

海南省人民医院注射用硫酸多黏菌素 B 临床应用分析[△]

符祥俊*, 黄莉, 郭丽, 林良沫[#] (海南省人民医院/海南医学院附属海南医院血液内科, 海南海口 570311)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)08-0991-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.022

摘要 目的:了解海南省人民医院(以下简称“我院”)注射用硫酸多黏菌素 B 的临床应用情况,为促进该药的合理应用提供参考。方法:以 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 3 月 15 日于我院住院并使用注射用硫酸多黏菌素 B 的患者为研究对象,采用回顾性分析方法,对患者的基本信息、病原学检查结果、注射用硫酸多黏菌素 B 的用法与用量、联合用药、治疗结局及不良反应等进行分析。结果:共有 51 例患者纳入研究,其中男性患者 34 例(占 66.67%),女性患者 17 例(占 33.33%),平均年龄(61.31±17.98)岁;共有 137 份病原学阳性标本,检出革兰阴性菌 115 株,革兰阴性菌检出率为 83.94%,其中广泛耐药及多重耐药革兰阴性菌 55 株(占革兰阴性菌株数的 47.83%)。注射用硫酸多黏菌素 B 的用法与用量均符合药品说明书要求;平均用药疗程为(11.75±8.81) d;联合用药中,以联合碳青霉烯类抗菌药物居多。因 2 例患者注射用硫酸多黏菌素 B 使用疗程≤2 d,故对 49 例患者进行疗效评估,抗感染有效率为 30.61%(15/49)。安全性方面,51 例使用注射用硫酸多黏菌素 B 的患者中,22 例发生急性肾损伤(占 43.14%),2 例发生皮肤色素沉着(占 3.92%)。结论:注射用硫酸多黏菌素 B 的临床应用仍需严格管理,使用过程中应关注肾毒性和皮肤色素沉着等不良反应。

关键词 多黏菌素 B;急性肾损伤;皮肤色素沉着

Clinical Application of Polymyxin B Sulfate for Injection in Hainan General Hospital[△]

FU Xiangjun, HUANG Li, GUO Li, LIN Liangmo (Dept. of Hematology, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan Haikou 570311, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical application of polymyxin B sulfate for injection in Hainan General Hospital (hereinafter referred to as “our hospital”), so as to provide reference for the rational use of polymyxin B sulfate for injection. **METHODS:** Patients admitted into our hospital from Jan. 1st, 2018 to Mar. 15th, 2021 and received polymyxin B sulfate for injection were selected as the research objectives. The basic information, results of pathogen examination, usage and dosage of polymyxin B sulfate for injection, drug combination, treatment outcome and adverse drug reactions were analyzed retrospectively. **RESULTS:** A total of 51 patients were enrolled in the study, including 34 males (66.67%) and 17 females (33.33%), with an average age of (61.31 ± 17.98) years. Totally 137 pathogenic positive specimens were detected, and 115 strains of Gram-negative bacteria were detected, the detection rate of Gram-negative bacteria was 83.94%, among which 55 strains (47.83%) of extensively drug-resistant and multi-drug resistant Gram-negative bacteria. The usage and dosage of polymyxin B sulfate for injection were in line with the requirements of the drug instructions. The average duration of medication was (11.75 ± 8.81) d. Most of the drug combination were carbapenems. Due to the treatment course of polymyxin B sulfate for injection in two patients was less than 2 d, the efficacy was evaluated in 49 patients, and the anti-infective efficiency was 30.61% (15/49). Among 51 patients with polymyxin B sulfate for injection, 22 cases had acute kidney injury (43.14%), and 2 cases had skin pigmentation (3.92%). **CONCLUSIONS:** The clinical application of polymyxin B sulfate for injection still needs to be strictly managed, and adverse drug reactions such as nephrotoxicity and skin pigmentation should be concerned.

