

静脉滴注联合雾化吸入多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性菌肺炎的临床分析

周丽丽 李彩婷 翁钦永 吴锦婷 罗浩腾 薛志强 肖莹 陈存荣

福建医科大学附属协和医院重症医学科,福州 350001

通信作者:陈存荣,Email:13705056799@139.com

【摘要】 目的 探讨静脉滴注(静滴)联合雾化吸入多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性(G^-)菌所致肺炎的疗效。**方法** 采用观察性研究方法,分析福建医科大学附属协和医院重症医学科 2020 年 1 月至 10 月收治的 45 例多重耐药 G^- 菌感染所致肺炎患者的临床资料。根据患者多黏菌素 B 使用方法不同,将 2020 年 1 月至 4 月接受单纯静滴治疗(首剂 2.0 mg/kg,然后 1.25 mg/kg,12 h 1 次)的 25 例患者纳入常规组;将 2020 年 5 月至 10 月依据多黏菌素优化应用国际共识指南接受静滴联合雾化吸入治疗(25 mg、12 h 1 次,吸尽气道内痰液后进行喷射雾化)的 20 例患者纳入联合组。比较两组患者多黏菌素 B 使用疗程结束后的总细菌清除率、总有效率、体温复常时间、细菌清除时间以及治疗前后血清降钙素原(PCT)水平的变化。观察两组治疗期间不良反应发生情况。**结果** 常规组痰培养结果显示为鲍曼不动杆菌 13 例,肺炎克雷伯菌 5 例,铜绿假单胞菌 6 例,阴沟肠杆菌 1 例;联合组痰培养结果显示为鲍曼不动杆菌 5 例,肺炎克雷伯菌 9 例,铜绿假单胞菌 6 例。两组间痰培养结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组患者总细菌清除率及总有效率均明显高于常规组(总细菌清除率:70.0%比 40.0%,总有效率:75.0%比 40.0%,均 $P<0.05$),体温复常时间和细菌清除时间均明显短于常规组[体温复常时间(d): 6.0 ± 3.9 比 10.2 ± 7.3 ,细菌清除时间(d): 6.1 ± 5.2 比 11.5 ± 6.8 ,均 $P<0.05$]。两组患者治疗前血清 PCT 水平比较差异无统计学意义。常规组患者治疗后血清 PCT 水平与治疗前比较差异无统计学意义 [$\mu\text{g/L}$:0.85(0.44, 2.87)比 1.43(0.76, 5.30), $P>0.05$];而联合组患者治疗后血清 PCT 水平明显低于治疗前 [$\mu\text{g/L}$:0.27(0.10, 0.70)比 0.91(0.32, 3.53), $P<0.05$],且显著低于常规组 [$\mu\text{g/L}$:0.27(0.10, 0.70)比 0.85(0.44, 2.87), $P<0.01$]。联合组患者治疗期间肾毒性发生率与常规组比较差异无统计学意义(5.0%比 4.0%, $P>0.05$)。**结论** 治疗多重耐药 G^- 菌肺炎时,多黏菌素 B 静滴联合雾化吸入给药方案的疗效优于单纯静滴,且不增加肾损害的发生风险。

【关键词】 多黏菌素 B; 静脉滴注; 雾化吸入; 多重耐药革兰阴性菌肺炎; 临床疗效; 肾毒性

基金项目:福建省卫生健康科研人才培养项目(2019-CX-21)

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR 2100044087

DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20201215-00753

Clinical study on intravenous combined with aerosol inhalation of polymyxin B for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Zhou Lili, Li Caiting, Weng Qinyong, Wu Jinting, Luo Haoteng, Xue Zhiqiang, Xiao Ying, Chen Cunrong

Department of Critical Care Medicine, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

