

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.10.006

· 论 著 ·

抗生素锁与肌注给药在治疗家兔中心静脉导管相关感染模型中的效果差异

敖 薪¹, 王 娟²

(1 长江大学, 湖北 荆州 434023; 2 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 比较抗生素锁(ALT)与全身用药在治疗中心静脉导管相关感染中的效果差异。**方法** 体外制作内含细菌生物膜的导管,并植入家兔中心静脉,将其随机分为两组:一组为导管组,向导管内注入抗生素与肝素混合液;一组为全身组,肌内注射抗生素,导管内注入肝素液。连续用药 10 d,每日在更换药液前留取导管血和外周静脉血,检测菌落数。第 11 天停用全部抗生素,留置导管观察 5 d 再拔管。拔管前采导管血和外周血做细菌计数和药敏试验。并将拔出的导管做导管尖端细菌培养和生物膜观察。**结果** 用药期间血培养细菌计数:不同用药时间导管组导管血细菌平均计数均低于全身组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);导管组外周血培养阳性标本从第 4 天开始逐渐出现,共有阳性标本 6 例;全身组阳性标本第 2 天即出现,共有阳性标本 31 例。停药期间血培养细菌计数:两组在拔管当日的导管血细菌计数均高于停药当日,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。停药当日导管组 2 例外周血标本检出细菌,全身组 8 例阳性;拔管当日导管组无新增阳性标本,而全身组有 1 例新增阳性标本。全身组的导管尖端细菌计数 $[(8.02 \pm 0.05) \log_{10} \text{CFU/mL}]$ 高于导管组 $[(3.12 \pm 0.14) \log_{10} \text{CFU/mL}]$,差异有统计学意义 ($t = 26.82, P < 0.05$)。导管组 33.33% 的标本可见散在生物膜,全身组全部标本被菌膜覆盖。拔管前导管血和外周血细菌培养及药敏试验:导管组的抑菌环直径在 19~20 mm 之间,全身组为 15~16 mm,两组细菌对常见抗菌药物均为敏感。**结论** 在治疗中心静脉导管相关感染中 ALT 局部清除细菌的效果优于全身用药,可降低全身感染。但是倘若导管内细菌生物膜未完全清除,停药后仍可复发,因此精准的用量和用药时间值得进一步量化研究。

[关键词] 抗生素锁;中心静脉导管;导管相关感染;细菌计数;生物膜

[中图分类号] R978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)10-0920-05

Difference in efficacy between antibiotic lock technique and intramuscular injection for the treatment central venous catheter-related infection in rabbit model

AO Xin¹, WANG Juan² (1 Yangtze University, Jingzhou 434023, China; 2 The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of antibiotic lock technique (ALT) and systemic medication on the treatment of central venous catheter-related infection(CRI). **Methods** Catheters which had been formed bacterial biofilm in vitro were implanted into the central venous of rabbits, and rabbits were randomly divided into two groups, catheter group received the injection of mixture of antibiotics and heparin, systemic group received intramuscular injection of antibiotics and intraductal injection of heparin solution. Medicine was given continuously for 10 days, catheter blood and peripheral venous blood were taken every day before replacing the medicine, bacterial colony counts were detected. All rabbits stopped using antibiotics on day 11, then removed catheters after a 5-day observation of catheterization. Before extubation, the catheter blood and peripheral blood were collected to perform bacterial colony counting and antimicrobial susceptibility testing, and removed catheters were performed catheter tip bacterial culture and observation of biofilm. **Results** During the medication period, the average bacterial counts of catheter blood in catheter group at different time were all lower than systemic group, difference was statistically significant(all $P < 0.05$); from the 4th day, the catheter group gradually appeared positive specimens of peripheral

[收稿日期] 2016-11-04

[基金项目] 湖北省卫生和计划生育委员会基金项目(WJ2015HB036)

