

关于药物敏感性试验折点的概念

张秀珍

(卫生部北京医院, 北京 100730)

关键词: 药物敏感性试验; 折点制定的依据; 折点的更新

一提到药物敏感性试验折点我们就会想到抑菌圈的大小或最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的值, 但随着感染性疾病诊疗对微生物实验室的依赖, 我们必须更深入地理解折点的概念, 因为只有真正理解折点的概念我们才会发出智慧的药物敏感性报告。下面借助本杂志继续教育栏目谈几个问题: (1) 折点的组成的; (2) MIC 折点与纸片扩散法折点; (3) 折点的局限性与弥补。

1 药物敏感性试验折点的组成

要建立某个药物的敏感性折点, 即能够对感染细菌有效的折点, 需要有 3 种数据组成, 包括微生物的数据 (MIC)、药代动力学与药效学 (PK/PD) 的数据和临床疗效的数据 (病原清除和症状好转或痊愈)^[1]。

药物敏感性试验的目的是帮助医生找到对感染细菌有效的药物, 所以合格的药物敏感性折点是: 当报告敏感时, 提示该药用常规剂量或安全范围内的加大剂量 PK/PD 可达到有效的靶值, 患者的临床症状会好转或消失, 病原清除。

什么是 PK/PD 的靶值? 应该是指当用适当剂量后药物在体内可达到临床有效的值。不同类型的药物 PK/PD 靶值的标志值不同, 同类的药物标志值的数值也不同。如时间依赖性药物 (β -内酰胺类) 靶值的标志值是 $T > MIC$, 即在 2 次用药间隔时间中血药浓度高于感染细菌 MIC 的时间; 浓度依赖性的药物 (如万古霉素, 氟康唑) 是以最高血药浓度 (C_{max}) 和 AUC/MIC (用药后血药浓度高于感染细菌 MIC 的曲线下面积与感染细菌 MIC 的比值) 为靶值的。

万古霉素和氟康唑都是浓度依赖性抗菌药物, 但它们的靶值不同。氟康唑治疗白念珠菌血症时需要 PK/PD 的靶值是 AUC/MIC 比值应达到 50, 当白念珠菌食管炎时要求达到的靶值是 25。当用万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染时需要的靶值是 AUC/MIC 比值达到 400 以上。头孢菌素和碳青霉烯类的抗菌药物都是时间依赖性抗菌药物, 但它们的靶值也是不同的^[2]。见表 1。

表 1 时间依赖性抗菌药物 PK/PD 靶值

抗菌药物	游离药物浓度 $T > MIC$	
	抑菌 (%)	杀菌 (%)
头孢菌素类	35~40	60~70
青霉素类	30	50
碳青霉烯类	20~30	30~40

从理论上而言,当微生物折点居敏感时,临床采用常规剂量或安全范围内的加大剂量可以达到 PK/PD 的靶值,临床应有疗效。当微生物折点居中介时,在加大剂量或药物生理浓缩的部位是有临床疗效的^[2]。

上述的解释提示,微生物折点的成立取决于 PK/PD 折点和临床的有效性,当临床采用微生物折点建立的治疗方案不能达到 PK/PD 折点靶值和预期的临床疗效,该微生物折点就需要被研究。

2 MIC折点与纸片扩散法折点^[3]

在美国临床实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 或欧盟的药物敏感性试验的折点文件中某些药物与细菌组合无纸片扩散法的药物敏感性折点,微生物实验室只能测试 MIC 报告药物敏感性结果,这是为什么?

虽然每种药物的折点不同,但一般而言,当血药浓度高于感染细菌 MIC 5~8 倍或以上常常有临床疗效,当血药浓度高于感染细菌 MIC 2 倍以上或 5 倍以下时只有在加大剂量或生理浓缩的感染部位有临床疗效,当血药浓度低于或等于感染细菌 MIC 时,常常会表现为无效。

在 PK/PD 折点中无论是时间依赖性或浓度依赖性抗菌药物其靶值 ($T > MIC$; AUC/MIC) 均与 MIC 有关系。

既然如此,为什么还有纸片扩散法药物敏感性标准?简单地说,因为有纸片法药物敏感性试验,所以需要纸片法的药物敏感性标准。纸片法药物敏感性试验操作简单,设备要求不高,适合广大微生物实验室开展,所以也是细菌耐药性监测数据量最大的药物敏感性试验方法。

王辉教授在梅里埃大学第 6 次网络培训时解释得非常清晰,当在确定抑菌圈折点时,必须做抑菌圈与 MIC 结果统计学的线性回归,提示有好的相关性,并且要计算纸片法的错误率,尽可能减少极重要误差,即假敏感。见图 1、图 2。

