

ICS 点击此处添加 ICS 号

CCS 点击此处添加 CCS 号

WS

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 421—XXXX

代替 WS/T421-2013

抗酵母样真菌药物敏感试验肉汤稀释法

Antifungal susceptibility testing of yeasts-Broth dilution method

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中华人民共和国国家卫生健康委员会 发布

目 次

前言	II
1 范围	3
2 规范性引用文件	3
3 术语和定义	3
4 抗真菌药物	4
5 培养基	5
6 肉汤稀释法操作步骤	6
7 结果判读与解释	7
8 质量控制	9
附录 A（资料性） RPMI-1640 肉汤培养基配制方法	10
附录 B（规范性） 肉汤稀释法质控菌株 MIC 范围	12
附录 C（规范性） 酵母样真菌可用的折点和/或 ECV 值汇总表	14
附录 D（规范性） 体外微量肉汤稀释法 MIC 折点和 ECV 值	15
附录 E（规范性） EUCAST 微量肉汤稀释法质控范围、折点和 ECOFF 值	21
参考文献	25

前 言

本标准按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本标准起草单位：北京医院 国家卫生健康委临床检验中心、北京大学人民医院、首都医科大学附属北京友谊医院、北京医院、中国医学科学院北京协和医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、上海市东方医院（同济大学附属东方医院）、北京大学第一医院、解放军总医院第一医学中心。

本标准主要起草人：胡继红、王辉、苏建荣、胡云建、徐英春、孙自镛、吴文娟、李若瑜、沈定霞、骈亚亚。

抗酵母样真菌药物敏感试验肉汤稀释法

1 范围

本标准规定了用经典的宏量肉汤稀释方法（Broth Macrodilution method）检测抗酵母样真菌的最小抑菌浓度（Minimal Inhibitory Concentration, MIC）的参考方法，并推荐了与本参考方法结果具有良好一致性的微量肉汤稀释方法（Broth Microdilution method）。

本标准适用于引起感染的酵母样真菌，包括念珠菌属 *Candida* spp. 和隐球菌属 *Cryptococcus* spp. 的药物敏感性试验，并推荐了某些相关抗真菌药物的肉汤稀释试验的最小抑菌浓度（MIC）质控参考范围、折点、结果解释分类和流行病学临界值（Epidemiological Cutoff Value, ECV）。

本标准不适用检测双相真菌如皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌及丝状真菌。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

抗菌谱 antibiogram

一种微生物对一系列抗菌药物的药物敏感性试验的全部结果汇总。

3.2

最小抑菌浓度 minimal inhibitory concentration; MIC

在琼脂或肉汤稀释法中，抗真菌药物能抑制微生物生长的最低浓度。在此标准中使用评分确定MIC值。

3.3

折点 breakpoint

由药敏试验产生的，可将一个菌归为敏感、剂量依赖性敏感、中介、耐药类别的最小抑菌浓度（MIC）或抑菌圈直径的值。

折点系综合MIC或抑菌圈直径值、药代动力学-药效动力学（PK/PD）数据、临床疗效而得出，还可随环境改变而变化（如感染部位常规药物剂量的改变，给药途径及次数的改变）。

3.4

解释分类 interpretive category

结果解释分类源于可获得的微生物特性、药代动力学-药效动力学（PK/PD）参数和临床疗效结果数据。根据建立的折点将药敏结果进行敏感、剂量依赖性敏感、中介、耐药解释分类。

3.5

敏感 susceptible; S

此浓度在体外检测中能抑制真菌生长，当使用推荐剂量时，在临床治疗中可能获得良好的疗效。

3.6

剂量依赖性敏感 susceptible-dose dependent; SDD

指分离株的敏感性依赖于对患者的用药方案。对于药敏结果在SDD范围内的分离株，为了使血药浓度达到临床疗效，采用的给药方案（即较高剂量和/或增加用药频率）的药物暴露应高于常用敏感折点的剂量。

3.7

中介 intermediate; I

菌株对常规用药时血液和组织中能达到的药物浓度的有效率低于敏感株，和/或不能被清楚地划分为“敏感”或“耐药”。在体外可抑制真菌的生长，但不能确定此浓度的临床疗效。如为药物聚集部位或高剂量用药，则临床治疗有效。特别是对那些毒性范围窄的药物，该范围可作为缓冲区，避免由于微小、不可控的技术因素导致对结果解释的严重偏差。

3.8

耐药 resistant; R

当使用推荐剂量时在临床治疗中很有可能失败。

3.9

流行病学临界值 epidemiological cutoff value; ECV

基于菌株MIC值或抑菌圈直径，将微生物群归类为是否含有获得性耐药和/或突变耐药表型的两个群体（野生型和非野生型）。ECV定义了菌株野生型生物群药物敏感性的上限值（MIC最大值或抑菌圈最小值）。

3.10

野生型 wild-type; WT

通过ECV值定义解释分类，ECV将分离菌株归类为对某种检测的抗真菌药物无获得性耐药机制或无敏感性降低的生物型。

3.11

非野生型 non-wild-type; NWT

通过ECV值定义解释分类，ECV将分离菌株归类为对某种检测的抗真菌药物具有推测的/已知获得性耐药机制或敏感性降低的生物型。

3.12

拖尾生长 trailing growth

随着培养时间的延长，在一定浓度范围内菌量减少但仍持续生长的现象。

3.13

质量控制 Quality Control; QC

为保证检测的准确性和可重复性而采取的方法或技术。

4 抗真菌药物

4.1 抗真菌药物标准品或参考品

抗真菌药物的标准品或参考品可从药物生产厂家直接购买。使用有效期内的标准品，在厂家推荐的条件下贮存。当从低温境取环出药物时，需恢复到室温后再开瓶。

4.2 称量药物

$$\text{重量 (mg)} = \frac{\text{体积 (mL)} \times \text{浓度} (\mu\text{g/mL})}{\text{效价} (\mu\text{g/mg)} \quad (1)$$

或

$$\text{体积 (mL)} = \frac{\text{重量 (mg)} \times \text{效价 } (\mu\text{g/mg})}{\text{浓度 } (\mu\text{g/mL})} \quad (2)$$

4.3 药物储存液（母液）

4.3.1 溶剂

溶解时，一些药物需使用非水溶剂溶解（见表1），溶剂的信息可参考厂家说明书。溶剂包括（分析级别）：二甲基亚砜（DMSO）、乙醇、聚乙二醇、羧甲基纤维素。至少按检查范围最高浓度的100倍配制储存液。

