

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20221878

· 论 著 ·

抗菌药物治疗链球菌的蒙特卡洛模拟研究

何 婕¹, 虎淑妍¹, 嵇金如², 应超群², 刘志盈², 喻 玮², 黄 晨³, 肖永红²

(1. 庆阳市人民医院检验科, 甘肃 庆阳 745000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室, 浙江 杭州 310003; 3. 宁波市医疗中心李惠利医院呼吸科, 浙江 宁波 315000)

[摘要] 目的 借助全国血流感染耐药监测联盟(BRICS)平台收集的链球菌属细菌, 评价头孢曲松、左氧氟沙星及莫西沙星给药方案, 以为临床医生合理用药提供依据。方法 采用琼脂稀释法测定头孢曲松、左氧氟沙星及莫西沙星药物敏感情况, 应用蒙特卡洛模拟方法研究三种药物不同给药方案的达标概率和累计反应分数(CFR)。结果 最低抑菌浓度(MIC)检测结果显示, 头孢曲松、左氧氟沙星和莫西沙星对肺炎链球菌的敏感率分别为 82.22%、97.78%、97.78%, 对其他链球菌的敏感率分别为 97.66%、80.14%、81.07%。蒙特卡洛模拟结果显示, 头孢曲松以 1、2 g/24 h 剂量治疗链球菌属细菌感染, 获得的 CFR 均 $\geq 90\%$ 。左氧氟沙星以 750 mg/24 h 剂量治疗其他链球菌感染, 获得的 CFR 为 93%; 左氧氟沙星 500 mg/24 h 剂量治疗链球菌属细菌感染, 获得的 CFR 值 $< 90\%$ 。莫西沙星以 400、800 mg/24 h 剂量给药治疗其他链球菌感染, 获得的 CFR 均 $> 90\%$, 治疗肺炎链球菌感染获得的 CFR 均 $< 90\%$ 。结论 采用头孢曲松、左氧氟沙星和莫西沙星治疗链球菌引起的血流感染时, 头孢曲松对其 MIC 值不同时必须选择不同给药剂量才能进行有效治疗, 左氧氟沙星以 750 mg/24 h 给药疗效明显高于以 500 mg/24 h 给药, 若莫西沙星对链球菌属细菌 MIC 值不在敏感范围内, 则不建议用于其感染的治疗。

[关键词] 血流感染; 链球菌; 头孢曲松; 蒙特卡洛模拟; 药代动力学

[中图分类号] R378.1⁺2 R631⁺.1

Monte Carlo simulation study on antimicrobial agents for the treatment of *Streptococcus*

HE Jie¹, HU Shu-yan¹, JI Jin-ru², YING Chao-qun², LIU Zhi-ying², YU Wei², HUANG Chen³, XIAO Yong-hong² (1. Department of Laboratory Medicine, Qingyang People's Hospital, Qingyang 745000, China; 2. State Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. Department of Respiratory Diseases, Ningbo Medical Center Lihuli Hospital, Ningbo 315000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the administration scheme of ceftriaxone, levofloxacin and moxifloxacin based on *Streptococcus spp.* collected by national blood infection Bacterial Resistant Investigation Collaborative System (BRICS), provide basis for clinicians to use antimicrobial agents rationally. **Methods** Antimicrobial susceptibility of ceftriaxone, levofloxacin and moxifloxacin was determined by agar dilution method, probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) of different administration schemes of three antimicrobial agents was studied with Monte Carlo simulation method. **Results** Minimum inhibitory concentration (MIC) detection result showed that the susceptibility rates of ceftriaxone, levofloxacin and moxifloxacin to *Streptococcus pneumoniae* were 82.22%, 97.78% and 97.78% respectively, to other *Streptococcus* were 97.66%, 80.14% and 81.07% respectively. Monte Carlo simulation result showed that CFR were both $\geq 90\%$ when ceftriaxone was used

[收稿日期] 2021-09-10

[基金项目] 浙江省科学技术厅重点研发计划项目(2021C03068)

