

痰热清注射液与头孢他啶联用对铜绿假单胞菌的体外耐药敏化作用研究

李露¹ 刘爽¹ 崔开宇¹ 杨伟峰¹ 张继丹¹ 李东影¹ 任星¹ 王彬² 王毅¹

(1. 中国中医科学院医学实验中心,北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院呼吸科,北京 100102)

【摘要】目的 探讨痰热清注射液 (TRQ) 联用头孢他啶 (CAZ) 对铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 的体外耐药敏化作用。**方法** 选取 PA 敏感菌株 (ATCC 27853) 和多重耐药菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 作为实验菌株, 选择指南推荐治疗 PA 的 9 种抗生素进行研究。首先采用最小抑菌浓度 (MIC)、分级抑菌浓度指数 (FICI) 筛选出与 TRQ 联用效果最佳的抗生素; 然后通过生长曲线、杀菌曲线以及遗传稳定性实验, 分析最佳组合对 PA 的耐药敏化作用。**结果** TRQ 与 CAZ 联用是对 PA 耐药敏化的最佳组合, 对敏感菌 (ATCC 27853) 和多重耐药菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 均具有协同和相加作用; 生长曲线表明 TRQ 与 CAZ 联用对 PA 具有显著的生长抑制作用; 杀菌曲线表明 TRQ 与 CAZ 联用可显著增强 CAZ 对 PA 的杀伤活性。耐药诱导实验表明 TRQ 与 CAZ 联用的耐药敏化方式可能有 2 种, 一是可使敏感菌株 ATCC 27853 维持对 CAZ 的敏感性, 抑制耐药的产生; 二是可使临床耐药菌株 MDR-PA 1508032 恢复对 CAZ 的敏感性, 并抑制耐药发展。遗传稳定性实验表明, TRQ 与 CAZ 联用后的菌株进行空培养 5 代期间耐药敏化作用未发生显著变化, 具有稳定遗传的特点。**结论** TRQ 与 CAZ 联用可增强 CAZ 对 PA 的杀伤作用, 恢复 PA 对 CAZ 的敏感性, 并抑制耐药发展, 且该敏化作用具有一定的遗传稳定性。

【关键词】 痰热清注射液; 头孢他啶; 耐药敏化; 铜绿假单胞菌

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.08.003

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是医院获得性感染主要的条件致病菌^[1], 是导致呼吸机相关性肺炎 (VAP) 的头号病原体, 与高死亡率直接相关, 同时也是囊性纤维化、支气管扩张或慢性阻塞性肺疾病最常见的病原体^[2]。近年来, PA 感染的流行病学特点表现为耐药率居高不下, 对包括新上市的抗生素在内的多种抗生素均表现出较高的耐药性^[3], 对公共卫生构成威胁^[4]。为了应对这一严峻问题, 有学者提出“耐药敏化”的治疗方案^[5], 即在某种药物的诱导下, 使耐药菌恢复对抗生素的敏感性, 提高临床疗效。临床实践证明, 很多清热解毒的方剂在临床上治疗感染性疾病疗效显著^[6-7]。如王海军等^[8]研究发现, 痰热清注射液 (TRQ) 和头孢他啶联用可显著改善患者呼吸功能及临床症状, 降低不良反应发生率, 但其作用机制尚不清晰。本课题组前期研究^[9-10]

发现, TRQ 的体外直接杀菌作用并不理想, 却可显著抑制 PA 毒力因子的分泌及外排泵的表达, 这可能与细菌的耐药敏化作用直接相关。因此, 本研究拟筛选出 TRQ 与抗生素联用对 PA 具有耐药敏化作用的最佳组合, 并探究该联合方案耐药敏化的作用方式, 为临床治疗耐 PA 引起的呼吸道感染提供中西医结合解决方案, 为联合用药的选择提供实验依据。

1 材料

1.1 菌株

标准 PA 敏感菌株 ATCC 27853 为本实验室保存菌株, 多重耐药 PA 菌株 (1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5) 来源于北京中医药大学东直门医院, 于 -80 °C 冰箱保存。

1.2 药物

痰热清注射液 (上海凯宝药业有限公司, 批

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A00601); 中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项 (ZZ16-YQ-037)

作者简介: 李露, 女, 31 岁, 博士研究生。研究方向: 中医药抗菌机制研究。

通信作者: 王毅, E-mail: Prof. wangyi@foxmail.com

引用格式: 李露, 刘爽, 崔开宇, 等. 痰热清注射液与头孢他啶联用对铜绿假单胞菌的体外耐药敏化作用研究 [J]. 北京中医药, 2023, 42(8): 824-830.

