

多黏菌素 B 相关肾毒性的研究进展^Δ

王 静^{1*}, 吴轩宇¹, 朱怀军^{1,2#} (1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院药学部, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008)

中图分类号 R969.3; R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)05-0637-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.029



摘要 多黏菌素 B 作为治疗多重耐药革兰阴性菌感染的一线药物,其临床应用需求逐渐增加。肾毒性是制约多黏菌素 B 临床使用的最常见原因。本文从多黏菌素 B 相关肾毒性的发生率、发生机制、危险因素和降低肾毒性策略 4 个方面进行综述,以期为其临床合理应用提供参考。多黏菌素 B 相关肾毒性的发生率为 17%~67.7%,血药浓度、给药剂量、年龄和联合用药等是多黏菌素 B 相关肾毒性的危险因素。多黏菌素衍生物的开发,群体药动学模型的建立,以及代谢组学技术的应用,对降低多黏菌素 B 相关肾毒性具有潜在的价值。

关键词 多黏菌素 B; 肾毒性; 危险因素; 降低肾毒性策略

Progress of Polymyxin B Associated Nephrotoxicity^Δ

WANG Jing¹, WU Xuanyu¹, ZHU Huaijun^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China; 2. Dept. of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT Polymyxin B is a first-line drug for the treatment of multi-drug resistant Gram-negative bacterial infections, and its clinical application demand is gradually increasing. Nephrotoxicity is the most common reason that restricts the clinical use of polymyxin B. This paper reviews the incidence, mechanism, risk factors and strategies to reduce polymyxin B associated nephrotoxicity, in order to provide reference for the clinical application. The incidence of polymyxin B associated nephrotoxicity is from 17% to 67.7%. Blood concentration, dose, age and concomitant drugs are the risk factors of polymyxin B associated nephrotoxicity. The development of polymyxin derivatives, establishment of population pharmacokinetic models, and the application of metabolomics technology have potential value in reducing polymyxin B associated nephrotoxicity.

KEYWORDS Polymyxin B; Nephrotoxicity; Risk factors; Strategies to reduce nephrotoxicity

多黏菌素类抗菌药物在 20 世纪 50 年代后期被临床用于治疗革兰阴性菌感染,但由于不良反应发生率高,其逐渐被其他更安全的抗菌药物取代。近年来,多重耐药革兰阴性菌(MDR-GNB)感染的发病率呈升高趋势,尤其是肠杆菌科、铜绿假单胞菌和不动杆菌^[1]。多黏菌素作为治疗 MDR-GNB 感染的一线药物,又重新进入临床使用。多黏菌素类抗菌药物主要包括 5 种,临床上常用的是多黏菌素 B 和多黏菌素 E^[2]。多黏菌素 B 和多黏菌素 E 具有相似的活性和化学结构。多黏菌素 E 为前体药物,需在体内进行转化才具有抗菌活性;而多黏菌素 B 给药形式就是活性药物,药动学变异相对较小^[3]。另外,美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据显示,与多黏菌素 B 相比,多黏菌素 E 的肾毒性报告率更高^[4]。因

此,多黏菌素 B 在许多医疗机构得到了广泛应用。

多黏菌素 B 相关肾毒性一直是临床医师在使用该药时面临的挑战,特别是对于危重症感染患者,病情复杂,危险因素多,可能会进一步增加肾毒性的发生风险,严重影响患者预后^[5-6]。有文献报道,发生多黏菌素 B 相关性肾损伤的患者,用药后第 1 年的死亡率高达 46.1%,且仅 1/3 的患者能在 1 年内恢复基线肾功能^[7]。因此,医师和药师需要加强对多黏菌素 B 相关肾毒性的认识。本文对多黏菌素 B 相关肾毒性的发生率、发生机制、危险因素和降低肾毒性策略进行综述,以期减少肾毒性的发生提供帮助。

1 多黏菌素 B 相关肾毒性的发生率

既往文献报道,多黏菌素 B 相关肾毒性的发生率为 17%~67.7%。肾毒性评估统一标准的缺乏,可能是发生率报道差异的原因。最初制定的肾毒性评估标准是“风险、损伤、失败、损失、终末期肾病”(RIFLE)分级诊断标准,由于肾小球滤过率评价困难,在此标准的基础上,学者们又提出了急性肾损伤网络诊断标准。后来,为了进一步提高诊断的准确性,改