[作者简介] 敖薪(1961-),女(汉族),湖北省荆州市人,教授,主要从事急危重症救治研究。

[通信作者] 王娟 E-mail:540504035@qq.com

blood culture(a total of 6 cases), and systemic group appeared positive specimens on the second day(a total of 31 cases). During medicine withdrawal period, bacterial counts of catheter blood in two groups on the day of extubation were both higher than those on the day of medicine withdrawal, differences were both statistically significant(both $P < 0.05$). On the day of medicine withdrawal, 2 cases in catheter group and 8 cases in systemic group were isolated bacteria from peripheral blood; there was no new positive specimens in catheter group on the day of extubation, but there was 1 new positive specimen in systemic group. Catheter tip bacterial count in systemic group was higher than catheter group ($[8.02 \pm 0.05] \log_{10} \text{CFU/mL}$ vs $[3.12 \pm 0.14] \log_{10} \text{CFU/mL}$, $t = 26.82, P < 0.05$). 33.33% of specimens in catheter group could be observed scattered biofilm, while all specimens of systemic group were covered by biofilm. Bacterial culture and antimicrobial susceptibility testing of catheter blood and peripheral blood before extubation revealed that diameter of the zone of inhibition in catheter group ranged 19 - 20 mm, in systemic group ranged 15 - 16 mm, bacteria from two groups were all sensitive to commonly used antimicrobial agents.

Conclusion In the treatment of central venous CRI, the effect of ALT on local clearance of bacteria is better than that of systemic administration, and it can significantly reduce systemic infection. However, if bacterial biofilm in the catheter is not completely cleared, infection can still relapse after medicine withdrawal. Therefore, accurate dosage and medication time is worthy of further quantitative study.

[Key words] antibiotic lock technique; central venous catheter; catheter-related infection; bacteria count; biofilm

[Chin J Infect Control, 2017, 16(10): 920 - 924]

中心静脉置管不仅可以为急危重症患者提供治疗、监测和营养的途径,还可以为化疗患者提供用药途径,以减轻药物刺激,还可以为透析患者建立长期的血透通道以保证透析顺利进行^[1]。正是这些优势让中心静脉置管在临床得以广泛应用,而由此带来的感染率也居高不下。据文献报道,过去十年期间,美国 599 所医院内 1 623 万置管患者中有 863 万例出现了导管相关菌血症,感染发病率为 53%,病死率高达 35%^[2]。因此,有效治疗中心静脉导管相关感染尤为重要。抗生素锁(antibiotic lock technique, ALT)技术是由外国学者 Messing 在 1988 年率先提出,是一种将高于抗生素最低抑菌浓度的药物溶液灌注到导管腔内,保留一定时间,达到破坏细菌生物膜结构,治疗导管感染的新方法^[3]。目前我国对 ALT 的研究还处在临床摸索阶段,文献中尽管可以看到有学者借鉴国外的做法,在临床上尝试着采用该技术对中心静脉导管相关感染进行治疗,取得了较好的效果^[4-5]。但是,与传统的全身用药相比较,其效果是否更好、疗程是否更短、副作用是否更少等问题并未见报道,还有待于进一步对照研究,为此,课题组针对两种方法的治疗效果、感染复发率、细菌耐药性等方面进行了比较研究,希望能更好地指导开展 ALT 技术的临床应用。

1 材料与方 法

1.1 材料 大耳白兔,体重(1.91 ± 0.12)Kg;表皮葡萄球菌 ATCC 35984;注射用头孢他啶(1 g/瓶,

上海新亚药业有限公司,批号 H10950180);肝素(2 mL 含 12 500 单位/支,江苏万邦生化医药股份有限公司,批号 1405103-B);18 G 静脉留置针(苏州林华医疗器械有限公司);血培养板、0.5 麦氏比浊仪、快速革兰染色液(广东环凯微生物科技有限公司);胰蛋白胨大豆肉汤培养基(TSB);刚果红培养基(CRB);银染试剂(天津市天力化学试剂有限公司)。

1.2 方 法

1.2.1 制备含细菌生物膜的静脉导管 在 CRB 上接种表皮葡萄球菌 ATCC 35984 菌株,放入 37℃ 温箱培养 24 h,看到黑色带结晶的菌落后,将单个菌落加于 5 mL 0.9% 氯化钠溶液中,对照比浊仪调试至 0.5 麦氏单位[约(1~2) × 10⁸ CFU/mL]^[6]。用无菌试管将 10 mL TSB 培养基和 10⁸ CFU/mL 的菌液 100 mL 混合摇匀,取适量的菌悬液注入 18 G 静脉留置针管腔,不发生外漏,用碘伏消毒管腔外壁,温箱内连续培养 3 d^[7]。取出留置针,用无菌生理盐水漂洗,去除浮游菌。随机选取其中 1 支留置针,进行银染处理,并在光学显微镜下观察,若镜下可见黑色絮状物,提示导管内细菌生物膜形成^[8]。