[作者简介] 何婕(1988-), 女(汉族), 甘肃省镇原县人, 主管检验师, 主要从事临床微生物及体液形态学检验研究。

[通信作者] 肖永红 E-mail: xiaoyonghong@zju.edu.cn

to treat *Streptococcus spp.* infection at doses of 1 g/24 hour and 2 g/24 hour; CFR was 93% when levofloxacin was used to treat other streptococcal infection at dose of 750 mg/24 hour; CFR was <90% when levofloxacin was used to treat *Streptococcal spp.* infection at dose of 500 mg/24 hour; CFR was both >90% when moxifloxacin was used to treat other streptococcal infection at doses of 400 mg/24 hour and 800 mg/24 hour, CFR was both <90% when moxifloxacin was used to treat *Streptococcus pneumoniae*. **Conclusion** When ceftriaxone, levofloxacin and moxifloxacin are used to treat bloodstream infection caused by *Streptococcus*, different dosage of ceftriaxone should be selected for effective treatment according to different MIC value, therapeutic effect of levofloxacin at 750 mg/24 hours is significantly better than that at 500 mg/24 hours, moxifloxacin is not recommended for the treatment of *Streptococcus spp.* infection if MIC value is not within the susceptible range.

[Key words] bloodstream infection; *Streptococcus*; ceftriaxone; Monte Carlo simulation; pharmacokinetics

链球菌属于一种革兰阳性球菌,广泛存在于自然界、健康人的鼻咽部和动物的粪便中,属于条件致病菌,可引起菌血症、肺炎、中耳炎、骨髓炎等感染^[1-2]。头孢曲松(CRO)、左氧氟沙星(LEV)和莫西沙星(MFX)作为广谱抗菌药物,对大多数革兰阳性菌具有强大的抗菌活性,是临床治疗菌血症等血流感染患者的常用药物^[2]。本研究借助全国血流感染细菌耐药监测联盟(BRICS)提供的 CRO、LEV 和 MFX 对链球菌属细菌的最低抑菌浓度(MIC),采用蒙特卡洛模拟方法评价三种抗菌药物的给药方案,以期为临床医生合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 2018—2019 年 BRICS 平台收集的链球菌属细菌 473 株,其中肺炎链球菌 45 株,其他链球菌 428 株。

1.2 药敏测定 根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准采用琼脂稀释法进行药物敏感性测定^[3]。

1.3 判断标准及给药方案 MIC 测定抗菌药物浓度范围为 0.015~16 μg/mL,其中 ≤0.015 μg/mL 的值均计为 0.015 μg/mL, ≥16 μg/mL 的值均计为 16 μg/mL^[4];CRO、LEV 和 MFX 对链球菌细菌 MIC 分别 ≤1、2、1 μg/mL 时,则判断为敏感。给药方案:CRO 1、2 g/24 h;LEV 500、750 mg/24 h;MFX 400、800 mg/24 h。

1.4 药动学参数 CRO 属于时间依赖性药物,该类药物的抗菌疗效与临床疗效主要与药物和细菌接触时间密切相关,而与浓度升高关系不密切,最佳药代动力学/药效学参数(PK/PD 参数)是体内游离血

药浓度大于病原菌 MIC 的持续给药间隔时间的百分比($\%fT > MIC$)^[5-6];LEV 和 MFX 属于浓度依赖性药物,该类药物对致病菌的杀菌效果取决于峰浓度(C_{max}),而与作用时间关系不密切^[7-8],最佳 PK/PD 参数是 C_{max}/MIC 或 $FAUC_{24}/MIC$ 药时曲线下面积(AUC)。PK 参数用 $\bar{x} \pm s$ 表示^[5]。

1.5 计算公式 $FAUC_{24}/MIC = [fu \times (Dose/CLt)]/MIC$ ^[9]; $\%fT > MIC = Ln[Dose \times fu/(Vd \times MIC)] \times Vd/CLt \times 100/DI$ ^[10]。

Ln 为自然对数,Dose 为每次给药剂量,fu 为游离药物分数,Vd 为表观分布容积,CLt 为每小时总清除率,DI 为给药间隔。

1.6 蒙特卡洛模拟与统计分析 应用由美国 Oracle 公司(<http://www.oracle.com>)研制的水晶球软件 Oracle Crystal Ball11.1.2.400^[11-12]。模拟每种细菌感染 10 000 次不同剂量给药方案,计算时采用的治疗药效学;目标:CRO $\%fT \geq MIC$,LEV $FAUC_{24}/MIC \geq 30$,MFX $FAUC_{24}/MIC \geq 34$ ^[13];给药方案在特定 MIC 值获得的达标概率(PTA),根据公式可计算出菌株群体对目标阈值的期望概率,即累积反应分数(CFR)^[8-9]。