KEYWORDS Polymyxin B; Acute renal injury; Skin pigmentation

多黏菌素 B 是从多黏芽孢杆菌中分离获得的多肽类窄谱

抗菌药物,通过改变细菌细胞膜通透性和破坏细菌 DNA 导致细菌死亡,对多种耐药革兰阴性杆菌具有较好的敏感性,被推荐用于耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染的联合治疗^[1-3]。海南省人民医院(以下简称“我院”)临床科室使用多黏菌素需经抗菌药物管理专家组专家会诊同意后申请临时采购,现对我院注射用硫酸多黏菌素 B 的使用情况进行统计分析,以为药物的合理使用提供参考。

[△]基金项目:海南省自然科学基金面上项目(No. 820MS137);海南省卫生计生行业科研项目(No. 20A200071)

*副主任医师。研究方向:血液病、造血干细胞移植。E-mail: 1319459744@qq.com

[#]通信作者:副主任药师。研究方向:治疗药物监测。E-mail: llm077@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年1月1日至2021年3月15日在我院住院并使用注射用硫酸多黏菌素B(批准文号:国药准字H31022631;规格:50万U/支)的患者为研究对象。

1.2 方法

采用回顾性分析的研究方法,以“多黏菌素”为检索条件,借助我院信息管理系统调出研究期间所有使用注射用硫酸多黏菌素B的住院患者信息,查阅患者住院医嘱和电子病历,记录注射用硫酸多黏菌素B的使用情况、联合用药、临床诊断、实验室检查、临床结局及药品不良反应等信息,按相关评价指标进行统计分析。

1.3 抗感染疗效及肾毒性评估方法

参考《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[4]评估多黏菌素的抗感染疗效,综合患者临床症状、体征、实验室检查结果和微生物培养结果,分为痊愈、显效、好转和无效4种情况:(1)痊愈,临床症状、体征及实验室检查结果均恢复正常,和(或)细菌学清除或假定清除;(2)显效,病情明显好转,但上述4项指标之一未完全恢复正常;(3)好转,临床症状、体征好转,细菌清除或未清除;(4)无效,症状、体征无改善或恶化,换用其他抗感染方案。治疗过程中患者放弃治疗自动出院视为无效。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)参考改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)诊断和分期标准进行评估,主要以48h内血肌酐水平升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或7d内血肌酐水平升高至 ≥ 1.5 倍基础值为标准^[5]。

2 结果

2.1 患者一般情况

共有51例患者纳入研究,其中男性患者34例(占

66.67%),女性患者17例(占33.33%);年龄24~93岁,平均年龄(61.31 \pm 17.98)岁;来源于重症医学科、急诊ICU等7个临床科室,>90%的患者入住重症监护病房,见表1。

表1 使用注射用硫酸多黏菌素B的住院患者的年龄、性别和科室分布[例(%)]

项目	内容	数值
年龄/例(%)	<60岁	20(39.22)
	60~<70岁	11(21.57)
	70~<80岁	13(25.49)
	≥ 80	7(13.72)
性别	男性	34(66.67)
	女性	17(33.33)
科室	重症医学科	15(29.41)
	急诊ICU	14(27.45)
	神经外科ICU	12(23.53)
	呼吸内科ICU	5(9.80)
	血液内科	3(5.89)
	传染科	1(1.96)
	全科医学科	1(1.96)

2.2 细菌培养结果

51例患者使用注射用硫酸多黏菌素B前均进行病原微生物送检,送检率为100.00%。共有137份细菌培养阳性标本,其中痰标本73份,血液标本27份,导管尖端标本9份,脑脊液标本8份,肺泡灌洗液标本5份,尿液标本5份,脓分泌物标本5份,腹水标本3份,引流液标本2份。137份标本中,检出革兰阳性菌22株,革兰阳性菌检出率为16.06%;检出革兰阴性菌115株,革兰阴性菌检出率为83.94%。检出的115株革兰阴性菌中,鲍曼不动杆菌菌株数所占比例最高,达44.34%,主要来自痰标本,其次为铜绿假单胞菌(占21.74%)和肺炎克雷伯菌(占9.57%);共检出广泛耐药革兰阴性菌12株(占10.43%),多重耐药革兰阴性菌(包括耐碳青霉烯类菌株)43株(占阴性菌的37.39%),两者合计55株(占47.83%),见表2。