号 1808320)、哌拉西林(北京索莱宝科技有限公司,批号 922C026)、氨基曲南(上海源叶生物科技有限公司,批号 J15HS184729)、头孢他啶(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y18M7C11367)、美罗培南(上海源叶生物科技有限公司,批号 H29J9Z64428)、亚胺培南(北京索莱宝科技有限公司,批号 1210B031)、阿米卡星(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y20J11C118977)、左氧氟沙星(北京索莱宝科技有限公司,批号 1024B018)、环丙沙星(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y04D8C49703)、多粘菌素 B(北京索莱宝科技有限公司,批号 119U0410)。

1.3 试剂

MH 肉汤、胰蛋白胨、酵母提取物均购于美国 Oxoid 公司;琼脂、氯化钠、葡萄糖均购于国药集团化学试剂有限公司;LB 液体培养基(氯化钠 10 g/L,胰蛋白胨 10 g/L,酵母提取物 5 g/L,超纯水配制);LB 固体培养基(氯化钠 10 g/L,胰蛋白胨 10 g/L,酵母提取物 5 g/L,琼脂 20 g/L,超纯水配制)。

1.4 仪器

BIO II Advance 型生物安全柜(西班牙 Telstar 公司);THZ-D 型恒温振荡培养箱(苏州培英实验设备有限公司);KBF-240 型恒温培养箱(德国 Binder 公司);V-1100 型紫外分光光度计(上海美谱达仪器有限公司);Synergy H1 型酶标仪(美国 BioTek 公司);Allegra X-15R 医用离心机(美国 Beckman Coulter 有限公司)。

2 方法

2.1 TRQ 与抗生素联用最佳组合的筛选

2.1.1 PA 的培养:挑取单菌落,置于 3 mL LB 液体培养基中,在 37 °C,250 r/min 下振荡,培养 6~8 h,增菌后的对数生长期菌液用 MH 肉汤稀释至 $OD_{600}=0.5$,约含 10^8 CFU/mL,获得的菌悬液按照 1:100 稀释后备用。

2.1.2 最小抑菌浓度(MIC)测定:根据美国临床微生物实验室标准(CLSI)^[11],采用微量肉汤稀释法测定 TRQ 及常用抗生素的 MIC,将倍比稀释后不同浓度的药物溶液分别加到无菌的 96 孔板中,第 1~10 孔加药液,每孔 100 μ L,第 11 孔不加药作为阳性对照,第 12 孔只含 MH 肉汤为阴性对照,将 100 μ L 制备好的菌悬液加入孔中,于 37 °C 恒温孵育箱中培养 16~20 h 判定结果。以在小孔内完全

抑制细菌生长的最低药物浓度为 MIC。每个实验重复 3 次。

2.1.3 分级抑菌浓度指数(FICI)测定:分级抑菌浓度指数^[12]为抗生素药效学(PD)参数之一,是 2 种抗生素的联合药敏指标。以敏感菌和耐药菌为研究对象,采用棋盘法测 TRQ 与抗生素联用对 PA 的 FICI,将 2 种药物的各种稀释度分别从方阵的纵列和横列进行,可得到不同浓度组合的 2 种药物混合液,每种药液向 96 孔中各加入 50 μ L,然后加入备用的菌悬液 100 μ L,根据联合药敏结果(含 2 种药物的孔)和单独药敏结果(只含 1 种药物的孔)的 MIC 计算 FICI, $FICI = \frac{A \text{药联合时的 MIC}}{A \text{药单独时的 MIC}} + \frac{B \text{药联合时的 MIC}}{B \text{药单独时的 MIC}}$ 。判定标准: $FICI \leq 0.5$ 为协同作用, $0.5 < FICI \leq 1$ 为相加作用, $1 < FICI \leq 2$ 为无关作用, $FICI > 2$ 为拮抗作用。

