

(上接第16版)

抗菌药主要效应动力学 (PD) 参数

① 最低抑菌浓度 (MIC)：是抗菌药物对病原菌抗菌活性的主要定量参数，指在体外培养基中可抑制细菌生长所需的药物最低浓度。常用的测定方法有：琼脂平板稀释法、微量 / 常量肉汤稀释法、E-test 试验等。

② 最低杀菌浓度 (MBC)：指能杀死 99.9% 病原菌所需的最低药物浓度。

③ 防耐药突变浓度 (MPC)：指防止耐药突变菌株被选择性富集扩增，所需的最低抗菌药物浓度。药物浓度 $\geq$ MPC 时，同时抑制了敏感菌株和单次耐药突变菌株的生长，此时病原菌必须同时发生两次或更多次耐药突变才能继续生长。

④ 耐药突变选择窗 (MSW)：指抗菌药物防止细菌选择第一步耐药突变最低浓度 (MPC) 与最低抑菌浓度 (MIC) 之间的浓度范围 (图3)，在此范围内，耐药突变菌株有可能更易被选择性富集，从而导致细菌耐药。

⑤ 抗菌药后效应 (PAE)：指抗菌药物与细菌短暂接触，当药物清除后，细菌生长仍持续受抑制的效应。具体测定方法是检测细菌短暂暴露于抗菌药，在清除所有抗菌药后，细菌数量增加 10 倍所需的时间差。PAE 反映抗菌药物作用后细菌恢复再生长延迟相的长短，亦反映抗菌药作用于细菌后的持续抑制作用，故又称持续效应。PAE 的概念于 1940 年首次提出，当时仅用于青霉素的药效研究，至 1970 年才将此参数应用于其他抗菌药。对于 G+ 球菌，所有抗菌药物都有一定的 PAE；对于 G- 菌，干扰蛋白和核酸合成的抗菌药都有较长的 PAE。这些药物包括

氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类、大环内酯类、氯霉素类、利福平等。短 PAE 或无 PAE 见于多数 β 内酰胺类对 G- 菌，但碳青霉烯类对 G- 菌仍有较长的 PAE。

⑥ 抗菌素后白细胞活性增强效应 (PALE)：指在体内抗菌药物作用后，白细胞吞噬活性或胞内杀菌作用明显增强，表现为体内 PAE 延长。如氨基糖苷类和喹诺酮类在白细胞存在时，通常其 PAE 可延长 1 倍；但白细胞对 PAE 时间短的抗菌药物，如 β 内酰胺类未见有明显的增强效果。

⑦ 亚抑菌浓度 (Sub-MIC) 效应：细菌直接暴露于低于 MIC 的抗菌药物浓度下时，细菌生长仍可受到抑制的效应。

⑧ 杀菌曲线：将不同浓度 (如 1/2, 1, 2, 4 MIC...64 MIC) 的抗菌药物加入菌液中，于不同时间取菌液混合物作菌落计数，以纵坐标为菌落计数对数，横坐标为时间，绘制出的时间—细菌浓度曲线，称为杀菌曲线 (图4)。

⑨ 异质性耐药：是细菌耐药的一种特殊类型，指在体外的常规药敏试验中，细菌表现为敏感，即菌群中大部分亚群属于敏感，但也有一小部分亚群属于耐药，极少数的亚群甚至出现高水平耐药，这部分耐药亚群可导致抗菌药物失效的现象 (图5)。

抗菌药 PK/PD 参数

抗菌药物 PK/PD 理论指将抗菌药物的 PK 和 PD 结合起来，研究不同 PK/PD 参数与抗菌活性和疗效相关性的理论。依据不同抗菌药物 PK/PD 参数，即抗菌药物的血药浓度或作用时间与抗菌作用的相关性，抗菌药物大致可分为浓度依赖性、时间依赖性、时间依赖性且抗菌活性持续时间 (PAE) 较长者三大类 (表1)。