Corresponding author: Chen Cunrong, Email: 13705056799@139.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of intravenous combined with aerosol inhalation of polymyxin B for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative (G^-) bacteria. **Methods** A observational study was conducted. The clinical data of 45 patients with pneumonia due to multidrug-resistant G^- bacteria admitted to intensive care unit of Fujian Medical University Union Hospital from January to October in 2020 were analyzed. According to the different use methods of polymyxin B, 25 patients who received single intravenous drip (the first dose was 2.0 mg/kg, then 1.25 mg/kg, once every 12 hours) from January to April in 2020 were enrolled in the routine group, and 20 patients who received intravenous drip combined with aerosol inhalation (25 mg once every 12 hours, sputum in the airway was sucked and then sprayed aerosol) from May to October in 2020 were enrolled in the combination group. After the treatment course of polymyxin B, the total bacterial clearance rate, total clinical efficiency rate, recovery time of body temperature, time of bacterial clearance and the change of serum procalcitonin (PCT) level before and after treatment were compared between the two groups. Moreover, the incidence of adverse reactions during treatment in the two groups was observed. **Results** The results of sputum culture in the routine group were *Acinetobacter baumannii* in 13 patients, *Klebsiella pneumoniae* in 5 patients, *Pseudomonas aeruginosa* in 6 patients, *Enterobacter cloacae* in 1 patient; the sputum culture results of the combination group showed that there were 5 patients of *Acinetobacter baumannii*, 9 *Klebsiella pneumoniae* and 6 *Pseudomonas aeruginosa*. There was no significant difference in the results of sputum culture between the two groups ($P>0.05$). The total bacterial clearance rate and the total clinical efficiency rate of the combination group were significantly higher than those in the routine group (total bacterial

clearance rate: 70.0% vs. 40.0%, total clinical efficiency rate: 75.0% vs. 40.0%, both $P < 0.05$). The recovery time of body temperature and the time of bacterial clearance of the combination group were significantly shorter than those in the routine group [recovery time of body temperature (days): 6.0 ± 3.9 vs. 10.2 ± 7.3 , time of bacterial clearance (days): 6.1 ± 5.2 vs. 11.5 ± 6.8 , both $P < 0.05$]. No significant difference was found in serum PCT level before treatment between the two group. There was no significant difference in serum PCT level before and after treatment in the routine group [$\mu\text{g/L}$: 0.85 (0.44, 2.87) vs. 1.43 (0.76, 5.30), $P > 0.05$]. The serum PCT level after treatment in the combination group was significantly lower than that before treatment [$\mu\text{g/L}$: 0.27 (0.10, 0.70) vs. 0.91 (0.32, 3.53), $P < 0.05$], and it was significantly lower than that in the routine group [$\mu\text{g/L}$: 0.27 (0.10, 0.70) vs. 0.85 (0.44, 2.87), $P < 0.01$]. The incidence of renal toxicity of polymyxin B between the combination group and the routine group was not significantly different (5.0% vs. 4.0%, $P > 0.05$). **Conclusions** The efficacy of intravenous combined with aerosol inhalation of polymyxin B for the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant G^- bacteria is better than that of intravenous drip of polymyxin B only. The aerosolized polymyxin B will not increase the risk of renal injury.

【Key words】 Polymyxin B; Intravenous drip; Aerosol inhalation; Pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria; Clinical effect; Renal toxicity

Fund program: Medical Innovation Project of Fujian Health Commission of China (2019-CX-21)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100044087

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201215-00753

近年来,随着广谱抗菌药物的广泛应用,多重耐药革兰阴性(Gram-negative, G^-)菌所致肺炎的发病率不断升高,给临床治疗带来了极大的挑战。此时,多黏菌素 B 应运而生,成为治疗碳青霉烯耐药微生物(carbapenem-resistant organism, CRO)感染的最后一道防线^[1-2]。但针对 CRO 肺部感染,多黏菌素 B 静脉滴注(静滴)治疗仍有不少失败的案例。因此,为探讨多黏菌素 B 有效的治疗方案,本研究分析了静滴联合雾化吸入多黏菌素 B 治疗多重耐药 G^- 菌所致肺炎的临床用法及疗效,以期为 CRO 肺部感染的治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用观察性研究方法,收集本院重症医学科 2020 年 1 月至 10 月收治的多重耐药 G^- 菌感染所致肺炎患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:①符合中华医学会呼吸病学分会制定的肺炎诊断标准^[3];②痰培养检出多重耐药 G^- 菌,对多黏菌素敏感;③使用多黏菌素 B ≥ 3 d。

1.1.2 排除标准:①濒死状态者;②严重肝肾功能不全者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,通过了医院伦理委员会的批准(审批号:2020KY0136),并在中国临床试验注册中心进行了临床注册(注册号:ChiCTR 2100044087),所有治疗和检测都得到患者或家属的知情同意。

1.3 患者分组及多黏菌素 B 用法用量:2020 年 5 月之前,本科采用多黏菌素 B 单纯静滴方案治疗多重耐药 G^- 菌肺炎;自 2020 年 5 月开始,本科依据多黏菌素优化应用国际共识指南^[4]推荐,采用静滴联合