2 结果

2.1 药敏试验结果 敏感试验结果显示,3 种抗菌药物对链球菌属细菌的 MIC 为 0.015~16.0 μg/mL。CRO、LEV、MFX 对 45 株肺炎链球菌的 MIC 值在敏感范围内的分别占 82.22%、97.78%、97.78%;对 428 株其他链球菌的 MIC 值在敏感范围内的分别占 97.66%、80.14%、81.07%。见表 1 和图 1、2。

表 1 三种抗菌药物对链球菌属细菌药敏试验结果[株(%)]

Table 1 Antimicrobial susceptibility testing results of 3 kinds of antimicrobial agents to *Streptococcus spp.* (No. of isolates [%])

MIC 值($\mu\text{g/mL}$)	肺炎链球菌($n = 45$)			其他链球菌($n = 428$)		
	CRO	LEV	MFX	CRO	LEV	MFX
16.0	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.23)	66(15.42)	0(0.00)
8.0	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.47)	10(2.34)	7(1.64)
4.0	4(8.89)	1(2.22)	0(0.00)	5(1.17)	9(2.10)	59(13.79)
2.0	4(8.89)	2(4.45)	1(2.22)	2(0.47)	5(1.17)	15(3.50)
1.0	8(17.78)	9(20.00)	1(2.22)	7(1.63)	77(17.99)	9(2.10)
0.5	8(17.78)	26(57.78)	1(2.22)	11(2.57)	140(32.71)	25(5.84)
0.25	5(11.11)	5(11.1)	14(31.11)	38(8.88)	97(22.67)	87(20.33)
0.125	4(8.89)	1(2.22)	26(57.78)	52(12.15)	20(4.67)	189(44.16)
0.06	9(20.00)	1(2.22)	2(4.45)	239(55.84)	1(0.23)	31(7.24)
0.03	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	54(12.62)	1(0.23)	3(0.70)
0.015	3(6.66)	0(0.00)	0(0.00)	17(3.97)	2(0.47)	3(0.70)

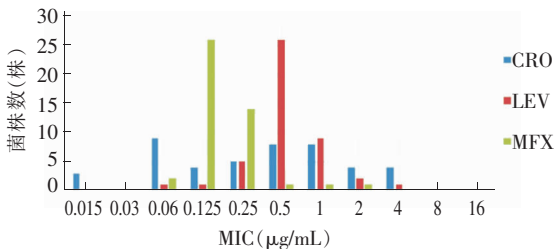


图 1 三种抗菌药物对肺炎链球菌 MIC 值分布图

Figure 1 Distribution of MIC values of 3 kinds of antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*

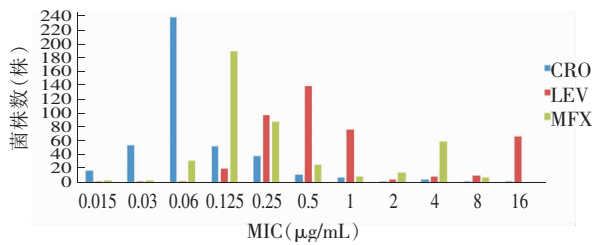


图 2 三种抗菌药物对其他链球菌 MIC 值分布图

Figure 2 Distribution of MIC values of 3 kinds of antimicrobial agents against other *Streptococcus*

的 CFR 为 93%；LEV 以 500 mg/24 h 剂量治疗链球菌属细菌感染，获得的 CFR 值 < 90%。MFx 以 400、800 mg/24 h 剂量给药治疗其他链球菌感染，获得的 CFR 均 > 90%，治疗肺炎链球菌感染获得的 CFR 均 < 90%。

表 2 肺炎链球菌不同 MIC 值不同治疗剂量下模拟的 PTA 结果

Table 2 Simulated PTA results of *Streptococcus pneumoniae* at different MIC values and different therapeutic dosage

