

Discussion on the Definition and Unit of AUC/MIC (AUIC)

Lan Yu¹, Jie Zhou², Hongci Gao³

¹Hubei University of Education, Wuhan Hubei

²People's Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei

³College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Email: 514772443@qq.com

Received: Jan. 21st, 2017; accepted: Feb. 10th, 2017; published: Feb. 16th, 2017

Abstract

Objective: To discuss the chaos about the definition and unit of parameter AUC/MIC of the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD). **Method:** The related literature at home and abroad has been reviewed, and then we made mathematical derivation compared with the domestic literature. **Results and Conclusion:** There are three kinds of definition and unit of AUC/MIC in the literature at home and abroad, which have not been decided until now. When using the parameter, its definition and unit must be given, in order for the laboratory operation, and clinical use.

Keywords

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, AUC/MIC, AUIC

浅议AUC/MIC (AUIC)的定义和单位

俞 岚¹, 周 洁², 高鸿慈³

¹湖北第二师范学院, 湖北 武汉

²武汉大学人民医院, 湖北 武汉

³湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉

Email: 514772443@qq.com

收稿日期: 2017年1月21日; 录用日期: 2017年2月10日; 发布日期: 2017年2月16日

摘 要

目的: 讨论药动学/药效学(PK/PD)的参数AUC/MIC的定义、单位的混乱局面。**方法:** 查阅国内外有关

文献,作数理推导并与国内文献进行比对。结果与结论:AUC/MIC的定义和单位国内外文献有三种,到现在还没有定下来。在使用该参数时,必须给出是哪一种定义和单位,以便实验室、临床上进行操作。

关键词

药动学/药效学, AUC/MIC, AUIC

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药动学/药效学(PK/PD)的参数可以指导临床制定最佳给药方案。对于抗菌药物,它可以使其达到更高的疗效并防止疗程中细菌产生耐药性。与浓度依赖性抗菌药物杀菌活力有关的PK/PD主要参数,国内外一致认为是AUC/MIC(AUIC)和 C_{\max}/MIC 。

我国高等学校药学专业第8版规划教材《临床药物治疗学》[1]称:AUC/MIC (AUIC)即血清抑菌浓度-时间曲线下面积,指血药浓度-时间曲线图中, MIC 以上的 AUC 部分,一般以 0~24 小时 AUC 与 MIC 的比值表示。氟喹诺酮类属于浓度依赖性药物,AUC₀₋₂₄/MIC 与细菌学疗效最为相关,当 AUC₀₋₂₄/MIC ≥ 100 和(或) $c_{\max}/MIC > 8$ 时可发挥出良好的细菌学的疗效。氨基糖苷类、氟喹诺酮类一般用 AUC/MIC 或 c_{\max}/MIC 作为预测参数。

药专业《临床药理学》教材也指出[2]:万古霉素治疗金黄色葡萄球菌所致的下呼吸道感染者,当 AUC₀₋₂₄/MIC > 400 时可取得满意的临床和细菌学疗效。

供临床药专业用的《临床药理学》[3]、《临床药物代谢动力学》[4]规划教材都指出,PK/PD 主要参数 AUC/MIC(AUIC)是时间依赖性且 PAE 较长的抗菌药的疗效评价参数。

早年《中华医学杂志》曾报道[5]AUC/MIC 的实验计算值,《中国药学杂志》[6]也不断报道 AUC/MIC (AUIC)的有关内容。

本文对 AUC/MIC、AUIC 参数的定义、表达形式及它们的量纲试作一讨论。

2. AUC/MIC

AUC/MIC 是药物动力学中血药浓度-时间曲线下面积(The area under the plasma concentration-time curve)与最小抑菌浓度(The minimum inhibitory concentration)之比的英文缩写,AUC/MIC 有的写为 AUC₀₋₂₄/MIC、AUC₀₋₂₄/MIC₉₀、AUC/MIC(AUIC)等多种形式。两个缩写之间的斜线国内外文献一致认为代表“比”、“相除”。“AUC/MIC”许多文献都用“AUIC”简化符号表达。