表1 抗真菌药物储存液使用的溶剂、稀释液和检测范围

抗真菌药物	溶剂 ^a	稀释液	检测范围 $\mu\text{g/mL}$
两性霉素 B	DMSO ^b	培养基 ^c	0.0313~16
卡泊芬净	DMSO	培养基	0.015~8
阿尼芬净	DMSO	培养基	0.015~8
米卡芬净	DMSO	培养基	0.015~8
氟康唑	DMSO	培养基	0.125~64
氟胞嘧啶	DMSO	培养基	0.125~64
艾沙康唑	DMSO	培养基	0.0313~16
伊曲康唑	DMSO	培养基	0.0313~16
酮康唑	DMSO	培养基	0.0313~16
泊沙康唑	DMSO	培养基	0.0313~16
雷夫康唑	DMSO	培养基	0.0313~16
伏立康唑	DMSO	培养基	0.0313~16

a 某些溶剂存在潜在毒性，使用前应咨询制造商。
b DMSO指二甲基亚砜。
c 培养基指RPMI-1640肉汤培养基，使用RPMI-1640肉汤干粉配制步骤见表A.1。

4.3.2 过滤

储存液通常是无菌的。当有特殊要求时应进行无菌膜过滤。但应避免使用纸张、石棉和玻璃滤器等具有吸附抗真菌药物的材质。

4.3.3 保存

储存液应在无菌塑料管中分装，密封保存于-60℃或更低环境，保存温度不高于-20℃。应于冰箱中取出的当天使用，未用完的应丢弃。大多数药物储存液在-60℃可保存6个月。

4.4 非水溶性抗真菌药物稀释液

对于不溶于水的抗真菌药物，需先用合适的溶剂配制100倍终浓度的储存液，然后用RPMI-1640肉汤稀释为10倍终浓度的中间浓度（最终要与菌液1:9混合），步骤见表2。

5 培养基

5.1 RPMI-1640 肉汤培养基

推荐使用RPMI-1640肉汤培养基（配制方法见表A.1），若无RPMI-1640干粉培养基，配方见表A.2。

5.2 含 2%葡萄糖的 RPMI-1640 肉汤培养基

微量肉汤稀释法推荐使用葡萄糖含量为2%的RPMI-1640肉汤培养基，配方见表A.3。

表2 非水溶性抗真菌药物稀释步骤

步骤	浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	来源	体积 + (mL)	溶剂 = 如DMSO ^a (mL)	中间浓度 = ($\mu\text{g/mL}$)	终浓度1:10 ($\mu\text{g/mL}$)	Log ₂
1	5120	储存液	1.0	7.0	640	64	6
2	640	步骤 1	1.0	1.0	320	32	5
3	640	步骤 1	1.0	3.0	160	16	4
4	160	步骤 3	1.0	1.0	80	8	3
5	160	步骤 3	0.5	1.5	40	4	2
6	160	步骤 3	0.5	3.5	20	2	1
7	20	步骤 6	1.0	1.0	10	1	0
8	20	步骤 6	0.5	1.5	5	0.5	-1
9	20	步骤 6	0.5	3.5	2.5	0.25	-2
10	2.5	步骤 9	1.0	1.0	1.25	0.125	-3
11	2.5	步骤 9	0.5	1.5	0.625	0.0625	-4
12	2.5	步骤 9	0.5	3.5	0.313	0.0313	-5

a DMSO指二甲基亚砷。

6 肉汤稀释法操作步骤

6.1 宏量肉汤稀释法操作步骤

6.1.1 菌悬液的制备

所有酵母样真菌应在沙保罗培养基（SDB）或马铃薯葡萄糖培养基（PDA）上至少传代培养两次，以确保菌株的纯度和活性。念珠菌于35 °C培养24 h，新生隐球菌培养48 h。挑选直径约1 mm的5个相似菌落，加入5 mL 0.85%无菌盐水混匀，用浊度仪配制0.5麦氏单位浓度为 1×10^6 CFU/mL~ 5×10^6 CFU/mL菌悬液，或用0.5麦氏单位硫酸钡浊度标准管（配制见表A.4），振荡器上持续混匀15 s，再用0.85%无菌盐水进行1:100倍稀释；然后用RPMI-1640肉汤进行1:20倍稀释，得到终浓度为 5×10^2 CFU/mL~ 2.5×10^3 CFU/mL的菌悬液。

6.1.2 接种

在无菌试管中分别加入0.1 mL系列浓度的稀释药液，15 min内（4 °C下可延长至2 h）将0.9 mL配制好的菌悬液加入试管中。涡旋混匀各试管，得到1:10稀释药物及10%稀释的接种液。对照管加入0.9 mL菌悬液和0.1 mL RPMI-1640肉汤培养基。

6.1.3 培养

将接种管置于35℃温箱中培养，酵母样真菌应培养24 h~48 h，新生隐球菌应培养70 h~74 h。培养过程中避免震荡试管。

6.2 微量肉汤稀释法操作步骤

6.2.1 菌悬液的制备

按5.1方法培养和制备0.5麦氏单位浓度为 1×10^6 CFU/mL~ 5×10^6 CFU/mL的菌悬液，震荡混匀15 s，用培养基将菌液1:50稀释后，再做1:20稀释得到两倍接种浓度 1×10^3 CFU/mL~ 5×10^3 CFU/mL的菌悬液。

6.2.2 药物稀释液

按4.3配置200倍终浓度的药物储存液。使用时按4.4将储存液1:100倍稀释。

示例：在9.9 mL 2倍终浓度的含2%葡萄糖的RPMI-1640肉汤中加入100 μ L药物储存液，经100倍稀释得到2倍终浓度的工作液。

6.2.3 接种

在96孔微孔板上，第11列作为菌株的阳性生长对照孔，只加菌悬液和不含药物的肉汤。生长对照孔中先加100 μ L不含药物的2%葡萄糖RPMI-1640肉汤，再加100 μ L 2倍接种量的菌悬液。第12列为无菌对照孔，只加肉汤，不加菌悬液和药物。

根据检测药物浓度范围（参考表2）由低浓度到高浓度依次用（多道）加样器，从96孔板的第1列至第10列，每孔分别加入100 μ L 2倍终浓度药物稀释液。然后每孔加入100 μ L 2倍终浓度的菌悬液，最终接种量为 0.5×10^3 CFU/mL~ 2.5×10^3 CFU/mL。