雾化吸入方案治疗多重耐药 G^- 菌肺炎。根据多黏菌素 B 使用方法不同,将接受单纯静滴治疗的患者纳入常规组,接受静滴联合雾化吸入治疗的患者纳入联合组。用法用量:①静滴:首剂 2.0 mg/kg,然后 1.25 mg/kg、12 h 1 次;②雾化吸入:25 mg、12 h 1 次,吸尽气道内痰液后进行喷射雾化。

1.4 观察指标及疗效判别方法

1.4.1 观察指标及观察终点:①比较两组患者应用多黏菌素 B 治疗后总细菌清除率和总有效率的差异;②比较两组患者体温复常时间和细菌清除时间的差异,以及治疗前后血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平的变化;③观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况。常规组观察终点为多黏菌素 B 静滴疗程结束,联合组观察终点为多黏菌素 B 静滴及雾化吸入总疗程结束。

1.4.2 疗效判别标准:①治愈:治疗后患者临床症状、体征、病原学及实验室检查结果显示正常;②有效:治疗后患者临床症状、体征、病原学及实验室检查结果均有改善;③无效:治疗后患者临床症状、体征、病原学及实验室检查结果无明显改善,甚至病情加重或改用其他治疗方案。总有效例数=治愈例数+有效例数,总有效率=总有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 细菌清除评价标准:①清除:连续 3 次痰细菌培养结果显示为阴性;②替换:连续 3 次痰细菌培养结果显示为其他细菌生长,且原病原菌消失;③未清除:痰细菌培养结果仍显示原病原菌感染。总细菌清除例数=清除例数+替换例数,总细菌清除率=总清除例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料:最终入组对象共 45 例,其中常规组 25 例,联合组 20 例。两组患者的性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 及重症监护病房(intensive care unit, ICU) 住院时间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1)。

表 1 不同多黏菌素 B 治疗方案两组多重耐药革兰阴性菌肺炎患者基本资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
常规组	25	20	5	66.8 $\pm$ 13.6	15.0 (14.0, 17.5)	41.4 $\pm$ 26.4
联合组	20	14	6	59.2 $\pm$ 14.2	15.0 (8.2, 21.8)	36.7 $\pm$ 17.5
$\chi^2/t/Z$ 值		0.602		1.840	-0.673	0.684
P 值		0.438		0.073	0.501	0.498

注:常规组采用单纯多黏菌素 B 静脉滴注,联合组采用多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入;APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, ICU 为重症监护病房

常规组痰培养结果显示为鲍曼不动杆菌 13 例,肺炎克雷伯菌 5 例,铜绿假单胞菌 6 例,阴沟肠杆菌 1 例;联合组痰培养结果显示为鲍曼不动杆菌 5 例,肺炎克雷伯菌 9 例,铜绿假单胞菌 6 例。两组间痰培养结果比较差异无统计学意义(Fisher 精确检验: $P = 0.143$)。

2.2 两组患者多黏菌素 B 及联合用药情况的比较:常规组患者多黏菌素 B 静滴时间为 (15.2 $\pm$ 5.4) d;联合组患者多黏菌素 B 静滴时间为 (15.2 $\pm$ 6.7) d,雾化吸入时间为 (12.3 $\pm$ 5.3) d。两组患者多黏菌素 B 静滴时间比较差异无统计学意义($t = 0.006, P = 0.996$)。表 2 结果显示,两组患者联合用药主要为替加环素、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、左氧氟沙星等,且两组间联合用药情况比较差异均无统计学意义(Fisher 精确检验: $P = 0.334$)。

2.3 多黏菌素 B 临床疗效分析

2.3.1 两组患者总细菌清除率及疗效比较(表 3):联合组患者应用多黏菌素 B 治疗后总细菌清除率及

总有效率均明显高于常规组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 2 不同多黏菌素 B 治疗方案两组多重耐药革兰阴性菌肺炎患者联合用药情况比较

组别	例数 (例)	联合用药(例)				
		替加环素	米诺环素	美罗培南	亚胺培南	西司他丁
常规组	25	9	1	1		4
联合组	20	10	0	2		0

组别	例数 (例)	联合用药(例)				
		哌拉西林他唑巴坦	头孢他啶	左氧氟沙星	替考拉宁	无
常规组	25	2	1	3	3	1
联合组	20	3	2	3	0	0

