

氟喹诺酮类药物对幽门螺杆菌的防耐药变异浓度

呼闯营, 柴晓哲, 周惠琴, 王少峰

呼闯营, 柴晓哲, 王少峰, 苏州大学附属第二医院消化科 江苏省苏州市 215004

周惠琴, 苏州大学附属第二医院检验科 江苏省苏州市 215004

作者贡献分布: 此课题由呼闯营与王少峰设计; 研究过程由柴晓哲与周惠琴操作完成; 数据分析和论文写作由呼闯营完成。

通讯作者: 呼闯营, 副教授, 215004, 江苏省苏州市三香路1055号, 苏州大学附属第二医院消化科. huchuangying@163.com
电话: 0512-67784807 传真: 0512-68284303

收稿日期: 2010-08-06 修回日期: 2010-09-09

接受日期: 2010-09-13 在线出版日期: 2010-11-08

Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones against *Helicobacter pylori*

Chuang-Ying Hu, Xiao-Zhe Chai, Hui-Qin Zhou, Shao-Feng Wang

Chuang-Ying Hu, Xiao-Zhe Chai, Shao-Feng Wang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China

Hui-Qin Zhou, Department of Clinical Microbiology Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Associate Professor Chuang-Ying Hu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, 1055 Sanxiang Road, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China. huchuangying@163.com
Received: 2010-08-06 Revised: 2010-09-09

Accepted: 2010-09-13 Published online: 2010-11-08

Abstract

AIM: To compare the mutant prevention concentrations (MPC) of four fluoroquinolones against fluoroquinolone-susceptible clinical *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) isolates.

METHODS: Sixteen clinical isolates of *H.pylori* were enriched in broth and adjusted to 10^{10} colony-forming units per milliliter. The minimal inhibitory concentration (MIC) and provisional MPC (MPCpr) of moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin were determined using the agar plate dilution method. The 50% MIC (MIC_{50}), 90% MIC (MIC_{90}), and 90% provisional MPC (MPCpr₉₀) for fluoroquinolone-susceptible *H.pylori* isolates were then calculated.

RESULTS: When the breakpoints for fluoroqui-

nolone resistance were defined as >1.0 mg/L, there were 2, 1, 4 and 2 *H.pylori* strains resistant to moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin, respectively. The MIC_{50} of moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin for fluoroquinolone-susceptible *H.pylori* isolates were 0.13, 0.13, 0.25 and 0.50, respectively, while the MIC_{90} were 0.50, 0.50, 1.00 and 0.50 mg/L, respectively. The MPCpr₉₀ of moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin were 8.0, 2.0, 8.0 and 2.0 mg/L, and the ratios of MPCpr₉₀ to MIC_{90} were 16.0, 4.0, 8.0 and 4.0, respectively.

CONCLUSION: The anti-*H.pylori* activity of gatifloxacin and moxifloxacin might be stronger than that of levofloxacin and ciprofloxacin, and the capacity of gatifloxacin and ciprofloxacin restricting the selection of resistant mutants appears to be stronger than that of moxifloxacin and levofloxacin in the treatment of *H.pylori* infection.

Key Words: Fluoroquinolones; *Helicobacter pylori*; Mutant prevention concentration; Minimal inhibitory concentration

Hu CY, Chai XZ, Zhou HQ, Wang SF. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones against *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(31): 3347-3351

摘要

目的: 比较4种氟喹诺酮类药物对幽门螺杆菌(*H.pylori*)的防耐药变异浓度(MPC)。

方法: 肉汤法富集 1×10^{10} CFU/mL的*H.pylori*临床分离菌16株, 采用标准琼脂二倍稀释法测定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的最低抑菌浓度(MIC)、初测MPC(MPCpr), 计算50%和90%菌株的MIC即 MIC_{50} 和 MIC_{90} , 计算90%菌株的MPC即MPCpr₉₀, 计算选择指数(MPCpr₉₀/ MIC_{90})。

结果: 在16株*H.pylori*临床分离菌株中, 莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对*H.pylori*耐药分别为2、1、4和2株。莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星的

■背景资料

幽门螺杆菌对多种抗生素的耐药率逐年增加。在幽门螺杆菌治疗过程中科学选择既有效又可避免产生耐药菌株的同类药物, 对于预防幽门螺杆菌继发性耐药尤为重要。但是目前尚缺少预防幽门螺杆菌耐药的有效指标。

■同行评议者

傅春彬, 主任医师, 吉化集团公司总医院一院消化内科

■创新盘点

本实验建立了幽门螺杆菌防耐药变异浓度的体外检测方法,测定了莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对幽门螺杆菌临床分离菌株的防耐药变异浓度,从耐药角度分析和比较氟喹诺酮类药物限制幽门螺杆菌耐药发生的能力。