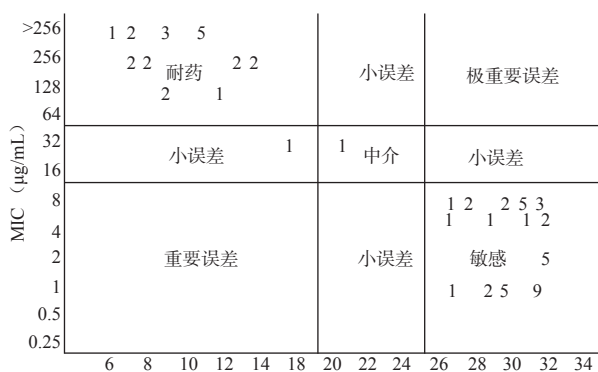


图 1 抑菌圈直径与 MIC 的关系

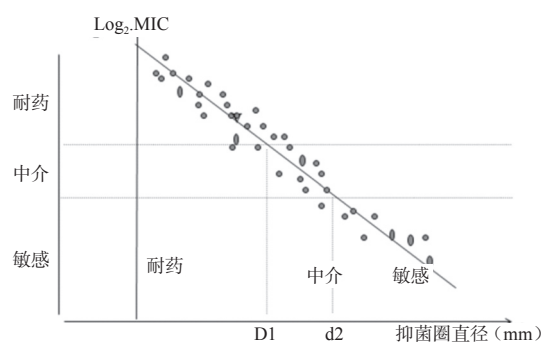


图 2 MIC 与抑菌圈直径的线性关系

当回归分析和错误率计算出现纸片扩散法药物敏感性结果有极重要误差时或 2 种方法不相关时,就不能设立纸片法的药物敏感性折点。因为这会造成医疗风险。

3 药物敏感性折点的局限性^[4]

药物敏感性折点存在着不可克服的局限性，主要体现在以下几个方面：

3.1 药物敏感性折点反应的仅是血液药物浓度与感染细菌MIC值的关系，不能体现所有感染部位药物浓度与感染细菌MIC值的关系。体外药物敏感性结果与体内疗效不完全一致。如头孢哌酮用药1~3 h后胆汁的药物浓度是血药浓度的100倍；伊曲康唑200 mg注射后皮肤和脂肪的浓度是血药浓度的10~17倍，当我们用血液折点判断获得的结果可能是耐药，但临床是有效的。

3.2 药物敏感性折点不能体现药物特殊的PK特点，如研究文献报道头孢克洛体内疗效好于体外，原因是其药物的结构不同、高的免疫指数、好的组织穿透性、高的生物利用度和对酶的稳定性，当药物敏感性结果报告敏感时有效率达97%，而在药物敏感性结果报告耐药时仍有80%的有效率。

3.3 药物敏感性的微生物学折点需要随着细菌耐药性的改变而更改。细菌天然耐药性是不变的，但获得性耐药是不可预测的，是可变的。当药物对临床分离的致病菌的耐药性提高时，药物敏感性试验结果提示敏感，但临床疗效是不理想的。CLSI或其他折点制定机构会根据临床的信息反馈对折点进行修订，一般需要3年的时间。

3.4 药物敏感性折点的制定是基于健康人，与患者特别是危重患者的适用性有差异。危重患者生理功能发生了改变，PK有很大的改变，药物敏感性的折点对其意义有限，用什么剂量合适？有文献报道30%

危重患者血流感染由于采用不完全正确的治疗方案使62%的患者死亡。

为了弥补药物敏感性折点的局限性，临床学家、药理学家及微生物学家利用各种方法来改善，如改变折点来平衡药物敏感性结果与临床疗效的不一致性；自动细菌鉴定和药物敏感性系统建立高级专家软件，根据PK/PD因素修正药物敏感性结果；用MIC药物敏感性方法代替纸片扩散法，有助于帮助临床制定个性化的治疗方案。

总之，药物敏感性试验折点是由微生物学折点、PK/PD折点和临床疗效3个因素组成，折点的合理性和可行性取决于临床疗效，当临床疗效与折点不能相关时微生物学折点就会作修订和研究。

在新的感染形势下，由于病原的改变及耐药性的变迁给临床治疗带来困惑，做好药物敏感性试验，正确解读药物敏感性结果，深入理解药物敏感性试验折点的意义是微生物实验室走向临床的重要步骤。

参考文献

- [1] JEHL F, CHOMARAT M, WEBER M. From antibiogram to prescription[J]. PHILIPPE THEVENOT 2004:29-40.
- [2] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:87-103.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth informational supplement[S]. M100-S24, CLSI, 2014.
- [4] 桑福德. 抗微生物治疗指南 [M]. 42版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003:30-32.