MIC 值 ($\mu\text{g/mL}$)	CRO(g/24 h)		LEV(mg/24 h)		MFx(mg/24 h)	
	1	2	500	750	400	800
16.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4.0	0.00	98.84	0.00	0.00	0.00	0.00
2.0	98.71	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.0	100.00	100.00	19.94	99.66	0.00	98.10
0.5	100.00	100.00	100.00	100.00	98.08	100.00
0.25	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.125	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.03	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.015	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

2.2 蒙特卡洛模拟结果 不同菌株不同 MIC 值下，模拟获得的 PTA 值不同，见表 2~4 和图 3~4。蒙特卡洛模拟结果显示，CRO 以 1、2 g/24 h 剂量治疗链球菌属细菌感染，获得的 CFR 均 $\geq 90\%$ 。LEV 以 750 mg/24 h 剂量治疗其他链球菌感染，获得

表 3 其他链球菌不同 MIC 值不同治疗剂量下模拟的 PTA 结果

Table 3 Simulated PTA results of other *Streptococcus* at different MIC values and different therapeutic dosage

MIC 值 ($\mu\text{g/mL}$)	CRO(g/24 h)		LEV(mg/24 h)		MFX(mg/24 h)	
	1	2	500	750	400	800
8.0	0.00	0.00	/	/	/	/
4.0	0.00	99.97	0.00	0.00	0.00	0.00
2.0	99.99	100.00	0.00	2.35	0.00	7.83
1.0	100.00	100.00	67.99	100.00	7.55	100.00
0.5	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.25	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.13	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.06	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.03	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.015	/	/	/	/	100.00	100.00

注：/表示无数据。

表 4 模拟不同给药剂量治疗链球菌属细菌感染的 CFR 结果

Table 4 CFR results when different administration dosage was simulated for treatment of *Streptococcus spp.* infection

给药剂量	CFR(%) [#]	
	肺炎链球菌	其他链球菌
CRO(g/24 h)		
1	94	90
2	95	100
LEV(mg/24 h)		
500	74	87
750	76	93
MFX(mg/24 h)		
400	80	96
800	82	98

注：# 依据蒙特卡洛模拟结果，获得的 CFR 为整数。

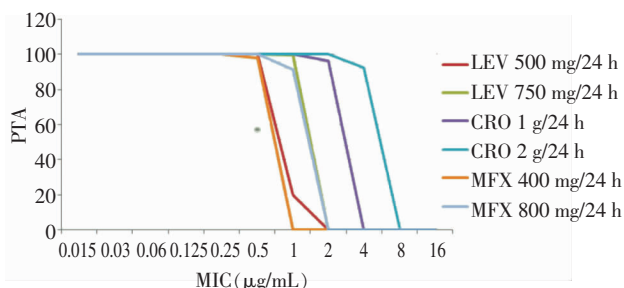


图 3 蒙特卡洛模拟肺炎链球菌的 PTA 结果图

Figure 3 PTA results of Monte Carlo simulation of *Streptococcus pneumoniae*

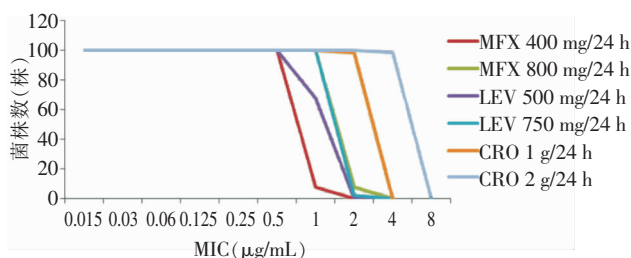


图 4 蒙特卡洛模拟其他链球菌的 PTA 结果图

Figure 4 PTA results of Monte Carlo simulation of other *Streptococcus*

3 讨论

随着抗菌药物的不规范使用，链球菌属细菌耐药菌株也大量出现，耐药性不断增强，通过科学、有效的手段尽早评价细菌感染类型，且选择性应用抗菌药物对临床诊疗具有重要意义^[14]。如果临床抗菌药物应用不当，则患者病死率明显上升；其次患者疾病恢复缓慢，延长不必要的治疗时间，增加患者和医院的双重负担^[15]。本研究采用蒙特卡洛模拟法联合 PK/PD 参数，以及本地区 MIC 值资料，建立最优化的药物治疗方案，从长远来看是一项重要的理论研究成果，也是目前研究的焦点和热点。针对细菌耐药情况不断优化抗菌药物给药方案，可有效清除致病菌，可以很大程度降低患者病死率，节约医疗资源，提高治疗效果，造福整个社会^[1]。