Δ 基金项目:江苏省青年医学人才项目(No. QNRC201613)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: wangjingchn@sina.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药理学。E-mail: huaijun.zhu@gmail.com

善全球肾脏预后组织 (KDIGO) 又发布了新的诊断标准。肾毒性定义的不一致,会影响发生率结果的可比性。近期的一项 Meta 分析使用 RIFLE 标准对多黏菌素的肾毒性进行评价,研究共纳入 48 个队列,6 199 例成年患者,结果发现多黏菌素 B 的肾毒性发生率为 38%,该研究为多黏菌素 B 相关肾毒性发生率提供了科学的汇总结果^[8]。除了肾毒性诊断标准不同,给药剂量和给药频次也会影响肾毒性发生率。陈丽娟等^[9]对

90 例患者进行分组分析,结果显示,高剂量组急性肾损伤 (acute kidney injury,AKI) 发生率高于标准剂量组,两组患者 AKI 发生率的差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。Okoduwa 等^[10]的研究结果表明,与 1 日 2 次给药相比,1 日 1 次给药有可能导致肾毒性的发生。另外,种族差异会影响药动力学,也会造成肾毒性发生率结果的不同^[11]。多黏菌素 B 相关 AKI 的发生率和危险因素汇总见表 1。

表 1 多黏菌素 B 相关 AKI 的发生率和危险因素汇总

Tab 1 Summary of incidence and risk factors of polymyxin B-associated nephrotoxicity

文献	研究类型	病例数	AKI 定义	AKI 发生率/%	危险因素
陈丽娟等 (2021 年) ^[9]	单中心回顾性队列研究	90	KDIGO	67.7 (高剂量);45.8 (标准剂量)	日剂量
Okoduwa 等 (2018 年) ^[10]	多中心回顾性队列研究	273	RIFLE	47.0 (1 日 1 次);17.0 (1 日 2 次)	给药频次
Chang 等 (2022 年) ^[12]	多中心回顾性队列研究	251	KDIGO	33.5	负荷剂量、联合用药
Jia 等 (2022 年) ^[13]	单中心回顾性队列研究	321	RIFLE	26.2	感染性休克、联合用药和年龄
Han 等 (2022 年) ^[14]	单中心回顾性队列研究	54	RIFLE	25.9	基线血清肌酐水平、多黏菌素 B 谷浓度
Deng 等 (2022 年) ^[15]	多中心回顾性队列研究	89	RIFLE	28.1	基线尿素氮水平、高血压和多黏菌素 B 峰浓度
Zhang 等 (2021 年) ^[16]	单中心回顾性队列研究	119	RIFLE	38.7	日剂量、恶性肿瘤和合并感染
John 等 (2017 年) ^[17]	多中心回顾性队列研究	115	RIFLE	27.8	联合用药、基线肌酐清除率
Bahlis 等 (2015 年) ^[18]	单中心回顾性队列研究	143	RIFLE	43.0	联合用药、低血压
Rigatto 等 (2015 年) ^[19]	多中心前瞻性队列研究	410	RIFLE	46.1	日剂量、体重和年龄
Dubrovskaya 等 (2015 年) ^[20]	多中心回顾性队列研究	192	RIFLE	45.8	日剂量、联合用药

2 多黏菌素 B 相关肾毒性的发生机制

多黏菌素 B 相关肾毒性的起始因素是药物在近端肾小管细胞的高度累积。研究结果证实,多黏菌素 B 给药后 6 h,大鼠肾组织与血清药物浓度比值为 19.62^[21]。早期研究认为肾毒性的发生机制是细胞膜通透的增加,近期研究发现与巨噬细胞毒性及肾小管细胞的凋亡相关。此外,氧化应激也参与多黏菌素 B 诱导的肾毒性过程。

2.1 细胞膜和细胞毒性

Berg 等^[22]的研究结果表明,多黏菌素 B 能增加细胞膜通透性,使阳离子、阴离子和水的流入增加,导致细胞肿胀和破裂,直至死亡。近期的研究发现,多黏菌素 B 对巨噬细胞具有选择性,能够引发巨噬细胞坏死,导致白细胞介素 1β 和高迁移率族蛋白 1 过度释放,诱导肾毒性的发生^[23]。

