

·论著·

# 甲氧西林耐药表皮葡萄球菌的多重耐药表型分析及抗菌中药筛选

符冉冉<sup>1</sup>, 符方妹<sup>1</sup>, 黄寒梅<sup>1</sup>, 黄 聪<sup>2,3</sup>, 彭 玮<sup>2</sup>, 刘 鑫<sup>2,3</sup>(贵州中医药大学药学院药学专业<sup>1</sup>, 基础医学院药理教研室<sup>2</sup>, 基础医学院贵州中医药方证药理研究特色实验室<sup>3</sup>, 贵州 贵阳 550000)

**摘要:**目的 考察甲氧西林耐药表皮葡萄球菌(MRSE)多重耐药表型,同时筛选对其有抗菌活性的中药。方法 通过实验室体外强诱导方式获得 MRSE,测定其对临床常用抗菌药物敏感性,确定其具有多重耐药表型,同时对 53 种中药进行体外抗菌活性的研究。结果 表皮葡萄球菌对甲氧西林的 MIC 为 2  $\mu\text{g/ml}$ ,处于敏感水平,在甲氧西林诱导下表现为对苯唑西林、青霉素 G、氨苄西林、四环素呈现多重耐药性;中药对 MRSE 抗菌结果表明,金银花、连翘对 MRSE 的最小抑菌浓度(MIC)均为 2.5 mg/ml,败酱草、黄芩、野菊花、一点红对 MRSE 的 MIC 为 5 mg/ml,大黄、蒲公英、爵床及六月雪对 MRSE 的 MIC 均为 10 mg/ml。结论 MRSE 对苯唑西林、青霉素 G、氨苄西林和四环素产生交叉耐药,表现为多重耐药表型,败酱草、黄芩、金银花、连翘、大黄、野菊花、蒲公英、一点红、爵床以及六月雪对 MRSE 具有抗菌活性。

**关键词:**甲氧西林耐药表皮葡萄球菌;血流感染;中药;民族药;多重耐药;抗菌

中图分类号:378.1+1;R446.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.015

文章编号:1006-1959(2022)03-0060-05

## Multi-drug Resistance Phenotype Analysis of Methicillin Resistant Staphylococcus Epidermidis and Screening of Antibacterial Chinese Medicine

FU Ran-ran<sup>1</sup>, FU Fang-mei<sup>1</sup>, HUANG Han-mei<sup>1</sup>, HUANG Cong<sup>2,3</sup>, PENG Wei<sup>2</sup>, LIU Xin<sup>2,3</sup>(Pharmacy Major of College of Pharmacy<sup>1</sup>, Pharmacology Teaching and Research Department of Basic Medical College<sup>2</sup>,

Characteristic Laboratory of Guizhou Traditional Chinese Medicine Prescription and Syndrome Pharmacology of

Basic Medical College<sup>3</sup>, Guizhou University of traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China)

**Abstract: Objective** To investigate the multidrug resistant phenotype of methicillin resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE), and to screen the antibacterial activity of traditional Chinese medicine (TCM) against MRSE. **Methods** Mutants were selected by serial passage in TSB medium containing successively increasing concentration of methicillin. 53 kinds of Traditional Chinese medicines were selected to test antibacterial activity. **Results** The MIC of Staphylococcus epidermidis to methicillin was 2  $\mu\text{g/ml}$ , which was at a sensitive level. Under the induction of methicillin, Staphylococcus epidermidis showed multiple drug resistance to oxacillin, penicillin G, ampicillin and tetracycline. The antibacterial results of traditional Chinese medicine on MRSE showed that the minimum inhibitory concentration (MIC) of honeysuckle and forsythia forsythia on MRSE was 2.5 mg/ml. The MIC of Patrinia, Scutellaria baicalensis, Chrysanthemum indicum and A little red on MRSE was 5 mg/ml. The MIC of rhubarb, dandelion, jazz bed and snow in June on MRSE was 10 mg/ml. **Conclusion** MRSE has cross-resistance to oxacillin, penicillin G, ampicillin and tetracycline, showing multi-drug resistant phenotype. Patrinia, Scutellaria baicalensis, honeysuckle, Forsythia suspensa, Rhubarb, Chrysanthemum indicum, dandelion, A little red, jazz bed and June snow have antibacterial activity against MRSE.