6.2.4 培养时间

对于微量肉汤稀释法，所有抗真菌药物的质控范围基于培养24 h。

棘白菌素类、两性霉素B、氟康唑、氟胞嘧啶、伊曲康唑、艾沙康唑、泊沙康唑、雷夫康唑和伏立康唑的MIC值应在24 h读取结果。

上述所有抗真菌药物对于隐球菌属的MIC值应在培养72 h读取结果。

7 结果判读与解释

7.1 结果判读

7.1.1 评分标准

宏量肉汤稀释法质控菌株的参考范围见表B.1，微量肉汤稀释法质控菌株的参考范围见表B.2。

质控结果合格再进行检测菌株的结果判读。判读结果时，将各浓度管内的真菌生长情况与生长对照管（无抗真菌药物）比较，通过评分得出MIC值，评分标准：

- 0 完全清亮；
- 1 轻微模糊；
- 2 浊度显著降低（ $\approx 50\%$ ）；
- 3 浊度轻微降低；
- 4 浊度没有变化。

7.1.2 两性霉素B

生长终点判断标准为100%抑制（评分为0，完全清亮）。MIC值为抑制生长最低抗菌浓度，终点拖尾生长不常见。

7.1.3 氟胞嘧啶和吡咯唑类

氟胞嘧啶和吡咯唑类抗真菌药物有拖尾生长，生长终点判断标准为50%抑制（评分为2，浊度显著降低）。

白念珠菌和热带念珠菌，对吡咯唑类特别是氟康唑和伏立康唑存在显著的拖尾生长。这些分离株对通常用于治疗敏感分离株的低剂量氟康唑有反应。

7.1.4 棘白菌素类

棘白菌素类抗真菌药物有拖尾生长，生长终点判读标准为50%抑制（评分为2，浊度显著降低）。

7.2 结果解释

7.2.1 折点/ECV 解释结果

折点/ECV解释结果汇总见表C.1。与折点不同，ECV不能预测治疗的临床反应。当评估的真菌种类和抗真菌药物存在折点时，不应在临床实践中使用ECV。

7.2.1.1 有折点的念珠菌属

仅有一些菌株-药物组合建立了折点，念珠菌属折点见表D.1。

7.2.1.2 无折点的念珠菌属

其他菌株-药物组合的检测临床相关性仍不确定，对于无折点的念珠菌属，ECV定义了普通念珠菌野生型的分布限值，两性霉素B可能对区分野生型和非野生型分离株有用（如那些具天然耐药或已知获得性耐药机制）。无折点的念珠菌属ECV值见表D.2。

7.2.1.3 无折点的隐球菌属

无折点的隐球菌属ECV值是针对不同分子类型确定的，隐球菌分类目前处于过渡阶段。VGI和VGII分别是格特隐球菌和Deuterogattii隐球菌（以前称格特隐球菌）的分子基因型，只有通过聚合酶链式反应或基于DNA测序等分子分型方法进行识别。VNI是全球范围新生隐球菌最常见的分子基因型。隐球菌属分子分型ECV值见表D.3。

7.2.1.4 有折点和 ECV 的念珠菌属

ECV不能预测治疗的临床反应，对于既有折点又有ECV的念珠菌属（见表D.4），当评估的真菌种类和抗真菌药物存在折点时，不应在临床实践中使用ECV。

7.2.2 抗真菌药物解释结果

7.2.2.1 两性霉素 B

肉汤稀释参考方法检测念珠菌属分离株对两性霉素B的MIC值在0.25 $\mu\text{g/mL}$ 和1 $\mu\text{g/mL}$ 处显示有紧凑的聚集，一些研究建议使用商品化方法可能会提供更准确的体外MIC结果解读。

无折点念珠菌属的两性霉素B的 ECV值见表D.2。

7.2.2.2 氟胞嘧啶

CLSI过去发布的氟胞嘧啶折点是基于较少的临床数据，而最新数据显示那些折点是错误的，以前发布的折点不再使用。

无折点念珠菌属的氟胞嘧啶ECV值见表D.2。

7.2.2.3 氟康唑

已建立氟康唑对白念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌和热带念珠菌的种特异性折点见表D.1，但这些新折点不适用于克柔念珠菌。菌株应鉴定到种水平，才能准确解释和报告MIC结果。当分离株鉴定为光滑念珠菌且MIC \leq 32 $\mu\text{g/mL}$ ，患者应接受最大剂量的氟康唑治疗。

新生隐球菌分离株的检测应用尚不清楚，数据提示升高的MIC和临床治疗失败呈相关性。

7.2.2.4 伊曲康唑

CLSI过去发布的伊曲康唑折点是基于较少的临床数据，而最新数据显示那些折点是错误的，以前发布的折点不再使用。

无折点念珠菌属的伊曲康唑ECV值，见表D.2。

7.2.2.5 伏立康唑

已建立伏立康唑对白念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌和克柔念珠菌的折点见表D.1。这些数据主要来自念珠菌血症（非中性粒细胞减少症）患者的临床试验，其他情况下的临床相关折点尚不确定。

7.2.2.6 泊沙康唑、雷夫康唑、艾沙康唑

泊沙康唑和雷夫康唑肉汤稀释参考方法检测念珠菌属和隐球菌属的MIC从0.03 $\mu\text{g/mL}$ ~16 $\mu\text{g/mL}$ ，大部分菌株可被MIC ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ 的抗真菌药物抑制。艾沙康唑对酵母样真菌的MICs范围在0.008 $\mu\text{g/mL}$ ~8 $\mu\text{g/mL}$ ，90%菌株MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。ECV值参考见表D.2。数据不能提示MIC和这些药物治疗的相关性。

7.2.2.7 棘白菌素（阿尼芬净、卡波芬净和米卡芬净）

棘白菌素肉汤稀释法参考方法检测>2500例念珠菌属MIC范围0.007 $\mu\text{g/mL}$ ~8 $\mu\text{g/mL}$ ，MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ 可抑制99%菌株。分离株隐含FKS突变，对棘白菌素主要耐药机制定义落在MICs < 2 $\mu\text{g/mL}$ 。种特异的折点已建立，见表D.1，可区分潜在的耐药突变菌株和敏感性菌株。

对于无折点的念珠菌属，ECV定义WT型分布范围对阿尼芬净和米卡芬净已建立，见表D.2，可用于区分WT型和NWT分离株。卡波芬净药敏试验结果在实验室间有显著差异，当采用参考方法可导致报告假耐药，造成这种差异的原因不明，尚无ECV发布。

7.2.3 EUCAST 折点/ECOFF（epidemiological cutoff，流行病学临界值）结果解释

EUCAST微量肉汤稀释法24 h质控菌株MIC范围见表E.1；念珠菌体外微量肉汤稀释法24 h MIC折点见表E.2；有折点的念珠菌属的ECOFF值见表E.3；有折点的隐球菌属的ECOFF值见表E.4。EUCAST折点/ECOFF普遍稍低于CLSI的折点/ECV，仅供参考。