2.2 细胞凋亡

药物在肾脏的蓄积会诱导细胞凋亡,细胞凋亡的主要途径包括死亡受体激活途径和线粒体损伤途径^[24-25]。死亡受体途径是细胞损伤过程中最敏感的途径之一。多黏菌素 B 可诱导胱天蛋白酶 (Caspase)-3、Caspase-8 和 Caspase-9 激活,而 Caspase 级联的激活是细胞凋亡过程中的关键事件。多黏菌素 B 以浓度和时间依赖性方式诱导大鼠肾小管细胞凋亡相关因子配体 (FasL) 表达,使细胞死亡表面受体 (Fas) 与 FasL 相互结合,触发启动子 Caspase-8 的激活,随后引发 Caspase-3 激活,Caspase-3 是 DNA 断裂和细胞凋亡破坏阶段的主要执行者^[26-27]。Yun 等^[28]在多黏菌素 B 诱导细胞死亡途径的研究中也发现,其引起的肾毒性与 DNA 损伤有关,可导致染色体错误分离和基因组不稳定。另一条是 Caspase-8 激活线粒体途径,使线粒体氧化应激增强,从而引起细胞色素 C 释放,细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子 1 和 Caspase-9 结合,促使 Caspase-9 激活,进而激活 Caspase-3。另外,细胞凋亡过程中,多黏菌素 B 以浓度和时间依赖性方式诱导线粒体形态学发生损伤,从正常的丝状形态转变为碎片

状态^[24]。

2.3 氧化应激损伤

氧化应激是指体内氧化和抗氧化作用的失衡状态,是导致疾病发生的重要影响因素。Vattimo 等^[29]的研究结果表明,多黏菌素 B 可以诱导活性氧自由基 (ROS) 生成增加,过量的 ROS 会使调节细胞氧化还原状态的抗氧化酶活性降低,导致细胞死亡。Azad 等^[30]的小鼠模型研究发现,蛋氨酸对多黏菌素诱导的肾毒性具有保护作用,而蛋氨酸的衍生物具有很强的抗氧化活性,可清除 ROS 和活性氮,间接证实了氧化应激参与肾毒性的发生。

3 多黏菌素 B 导致肾毒性的危险因素

国内外已有多项研究探索多黏菌素 B 导致肾毒性的危险因素 (见表 1),结果表明,血药浓度、给药剂量、年龄和联合用药等多个因素都会导致患者发生肾毒性的风险增加^[9-10,12-20]。

3.1 血药浓度

多黏菌素的治疗窗窄,血药浓度监测不仅可以提高抗菌效果,也能减少不良反应^[31]。《多黏菌素类合理应用国际共识指南》^[32]推荐,平均血浆浓度维持在 2~4 mg/L,有助于降低肾毒性发生的风险。Han 等^[14]分析了多黏菌素 B 稳态谷浓度与肾毒性的关系,发现当谷浓度≥3.13 mg/L 时,发生 AKI 的概率>50%。然而,Deng 等^[15]的研究结果显示,与谷浓度相比,稳定状态下的多黏菌素 B 峰浓度是预测 AKI 发生的良好指标。上述研究结果表明,多黏菌素 B 在体内的暴露与肾毒性发生具有相关性,但最佳检测指标仍有待更多的研究。

3.2 给药剂量

多黏菌素 B 的负荷剂量和维持剂量都与肾毒性具有相关性。Chang 等^[12]证实了多黏菌素 B 负荷剂量是发生 AKI 的独立危险因素。负荷剂量可能会导致肾小管细胞在短时间内重吸收大量药物,进而诱导细胞凋亡。此外,多项研究揭示了不同给药策略与多黏菌素 B 肾毒性的关系。Zhang 等^[16]分析了 119 例患者的肾毒性危险因素,结果表明,多黏菌素 B 的维持