**Key words:** Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis; Bloodstream infection; Chinese medicine; National drugs; Multidrug resistance; Antibacterial

血流感染(bloodstream infection, BSI)是指细菌、真菌和毒素侵入血循环,在血液中繁殖、释放毒素和代谢产物,引起感染、中毒和全身炎症反应,进而引起全身多器官功能障碍综合征,是一种严重的全身感染性疾病。近些年,由于静脉置管、肠外给药、机械通气等侵入性操作及治疗的广泛开展,血流感染发生率呈逐年上升趋势,已成为住院患者最常见的死亡原因之一<sup>[1-2]</sup>。引起院内患者发生 BSI 的重要菌群为革兰氏阳性球菌<sup>[3]</sup>;其中,凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)分离率为 50%以上<sup>[4-6]</sup>,甲氧西林耐药凝固

酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistance coagulase negative staphylococci, MRCNS)在 BSI 中分离率高达 88.4%以上<sup>[6]</sup>,并且 MRCNS 菌株表现为多重耐药<sup>[7]</sup>。因此, MRCNS 的耐药性对临床治疗提出新的挑战。中医药用于治疗感染性疾病有着数千年历史,积累深厚,疗效卓越<sup>[8]</sup>。《本经》中记录“连翘主寒热,鼠瘻,痈肿恶疮,瘰癧,结热,瘕瘤”。现代研究表明<sup>[9]</sup>,黄连、夏枯草、大黄、鱼腥草、金钱草对病原菌具有较突出的抗菌活性。此外,中药对于多重耐药菌也表现出较强的抗菌活性,提示中药对于 MRSE 可能具有抗菌作用。基于此,本研究通过实验室体外诱导方法获得 MRSE,同时对其进行临床常用抗菌药物的敏感性测定分析,进而选取 53 种中药对 MRSE 抗菌活性进行筛选,以此指导临床合理使用抗菌药物,以及筛选出对血流感染的控制具有重要意义中药材。

基金项目:1.国家级创新训练项目(编号:202010662004);2.贵州中医药大学博士启动基金(编号:贵中医博士启动[2019]123号)

作者简介:符冉冉(1999.7-),女,海南海口人,本科

通讯作者:刘鑫(1990.5-),女,黑龙江黑河人,博士,讲师,主要从事中药抗菌方向的研究

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 菌株 菌株表皮葡萄球菌 ATCC12228(购自中科院细胞库)。

1.1.2 抗菌药物 均购自北京索莱宝生物科技有限公司,具体如下:甲氧西林钠(Methicillin sodium salt; CAS:132-92-3)、青霉素 G 钠盐(Penicillin G Sodium salt; CAS:69-57-8)、盐酸四环素(Tetracyclin HCl; CAS:64-75-5)、硫酸庆大霉素(Gentamycin Sulfate; CAS:1405-41-0)、盐酸万古霉素(Vancomycin; CAS:1404-93-9)、苯唑西林钠(Oxacillin sodium; CAS:1173-88-2)、盐酸克林霉素(Clindamycin hydrochloride; CAS:21462-39-5)、利奈唑胺(Linezolid; CAS:165800-03-0);利福平(Rifampicin; CAS:13292-46-1)、替加环素(Tigecycline; CAS:220620-09-7)、左氧氟沙星(Levofloxacin; CAS:138199-71-0)、头孢西丁(Cefoxitin; CAS:35607-66-0)、氨苄青霉素(Ampicillin; CAS:69-53-4)、红霉素(Erythromycin; CAS:114-07-8)、氯霉素(Chloramphenicol; CAS:56-75-7)。

