

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.29.004  
文章编号: 1005-8982 (2017) 29-0016-05

## 万古霉素单用及联合用药对 MRSA 耐药性的影响

翟蕙, 李家斌

(安徽医科大学第一附属医院 感染科, 安徽 合肥 230022)

**摘要: 目的** 培养耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的临床分离菌株, 比较万古霉素单用与联合其他抗生素对 MRSA 的影响。**方法** 采用琼脂平板倍比稀释法配置肉汤培养基, 培养  $1 \times 10^{10}$  CFU/ml 浓度的细菌, 测定上述抗菌药物单用及联合使用对 10 株 MRSA 临床分离株的防耐药突变浓度 (MPC), 并计算相应的选择指数 (SI) 和耐药频率。**结果** 万古霉素单独用药组中, 对 MRSA 的 SI 为 16 ~ 64; 万古霉素与利福平联合应用时, SI 为 2 ~ 6; 万古霉素与磷霉素联合应用时, SI 为 1 ~ 8; 并且耐药频率也呈下降趋势。**结论** 万古霉素分别与利福平、磷霉素联合使用, 可降低其单用的 MPC, 缩小耐药突变选择窗, 防止耐药突变菌的产生。

**关键词:** 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 万古霉素; 联合用药; 防耐药突变浓度; 耐药突变选择窗; 耐药频率

中图分类号: R446.5

文献标识码: A

## Effect of single use and combined use of Vancomycin on drug resistance of MRSA

Hui Zhai, Jia-bin Li

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

**Abstract: Objective** To culture the clinical isolates of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and compare the efficacy of single and combined use of Vancomycin against MRSA infection. **Methods** Agar dilution method was applied to confluent broth culture medium, which was used to culture  $1 \times 10^{10}$  CFU/ml concentration of bacteria. The mutant prevention concentrations of single and combined use of Vancomycin for 10 clinical isolates of MRSA were determined, and then the corresponding selection index and the frequency of drug resistance were calculated. **Results** For the 10 MRSA isolates, the selection indexes of Vancomycin used alone were 16-64, the selection indexes of Vancomycin combined with Rifampicin were 2-6, and the selection indexes of Vancomycin combined with Fosfomycin were 1-8; meanwhile the frequency of drug resistance showed a downward trend. **Conclusions** Compared to single use, Vancomycin combined with Rifampin or Fosfomycin can reduce the mutant prevention concentration for MRSA, and narrow the drug-resistant mutant selection window, and prevent the production of drug-resistant mutant bacteria.

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin; drug combination; mutant prevention concentration; drug-resistant mutant selection window; frequency of drug resistance

收稿日期: 2016-09-23

[通信作者] 李家斌, E-mail: lijiaabin948@vip.sohu.com

万古霉素的抗菌谱主要针对革兰阳性菌, 其中最有效的是抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的感染。由于耐药菌菌属范围不断扩大, 对耐药菌的抑制显得尤为重要, 这也凸显出万古霉素在治疗 MRSA 感染中的重要性<sup>[1-2]</sup>。按照耐药突变选择窗 (mutant selection windows, MSW) 理论确定细菌耐药性的产生和标准, 监测其血药谷浓度, 评价血药谷浓度与临床疗效的关系, 为临床制定个体化方案, 实现合理化用药具有重要意义<sup>[3-4]</sup>。

## 1 材料与方 法

### 1.1 菌株来源与鉴定

耐药菌种主要为安徽省细菌耐药监测中心 2014 ~ 2015 年上报的耐药菌种类。根据菌种的药敏性质将 MRSA 挑选出来, 并且保证挑出的菌种对磷霉素的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)  $\leq 16.0 \mu\text{g/ml}$ , 共 10 个菌株。依据参考文献 [5] 确定 MRSA 的菌属特征。