2.1. AUC 的计算公式和单位

1) 血药浓度-时间曲线下面积(AUC)的数值计算方法 计算 AUC 面积的公式是[7]:

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \sum_{i=0}^{n-1} \left[\frac{c_i + c_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i) \right] \quad (1)$$

(1)式中, n 为实验中从时间 $t_{0 \rightarrow \infty}$ 测定的次数, c 为血药浓度。

2) 从计算公式可以看出, AUC 的单位应是“浓度 × 时间”。浓度的单位可以是质量浓度也可以是物质的量浓度; 时间可以是任意时间单位, 如小时(h)、分(min)等。浓度与时间的具体单位, 可以随意选取, 往往是人为设定的。

2.2. MIC 的单位

MIC 是抑制细菌生长所需抗菌药物的最低抑菌浓度的缩写, 单位是质量浓度(如: mg/L)或物质的量浓度(如: mmol/L), MIC 常常和抗菌药物的最低杀菌浓度 MBC 一样用来表示抗菌药物的抗菌活性。

2.3. AUC/MIC

1) AUC/MIC 是药时曲线下的面积 AUC 与 MIC 或 MIC₉₀之比, 从 2.1、2.2 知, AUC 和 MIC 单位是不同的。假定浓度(质量浓度)取 mg/L 为单位, 时间取 h 为单位, 对 AUC/MIC 的单位进行化简, 则:

$$\frac{\text{AUC}}{\text{MIC}} = \frac{\text{浓度} \times \text{时间}}{\text{浓度}} = \frac{\text{mg/L} \times \text{h}}{\text{mg/L}} = \text{h} \quad (2)$$

(2)式导出的单位和国外文献[8] 2002 年报道的 AUC/MIC 单位、AUIC 单位是一样的, 都是时 AUC_{0-∞}/MIC₉₀ 间(h)。但是文献[8]作者在 2005 年又发声否定这个时间单位, 说是无量纲的量[9]。

文献[5]给出了 AUC_{0-∞}/MIC₉₀ 的实验计算值, AUC 单位是取“mg·h/L”, MIC 的单位是取“mg/L”。AUC_{0-∞}/MIC₉₀ 的单位应该是“h”, 但是文献[5]没有给出单位。

2) 国内几乎所有文献都只给出 AUC、MIC 各自的单位, 而不给出 AUC/MIC 的单位。例如文献[10]的表中(图 1)的环丙沙星, 一天口服两次, 每次 500 mg, AUC₂₄ 是 14 μg·h/ml, MIC₉₀ 是 2.00 μg/ml, AUC₂₄/MIC 是 14 除以 2.00 = 7.0, 在 7.0 下面, 没有给出单位。按照上述(2)式化简, 单位也应该是 7 h。

3) 全国基层医疗机构抗菌药物合理利用培训的课件中, 说 AUC/MIC (AUIC)是指 24 小时内 AUC 与 MIC 的比值(见图 2), 单位是 SIT⁻¹ h [11]。SIT 是 serum inhibitory titre 缩写, 该缩写代表血清抑菌滴度(或浓度), 其倒数为 SIT⁻¹, 因此 AUC/MIC(AUIC)的单位是 SIT⁻¹ h。这一单位是来自很多国外文献。