1.1.3 中药材 本试验中 53 种中药材均购于贵州省药材总公司,具体如下:大青叶、穿心莲、板蓝根、贯众、野菊花、蒲公英、鱼腥草、紫花地丁、土茯苓、拳参、马齿苋、大血藤、射干、败酱草、金银花、连翘、青果、白花蛇舌草、黄柏、龙胆草、黄芩、秦皮、白鲜皮、苦参、盐酸小檗碱、淡竹叶、柴胡、苍耳子、大黄、牡丹皮、藿香、獐牙菜、鸭跖草、元宝草、马鞭草、千里光、番泻叶、重楼、蛇床子、牛蒡子、淡豆豉、栀子、山慈菇、百敛、马勃、山豆根、紫草、木蝴蝶、一朵云、一点红、六月雪、爵床、独角莲。

1.1.4 培养基 TSB 培养基、TSA 培养基(购自北京索莱宝生物科技有限公司)。

1.2 仪器设备 本试验所用仪器见表 1。

表 1 试验所用仪器

仪器名称	生产厂家
高压灭菌器	上海博讯有限公司 (YXQ-LS-100S II)
台式高速离心机	上海赵迪生物科技有限公司 (TGL-16G-W)
恒温振荡培养箱	常州易晨仪器制造有限公司 (HZQ-F160)
PCR 仪	ABI(Veriti)
SPDJ 型净化工作台	上海浦东物理光学化学仪器厂
可见紫外分光光度计	尤尼柯(WFZ UV-2100)
电泳仪(600V)	GE Healthcare EPS601(DYY-11)
低温循环水浴	Polyscience(Polyscience-SD)

### 1.3 方法

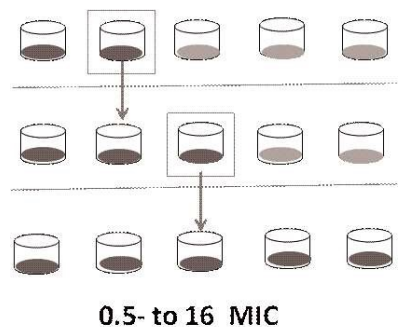
1.3.1 培养基的配制 TSB 培养基的配制:准确称取

TSB 30.0 g 溶解于 1000 ml 重蒸水中,分装,121 ℃ 高压灭菌 15 min 后置于 4 ℃ 下保存备用。

1.3.2 菌种的传代培养及保存 表皮葡萄球菌于 TSA 平板划线,静置 37 ℃ 培养 12~18 h,挑取单菌落于 TSB 培养基中,置 37 ℃ 水浴振荡摇床中培养 12~18 h<sup>[10]</sup>。1% 转接于相同条件下再培养 12~18 h<sup>[11]</sup>。经活化好的细菌置 4 ℃ 冰箱中保存备用。甘油保存:取与已灭过菌的 50% 甘油等量的转接培养 12~18 h 的表皮葡萄球菌于无菌的离心管中,置 -20 ℃ 保存<sup>[12]</sup>。

1.3.3 甲氧西林对表皮葡萄球菌的 MIC 测定 根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)规定的肉汤稀释法敏感性试验执行标准,进行表皮葡萄球菌对甲氧西林最小抑菌浓度(MIC)的测定<sup>[13]</sup>。首先,将表皮葡萄球菌接种于 TSB 培养基中,37 ℃ 培养过夜,再利用 TSB 培养基对其进行稀释至  $1.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6$  cfu/ml,将细菌混悬液无菌 96 孔培养板中,其中第 1 个孔加 180  $\mu$ l,其余各孔加 100  $\mu$ l;其次,精确称取甲氧西林溶于重蒸水中,配制为 1280  $\mu$ g/ml,加入到第 1 个孔中,混匀,取 100  $\mu$ l 细菌混悬液加入到第 2 个孔中,混匀,依次稀释,至第 12 个孔,最终从第 12 各孔中吸取 100  $\mu$ l,将其弃去;最后,按照 CLSI 推荐的方法,即以肉眼观察无细菌生长的最低药物浓度,即为凝固酶阴性葡萄球菌对甲氧西林的 MIC,试验重复 3 次。

