

· 临床研究 ·

五种非常规使用化学物抗新型隐球菌体外药敏实验研究

杨玮 张思琴

[摘要] **目的** 研究五种目前临床非常规使用化学物的体外抗隐球菌活性,为隐球菌病的治疗增加新型药物的选择。**方法** 选择2018~2021年本院分离得到的10株临床不同来源的新型隐球菌分离株作为实验菌株;用基质辅助激光解吸离子飞行质谱技术(MALDI-TOF-MS)进行菌种的鉴定;采用微量肉汤稀释法以氟康唑为参考药物对五种非常规药物雷夫康唑(RFC)、盐酸舍曲林(SRT)、小檗碱(BRB)、香芹酚(CRV)、布洛芬钠(IBU)药物分别测定抑制90%菌株生长的最低药物浓度(MIC₉₀)及棋盘微量肉汤稀释法与氟康唑(FCA)进行两两组合或临床可能使用的其他两种药物组合进行联合药敏实验测定MIC₉₀,并计算部分抑制浓度指数(FICI)。**结果** 雷夫康唑、盐酸舍曲林、小檗碱、香芹酚、布洛芬钠药物的MIC₉₀分别为≤0.03 μg/ml、4~8 μg/ml、8~32 μg/ml、128~512 μg/ml、2~8 mg/ml;联合药敏显示各双药组合的FIC指数分别如下:SRT与FCA为0.38~1;SRT与BRB为0.53~1.13;BRB与FCA为0.31~0.75;SRT与IBU为0.63~1.50;FCA与IBU为2.13~4.13。**结论** 五种试验药物体外均具有一定的抗隐球菌活性,尤其是雷夫康唑具有极低的MIC₉₀。舍曲林、小檗碱也具有较低的MIC₉₀值,体外活性接近氟康唑。香芹酚、布洛芬钠体外抗隐球菌活性相对有限。联合药敏实验中,除了氟康唑与布洛芬钠显示体外拮抗作用外,其他不同药物组合之间基本表现为相加或无关作用。

[关键词] 新型隐球菌; 联合药敏实验; 雷夫康唑; 舍曲林; 小檗碱; 布洛芬

In vitro drug sensitivity of five unconventional chemicals against cryptococcus neoformans YANG Wei, ZHANG Siqin. Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China.

[Abstract] **Objective** To study the several current clinical unconventional use of chemicals in vitro activity against cryptococcus neoformans, thus to increase new drugs selection for the treatment of cryptococcosis. **Methods** Ten clinical strains of cryptococcus neoformans isolated from different sources in our hospital from 2018 to 2021 were selected as experimental strains. Matrix assisted laser desorption ion flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) was used to identify. The lowest concentration of a drug that inhibits the growth of 90% of pathogens (MIC₉₀) of five non-conventional drugs (RFC), sertraline hydrochloride (SRT), berberine (BRB), carvacrol (CRV) and ibuprofen sodium (IBU) were determined by microbroth dilution method with fluconazole as reference drug, and the checkerboard microbroth dilution method was used to pair fluconazole (FCA) combination susceptibility tests were performed to determine MIC₉₀ and calculate partial inhibitory concentration index (FICI) for combination or other two drug combinations that may be clinically used. **Results** The MIC₉₀ of ravaconazole, sertraline hydrochloride, berberine, carvacrol and ibuprofen were ≤0.03 μg/ml, 4-8 μg/ml, 8-32 μg/ml, 128-512 μg/ml, and 2-8 mg/ml respectively. The FIC index of each drug is shown as follows: sertraline hydrochloride and fluconazole were 0.38-1, sertraline hydrochloride and berberine were 0.53-1.13, berberine and fluconazole were 0.31-0.75, sertraline hydrochloride and ibuprofen sodium were 0.63-1.50, fluconazole and ibuprofen sodium were 2.13-4.13. **Conclusion** Several experimental drugs all have certain anti-cryptococcus activity in vitro, especially ravaconazole has very low MIC₉₀, sertraline and berberine also have low MIC₉₀. In vitro activity the both drugs was close to fluconazole. Ibuprofen sodium and carvacrol had limited activity against cryptococcus in vitro. Combined drug sensitivity test showed that fluconazole and ibuprofen sodium showed antagonistic effect in vitro, other drug combinations showed additive or irrelevant effect. Combined with the pharmacological advantages

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.011.010

基金项目:浙江省卫生厅资助项目(2018PY048)

作者单位:310007 浙江杭州,杭州市中医院检验科

of each drug, this study will provide some laboratory basis for the selection of new drugs for internal and external use in clinical anti-cryptococcus.