8 质量控制

为了保证实验人员操作和读取结果的正确性，应对试剂、试验条件等同时进行质量控制。质量控制的目的是监控，包括：药敏试验的精度（可重复性）及准确性，试验中使用试剂的性能、条件及说明，测试和读取结果人员的表现。

附录 A
(资料性)

RPMI-1640 肉汤培养基配制方法

RPMI-1640肉汤培养基1 L配制过程见表A. 1, RPMI-1640肉汤培养基配方见表A. 2, 含2%葡萄糖改良RPMI-1640肉汤培养基配方见表A. 3, 0.5麦氏单位硫酸钡浊度标准管制备见表A. 4。

表A. 1 RPMI-1640 肉汤培养基 1 L 配制过程

步骤	过程
1	10.4 g RPMI-1640 肉汤干粉, 34.53 g MOPS ^a , 溶解于 900 mL 蒸馏水
2	加入 MOPS(终浓度为 0.165 mol/L), 搅拌至溶解
3	使用 1 mol/L 氢氧化钠调节 pH 至 7.0 (25 °C)
4	补水至 1 L
5	过滤消毒储存在 4 °C 备用

^a MOPS表示3-(N-吗啡啉)丙磺酸(3-N-morpholino propane sulfonic acid)。

表A. 2 RPMI-1640 肉汤培养基配方表 (含谷氨酰胺和酚红, 不含碳酸氢盐)

组分	g/L 水	组分	g/L 水	组分	g/L 水
L-精氨酸	0.200	L-脯氨酸	0.020	核黄素	0.0002
无水 L-天冬酰胺	0.050	L-丝氨酸	0.030	盐酸硫胺素	0.001
L-天冬氨酸	0.020	L-苏氨酸	0.020	维生素 B12	0.000005
L-胱氨酸二盐酸	0.0652	L-色氨酸	0.005	硝酸钙×H ₂ O	0.100
L-谷氨酸	0.020	L-酪氨酸二钠盐	0.02883	氯化钾	0.400
L-谷氨酰胺	0.300	L-缬氨酸	0.020	无水硫酸镁	0.04884
甘氨酸	0.010	生物素	0.0002	氯化钠	6.000
L-组氨酸 (自由基)	0.015	D-泛酸钙	0.00025	无水磷酸氢二钠	0.800
L-羟脯氨酸	0.020	氯化胆碱	0.003	D-葡萄糖	2.000
L-异亮氨酸	0.050	叶酸	0.001	谷胱甘肽	0.001
L-亮氨酸	0.050	肌醇	0.035	酚红钠盐	0.0053
L-赖氨酸盐酸盐	0.040	烟酰胺	0.001		
L-蛋氨酸	0.015	对氨基苯甲酸	0.001		
L-苯丙氨酸	0.015	盐酸吡哆醇	0.001		

表A.3 含 2%葡萄糖改良 RPMI-1640 肉汤培养基配方表

组分	1 倍浓度	2 倍浓度
蒸馏水	900 mL	900 mL
RPMI-1640	10.4 g	20.8 g
MOPS	34.53 g	69.06 g
葡萄糖	18 g	36 g

表A.4 0.5 麦氏单位硫酸钡浊度标准管制备步骤

步骤	过程
1	在 99.5 mL 0.18 mol/L H_2SO_4 (1% v/v) 中加入 0.5 mL 0.048 mol/L 氯化钡
2	使用分光光度计调节浊度, 在 625 nm 波长吸光度应在 0.08~0.13 之间
3	将 4 mL~6 mL 液体分装在螺旋管中
4	室温密封避光储存
5	使用前将螺旋管内液体混匀
6	每 3 个月校准一次浊度

附 录 B
(规范性)
肉汤稀释法质控菌株 MIC 范围

宏量肉汤稀释法质控菌株MIC范围见表B. 1，微量肉汤稀释法质控菌株MIC范围见表B. 2。

表B.1 宏量肉汤稀释法质控菌株 MIC 范围 (μg/mL, 48 h)

菌株名称	目的	药物名称	MICs 范围	MICs 在范围内比例%
克柔念珠菌 ATCC 6258	质控菌株	两性霉素 B	0.25~2.0	99.5
		氟康唑	16~64	99.1
		氟胞嘧啶	4.0~16	96.8
		伊曲康唑	0.12~0.5	94.0
		酮康唑	0.12~0.5	100
近平滑念珠菌 ATCC 22019	质控菌株	两性霉素 B	0.25~1	99.1
		氟康唑	2.8~8.0	99.1
		氟胞嘧啶	0.12~0.5	98.6
		伊曲康唑	0.06~0.25	99.0
		酮康唑	0.06~0.25	99.0
白念珠菌 ATCC 90028	参考菌株	两性霉素 B	0.5~2.0	91.9
		氟康唑	0.25~1.0	97.3
		氟胞嘧啶	0.5~2.0	95.0
白念珠菌 ATCC 24433	参考菌株	两性霉素 B	0.25~1.0	99.5
		氟康唑	0.25~1.0	95.9
		氟胞嘧啶	1.0~4.0	91.9
近平滑念珠菌 ATCC90018	参考菌株	两性霉素 B	0.5~2.0	96.4
		氟康唑	0.25~1.0	98.2
		氟胞嘧啶	≤0.12~0.25	99.5
热带念珠菌 ATCC 750	参考菌株	两性霉素 B	0.5~2.0	93.7
		氟康唑	1.0~4.0	95.5
		氟胞嘧啶	≤0.12~0.25	99.5

表B.2 微量肉汤稀释法质控菌株 MIC 范围 (μg/mL, 24 h 和 48h)

菌株名称	抗真菌药物	MIC 范围	24 h 中位数	在范围内比例%	MIC范围	48 h中位数	在范围内比例%
克柔念珠菌 ATCC 6258	两性霉素 B	0.5~2	1	100	1~4	2	100
	阿尼芬净	0.03~0.12	0.06	97.9	0.03~0.12	0.06	97.5
	卡泊芬净 ^a	0.12~1	0.5	98.8	0.25~1	0.5	97.5
	氟康唑	8~64	16	100	16~128	32	100
	氟胞嘧啶	4~16	8	97.5	8~32	16	99.6
	艾沙康唑	0.06~0.5	0.25	95.2	0.12~0.5	0.12	94.2
	伊曲康唑	0.12~1	0.5	95.8	0.25~1	0.5	100
	酮康唑	0.12~1	0.5	95.4	0.25~1	0.5	99.6
	米卡芬净	0.12~0.5	0.25	99.6	0.12~0.5	0.25	99.0
	泊沙康唑	0.06~0.5	0.25	100	0.12~1	0.5	99.6
	伏立康唑	0.06~0.5	0.25	98.3	0.12~1	0.5	100
近平滑念珠菌 ATCC 22019	两性霉素 B	0.25~2	0.5	97.1	0.5~4	2	91.7
	阿尼芬净	0.25~2	1	95	0.5~2	1	95
	卡泊芬净 ^a	0.25~1	0.5	96.7	0.5~4	1	92.9
	氟康唑	0.5~4	2	98.2	1~4	2	98.1
	氟胞嘧啶	0.06~0.25	0.12	99.2	0.12~0.5	0.25	97.9
	艾沙康唑	0.015~0.06	0.06	90.5	0.03~0.12	0.03	98.3
	伊曲康唑	0.06~0.5	0.25	95.8	0.12~0.5	0.25	97.5
	酮康唑	0.03~0.25	0.06/0.12	97.5	0.06~0.5	0.12	98.3
	米卡芬净	0.5~2	1	100	0.5~4	1	100
	泊沙康唑	0.03~0.25	0.12	96.7	0.06~0.25	0.12	98.8