1.3.4 体外诱导以甲氧西林 作为诱导药物,采用实验室体外强诱导方法获得 MRSE。首先将药物进行倍比稀释,浓度从高到低依次为 8MIC(4  $\mu$ g/ml)、4MIC(2  $\mu$ g/ml)、2MIC(1  $\mu$ g/ml)、MIC(0.5  $\mu$ g/ml)、1/2MIC(0.25  $\mu$ g/ml)和 1/4MIC(0.125  $\mu$ g/ml)。然后将过夜培养的表皮葡萄球菌稀释至 1.0105 cfu/ml,将其接种于无菌的 96 孔板中,每孔 180  $\mu$ l;最后将稀释好的无菌药物依次加入到每孔中,混匀,静置 37 ℃ 培养箱培养 24 h。将菌液生长的最大药物浓度孔定义为第一代诱导菌,即 P1,将其作为下一代诱导的母菌,重复以上步骤,见图 1。对每一代诱导菌进行菌株的 PCR 鉴定和 MIC 测定,同时对其进行 -20 ℃ 保存。



0.5- to 16 MIC

图 1 体外诱导模式图

1.3.5 耐药菌稳定性考察 为了考察上述获得耐药菌株的稳定性,利用无甲氧西林的 TSB 培养基对耐药突变菌进行连续传 10 代,依次取 0、2、4、6、8 和 10 代的菌株进行 MIC 测定,试验重复 3 次。

1.3.6 耐药菌对多种抗菌药物敏感性测定 根据 CLSI 规定的肉汤稀释法敏感性试验执行标准<sup>[12]</sup>,以 MRSE 为研究对象,测定其对卡那霉素、庆大霉素、链霉素、阿米卡星、阿奇霉素、苯唑西林、螺旋霉素、红霉素、青霉素、头孢西丁、氨苄青霉素、四环素、替加环素、左氧氟沙星、氯霉素、利福平、利奈唑胺、克林霉素及万古霉素的敏感性,试验重复 3 次。

1.3.7 中药材水提取物制备 称取中药材各 30 g,以 5 倍体积水 150 ml 回流提取 3 次,2 h/次,合并提取液,用旋转蒸发器浓缩得浓缩膏后置 ZK-82B 型真空干燥箱中 60 ℃下浓缩至浸干得半成品,检测后经粉碎、过筛混合获取干燥粉末 3 g,1 g 粉末相当于原药 10 g,低温干燥处储存备用,具体步骤见图 2。