[Key words] cryptococcus neoformans; combined drug sensitivity test; ravacanzole; sertraline; berberine; ibuprofen;

新型隐球菌是一种环境来源重要致病真菌,人类可直接通过破损皮肤接触或通过呼吸将其孢子吸入体内,严重的可致隐球菌脑膜炎。每年大约超过100万的病例感染新型隐球菌,致死率超过50%^[1],而在免疫力正常人中的爆发流行的菌株也越来越受到人们的关注。然而,目前常规使用的几种抗隐球菌药物因其治疗费用高、周期长、药物毒副作用强和难治复发性,严重威胁公众的生命安全^[2,3]。因此,挖掘应用和丰富有效治疗药物迫在眉睫。雷夫康唑是一个近年来新研发的口服唑类广谱抗真菌的药物,然而国内研究其抗隐球菌的活性报道尚少见。舍曲林是选择性5-羟色胺摄取抑制剂,主要用于各种抑郁症及强迫症的治疗。近年来有学者研究发现舍曲林有快速的抗真菌作用^[4,5]。小檗碱具有广泛的药理作用,可止痛止泻,并具有抗炎、抗癌、缓解血小板减少等作用。目前国内也有研究指出其抗真菌活性的作用^[6,7]。布洛芬钠属于非甾体抗炎药,具有解热镇痛的功效,有文献报道该药具有一定的抗丝状真菌作用^[8]。香芹酚为植物精油提取物,具有很高的抗氧化活性和抗菌活性^[9,10]。因此本次研究尝试筛选几种化学物进行体外抗隐球菌药敏实验,以期临床棘手治疗增加更多的药物选择提供一定的实验室参考依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 采集2018年1月至2021年12月杭州市中医院患者血液、脑脊液、肺泡灌洗液、皮肤创面标本,培养分离得到10株新型隐球菌。经初步鉴定后再进行-80℃冷冻保存备用。鉴定及药敏实验质控菌株为近平滑念珠菌 ATCC22019,由国家卫生健康委临检中心馈赠。

1.2 方法

1.2.1 质谱分子鉴定 将低温保存的10株菌株复苏后转种哥伦比亚血平板35℃培养48h后,在同等条件下再重新转种一代培养48h后,采用基质辅助激光解吸离子飞行质谱仪 VITEK MS IVD 3.2 数据库进行鉴定。

1.2.2 微量肉汤稀释法体外联合药敏实验

1.2.2.1 抗菌药物的配制 采用分析天平分别称取768 μg的抗菌药物(盐酸舍曲林、小檗碱、氟康唑)分别加入100 μl的DMSO溶剂漩涡震荡仪进行震荡混匀充分,再加RPMI 1640肉汤至1 ml,其中小檗碱还需加热煮沸10 min至完全溶解。另外称取布洛芬钠干粉0.064 g溶解于1 ml蒸馏水中,香芹酚纯液0.0102 g加入100 μl的DMSO溶剂加蒸馏水至1 ml。所有的原液分别采用0.22 μm的滤膜进行过滤除菌,储存于4℃以备后续使用。

1.2.2.2 药敏肉汤配制 称取RPMI 1640培养基干粉10 g溶解于1 L的蒸馏水中,116℃进行灭菌30 min,再用无菌吸管吸取0.165 mol/L的MPOS溶液,调pH至7.0,每批实验需新鲜配制。

1.2.2.3 菌液的配制 将低温冰箱复苏的菌种接种血平板,35℃培养48 h后,取无菌生理盐水管用比浊仪调0.5麦氏浊度菌液,从中取20 μl菌液加入至20 ml预先配制好的RPMI1640肉汤进行1:1000的稀释,充分混匀即为药敏接种的菌液。