CRO 属于时间依赖性抗生素，后效应持续时间短，半衰期长。杀菌作用依赖于 $\%fT > MIC$ ，预测疗效的主要指标是 $T > MIC$ ^[14]，当 MIC 不降低，给药剂量增加到一定程度杀菌效果不再提高。当 MIC 为 $2 \mu\text{g/mL}$ 时，以 $1 \text{ g}/24 \text{ h}$ 给药， $PTA > 90\%$ ；MIC 为 $4 \mu\text{g/mL}$ 时，以 $2 \text{ g}/24 \text{ h}$ 给药， $PTA > 90\%$ 。

LFV 和 MFX 是浓度依赖性药物，其 $FAUC_{24}/MIC$ 和 C_{max}/MIC 是决定这类药物能否达到最佳杀菌效果以及经验性用药的 PK/PD 参数。一般认为 LFV 和 MFX 的 $FAUC_{24}/MIC \geq 90\%$ ，CFR 值 90% 以上给药方案为最佳给药方案^[15]。研究结果显示 LFV 以 $750 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 、MFX 以 $400 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 和 $800 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 剂量治疗其他链球菌时，获得 $CFR \geq 90\%$ ，可以作为经验治疗选择性用药，MIC 不在敏感范围内不能作为治疗用药。LFV 以 $500 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 、MFX $400 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 和 $800 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 剂量治疗肺炎链球菌获得的 CFR 值均 $< 90\%$ ；两种药物在不同剂量给药方案下，感染菌 MIC 结果不在敏感范围内

时,单剂量给药治疗效果不理想,不建议作为经验性用药的选择,应评价患者的肝肾功能选择联合用药。

本研究结果显示,血流感染分离的链球菌对 CRO、LFV、MFX 的耐药率在 20% 以内。本研究分析的标本来源为血液,链球菌对 CRO 敏感性较高,肺炎链球菌对 MFX 也较敏感。LFV 以 750 mg/24 h 给药疗效优于以 500 mg/24 h 给药。蒙特卡洛模拟方法是基于药物的 PK/PD 参数和细菌 MIC 分布模拟成千上万例虚拟患者用药情况,以预测使用不同治疗方案成功治疗的可能性^[16]。本研究计算了单一 MIC 的达标概率估计值和总目标的 CFR 值,以探索不同模拟剂量方案的经验覆盖的充分性,以确定对病原菌感染治疗成功率最高的适合剂量方案。

本研究局限性在于采用的 MIC 值数据来源于血流感染的菌株,并未区分其他部位感染链球菌属细菌分布情况。随着耐药菌株或不敏感菌株的出现,更应引起关注,有关其他耐药链球菌感染治疗中的给药方案优化尚需进一步研究^[17],药代动力学数据来源于参考群体模拟结果,尚需纳入临床应用更具代表性药动学研究结果的支持。

致谢:本研究数据来源于全国血流感染细菌耐药监测联盟(BRICS)成员单位 2018—2019 年监测数据。特此鸣谢 BRICS 所有成员单位。

[参考文献]

[1] 段晓菲,陈萍,陈岚,等. 2011 年至 2014 年住院传染性疾病预防患者的多重耐药菌感染特点分析[J]. 现代医学, 2016, 44(11): 1612-1615.
Duan XF, Chen P, Chen L, et al. Characteristics of multidrug resistant bacteria infection in hospitalized patients with infectious diseases from 2011 to 2014[J]. Modern Medical Journal, 2016, 44(11): 1612-1615.

[2] 包东武. 临床分离链球菌的耐药性分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(36): 197-198.
Bao DW. Analysis of drug resistance of clinical isolates of *Streptococcus*[J]. China Practical Medical, 2013, 8(36): 197-198.

[3] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 650-653.
Shang H, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedures[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 650-653.