浓度依赖性抗菌药物指抗菌药物的抗菌效应主要取决于其血药浓度高于 MIC 的倍数，即药物峰值浓度越高，其对致病菌作用越强，作用速度也就越快。

时间依赖性抗菌药物指药物的抗菌

效应主要取决于药物与细菌接触时间，一般当其血药浓度为 4~5 倍 MIC 时，其杀菌效应便达到了饱和状态，即使继续增加血药浓度，其杀菌效应也不会明显增加。

对于 PAE 短或无时间依赖性抗菌药物，一旦除去药物的作用，细菌会很快复苏生长，因此，其疗效不在于药物浓度的增高，而在于药物浓度在 MIC 以上时细菌的暴露时间；对于 PAE 长的时间依赖性抗菌药物，即使在低于 MIC 的浓度下，复苏仍较慢，其主要 PK/PD 参数是 24 h 药时曲线下的面积与 MIC 的比值 (AUC_{0-24h}/MIC)。

菌感染的疗效 (细菌量变化) 仅与 $\%T > MIC$ 密切相关，提示头孢噻肟为时间依赖性抗菌药。

图8为左氧氟沙星治疗肺炎链球菌小鼠感染时的疗效 (细菌量变化) 与不同 PK/PD 参数的相关性，仅 AUC/MIC 和 C_{max}/MIC 与细菌量变化有相关性，说明喹诺酮类为浓度依赖性抗菌药。

表1 常用抗菌药物的 PK/PD 特点

分类	疗效预测相关 PK/PD 参数	代表抗菌药物
浓度依赖性	C_{max}/MIC 或 AUC_{0-24h}/MIC	氨基糖苷类、喹诺酮类、粘菌素类、硝基咪唑类、两性霉素 B、棘白菌素类等
时间依赖性 且 PAE 短	$\%T > MIC$	青霉素类、头孢菌素类、氨基南、林可霉素类、大环内酯类中的红霉素、5- 氟胞嘧啶等
时间依赖性 且 PAE 较长	AUC_{0-24h}/MIC 或 $\%T > MIC$	糖肽类、碳青霉烯类、四环素类及替加环素、大环内酯类中的阿奇霉素、恶唑烷酮类、唑类抗真菌药等