1.2.2.4 单药药敏实验 本次药敏实验参照CLSI M27-A3酵母菌微量肉汤稀释法流程^[11]进行。依次配制雷夫康唑最高浓度为8 μg/ml,氟康唑(目前临床常规使用药物)、舍曲林、小檗碱最高浓度为64 μg/ml,布洛芬钠最高浓度为32 mg/ml,香芹酚最高浓度为5096 μg/ml,采用96孔微量肉汤稀释法加将药物依次倍比稀释,每孔加100 μl药物再分别加10株稀释菌液100 μl,混匀后35℃培养72 h后观察结果,读取各菌株的90%菌株抑制生长的最低抑菌浓度(90% minimal inhibit concentration, MIC₉₀)。质控菌株为近平滑念珠菌 ATCC22019,观察结果并记录各种药物MIC₉₀,试验重复操作3次。

1.2.2.5 双药联合药敏实验 依次配制氟康唑、舍曲林、小檗碱最高浓度为64 μg/ml,布洛芬钠最高浓度为32 mg/ml,采用96孔微量肉汤棋盘稀释法联合药敏。首先横纵向最外排孔分别加两种单药,其他框分别先后加两种药液50 μl(A药板内稀释、B药板外管内稀释再加入)再加100 μl稀释后菌液,充分

混匀,混匀后 35 ℃培养 72 h 后观察结果,读取各单药的 MIC₉₀ 及部分抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FICI) 值,试验重复操作 3 次。

FICI= MIC 甲药联用 /MIC 甲药单用+MIC 乙药联用 / MIC 乙药单用

FICI≤0.5 为协同作用,0.5<FICI≤1.0 为相加作用,1.0<FICI≤2.0 为无关作用,FICI>2.0 为拮抗作用^[1]。

2 结果

2.1 菌株来源分析 菌株 D1、D2、D5、D7、D8 临床分离自脑脊液标本,D3 分离自肺保护性毛刷,D4 分离自血液,D6、D9 分离自支气管肺泡灌液,D10 分离自皮肤脓液。10 株新型隐球菌在 MALDI-TOF VITEK MS 3.2 数据库均鉴定为新型隐球菌,D2、D5、D7、D10 为荚膜缺陷株,其他为荚膜株。

2.2 各单药的 MIC₉₀ 的测定 五种药物对 10 株新型隐球菌均具有一定体外活性。其中雷夫康唑抗菌活性最强, MIC₉₀ 为 ≤0.03 μg/ml。盐酸舍曲林 MIC₉₀ 为 4~8 μg/ml,小檗碱 MIC₉₀ 为 8~32 μg/ml,此二者药物活性已接近目前临床最常用药物氟康唑。此外,香芹酚与布洛芬钠及体外抗菌活性较差, MIC₉₀ 分别为 128~512 μg/ml,2000~8000 μg/ml。具体

见表 1。

表 1 10 株新型隐球菌对 6 种化学物的单药体外敏感性 (MIC₉₀/μg/ml)

| 菌号 | RFC | FCA | SRT | BRB | CRV | IBU |
|-----|-------|-----|-----|-----|-----|------|
| D1 | ≤0.03 | 4 | 8 | 16 | 128 | 4000 |
| D2 | ≤0.03 | 4 | 8 | 16 | 256 | 4000 |
| D3 | ≤0.03 | 4 | 8 | 8 | 512 | 4000 |
| D4 | ≤0.03 | 8 | 8 | 16 | 512 | 4000 |
| D5 | ≤0.03 | 4 | 8 | 32 | 512 | 8000 |
| D6 | ≤0.03 | 4 | 8 | 16 | 512 | 2000 |
| D7 | ≤0.03 | 4 | 8 | 32 | 512 | 4000 |
| D8 | ≤0.03 | 4 | 8 | 32 | 512 | 4000 |
| D9 | ≤0.03 | 4 | 4 | 16 | 512 | 4000 |
| D10 | ≤0.03 | 4 | 8 | 16 | 512 | 4000 |