*H.pylori*敏感菌株的MIC₅₀分别为0.13、0.13、0.25和0.50 mg/L, MIC₉₀为0.50、0.50、1.00和0.50 mg/L, MPCpr₉₀为8.0、2.0、8.0和2.0 mg/L, 选择指数为16.0、4.0、8.0和4.0。

结论:莫西沙星和加替沙星的抗*H.pylori*活性强于左氧氟沙星和环丙沙星,而加替沙星和环丙沙星限制*H.pylori*耐药突变株选择的能力优于左氧氟沙星和莫西沙星。

关键词:氟喹诺酮药物; 幽门螺杆菌; 防耐药变异浓度; 最低抑菌浓度

呼闯营, 柴晓哲, 周惠琴, 王少峰. 氟喹诺酮类药物对幽门螺杆菌的防耐药变异浓度. 世界华人消化杂志 2010; 18(31): 3347-3351
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3347.asp>

0 引言

我国幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染率居高不下,虽然目前已有经典的抗*H.pylori*三联或四联治疗等多种方案,但*H.pylori*的根除率仍逐年下降,其对抗生素的耐药率却逐年增加^[1],即使是近年来用左氧氟沙星等氟喹诺酮类药物补救治疗*H.pylori*,其耐药率也迅速上升^[2,3]。因此,为了在*H.pylori*治疗过程中预防和减少继发性耐药,科学选择如氟喹诺酮类既要有效又可避免产生耐药菌株的同类药物,显得尤为重要。防耐药变异浓度(mutant prevention concentration, MPC)是指防止第一步或下一步耐药突变株被选择性富集扩增所需的最低抗菌药物浓度,他可作为一个新的指标来反映药物限制耐药突变株选择的能力^[4]。但是由于*H.pylori*培养的微需氧条件、生长较为缓慢等特殊特性,目前尚未见关于抗*H.pylori*药物MPC的相关报道。为此,我们参照有关MPC的研究方法,通过*H.pylori*原代和传代培养,建立*H.pylori*菌株MPC的体外检测方法,测定4种目前临床常用的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16株*H.pylori*临床分离菌的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)和MPC,结合文献报道的药代动力学参数,从耐药角度分析和比较氟喹诺酮类药物限制*H.pylori*耐药发生的能力,为氟喹诺酮类药物治疗*H.pylori*提供科学选择和临床指导。

1 材料和方法

1.1 材料 16例临床*H.pylori*菌株来源于苏州大

学附属第二医院门诊慢性胃炎或胃十二指肠溃疡患者,经患者知情同意、并通过苏州大学附属第二医院伦理委员会的批准后,随机选自原代培养且传代生长良好者;*H.pylori*标准菌株ATCC43504购自上海仁济医院消化研究所。*H.pylori*添加剂SRO147E、Muller-Hinton (MH)肉汤、MH琼脂、哥伦比亚琼脂、2.5 L微需氧产气袋CN0025A、2.5 L密封罐均为英国Oxoid公司产品。抗菌素加替沙星(批号:130518-200402,含量:97.2%)、左氧氟沙星(批号:130455-200604,含量:97.3%)、环丙沙星(批号:130451-200302,含量:84.9%)标准品购自中国药品生物制品检定所。莫西沙星(批号:J20040068,浓度1.6 g/L)为拜耳公司产品、购自苏州大学附属第二医院药剂科。

1.2 方法

1.2.1 *H.pylori*的培养和液体增菌:活检钳取胃窦黏膜,用无菌接种环接种涂布至哥伦比亚血培养基(含有*H.pylori*添加剂)中,置密封罐内,加入微需氧产气袋(其内含有混合气体50 mL/L O₂、100 mL/L CO₂、850 mL/L N₂,湿度≥90%),于37 °C恒温孵育箱中培养3-7 d。细菌生长阳性者传代继续培养,约3 d左右观察传代培养结果,进行菌株鉴定。将存活的菌株接种于MH肉汤,37 °C微需氧、250 r/min震荡培养72 h液体增菌,调整菌液浓度进行MIC和MPC实验。*H.pylori*标准菌株ATCC43504复苏后,传代、增菌同临床菌株。