注:常规组采用单纯多黏菌素 B 静脉滴注,联合组采用多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入;两组间比较采用 Fisher 精确检验: $P = 0.334$

表 3 不同多黏菌素 B 治疗方案两组多重耐药革兰阴性菌肺炎患者总细菌清除率及总有效率比较

组别	例数 (例)	总细菌清除率 [% (例)]	总有效率 [% (例)]
常规组	25	40.0 (10)	40.0 (10)
联合组	20	70.0 (14)	75.0 (15)
χ^2 值		4.018	5.513
P 值		0.045	0.019

注:常规组采用单纯多黏菌素 B 静脉滴注,联合组采用多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入

2.3.2 两组患者体温复常时间和细菌清除时间比较(表 4):联合组患者多黏菌素 B 治疗后体温复常时间和细菌清除时间均较常规组明显缩短,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 4 不同多黏菌素 B 治疗方案两组多重耐药革兰阴性菌肺炎患者体温复常时间和细菌清除时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	体温复常时间 (d)	细菌清除时间 (d)
常规组	25	10.2 $\pm$ 7.3	11.5 $\pm$ 6.8
联合组	20	6.0 $\pm$ 3.9	6.1 $\pm$ 5.2
t 值		2.193	2.217
P 值		0.038	0.037

注:常规组采用单纯多黏菌素 B 静脉滴注,联合组采用多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入

2.3.3 两组患者血清 PCT 水平比较(表 5):两组患者在应用多黏菌素 B 治疗前血清 PCT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。常规组患者应用多黏菌素 B 治疗前后血清 PCT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而联合组患者治疗后血清 PCT 水平较治疗前明显降低,且显著低于常规组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 5 不同多黏菌素 B 治疗方案两组多重耐药革兰阴性菌肺炎患者治疗前后血清 PCT 水平变化比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	PCT ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后
常规组	25	1.43 (0.76, 5.30)	0.85 (0.44, 2.87)
联合组	20	0.91 (0.32, 3.53)	0.27 (0.10, 0.70) ^a
Z 值		-0.571	-3.004
P 值		0.568	0.003

注：常规组采用单纯多黏菌素 B 静脉滴注，联合组采用多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入；PCT 为降钙素原；与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗期间肾毒性发生率比较：常规组 25 例患者中，治疗期间发生肾毒性 1 例，发生率为 4.0%；联合组 20 例患者中出现肾毒性 1 例，发生率为 5.0%。两组间肾毒性发生率比较差异无统计学意义（Fisher 精确检验： $P = 1.000$ ）。

3 讨论

在全球范围内，细菌耐药已成为患者死亡的重要原因。由于重症患者机体抵抗力低下、广谱抗菌药物广泛应用、侵入性操作（气管插管、吸痰）等因素，造成多重耐药 G⁻ 菌肺炎的发病率日益增高^[5-7]。2020 年 Jean 等^[8]通过荟萃分析发现，耐甲氧西林和产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌以及多重耐药或广谱耐药复合菌为导致肺炎发病率最高的 G⁻ 菌。因此，临床上采取及时有效的治疗措施控制多重耐药 G⁻ 菌感染显得愈加重要^[9]。

注射用硫酸多黏菌素 B 可与 G⁻ 菌外膜脂多糖结合，还能通过“自发摄取”机制导致细胞膜磷脂双层通透性增加，胞内重要物质外漏，并且抑制细菌内膜呼吸酶，从而发挥灭菌作用^[10-11]。近年国内外专家共识及指南均推荐以多黏菌素为基础的联合用药方案用于治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎^[4, 12-13]。但临床不合理用药常影响多黏菌素的疗效，且易致多黏菌素耐药菌株的出现^[14]。因此，优化多黏菌素治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎成为当下研究重点。本研究表明，在 APACHE II 评分等基线资料基本一致情况下，采用多黏菌素 B 静滴联合雾化吸入给药方案患者总细菌清除率及总有效率均明显高于单纯静滴者，且体温复常时间和细菌清除时间均较单纯静滴者明显缩短。PCT 在各种细菌感染早期迅速上升，G⁻ 菌感染时上升尤其明显，可作为判断感染疾病病情及预后的可靠指标^[15-16]。本研究中分析了采用不同多黏菌素 B 给药方案患者血清 PCT 水平，发现静滴联合雾化吸入者治疗后血清 PCT 水平明显低于单纯静滴者，提示治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎时，多黏菌素 B 静