^a 质控范围是根据 2010 年 15 个参考实验室的数据建立的。从那时起, 卡泊芬净的药敏试验与显著的变异相关。

因此, 尽管根据表中所列的范围质控菌株的性能可以接受, 但易感菌株仍可能发生错误分类。

注1: ATCC, 美国菌种保藏中心。

注2: 阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净的MIC值在孵育24 h以后观察评分为2 的最小抑菌浓度 (与生长对照相比浊度显著降低, 或生长的抑制率大于50%)。

注3: 当商用检验系统用于敏感性试验时, 用户应参考生产厂家的使用说明的质控范围。

附 录 C
(规范性)

酵母样真菌可用的折点和/或 ECV 值汇总表

酵母样真菌可用的折点和/或ECV值汇总见表C. 1。

表C. 1 酵母样真菌可用的折点和/或 ECV 值汇总

菌株名称	抗真菌药物									
	两性霉素 B	阿尼芬净	卡泊芬净	氟康唑	氟胞嘧啶	艾沙康唑	伊曲康唑	米卡芬净	泊沙康唑	伏立康唑
白念珠菌	ECV	BP/ECV	BP	BP/ECV	-	-	-	BP/ECV	ECV	BP/ECV
都柏林念珠菌	ECV	ECV	-	ECV	TR-L	-	ECV	ECV	ECV	-
杜布斯希木龙念珠菌	-	ECV	ECV	ECV	TR-L	ECV	ECV	ECV	ECV	ECV
光滑念珠菌	ECV	BP/ECV	BP	BP/ECV	-	-	ECV	BP/ECV	ECV	BP/ECV
季也蒙念珠菌	ECV	BP/ECV	BP/ECV	ECV	TR-L	-	ECV	BP/ECV	ECV	-
乳酒念珠菌	ECV	ECV	-	ECV	TR-L	-	ECV	ECV	ECV	-
克柔念珠菌	ECV	BP/ECV	BP	IR	-	-	ECV	BP/ECV	ECV	BP/ECV
葡萄牙念珠菌	ECV	ECV	ECV	ECV	TR-L	-	ECV	ECV	ECV	-
似平滑念珠菌	ECV	ECV	ECV	ECV	TR-L	-	ECV	ECV	ECV	ECV
拟平滑念珠菌	ECV	ECV	ECV	ECV	TR-L	-	ECV	ECV	ECV	-
近平滑念珠菌	ECV	BP/ECV	BP/ECV	BP/ECV	TR-L	TR-L	ECV	BP/ECV	ECV	BP
热带念珠菌	ECV	BP/ECV	BP	BP/ECV	-	-	ECV	BP/ECV	ECV	BP/ECV
格特隐球菌(VGI)	ECV	IR	IR	ECV	ECV	-	ECV	IR	-	ECV
Deuterogattii 隐球菌 (以前的格特隐球菌) (VGII)	ECV	IR	IR	ECV	ECV	-	ECV	IR	-	ECV
新型隐球菌(VNI)	ECV	IR	IR	ECV	ECV	-	ECV	IR	ECV	ECV

缩写：-，ECV值无定义；BP，临床折点定义；IR，这类菌对此抗真菌药物天然耐药；TR-L，不能对此菌种-抗真菌药物组合定义ECV，因MIC分布低于推荐的试验范围的最低浓度值。

注1：如果24 h生长对照显示生长不足，此折点也可用于培养48 h结果判读。

注2：克柔念珠菌对氟康唑具有天然耐药性，其最低抑菌浓度不应用此表解释。

注3：对于光滑念珠菌和伏立康唑，目前的数据不足以证明体外药敏性试验和临床结果之间的相关性。

附 录 D
(规范性)

体外微量肉汤稀释法 MIC 折点和 ECV 值

念珠菌属体外微量肉汤稀释法 MIC 折点见表 D. 1, 无折点的念珠菌属和隐球菌属 ECV 值分别见表 D. 2 和表 D. 3, 有折点的念珠菌属的 ECV 值见表 D. 4。

表 D. 1 念珠菌属体外微量肉汤稀释法 MIC 折点 ($\mu\text{g/mL}$, 24 h)

抗真菌药物 ^a	菌株名称	MIC 折点和判读			
		S	I	SDD	R
阿尼芬净	白念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
	光滑念珠菌	≤ 0.12	0.25	-	≥ 0.5
	季也蒙念珠菌	≤ 2	4	-	≥ 8
	克柔念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
	近平滑念珠菌 ^b	≤ 2	4	-	≥ 8
	热带念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
卡泊芬净 ^c	白念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
	光滑念珠菌	≤ 0.12	0.25	-	≥ 0.5
	季也蒙念珠菌	≤ 2	4	-	≥ 8
	克柔念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
	近平滑念珠菌 ^b	≤ 2	4	-	≥ 8
	热带念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
氟康唑	白念珠菌	≤ 2	-	4	≥ 8
	光滑念珠菌 ^d	-	-	≤ 32	≥ 64
	克柔念珠菌 ^e	-	-	-	-
	近平滑念珠菌 ^b	≤ 2	-	4	≥ 8
	热带念珠菌	≤ 2	-	4	≥ 8
米卡芬净	白念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
	光滑念珠菌	≤ 0.06	0.12	-	≥ 0.25
	季也蒙念珠菌	≤ 2	4	-	≥ 8
	克柔念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
	近平滑念珠菌 ^b	≤ 2	4	-	≥ 8
	热带念珠菌	≤ 0.25	0.5	-	≥ 1
伏立康唑	白念珠菌	≤ 0.12	-	0.25~0.5	≥ 1
	光滑念珠菌 ^f	-	-	-	-