1.2.2 植入导管 静脉麻醉大耳白兔,手术区域备皮并碘伏消毒,铺巾戴手套,在颈外侧做切口,暴露颈外静脉并钝性分离,然后在颈外静脉的下方引入两根缝合线,分别放在静脉的远心端和近心端,同时结扎远心端,近心端缝线打活结备用。夹闭近心端,再次用碘伏消毒留置针外部,并将留置针管腔部分全部植入静脉内,开放近心端,用备用缝线将留置针

管腔与静脉一起结扎固定。然后接好肝素帽并冲净回血,最后做颈部切口缝合,贴好无菌透明敷贴,用无菌绷带绕颈做环形包扎。如图 1 所示。

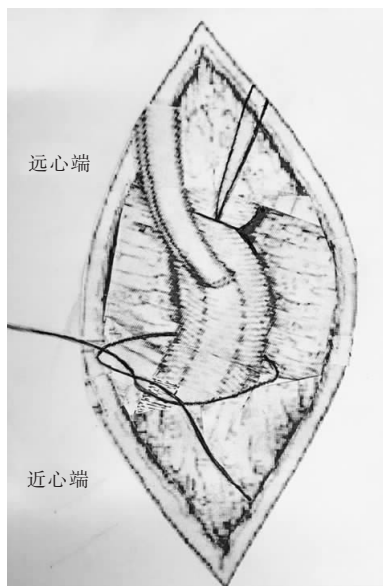


图 1 大耳白兔经颈外静脉导管植入图

Figure 1 Implantation of catheter through external jugular vein of big-ear white rabbit

1.2.3 分组 将置管白兔随机分为两组,每组 9 只。一组为导管组,在导管内注入头孢他啶-肝素混合液 0.3 mL,浓度为 900 倍最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC),即 7.2 mg/mL(头孢他啶 1 000 mg 加生理盐水 138 mL加肝素 1 mL);另一组为全身组,在家兔大腿根部肌内注射头孢他啶,一日剂量为 100 mg/kg × 体重,分两次注入。同时向管腔注入无菌肝素生理盐水 0.3 mL(125 UI/mL)。两组均每 24 h 更换导管液一次,在更换导管液之前,先抽出导管内原有的液体。连续用药 10 d,每日在更换导管液前留取导管血和外周静脉血,用稀释平板计数法检测菌落数,计数 > 5 log₁₀CFU/mL 记为阳性。第 11 天停止使用全部抗生素,但仍然留置导管观察 5 d,第 6 天拔出导管。拔管前采集导管血和外周血做菌落计数和药敏试验(纸片扩散法)。并将拔出的导管剪下前端 2 cm,其中 1 cm 进行细菌培养、菌落计数,1 cm 进行银染,并观察生物膜清除程度。

1.2.4 统计学方法 应用软件 SPSS 17.0 进行统计分析,资料均为计量资料,两组标本血细菌计数的比较采用 *t* 检验, *P* ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 用药期间血培养细菌计数 导管血细菌计数:不同用药时间导管组导管血细菌平均计数均低于全身组(均 *P* < 0.001),见表 1。其中导管组有 66.70% 的标本细菌计数为 0,而全身组无细菌计数为 0 的标本。外周血细菌计数:导管组外周血培养阳性标本从第 4 天开始逐渐出现,第 4、6 天各有阳性标本 1 例,第 8、10 天各有阳性标本 2 例;全身组阳性标本第 2 天即出现,第 2、4、6 天分别有阳性标本 3、5、7 例,第 8、10 天各有 8 例,共 31 例。

表 1 两组导管血细菌平均计数比较(log₁₀CFU/mL, $\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of average bacterial counts in catheter blood between two groups(log₁₀CFU/mL, $\bar{x} \pm s$)