表2 革兰阴性菌检出情况

Tab 2 Detection of Gram-negative bacteria

培养细菌	菌株数(构成比/%)	具体菌株	菌株数(构成比/%)
鲍曼不动杆菌	51(44.35)	广泛耐药鲍曼不动杆菌	11(9.57)
		多重耐药鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌	37(32.17)
		敏感鲍曼不动杆菌	3(2.61)
铜绿假单胞菌	25(21.74)	多重耐药铜绿假单胞菌、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌	3(2.61)
		敏感铜绿假单胞菌	22(19.13)
		多重耐药肺炎克雷伯菌	2(1.74)
肺炎克雷伯菌	11(9.57)	敏感肺炎克雷伯菌	9(7.83)
		嗜麦芽窄食单胞菌	11(9.57)
		嗜麦芽窄食单胞菌	11(9.57)
其他	17(14.78)	大肠埃希菌	2(1.74)
		黏质沙雷菌	2(1.74)
		产气肠杆菌	2(1.74)
		奇异变形杆菌	2(1.74)
		洛非不动杆菌	2(1.74)
		粪产碱杆菌	1(0.87)
		雷氏普鲁威登菌(耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌)	1(0.87)
		恶臭假单胞菌(广泛耐药菌株)	1(0.87)
		阴沟肠杆菌	1(0.87)
		施氏假单胞菌	1(0.87)
		产碱假单胞菌	1(0.87)
		脑膜炎毒性黄杆菌	1(0.87)
		合计	115(100.00)

2.3 用药情况

2.3.1 注射用硫酸多黏菌素 B 的用法、用量与疗程:参考药品说明书,注射用硫酸多黏菌素 B 静脉滴注给药时应以适量氯化钠注射液或葡萄糖注射液溶解和稀释后给药,1 日 50 万~100 万 U,分 2 次给药。51 例患者均采用静脉滴注给药,其中 2 例联合鞘内注射给药(注射用硫酸多黏菌素 B 5 万 U,每 48 h 给药 1 次),1 例联合雾化吸入给药,仅 11 例给予负荷剂量,见表 3。患者使用注射用硫酸多黏菌素 B 的疗程为 2~43 d,平均疗程为(11.75±8.81) d;其中 16 例(占 31.37%)疗程≥14 d;18 例(占 35.29%)疗程<7 d,存在疗程不足的情况。

表 3 注射用硫酸多黏菌素 B 的用法与用量

负荷剂量	维持剂量	病例数	构成比/%
100 万 U,每 12 h 给药 1 次	50 万 U,每 12 h 给药 1 次	2	3.92
100 万 U,1 日 1 次	50 万 U,每 12 h 给药 1 次	6	11.76
100 万 U,1 日 1 次	50 万 U,1 日 1 次	1	1.96
100 万 U,1 日 1 次	75 万 U,每 12 h 给药 1 次	1	1.96
50 万 U,每 12 h 给药 1 次	25 万 U,每 12 h 给药 1 次	1	1.96
无	50 万 U,每 12 h 给药 1 次	39	76.47
无	50 万 U,1 日 1 次	1	1.96

2.3.2 联合用药:针对革兰阴性菌感染的治疗过程中,51 例患者中仅有 4 例单独使用注射用硫酸多黏菌素 B;47 例患者(占 92.16%)存在联合用药,绝大部分为二联用药,有 1 例洛非不动杆菌颅内感染患者使用四联用药方案;其中 4 例患者在治疗过程中更换联合应用的药物,故用药总例次数为 55 例次。使用注射用硫酸多黏菌素 B 患者的联合用药情况见表 4。

表 4 使用注射用硫酸多黏菌素 B 患者的联合用药情况

联合用药	例次数(n=55)	占总例次数的比例/%
单一用药	4	7.27
二联用药	44	80.00
联合美罗培南	14	25.45
联合亚胺培南	5	9.09
联合替加环素	7	12.73
联合头孢哌酮舒巴坦	8	14.55
联合哌拉西林钠舒巴坦	2	3.64
联合哌拉西林他唑巴坦	2	3.64
联合环丙沙星	2	3.64
联合左氧氟沙星	1	1.82
联合复方磺胺甲噁唑	3	5.45
三联用药	6	10.91
联合美罗培南+替加环素	1	1.82
联合亚胺培南+替加环素	3	5.45
联合头孢哌酮舒巴坦+替加环素	1	1.82
联合头孢哌酮舒巴坦+莫西沙星	1	1.82
四联用药	1	1.82
联合美罗培南+头孢哌酮舒巴坦+舒巴坦	1	1.82

2.4 抗感染疗效

51 例患者中,2 例患者注射用硫酸多黏菌素 B 使用疗程≤2 d,故在分析抗感染疗效时予以排除,共 49 例患者可以评估疗效。其中,痊愈 4 例,显效 9 例,好转 2 例,死亡 6 例,放弃治疗自动出院和换用其他方案 28 例,抗感染有效率为 30.61%。15 例抗感染治疗有效的患者中,≥60 岁者占 40.00%(6 例),诊断中有脓毒症和(或)多器官功能障碍综合

