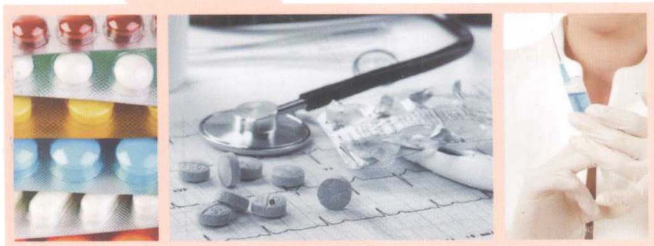


抗感染药物的合理应用

ANG

GANRAN
YAOWUDE
HELI
YINGYONG



孙国栋 王喜彬 宋 玉 王金增 等主编



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

抗感染药物的合理应用

孙国栋 王喜彬 宋 玉 王金增 等主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

抗感染药物的合理应用/孙国栋,王喜彬,宋玉主编. —北京:
中国科学技术出版社,2012.8

ISBN 978-7-5046-6174-6

I. ①抗… II. ①孙… ②王… ③宋… III. ①抗感染药—
用药法 IV. ①R978.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第182848号

策划编辑 郑洪炜

责任编辑 李 剑 张敬一

责任校对 韩 玲

责任印制 王 沛

封面设计 飞鱼文化

出 版 中国科学技术出版社

发 行 科学普及出版社发行部

地 址 北京市海淀区中关村南大街16号

邮 编 100081

发行电话 010-62173865

传 真 010-62179148

投稿电话 010-62176522

网 址 <http://www.cspbooks.com.cn>

开 本 787mm×1092mm 1/16

字 数 800千字

印 张 31

版 次 2012年9月第1版

印 次 2012年9月第1次印刷

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

书 号 ISBN 978-7-5046-6174-6/R·1614

定 价 80.00元

编 委 会

主 编

孙国栋 王喜彬 宋 玉 王金增 许秀龙 马俊起

副主编(按姓氏笔画排序)

王 菲 王鲁奎 王 颖 毕言锋 吕冬梅 吕灵晖
孙 亮 苏晓涛 李晓燕 李 清 张晓蕾 和劲光
周红燕 段崇英 姚 楠 黄桂福

编 委(按姓氏笔画排序)

刘小红 余美双 宋利娟 杜新文 苗祥玉 候梦霞

前 言

感染性疾病是严重危害人类健康的常见病和多发病。抗感染药物的应用涉及临床各科室,正确合理地应用抗感染药物可以提高感染性疾病的治疗水平,减缓细菌耐药的发展。在临床医师们使用的药物中,抗感染药物的品种和数量最多。因此,学习和掌握抗感染药物便成为广大临床医生们关注的热点和难点。本书重点介绍了抗感染药物的敏感试验、临床意义、应用原则、抗菌药物使用强度、DDD值、不同人群和不同感染部位抗感染药物的应用、抗感染药物的细菌耐药性与抗感染药物的合理应用相关知识及合理使用控制。详细地介绍了细菌耐药性的耐药机制、临床上常见的耐药菌,并针对不同病原体感染治疗作了详细说明,对于不同人群,特别是老年、儿童和妊娠哺乳期患者感染的特点,使用抗感染药物的耐药机制、用药选择、用药方案及用药注意事项等做了阐述。为便于医护人员更深入地了解抗感染药物的使用,结合多年临床经验针对不同感染部位使用抗感染药物的应用、发病机制、治疗原则及预防作了总结。