1.2.2 MIC测定:采用倍比稀释法,含药MH琼脂平板的浓度分别为环丙沙星0.125-64.000 g/L、左氧氟沙星0.03-128.00 g/L、加替沙星0.015-32.000 g/L、莫西沙星0.006-64.000 g/L。采用标准琼脂二倍稀释法,将细菌稀释成1×10⁵ CFU/mL,取3 μL接种于上述含不同药物浓度的琼脂表面,置于37 °C微需氧培养,以96 h时没有菌落生长的最低药物浓度为MIC,计算敏感菌株的MIC₅₀和MIC₉₀。*H.pylori*标准菌株ATCC43504作为质控菌株,参照Zhao等^[5]报道的方法测定MIC₉₀。

1.2.3 MPC测定:按照崔俊昌等^[6]介绍的方法,进行MPC测定。以MIC为基准,倍比递增药物浓度,制备8个浓度梯度的含不同药物浓度的MH琼脂平板用于初测MPC(provisional MPC, MPCpr)检测。将菌液浓度调整为3×10¹⁰ CFU/mL,分别取菌液100 μL均匀涂抹在各个MH琼脂平板上,37 °C微需氧环境下孵育,以120 h没有菌落生长的最低药物浓度为MPCpr。对临床分离菌株,只

表 1 4种氟喹诺酮类药物对*H.pylori*临床分离菌株的MIC和MPC (mg/L)

<i>H.pylori</i> 菌株	莫西沙星		加替沙星		左氧氟沙星		环丙沙星	
	MPC	MIC	MPC	MIC	MPC	MIC	MPC	MIC
No.1	4.0	0.25	1.0	0.25	4.0	0.25	1.0	0.50
No.2	1.0	0.13	0.5	0.13	8.0	0.25	1.0	0.25
No.3	4.0	0.25	2.0	0.50	8.0	0.50	2.0	0.50
No.4	8.0	0.50	0.5	0.13	4.0	0.25	1.0	0.25
No.5	16.0	4.00 ^a	8.0	2.00 ^a	16.0	8.00 ^a	8.0	4.00 ^a
No.6	1.0	0.06	1.0	0.06	8.0	2.00 ^a	2.0	1.00
No.7	4.0	0.13	1.0	0.13	2.0	0.25	1.0	0.25
No.8	8.0	0.25	0.5	0.13	16.0	2.00 ^a	8.0	2.00 ^a
No.9	8.0	0.13	1.0	0.25	8.0	1.00	1.0	0.50
No.10	4.0	0.25	0.5	0.13	2.0	0.13	2.0	0.50
No.11	2.0	0.13	1.0	0.25	2.0	0.25	1.0	0.50
No.12	1.0	0.13	1.0	0.50	8.0	1.00	2.0	0.50
No.13	2.0	0.13	1.0	0.13	2.0	0.25	1.0	0.13
No.14	8.0	2.00 ^a	2.0	0.50	16.0	4.00 ^a	2.0	0.50
No.15	2.0	0.13	0.5	0.13	2.0	0.13	1.0	0.25
No.16	2.0	0.50	2.0	0.25	2.0	0.50	2.0	0.50

^aMIC>1 mg/L定义为耐药菌株。

测MPC_{pr}。对于ATCC25923, 测定MPC_{pr}后, 再以MPC_{pr}为基准, 线性递减(20%)抗菌药物浓度, 不出现菌落生长的最低药物浓度即为MPC。对接近MPC的药物浓度筛选出的菌株再接种于无药平板上, 传代2次后, 再接种于原筛选浓度的抗菌药物平板上, 确保所筛选出的菌株为耐药突变株。

1.2.4 数据处理: 对于临床分离菌株, 计算MIC₅₀、MIC₉₀、MPC_{pr90}以及选择指数MPC_{pr90}/MIC₉₀; 对*H.pylori*标准菌株ATCC43504, 计算MIC₉₉和MPC。

2 结果

2.1 标准琼脂二倍稀释法测定4种氟喹诺酮类药物对16株*H.pylori*临床分离菌株的MIC测定结果参照文献[7]将MIC>1 mg/L定义为耐药, 本实验16株临床菌株中, 莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对*H.pylori*敏感分别为14、15、12和14株, 耐药分别为2、1、4和2株。

2.2 4种氟喹诺酮类药物对*H.pylori*临床菌株的MIC及MPC测定 选择*H.pylori*敏感菌株进行MIC和MPC比较, 从MIC结果看, 莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对*H.pylori*的MIC₅₀分别为0.13、0.13、0.25和0.50 mg/L, MIC₉₀为0.50、0.50、1.00和0.50 mg/L, 提示莫西沙星和加替沙星的抗菌活性强于左氧氟沙星

和环丙沙星; 从MPC结果看, 莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星的MPC_{pr90}为8.0、2.0、8.0和2.0 mg/L, 选择指数(MPC_{pr90}/MIC₉₀)为16.0、4.0、8.0和4.0, 提示加替沙星和环丙沙星限制*H.pylori*耐药突变株选择的能力优于左氧氟沙星和莫西沙星(表1)。