征者占 20.00%(3 例);而 34 例抗感染治疗无效的患者中,≥60 岁者占 73.53%(25 例),诊断中有脓毒症和(或)多器官功能障碍综合征者占 55.88%(19 例)。可见,年龄≥60 岁及重症感染伴有多器官损伤患者的治疗无效率偏高。

2.5 药品不良反应

2.5.1 AKI 发生情况:51 例使用注射用硫酸多黏菌素 B 的患者中,22 例发生 AKI,AKI 发生率为 43.14%。其中,12 例患者需要进行血液滤过治疗,1 例患者换用其他非肾毒性药物。发生 AKI 的患者中,≥60 岁者 12 例,原有肾功能不全者 7 例,联合应用万古霉素者 4 例,上述因素可能是导致 AKI 发生的危险因素。

2.5.2 皮肤色素沉着发生情况:2 例患者(占 3.92%)在用药过程中出现皮肤色素沉着的不良反应。1 例为 31 岁女性患者,诊断为颅内感染,给药后第 4 日开始出现面部灰黑色色素沉着;1 例为 35 岁男性患者,诊断为急性髓系白血病,于 2021 年 1 月 12 日至 2 月 3 日使用注射用硫酸多黏菌素 B 治疗,1 次 50 万 U,每 12 h 给药 1 次,给药第 5 日开始出现面部、颈部灰黑色色素沉着,眼眶和口周稍淡,至 3 月 15 日其色素沉着情况稍有改善,但未完全恢复至用药前。

3 讨论

3.1 多黏菌素 B 临床应用合理性分析

多黏菌素 B 由于明显的肾毒性和神经毒性,在临床应用上曾经受到限制。近年来,对碳青霉烯类抗菌药物耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌等细菌的耐药形势越来越严峻,可供选择的新药有限^[6-7];而多黏菌素对革兰阴性杆菌具有较高的敏感性,其在广泛耐药和多重耐药革兰阴性菌感染中的应用逐渐增多^[8-10]。由于存在明显的异质性耐药特点,《多黏菌素临床应用中国专家共识》^[11]不建议多黏菌素单独应用,建议根据不同感染部位、不同病原菌及药物敏感试验结果,与其他抗菌药物联合应用。本研究中,单独使用注射用硫酸多黏菌素 B 的患者有 4 例,非广泛耐药和(或)多重耐药菌感染使用注射用硫酸多黏菌素 B 的患者有 5 例,存在非联合用药及无适应证等不合理情况。

《多黏菌素临床应用中国专家共识》^[11]对多黏菌素 B 的推荐剂量为:负荷剂量 2.0~2.5 mg/kg(相当于 2 万~2.5 万 U/kg),输注时间 1 h;在 12~24 h 后给予维持剂量 2.5~3.0 mg/(kg·d),分 2 次给予,持续输注 1 h 以上,无需根据肾功能进行剂量调整。本研究中,所有患者以药品说明书为主设定给药方案,即 1 日 50 万~100 万 U,分 2 次给药;有 1 例患者在出现 AKI 后减少了注射用硫酸多黏菌素 B 的维持剂量,2 例原有肾功能不全的患者给予了 50 万 U,1 日 1 次的维持剂量。目前,存在药品说明书用法、用量更新慢,与国内外指南有差异的情况。我院医师更多偏向于依据药品说明书设定给药剂量,且高达 78.43%的患者未给予负荷剂量,患者平均用药剂量普遍低于指南推荐。

叶冰等^[8]分析了多黏菌素在鲍曼不动杆菌感染治疗中的应用情况,发现疗程≥7 d 方案的细菌清除率及总有效率明显

高于疗程<7 d 方案,差异有统计学意义($P<0.01$),提示多黏菌素 B 的给药疗程是决定其疗效的重要因素,用药时需给予足量疗程。本研究中,高达 35.29% 的患者注射用硫酸多黏菌素 B 用药疗程<7 d,用药疗程不足,可能对临床抗感染效果造成负面影响。