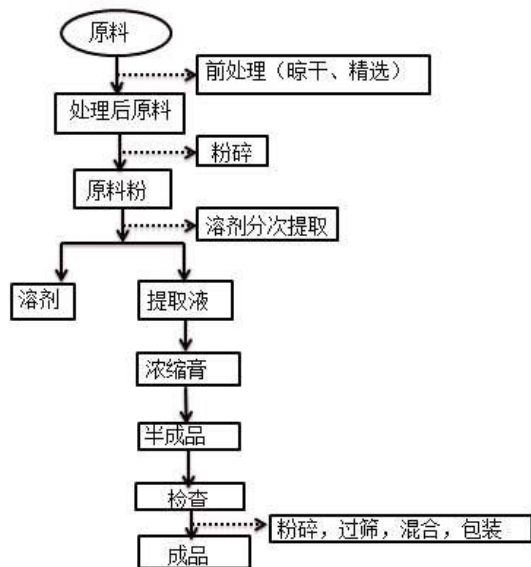


图2 中药水提取物制备流程

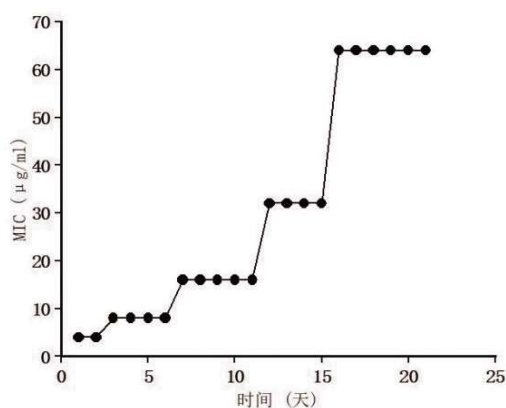


图3 甲氧西林体外诱导下表皮葡萄球菌敏感性变化

1.3.8 中药水提取物对甲氧西林耐药表皮葡萄球菌敏感性测定 根据 CLSI 规定的肉汤稀释法敏感性试验执行标准,进行表皮葡萄球菌对上述中药水提取物 MIC 的测定<sup>[13]</sup>。将表皮葡萄球菌接种于 TSB 培养基中,37 ℃培养过夜,再利用 TSB 培养基对其进行稀释至  $1.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6$  cfu/ml,将细菌混悬液无菌 96 孔培养板中。每 1 个孔加 100 μl,精确称取中药提取物 0.8 g 溶于 10 ml 肉汤培养基,配制为 80 mg/ml,利用 0.22 μm 的微孔滤膜对其进行过滤,取滤好的药液 100 μl 加入到第 1 个孔中,混匀,取 100 μl 细菌混悬液加入到第 2 个孔中,混匀,依次稀释,至第 12 个孔;从第 12 个孔中吸取 100 μl,将其弃去;最后,按照 CLSI 判定标准,读取中药水提取物对 MRSE 的 MIC。以上试验重复 3 次。

## 2 结果

2.1 甲氧西林对表皮葡萄球菌的 MIC 根据美国 CLSI 判定标准,表皮葡萄球菌对甲氧西林的 MIC 为 2 μg/ml,处于敏感水平。

2.2 甲氧西林耐药表皮葡萄球菌的获得 通过强诱导法,利用甲氧西林对表皮葡萄球菌进行体外诱导,结果见图 3,在诱导到第 21 天时,表皮葡萄球菌对甲氧西林 MIC 为 64 μg/ml,与诱导初始相比,增加了 32 倍;根据 CLSI 标准判定,该菌对甲氧西林处于耐药水平。同时,MRSE 稳定性考察结果见图 4,表明该耐药菌稳定性良好。

2.3 耐药表型试验结果 MRSE 对苯唑西林、青霉素 G、四环素、氨苄西林药物产生了交叉耐药性,见表 2。

2.4 53 种中药水提取物对 MRSE 的 MIC 测定试验结果 金银花、连翘对 MRSE 的最小抑菌浓度(MIC)均为 2.5 mg/ml,败酱草、黄芩、野菊花、一点红对 MRSE 的 MIC 为 5 mg/ml,大黄、蒲公英、爵床及六月雪对 MRSE 的 MIC 均为 10 mg/ml;其余中药水提取物 MIC 均>40 mg/ml,见表 3。

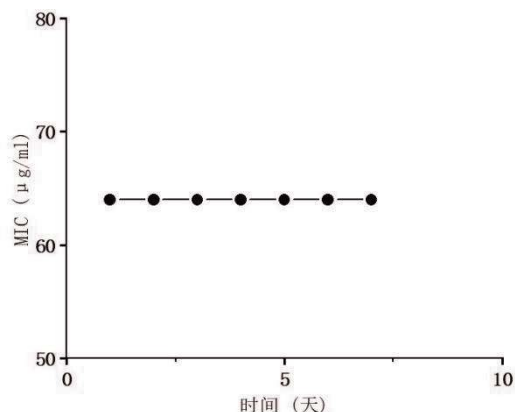


图4 MRSE 稳定性测定

表 2 表皮葡萄球菌对多种抗菌药物敏感性测定

抗菌药物	敏感菌株 (MIC:2 $\mu\text{g/ml}$ )	耐药菌株 (MIC:64 $\mu\text{g/ml}$ )	抗菌药物	敏感菌株 (MIC:2 $\mu\text{g/ml}$ )	耐药菌株 (MIC:64 $\mu\text{g/ml}$ )
卡那霉素	0.25	1	氨苄青霉素	0.5	8
链霉素	128	128	头孢西丁	2	2
庆大霉素	0.0625	0.5	四环素	32	128
阿米卡星	0.5	2	替加环素	0.0625	0.125
阿奇霉素	0.25	0.5	左氧氟沙星	0.125	0.25
螺旋霉素	0.5	2	氯霉素	1	4
红霉素	0.0625	0.125	利奈唑胺	0.25	1
苯唑西林	0.125	1	万古霉素	1	2
青霉素 G	0.25	128	克林霉素	0.0625	0.125