剂量 ≥ 200 mg/d 与严重肾损害发生相关。Rigatto 等^[19]发现,多黏菌素 B 的维持剂量 ≥ 150 mg/d 时,AKI 的发生风险增加 2 倍。而 Dubrovskaya 等^[20]的研究结果提示,基于体重来计算维持剂量也会增加药物发生肾毒性的风险。虽然多黏菌素引起的肾毒性具有浓度依赖性,但是通过减少给药剂量来降低肾毒性是不科学的,因其不仅会影响临床疗效,同时可能造成耐药亚群的扩大^[33]。因此,迫切需要更大规模的群体药动学研究优化给药方案,降低肾毒性。

3.3 年龄

高龄是多黏菌素 B 诱导肾毒性的危险因素。Jia 等^[13]考察了患者年龄与多黏菌素 B 相关肾毒性的关系,结果表明,年龄 ≥ 60 岁是 AKI 的独立危险因素, ≥ 60 岁患者的 AKI 发生率为 <60 岁患者的 1.84 倍。Rigatto 等^[19]也认为,年龄与 AKI 的发生独立相关。然而,年龄对 AKI 的风险是否存在线性关系目前尚不清楚,需要进一步研究证实^[34]。

3.4 联合用药

多黏菌素 B 与其他药物联合应用有助于提高临床疗效,降低死亡率。《多黏菌素类合理应用国际共识指南》^[32]也建议,使用多黏菌素 B 联合 1 种或 1 种以上其他药物治疗难治性肠杆菌科细菌感染或鲍曼不动杆菌感染。然而,有证据表明 2 种或多种肾毒性药物与多黏菌素 B 联合应用是肾毒性发生的独立危险因素^[12]。Jia 等^[13]发现,多黏菌素 B 与万古霉素或袢利尿剂同时使用会增加 AKI 的发生风险。其他相关研究结果同样证实,多黏菌素 B 联合其他肾毒性药物如氨基糖苷类抗菌药物、两性霉素 B 等,会增加患者发生 AKI 的风险^[17-18,20]。因此,临床医师需对多黏菌素 B 联合肾毒性药物治疗的患者加强监测,并及时进行用药剂量调整。

3.5 其他因素

有文献报道,并发症是 AKI 发生的影响因素,如感染性休克、恶性肿瘤、血压过高或过低等^[13,15-16,18]。基线血清肌酐水平和基线尿素氮水平也曾被证实是诱导 AKI 的独立危险因素^[14-15]。此外,也有研究者发现,较高的体重与 AKI 风险增加独立相关^[19]。使用多黏菌素 B 期间存在以上潜在的危险因素时,临床医师需要提高警惕。

4 降低肾毒性的新策略

4.1 多黏菌素衍生物的开发

近年来,许多研究者致力于多黏菌素衍生物的开发,以改善抗菌活性和降低毒性。Chen 等^[35]评估了多黏菌素衍生物 AL-6 对体内外耐药的鲍曼不动杆菌的活性,发现 AL-6 比多黏菌素具有更高的活性,且高剂量的 AL-6 还可以提高小鼠的存活率。Roy 等^[36]比较了新型多黏菌素 B 制剂 VRP-034 与多黏菌素 B 的毒性,结果表明,新型制剂可以显著降低多黏菌素 B 诱导大鼠肾损伤的风险。此外,多黏菌素 B 九肽等衍生物的开发也为降低肾毒性提供了新的研究方向^[37]。

4.2 群体药动学模型的应用

群体药动学模型将药动学基本原理和统计学模型结合起来,考察药物在体内处置过程的影响因素,从而制定合理的个体化给药方案,减少不良反应的发生。对于不同类型的患者,国内外已开发多个多黏菌素 B 群体药动学模型,包括肾功能不全患者、肥胖患者、重症感染患者和囊性纤维化患者

等^[38-40]。基于群体药动学模型进行剂量调整,在减少不良反应方面的应用价值,仍需要进一步的临床实践探究。

4.3 代谢组学技术的应用

代谢组学生物标志物可以动态、灵敏地揭示生物体生理和病理状态的代谢差异。代谢组学技术已被用于探索药物性肾损伤的机制,发现与肾毒性相关的潜在或早期生物标志物,为疾病的诊断、治疗和预后提供支持。Locci 等^[41]在动物实验中通过代谢组学技术探索与多黏菌素 B 肾毒性相关的代谢标志物,发现牛磺酸与肾损伤分子具有相关性,牛磺酸可能是多黏菌素 B 引起 AKI 的早期信号。该研究为肾损伤的早期发现开辟了新思路,药物代谢组学技术将成为患者个体化给药的重要工具。