目 录

第一章 抗感染药物概论.....	(1)
第一节 与细菌感染和抗感染药物有关的基本概念.....	(1)
第二节 药物敏感试验及其临床意义.....	(5)
第三节 抗感染药物治疗的新策略	(10)
第二章 抗感染药物的 PK/PD 及其临床意义	(20)
第一节 PK/PD 概述	(20)
第二节 PK/PD 综合预测参数的临床意义	(24)
第三节 抗生素的后效应与临床意义	(28)
第三章 细菌耐药与抗感染药物的合理应用	(32)
第一节 细菌耐药性的产生及种类	(32)
第二节 细菌产生耐药性的机制	(33)
第三节 临床常见耐药菌及治疗对策	(43)
第四章 抗感染药物的合理应用	(48)
第一节 抗菌药物分级管理制度	(48)
第二节 抗感染药物使用基本原则	(51)
第三节 抗感染药物使用中存在问题及合理使用	(56)
第四节 抗感染药物的不良反应	(59)
第五节 抗感染药物的相互作用	(65)
第五章 针对不同病原体抗感染药物的合理应用	(72)
第一节 浅部真菌感染的治疗	(72)
第二节 深部真菌感染的治疗	(77)
第三节 肺炎链球菌感染的治疗	(85)
第四节 军团菌病的治疗	(90)
第五节 厌氧菌感染的治疗	(95)
第六节 肠球菌感染的治疗.....	(101)
第七节 不动杆菌属感染的治疗.....	(106)
第八节 铜绿假单胞菌感染的治疗.....	(110)
第九节 葡萄球菌感染的治疗.....	(115)
第十节 需氧革兰阴性菌感染的治疗.....	(124)
第十一节 布氏杆菌病的治疗.....	(126)

第十二节	衣原体感染的治疗	(128)
第十三节	支原体感染的治疗	(134)
第十四节	孢子菌肺炎的治疗	(136)
第十五节	粪类圆线虫病的治疗	(141)
第十六节	立克次体病的治疗	(144)
第十七节	兔热病的治疗	(147)
第十八节	炭疽的治疗	(150)
第十九节	回归热的治疗	(153)
第二十节	钩端螺旋体病的治疗	(156)
第二十一节	鼠疫的治疗	(159)
第二十二节	特殊病原体抗感染药物的选择	(162)
第六章	针对不同人群抗感染药物的应用	(171)
第一节	老年患者抗感染药物的应用	(171)
第二节	儿童患者抗感染药物的应用	(178)
第三节	妊娠期和哺乳期患者抗感染药物的应用	(199)
第四节	肾功能不全患者抗感染药物的应用	(219)
第五节	肝功能不全者患者抗感染药物的应用	(228)
第六节	免疫功能低下者抗感染药物的应用	(231)
第七节	粒细胞减少症患者抗感染药物的应用	(236)
第七章	针对不同感染部位抗感染药物的应用	(240)
第一节	肺部感染	(240)
第二节	上呼吸道感染	(254)
第三节	泌尿系统感染	(261)
第四节	消化系统感染	(266)
第五节	肠道感染	(272)
第六节	腹腔内感染	(284)
第七节	中枢神经系统感染	(293)
第八节	感染性心内膜炎	(302)
第九节	小儿常见感染	(311)
第十节	眼和眼周感染	(324)
第十一节	皮肤及皮下组织感染	(339)
第十二节	口腔和齿科感染	(350)
第十三节	骨和关节感染	(355)
第十四节	生殖系统感染	(364)
第十五节	性传播疾病	(374)

第十六节 HIV/AIDS 患者	(381)
第十七节 血流感染	(395)
第十八节 脓毒症和脓毒综合征	(405)
第十九节 烧伤感染	(406)
第二十节 恶性肿瘤感染	(409)
第二十一节 莱姆病感染	(418)
第八章 预防性应用抗感染药物	(423)
第一节 感染的预防	(423)
第二节 外科围术期抗感染药物的预防性应用	(425)
第三节 非手术科室抗感染药物的预防性应用	(437)
第四节 预防感染的菌苗	(445)
第九章 抗感染药物与中药	(472)
主要参考文献	(479)
后记	(483)

第一章 抗感染药物概论

第一节 与细菌感染和抗感染药物有关的基本概念

一、专业名词术语

1. 抗生素(antibiotics)

抗生素是由细菌、真菌、放线菌等微生物产生的具有抗病原体或肿瘤细胞的一类物质,如青霉素类和头孢菌素类,也包括丝裂霉素、平阳霉素等抗肿瘤抗生素。

2. 抗菌药物(antibacterial agents)

泛指对病原体或肿瘤细胞具有抑制或杀灭作用的合成或半合成化学物。它包括各种抗生素、新型大环内酯类、磺胺药物、喹诺酮类以及其他化学合成的抗菌药物,如异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因。

3. 抗微生物药物(antimicrobial agents)

抗微生物药物指能够抑制或杀灭细菌、真菌和病毒的各种药物,包括抗生素、合成抗菌药和抗病毒药物。

4. 抗感染药物(anti-infectives)

抗感染药物是指具有杀灭各种病原微生物(包括各种细菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次氏体、真菌、病毒、寄生虫等)或抑制其感染的药物。

