物多样性, 2018, 26(10): 1074-1082.
- [10] 孙静, 蒋际宝, 张林, 等. 3个采集于中国云南的远盲蚓属新物种(单向蚓目: 巨蚓科)[J]. 四川动物, 2021, 40(5): 550-557.
- [11] 陈义. 中国动物图谱——环节动物(附多足类)[M]. 北京: 科学出版社, 1959.
- [12] 江胜国. 国内土壤容重测定方法综述[J]. 湖北农业科学, 2019, 58(S2): 82-86, 91.

[收稿日期] 2022-07-31 [修回日期] 2023-04-07

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 395 页)

- [16] HEALEY K R, ZHAO Y N, PEREZ W B, et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen *Candida glabrata* promotes multi-drug resistance[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11128.
- [17] BORDALLO-CARDONA M Á, AGNELLI C, GÓMEZ-NUÑEZ A, et al. *MSH2* gene point mutations are not antifungal resistance markers in *Candida glabrata*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63(1): e01876-e01818.
- [18] AL-BAQSAMI Z F, AHMAD S, KHAN Z. Antifungal drug susceptibility, molecular basis of resistance to echinocandins and molecular epidemiology of fluconazole resistance among clinical *Candida glabrata* isolates in Kuwait[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6238.
- [19] PHAM C D, IQBAL N, BOLDEN C B, et al. Role of FKS mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8): 4690-4696.
- [20] BELENKY P, CAMACHO D, COLLINS J J. Fungicidal drugs induce a common oxidative-damage cellular death pathway[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(2): 350-358.
- [21] AHMAD S, JOSEPH L, PARKER J E, et al. *ERG6* and *ERG2* are major targets conferring reduced susceptibility to amphotericin B in clinical *Candida glabrata* isolates in Kuwait[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(2): e01900-e01918.
- [22] VANDEPUTTE P, TRONCHIN G, BERGÈS T, et al. Reduced susceptibility to polyenes associated with a missense mutation in the *ERG6* gene in a clinical isolate of *Candida glabrata* with pseudohyphal growth[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 982-990.
- [23] VANDEPUTTE P, TRONCHIN G, LARCHER G, et al. A non-sense mutation in the *ERG6* gene leads to reduced susceptibility to polyenes in a clinical isolate of *Candida glabrata*[J]. *Anti-*

microb Agents Chemother, 2008, 52(10): 3701-3709.

- [24] CANTURK Z. Evaluation of synergistic anticandidal and apoptotic effects of ferulic acid and caspofungin against *Candida albicans*[J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1): 439-443.
- [25] SHARIFZADEH A, KHOSRAVI A R, SHOKRI H, et al. Synergistic anticandidal activity of menthol in combination with itraconazole and nystatin against clinical *Candida glabrata* and *Candida krusei* isolates[J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 390-396.
- [26] SHARIFZADEH A, KHOSRAVI A R, SHOKRI H, et al. Potential effect of 2-isopropyl-5-methylphenol (thymol) alone and in combination with fluconazole against clinical isolates of *Candida albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*[J]. *J De Mycol Médicale*, 2018, 28(2): 294-299.
- [27] HOOPER R W, ASHCRAFT D S, PANKEY G A. *In vitro* synergy with fluconazole plus doxycycline or tigecycline against clinical *Candida glabrata* isolates[J]. *Med Mycol*, 2019, 57(1): 122-126.
- [28] MORAES R C, CARVALHO A R, DALLA LANA A J, et al. *In vitro* synergism of a water insoluble fraction of *Uncaria tomentosa* combined with fluconazole and terbinafine against resistant non-*Candida albicans* isolates[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 406-415.
- [29] DAS P E, MAJDALAWIEH A F, ABU-YOUSEF I A, et al. Use of A hydroalcoholic extract of *Moringa oleifera* leaves for the green synthesis of bismuth nanoparticles and evaluation of their anti-microbial and antioxidant activities[J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(4): 876.
- [30] LAZIĆ J, AJDAČIĆ V, VOJNOVIĆ S, et al. Bis-guanylhydrazones as efficient anti-*Candida* compounds through DNA interaction[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(4): 1889-1901.

[收稿日期] 2022-02-21 [修回日期] 2022-07-11

[本文编辑] 崔俐俊