抗真菌药物 ^a	菌株名称	MIC折点和判读			
		S	I	SDD	R
	克柔念珠菌	≤ 0.5	-	1	≥ 2
	近平滑念珠菌 ^b	≤ 0.12	-	0.25~0.5	≥ 1
	热带念珠菌	≤ 0.12	-	0.25~0.5	≥ 1

^a 如果 24 h 生长对照显示生长不足，此折点也可用于培养 48 h 结果判读。

^b 对于近平滑念珠菌复合群，由于拟平滑念珠菌和似平滑念珠菌流行率较低，当未进行进一步种属测定时，可采用近平滑念珠菌折点。然而，如果进一步的物种测定确定了复合群中的一种，则不应采用近平滑念珠菌折点。相反，应在实验室报告中指出，不存在用于解释的折点，并应考虑使用流行病学界值（ECV）。

^c 体外卡泊芬净药敏试验与实验室间偏差显著相关，当使用此参考方法时，有可能报告假耐药，偏差原因尚不清楚。当检测卡泊芬净时，敏感结果可能被报告为“敏感”。但当实验室出现“中介”或“耐药”结果时，应用以下中的一种方法进行确认：米卡芬净或阿尼芬净进行额外的药敏试验；对 *fks* 基因进行 DNA 序列分析，以确定 *fks1*（所有念珠菌属）和 *fks2*（仅光滑念珠菌属）中的耐药热点突变；将分离株送往转诊实验室确认对米卡芬净或阿尼芬净耐药或具有特征性 FKS 热点突变的念珠菌属被视为对所有棘白菌素耐药，包括卡泊芬净，并按此报告。

^d 对于氟康唑，这些折点是基于念珠菌引起的粘膜和侵袭性感染的广泛经验。当分离株被鉴定为光滑念珠菌且 MIC ≤ 32 μg/mL，临床医生应确定氟康唑是否适用于特定的临床环境。如果是这样，患者应接受氟康唑的最大剂量方案，具体用药方案应咨询临床用药专家。

^e 克柔念珠菌分离株对氟康唑天然耐药，因此不应使用此表来解释其 MIC。

^f 对于光滑念珠菌和伏立康唑，目前的数据不足以证明体外药敏试验与临床结果之间的相关性。

注1：已建立选定的折点用以区分耐药变异种和易感菌株。折点的差异反应了方法学问题。由于体外方法学上的问题，米卡芬净对光滑念珠菌的临界点低于其他棘白菌素，临床疗效无明显差异，棘白菌素在抗真菌活性方面的真正差异是罕见的。

注2：念珠菌属的MIC折点与指示试剂相对应。如果测定的MICs值介于两个结果解释分类之间，则意味着更高的类别。因此，氟康唑MIC等于3 μg/mL的分离株将被归入“剂量依赖敏感”类别。

表D. 2 无折点的念珠菌属 ECV 值（μg/mL）

抗真菌药物	菌株名称	ECV ^{a,b,c}
两性霉素B	白念珠菌	2
	都柏林念珠菌	0.5
	光滑念珠菌	2
	季也蒙念珠菌	2
	乳酒念珠菌	2
	克柔念珠菌	2
	葡萄牙念珠菌 ^d	2

抗真菌药物	菌株名称	ECV ^{a,b,c}
	似平滑念珠菌	1
	拟平滑念珠菌	2
	近平滑念珠菌	1
	热带念珠菌	2
阿尼芬净	都柏林念珠菌	0.12
	杜布斯希木龙念珠菌	1
	乳酒念珠菌	0.25
	葡萄牙念珠菌	1
	似平滑念珠菌	0.5
	拟平滑念珠菌	2
卡泊芬净	杜布斯希木龙念珠菌	0.25
	葡萄牙念珠菌 ^d	1
	似平滑念珠菌	0.25
	拟平滑念珠菌	1
氟康唑	都柏林念珠菌	0.5
	杜布斯希木龙念珠菌	32
	季也蒙念珠菌	8
	乳酒念珠菌	1
	葡萄牙念珠菌	1
	似平滑念珠菌	4
	拟平滑念珠菌	2
艾沙康唑	杜布斯希木龙念珠菌	0.25
伊曲康唑	都柏林念珠菌	0.25
	杜布斯希木龙念珠菌	1
	光滑念珠菌	4
	季也蒙念珠菌	2
	乳酒念珠菌	0.5
	克柔念珠菌	1
	葡萄牙念珠菌	1
	似平滑念珠菌	1

抗真菌药物	菌株名称	ECV ^{a,b,c}
	拟平滑念珠菌	0.5
	近平滑念珠菌	0.5
	热带念珠菌	0.5
米卡芬净	都柏林念珠菌	0.12
	杜布斯希木龙念珠菌	0.5
	乳酒念珠菌	0.125
	葡萄牙念珠菌	0.5
	似平滑念珠菌	1
	拟平滑念珠菌	1
泊沙康唑	白念珠菌	0.06
	都柏林念珠菌	0.125
	杜布斯希木龙念珠菌	1
	光滑念珠菌	1
	季也蒙念珠菌	0.5
	乳酒念珠菌	0.5
	克柔念珠菌	0.5
	葡萄牙念珠菌	0.06
	似平滑念珠菌	0.25
	拟平滑念珠菌	0.25
	近平滑念珠菌	0.25
热带念珠菌	0.12	
伏立康唑	杜布斯希木龙念珠菌	0.5
	光滑念珠菌	0.25
	似平滑念珠菌	0.06
	拟平滑念珠菌	0.125

^a M59 的 ECVs 建立采用了微量肉汤稀释参考方法。如果使用另一种方法进行敏感性试验，在使用 ECV 之前，必须对该方法进行微量肉汤稀释法验证，正如在使用其他方法建立折点之前，必须对其用微量肉汤稀释法验证一样。

^b ECV 值基于对 97.5% 的建模种群的统计数据。ECVs 可能会忽略潜在的耐药菌株 (非野生型)。

^c 如果 24 h 生长质控显示生长不足，则应孵育至 48 h。

^d 葡萄牙念珠菌对两性霉素 B 本身并不耐药，但在治疗过程中，葡萄牙念珠菌在体内可能对两性霉素 B 产生耐药性。当在研究中发现表型耐药时，表型仅用琼脂梯度条观察，不需采用微量肉汤稀释法检测。

注：所列出的所有念珠菌除另有说明外均应严格遵守。

表D.3 无折点^a的隐球菌属 ECV 值 (μg/mL)