### 1.2 培养基与仪器

MH 培养基 (英国 Oxiod 公司), 恒温振荡培养箱 (江苏国胜仪器厂), 细菌比浊仪 (英国 Oxiod 公司), 32 R 低温离心机 (德国 Hettich 公司), 多点接种仪 (英国 AQS Manufacturing 公司)。

### 1.3 抗菌药物及试剂

万古霉素标准品 (纯度 100%)、磷霉素标准品 (低聚果糖低聚果糖纯度 99%) 购自北京中国药品生物制品检定所。利福平 (RET 脂蛋白纯度 97%)、6-磷酸葡萄糖 (500 mg/瓶, 纯度 98% ~ 100%) 购自美国 Sigma 公司。

### 1.4 MIC 测定

测定方式为琼脂平板倍比稀释法, 依据美国临床实验室标准化委员会 2010 年标准中规定的详细指标进行分析<sup>[6]</sup>。针对磷霉素的 MIC 测定也要按照琼脂稀释法操作, 根据美国临床实验室标准化委员会对 MIC 的测定规定<sup>[6]</sup>, 需要将 6-磷酸葡萄糖以  $25 \mu\text{g/ml}$  的浓度加入琼脂平板中。

### 1.5 防耐药突变浓度的测定

1.5.1 含单药琼脂平板的配制 研究对象的防耐药突变浓度 (mutation preventive concentration, MPC) 测定根据参考文献 [7]。将琼脂平板分为 7 个不同浓度,

对应每种药物单独的 MIC。药物终浓度分别为各菌株的  $1 \times \text{MIC}$ 、 $2 \times \text{MIC}$ …… $64 \times \text{MIC}$ 。每个浓度配制 4 个平板。配置好浓度为  $25 \mu\text{g/ml}$  的 6-磷酸葡萄糖, 分别滴入各组的琼脂板, 测出磷霉素的 MPC 值。

1.5.2 含 2 种药物琼脂平板的配制 将万古霉素配制为几组不同浓度值的 1 ml 液体, 同时配制 1 ml RET 脂蛋白, 浓度设置为  $4.0 \mu\text{g/ml}$ , MH 琼脂 18 ml, 将几种材料置于 90 mm 培养皿中混合。将不同浓度的含有 2 种抗生素联合抑菌的琼脂平板进行标记, 平均每个浓度的琼脂平板保留 4 个样本。

1.5.3 MPC、选择指数及耐药频率的测定 将培养好的菌落接种于新的 MH 培养基 (20 ml) 中,  $37^\circ\text{C}$  恒温培养箱中震荡培养 12 h。3 000 r/min 离心后去上清, 将沉淀物混入新的培养基中, 继续震荡培养菌落 6 h 后再次离心操作, 用比浊仪检测整体溶液的浓度, 将其控制在  $3 \times 10^{10}$  CFU/ml。将之前制作的不同浓度的琼脂平板标记好, 吸出最终确定浓度的菌落液体 100 ml, 将其均匀涂抹在琼脂平板上, 不同浓度的琼脂板各保留 4 个样本, 每个样本涂抹  $1.2 \times 10^{10}$  CFU 的菌液。 $35^\circ\text{C}$  培养 72 h, 以无细菌生长的最低药物浓度为 MPC。保留耐药菌的突变基因。选择指数 (selection index, SI) = MPC/MIC。耐药频率 = 琼脂平板上测定的菌落数值 / 实验接种的菌落数值。以上实验重复 3 次, 取其平均值。

## 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组比较用  $t$  检验, 多组比较用方差分析, 方差齐则两两比较用 LSD- $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 抗菌药物的 MIC 比较

万古霉素、利福平及磷霉素的 MIC 分别为 ( $0.950 \pm 0.497$ )、( $0.009 \pm 0.004$ ) 和 ( $9.300 \pm 6.325$ )  $\mu\text{g/ml}$ , 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 19.491$ ,  $P = 0.000$ )。见表 1。