注:SRT 盐酸舍曲林; FCA 氟康唑; BRB 小檗碱; IBU 布洛芬钠; RFC 雷夫康唑; CRV 香芹酚。

2.3 联合药敏实验 通过前期单药的 MIC₉₀ 浓度测定结果,结合目前临床用药习惯选择适当的药物配伍:舍曲林、小檗碱、布洛芬分别与氟康唑以及三种药物两两组合对 10 株新型隐球菌进行微量肉汤棋盘稀释法进行联合药敏,分别测定联合的 MIC₉₀ 值、计算 FIC 指数并构建出药物浓度-累积抑菌百分率曲线图,见表 2 及封二图 2。

表 2 四种药物的双联合抗 10 株隐球菌体外药敏实的联用 MIC₉₀ 值/μg/ml

| 菌株 | SRT-FCA | FICI | FCA-BRB | FICI | SRT-BRB | FICI | SRT-IBU | FICI | FCA-IBU | FICI |
|-----|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|
| D1 | 4/0.50 | 0.63 | 0.25/4 | 0.31 | 4/0.50 | 0.53 | 4/1000 | 0.75 | 8/500 | 2.13 |
| D2 | 4/0.50 | 0.63 | 2/4 | 0.75 | 4/2 | 0.75 | 4/500 | 0.63 | 16/500 | 4.13 |
| D3 | 2/2 | 0.75 | 0.50/4 | 0.63 | 4/0.50 | 0.56 | 4/1000 | 0.75 | 8/500 | 2.25 |
| D4 | 4/2 | 0.75 | 1/4 | 0.38 | 8/0.50 | 1.03 | 4/4000 | 1.50 | 16/500 | 2.13 |
| D5 | 2/2 | 0.75 | 1/4 | 0.50 | 4/1 | 0.53 | 4/2000 | 0.75 | 16/500 | 4.06 |
| D6 | 2/2 | 0.75 | 1/4 | 0.50 | 4/0.50 | 0.53 | 4/500 | 0.75 | 8/500 | 2.25 |
| D7 | 1/2 | 0.63 | 1/4 | 0.38 | 4/0.50 | 0.52 | 4/500 | 0.63 | 16/500 | 4.13 |
| D8 | 4/0.50 | 0.63 | 2/4 | 0.63 | 4/4 | 0.63 | 4/1000 | 0.75 | 16/500 | 4.13 |
| D9 | 2/2 | 1 | 2/4 | 0.75 | 4/2 | 1.13 | 4/4000 | 0.75 | 16/500 | 4.13 |
| D10 | 2/1 | 0.38 | 2/4 | 0.75 | 4/4 | 0.75 | 4/1000 | 0.75 | 16/500 | 4.13 |

注:SRT:盐酸舍曲林;FCA:氟康唑;BRB:小檗碱;IBU:布洛芬钠;FICI:部分抑菌联合指数;SRT/FCA:4/0.5 表示盐酸舍曲林与氟康唑联合药敏时盐酸舍曲林单药的 MIC₉₀ 为 4 μg/ml,氟康唑单药 MIC₉₀ 为 0.5 μg/ml。

由表 2 可见,舍曲林与氟康唑、氟康唑与小檗碱、舍曲林与小檗碱、联合后单药 MIC₉₀ 基本下降 1~8 倍,FICI 分别为 0.38~1、0.53~1.13、0.31~0.75。

由封二图 2A~C 可见,SRT+FCA、FCA+BRB、SRT+BRB 双药组合均出现左移情况,两者药物之间表现出相加与无关作用。由封二图 2D 可见,SRT+IBU 联合后药效在不同菌株的表现不一。而由封二

图2E可见, FCA+IBU联合后浓度-累积抑菌百分率曲线明显右移, 表现为明显拮抗作用。

3 结论

随着免疫低下人群的逐年增加及诊断技术水平的显著提高, 目前隐球菌病越来越常见, 其中包括肺隐球菌病、皮肤感染及全身系统性感染。然而, 临床治疗用药仍然是个棘手的问题, 尤其是隐球菌脑膜炎患者的临床用药。

