

抗菌药物防细菌耐药突变浓度理论及研究进展

宋秀杰¹, 刘又宁¹, 王睿²

1 解放军总医院呼吸科, 北京 100853;

2 解放军总医院临床药理研究室, 北京 100853

摘要 目的: 阐述防耐药突变浓度 (MPC) 和耐药突变选择窗理论 (MSW) 及该理论最新研究进展。方法: 查阅近 10 年来国内外相关文献资料进行整理归纳。结果与结论: 通过近年报道的体内外实验结果证明 MPC 和 MSW 是评价抗菌药物防细菌耐药能力的新指标。在应用抗菌药物时, 应尽量缩小突变选择窗, 力争遏制和延缓细菌耐药突变。除选择更理想的药物、调整药物剂量外, 联合用药在理论上讲也是一条安全、有效的用药途径。AUC₂₄ / MPC, C_{max} / MPC 作为防止耐药突变的预测指标优于 AUC₂₄ / MIC。根据防耐药突变理论选择应用抗感染药物为延缓耐药提出了新的策略。

关键词 防耐药突变浓度; 耐药突变选择窗; PK / PD; 耐药

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 01-0013-06

Advances in studies on mutant prevention concentration rationale for antimicrobial agents

SONG Xiu-jie¹, LIU You-ning¹, WANG Rui²

1 Department of Respiratory Diseases, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China;

2 Department of Clinical Pharmacology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract To review the recent research of mutant prevention concentration (MPC) and the latest progress. Reviews related to MPC in the recent ten years were reported in this paper. All these *in vitro* and *in vivo* studies indicated that MPC and mutant selective window (MSW) were new indexes to evaluate the antimicrobial resistance. During application of antibiotics, narrowing or closing the MSW, restraining and delaying the bacteria-resistant mutant should try to be made. Besides selecting an ideal drug and optimizing the proper dosage, the combination therapy may be a safe and effective way to inhibit the development of resistance. AUC₂₄/MPC is more appropriate than AUC₂₄/MIC for predicting the restriction of resistant mutant emergence. It offers the ideal and new strategy for restricting resistant mutants and delaying antimicrobial resistance.

Key words mutant prevention concentration (MPC); mutant selective window (MSW); PK/PD; resistance

20 世纪以来耐药菌的产生和蔓延已经成为世界性问题, 由于微生物对许多现有药物产生了耐药性, 而使结核病、肺炎、肠道感染等常见感染性疾病越来越难以治疗, 严重危害人类健康。而新药研发周期很长, 新的抗菌药物刚刚上市, 耐药株随即出现, 新药研发速度远远慢于细菌耐药突变的速度, 从而出现许多多重耐药菌所致感染无药可医的严峻局面。传统的观念认为药物剂量不足是导致耐药的

原因, 从而导致盲目的大量的抗菌药物的滥用, 使耐药更加严重。如何预防和解决抗菌药物耐药问题已经成为全球急需解决的重要课题。

1999 年美国 Drlica K、Zhao X 教授^[1]首先提出了防耐药突变浓度 (mutant prevention concentration, MPC) 和细菌突变选择窗 (mutant selection window, MSW) 的理论, 理论的核心思想是, 将 MPC 作为评价抗菌药物新的药效学指标, MSW

收稿日期: 2009-10-22

作者简介: 宋秀杰 (1975—), 女, 籍贯山东巨野。解放军总医院在读呼吸内科博士研究生, 研究方向为肺部感染及抗生素耐药。

Tel: 010-66937909. E-mail: songzhangchi@sina.com.

是耐药突变株富集扩增的药物浓度范围。这一理论的提出,为抗菌药物临床应用提供了新的思路,促使抗菌药物血药峰浓度(C_{max})高于 MPC,方可延缓细菌对抗菌药物的耐药,笔者就 MPC 理论及相关进展做一综述。

1 基本概念与提出背景

1.1 基本概念

MPC 是指抑制细菌耐药突变株被选择性富集扩增所需的最低抗菌药物浓度,是评价抗菌药物抗菌效能、反映药物抑制耐药突变株生长能力大小的新的指标。选择指数(selection index, SI)是 MPC 与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)之比,用于比较抗菌药物防耐药突变株产生的能力。MIC 与 MPC 之间的浓度范围即定义为突变选择窗(MSW)。由于 MIC_{99} 能更准确地测定,因而更适合于作为窗的下界。药物浓度落入 MSW 内时,耐药突变株可以被选择性富集扩增。每种抗菌药物对不同的致病菌其 MSW 都是不同的。