### 2.2 抗菌药物单用及联合使用对 MPC 和 SI 的影响

万古霉素与利福平、磷霉素联合使用的 MPC 分别为 ( $7.800 \pm 3.584$ ) 和 ( $3.600 \pm 2.011$ )  $\mu\text{g/ml}$ , 万古霉素单用时 MPC 为 ( $30.400 \pm 14.095$ )  $\mu\text{g/ml}$ 。经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 29.242$ ,  $P = 0.000$ )。

万古霉素与利福平、磷霉素联合使用的 SI 分别为  $(8.600 \pm 4.427)$  和  $(3.800 \pm 1.932)$ , 万古霉素单用时 SI 为  $(32.000 \pm 13.064)$ 。其 SI 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=35.202, P=0.000$ )。万古霉素联合利福平和万古霉素联合磷霉素的 SI 优于万古霉素单用 ( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 万古霉素对 MRSA 耐药频率的影响

万古霉素单用  $1 \times \text{MIC}$ 、 $2 \times \text{MIC}$ 、 $4 \times \text{MIC}$ 、 $8 \times \text{MIC}$ 、 $16 \times \text{MIC}$  及  $32 \times \text{MIC}$  对 10 株 MRSA 的耐药频率分别为  $1.50 \times 10^{-5} \sim 2.54 \times 10^{-6}$ 、 $2.42 \times 10^{-6} \sim 1.86 \times 10^{-7}$ 、 $7.85 \times 10^{-6} \sim 5.66 \times 10^{-7}$ 、 $3.28 \times 10^{-7} \sim 1.61 \times 10^{-8}$ 、 $1.70 \times 10^{-8} \sim 3.34 \times 10^{-9}$  和  $2.34 \times 10^{-9}$ 。

### 2.4 万古霉素与利福平联合使用对 MRSA 耐药频率的影响

万古霉素单用及与利福平联合使用对 MRSA 的耐药频率分别为:  $1 \times \text{MIC}$  ( $8.77 \times 10^{-6} \pm 7.28 \times 10^{-6}$ ) 和  $(2.68 \times 10^{-8} \pm 2.07 \times 10^{-8})$ ;  $2 \times \text{MIC}$  ( $1.23 \times 10^{-6} \pm$

$1.02 \times 10^{-6}$ ) 和  $(2.01 \times 10^{-8} \pm 1.21 \times 10^{-8})$ ;  $4 \times \text{MIC}$  ( $4.20 \times 10^{-7} \pm 3.34 \times 10^{-7}$ ) 和  $(6.26 \times 10^{-9} \pm 6.44 \times 10^{-9})$  经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $t=4.826$ 、 $4.574$  和  $4.356, P=0.003$ 、 $0.002$  和  $0.001$ ), 万古霉素与利福平联合使用时耐药频率优于万古霉素单用。见表 3。

### 2.5 万古霉素与磷霉素联合使用对 MRSA 耐药频率的影响

万古霉素与磷霉素、万古霉素与利福平联合使用对 MRSA 的耐药频率分别为:  $1 \times \text{MIC}$  ( $1.42 \times 10^{-7} \pm 1.24 \times 10^{-7}$ ) 和  $(2.68 \times 10^{-8} \pm 2.07 \times 10^{-8})$ ;  $2 \times \text{MIC}$  ( $8.59 \times 10^{-8} \pm 1.03 \times 10^{-7}$ ) 和  $(2.01 \times 10^{-8} \pm 1.21 \times 10^{-8})$ ;  $4 \times \text{MIC}$  ( $1.47 \times 10^{-7} \pm 1.43 \times 10^{-7}$ ) 和  $(6.26 \times 10^{-9} \pm 6.44 \times 10^{-9})$ , 其与万古霉素单用 3 种耐药频率比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=16.582, P=0.000$ )。万古霉素与磷霉素、利福平联合使用的耐药频率与其单用比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $t=4.901, P=0.004$ ), 万古霉素与磷霉素、利福平联合使用的耐药频率优于万古霉素单用。见表 4。