[4] 周静超,刘春生,周丁华,等. 蒙特卡洛模拟评价头孢曲松给药方案[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 614-617.
Zhou JC, Liu CS, Zhou DH, et al. Evaluation of ceftriaxone

administration regimen by Monte Carlo simulation[J]. Hebei Medical Journal, 2016, 38(4): 614-617.

[5] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
Infectious Diseases Professional Committee of China Medical Education Association. Expert consensus on clinical application of pharmacokinetic/pharmacodynamic theory of antibiotics[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(6): 409-446.

[6] 戴微思,李克诚,张青,等. 应用蒙特卡洛模拟评价和优化左氧氟沙星的给药方案[J]. 浙江医学, 2020, 42(16): 1721-1723,1728.
Dai WS, Li KC, Zhang Q, et al. Optimizing dosage regimen of levofloxacin against *Escherichia coli* based on Monte Carlo simulation[J]. Zhejiang Medical Journal, 2020, 42(16): 1721-1723,1728.

[7] Trang M, Dudley MN, Bhavnani SM. Use of Monte Carlo simulation and considerations for PK-PD targets to support antibacterial dose selection[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 36: 107-113.

[8] Chaijamorn W, Charoensareerat T, Srisawat N, et al. Cefepime dosing regimens in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a Monte Carlo simulation study[J]. J Intensive Care, 2018, 6: 61.

[9] 于广华,陈国忠,高瑾乡,等. 亚胺培南和左氧氟沙星治疗方案蒙特卡洛模拟的比较[J]. 计算机与应用化学, 2009, 26(11): 1467-1470.
Yu GH, Chen GZ, Gao CX, et al. Comparison of dosage regimens of imipenem and levofloxacin with Monte Carlo simulation[J]. Computers and Applied Chemistry, 2009, 26(11): 1467-1470.

[10] Jaspattananon A, Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of oral levofloxacin [J]. Clin Ther, 2015, 37(8): e41.

[11] Yu W, Ji JR, Xiao TT, et al. Determining optimal dosing regimen of oral administration of dicloxacillin using Monte Carlo simulation[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 1951-1956.

[12] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6): 498-509.

[13] 许锡荣,许蓝月. 三种喹诺酮类抗生素对泌尿道分离大肠埃希菌最低抑菌浓度的检测及临床评价[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(1): 16-18.
Xu XR, Xu LY. Detection and clinical evaluation of minimum inhibitory concentration of three quinolones on *Escherichia coli* isolated from urinary tract[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2011, 32(1): 16-18.

[14] 陈泳伍,唐丽琴,魏伟. 基于蒙特卡洛模拟评价铜绿假单胞菌致血流及下呼吸道感染时阿米卡星的给药方案[J]. 中国医院

药学杂志, 2020, 40(22): 2357-2361.

Chen YW, Tang LQ, Wei W. Evaluation of therapeutic regimens on amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream and lower respiratory tract infection in patients by Monte Carlo simulation[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(22): 2357-2361.

- [15] 吴干斌, 张军, 周建华, 等. 蒙特卡洛模拟方法优化氟罗沙星临床最佳给药方案[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(6): 470-474.

Wu GB, Zhang J, Zhou JH, et al. A study on the optimization of fleroxacin clinical optimal dosing regimen with Monte Carlo simulation[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2014, 39(6): 470-474.

- [16] 陈亚芳. PK/PD 模型优化重症患者比阿培南抗感染给药方案的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.

Chen YF. Research of anti-infection dosage regimens optimization of biapenem for critical patients based on PK/PD models [D]. Suzhou: Soochow University, 2015.

- [17] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究 2017—2018 年

革兰氏阳性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2494-2507, 2528.

Li Y, Lv Y, Zheng B, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive organisms: results from China antimicrobial resistance surveillance trial program, 2017-2018[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(19): 2494-2507, 2528.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:何婕, 虎淑妍, 嵇金如, 等. 抗菌药物治疗链球菌的蒙特卡洛模拟研究[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(2): 128-133. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20221878.

Cite this article as: HE Jie, HU Shu-yan, JI Jin-ru, et al. Monte Carlo simulation study on antimicrobial agents for the treatment of *Streptococcus*[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(2): 128-133. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20221878.