2.2 生长曲线

为了进一步证实 TRQ 与抗生素最佳组合的协同抗菌作用,以敏感菌 ATCC 27853 为研究对象,根据棋盘法结果选择合适浓度,对筛选出的最佳组合的生长抑制作用进行 24 h 观测,将过夜培养的菌株在 3 mL 新鲜 LB 培养基中稀释 100 倍,在 37 °C,200 r/min 的恒温振荡培养箱中培养至 OD_{600} 约为 0.5,使接种到 96 孔板中的细菌浓度为 $OD_{600} = 0.001$,即约 5×10^6 CFU/mL。将 96 孔板置于多功能酶标仪,37 °C 孵育 24 h,每次检测前线性振荡 30 s,每 30 min 检测 1 次 OD_{600} 值,并根据结果绘制生长曲线^[13-14]。每个实验重复 3 次。

2.3 时间杀菌曲线

为了证明 TRQ 与 CAZ 联用是否增强 CAZ 的杀菌效果,抑制耐药的发展,选择临床耐药菌 MDR-PA D1,制备不同含药浓度的细菌悬液(TRQ 组、抗生素组、TRQ+抗生素组),空白对照组(只含有细菌的 MH 肉汤)作为生长对照,在 37 °C 下振荡培养。分别在 0、4、8、12、24 h 将细菌悬液取出进行 10 倍倍比稀释,选择适当浓度接种于 MH 琼脂平板上,在 37 °C 下孵育 24 h,最终选择菌落数在 30~300 个菌落数的平板进行计数,以确定菌液的总数量。最后以时间为横坐标,细菌总量的对数为纵坐标绘制时间杀菌曲线^[14]。每个实验重复 3 次。

2.4 耐药敏化实验

①以敏感菌 ATCC 27853 为研究对象,药物组

表2 TRQ与抗生素联用对敏感菌 ATCC 27853 的 FICI

抗生素	ATCC 27853	
	FICI	作用
氨曲南	1.01	无关
哌拉西林	1.01	无关
头孢他啶	1.00	相加
美罗培南	1.01	无关
亚胺培南	1.01	无关
环丙沙星	1.01	无关
阿米卡星	1.01	无关
左氧氟沙星	1.01	无关
多粘菌素 B	1.01	无关

表3 TRQ与CAZ联用对MDR-PA的FICI

临床耐药菌株	FICI	作用	临床耐药菌株	FICI	作用
1508032	1.00	相加	D1	1.00	相加
1608016	0.75	相加	D2	0.75	相加
1708116	0.56	相加	D5	0.50	协同

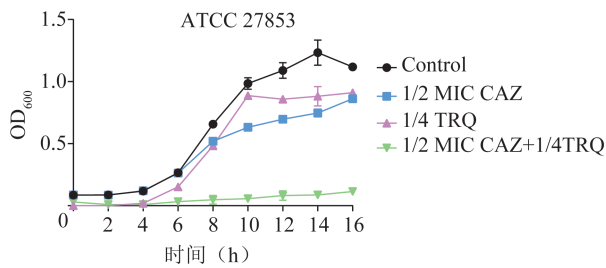
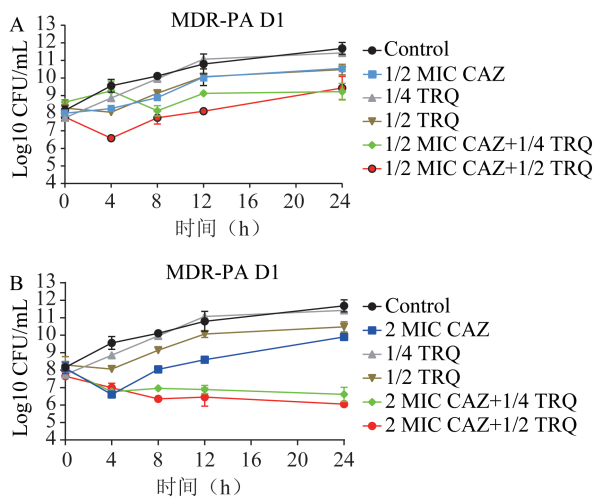