5 总结

综上,本文对多黏菌素 B 相关肾毒性的发生率、发生机制、危险因素和降低肾毒性策略进行综述,解释了肾毒性评估标准不同可能会引起发生率的差异,也对肾毒性发生机制提出了新的补充。另外,已往发表的综述大多局限于剂量、体重和给药频次等因素对肾毒性的影响,药物在体内的暴露与肾毒性的关系尚不完全清楚,本文在此基础上,更全面地阐释了多黏菌素 B 诱导肾毒性的危险因素。由于所有的研究均为回顾性研究,部分研究的样本量较小,需要前瞻性大样本研究进一步阐明上述问题。临床医师应严格制定给药策略,既要避免 AKI 的发生风险,又不能影响抗菌活性,特别是对于老年人、联合应用肾毒性药物、有多种并发症以及肥胖的患者。同时,本文也进一步探讨了降低多黏菌素 B 相关肾毒性的方法,可为多黏菌素 B 在临床上的合理应用提供参考。

参考文献

[1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.

[2] LANDMAN D, GEORGESCU C, MARTIN D A, et al. Polymyxins revisited[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 449-465.

[3] CAI Y N, LEE W, KWA A L. Polymyxin B versus colistin: an update [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(12): 1481-1497.

[4] TRUONG C B, DURHAM S H, QIAN J J. Comparisons of adverse event reporting for colistin versus polymyxin B using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(5): 603-609.

[5] SALES G T M, FORESTO R D. Drug-induced nephrotoxicity[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66Suppl 1(Suppl 1): s82-s90.

[6] 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.

[7] GOMES E C, FALCI D R, BERGO P, et al. Impact of polymyxin-B-associated acute kidney injury in 1-year mortality and renal function recovery[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(1): 86-89.

[8] SISAY M, HAGOS B, EDESSA D, et al. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury[J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105328.

[9] 陈丽娟,吴晓丽,杨康群,等. 多黏菌素 B 对多重耐药革兰阴性细菌感染的疗效与肾毒性分析[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 997-1002.