雷夫康唑是2018年日本学者研发的口服三唑类广谱抗真菌药物, 不但具有抗念珠菌还可以抗丝状真菌作用, 但目前国内有关其抗隐球菌活性的研究尚为少见。本实验初步发现, 所有菌株均表现出高度一致的敏感, MIC₉₀均≤0.031 μg/ml, 活性显著优于目前临床使用的其他三唑类药物, 且具有一定得杀菌活性, 这与国内外报道相似^[12-14]。除此之外, 更为重要的是, 有研究证实是雷夫康唑对其他唑类耐药的隐球菌菌株依然保持高效性^[14], 其对丝状真菌感染仍可覆盖。因此, 如此出色的新型三唑类药物单药就可在今后抗真菌治疗中发挥着不可替代的作用。

舍曲林是最强的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂之一, 主要用于各种抑郁症及强迫症的治疗。2001年有学者首次发现了舍曲林的抗白念珠菌作用, 同时对念珠菌属的不同种及曲霉属的不同种有快速抗真菌作用^[15, 16]。之后又有相关研究表明, 舍曲林和伊曲康唑或两性霉素B的联合用药可以对某些曲霉起到协同作用^[17], 更为重要的是舍曲林药物在脑脊液中药物浓度为血浆中的40倍^[18], 且舍曲林抗隐球菌活性明显优于其念珠菌, 这为隐球菌脑膜炎治疗及临床复合性真菌感染提供很大优势。本研究发现, 舍曲林抗各菌株MIC₉₀表现基本为8 μg/ml, 该结果与国内外报道非常相似^[19, 20], 舍曲林的抗隐球菌的机制与形成巨型脂质滴有关^[21]。联合药敏显示与其他药物无拮抗作用, 结合目前已有动物实验支持有效的研究, 提示今后临床在处理复杂病例时单用或联合用药的可能性。

小檗碱为中药黄连中分离得到的一种季铵生物碱, 具有广泛的药理作用, 目前临床主要用于治疗腹痛和腹泻疾病。小檗碱不但对细菌有抑制作用外, 近年来研究其抗真菌活性越来越也, 其中抗隐球菌活性日益受关注。有报道指出小檗碱不仅对新生隐球菌具有杀菌效果, 还能显著抑制新生隐球菌的有性生殖、荚膜大小以及产黑色素能力^[22]。

本实验数据显示小檗碱有较低的MIC₉₀, 不同菌株具有一定的差异, 且尤其是其与氟康唑联合药敏表现为相加作用, 指导临床可利用中药的多重药理性联合应用在隐球菌患者治疗上, 充分发挥中西医结合治疗的特色。布洛芬钠具有解热止疼的药效, 为临床内外科广泛使用的药物。隐球菌患者尤其是脑膜炎患者常因剧烈头疼、发热等不适症状, 常常使用该药物缓解。本实验重点研究了布洛芬钠与其他抗真菌药物的体外相互关系, 如布洛芬钠与舍曲林为相加或无关作用, 而其与氟康唑为拮抗作用, 这可能导致临床常规处理联合用药时氟康唑的药效会降低, 提示临床必须关注各药物的相互关系。此外, 针对真菌关节炎外科处理时提示是否有使用水泥钉灌注该药物的可能, 既可以局部缓解组织疼痛, 又具有局部高浓度药物维持的抗真菌活性。此外, 香芹酚本研究中MIC₉₀相对较高, 与国外报道较低值略有差异^[23], 文献分析可能是实验条件会导致结果差别很大, 后期仍需要进一步的体内外实验来明确。

