需的最低抗菌药物浓度,它是严格限制耐药突变株选择性扩增的抗菌药物浓度阈值。细菌发生耐药突变并在菌群中获得选择性优势生长,是细菌产生耐药的必需条件,药物浓度高于 MPC 时,细菌必须经历第 2 次突变才能耐药。然而细菌自发突变的频率很低,平均仅为 10^{-7}(10^{-8} ~ 10^{-6})。因此要发生 2 次突变,细菌数量需达到 10^{14} CFU/ml,但是人体感染部位细菌数最大为 10^{10} CFU/ml,所以不会出现 2 次突变菌株,将没有双重突变菌株可供选择从而限制细菌耐药发生。MIC 与 MPC 之间的浓度范围定义为 MSW,只有抗菌药物浓度在病原菌的 MSW 内时,耐药突变株才会被选择性富集扩增。抗菌药物 SI 越小,意味着 MSW 越窄,抑制耐药突变株选择的能力越强。本研究中罗红霉素和阿奇霉素对 ATCC49619 的 MIC 值较小,表明其对肺炎链球菌的抗菌活性较强。将 MPC 结果结合药代动力学参数可见,罗红霉素的 MPC > C_{max}[单剂量口服 300 mg 的 C_{max}为(8.54 ± 1.95) μg/ml][5],阿奇霉素的 MPC 与 C_{max}近似[单剂量口服 500 mg 的 C_{max}后(0.56 ± 0.13) μg/ml][6],表明临床常用剂量可使血药浓度在大部分治疗时间内高于或接近 MPC。由于两种药物对 ATCC49416 的 MIC 有差异,单独用 MPC 不能直接反映其防耐药突变的能力,采用 SI 则可直接反映其防耐药突变能力。结果可见罗红霉素和阿奇霉素对 ATCC49619 的 SI 值较小,表明两者的突变选择窗较窄。因此通过调整药物剂量可防止药物血药浓度落在 MSW 内从而限制耐药突变株富集。

肺炎链球菌对大环内酯类抗生素耐药主要的机制为 ermB 基因编码甲基化酶的核糖体甲基化作用和 mefA 基因编码的红霉素外排泵构成的外排系统,ermB 基因编码的核糖体甲基化酶可使肺炎链球菌 23SrRNA 的 2058 位的腺嘌呤残基 N-6 位二甲基化,从而使大环内酯类抗生素与核糖体作用位点的亲和力下降为 1/10 万。可引起大环内酯类抗生素高水平耐药。由 mefA 基因编码的外排泵膜相关蛋白构成外排泵可将进入细胞内的大环内酯类药物泵出细胞外而产生低水平耐药[7,8]。本试验不同药物浓度的罗红霉素和阿奇霉素筛选出的耐药突变株携带的耐药基因为 ermB 基因,没有扩增出 mefA 耐药基因,说明体外试验在 MSW 内筛选出的耐药株与核糖体靶位改变有关而与细菌主动外排系统机制无关。

参考文献:

[1] 张　巧, 马千里, 李　琦, 等. 肺炎链球菌黏附素 A 基因疫苗的构建及对小鼠鼻咽部肺炎链球菌携带的防御作用[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(8): 739 - 742.

[2] Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(5): 681 - 688.

[3] Firsov A A, Smirnova M V, Strukova E N, *et al*. Enrichment of resistant Staphylococcus aureus at ciprofloxacin concentrations simulated within the mutant selection window: bolus versus continuous infusion [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(6): 488 - 493.

[4] Firsov A A, Lubenko I Y, Smirnova M V, *et al*. Enrichment of fluoroquinolone - resistant Staphylococcus aureus: oscillating ciprofloxacin concentrations simulated at the upper and lower portions of the mutant selection window[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(6): 1924 - 1928.

[5] 陈瑞玲, 赵志刚, 李东梅. 阿奇霉素片在健康人体的相对生物利用度和药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(2): 130 - 132.

[6] 尤海生, 董亚琳, 王茂义, 等. 罗红霉素胶囊在人体的药代动力学及生物等效性[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2007, 28(4): 392 - 394,401.

[7] Leclercq R, Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in Streptococcus pneumoniae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(9): 2727 - 2734.

[8] 冯羡菊,罗　予. 红霉素耐药葡萄球菌的克林霉素耐药表型和基因型检测[J]. 郑州大学学报:医学版,2008,43(3):591 - 594.

(编辑　龙　亮)

《军医大学学报》(英文版)欢迎投稿

Journal of Medical Colleges of PLA 是由 3 所军医大学和南方医科大学共同主办的、国内外公开发行的综合性医学学术类英文期刊,是中国英文版科技论文统计源期刊,并被纳入中文科技期刊数据库、中国期刊网、万方数据库、重庆维普数据库。从 2007 年开始,本刊电子版由全球著名的科技出版集团爱思唯尔(Elsevier)负责海外发行,全文已进入 ScienceDirect 全文数据库,期刊网址 http://www.elsevier.com/locate/jmcpla。国内统一刊号:CN31 - 1002/R,国际标准刊号:ISSN 1000 - 1948。双月刊。设有论著、技术与方法、个案报道、交流等栏目。若无彩图,无需缴纳版面费;亦不收取审稿费;无稿酬。投稿要求:中(或大摘要)、英文稿各 1 份,照片提供 3 份。电子投稿 E-mail:gangela@mail.tmmu.com.cn。照片需以附件形式单独提供 JPG 或 TIF 格式。电子投稿请注明英文版。

联系地址:重庆市沙坪坝区高滩岩第三军医大学学报编辑部(400038)　　**电话**:(023)68752782