抗真菌药物	菌株名称 (基因型)	ECV ^{b,c}
两性霉素B	格特隐球菌(VGI)	0.5
	Deuterogattii 隐球菌 (以前的格特隐球菌) (VGII)	1
	新型隐球菌(VNI)	0.5
氟康唑	格特隐球菌(VGI)	16
	Deuterogattii 隐球菌 (以前的格特隐球菌) (VGII)	32
	新型隐球菌(VNI)	8
氟胞嘧啶	格特隐球菌(VGI)	4
	Deuterogattii 隐球菌 (以前的格特隐球菌) (VGII)	32
	新型隐球菌(VNI)	8
伊曲康唑	格特隐球菌(VGI)	0.5
	Deuterogattii 隐球菌 (以前的格特隐球菌) (VGII)	1
	新型隐球菌(VNI)	0.25
泊沙康唑	新型隐球菌(VNI)	0.25
伏立康唑	格特隐球菌(VGI)	0.5
	Deuterogattii 隐球菌 (以前的格特隐球菌) (VGII)	0.5
	新型隐球菌(VNI)	0.25

^a 针对不同分子类型确定了隐球菌的流行病学临界值 (ECV)。隐球菌的分类目前处于过渡阶段。VGI 和 VGII 分别是格特隐球菌和 Deuterogattii 隐球菌 (以前叫格特隐球菌) 的分子基因型, 只有通过聚合酶链式反应或基于 DNA 测序等分子分型方法进行识别, 但不能确定是否为唯一物种, 未来可能有新的分类命名。从全球来看, VNI 是新生隐球菌最常见的分子基因型。

^b M59 中的流行病学临界值 ECV 是使用肉汤微量稀释参考方法建立的。如果使用另一种方法进行药敏试验, 则在使用 ECV 之前必须针对肉汤微量稀释法进行验证, 正如在使用肉汤微量稀释建立折点之前必须验证其他方法一样。

^c ECV 值基于对 97.5% 的建模种群的统计数据。ECV 可能忽略潜在的耐药菌株 (非野生型)。

表D.4 有折点的念珠菌属的 ECV 值^a (μg/mL)

抗真菌药物	菌株名称	ECV ^{b,c,d}
阿尼芬净	白念珠菌	0.12
	光滑念珠菌	0.25
	季也蒙念珠菌	8
	克柔念珠菌	0.25
	近平滑念珠菌	4
	热带念珠菌	0.12
卡泊芬净	季也蒙念珠菌	2
	近平滑念珠菌	1
氟康唑	白念珠菌	0.5
	光滑念珠菌	8
	近平滑念珠菌	2
	热带念珠菌	1
米卡芬净	白念珠菌	0.03
	光滑念珠菌	0.03
	季也蒙念珠菌	2
	克柔念珠菌	0.25
	近平滑念珠菌	2
	热带念珠菌	0.06
伏立康唑	白念珠菌	0.03
	克柔念珠菌	0.5
	热带念珠菌	0.12

^a 与折点不同，ECV 不能预测临床治疗效果。当评估的真菌种类和抗真菌药物存在折点时，不应在临床实践中使用 ECV（见 CLSI 文件 M27 和 M60）。

^b ECV 值基于对 97.5% 的建模种群的统计数据。ECV 可能忽略潜在的耐药菌株（非野生型）。

^c 如果 24 h 生长对照显示生长不足，则应孵育至 48 h。

^d 使用肉汤微量稀释参考方法建立 M59 中的 ECV。如果使用另一种方法进行药敏试验，则在使用 ECV 之前必须针对肉汤微量稀释法进行验证，正如在使用肉汤微量稀释法建立折点之前必须验证其他方法一样。

注：除非特别说明，所有列出的念珠菌属均为严格意义上的念珠菌。

附 录 E
(规范性)

EUCAST 微量肉汤稀释法质控范围、折点和 ECOFF 值

EUCAST标准微量肉汤稀释法条件如下，培养基：含2%葡萄糖的RPMI-1640肉汤培养基，MOPS为缓冲液；接种量： 0.5×10^5 CFU/mL~ 2.5×10^5 CFU/mL；培养时间：18 h~24 h；结果判读：生长终点判断标准为对两性霉素B完全抑制(>90%)，其他抗真菌药物为50%抑制；质控菌株：近平滑念珠菌ATCC 22019或克柔念珠菌ATCC 6258。

EUCAST微量肉汤稀释法质控菌株MIC范围见表E. 1, 念珠菌体外微量肉汤稀释法MIC折点见表E. 2, 有折点的念珠菌属的ECOFF值见表E. 3, EUCAST有折点的隐球菌属的ECOFF值见表E. 4。

表E. 1 EUCAST 微量肉汤稀释法质控菌株 MIC 范围 (mg/L)

菌株名称	抗真菌药物	MIC 值范围	靶值
克柔念珠菌 ATCC 6258	两性霉素 B	0.125~1	0.25~0.5
	阿尼芬净	0.016~0.06	0.03
	氟康唑	16~64	32
	氟胞嘧啶	1~4	2
	艾沙康唑	0.016~0.06	0.03
	伊曲康唑	0.03~0.125	0.06
	米卡芬净	0.03~0.125	0.06
	泊沙康唑	0.016~0.06	0.03
	伏立康唑	0.03~0.25	0.06~0.125
近平滑念珠菌 ATCC 22019	两性霉素 B	0.125~1	0.25~0.5
	阿尼芬净	0.25~1	0.5
	氟康唑	0.5~2	1
	氟胞嘧啶	0.125~0.5	0.25
	艾沙康唑	0.008~0.03	0.016
	伊曲康唑	0.03~0.125	0.06
	米卡芬净	0.5~2	
	泊沙康唑	0.016~0.06	0.03
	伏立康唑	0.016~0.06	0.03

注：Version 5.0, 2020, <http://www.eucast.org>

表E. 2 EUCAST 念珠菌体外微量肉汤稀释法 MIC 折点 (mg/L)

抗真菌药物 ^a	菌株名称	MIC折点和判读		
		S	I	R
两性霉素B	白念珠菌	≤ 1		>1
	都柏林念珠菌	≤ 1		>1
	光滑念珠菌	≤ 1		>1
	克柔念珠菌	≤ 1		>1
	近平滑念珠菌	≤ 1		>1
	热带念珠菌	≤ 1		>1
阿尼芬净	白念珠菌	≤ 0.03		>0.03
	光滑念珠菌	≤ 0.06		>0.06
	克柔念珠菌	≤ 0.06		>0.06
	近平滑念珠菌	≤ 4		>4
	热带念珠菌	≤ 0.06		>0.06
氟康唑	白念珠菌	≤ 2	4	>4
	都柏林念珠菌	≤ 2	4	>4
	光滑念珠菌	≤ 0.001	≤16	>16
	近平滑念珠菌	≤ 2	4	>4
	热带念珠菌	≤ 2	4	>4
伊曲康唑	白念珠菌	≤ 0.06		>0.06
	都柏林念珠菌	≤ 0.06		>0.06
	近平滑念珠菌	≤ 0.125		>0.125
	热带念珠菌	≤ 0.125		>0.125
米卡芬净	白念珠菌	≤ 0.016		>0.016
	光滑念珠菌	≤ 0.03		>0.03
	近平滑念珠菌	≤ 2		>2
泊沙康唑	白念珠菌	≤ 0.06		>0.06
	都柏林念珠菌	≤ 0.06		>0.06
	近平滑念珠菌 ^b	≤ 0.06		>0.06
	热带念珠菌	≤ 0.06		>0.06
伏立康唑	白念珠菌	≤ 0.06	0.125~0.25	>0.25
	都柏林念珠菌	≤ 0.06	0.125~0.25	>0.25