1.2 首次提出该理论的实验依据

美国 Drlica 教授课题组^[1]首先报道在环丙沙星对牛结核分支杆菌和金黄色葡萄球菌的研究中确认了抗菌药物的 MPC 和 MSW。发现随着琼脂平板中抗菌药物的浓度增加,平板中恢复生长的细菌数量出现两次明显下降,第一次下降发生在 MIC_{99} 时,此时大量敏感性细菌的生长被抑制或杀灭;之后观察到一个相对稳定的平台期,通过 DNA 核酸序列分析,发现平台期生长的菌株是选择出的同源耐药突变菌株(第一步突变菌);随着药物浓度进一步增加,菌落数出现第二次明显下降,直到浓度高至某一限度时琼脂平板中无菌落生长,提示该浓度能阻断一步突变菌株的生长,该浓度即定义为 MPC。显然,当药物浓度在 MIC 和 MPC 之间时,耐药突变菌株才被选择性富集扩增。该实验结果首先为 MPC 和 MSW 创新理论的发现提供了初步的实验证据。

2 MPC 理论验证性实验研究进展

2.1 体外实验方法与研究概况

采用琼脂扩散法测定 MPC 时,需要接种比常规 MIC 所需量更多的细菌(10^{10} CFU/mL)。通常应用倍比稀释法测定,取上述浓度的菌液均匀涂抹在含倍比稀释的抗菌药物平板上,37 度孵育,以 72 小时后无菌落生长的最低抗菌药物浓度称为暂定的防突变浓度(provisional MPC, MPCpr)。再以 MPCpr

为基准,线性递减(20%)抗菌药物浓度,不出现细菌生长的最低药物浓度即为 MPC^[1]。

MPC 概念为抗菌药物防细菌耐药提供了一个更加精确和严格的界值。目前关于 MPC 的研究多集中在氟喹诺酮类药物,因该类药物耐药机制比较明确,主要是拓扑异构酶亚基的氨基酸位点的突变,可通过分子生物学的方法对耐药突变菌株的筛选确认,实验方法流程也容易控制。接续也有报道关于万古霉素^[2]、大环内酯类药物^[3]、 β -内酰胺类(头孢呋辛)^[3]等药物的 MPC。随着新药如利奈唑胺^[4]、达托霉素^[5]的开发,对其 MPC 的研究也逐渐开展。

MPC 研究中涉及的细菌有金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌属、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、结核分枝杆菌、大肠埃希菌等。研究中发现每种药物的防耐药突变的能力是不同的。崔俊昌等^[6]研究提示莫西沙星和加替沙星限制金黄色葡萄球菌耐药突变株选择的能力优于帕珠沙星和环丙沙星。但对于铜绿假单胞菌,环丙沙星较其他 FQ 药物的防耐药突变能力强^[7,8]。李朝霞等^[9]研究左氧氟沙星、万古霉素、利福平、氯霉素、妥布霉素、阿齐霉素在不同浓度时对金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 耐药突变株选择的影响结果显示,6 种抗菌药物-金黄色葡萄球菌组合的 MSW 差异很大,药物浓度对金黄色葡萄球菌恢复生长的耐药突变株菌落数有明显影响。邢茂等^[10]测定罗红霉素和阿奇霉素对金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 的 MPC 分别是 0.24 mg/L 和 0.18 mg/L,不同药物筛选出的耐药突变株中扩增出 *ermA* 和 *ermC* 基因。

Firsov AA^[11]和 Zinner SH^[12]等利用体外药理学模型,分别以氟喹诺酮类药物对金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为例,验证了 MSW 理论。结果显示,4 种氟喹诺酮类药物(莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星)对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌的 AUC/MIC 为 25~60 h;莫西沙星对肺炎链球菌的 AUC/MIC 在 24~47 h,易筛选出耐药突变株,当 AUC/MIC < 10 h 或 > 100 h 时,耐药突变株不会选择性的富集扩增。