本研究体外药敏实验并不能代表体内活性, 因此药效的动物实验及临床应用数据需要进一步研究。

参考文献

- 1 Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(2):493-514.
- 2 Rancisco EC, de Jong AW, Hagen F. Cryptococcosis and Cryptococcus[J]. Mycopathologia, 2021, 186(5):729-731.
- 3 Escandón P, de Bedout C, Lizarazo J, et al. Cryptococcosis in Colombia: Results of the national surveillance program for the years 2006-2010[J]. Biomedica, 2012, 32(3):386-398.
- 4 Treviño-Rangel RJ, Villanueva-Lozano H, Méndez-Galomo KS, et al. In vivo evaluation of the antifungal activity of sertraline against *Aspergillus fumigatus*[J]. Antimicrob Chemother, 2019, 74(3):663-666.
- 5 Villanueva-Lozano H, González GM, Espinosa-Mora JE, et al. Evaluation of the expanding spectrum of sertraline against uncommon fungal pathogens[J]. Infect Chemother, 2020, 26(3):309-311.
- 6 Xie Y, Liu X, Zhou P. In vitro antifungal effects of berberine against *Candida* spp. in planktonic and biofilm conditions[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:87-101.
- 7 Luo H, Pan KS, Luo XL, et al. In vitro susceptibility of berberine combined with antifungal agents against the

- yeast form of *talaromyces marneffeii*[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(2):295-301.
- 8 Borba-Santos LP, Nucci M, Ferreira-Pereira A, Rozental S. Anti-sporothrix activity of ibuprofen combined with antifungal[J]. *Braz J Microbiol*, 2021, 52(1):101-106.
- 9 Kachur K, Suntutres Z. The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(18):3042-3053.
- 10 Lopresti F, Botta L, La Carrubba V, et al. Combining carvacrol and nisin in biodegradable films for antibacterial packaging applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt A):117-126.
- 11 CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard—third edition. CLSI document M27-A3[M]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- 12 王莉, 郑锐, 前崎繁文, 等. 新的唑类抗真菌药 BMS 207147 体内和体外的抗新型隐球菌活性[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 27(9):560-563.
- 13 Yamazumi T, Pfaller MA, Messer SA, et al. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(10):2883-3886.
- 14 Kano R, Sugita T, Kamata H. Antifungal susceptibility of clinical isolates and artificially produced multi-azole-resistant strains of *cryptococcus neoformans* (formerly: *cryptococcus grubii*) to ravuconazole[J]. *Med Mycol*, 2020, 61(1):11-13.
- 15 Lass-Flörl C, Dierich MP, Fuchs D, et al. Antifungal activity against *Candida* species of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline[J]. *Clin Inf Dis*, 2001, 33:E135-E136.
- 16 Alhadab AA, Rhein J, Tugume L, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of sertraline as an antifungal in HIV-infected Ugandans with cryptococcal meningitis[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2019, 46(6):565-576.
- 17 Treviño-Rangel RJ, Villanueva-Lozano H, Méndez-Galomo KS, et al. In vivo evaluation of the antifungal activity of sertraline against *Aspergillus fumigatus*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(3):663-666.
- 18 Lewis RJ, Angier MK, Williamson KS, et al. Analysis of sertraline in postmortem fluids and tissues in 11 aviation accident victims[J]. *J Anal Toxicol*, 2013, 37:208-216.
- 19 Treviño-Rangel Rde J, Villanueva-Lozano H, Hernández-Rodríguez P, et al. Activity of sertraline against *Cryptococcus neoformans*: In vitro and in vivo assays[J]. *Med Myco*, 2016, 54(3):280-286.
- 20 周南, 黄晨, 潘炜华, 等. 舍曲林抗新生隐球菌的体外及动物实验研究[J]. *中国真菌学杂志*, 2011, 6(5):267-270.
- 21 Breuer MR, Dasgupta A, Vasselli JG, et al. The antidepressant sertraline induces the formation of supersized lipid droplets in the human pathogen *cryptococcus neoformans* [J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(6):642.
- 22 叶政苑. 小檗碱抗新生隐球菌活性和作用机制研究[D]. 重庆:西南大学, 2019.
- 23 Rafaela de Oliveira Nóbrega, Anna Paula de Castro Teixeira, Wyly Araújo de Oliveira, et al. Investigation of the antifungal activity of carvacrol against strains of *Cryptococcus neoformans*[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2016, 54(11):2591-2596.

(收稿日期 2022-06-13)

(本文编辑 葛芳君)