5. 化学治疗药物(chemotherapeutic agents)

化学治疗药物指具有抗感染和抗肿瘤作用的各种药物。

6. 抗菌药物的附加损害(collateral damage of antibiotics)

抗菌药物的附加损害指由于抗菌药物治疗引起的细菌生态学损害及不良反应,主要包括选择出耐药菌株(包括多耐药菌株)、造成体内菌群失调和二重感染。可造成附加损害的药物主要包括第3代和第4代头孢菌素、碳青霉烯类抗生素和氟喹诺酮类等广谱抗菌药物。由于附加损害选择出的耐药菌常见为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、产生超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌。

菌、产生 AmpC 酶的阴沟和不动杆菌、多重耐药 (MDR) 的铜绿假单胞菌和高致病性难辨梭状芽孢杆菌等。

二、抗生素的后效应 (PAE) 及其临床意义

(一) 定义

抗生素的后效应 (Postantibiotic Effect, PAE) 是指细菌在接触抗生素后, 虽然抗生素血清浓度降至最低抑菌浓度以下或已消失后, 对微生物的抑制作用依然维持一段时间的效应。它可被看做为病原体接触抗生素后复苏所需要的时间。

(二) 发生机制

发生机制迄今尚未明了。可能的机制包括:

- (1) 抗生素产生的非致死性损伤或药物与靶位持续结合, 造成细菌恢复正常生长变慢;
- (2) 细菌对多形核白细胞 (PMN) 的敏感性发生变化, 从而增强了白细胞对细菌的识别能力, 产生了抗生素与白细胞的协同杀菌作用;
- (3) 菌体形态改变致使细菌正常的生理功能受到影响等。例如, 碳青霉烯类药物的 PAE 较长的原因可能与这类药物可迅速渗入细菌细胞壁, 与其作用靶位青霉素结合蛋白 (PBPs) 结合。由于其对 PBPs 的亲合力较强, 故结合时间较长, 解离较慢; 又因其与 PBPs 共价结合后, 可抑制参与细胞壁黏肽合成的内肽酶和糖苷酶, 破坏细菌细胞壁的合成, 导致细菌形成无壁球状体。这些机制均可造成再合成 PBPs 及使细菌细胞壁恢复完整性所需的时间延长。

(三) 抗生素的体外 PAE 值及影响因素

1. PAE 的检测方法

(1) 基本原理: 将受试菌与一定浓度的抗生素短暂接触后, 清除抗生素, 然后与未经抗生素处理的对照组比较细菌恢复对数生长的时间差。

(2) 计算公式: $PAE = T(\text{实验组细菌恢复对数生长的时间}) - C(\text{对照组细菌恢复对数生长的时间})$ 。

(3) 抗生素的清除方法: 包括反复冲洗法、稀释法、酶灭活法和滤过法等。只要清除彻底, 不同方法之间的差别不大。其中稀释法因较为简便迅速, 故被广泛应用。

(4) 检测细菌生长情况的方法: 包括菌落计数法、生物荧光检测法、光密度法、阻抗法和形态学方法等。以菌落计数法和生物荧光检测法较为常见。

碳青霉烯类抗生素的体外 PAE 值见表 1.1 和表 1.2。

表 1.1 碳青霉烯类抗生素的体外 PAE 值

不同菌种 PAE 值(h)	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌	大肠杆菌	铜绿假单胞菌
药物名称				
亚胺培南	0.32 ~ 1.8	0.11	0.62	1.0 ~ 1.8
美罗培南	0.7 ~ 1.7	未检出	0.8 ~ 2.3	0.8 ~ 2.0
帕尼培南	1.3	0.25	0.99	1.65

2. 影响体外 PAE 值的因素

(1) 抗生素的浓度。随着抗生素药物浓度的增加, PAE 有逐渐延长的趋势, 如表 1.2 所示。碳青霉烯类抗生素的浓度为 4 倍最低抑菌浓度 (MIC), PAE 有明显的延长, 但是过高的药物浓度 (例如美罗培南药物浓度 $>75\text{mg/L}$ 时) 并不能使 PAE 继续延长。