2.2 动物体内研究证据

崔俊昌等^[13]首次成功建立金黄色葡萄球菌感染的家兔组织笼模型,用于 MPC 的研究。由此证明药物浓度落在 MSW 时,耐药突变株会被选择性

富集扩增，同时动物体内 MSW 的上、下限分别为 $AUC_{24} / MPC = 25 \text{ h}$ 和 $AUC_{24} / MIC = 20 \text{ h}$ (表 1)。

2.3 临床研究证据

Liu Y 等^[14]首次在人体研究中验证了此理论。他通过观察应用利福平联合化疗的结核病人治疗前后鼻腔携带的金黄色葡萄球菌对利福平耐

药性的变化，得出了 MPC 理论的临床证据。治疗后，58 名鼻腔内定植金黄色葡萄球菌患者有 53 名鼻腔定植菌得到清除，另 5 名患者鼻腔定植金黄色葡萄球菌在治疗后由敏感转为高度耐药，spa 和脉冲场电泳分型证实给药前后分离的细菌同源性。

表 1 PK / PD 参数与耐药突变的关系

Table 1 Relationship between PK / PD parameters and resistant mutant

PK/PD 参数	PK/PD 值	实验动物数	发生耐药的动物数	P 值*
AUC_{24} / MIC	>150 h	7	0	
	20~150 h	12	11	0.009
	<20 h	6	1	0.667
AUC_{24} / MPC	>25 h	7	0	
	3~25 h	12	11	0.009
	<3 h	6	1	0.667
C_{max} / MIC	>8	8	0	
	1~8	14	12	0.025
	<1	3	0	
C_{max} / MPC	>1.2	8	0	
	0.2~1.2	13	11	0.018
	<0.2	4	1	0.571
$T > MPC$	$\geq 20\%$	8	0	
	<20%	17	12	0.049
T_{MSW} (当 $C_{max} / MPC > 1$)	<80%	8	0	
	$\geq 80\%$	2	2	0.100
T_{MSW} (当 $C_{max} / MPC < 1$)	$\geq 33\%$	9	9	0.005
	<33%	6	1	0.667

*与对照组比较

*vs control group

3 基于 MPC 与 MSW 理论的临床治疗策略

3.1 MPC 与 MSW 的临床意义

当药物 C_{max} (最大血清浓度) < MPC 时，该药单药治疗将选择出耐药突变菌。传统抗结核药 (异烟肼、环丝氨酸等) 及老一代喹诺酮药物环丙沙星等对结核杆菌的 MPC 均明显高于其 C_{max} ，且选择指数高，表明当单药治疗时将导致结核菌耐药；利福平、链霉素、卡那霉素对结核分枝杆菌，利福平对大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌，均有较低的 MIC，MPC 却高达无法测出，治疗后可能迅速杀死敏感菌，但很快产生耐药菌株的蔓延，因而从防止耐药角度来考虑不能采用单药治疗此类致病菌感染^[15]。目前抗结核药物标准化疗方案均为三联或四联，可以防止结核菌的耐药突变。而新一代具 C_8 -甲氧基结构

的喹诺酮药物 (莫西沙星、加替沙星) 对临床分离的肺炎链球菌的 $C_{max} > MPC$ ，且变异选择窗较窄， $t_{1/2}$ 长，每日 1 次给药能保证大部分的治疗时间内药物浓度在 MPC 之上，这些药单药治疗既能有效杀灭致病菌，又能有效限制耐药变异菌的选择性生长。

MSW 表示可产生耐药菌株的药物浓度范围，MSW 越宽越可能筛选出耐药菌株，MSW 越窄，产生耐药菌株的可能性就越小。药物浓度低于 MIC，虽不能杀灭致病菌但无选择压力，因此无耐药突变株产生，如药物浓度仅大于 MIC，容易选择一步耐药突变菌株。药物浓度高于 MPC，可杀灭一步耐药菌，故细菌只有二次突变才可以产生二步耐药突变株。为防止耐药菌株产生，在选择药物时，应选择药物浓度既高于 MIC，又高于 MPC 的药物，才既能杀灭