抗真菌药物 ^a	菌株名称	MIC折点和判读		
		S	I	R
	近平滑念珠菌	≤ 0.125	0.25	>0.25
	热带念珠菌	≤ 0.125	0.25	>0.25

注1: Version 2.0, 2020, <http://www.eucast.org>.

注2: S-标准给药剂量敏感: 当使用标准给药方案治疗成功的可能性很高时, 微生物被归类为敏感; I-增加药物暴露敏感: 通过调整剂量或增加感染部位的浓度治疗成功的可能性很高时, 微生物被归类为“增加药物暴露敏感”; R-耐药: 当治疗失败的可能性很高时, 即使暴露增加, 微生物也被归类为耐药微生物。

注3: ATU: 技术不确定性区域, 白念珠菌对米卡芬净的ATU值是0.03 mg/L, 如果对阿尼芬净敏感, 则报告为敏感, 并加以下注释: 菌株对阿尼芬净敏感, 对米卡芬净的MIC值为0.03 mg/L没有 *fks* 突变; 如果对阿尼芬净不敏感, 则报告为耐药并且对 *fks* 基因测序确证其MIC值。

表E. 3 EUCAST 有折点的念珠菌属的 ECOFF 值 (mg/L)

抗真菌药物	菌株名称	ECOFF, WT ≤
两性霉素B	白念珠菌	1
	都柏林念珠菌	0.25
	光滑念珠菌	1
	季也蒙念珠菌*	[0.5]
	克柔念珠菌	1
	近平滑念珠菌	1
	热带念珠菌	1
	葡萄牙念珠菌*	[0.5]
	酿酒念珠菌*	[0.5]
	乳酒念珠菌*	[1]
阿尼芬净	白念珠菌	0.03
	光滑念珠菌	0.06
	克柔念珠菌	0.06
	近平滑念珠菌	4
	热带念珠菌	0.06
米卡芬净	白念珠菌	0.016
	光滑念珠菌	0.06
	克柔念珠菌	0.06
	近平滑念珠菌	4
	热带念珠菌*	0.06

抗真菌药物	菌株名称	ECOFF, WT \leq
伏康唑	白念珠菌	0.5
	都柏林念珠菌	[0.5]
	光滑念珠菌	16
	克柔念珠菌	128
	近平滑念珠菌	2
	热带念珠菌	1
	季也蒙念珠菌*	[16]
	乳酒念珠菌*	[1]
伊曲康唑	白念珠菌	0.06
	都柏林念珠菌	0.06
	光滑念珠菌	2
	克柔念珠菌	1
	近平滑念珠菌	0.125
	热带念珠菌	0.125
	季也蒙念珠菌*	2
	葡萄牙念珠菌*	0.125
泊沙康唑	白念珠菌	0.06
	都柏林念珠菌	0.06
	光滑念珠菌	1
	克柔念珠菌	0.5
	近平滑念珠菌	0.06
	热带念珠菌	0.06
	季也蒙念珠菌*	0.25
伏立康唑	白念珠菌	0.03
	都柏林念珠菌	0.03
	光滑念珠菌	1
	克柔念珠菌	1
	近平滑念珠菌	0.06
	热带念珠菌	0.125

注1: Version 2.0, 2020, <http://www.eucast.org>.

注2: *代表无折点念珠菌属的ECOFF值。

注3: 括号[]中的ECOFFs值暂定。

表E. 4 EUCAST 有折点的隐球菌属的 ECOFF 值 (mg/L)

抗真菌药物	菌株名称	ECOFF, WT≤
两性霉素 B	新生隐球菌	[1]
	格特隐球菌*	[0.5]
泊沙康唑	新生隐球菌*	0.5
	格特隐球菌	1
伏立康唑	新生隐球菌*	0.5

注1: Version 2.0, 2020, <http://www.eucast.org>.

注2: *代表无折点念珠菌属的 ECOFF 值。

注3: 括号 [] 中的 ECOFFs 值暂定。

参 考 文 献

- [1] CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 4th ed. CLSI standard M27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
- [2] Dalhoff A, Ambrose PG, Mouton JW. A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. *Infection*. 2009;37(4):296-305.
- [3] Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(5):418-425.
- [4] Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, Gilly M, Regli P, Bolmström A. Improved detection of amphotericin B-resistant isolates of *Candida lusitanae* by Etest. *J Clin Microbiol*. 2001;39(1):339-342.
- [5] Barry AL, Pfaller MA, Brown SD, et al. Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of ten antifungal agents. *J Clin Microbiol*. 2000;38(9):3457-3459.
- [6] Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4862-4869.
- [7] Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(3):330-343.
- [8] Maria S, Barnwal G, Kumar A, et al. Species distribution and antifungal susceptibility among clinical isolates of *Candida parapsilosis* complex from India. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(3):147-150.
- [9] CLSI. Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 3rd ed. CLSI supplement M59. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- [10] CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 2nd ed. CLSI supplement M61. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
- [11] Hagen F, Khayhan K, Theelen B, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genet Biol*. 2015;78:16-48.
- [12] Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(5):418-425.
- [13] CLSI. Principles and Procedures for the Development of Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 1st ed. CLSI guideline M57. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- [14] Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, et al. *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5898-5906.
- [15] Barry AL, Pfaller MA, Brown SD, et al. Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of ten antifungal agents. *J Clin Microbiol*. 2000;38(9):3457-3459.
- [16] Krisher K, Brown SD, Traczewski MM. Quality control parameters for broth microdilution tests of anidulafungin. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):490.
- [17] Arendrup MC, Pfaller MA; Danish Fungaemia Study Group. Caspofungin Etest susceptibility testing of *Candida* species: risk of misclassification of susceptible isolates of *C. glabrata* and *C. krusei* when adopting the revised CLSI caspofungin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3965-3968.
- [18] Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol*. 2008;46(8):2620-2629.
- [19] Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(3):330-343.
- [20] Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2040-2046.

[21] Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(5):418-425.