滴联合雾化吸入的给药方案优于单纯静滴。

肺部感染时，上皮细胞衬液（epithelial lining fluid, ELF）是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌等大多数胞外致病菌的常见感染部位^[17]，因此多黏菌素治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎时应关注其在肺组织中的浓度，因为肺组织中的浓度比血药浓度更能反映抗感染效果^[18]。2014 年 Boisson 等^[19]发现，多黏菌素经静脉输注时，其在 ELF 中的浓度显著低于血药浓度；但多黏菌素经雾化吸入时，到达肺组织的药物浓度显著提高，可达血药浓度的 100 ~ 1 000 倍。2018 年 Vardakas 等^[20]通过荟萃分析发现，虽然多黏菌素雾化吸入剂量和频次不同，但临床成功率达 70.4%，细菌清除率达 71.3%，而雾化吸入的总体肾毒性不良反应相对较少，气道痉挛发生率相对较低，且雾化吸入联合静脉治疗在低剂量静脉给药情况下即可能获益。2019 年多黏菌素优化应用国际共识指南中提出，对于疑似或确定的多重耐药 G⁻ 菌肺炎患者，用静脉多黏菌素治疗时应辅以多黏菌素雾化治疗^[4]。因此，多黏菌素静滴联合雾化吸入能提高肺组织中药物浓度，加强抗感染疗效，是治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎的有效给药途径^[21-23]。

研究表明，多黏菌素存在肾毒性，且多黏菌素 B 日剂量 $\geq 150 \text{ mg}$ 和使用血管活性药物为多黏菌素 B 相关性急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）的独立危险因素^[24]。2018 年，Miano 等^[25]研究证实，使用多黏菌素可明显增加 AKI 发生率，且多黏菌素早期肾毒性明显，但如果住院期间肾功能恢复到基线水平，AKI 患者的住院病死率则较低。本研究提示，多黏菌素 B 静滴联合雾化吸入的肾毒性发生率与单纯静滴相比差异无统计学意义，与文献报道多黏菌素 B 雾化吸入增加肾毒性风险较小的结果一致^[26]。因此，优化多黏菌素的使用，采用静滴联合雾化吸入的方式治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎，可迅速达到临床疗效，缩短多黏菌素的疗程，从而减轻肾毒性等不良反应。然而，目前针对多黏菌素雾化治疗的剂量、疗程及给药方式等尚缺乏统一标准^[22]。