图1 TRQ与CAZ联用对ATCC 27853的生长曲线

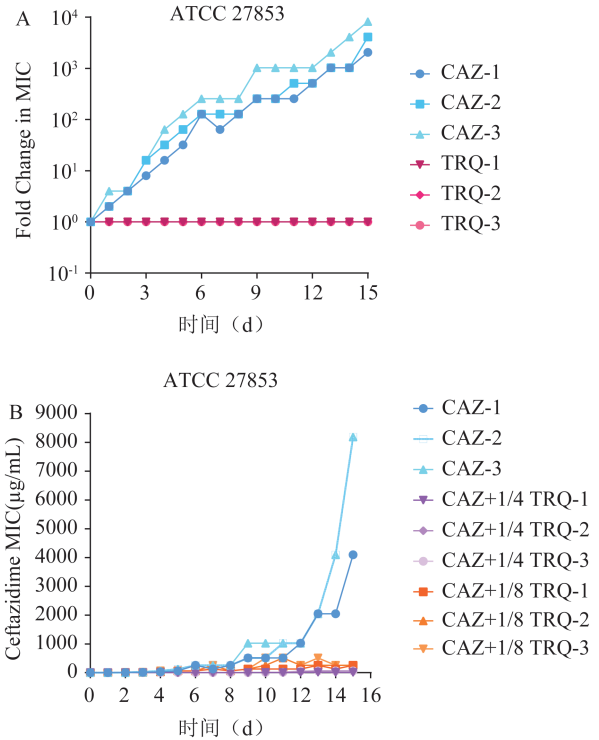


A: CAZ的浓度为1/2 MIC; B: CAZ的浓度为2 MIC

图2 TRQ与不同浓度CAZ联用对MDR-PA D1的时间杀菌曲线

MIC值分别为8~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和256 $\mu\text{g}/\text{mL}$; CAZ+1/4 TRQ和CAZ+1/8 TRQ给药9 d的ATCC 27853仍为敏感菌 ($\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$), 给药15 d仅发生较低水

平耐药 ($\text{MIC} \leq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$) (图3B)。



A: CAZ和TRQ单独诱导结果; B: CAZ和TRQ联用诱导与CAZ单独诱导结果

图3 CAZ与TRQ单用或联用对ATCC 27853的MIC及倍数变化

3.4.2 TRQ与CAZ联用恢复MDR-PA对CAZ的敏感性作用: CAZ单独诱导9 d后, 临床耐药菌1508032的MIC值增加了64倍, 短时间内快速发展为耐CAZ的MDR-PA; TRQ对MDR-PA 1508032连续9代诱导, 其MIC值均未发生变化(图4A)。首次给药后, 单用CAZ的MIC值为128~256 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CAZ+1/4 TRQ和CAZ+1/8 TRQ的MIC值分别为8~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和32~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 接近于CAZ敏感或中介菌株 ($\text{MIC} < 32 \mu\text{g}/\text{mL}$) (图4B), 联用组与CAZ组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。给药9 d后, 单独使用CAZ的MIC值为8 192 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CAZ+1/4 TRQ和CAZ+1/8 TRQ给药后的MIC值分别为256~512 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和512~1 024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (图4C)。

3.4.3 TRQ与CAZ联用对敏感菌和耐药菌的耐药敏化作用的遗传稳定性: 空培养结果表明, 敏感菌ATCC 27853空培养5代的CAZ的MIC值均在0.5~1倍范围内波动(图5A), 未产生耐药; MDR-PA 1508032的MIC值也在1~2倍范围内波动, 未发展耐药(图5B)。