表 3 MRSE 对多种中药水提取物敏感性测定

中药水提取物	耐药菌株(MIC:mg/ml)	中药水提取物	耐药菌株(MIC:mg/ml)
穿心莲	40	苍耳子	20
大青叶	40	大黄	10
板蓝根	40	牡丹皮	20
贯众	40	藿香	40
蒲公英	10	獐牙菜	40
紫花地丁	20	鸭跖草	40
野菊花	5	元宝草	40
拳参	40	马鞭草	40
土茯苓	40	千里光	40
鱼腥草	40	番泻叶	40
大血藤	40	重楼	40
射干	40	蛇床子	40
马齿苋	20	牛蒡子	40
败酱草	5	梔子	40
金银花	2.5	淡豆豉	40
连翘	2.5	山慈菇	40
青果	20	百敛	40
白花蛇舌草	40	马勃	40
黄芩	5	山豆根	40
黄柏	40	紫草	40
龙胆草	40	木蝴蝶	40
秦皮	40	一朵云	20
苦参	40	一点红	5
白鲜皮	40	六月雪	10
盐酸小檗碱	40	爵床	10
淡竹叶	40	独角莲	40
柴胡	40		

### 3 讨论

3.1 耐药菌株获得方式 目前,耐药菌株的获得方式主要有两种,即临床分离耐药菌株和实验室体外诱导获得的耐药菌株。其中,临床分离具有典型的耐药表型以及临床意义,但是由于其用药的复杂性以及不确定性,导致其耐药表型的产生具有复杂

背景,不利于交叉耐药的研究。因此,实验室体外诱导获得耐药菌株具有清晰的用药背景,更适合交叉耐药性的研究。

实验室体外诱导的方式主要有两种,一种为弱选择压力下的诱导,即将细菌处于 1/8 MIC 药物浓度下进行连续传代培养;另一种为强选择压力下的

诱导,即将每一代生长的最大药物孔的细菌作为母菌进行传代,逐渐增加其药物浓度。研究表明,强选择压力下细菌更容易诱导出高水平耐药菌,且更容易出现对其他药物的交叉耐药现象,与既往研究一致<sup>[14]</sup>。本研究目的在于研究甲氧西林选择压力下,对多种抗生素出现交叉耐药表型,通过强选择压力的诱导方法获得耐药菌株。

**3.2 多重耐药表型分析** 耐药性问题是影响抗菌药物治疗血流感染的重要因素<sup>[15]</sup>,本次试验研究通过对表皮葡萄球菌进行敏感性分析及耐药性分析,发现MRSE对苯唑西林、青霉素G、氨苄西林、四环素呈现多重耐药性,与既往研究一致<sup>[16]</sup>。甲氧西林是属于能耐青霉素酶的半合成青霉素<sup>[17]</sup>,其与临床治疗中常用的青霉素类和头孢菌素类在结构上存在一定相似性。因此,MRSE对 $\beta$ -内酰胺类抗生素全都表现出耐药性。

**3.3 中药水提物抗菌研究** 本实验选取不同种类中药对MRSE进行抗菌活性的系统筛选,分析不同类别中药的对其抗菌活性,通过53种中药水提物对MRSE的MIC测定可知,败酱草、金银花、连翘对其抗菌活性较强;其次为野菊花、大黄以及一点红;最后为黄芩、蒲公英、爵床以及六月雪。根据证治理论,抗菌中药多集中选取清热解毒药和清热燥湿药<sup>[18]</sup>。其中,清热解毒药主要具有清热解毒的作用,适用于各种热毒病症,如疮痈、丹毒、斑疹、咽喉肿痛、疔瘰及痢疾等<sup>[19]</sup>。现代研究表明,这些病症多属于细菌感染性疾病范畴,主要由细菌和病毒感染引起。临床上应用清热解毒药治疗各种感染性疾病已屡见不鲜,而且取得一定的疗效。清热燥湿药则是以清热燥湿为主要功效的一类药物,可用于治疗一些细菌感染引起的痢疾、阴道炎、急性肠炎等。研究证实<sup>[20]</sup>,黄连、黄柏、黄芩、苦参、秦皮、龙胆等中药具有不同程度的抑菌作用。此外,其余抗菌中药可归属于清热泻火药、解表药、攻下药、清热凉血药和化湿药;其中部分中药都具有一定程度的抗菌抑菌效果。