表 1.2 亚胺培南与帕尼培南在不同倍数 MIC 时的 PAE

细菌名称	药物浓度 (MIC 倍数)	亚胺培南	帕尼培南
金黄色葡萄球菌	0.5	0.15	0.40
	1	0.32	1.30
	2	0.61	2.06
	4	1.42	2.18
粪肠球菌	0.5	0.05	0.08
	1	0.11	0.25
	2	0.55	1.28
	4	1.44	1.69
大肠埃希菌	0.5	0.19	0.49
	1	0.62	0.99
	2	1.07	1.76
	4	1.72	2.58
铜绿假单胞菌	0.5	0.85	0.72
	1	1.58	1.65
	2	1.87	2.26
	4	2.09	2.67

(2) 细菌与抗生素接触的时间: 一般来说, 接触时间越长, PAE 也越长。但过长时间的接触并不能进一步地延长 PAE。例如, 最近有研究结果显示, 如亚胺培南与大肠杆菌分别接触 1h 和 2h 时, 后者的 PAE 值明显长于前者 ($P < 0.01$), 但在接触 2 ~ 5h 期间的 PAE 值之间无显著性差异 ($P > 0.05$)。据此建议在体外测定碳青霉烯类抗生素时采用与受试细菌接触 2h 后再清除抗生素的方法。

(3) 受试菌株: 如果受试菌株为耐药菌株或变异菌株, 测得的 PAE 值将明显短于用正常

菌株测得的 PAE 值。

(4)联合用药:有时可使 PAE 值延长。例如 Gerceker A. A. 等人比较了亚胺培南和阿米卡星单独应用和联合应用时的体外 PAE 值,发现这两种抗生素联合应用时的 PAE 比它们单独应用时的 PAE 明显延长。例如亚胺培南和阿米卡星单独应用时,对铜绿假单胞菌的 PAE 分别为 0.75 ~ 1.55h 和 0.65 ~ 2h,而两种药物联合应用时,PAE 延长至 1.6 ~ 2.65h。据此建议对严重的铜绿假单胞菌感染可联合应用这两种抗生素,以增大给药间隔时间,达到减少不良反应、增强抗菌疗效的目的。

(5)其他因素:包括细菌接种物的大小、培养基的种类、pH、温度及检测方法等。

3. 抗生素的体内 PAE 值及影响因素

PAE 的体内研究资料明显少于体外研究资料,这与体内 PAE 的检测所受影响因素更多有关。

(1)体内 PAE 的研究方法:首先建立动物的细菌感染模型,然后给予抗生素治疗。治疗中及治疗后定时采集感染部位的组织或体液进行抗生素浓度测定及菌落计数,再用公式计算 PAE 值: $PAE = T(\text{实验组 cfu 增长 1Lg 的时间}) - C(\text{对照组 cfu 增长 1Lg 的时间}) - M(\text{组织或体液抗生素浓度高于 MIC 的时间})$ 。

(2)动物感染模型,常用的有 6 种:①大鼠及兔的心内膜炎模型;②家兔脑膜炎模型;③家兔感染组织支架模型;④中性粒细胞减少的小鼠股部感染模型;⑤豚鼠肺感染模型;⑥小鼠股部感染模型。其中中性粒细胞减少的小鼠股部感染模型因具有快捷、省力的优点而被广泛应用。

4. 影响体内 PAE 的因素

除了上述影响体外 PAE 的因素外,体内 PAE 尚受下列因素的影响。

(1)实验动物:除了不同种实验动物所获得的 PAE 值不同外,同一种动物的病理生理状况、免疫功能状态等对 PAE 的测定值也有影响。例如肾功能障碍的动物 PAE 比肾功能正常动物的 PAE 高。

(2)产酶菌株:可削弱白细胞对细菌的识别能力及杀菌作用,而使 PAE 减低。

(3)药物在体内的过程:抗生素在体内的分布、代谢、排泄的不同,使之与细菌接触的浓度和时间不同,从而影响 PAE 测定值。例如高蛋白结合率的抗生素在体内的 PAE 往往较小。