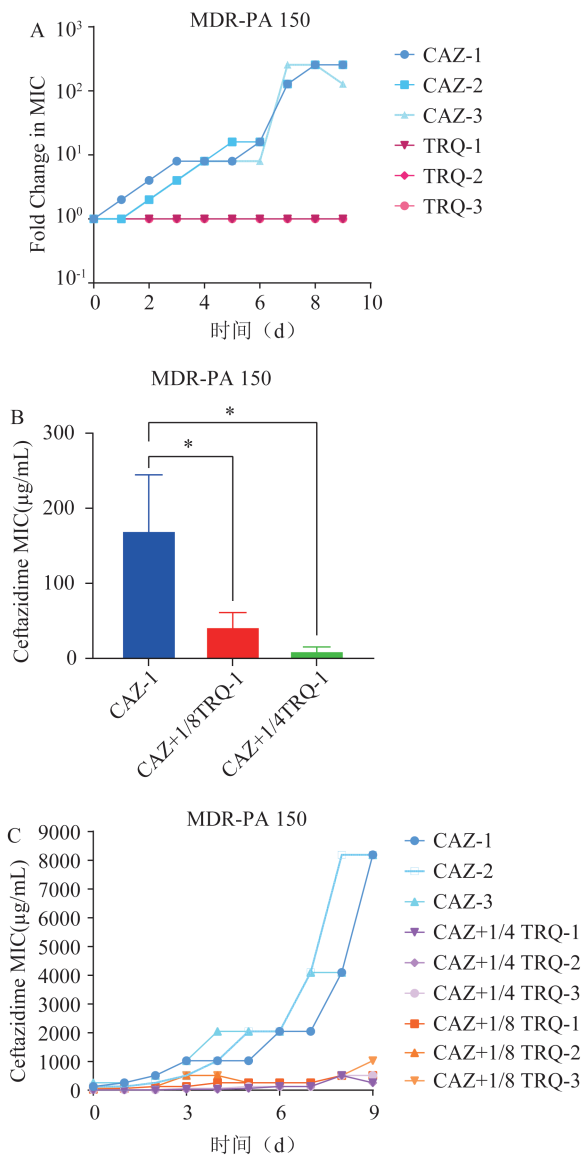


图4 CAZ 单用或与 TRQ 联用后对 MDR-PA 1508032 连续诱导 9 d 的 MIC 及倍数变化

4 讨论

MDR-PA 对人类的危害严重，耐药菌株的广泛流行使其对几乎所有抗生素产生耐药，以至临床上无药可用^[17]。中药主要来源于动植物及矿物质，有几千年的临床治疗经验，清热解毒类中药在抗感染性疾病方面治疗优势，因此中药成为“耐药敏化”药物筛选的天然宝库。利用现有药物使耐药菌恢复对抗生素的敏感性，即“耐药敏化”，是目前克制耐药菌流行最快速经济的策略。临床上使用中药和抗生素联用可明显缩短疗程，

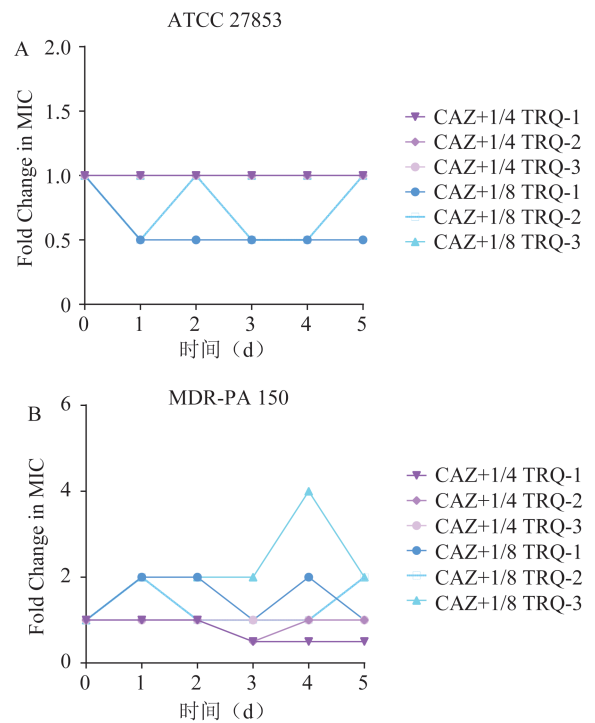


图5 TRQ 与 CAZ 联用耐药敏化作用的遗传稳定性

降低抗生素的用量及耐药诱导的风险，具有良好的协同增效作用^[18]。但是不同版本的临床指南或专家共识推荐的 PA 感染性疾病的抗生素治疗方案不尽相同，患者也存在个体差异，且清热解毒类中药种类繁多，作用机制不明，导致临床医生只能凭经验将中药和抗生素联用，缺乏严谨的用药依据。本研究采用中药和抗生素联合用药，探索耐药敏化的最佳组合及其机制，对解决临床 PA 的耐药性，提高临床疗效至关重要。

在本研究中，以敏感菌株 ATCC 27853 和多重耐药菌株（1508032、1608016、1708116、D1、D2、D5）作为实验菌株，以 TRQ 为示范中成药^[19-20]，与临床指南推荐的 9 种具有抗假单胞菌活性的抗生素联用进行耐药敏化研究。采用 MIC 和 FICI 实验对基于 TRQ 的联用组合进行初步筛选，以确定可能有效的组合，结果发现 TRQ 与 CAZ 联用均可在一定程度上降低 CAZ 对敏感菌和耐药菌的 MIC 值，增强 CAZ 对 PA 的抗菌活性。但 TRQ 与其他抗生素联用作用为无关，因此初步认为对 PA 具有耐药敏化作用的最佳组合为 TRQ 与 CAZ 的联用。