- [10] OKODUWA A, AHMED N, GUO Y, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous polymyxin B once- versus Twice-Daily dosing regimen[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(8): e00025-18.
- [11] SHARMA M, BRAEKEVELT K, KALE-PRADHAN P, et al. Are blacks at higher risk for vancomycin-related acute kidney injury? [J]. J Pharm Pract, 2020, 33(5): 592-597.
- [12] CHANG K, WANG H B, ZHAO J P, et al. Risk factors for polymyxin B-associated acute kidney injury[J]. Int J Infect Dis, 2022, 117: 37-44.
- [13] JIA X D, GUO C H, YIN Z, et al. Risk factors for acute kidney injury induced by intravenous polymyxin B in Chinese patients with severe infection[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1957-1965.
- [14] HAN L, XU F M, ZHANG X S, et al. Trough polymyxin B plasma concentration is an independent risk factor for its nephrotoxicity[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(3): 1202-1210.
- [15] DENG Y, GU J Y, LI X, et al. Does monitoring total and free polymyxin B1 plasma concentrations predict polymyxin B-Induced nephrotoxicity? A retrospective study in critically ill patients[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(4): 1591-1608.
- [16] ZHANG J L, HU Y T, SHEN X P, et al. Risk factors for nephrotoxicity associated with polymyxin B therapy in Chinese patients[J]. Int J Clin Pharm, 2021, 43(4): 1109-1115.
- [17] JOHN J F, FALCI D R, RIGATTO M H, et al. Severe infusion-related adverse events and renal failure in patients receiving high-dose intravenous polymyxin B[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 62(1): e01617-17.
- [18] BAHLLIS L F, DIOGO L P, LEMONS D, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a tertiary care medical center[J]. J Bras Nefrol, 2015, 37(4): 446-450.
- [19] RIGATTO M H, BEHLE T F, FALCI D R, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(5): 1552-1557.
- [20] DUBROVSKAYA Y, PRASAD N, LEE Y, et al. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(6): 1903-1907.
- [21] MANCHANDANI P, ZHOU J, LEDESMA K R, et al. Characterization of polymyxin B biodistribution and disposition in an animal model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(2): 1029-1034.
- [22] BERG J R, SPILKER C M, LEWIS S A. Modulation of polymyxin B effects on mammalian urinary bladder[J]. Am J Physiol, 1998, 275(2): F204-F215.
- [23] KAGI T, NAGANUMA R, INOUE A, et al. The polypeptide antibiotic polymyxin B acts as a pro-inflammatory irritant by preferentially targeting macrophages [J]. J Antibiot (Tokyo), 2022, 75(1): 29-39.
- [24] AZAD M A K, AKTER J, ROGERS K L, et al. Major pathways of polymyxin-induced apoptosis in rat kidney proximal tubular cells [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 2136-2143.
- [25] AZAD M A K, FINNIN B A, POUDYAL A, et al. Polymyxin B induces apoptosis in kidney proximal tubular cells[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(9): 4329-4335.
- [26] IGNEY F H, KRAMMER P H. Death and anti-death; tumour resistance to apoptosis[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(4): 277-288.
- [27] SAKAHIRA H, ENARI M, NAGATA S. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis [J]. Nature, 1998, 391(6662): 96-99.
- [28] YUN B, ZHANG T, AZAD M A K, et al. Polymyxin B causes DNA damage in HK-2 cells and mice[J]. Arch Toxicol, 2018, 92(7): 2259-2271.
- [29] VATTIMO M D F F, WATANABE M, DA FONSECA C D, et al. Polymyxin B nephrotoxicity: from organ to cell damage[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161057.
- [30] AZAD M A K, SIVANESAN S, WANG J P, et al. Methionine ameliorates polymyxin-induced nephrotoxicity by attenuating cellular oxidative stress[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): e01254-17.
- [31] XU Y, LIANG P, LIU N, et al. Correlation between the drug concentration of polymyxin B and polymyxin B-associated acute kidney injury in critically ill patients: A prospective study [J]. Pharmacol Res Perspect, 2022, 10(5): e01010.
- [32] 陈轶坚. 多黏菌素类合理应用国际共识指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(4): 460-463.
- [33] QU J, QI T T, QU Q, et al. Polymyxin B-based regimens for patients infected with carbapenem-resistant gram-negative bacteria: clinical and microbiological efficacy, mortality, and safety [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1205-1218.
- [34] NATION R L, RIGATTO M H P, FALCI D R, et al. Polymyxin acute kidney injury: dosing and other strategies to reduce toxicity [J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(1): 24.
- [35] CHEN D J, CUI A L, CHEN J R, et al. The low-alkalinity polymyxin derivative, AL-6, shows high activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates *in vitro* and a. baumannii ATCC 19606 *in vivo*: preliminary analysis of the antibacterial mechanism[J]. Microb Drug Resist, 2021, 27(7): 933-941.
- [36] ROY D, KULKARNI A, CHAUDHARY M, et al. Polymyxin B-induced kidney injury assessment of a novel formulation of polymyxin B (VRP-034) in rats[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(4): 359.
- [37] VAARA M. Polymyxin derivatives that sensitize gram-negative bacteria to other antibiotics[J]. Molecules, 2019, 24(2): 249.
- [38] WANG P L, ZHANG Q W, ZHU Z F, et al. Comparing the population pharmacokinetics of and acute kidney injury due to polymyxin B in Chinese patients with or without renal insufficiency [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(2): e01900-20.
- [39] WANG P L, ZHANG Q W, FENG M, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in obese patients for resistant gram-negative infections[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 754844.
- [40] CRASS R L, AL NAIMI T, WEN B, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in hospitalized adults with cystic fibrosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(10): e0079221.
- [41] LOCCI E, LIU J J, PAIS G M, et al. Urinary metabolomics from a dose-fractionated polymyxin B rat model of acute kidney injury[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 60(1): 106593.

(收稿日期:2022-11-17 修回日期:2023-01-06)