用药时间	导管组	全身组	<i>t</i>	<i>P</i>
第 2 天	1.71 ± 0.10	5.56 ± 0.41	25.76	<0.001
第 4 天	1.28 ± 0.07	5.97 ± 0.23	44.05	<0.001
第 6 天	0.74 ± 0.58	6.25 ± 0.06	20.32	<0.001
第 8 天	0.36 ± 0.56	6.34 ± 0.08	25.73	<0.001
第 10 天	0.30 ± 0.57	6.79 ± 0.10	24.63	<0.001

2.2 停药期间血培养细菌计数 停药当日和拔管当日的导管血细菌平均计数:导管组分别为(1.08 ± 0.11)、(3.14 ± 0.13)log₁₀CFU/mL;全身组分别为(6.34 ± 0.08)、(7.92 ± 0.13)log₁₀CFU/mL;两组在拔管当日的导管血细菌计数均高于停药当日,差异均有统计学意义(*t* 值分别为 2.80、365.94,均 *P* < 0.05)。导管组停药当日导管血中未检出细菌的置管白兔,拔管当日导管血中仍未检出。全身组停药当日导管血中均检出细菌,且拔管当日所有导管血细菌计数均为 8 log₁₀CFU/mL 左右。外周血细菌计数:停药当日导管组 2 例外周血标本检出细菌,全身组 8 例阳性;拔管当日导管组无新增阳性标本,而全身组有 1 例新增阳性标本,发生在停药时导管细菌计数为 0~5 log₁₀CFU/mL 的白兔中。

2.3 导管尖端检测结果 导管尖端细菌计数与拔管当日导管血细菌计数结果趋于一致,导管组均值为(3.12 ± 0.14)log₁₀CFU/mL,全身组均值为(8.02 ± 0.05)log₁₀CFU/mL,全身组高于导管组(*t* = 26.82, *P* < 0.05)。导管腔银染:导管组 66.67% 的标本银染后未见细菌膜结构,结果呈阴性,33.33% 的标本可见少量斑块和散在成团的絮状物,但尚未连接成片。全身组导管尖端标本均呈现

黑色相连的絮状物,管腔底部被菌膜覆盖。

2.4 药敏试验结果 导管组的抑菌环直径在 19~20 mm 之间,全身组为 15~16 mm,依据药敏判断标准,两组细菌对常见抗菌药物均为敏感。

3 讨论

研究表明 ALT 技术与传统的全身给药相比,抗菌疗效更强。导管感染与细菌生物膜的形成有不可分割的关系^[9]。据报道,表皮葡萄球菌是引起血管导管相关感染的常见病原菌之一,一旦感染极易形成生物膜^[10]。细菌生物膜的形成是细菌为适应不利于生长的环境而采取的一种生存策略,生物膜是细菌分泌产生的胞外多糖聚合物相互黏连形成的细菌群落的膜状物,其主要成分包括多糖、纤维蛋白、纤连蛋白以及层黏连蛋白^[11]。它具有很强的黏附力,可黏附于活体表面或者医用材料表面,如导管、人工瓣膜、人工关节和起搏器等物体表面^[12]。导管中细菌生物膜一旦形成,不仅可以介导病原菌黏附和定植,使定植后的细菌迁移、扩散,随血液进入循环,引起菌血症或血流感染。还可以使隐藏其中的病原菌获得抵御机体免疫防御机制和抗生素攻击的能力^[13-14]。研究报道形成了生物膜的细菌对抗生素的抵抗力比游离的未形成生物膜的细菌高 100~1 000 倍^[15]。正是这种对抗生素有极强耐药性的特点使细菌生物膜难以清除,导致感染持续存在,给临床治疗带来严峻困难^[16]。ALT 是将高于 100~1 000 倍 MIC 的抗生素溶液填充在导管内而不是被机体吸收利用,因此,又叫做“LOCK”^[17]。目的是利用高浓度抗生素溶液与导管内细菌生物膜直接、持续接触,使药物有机会渗入到膜实质中直至破坏其有效结构,从而有效清除生物膜和膜内细菌,增强和提高抗生素杀菌能力^[18]。正因如此,本次研究在用药期间,导管组检测导管血时超过 60% 以上的标本未检测出细菌,且拔管后取其导管尖端,做管腔银染处理,结果也未见生物膜形成。因此,ALT 与肌注抗生素相比较,抗菌效果更好,全身感染出现时间更晚、发生概率更小;相反,全身使用抗生素其浓度在到达导管局部时会明显降低,不能有效渗透到定植在导管表面的细菌生物膜实质中,既不能破坏细菌生物膜,也不能铲除嵌在膜内的细菌,使感染难以控制。研究中全身组的导管血培养均检出细菌,导管尖端管腔银染也均为阳性,且有生物膜。随着全身用药时间延长,细菌对抗生素的敏感性逐渐下降,