在化学和免疫学词典及专著中, 滴度即效价, 两者通用。滴度的倒数是稀释度, 如果按照这一说法, AUIC 的单位应该是“稀释度 × 时间”。

3. AUC/MIC (AUIC)的定义与单位

1) AUC/MIC (AUIC)是参照抗菌药物的最低杀菌浓度 BIC 除以 AUC 即 AUC/BIC (AUBC)的形式而导出的[12]一个量。

2) AUIC 大多数文献认为是 AUC/MIC 的简写, 查阅国外文献[8] [9], AUIC 的定义至少有 3 种, 最初的定义是血清抑菌滴度(SIT)的倒数对时间的作图的曲线下面积; 数年后的定义是浓度-时间曲线图中, MIC 线以上的 AUC 除以 MIC; 又过几年后被定义为 AUC 总面积除以 MIC。这 3 种定义国内外文献中都有, 极其混乱。国内外教科书及杂志都在广为使用这个参数, 到底属于哪一种定义, 无法判定。例如文献[2]说“万古霉素 AUC₀₋₂₄/MIC > 400 时可取得满意的临床和细菌学疗效”, AUC₀₋₂₄/MIC 是什么定义, 400 是什么单位? 这是一个模糊数字, 无法理解和应用。文献[8]指出, 为避免进一步的混乱局面, 建议使用 AUIC 参数时应该有实测的滴度数据且给出其定义, 并且不提倡 AUIC (AUC/MIC)这样的书写形式。

3) 根据文献[8]给出 PK/PD 参数 MIC、AUC、AUC/MIC、AUIC 的量纲, 列表如表 1。

文献[8]与文献[9]同是一个作者, 前者是 2002 年发表的文献, 后者是 2005 年发表的文献。文献[9]更新 AUC/MIC、AUIC 均为无量纲量。

氟喹诺酮类的AUC₂₄/MIC的比值（抗肺炎链球菌）

抗菌药	剂量规程	AUC ₂₄ (ug·h/ml)	CS肺炎球菌		CR肺炎球菌	
			MIC ₉₀ (ug/ml)	AUC ₂₄ /MIC	MIC ₉₀ (ug/ml)	AUC ₂₄ /MIC
环丙沙星	500mg bid	14	2.00	7.0	16.00	0.9
加替沙星	400mg o.d	24	0.50	48.0	8.00	3.0
吉米沙星	400mg (320mg) o.d	6	0.03	200.0	0.25	24.0
格帕沙星	600mg o.d	10	0.25	40.0	4.00	2.5
左氧氟沙星	500mg o.d	35	1.00	35.0	8.00	4.4
莫西沙星	400mg o.d	15	0.25	60.0	4.00	3.8
曲伐沙星	200mg o.d	7.5	0.12	62.5	4.00	1.9

Figure 1. The AUC₂₄/MIC ratios of fluoroquinolones

图 1. 氟喹诺酮类的 AUC₂₄/MIC 的比值表

AUIC

指给药24h内的AUC与MIC比值
氟喹诺酮类或氨基糖苷类药物对G⁻杆菌的AUIC应至少125 SIT⁻¹h，对G⁺球菌分为30 SIT⁻¹h。
(SIT: serum inhibitory titre)

Figure 2. AUIC is the ratio of AUC to MIC in 24 h, unit SIT⁻¹h

图 2. AUIC 是 24 h 内 AUC 与 MIC 的比值，单位 SIT⁻¹h

Table 1. Dimension of each PK/PD parameter given in literature [8]

表 1. 文献[8]给出的各 PK/PD 参数的量纲

	MIC	AUC	AUC/MIC	AUIC
量纲 Dimensions	浓度 concentration (e.g. mg/l or mg/ml).	浓度 × 时间 Concentration × time (e.g. mg.h/l or mg.h/ ml).	时间 Time (e.g.h).	时间 Time (e.g.h).