5. 体内外 PAE 的相关性

从理论上说,由于机体本身有防御机制,加上抗生素在体内有促白细胞效应等作用,体内 PAE 应比体外 PAE 长。

6. PAE 的临床意义

(1)设计给药方案:PAE 的发现提示抗生素在血清和组织内浓度低于 MIC 时,仍能抑制

细菌的生长,使药物的有效性得以延续。这为设计更加合理、有效的给药方案提供了理论依据。合理的给药间隔时间应稍长于该抗生素血药浓度超过 MIC 的时间再加上 PAE 的时间。例如,氨基糖苷类虽然半衰期不长,但不必像 β -内酰胺类抗生素那样每日数次给药,可以每日 2 次给药,甚至每日 1 次给药,这不仅可提高组织内药物的浓度,提高临床疗效,还可减少毒性反应。又如碳青霉烯类抗生素的 PAE 呈现明显的浓度依赖性,在 4 倍 MIC 时,PAE 有明显的延长,但当血药浓度过高时 PAE 不再延长。提示可在一定范围内增加药物浓度,以增强抗菌活性、延长 PAE,取得更好的抗菌效果。

(2)联合用药的评价:对于临床上严重的难治性感染常需联合应用抗生素。除了用药物敏感实验来评价这种联合用药的合理性,也可采用联合的 PAE 测定法来加以评价。如果这两种抗生素联合应用后 PAE 呈协同或相加作用,提示这种联合是合理的,而且原则上应酌情减少药物的剂量或延长给药间隔时间。

(3)首次接触效应(first-exposure effect):例如氨基糖苷类抗生素在初次接触细菌时有强大的抗菌效应,但再度接触时或连续与细菌接触时,并不明显增加或再次出现这种明显的抗菌效应,需要间隔相当的时间后才能再起作用。这一理论也支持氨基糖苷类每日给药 1~2 次的方案。

抗菌药物使用强度计算及 DDD 值相关概念:

(1)抗菌药物使用强度:是指每 100 人每天中消耗抗菌药物的 DDD 数。

(2)收治患者人天数:指在同一抽样时间段内出院患者总数与同期患者平均住院天数的乘积。

(3)DDD 值:按照 WHO 推荐的药物限定日剂量(defined dallydoses,DDD)计算,同一通用名的药物剂型不同,DDD 值也不同。

(4)某个抗菌药物的 DDD 数=该抗菌药物消耗量(克)/DDD 值。

(5)抗菌药物累计 DDD 数=所有抗菌药物 DDD 数的相加总和。

(6)限定日剂量 DDD 值:以成人每日常用药物剂量作为标准剂量,将不同药物的消耗量换算为统一标准单位,提供了一种与药物价格和配方无关的测量单位。

$$\text{抗菌药物使用强度} = \frac{\text{抗菌药物消耗量(累计 DDD 数)}}{\text{同期收治患者人天数}} \times 100$$

如计算某医院抗菌药物使用强度,它的抗菌药物消耗量(累计 DDD 数)即为该医院住院患者消耗的所有抗菌药物 DDDs 相加;计算某科室抗菌药物使用强度,它的抗菌药物消耗量(累计 DDD 数)为该科室消耗的所有抗菌药物 DDDs 相加。

(孙国栋 王喜彬)

第二节 药物敏感试验及其临床意义

药物敏感试验简称药敏试验(或耐药试验),旨在了解病原微生物对各种抗生素的敏感

(或耐受)程度,以指导临床合理选用抗生素药物。

一种抗生素如果以很小的剂量便可抑制、杀灭致病菌,则称该种致病菌对该抗生素“敏感”。反之,则称为“不敏感”或“耐药”。为了解致病菌对哪种抗菌素敏感,以便合理用药,减少盲目性,往往应进行药敏试验。其大致方法是:从病人的感染部位采取含致病菌的标本,接种在适当的培养基上,于一定条件下培养;同时将分别沾有一定量各种抗生素的纸片贴在培养基表面(或用不锈钢圈,内放定量抗生素溶液),培养一定时间后观察结果。由于致病菌对各种抗生素的敏感程度不同,在药物纸片周围便出现不同大小的抑制病菌生长而形成的“空圈”,称为抑菌圈。抑菌圈大小与致病菌对各种抗生素的敏感程度呈正比关系。于是可以根据试验结果有针对性地选用抗生素。近年已有自动化的药敏试验仪器问世,使试验更加迅速、准确。目前由于滥用抗生素,致使抗药菌增加,甚至因长期大量使用广谱抗生素,杀伤体内正常微生物,失去微生物的相互制约作用,从而使一些少见的或一般情况下的非致病菌大量繁殖,引起所谓“二次感染”的情况屡有发生,给治疗造成人为的困难。因此,提倡使用药敏试验,坚持合理用药十分重要。