继而对导管局部细菌的杀灭作用逐渐减弱。

停药期间导管血和外周血培养结果表明,全身组拔管当日导管血细菌计数均较停药当日增加,外周血培养结果中全身组在拔管当日有 1 例新增阳性病例。两组均存在感染复发,原因可能为:(1)本次研究在制作生物膜时,不排除有菌悬液未充分混匀,或漂洗不充分,使少数导管中形成的生物膜厚实、稳固,需要更高浓度的抗生素和更长时间才能彻底清除,超越了本次研究设计的用药浓度和时间。(2)抗生素只杀死了细菌生物膜表面的细菌,而生物膜并未完全铲除,残留在生物膜中的细菌继续繁殖,并不断释放浮游菌进入血液^[19],致使全身感染复发。由于全身组的抗菌效果较导管组差,残留在导管内的细菌和生物膜远多于导管组,释放的浮游菌更多,继而停药后,全身组不仅导管血菌落数增加,还新增 1 例全身感染病例。而导管组虽然导管血的菌落数也在增加,也会释放浮游菌,但并未达到使外周血呈阳性的程度,故未发生全身感染。因此,临床使用 ALT 技术时,有必要定期监测导管血菌落数,判断细菌生物膜清除情况,评估 ALT 使用效果,在导管血培养阴性的情况下,才可停止用药。(3)每日进行导管注药或肝素封管时,均有可能使管腔中少量的浮游细菌随药液一起进入循环系统中,导致菌血症。此时即使导管内的细菌生物膜已经清除,在停用抗生素后,循环当中的细菌还会沿导管重新定植在导管腔内,再次形成细菌生物膜,引起感染复发。建议使用 ALT 技术时,合理控制注药量,最好不要超过导管容量;注药速度慢、力量小;注药前需及时去掉导管中的原药液和前段血液,避免将导管内游离细菌带入血液;还可以考虑在导管注药同时配合全身用药。

研究表明两组用药方法均未产生耐药,其中导管组抑菌环直径大于全身组。细菌耐药性的产生有 4 条路径^[20]:(1)细菌染色体耐药基因发生突变,改变或修饰了药物作用的靶位,使药物难以发挥作用。(2)细菌可合成一种使药物失活的钝化酶,让抗生素失去活性,以阻挡抗菌药物向靶细胞穿透。根据报道,临床上有许多抗生素属于 β -内酰胺类抗生素,它的化学结构中具有 β -内酰胺环,头孢菌素就是其中一种。表皮葡萄球菌可产生类似的 β -内酰胺酶^[21],并借助酶分子中的丝氨酸活性位点,与抗生素的 β -内酰胺环结合,打开此环,致药物失灵。(3)细菌启动外排系统,把药物泵出细胞外,阻止药物入侵。(4)形成新的代谢途径代替被药物阻断的代谢

途径,使药物失去作用。然而,无论通过哪条途径均需足够时间才能改变。通常情况下使用抗生素 2 周内,不易产生耐药性^[22]。由于本次实验是按照临床常规使用抗生素的时间设计的研究周期,用药时间短,细菌尚未对逃脱抗生素这一危机做出改变。所以此次实验并未发生细菌耐药。从抗生素自身分析,由于本次研究选择的头孢他啶对 β -内酰胺酶具有高度的稳定性,表皮葡萄球菌产生的 β -内酰胺酶无法打开其 β -内酰胺环,因此,不易产生耐药^[23]。导管内使用抗生素可直接作用于细菌,使其迅速死亡,来不及发生耐药基因突变,更不会产生新的多肽类物质,也无法启动外排系统,彻底切断了细菌产生耐药的途径;相反,全身用药时局部灭菌作用弱,灭菌所需要的时间长,给细菌产生耐药提供了充足的时间和机会,产生耐药的可能性将增大。