物理量按照其属性分为两类：一类物理量的大小与度量时所选用的单位有关，称为有量纲量；另一类物理量的大小与度量时所选用的单位无关，则称为无量纲量或量纲 1 的量。不可能某个量今天是有量纲的量，明天又变成无量纲的量。

2007 年 Toutain 等人认为把 AUC/MIC 确定为无量纲量是欠妥当的[13]，2014 年 Mark G. Papich 指出 AUC/MIC 正确的单位(correct units)是时间，但是有时候单位不写出来[14]

文献[13]给出下列公式：

$$\text{Dose (per day)} = \frac{\text{Clearance (per hour)} \times \left(\frac{\text{AUC}}{\text{MIC}} \right)_{\text{breakpoint}} \times \text{MIC}_{90}}{\text{fu} \times F} \quad (3)$$

式中 fu 是游离药物的分数(0~1)；F 是生物利用度(0~1)。

(3)式中 AUC/MIC 如果没有单位, 则等号两边的单位化简, 不能平衡。

4. 讨论

1) 我国高校药学专业规划教材《临床药物治疗学》、《临床药理学》等指出药动学/药效学(PK/PD)的参数 AUC/MIC 可以指导临床制定最佳的给药方案, 有的给出了 AUC/MIC 定义, 有的没有给出, 但是都没有给出该参数的单位。

2) AUC/MIC 的定义很混乱, 直到现在国际上还没有定下来文献[8]中三个定义选择哪一个。

3) AUC/MIC 的单位, 按照 AUC 与 MIC 的比、相除的推导, 应该是“时间(h)”; 不可能是无量纲的量。这是因为 AUC、MIC 这两个量不是同一类别的量, 单位不同, 化简后得不到量纲 1 的量(即无量纲), 这是数学、计量学上的基本原理。

4) 国际上抗感染药物 PK/PD 术语标准化的讨论尚未统一 AUC/MIC 参数定义和量纲标准。高校教材、科技书刊、网络文献等使用 AUC/MIC 参数时, 必须给出定义和单位。否则, 实验室和临床上无法操作和实施。

致 谢

华中科技大学药学院王小刚老师帮助查阅文献。

参考文献 (References)

- [1] 姜运英, 文爱东, 主编. 临床药物治疗学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 132-135.
- [2] 李俊, 主编. 临床药理学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 339.
- [3] 魏敏杰, 杜智敏, 主编. 临床药理学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 50.
- [4] 刘克辛, 主编. 临床药物代谢动力学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 370.
- [5] 张菁, 郁继诚, 施耀国, 等. 左氧氟沙星药代动力学/药效学研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(27): 1926-1932.
- [6] 陈迁, 梅和坤, 白楠, 等. 硝基咪唑类药物在人体内代谢的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(14): 1169-1173.
- [7] 高鸿慈, 陈华庭, 主编. 实用药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 199-201, 296-333.
- [8] Mouton, J.W., Dudley, M.N., Cars, O., *et al.* (2002) Standardization of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Terminology for Anti-Infective Drugs. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **19**, 355-358.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00031-6)
- [9] Mouton, J.W., Dudley, M.N., Cars, O., *et al.* (2005) Standardization of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Terminology for Anti-Infective Drugs: An Update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **55**, 601-607.
<https://doi.org/10.1093/jac/dki079>
- [10] 赵香兰. 抗菌药 PK/PD 研究与临床合理用药方案[Z/OL]. <http://www.doc88.com/p-336761961069.html>
- [11] 王睿. 抗菌药物 PK/PD 与临床应用研究[Z/OL]. <http://www.docin.com/p-296039545.html>
- [12] Barriere, S.L., Ely, E., .Kapusnik, J.E., *et al.* (1985) Analysis of a New Method for Assessing Activity of combinations of Antimicrobials: Area under the Bactericidal Activity Curve. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **16**, 49-59.
<https://doi.org/10.1093/jac/16.1.49>
- [13] Toutain, P.L., Mélou, B. and Martinez, M. (2007) AUC/MIC: A PK/PD Index for Antibiotics with a Time Dimension or Simply a Dimensionless Scoring Factor? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **60**, 1185-1188.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkm360>
- [14] Papich, M.G. (2014) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) Modeling and the Rational Selection of Dosage Regimes for the Prudent Use of Antimicrobial Drugs. *Veterinary Microbiology*, **171**, 480-486.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.12.021>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：pi@hanspub.org