表 1 3 种抗菌药物的 MIC 比较 ( $\mu\text{g/ml}$ )

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
万古霉素	1	2	1	0.5	1	1	1	1	1	0
利福平	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.016	0.016	0.008	0.002	0.004
磷霉素	1	16	16	16	8	8	2	16	8	2

表 2 万古霉素单用及联合使用对 MPC 和 SI 的影响

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
万古霉素										
MPC/ ( $\mu\text{g/ml}$ )	32	64	32	32	32	16	32	16	32	16
SI	32	32	32	64	32	16	32	16	32	32
万古霉素 + 利福平										
MPC/ ( $\mu\text{g/ml}$ )	8	16	8	8	8	8	4	8	2	8
SI	8	8	8	16	8	8	4	8	2	16
万古霉素 + 磷霉素										
MPC/ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	8	4	4	4	4	4	4	1	2
SI	1	4	4	8	4	4	4	4	1	4

表 3 万古霉素与利福平联合使用对 MRSA 耐药频率的影响

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$1 \times \text{MIC}$	$3.07 \times 10^{-8}$	$3.04 \times 10^{-8}$	$6.67 \times 10^{-9}$	$2.32 \times 10^{-8}$	$2.21 \times 10^{-8}$	$7.34 \times 10^{-8}$	$5.31 \times 10^{-9}$	$2.84 \times 10^{-8}$	$5.01 \times 10^{-9}$	$4.31 \times 10^{-8}$
$2 \times \text{MIC}$	$3.21 \times 10^{-8}$	$2.38 \times 10^{-8}$	$5.31 \times 10^{-9}$	$2.00 \times 10^{-8}$	$1.42 \times 10^{-8}$	$2.42 \times 10^{-8}$	$6.65 \times 10^{-10}$	$2.12 \times 10^{-8}$	-	$3.91 \times 10^{-8}$
$4 \times \text{MIC}$	$6.66 \times 10^{-9}$	$2.41 \times 10^{-9}$	$3.20 \times 10^{-9}$	$7.11 \times 10^{-9}$	$2.42 \times 10^{-9}$	$8.00 \times 10^{-10}$	-	$6.33 \times 10^{-9}$	-	$2.11 \times 10^{-8}$
$8 \times \text{MIC}$	-	-	-	$1.00 \times 10^{-9}$	-	-	-	-	-	$1.66 \times 10^{-9}$

表 4 万古霉素与磷霉素联合使用对 MRSA 耐药频率的影响

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 × MIC	-	$4.11 \times 10^{-7}$	$1.03 \times 10^{-7}$	$9.62 \times 10^{-8}$	$4.06 \times 10^{-8}$	$1.73 \times 10^{-7}$	$5.16 \times 10^{-8}$	$5.21 \times 10^{-8}$	-	$2.12 \times 10^{-7}$
2 × MIC	-	$3.33 \times 10^{-7}$	$8.65 \times 10^{-8}$	$4.01 \times 10^{-8}$	$3.46 \times 10^{-8}$	$8.59 \times 10^{-8}$	$2.51 \times 10^{-8}$	$4.22 \times 10^{-8}$	-	$4.01 \times 10^{-8}$
4 × MIC	-	$1.00 \times 10^{-8}$	-	$3.07 \times 10^{-8}$	-	$3.34 \times 10^{-9}$	-	-	-	-