综上所述，本研究通过分析采用不同多黏菌素 B 给药方案治疗多重耐药 G⁻ 菌肺炎的效果得出结论：多黏菌素 B 静滴联合雾化吸入的给药方案优于单纯静滴。但本研究样本量小，后期有赖多中心大规模临床研究来确定多黏菌素静滴联合雾化吸入方案的剂量及疗程，进一步规范及优化多黏菌素的使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen H, Guo X, Xie D, et al. A clinical study on the use of intraventricular polymyxin B supplemented by continuous external ventricular drainage in the treatment of drug-resistant Gram-negative bacilli intracranial infection [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2963–2970. DOI: 10.2147/IDR.S261510.
- [2] 赵双平, 闫莉婷, 王池香, 等. 以多黏菌素 B 为基础联合治疗 ICU 泛耐药革兰阴性菌感染脓毒症的临床分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (2): 150–154. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00028.
Zhao SP, Yan LT, Wang CX, et al. Clinical analysis of sepsis with extensively drug resistant Gram-negative bacteria in intensive care unit treated with polymyxin B-based combination therapy [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (2): 150–154. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00028.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (4): 253–279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
Chinese Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in Chinese adults (2016 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39 (4): 253–279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [4] Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39 (1): 10–39. DOI: 10.1002/phar.2209.
- [5] Litwin A, Fedorowicz O, Duszynska W. Characteristics of microbial factors of healthcare-associated infections including multidrug-resistant pathogens and antibiotic consumption at the university intensive care unit in Poland in the years 2011–2018 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (19): 6943. DOI: 10.3390/ijerph17196943.
- [6] 黄祺, 田李星, 周晓英, 等. 多重耐药菌现状及临床治疗策略研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (3): 328–332. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.028.
Huang Q, Tian LX, Zhou XY, et al. Progress of multi-drug resistant bacteria and clinical treatment strategies [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (3): 328–332. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.028.
- [7] 刘海珠, 李进红, 徐静, 等. 威海地区 8 家医院 ICU 与非 ICU 呼吸道来源 G⁻ 菌感染的分布特点和耐药性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (1): 15–18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.005.
Liu HZ, Li JH, Xu J, et al. Distribution and drug resistance analyses of Gram-negative bacterial infections in respiratory tract from ICU and non-ICU sources of eight hospitals in Weihai area [J]. Chin J Clin Pathol, 2019, 11 (1): 15–18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.005.
- [8] Jean SS, Chang YC, Lin WC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia [J]. J Clin Med, 2020, 9 (1): 275. DOI: 10.3390/jcm9010275.
- [9] Zhang D, Zhang X, Li Z, et al. Comprehensive 2D-quantitative structure-activity relationship study on monobactam analogues against Gram-negative bacteria [J]. J Biomed Nanotechnol, 2020, 16 (6): 941–953. DOI: 10.1166/jbn.2020.2931.
- [10] Kutsch M, Sistemich L, Lesser CF, et al. Direct binding of polymeric GBP1 to LPS disrupts bacterial cell envelope functions [J]. EMBO J, 2020, 39 (13): e104926. DOI: 10.15252/embj.2020104926.
- [11] Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity [J]. J Antibiot (Tokyo), 2014, 67 (2): 147–151. DOI: 10.1038/ja.2013.111.
- [12] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (1): 82–93. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015.
Wang MG. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. Chin J Infect Chemother, 2017, 17 (1): 82–93. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015.
- [13] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (10): 1194–1198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003.
Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Chinese Research Hospital Association of Evidence base and Translational Infectious Diseases. Chinese expert consensus on polymyxins in the clinical practice [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (10): 1194–1198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003.
- [14] McConville TH, Annavajhala MK, Giddins MJ, et al. CrrB positively regulates high-level polymyxin resistance and virulence in *Klebsiella pneumoniae* [J]. Cell Rep, 2020, 33 (4): 108313. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108313.
- [15] Schuetz P. Procalcitonin is useful for evaluating patients with ambiguous presentation and for early discontinuation of antibiotics in community-acquired pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201 (6): 744–745. DOI: 10.1164/rccm.201910-1970LE.
- [16] Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock [J]. J Infect Dis, 2020, 222 (Suppl 2): S96–S102. DOI: 10.1093/infdis/jiaa204.
- [17] Rodvold KA, Hope WW, Boyd SE. Considerations for effect site pharmacokinetics to estimate drug exposure: concentrations of antibiotics in the lung [J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 36: 114–123. DOI: 10.1016/j.coph.2017.09.019.
- [18] Lin YW, Aye SM, Rao G, et al. Treatment of infections caused by Gram-negative pathogens: current status on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of parenteral and inhaled polymyxins in patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56 (6): 106199. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106199.
- [19] Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (12): 7331–7339. DOI: 10.1128/AAC.03510-14.
- [20] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.
- [21] Choe J, Sohn YM, Jeong SH, et al. Inhalation with intravenous loading dose of colistin in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria [J]. Ther Adv Respir Dis, 2019, 13: 1753466619885529. DOI: 10.1177/1753466619885529.
- [22] Sweeney DA, Kalil AC. Why don't we have more inhaled antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia? [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25 (10): 1195–1199. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.018.
- [23] Lin YW, Zhou QT, Han ML, et al. Elucidating the pharmacokinetics/pharmacodynamics of aerosolized colistin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in a mouse lung infection model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (2): e01790–17. DOI: 10.1128/AAC.01790-17.
- [24] 王妍, 陈显成, 郭晓芳, 等. ICU 重症感染患者发生多黏菌素 B 相关性急性肾损伤的影响因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (6): 716–720. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00207.
Wang Y, Chen XC, Guo XF, et al. Analysis of risk factors of polymyxin B-associated acute kidney injury in intensive care unit patients with severe infection [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (6): 716–720. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00207.
- [25] Miano TA, Lautenbach E, Wilson FP, et al. Attributable risk and time course of colistin-associated acute kidney injury [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13 (4): 542–550. DOI: 10.2215/CJN.06980717.
- [26] Min KL, Son ES, Kim JS, et al. Risk factors of colistin safety according to administration routes: intravenous and aerosolized colistin [J]. PLoS One, 2018, 13 (11): e0207588. DOI: 10.1371/journal.pone.0207588.

(收稿日期: 2020-12-15)