文章编号:1001-764X(2013)10-726-02

· 专家论坛 ·

分析细菌耐药表型的专家系统刍议

王卫萍,邵海枫(南京军区南京总医院解放军临床检验医学研究所,南京 210002)

摘要:在抗菌药物滥用的背景下,细菌的耐药机制越来越复杂。面对如此庞大的信息库,即使是知识比较全面的技术专家也很难在短时间内根据耐药表型对耐药机制作出准确的判断。计算机软件系统为处理庞大繁杂立体化的数据提供了最有用的平台。目前的专家系统有条例式和表型符合式两种。条例式专家系统是根据药敏折点所划分的敏感、中介和耐药结论,对检测结果是否准确和涉及的耐药机制进行推断;表型符合式专家系统是将分离菌所测得的最低抑菌浓度(MIC)值,与系统数据库中不同组合机制的 MIC 值概率进行比较,找出最可能的耐药机制和表型。理解和掌握专家系统的应用,可更合理和更准确地发出药敏报告。

关键词:细菌耐药;专家系统

中图分类号:R446.5　　**文献标志码**:A

随着抗菌药物越来越多地进入临床,滥用抗菌药物导致的细菌耐药机制也越来越复杂。加之美国临床和实验室标准化协会(CLSI)将耐药机制研究的进展与临床疗效相结合,每年修改其制定的药敏结果判读规则[1]等,均增加了单凭人脑准确合理判读药敏结果、预报细菌对抗菌药物耐药性的难度。而临床医生对微生物实验室的要求却越来越高,如提供准确易读的药敏结果、提示耐药机制的注释和预报更多临床可选择的药物信息等。这要求细菌室技术人员除正确鉴定细菌和规范执行药物敏感试验外,更要掌握大量的与细菌耐药相关的知识并不断更新。

1　专家系统的作用

对人类致病的细菌有几百种,目前可用的抗菌药物有一百多种,耐药机制几千种,而某个细菌常常是多个耐药机制并存。计算机软件系统为处理这些庞大繁杂立体化的数据提供了最有用的平台。

将细菌学资料如各种不同细菌对某些药物的天然耐药性和自身敏感性,已测得的各种获得性或突变耐药机制与表型的相关性,药代动力学资料和与治疗相关的临床资料整合后建立数据库,以软件仿效人类的逻辑分析,推测抗菌药物的体内效果,提出对实测药敏结果修订和治疗效果解释的建议,进行这一系列分析的软件系统被称为专家系统。也就是说在日常检测工作中所测得的原始药敏数据,要与专家系统中的知识库和规律库进行逻辑推理分析,修正体外试验和体内治疗有可能出现的差异,然后根据分析后的数据给出为避免治疗失败经过修正的敏感性解释结果,增加临床治疗的有效性。

2　专家系统的模式

目前正在临床使用的专家系统有两种模式,即条例式专家系统和表型符合式专家系统[2]。

2.1　条例式专家系统　该系统用“如果 - 那么”(“If-Then”)的逻辑来表述对检测结果是否准确和涉及耐药机制的推断。即“如果”药敏检测结果出现某种表型或某种表型组合,那么可能存在某种误差或可能与某种耐药机制相关。

条例式的专家系统一般分为 3 级。(1)属于一级专家系统的条例,是细菌不可能出现的表型,出现类似结果基本是违背天然耐药性或天然敏感性,属于技术操作错误,必须对结果进行更改。例如:假单胞菌对哌拉西林中介或耐药,对氨基青霉素或替卡西林敏感,是不可能出现的表型。因为对脲基青霉素耐药的细菌通常交叉耐羧基青霉素和氨基青霉素。(2)属于二级专家系统的条例,检测出的表型属罕见表型,存在概率 <10%,通常要通过重新鉴定细菌(重新分纯)和/或重复药敏试验(质控药敏纸片应在控)来证实。例如:铜绿假单胞菌对阿米卡星中介或耐药,对庆大霉素敏感或对奈替米星敏感,是罕见的表型。因为对阿米卡星耐药的铜绿假单胞菌常常对庆大霉素和奈替米星耐药,应该重复试验进行核实。(3)属于三级专家系统条例,是用来提供交叉耐药信息和推测可能存在某种耐药机制,用于修正敏感性解释结果,以提供最符合临床治疗效果的建议。例如:铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药、对头孢他啶敏感并且对替卡西林敏感,导致对亚胺培

作者简介:王卫萍,1966 年生,女,副主任技师,主要从事临床微生物学和分子生物学检验。

通信作者:邵海枫,主任技师,教授,E-mail:shf521201@163.com。

南耐药最大的可能是由于细菌细胞壁通透性下降，不提示与其他 β-内酰胺类药物的交叉耐药。因为产碳青霉烯酶导致的耐药往往对碳青霉烯类药物和其他 β-内酰胺类药物交叉耐药。