综上所述,在甲氧西林强选择压力下,表皮葡萄球菌进化为甲氧西林耐药菌株;MRSE对苯唑西林、青霉素G、氨苄西林和四环素产生交叉耐药;败酱草、黄芩、金银花、连翘、大黄、野菊花、蒲公英、一点红、爵床以及六月雪对MRSE具有抗菌活性。

#### 参考文献:

- [1]苗新宇.ICU内革兰氏阳性球菌血流感染危险因素及预后分析[J].黑龙江医学,2019,43(7):27-29.
- [2]马立,李丽娟,林江涛,等.革兰阳性球菌血流感染预后危险

因素分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2016,15(1):7-11.

[3]张盼.2015~2018年我院血流感染病原菌分布与耐药性分析[D].承德:承德医学院,2019.

[4]陈云波,嵇金如,应超群,等.2014至2015年全国血流感染细菌耐药监测报告[J].中华临床感染病杂志,2019,12(1):24-37.

[5]吕媛,李耘,薛峰,等.卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012年度血流感染细菌耐药监测报告[J].中国临床药理学杂志,2014,30(3):278-288.

[6]Deku JG,Dakorah MP,Lokpo SY,et al.The Epidemiology of Bloodstream Infections and Antimicrobial Susceptibility Patterns: A Nine-Year Retrospective Study at St. Dominic Hospital, Akwatia, Ghana[J].J Trop Med,2019(2019):6750864.

[7]Peacock SJ,Paterson GK.Mechanisms of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus[J].Annu Rev Biochem,2015(84):577-601.

[8]蔡珏.中医治疗术后感染全耐药鲍曼不动杆菌危重病例个案报道[J].山东中医杂志,2019(5):487-489.

[9]周艺,李洪菲,郭建军,等.25种黔产中药材提取物体外抑菌活性的筛选[J].中国民族民间医药,2020,29(9):36-42.

[10]王兆飞.金黄色葡萄球菌感染表皮角质细胞的机制及治疗策略[D].上海:上海交通大学,2018.

[11]王唯霖.中草药提取物的抑菌机理及对大肠杆菌的耐药性研究[D].保定:河北农业大学,2015.

[12]费嫦,桂芳,李争鸣,等.医学微生物实验室四种菌种保存方法的比较[J].医学理论与实践,2017,30(12):1827-1829.

[13]杨艳北.基于谷氨酰胺合成酶靶标探讨红霉素干预木糖葡萄球菌生物被膜形成的机制[D].哈尔滨:东北农业大学,2017.

[14]Oz T,Guvenek A,Yildiz S,et al.Strength of selection pressure is an important parameter contributing to the complexity of antibiotic resistance evolution[J].Mol Biol Evol,2014,31(9):2387-2401.

[15]范蓉,武智聪,杨淑岭,等.医院感染性发热患者血流感染病原菌分布及抗菌药物使用情况分析[J].河北医药,2019,41(21):3345-3347,3351.

[16]蒲海波,杨乐,李海涛,等.患儿感染耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌耐药性及基因分型研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(23):5468-5471.

[17]林娅,叶永志,屠雷钧,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌SC-Cmec基因分型及耐药性分析[J].中国现代应用药学,2021,38(2):184-188.

[18]李梦乾,张晓梅,刘彧杉,等.中医药治疗瘟疫方剂用药规律的数据挖掘[J].天津中医药,2020,37(8):866-870.

[19]唐庆芝,魏长志.清热解毒药与抗菌、抗病毒药的抗感染作用分析[J].河北中医,2013,35(6):910-911.

[20]李晏乐.清热解毒燥湿方足部抑菌作用的体外抑菌实验研究[D].北京:中国中医科学院,2019.

收稿日期:2021-09-27;修回日期:2021-10-23

编辑/肖婷婷