一、测定指标

- (1) MIC(最低抑菌浓度):抑制细菌生长所需抗感染药物的最低浓度。
- (2) MIC₅₀:使 50% 的菌株生长受到抑制所需抗感染药物的最低浓度。
- (3) MIC₉₀:使 90% 的菌株生长受到抑制所需抗感染药物的最低浓度。
- (4) MTC(最低中毒浓度):使机体中毒所需抗感染药物的最低浓度。
- (5) MBC(最低杀菌浓度):使细菌被杀灭所需抗感染药物的最低浓度。
- (6) 抑菌率:指在临界浓度时,某种抗感染药物抑制受试细菌的百分率,常被用于临床流行病学和细菌耐药性的调查。

二、常用测定方法

1. 稀释法

以一定的抗菌药物与含有被实验菌株的培养基进行一系列不同倍数的稀释(通常为双倍稀释),经培养后观察其最低抑菌浓度。根据操作方法的不同,又可分为下列几种。

- (1) 琼脂稀释法:以琼脂平皿代替肉汤试管进行实验,过夜培养后,以无菌落生长的平皿中所含最低药物浓度为最低抑菌浓度。
- (2) 微量稀释法:用微量板进行上述操作的实验。
- (3) 试管稀释法:用肉汤培养基进行实验,然后用肉眼观察试管肉汤浊度判定结果者。

2. E 测定法(Epsilonometer test, E test)

系在琼脂扩散法的基础上改良而成。将抗菌药物放置于 5mm × 50mm 的不透明薄型塑

料带上,其浓度按 $\log_2$ 梯度递减,共含 15 个不同稀释度的抗菌药物。塑料带的反面是相应的药物浓度标记($256\mu\text{g/mL}$ 、 $128\mu\text{g/mL}$ ……)。将含药塑料带代替抗生素纸片,其余的操作步骤均与扩散法相同。每个直径 9cm 的琼脂平皿内可放含药塑料带 1~2 条,直径为 14~15cm 的平皿可放 4~6 条。过夜培养后在塑料带周围形成一抑菌圈,其边缘与塑料带交叉处的药物浓度标记即该药对该细菌的最低抑菌浓度(MIC)。

3. 扩散法

又称为纸片法。将浸有抗菌药物的纸片贴在涂有细菌的琼脂平板上。抗菌药物在琼脂内向四周扩散,其浓度呈梯度递减,因此在纸片周围一定距离内的细菌生长受到抑制,过夜培养后形成的抑菌圈,其直径大小与药物浓度的对数呈线性关系。

用稀释法和扩散法同时测试一定数量的菌株,可以得到一条代表这种关系的回归线。从实验中抑菌圈的大小,可以推知该药的最低抑制浓度。

本法与琼脂稀释法、微量稀释法和琼脂扩散法等测定结果的符合率均在 95% 以上。本法可用于对营养的要求高、生长缓慢或需要特殊培养条件的病原菌(如流感嗜血杆菌、肺炎球菌、淋球菌、空肠弯曲菌和厌氧菌)的药物敏感实验。价格高是其主要缺点。

4. 自动化药敏测定仪

如 Micro Scan(Auto Scan)、ATB 系统、Vitek 系统。基本原理是利用光学测量法测定抗菌药物对细菌的作用,即透光量与菌液浓度成反比。

5. 特殊的药敏实验

如厌氧菌药敏、真菌药敏、结核杆菌药敏等实验。

三、影响因素

1. 培养基

应根据试验菌的营养需要进行配制。倾注平板时,厚度要合适(5~6mm),不可太薄,一般 90mm 直径的培养皿,倾注培养基 18~20mL 为宜。培养基内应尽量避免有抗菌药物的拮抗物质,如钙、镁离子能减低氨基糖苷类的抗菌活性,胸腺嘧啶核苷和对氨苯甲酸(PABA)能拮抗磺胺药和 TMP 的活性。

2. 细菌接种量

细菌接种量应恒定,如太多,抑菌圈变小,能产酶的菌株更可破坏药物的抗菌活性。

3. 药物浓度

药物的浓度和总量直接影响抑菌试验的结果,需精确配制。商品药应严格按照其推荐治疗量配制。

4. 培养时间

一般培养温度为 37℃,培养时间为 8~18h。有些抗菌药扩散慢如多粘菌素,可将已放好抗菌药的平板培养基,先置 4℃ 冰箱内 2~4h,使抗菌药预扩散,然后再放在 37℃ 温箱中培养,可以推迟细菌的生长,而得到较大的抑菌圈。