ALT 技术的不足之处:虽然 ALT 技术是一种新的治疗中心静脉导管相关感染的有效方法,但由于治疗期间导管被抗生素溶液锁住,需要停止导管的使用,期间不能正常发挥导管的作用。

综上所述,ALT 技术是治疗中心静脉导管相关感染的有效方法,与全身使用抗生素相比,杀灭细菌的作用更强,效果更迅速,引发全身感染的概率更小。但是,在导管内细菌及生物膜没有完全清除的情况下,停止用药会出现复发。因此,如何精准把握有效的用药量和彻底清除生物膜的用药时间,值得今后进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 杨屹璐. 中心静脉导管相关性感染危险因素及临床护理进展[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(2):175-178.
- [2] Burton DC, Edwards JR, Horan TC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007[J]. JAMA, 2009, 301(7): 727-736.
- [3] Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, et al. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients[J]. JPEN J Parenteral Enteral Nutr, 1988, 12(2): 185-189.
- [4] 蒋美珍, 谭伟, 彭军香. 抗菌药物封管在血液透析静脉留置导管感染预防中的应用[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(4):122-123.
- [5] 黄志芳, 杨爱军, 张赤兵, 等. 万古霉素封管治疗中心静脉导管金黄色葡萄球菌感染的疗效观察[J]. 中国血液净化, 2012, 11(2):77-80.
- [6] 孔晋亮, 张东伟, 陈一强, 等. 同源性金黄色葡萄球菌生物被膜形成能力比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(3):481-483.
- [7] 官妍, 徐元宏, 汪长中, 等. 临床分离的表皮葡萄球菌产膜株检出方法及耐药性比较[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(7): 626-627, 630.
- [8] 佟金平, 王镇山, 王燕, 等. 银染法观察葡萄球菌生物被膜[J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(5):613-615.
- [9] 闫萍, 陈一强. 细菌生物膜与导管相关感染[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(4):718-719.
- [10] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1): 1-45.
- [11] Franca A, Melo LD, Cerca N. Comparison of RNA extraction methods from biofilm samples of *Staphylococcus epidermidis* [J]. BMC Res Notes, 2011, 30(4): 572.
- [12] Aumeran C, Guyot P, Boisnoir M, et al. Activity of ethanol and daptomycin lock on biofilm generated by an in vitro dynamic model using real subcutaneous injection ports[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 32(2): 199-206.
- [13] Otto M. *Staphylococcus epidermidis*-the 'accidental' pathogen [J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(8): 555-567.
- [14] Franca A, Melo LD, Cerca N. Comparison of RNA extraction methods from biofilm samples of *Staphylococcus epidermidis* [J]. BMC Res Notes, 2011, 4: 572.
- [15] 崔彦超, 侯振江. 国内细菌生物膜耐药性研究进展[J]. 检验医学教育, 2012, 19(2):41-43.
- [16] Donlan RM. Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(8): 1038-1045.
- [17] Bleyer AJ. Use of antimicrobial catheter locks solutions to prevent catheter-related bacteremia[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(5): 1073-1078.
- [18] Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Antibiotic-lock therapy: a clinical viewpoint[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(1): 117-129.
- [19] Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2011, 79(6): 587-598.
- [20] 陈铁柱, 李晓声, 曾文魁, 等. 细菌生物膜耐药机制的研究与进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(12):2205-2208.
- [21] 孔繁林, 储从家, 管新龙, 等. 产 β -内酰胺酶葡萄球菌在临床标本中的检出及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(5): 366-369.
- [22] 陈世玲. 由细菌耐药机制探讨临床抗生素的合理应用[J]. 河北医学, 2013, 19(3):434-436.
- [23] 孙样, 王宇驰, 张春然, 等. 头孢菌素类抗生素的发现与发展[J]. 国外医药抗生素分册, 2014, 35(4):154-158, 181.