### 3 讨论

随着抗生素的普及, 人类治疗疾病有了革命性的进步。但是由于人类对医疗认知的不足, 导致抗生素在过去一个世纪被大量滥用, 最终导致大量耐药菌的产生。其中包括 MRSA, 其在院内感染的细菌菌种中最高发, 患者死亡率居高不下。对于 MRSA 的治疗一直采用万古霉素单一的抗生素, 但是临床研究提出万古霉素的治愈率 <60%<sup>[8]</sup>。这在一定程度上证明, MRSA 已经出现基因突变, 对万古霉素产生耐药菌株。MSW 理论认为, 细菌的 MPC 值较抗生素浓度低时, 需要病原菌进行自身的基因突变, 并且要达到 2 次传代繁殖时, 耐药基因才能稳定, 连续 2 次传代的基因突变在概率上微乎其微。由此可见, 在判断细菌对抗生素的耐药性时, 可以将 MPC 值作为一个重要指标。胡晖等<sup>[9]</sup>在相关临床药物研究报告中提出, 其实验中检测 122 株 MRSA 的临床分离菌株在经过万古霉素干扰时的 MPC 值的变化, 得出结果为 MPC 90 值达  $22.4 \mu\text{g/ml}$ 。本实验中, 最终得到的数据为  $16 \sim 64 \mu\text{g/ml}$ , 与胡晖等<sup>[9]</sup>一致。万古霉素很难进入组织器官的代谢屏障, 难以达到预期效果, 因此临床上一般将万古霉素与其他抗生素联合应用, 以控制细菌感染<sup>[10-12]</sup>。

李朝霞等<sup>[13]</sup>对万古霉素与左氧氟沙星在临床抗感染治疗中的疗效进行比较, 结果表明, 联合用药的观察组对金黄色葡萄球菌 ATCC29213 的 MSW 影响减少 4 ~ 8 倍。ZHANEL 等<sup>[14]</sup>也比较了万古霉素与其他多种抗生素联合用药的效果, 结果显示, 万古霉素与其他抗生素联合应用时, 测试菌株的 SI 呈明显的下降趋势。而研究显示, 万古霉素等抗生素依然对 MRSA 具有较高的药物敏感性<sup>[15-16]</sup>。

虽然利福平对 10 株 MRSA 的 MIC  $\leq 0.016 \mu\text{g/ml}$ , MPC 却高到无法测出 ( $>1024 \mu\text{g/ml}$ ), 而磷霉素的 MPC 则为  $128 \sim 1024 \mu\text{g/ml}$ , 其 MSW 较利福平窄的多。由此可见, 单独用药的 MSW 与联合用药的 MPC 下降幅度呈负相关, 与喻婷<sup>[17]</sup>、梅清等<sup>[18]</sup>的研究结果

一致。

当万古霉素与利福平、磷霉素联合应用时, 细菌的耐药突变频率呈现下降趋势。联合用药进行抗感染治疗后, 细菌菌株中依然有耐药基因表达的出现, 但是耐药基因突变的数量急剧减少, 不足以引起大规模耐药菌的繁殖。

大量的临床抗感染治疗都需要联合使用抗生素。万古霉素在控制细菌感染中也有与其他抗生素联合使用的情况, 该治疗方案得到了药理学的理论支持<sup>[19-21]</sup>。本实验结果表明, 万古霉素与利福平、磷霉素联合使用能够降低耐药菌的耐药基因突变概率, 使耐药基因在菌株细胞中难以表达, 达到控制 MRSA 大规模增殖感染的目的。因为药物进入人体血浆代谢过程中, 随着机体代谢速率的变化, 其血浆清除率和药物代谢率都处于变化的状态, 所以本研究结果还需临床验证。