5. 质控菌

在药敏实验中应同时以标准敏感菌株——质控菌作为对照,以保证实验结果的可靠。

6. MRSA

凡是药敏实验结果显示金黄色葡萄球菌对甲氧西林或苯唑西林耐药者,应认为该菌株对所有的青霉素和头孢菌素均耐药(包括 β -内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂在内)。即使有时体外药敏实验显示 MRSA 对某些头孢菌素敏感,但其治疗结果仍然无效。

四、判断标准及临床意义

1. 根据 NCCLS 规定的药敏结果判定判断标准

通常分为 3 级,其临床意义如下。

(1) 高度敏感:常规用药时平均血药浓度超过细菌 MIC 的 5 倍以上。

(2) 中度敏感:常规用药时平均血药浓度相当于或略高于细菌的 MIC。

(3) 耐药:药物对细菌的药敏浓度高于该药物在血液或体液中所能达到的浓度,或细菌能产生灭活抗菌药物的酶。

2. 治疗指数(MIC/MBC)

MIC/MBC ≥ 8 为抑菌剂;MIC/MBC < 8 为杀菌剂。

3. 治疗比例

血药浓度/最低抑菌或杀菌浓度(MIC 或 MBC)。

4. 有效血药浓度的持续时间(Time above MIC, T > MIC)

是指高于 MIC 的血药浓度所持续的时间。目前不少学者认为,该指标是预测某些抗生素(如 β 内酰胺类、多数大环内酯类及 SMZ/TMP 等)抗菌效果的一个重要的药物动力学参数。一般说来,当某种抗生素的 T > MIC 接近或大于给药间期的 40% 时,提示可获得较好抗菌疗效。某些药物如安美汀的 T > MIC 达到给药间期的 30% 时即具有杀菌作用。

例如有人报告,头孢菌素类药物中的头孢甲肟(倍司特克)治疗革兰阴性杆菌感染时,如果血药浓度持续 > MIC,其细菌清除率可高达 94.4%,但如果血药浓度仅部分时间 > MIC,其细菌清除率仅为 12.5%。

五、联合药敏试验

1. 可能的结果

对于需同时使用两种以上抗菌药物的患者,应进行体外联合药敏试验,可能出现以下试验结果。

- (1) 协同作用:两种抗菌药物联合使用药效大于同样浓度的两种药物抗菌作用的总和。
- (2) 无关作用:联合用药后药物的活性与单独一种抗菌药物作用相同。
- (3) 累加作用:两种药物联合使用后,其活性等于两种药物抗菌作用的总和。
- (4) 拮抗作用:两种药物联合使用后的抗菌活性小于单独一种药物的抗菌作用。

2. 结果判断的依据

以部分抑菌浓度指数(Fractional Inhibitory Concentration Index, FIC)作为联合药敏试验结果的判断依据。

FIC 指数 = 甲药联合给药时的 MIC + 乙药联合给药时的 MIC; FIC 指数 = 甲药单独给药时的 MIC + 乙药单独给药时的 MIC;

FIC 指数 ≤ 0.5 , 协同作用;

FIC 指数 $> 0.5 \sim 1$, 相加作用;

FIC 指数 $> 1 \sim 2$, 无关作用;

FIC 指数 > 2 , 拮抗作用。

六、药敏试验的临床价值

药物敏感试验后,应选择高敏药物进行治疗,也可选用两种药物协助使用,以防产生耐药菌株。在选择高敏药物时应考虑药物的吸收途径,因为药敏试验是药液直接和细菌接触,而在给禽用药的时候,必须通过机体的吸收才能使药物达到一定的效果,所以在给禽用药时,高敏药物一定要配合适宜的给药方法,这样才会达到好的治疗效果。

七、药敏试验与临床药效不符的原因

- (1) 与临床是否正确地获得合格的标本至为相关,所以应规范标本的取材、送检及减少送检污染的标本(如痰、咽拭子)。
- (2) 可能出现真菌等二重感染。
- (3) CLSI 药敏标准制定中的局限性。
- (4) 细菌感染的诊断是否正确。