3.2 多黏菌素 B 的不良反 应分析

多黏菌素 B 在肾中浓度高,尤其容易蓄积在肾小管,且肾毒性与给药剂量、给药时间具有相关性^[12]。目前报道的多黏菌素 B 致肾损害发生率约为 20%~45%,其中儿童的肾损害发生率低于成人。>60 岁、肥胖、联合应用其他肾毒性药物和低蛋白血症等可增加患者发生 AKI 的风险^[13]。有研究认为,使用去甲肾上腺素等血管活性药物是多黏菌素 B 相关性 AKI 的独立危险因素^[14]。杜海燕等^[15]的研究结果发现,万古霉素与多黏菌素 B 联合应用可增加肾小管毒性,特别是高剂量万古霉素与多黏菌素 B 联合应用可促使细胞产生线粒体超氧化物损伤肾小管上皮细胞。本研究中,>60 岁、联合应用万古霉素的 患者较多,故导致了较高的 AKI 发生率。神经毒性是仅次于肾毒性的多黏菌素不良反应,但总体发生率<7%^[16]。本研究中未观察到与多黏菌素相关的神经毒性,考虑与纳入研究的患者多数处于重症监护状态,使用镇静镇痛药较多,不易及时发现神经系统异常相关。已有较多文献报道,多黏菌素 B 可导致色素沉着,通常发生在用药 3 d 后,可能与炎症过程和皮下黑色素细胞活化有关^[17];且患者的表现具有异质性,色素沉着恢复情况不一^[18-19]。本研究中观察到 2 例患者在使用注射用硫酸多黏菌素 B 的过程中发生明显的色素沉着,主要集中在头颈部,考虑可能是色素细胞在头颈部分布较多所致^[20]。其中 1 例患者没有随访信息,另外 1 例患者停药后 1 个月余色素沉着仍未完全消退。

综上所述,我院注射用硫酸多黏菌素 B 的使用存在适应证不适宜、用药剂量未严格遵照指南和疗程不足等不合理情况。在细菌耐药形势十分严峻的当下,合理使用多黏菌素 B 至关重要,建议参考国内外指南给予适宜的剂量和疗程,并且在用药过程中密切监测肾功能和关注皮肤不良反应。

参 考 文 献

- [1] Ayoub Moubarek C. Polymyxins and bacterial membranes: a review of antibacterial activity and mechanisms of resistance [J]. *Membranes*, Basel, 2020, 10(8): 181.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 15-30.
- [3] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中国医院协会医院感染管理专业委员会, 等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(13): 2075-2080.
- [4] 国家卫生计生委办公室, 国家中医药管理局办公室, 总后卫生

- 部药品器材局. 关于印发《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》的通知[S]. 国卫办医发[2015]43 号. 2015-07-24.
- [5] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [6] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年临床分离非发酵革兰阴性杆菌耐药性变迁[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 69-75.
- [7] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 1-10.
- [8] 叶冰, 翁钦永, 陈影, 等. 多黏菌素 B 治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床分析[J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(6): 405-408.
- [9] 王静, 王佳微, 王虎, 等. 某院注射用硫酸多黏菌素 B 临床使用研究分析[J]. *中南药学*, 2020, 18(6): 1068-1071.
- [10] 赵媛媛, 杜立强, 刘淑红, 等. 亚胺培南联合多黏菌素 B 治疗危重患者呼吸机相关肺炎的效果及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(6): 1197-1200.
- [11] 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]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(10): 1218-1222.
- [12] 李颖, 邓阳, 张毕奎. 多黏菌素 B 的药理学和药理学与肾毒性的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(8): 633-640.
- [13] 马思静, 杨帆. 多黏菌素的不良反应: 旧识与新知[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(1): 101-106.
- [14] 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.
- [15] 杜海燕, 卢静, 王基平, 等. 万古霉素联合多黏菌素 B 用药对肾小管上皮细胞的作用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(1): 39-44.
- [16] Sorli L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 380.
- [17] Mattos KPH, Cintra ML, Gouvêa IR, et al. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(5): 573-578.
- [18] 聂中标, 王融溶, 沈恬, 等. 注射用多黏菌素 B 引起面部色素沉着的案例分析及文献复习[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(10): 1273-1275.
- [19] 蓝婷, 薛晓燕, 王宾, 等. 静脉使用多黏菌素 B 致皮肤色素沉着 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(5): 318-320.
- [20] Weedon DD. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis[J]. *Am J Dermatopath*, 1999, 21(6): 585-588.

(收稿日期: 2021-04-20)

欢迎订阅《中国医院用药评价与分析》杂志!