细菌,又能防止细菌耐药。凡是 MPC 低、MSW 窄的药物是最理想的抗菌药物,或者药物浓度在 MSW 上的时间越长越好。崔俊昌等^[16]采用环丙沙星和加替沙星琼脂平板筛选金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 同源的第一步和第二步耐药突变株。对于第一步耐药突变株,提出加替沙星和莫西沙星限制下一步耐药突变株选择的能力强于环丙沙星、左氧氟沙星和帕珠沙星,而加替沙星和莫西沙星则能够限制下一步耐药突变株的选择。但对于第二步耐药突变株,加替沙星和莫西沙星也很容易筛选出对这两种药物也耐药的菌株。

3.2 基于 MPC 的治疗策略

通过研究发现,临床应用的大多数药物常规治疗剂量 C_{max} 低于 MPC,在应用过程中可能导致耐药突变菌株富集生长,要解决这一问题,应着眼与限制耐药突变株的选择性扩增,阻断第一步耐药突变。除选择更理想的药物、调整药物剂量外,联合用药在理论上讲也是一条安全、有效的用药途径。缩小 MSW 有 3 个方法:1) 缩短血浆药物浓度在 MSW 内的时间。首剂应用大剂量抗菌药物使其浓度快速达到峰浓度迅速通过 MSW,延长其血药浓度在 MPC 上的时间。在治疗结束后抗菌药物的浓度再迅速下降穿过 MSW。通过选择合适的药物和给予高剂量的药物可以减少 T_{MSW} ,从而减少产生耐药突变的机会。若使用吸收消除均较缓慢的抗菌药物则抗菌药物浓度落在 MSW 内的时间就会很长,从而很容易选择出耐药突变株。2) 开发新一代抗菌药物,力求减少 MPC 和 MIC 的浓度差距。新一代喹诺酮药物较老一代药物具有更强的杀菌活性,具有较低的 MPC,进一步缩小 MSW,具有更好的防细菌耐药突变的能力。3) 联合用药关闭 MSW。通过选择药代动力学(PK)相似的药物,使其在体内过程相似,同步分布于感染部位,此时细菌必须同时发生两步变异(突变频率要达到 10^{14})才能产生耐药,故可缩小 MSW,从而减少耐药突变株的选择性富集扩增,减少耐药的形成和发展^[17]。

联合给药策略一直是临床治疗严重感染的方法,MSW 理论认为,当两种不同作用机制的抗菌药物联合应用,并同时处于各自的 MIC 之上时,细菌需要同时发生两种耐药突变才能生长。因此不同作用机制的药物联合应用提供了一种缩小 MSW 的途径,即使这些药物各自都有较高的 MPC,也同样能

延缓耐药发生。联合治疗的关键是选择药动学基本一致的两种药物联合。近年来一些研究^[18-20]证实,联合给药是一个合适又有效的途径,使药物作用于细菌靶位并能减少耐药产生的机率。联合给药若确实有效,应该在感染初期感染灶内细菌负荷最大时尽早给予。李朝霞等^[21]应用肉汤法富集 10^{10} CFU/mL 细菌,琼脂平板二倍稀释法测定左氧氟沙星、万古霉素单药和两药联用对金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 的最低 MPC 和 MSW 后,得出万古霉素和左氧氟沙星联合用药可缩小各自单药对金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 的 MSW 的结果。聂大平等^[22]测定左氧氟沙星、环丙沙星单用及其与头孢他啶、美罗培南、阿米卡星联合使用,对铜绿假单胞菌 MPC 的变化,结果显示联合用药较单独用药 MPC / MIC 下降 2~16 倍,且其耐药突变频率也大幅下降,初步验证此理论的可行性。

理想的给药方案应是既达到良好的临床疗效,又要避免产生耐药突变株。给药方案:1) 尽量选用同时具有 2 种不同作用靶位的药物,如莫西沙星作用于 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV,或采用 MPC 值接近 MIC 值的药物,目的是消除突变选择窗以减少耐药突变株的产生;2) 如采用只有一个作用靶位的抗菌药,宜调整给药方案,使药物浓度高于 MPC 的时间尽量延长。

4 基于 MPC 理论的 PK / PD 参数与耐药的关系

传统的 PK / PD 治疗策略以治愈疾病而不是以阻止耐药为目标,以体外测定的抑制敏感细菌的 MIC 值作为衡量抗菌药抗菌活性的指标。随着抗菌药物耐药的日益严重,PD 参数越来越显得重要。PK 参数与 MIC 结合产生了量化抗菌药抗菌活性的 PK / PD 参数,如 AUC / MIC , C_{max} / MIC , $T > MIC$,可以评价抗菌药物对敏感细菌的累积杀伤力。随着防耐药突变浓度 MPC 和 MSW 理论研究的深入,以 MPC 为基础的 PK / PD 参数日益受到人们的重视,这方面的研究也越来越多。