### 参 考 文 献:

- [1] PAULSEN I T, BANERJEE L, MYERS G S A, et al. Role of mobile dna in the evolution of vancomycin-resistant[J]. Science, 2015, 6(10): 11-14.
- [2] 雍小兰, 胡婷婷, 董朝晖. 从 1 例临床实例分析万古霉素 MIC 值高漂 MRSA 感染的治疗[J]. 中国新药杂志, 2010, 6(8): 688-690.
- [3] HASAN M A, KHAN M A, SHARMIN T, et al. Identification of putative drug targets in vancomycin-resistant staphylococcus aureus (VRSA) using computer aided protein data analysis[J]. Gene, 2015, 575(1): 132-143.
- [4] SINEL C, JAUSSAUD C, AUZOU M, et al. Mutant prevention concentrations of daptomycin for enterococcus faecium clinical isolates[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2016, 48(4): 449-452.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement[S]. CLSI Document, 2010, 30(1): 1-153.
- [6] 阳志强, 郭兆彪, 宋亚军, 等. 用双重聚合酶链快速鉴别葡萄球菌及其甲氧西林耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(10): 916-918.
- [7] SILVA L V, ARAÚJO M T, SANTOS K R, et al. Evaluation of the synergistic potential of vancomycin combined with other

- antimicrobial agents against methicillin-resistant staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococcus spp strains[J]. Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz, 2011, 106(1): 44.
- [8] 尹秋生, 冬兰, 毕磊. 抗菌药物治疗多重耐药革兰阳性球菌的进展 [J]. 中华保健医学杂志, 2014, 4(3): 23-26.
- [9] 胡晖, 唐清. 万古霉素和利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药变异浓度的测定 [J]. 实用预防医学, 2010, 2: 374-375.
- [10] SHENOY E S, LEE H, HOU T, et al. The impact of methicillin-resistant staphylococcus aureus (mrsa) and vancomycin-resistant enterococcus (VRE) flags on hospital operations[J]. Infection Control Hospital Epidemiology, 2016, 37(7): 1-9.
- [11] ASHWIN K S, MURALIDHARAN N P. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) vs methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)[J]. Indian Journal of Medical Microbiology, 2015, 33 (5): 166-167.
- [12] HASAN R, ACHARJEE M, NOOR R. Prevalence of vancomycin resistant staphylococcus aureus (VRSA) in methicillin resistant s.aureus (MRSA) strains isolated from burn wound infections[J]. Tzu Chi Medical Journal, 2016, 2(6): 63-64.
- [13] 李朝霞, 刘又宁, 王睿, 等. 左氧氟沙星联合万古霉素缩小金黄色葡萄球菌耐药突变选择窗的初步研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 8: 911-914.
- [14] ZHANEL G G, MAYER M N, ADAM H J. Mutant prevention concentrations of levofloxacin alone and in combination with azithromycin, ceftazidime, colistin (polymyxin E), meropenem, piperacillin-tazobactam, and tobramycin against pseudomonas aeruginosa[J]. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2006, 50(6): 2228-2230.
- [15] ISLAM T A B, SHAMSUZZAMAN S M. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of methicillin-resistant, vancomycin-resistant, and panton-valentine leukocidin positive staphylococcus aureus in a tertiary care hospital dhaka, bangladesh[J]. Tzu Chi Medical Journal, 2015, 27(1): 10-14.
- [16] MORRILL H. Vancomycin dosing in obese and morbidly obese patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia[J]. Urologia Internationalis, 2014, 93(1): 402-406.
- [17] 喻婷, 梅清, 朱玉林, 等. 万古霉素联合用药降低对金黄色葡萄球菌耐药突变浓度的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2011, 11: 859-863.
- [18] 梅清, 喻婷, 朱玉林, 等. 万古霉素单用及联合利福平或磷霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药突变浓度的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7): 944-947.
- [19] MARTÍNEKOVÁ J. Current view of vancomycin in the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infections[J]. Klinicka Mikrobiologie a Infekcni Lekarstvi, 2015, 21(1): 16-23.
- [20] FORD C D, LOPANSRI B K, GAZDIK M A, et al. The clinical impact of vancomycin-resistant enterococcus colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation[J]. Transplant Infectious Disease, 2015, 14(14): 5329-5332.
- [21] KIM Y J, KIM S I, CHOI J Y, et al. Clinical significance of methicillin-resistant staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci colonization in liver transplant recipients[J]. Korean Journal of Internal Medicine, 2015, 30(5): 694-704.

(童颖丹 编辑)