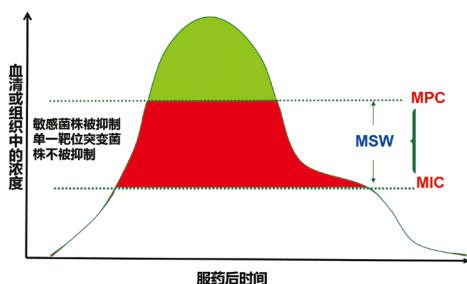


图3 耐药突变选择窗示意图

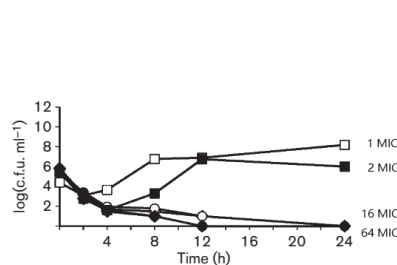


图4 时间杀菌曲线示意图

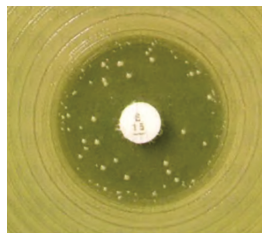


图5 纸片扩散法测定金黄色葡萄球菌对红霉素的体外药敏，抑菌圈内仍有菌落生长，表明存在异质性耐药

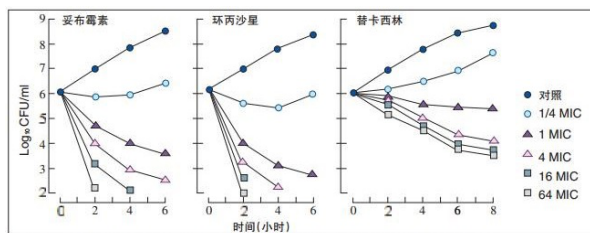


图6 不同浓度妥布霉素、环丙沙星和替卡西林对铜绿假单胞菌的杀菌曲线

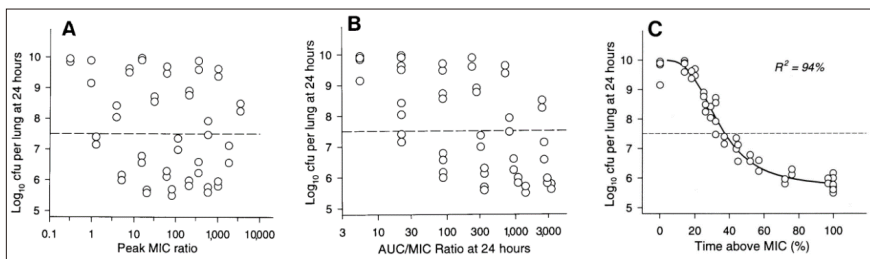


图7 PK/PD 参数与疗效 (小鼠肺中细菌量) 的关系。纵坐标为治疗 24 h 后小鼠肺中细菌数的对数，横坐标分别为 C_{max}/MIC (A)、 AUC_{0-24h}/MIC (B)、 $\%T > MIC$ (C)。

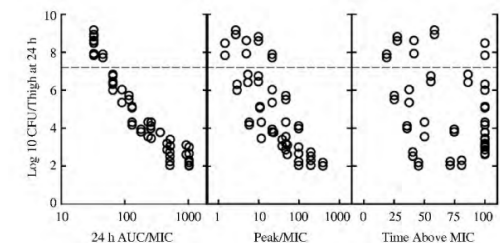


图8 左氧氟沙星不同 PK/PD 参数与疗效的关系

抗菌药的 PK/PD 折点

虽然抗菌药物可以分为浓度依赖性和时间依赖性，但并不意味着浓度越高或 $\%T > MIC$ 时间越长疗效就越好。在达到一定折点值 (靶值) 后，疗效已接近最大化。

图9为青霉素 (○) 和头孢菌素 (▲) 治疗肺炎链球菌感染模型，展示 5 d 后的死亡率与 $\%T > MIC$ 的关系，当青霉素的 $\%T > MIC$ 为 40%

给药间隔时，死亡率已降至很低；进一步增加 $\%T > MIC$ 值，已不能进一步提高疗效，故可将 $\%T > MIC$ 为 40% 作为青霉素治疗肺炎链球菌感染的临床有效参数，这个最小效应的 $\%T > MIC$ 值也被称作最小有效时间 (MET)。

图10为喹诺酮类治疗 G+ 和 G- 菌感染的动物模型研究，当

AUC_{0-24h}/MIC 值 < 30 时，动物死亡率 $> 50\%$ ，当 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 100$ 时，则动物无一死亡。

常用抗菌药物的 PK/PD 折点见表2。应当指出的是，对于不同种细菌感染，同一药物的 PK/PD 折点可能会不同，如同一种时间依赖药物对肺炎链球菌可能只需较短的 $\%T > MIC$ ，而对铜绿假单胞菌则需更长。

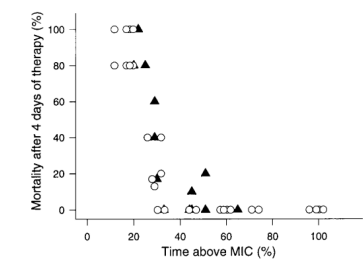


图9 青霉素和头孢菌素不同 $\%T > MIC$ 值与疗效的关系。

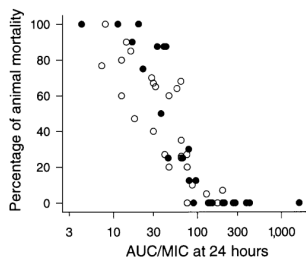


图10 喹诺酮类不同 AUC_{0-24h}/MIC 值与疗效 (死亡率) 的关系

(下转第18版)