Olofsson 等^[23]研究大肠埃希菌感染的体外药效学模型中环丙沙星药物剂量与 MPC 之间的关系时发现:不管 T_{MSW} ,还是 $T > MPC$ 都不能单独的预测耐药突变株形成,而当 $AUC / MPC > 22$ 时就可以有效的预测耐药突变株的形成。他在研究给药剂量与大肠埃希菌选择耐药之间的关系时发现:环丙沙星 250 mg,每日 2 次给药,只能杀灭一步耐药突变株,莫

西沙星 400 mg, 每日 1 次给药也不能完全杀灭二步耐药突变株。AUC / MPC > 35 时可以防止一步耐药突变, AUC / MPC > 105 则可以防止二步耐药突变株。能否完全抑制耐药突变株的产生与剂量关系很密切^[24]。Tomoyuki 等^[25]做了喹诺酮类药物预防肺炎链球菌耐药突变株产生的体外药效学模型研究, 发现 AUC_{0-24} / MPC , C_{max} / MPC 是预防耐药突变株出现的重要的药效学参数, 它的高低与抗菌药物的疗效成正比, T_{MSW} 不如 AUC / MIC, AUC / MPC 的值准确。Firsov 等^[25]利用体外药效学模型研究口服和连续静脉给药后耐药突变株的富集情况, 发现给药模式不影响金黄色葡萄球菌的耐药突变株的富集扩增, AUC / MPC 比 AUC / MIC 能更好的预测耐药突变株的产生。我们也期待更多的体内实验来验证这一实验结果。

5 统一的抗耐药突变的给药策略

最近 Zhao^[26]提出了统一的抗耐药突变的给药策略, 以期减慢耐药突变株出现的速度: 1) 使用大剂量药物杀灭敏感菌, 通过减少病原菌的数量可以抑制耐药菌的产生, 同时也可使机体的防御系统更有效的杀灭残余的突变株的后代; 2) 测定致病菌的 MPC, 使给药浓度在治疗间隔内高于 MPC 的时间尽量延长, 则最大程度上抑制了耐药突变株的富集扩增; 3) 在避免毒性的前提下增大抗菌药物的给药剂量, 得到既杀灭敏感菌、又防止耐药菌产生的 AUC / MIC 值, 利用蒙特卡罗数学模型, 模拟大样本病例的药代动力学数据, 估计病例中药物剂量达到目标 AUC / MIC 的比例^[27]; 4) 使用以 MPC 为基础的 PK / PD 参数 (例如 AUC / MPC) 比用以 MIC 为基础的参数 (例如 AUC / MIC) 能更好的预测耐药突变株的富集扩增^[28], 但仍需要更多的体内实验和动物实验来证实。

6 结语

MPC 和 MSW 是评价抗菌药物防细菌耐药能力的新指标。在应用抗菌药物时, 应尽量缩小突变选择窗, 力争遏制和延缓细菌耐药突变。除选择更理想的药物、调整药物剂量外, 联合用药在理论上讲也是一条安全、有效的用药途径。AUC₂₄ / MPC, C_{max} / MPC 作为防止耐药突变的预测指标优于 AUC₂₄ / MIC。今后临床上抗感染的目标将是治愈疾病的同时又能抑制耐药产生, 为达到这一目标, 要求临床医生优化抗菌药物给药方案, 结合抗菌药物的 PK / PD 特点和 MSW 理论的治疗策略将有助于延缓细菌耐药的发生。

参考文献:

- [1] Dong Y, Zhao X, Domagala J, et al. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(7):1756-1758.
- [2] Lubenko IY, Strukova E V, Smirnova M V, et al. Telavancin and vancomycin pharmacodynamics with *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* dynamic model [J]. *J Antimicrobial Chemother*, 2008, 62(5):1065-1069.
- [3] Blondeau J, Borsos S. Comparative minimum inhibitory concentration and mutant prevention concentration of azithromycin, cefuroxime, gemifloxacin, moxifloxacin and telithromycin against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. [J]. *Int J Antimicrobial Agents*, 2007, 29:184-184.
- [4] Zinner S H, Gilbert D, Lubenko I Y, et al. Selection of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in an *in vitro* dynamic model: protective effect of doxycycline [J]. *J Antimicrobial Chemother*, 2008, 61(3):629-635.
- [5] Quinn B, Hussain S, Malik M, et al. Daptomycin inoculum effects and mutant prevention concentration with *Staphylococcus aureus* [J]. *J Antimicrobial Chemother*, 2007, 60(6):1380-1383.
- [6] 崔俊昌, 刘又宁, 王睿, 等. 4 种氟喹诺酮类药物对金黄色葡萄球菌的防耐药变异浓度 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(22):1863-1866.
- [7] Sirvent E, Ruiz M, Rodríguez J C, et al. Study investigating the activity of several fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* using the mutant prevention concentration [J]. *Infect Microbiol Clin*, 2006, 24(10):603-607.
- [8] 聂大平, 高小平, 董枫, 等. 喹诺酮类药物对环丙沙星敏感的铜绿假单胞菌防耐药变异浓度 [J]. *中国抗生素杂志*, 2008, 33(5):314-316.
- [9] 李朝霞, 刘又宁, 王睿, 等. 几种抗菌药物在不同浓度时对金黄色葡萄球菌耐药突变株选择的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(2):163-167.
- [10] 邢茂, 刘同华, 王琴. 罗红霉素和阿奇霉素对金黄色葡萄球菌的防耐药突变浓度的研究 [J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(8):757-760.
- [11] Firsov A A, Vostrov S N, Lubenko I Y, et al. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47:1604-1613.
- [12] Zinner S H, Lubenko I Y, Gilbert D, et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic

- model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52:616-622.
- [13] 崔俊昌, 刘又宁, 王 睿, 等. 左氧氟沙星药代动力学 / 药效动力学参数与金黄色葡萄球菌耐药的相关性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(9):989-992.
- [14] Liu Y, Cui J, Wang R, *et al.* Selection of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* during tuberculosis therapy: concurrent bacterial eradication and acquisition of resistance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(6):1172-1175.
- [15] Blondeau J M, Hansen G, Metzler K, *et al.* The role of PK / PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration[J]. *J Chemother*, 2004, 16(suppl 3):1-19.
- [16] 崔俊昌, 刘又宁, 王 睿. 氟喹诺酮类药物对金黄色葡萄球菌同源耐药突变株的耐药突变选择窗研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2006, 31(4):212-215.
- [17] Drlica K. A strategy for fighting antibiotic resistance[J]. *ASM News*, 2001, 67:272-331.
- [18] Lister P D, Wolter D J. Levofloxacin-imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 15 (Suppl 2):105-114.
- [19] Zhanel G G, Mayer M, Laing N, *et al.* Mutant prevention concentrations of levofloxacin alone and in combination with azithromycin, ceftazidime, colistin (Polymyxin E), meropenem, piperacillin-tazobactam, and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50:2228-2230.
- [20] Firsov A A, Vostrov S N, Lubenko I Y, *et al.* Prevention of the selection of resistant *Staphylococcus aureus* by moxifloxacin plus doxycycline in an *in vitro* dynamic model: An additive effect of the combination[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23:451-456.
- [21] 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, 12(8):911-914.
- [22] 聂大平, 董 枫, 石宏宴. 左氧氟沙星、环丙沙星单用和联合其他抗菌药物对铜绿假单胞菌防突变浓度的研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2007, 6(6):397-400.
- [23] Olofsson S K, Linda L. Dose-related selection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60:795-801.
- [24] Tomoyuki H, Toshihiko H, Giichi S, *et al.* Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 10:3810-3815.
- [25] Firsova A A, Maria V S, Elena N S, *et al.* Enrichment of resistant *Staphylococcus aureus* at ciprofloxacin concentrations simulated within the mutant selection window: bolus versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32:488-493.
- [26] Zhao Xilin, Drlica K. A unified anti-mutant dosing strategy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62:434-436.
- [27] Jumbe N, Louie A, Leary R, *et al.* Application of a mathematical model to prevent *in vivo* amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112:275-285.
- [28] Olofsson S K, Marcusson L L, Lindgren P K, *et al.* Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in an *in vitro* kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57:1116-1121.