2.3 4种氟喹诺酮类药物对*H.pylori*标准菌株ATCC43504的MIC₉₉和MPC测定 结果同临床菌株类似。莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对*H.pylori*的MIC₉₉分别为0.048、0.018、0.060和0.100 mg/L, MPC分别为2.0、0.3、1.6和1.2 mg/L, 选择指数(MPC_{pr90}/MIC₉₀)为42、16、26和12。

3 讨论

多项研究表明, *H.pylori*继发性耐药与用药史密切相关, 在*H.pylori*治疗过程中, 血药浓度及持续时间与耐药发生相关, 用药或根治失败可增加*H.pylori*对各类抗菌药物耐药的机会^[8,9], 但是目前尚缺少预防*H.pylori*耐药的有效指标。MPC概念在着眼于临床控制感染的同时, 也考虑到药物限制耐药突变株选择的能力^[10,11]。根据MPC理论, 当抗菌药物浓度低于MIC时, 虽然不能杀灭敏感细菌, 也不会导致致病菌耐药; 当药物浓度在MPC以上时, 病原菌必须同时至少发生2次突变才能生长, 而能够同时发生2次耐药性突变的

■应用要点

将防耐药变异浓度理论引入幽门螺杆菌耐药研究, 可能为预防和减少幽门螺杆菌的继发耐药提供指导作用。

■名词解释

防耐药变异浓度: 是指防止第一步或下一步耐药突变株被选择性富集扩增所需的最低抗菌药物浓度, 他可作为一个新的指标来反映药物限制耐药突变株选择的能力。

机率极小, 因此不仅得以清除细菌, 还可阻止或抑制细菌耐药突变株的选择性扩增; 但当抗菌药物浓度在MIC与MPC之间时, 敏感菌株虽被抑制, 但耐药突变株易被筛选出来, 继而富集生长, 导致耐药。MPC与MIC之比又称选择指数, 用于比较药物限制耐药突变株扩增的能力, 指数越小, 抑制耐药变异菌株选择和富集扩增的能力越强^[12,13]。

本实验采用标准琼脂二倍稀释法测定了4种氟喹诺酮类药物对16株*H.pylori*临床分离菌株的MIC, 如参照文献将MIC>1 mg/L定义为耐药, 莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星对*H.pylori*耐药分别为2、1、4和2株, 较苏州大学附属第二医院原报道的药敏纸片法检出的耐药率高^[14], 但由于本实验样本量较少, 统计学不适宜比较。按照多个菌株之间比较统计法, 选择*H.pylori*敏感菌株, 计算50%和90%菌株的MIC即MIC₅₀和MIC₉₀, 计算90%菌株的MPC即MPCpr₉₀, 并以MPCpr₉₀/MIC₉₀为选择指数进行比较。从MIC结果看, 莫西沙星和加替沙星的MIC₅₀和MIC₉₀均低于左氧氟沙星和环丙沙星, 提示莫西沙星和加替沙星的抗菌活性强于左氧氟沙星和环丙沙星; 从MPC结果看, 加替沙星的MPCpr₉₀低于莫西沙星和左氧氟沙星, 提示加替沙星和环丙沙星在同等剂量下限制*H.pylori*耐药突变株选择的能力强于莫西沙星和左氧氟沙星; 从选择指数结果看, 加替沙星和环丙沙星明显小于左氧氟沙星和莫西沙星, 提示使用加替沙星和环丙沙星不易产生耐药, 而左氧氟沙星和莫西沙星则容易筛选出耐药突变株。*H.pylori*标准菌株ATCC43504的MIC和MPC结果与临床菌株一致。

虽然根据MPC和选择指数, 在临床上具有低MPC和低选择指数的加替沙星和环丙沙星较左氧氟沙星和莫西沙星应该更能预防和减少*H.pylori*出现或发生耐药, 但由于氟喹诺酮类药物分子结构的多样性, 体外实验结果需要结合药物体内的药代动力学参数如血药最大浓度(maximum concentration, C_{max})、药时曲线下面积[total areas under the curve, AUC(tot)]和半衰期等综合分析药物临床使用时的防耐药突变能力^[15,16]。文献报道单次口服莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星400、400、500和250 mg, C_{max}分别为4.34 mg/L±1.61 mg/L、3.42 mg/L±0.74 mg/L、6.21 mg/L±1.34 mg/L和1.50 mg/L±0.43 mg/L, AUC(tot)分别为39.3 (g·h)/L±5.35 (g·h)/L、30.0 (g·h)/L±3.80 (g·h)/L、44.8