这种以一至数种现象对应 1 个结论的专家系统法则，应用于多家公司生产的微生物鉴定和药敏系统中。如已进入国内市场的由法国生物梅里埃公司生产的 Vitek 32 和 ATB 系统，西门子公司生产的 MicroScan WalkAway 96，BD 公司生产的 Phoenix™ 100 等产品。这些仪器的专家系统均以国际公认的标准、规则和解释来监测药敏结果，可最大限度地保证检测结果与临床疗效的对应。

2.2　表型符合式专家系统　细菌耐药机制的多样性、易变性和共存性造成其表型表达的多变性。这种复杂和立体性交错的耐药机制所显现出的表型，很难用条例式专家系统“如果－那么”的平面模式来解释。条例式专家系统建立在按敏感性进行分类（敏感、中介和耐药）的基础上，无法观察敏感折点以下的低水平或不完全表达的耐药性，即虽然表型敏感，但因为某种耐药机制的存在，已出现最低抑菌浓度（MIC）值的漂移。

表型符合式专家系统的基础是细菌、耐药机制和抗菌药物三要素的组合，用国际发表的数据建立资料库，将库中不同的细菌按其携带某种单一耐药机制或不同组合的耐药机制进行分类，列出对某类药物的 MIC 值分布范围。临床分离菌所测得的 MIC 值，经与系统数据库中不同组合机制的 MIC 值概率进行比较，找出最可能的耐药机制和表型。如数据库中所收集的产头孢菌素酶的大肠埃希菌对氨曲南的 MIC 值可以落在 0.5 mg/L ~ 32 mg/L 的范围中，其中非常典型的范围是 2 mg/L ~ 8 mg/L，典型应为 1 mg/L 和 16 mg/L，不很典型为 0.5 mg/L 和 32 mg/L。按此可以有产头孢菌素酶的大肠埃希菌对 β-内酰胺类各种药物（如氨苄西林、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢他啶、亚胺培南等）的 MIC 值分布范围的模式。当临床分离的大肠埃希菌对 β-内酰胺类各种药物的 MIC 值大部分落在资料库中产头孢菌素酶的大肠埃希菌的模式内（非常典型和/或典型范围，极少数不很典型范围），就可认定该菌产头孢菌素酶。如果同时也符合渗透性障碍的 MICs 模式，那么该株菌可能存在产头孢菌素酶和渗透性障碍 2 种耐药机制。所以表型符合式专家系统，以 MIC 为基础，能检测超过一种细菌耐药机制的表型。对一些药物，还可以观察到该药物 MIC 值的漂移。如金黄色葡萄球菌对万古霉素的 MIC 值以往主要落在非常典型的范围内，而目前发现大多数右移到不很典型范围，尽管检测值仍为敏感，但应警惕这种现象会降低治疗的成功率，所以 CLSI 修订了金黄色葡萄球菌对万古霉素的敏感折点。一旦检测菌的 MIC 值在数据库中无符合的范围，也可发现新出现的耐药性。诸如此类的现象在此不一一列举。

Vitek 2 Compact 首先采用了这种专家系统，同时用绿、黄、红和紫色分别标识。绿色标识表示药敏检测结果与数据库中一个或多个表型符合；黄色标识表示修改某个药敏检测结果后与数据库中一个或多个表型符合，但 MIC 仅有一个稀释度偏差；红色标识表示数据库中没有与药敏检测结果相对应的模式，即没有该种表型；紫色标识表示无法进行专家系统分析（AES 数据库中无该种菌的数据）。

3　结语

药敏结果与临床疗效的差异，固然与患者的基础疾病、免疫状态、感染部位、抗菌药物的活性、药代动力学、给药剂量和给药方式等诸多因素相关，但临床微生物实验室能否根据所检测的耐药表型，正确合理地判读药敏结果，也是影响预报可信性的重要原因。专家系统为实验室提供了非常有用的资料分析软件，在药敏结果的判读上也会自动介入进行相应的修订，方便实验室应用。但仪器的检测结果和专家系统也存在一定的不足。专家系统一般应用比较成熟、获得共识的和已有大量数据存在的耐药机制理论，而细菌耐药基因的突变、传递和重新组合无时不在，所以专家系统总是滞后于细菌耐药的变化。在日常工作中要想真正用好专家系统，实验室技术人员必须对自己提出更高的要求，不断地学习和探索，才能为临床提供有效的数据结果。

4　参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100-S23[S]. CLSI, 2013.

[2] Nakasone I, Kinjo T, Yamane N, *et al*. Laboratory-based evaluation of the colorimetric VITEK-2 Compact system for species identification and of the Advanced Expert System for detection of antimicrobial resistances: VITEK-2 Compact system identification and antimicrobial susceptibility testing[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 58(2): 191-198.

（**收稿日期**：2013-07-30）

（**本文编辑**：刘群，陈维忠）