本研究生长曲线和时间杀菌曲线的结果均表明, TRQ 与 CAZ 联用对 PA 具有明显的生长抑制作用, 说明 TRQ 与 CAZ 联用可提高 CAZ 的杀菌活性, 该结果与 FICI 的结果一致, 进一步证实了 TRQ 与 CAZ 联用对 PA 具有相加作用。耐药诱导实验结果表明, 针对 PA 敏感菌株 ATCC 27853, 该组合可使敏感菌 ATCC 27853 维持对 CAZ 的敏感性, 抑制耐药的发展; 针对 MDR-PA 1508032, TRQ 与 CAZ 联用可使 MDR-PA 1508032 在首次给药后重新恢复对 CAZ 的敏感性, 使其逆转为 CAZ 敏感或中介菌株, 且经连续 9 代的联用给药后, 仍未发生对 CAZ 的高度耐药现象, 说明该组合提高了 CAZ 的抗菌活性, 并可有效抑制耐药性的发展。以上结果推测 TRQ 可能干扰细菌对 CAZ 的耐药形成机制, 进而提高 CAZ 对 PA 的抗菌活性, 减少耐药的产生。

CAZ 是第三代头孢菌素, 具有广谱活性, 是治疗 PA 的有效药物, 通过与 PA 的青霉素结合蛋白 (PBP) 结合来抑制细胞壁的合成, 使细胞分裂和生长受到抑制, 细菌形态变长, 最后溶解和死亡^[21]。然而, 经过多年临床应用, 其耐药性显著增加, 一项全球监测项目报告了 23% 的 PA 分离株对 CAZ 耐药, 其耐药机制主要是通过 β -内酰胺酶的分子靶点改变、孔蛋白的突变、外排泵的突变以及细胞壁的修饰等发生^[22]。本研究结果显示, CAZ 与 TRQ 的联用对 PA 具有显著的生长抑制作用, 突出表现为对 CAZ 的耐药抑制及敏化, 且该特性具有稳定的遗传性, 大大提高了 CAZ 的抗菌活性, 并有效阻止了耐药性的发展, 为临床治疗耐 PA 引起的呼吸道感染提供了中西医结合的解决方案。但 TRQ 对 PA 的耐药敏化机制尚不清晰, 本课题组将对其机制进行深入研究, 为联合用药的选择提供依据。

参考文献

- [1] SILBY MW, WINSTANLEY C, GODFREY SA, et al. *Pseudomonas* genomes: diverse and adaptable[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2011,35(4):652-680.
- [2] RATJEN F, BELL SC, ROWE SM, et al. Cystic fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015,14(1):15010.
- [3] KARAIKOS I, SOULI M, GIAMARELLOU H. Plazomicin: an investigational therapy for the treatment of urinary tract infections[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015,24(11):1501-1511.
- [4] POTRON A, POIREL L, NORDMANN P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6): 568-585.
- [5] SU T, QIU Y, HUA X, et al. Novel opportunity to reverse antibiotic resistance: to explore traditional Chinese Medicine with potential activity against antibiotics-resistance bacteria[J]. *Front Microbiol*, 2020,11:610070.
- [6] MACNAIR CR, BROWN ED. Outer membrane disruption overcomes intrinsic, acquired, and spontaneous antibiotic resistance[J]. *mBio*, 2020,11(5):e01615-20.
- [7] LIU H, DING XF, GUO R, et al. Effects and safety of tanreqing injection on viral pneumonia: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99:e21808.
- [8] 王海军, 汪琼, 王玲. 痰热清注射液联合头孢他啶抗生素治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016,16(86):34-35.
- [9] YANG WF, WEI Q, TONG Q, et al. Traditional chinese medicine tanreqing inhibits quorum sensing systems in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 517462.
- [10] 李悦怡, 李贤煜, 杨伟峰, 等. 痰热清注射液与抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌外排泵的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020,26(14):92-98.
- [11] SATLIN MJ, LEWIS JS, WEINSTEIN MP, et al. Clinical and laboratory standards institute and European committee on antimicrobial susceptibility testing position statements on Polymyxin B and colistin clinical breakpoints[J]. *Clin Infect Dis*, 2020,71(9):e523-e529.
- [12] FRATINI F, MANCINI S, TURCHI B, et al. A novel interpretation of the fractional inhibitory concentration index: The case *origanum vulgare* L. and *leptospermum scoparium* J. R. et G. Forst essential oils against *Staphylococcus aureus* strains[J]. *Microbiol Res*, 2017, 195:11-17.
- [13] YOURASSOWSKY E, LINDEN MPVD, LISMONT MJ, et al. Growth curve patterns and bacterial morphology of *Escherichia coli* subjected to different Temocillin (BRL17421) concentrations[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1982,10(4):289-293.
- [14] KRISHNAMURTHI VR, NIYONSHUTI II, CHEN J, et al. A new analysis method for evaluating bacterial growth with microplate readers[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245205.
- [15] 瞿介明, 曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016,39(4):