(g·h)/L±4.40 (g·h)/L和5.75 (g·h)/L±1.25 (g·h)/L^[17,18]。如果给予上述剂量, 莫西沙星、加替沙星、左氧氟沙星和环丙沙星的MIC₉₀均低于C_{max}, 说明这4种药物均对药敏试验敏感的*H.pylori*有抑菌作用。但如果按照上述剂量和方法给药, 莫西沙星和左氧氟沙星的C_{max}则不能达到MPCpr₉₀, 即使莫西沙星抗菌活性较强, 半衰期较长, 仍容易引起部分*H.pylori*菌株得以选择性富集并生长, 继而产生耐药; 口服环丙沙星250 mg, 血C_{max}与MPC接近, 给药期间的大部分时间内血药浓度位于MIC与MPC之间, 容易选择出对环丙沙星耐药的突变株, 因此在*H.pylori*根除治疗时, 如果选择环丙沙星应加大剂量, 但由于环丙沙星AUC(tot)较小, 半衰期又较短, 所以综合起来并不推荐用于*H.pylori*的治疗; 加替沙星不仅MPC较低, 选择指数较小, 而且1次口服加替沙星400 mg, 其C_{max}可达到3.42 mg/L±0.74 mg/L, 明显高于MPC, 且AUC(tot)较大, 半衰期近7 h, 这就意味着每日1次口服加替沙星400 mg, 给药期间血药浓度高于MPC, 因此不仅可以清除敏感菌株, 而且也能有效预防*H.pylori*耐药突变株的产生。

总之, 莫西沙星和加替沙星的抗*H.pylori*活性强于左氧氟沙星和环丙沙星, 而加替沙星和环丙沙星限制*H.pylori*耐药突变株选择的能力优于左氧氟沙星和莫西沙星。结合体内药代动力学参数, 加替沙星不仅可以清除敏感细菌, 而且也能有效防止*H.pylori*产生耐药。

4 参考文献

- 1 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌耐药研究现状. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 517-518
- 2 Hung KH, Sheu BS, Chang WL, Wu HM, Liu CC, Wu JJ. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan. *Helicobacter* 2009; 14: 61-65
- 3 Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 346-349
- 4 Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 681-688
- 5 Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drlica K. Mutant prevention concentration of garenoxacin (BMS-284756) for ciprofloxacin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1023-1027
- 6 崔俊昌, 刘又宁, 王睿, 梁蓓蓓, 郑专杰. 氟喹诺酮类药物对临床分离金黄色葡萄球菌的防耐药变异浓度. 中华医院感染学杂志 2005; 15: 611-614
- 7 Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *J Antimicrob*

- Chemother* 2005; 56: 965-967
- 8 Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, Deforges L, Delchier JC, Megraud F, Soussy CJ, Cambau E. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 389-396
 - 9 Romano M, Iovene MR, Russo MI, Rocco A, Salerno R, Cozzolino D, Pilloni AP, Tufano MA, Vaira D, Nardone G. Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1112-1115
 - 10 Allen GP, Deshpande LM. Determination of the mutant selection window for clindamycin, doxycycline, linezolid, moxifloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 45-49
 - 11 Ferran AA, Kesteman AS, Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3384-3390
 - 12 Hedlin P, Blondeau JM. Comparative minimal inhibitory and mutant prevention drug concentrations of four fluoroquinolones against ocular isolates of *Haemophilus influenzae*. *Eye Contact Lens* 2007; 33: 161-164
 - 13 Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3810-3815
 - 14 王艳, 周惠琴, 唐文. 苏州市胃肠病患者幽门螺旋杆菌耐药分析. *中国公共卫生杂志* 2010; 26: 122-123
 - 15 Firsov AA, Lubenko IY, Smirnova MV, Strukova EN, Zinner SH. Enrichment of fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus*: oscillating ciprofloxacin concentrations simulated at the upper and lower portions of the mutant selection window. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1924-1928
 - 16 Kesteman AS, Ferran AA, Perrin-Guyomard A, Laurentie M, Sanders P, Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Influence of inoculum size and marbofloxacin plasma exposure on the amplification of resistant subpopulations of *Klebsiella pneumoniae* in a rat lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4740-4748
 - 17 Lubasch A, Keller I, Borner K, Koeppe P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2600-2603
 - 18 Cheng D, Xu WR, Liu CX. Relationship of quantitative structure and pharmacokinetics in fluoroquinolone antibacterials. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2496-2503

■同行评价
本文学术性较好, 对临床工作有指导意义。

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology* (*WJG*) (中文刊名《世界胃肠病学杂志》) 影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)