- 253-279.
- [16] 施毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(4):255-280.
- [17] KIM BO, JANG HJ, CHUNG IY, et al. Nitrate respiration promotes Polymyxin B resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(6): 442-451.
- [18] 朱润来. 痰热清与莫西沙星联用对支气管扩张合并肺部感染患者的临床疗效及安全性评价[J]. 抗感染药学, 2018,15(5):821-823.
- [19] 孙建光,李春,郑彩莲,等. 痰热清注射液联合西医疗法治疗重症肺炎临床观察[J]. 北京中医药,2020,39(1): 66-69.
- [20] 徐红日,王兰,王成祥,等. 中医药干预多重耐药铜绿假单胞菌所致老年人肺炎的作用机制与治疗研究展望[J]. 北京中医药,2014,33(12):902-906.
- [21] CLARKE AM, ZEMCOV SJ, WRIGHT JM. HR 810 and BMY-28142, two new cephalosporins with broad-spectrum activity: an in-vitro comparison with other β -lactam antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 1985, 15(3):305-310.
- [22] XIONG L, WANG X, WANG Y, et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to Ceftazidime/avibactam[J]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(6): e1571.

Study on drug-resistance sensitization effect of Tanreqing Injection combined with ceftazidime on *pseudomonas aeruginosa in vitro*

LI Lu¹, LIU Shuang¹, CUI Kai-yu¹, YANG Wei-feng¹, ZHANG Ji-dan¹, LI Dong-ying¹, REN Xing¹, WANG Bin², WANG Yi¹
(1. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Respiratory Department, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102)

ABSTRACT Objective To study the drug-resistance sensitization effect of Tanreqing injection (TRQ) combined with ceftazidime (CAZ) on *pseudomonas aeruginosa* (PA) *in vitro*. **Methods** Sensitive strain (ATCC 27853) and multi-drug resistant strains (1508032, 1608016, 1708116, D1, D2, D5) of PA were selected as experimental strains, and 9 antibiotics recommended by the guidelines for the treatment of PA were selected for study. First, minimum inhibitory concentration (MIC) and fractional inhibitory concentration Index (FICI) were used to select the best antibiotics for combination with TRQ. Then, through growth curve, time-kill curve and genetic stability tests, the sensitization of the best combination to PA resistance was analyzed. **Results** The combination of TRQ and CAZ was the optimum compatibility for drug-resistance sensitization, which had synergistic and additive effects against sensitive bacteria (ATCC 27853) and multi-resistant strains (1508032, 1608016, 1708116, D1, D2, D5). The growth curve showed that TRQ combined with CAZ had significant inhibitory effect on the growth of PA. The time-kill curve showed that TRQ combined with CAZ significantly enhanced the killing activity of CAZ against PA. Drug-resistance induction experiments suggested that there were two possible ways of sensitization of TRQ combined with CAZ. Firstly, it could maintain the sensitivity of sensitive strain ATCC 27853 to CAZ and inhibit the development of drug resistance. Secondly, it could restore the sensitivity of clinical drug-resistant strain MDR-PA 1508032 to CAZ and inhibit the development of drug resistance. The genetic stability test indicated that there was no significant difference in drug-resistance sensitization after intervention of combination of TRQ and CAZ during the five generations of empty culture, and the drug-resistance sensitization of TRQ combined with CAZ to PA was stable. **Conclusion** The combination of TRQ and CAZ could enhance the killing effect of CAZ on PA, restore the sensitivity of PA to CAZ, and inhibit the drug-resistance development with certain genetic stability.

Keywords Tanreqing injection; ceftazidime; resistance sensitization; *pseudomonas aeruginosa*

(收稿日期: 2023-04-21)