

## 多黏菌素 E 联合血必净注射液治疗脓毒症的临床研究

吴成芳<sup>1</sup>, 孙兵<sup>2\*</sup>, 蒋昌华<sup>2</sup>, 简万均<sup>2</sup>, 舒艾娅<sup>2</sup>, 杨书恒<sup>3</sup>

1. 重庆大学附属涪陵医院 病理科, 重庆 408000

2. 重庆大学附属涪陵医院 重症医学科, 重庆 408000

3. 重庆大学附属涪陵医院 肝胆外科, 重庆 408000

**摘要:** **目的** 探讨注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠联合血必净注射液治疗脓毒症的疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月—2023 年 2 月在重庆大学附属涪陵医院 ICU 接受治疗的 104 例脓毒症患者作为研究对象。按随机数字表法将 104 例患者分为对照组和治疗组, 各 52 例。对照组静脉滴注血必净注射液, 100 mL 血必净注射液溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉注射注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠, 2.5 mg/kg, 分 2~4 次给药, 最大剂量不超过 5 mg/kg。治疗期间若发生肾损伤患者, 剂量减少为每日所需剂量一半, 注射频率为 1 次/12 h。两组均治疗 7~10 d。比较两组临床疗效、病情程度、血清炎症因子。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率达到 92.31%, 对照组总有效率为 76.92%, 治疗组总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组急性生理与慢性健康 (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分均显著降低 ( $P < 0.001$ ); 并且治疗组 APACHE II 评分、SOFA 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平均显著降低 ( $P < 0.001$ ); 治疗组血清炎症因子水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 治疗组肾损伤发生率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠联合血必净注射液治疗脓毒症能提高抗菌疗效, 可明显改善病情, 减轻机体炎症反应, 但在治疗期间会增加肾损伤发生风险, 建议在治疗过程中对患者进行肾功能监测。

**关键词:** 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠; 血必净注射液; 脓毒症; APACHE II 评分; SOFA 评分; C 反应蛋白; 降钙素原; 白细胞介素-6

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-3076-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.029

## Clinical study on polymyxin E combined with Xuebijing Injection in treatment of sepsis

WU Cheng-fang<sup>1</sup>, SUN Bing<sup>2</sup>, JIANG Chang-hua<sup>2</sup>, JIAN Wan-jun<sup>2</sup>, SHU Ai-ya<sup>2</sup>, YANG Shu-heng<sup>3</sup>

1. Department of Pathology, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China

2. Department of Critical Care Medicine, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China

3. Department of Hepatobiliary Surgery, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of Colistimethate Sodium for injection combined with Xuebijing Injection in treatment of sepsis. **Methods** Patients (104 cases) with sepsis in ICU of Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University from March 2021 to February 2023 were divided into control and treatment groups using the random number table method, and each group had 52 cases. Patients in the control group were iv administered with Xuebijing Injection, 100 mL added into 0.9% sodium chloride injection 100 mL, three times daily. Patients in the treatment group were iv administered with Colistimethate Sodium for injection on the basis of the control group, 2.5 mg/kg, the dosage was divided into 2 to 4 doses, with the maximum dose not exceeding 5 mg/kg, in patients with kidney injury during treatment, the dose was reduced to half of the required daily dose, and the injection frequency was once per 12 h. Patients in two groups were treated for 7 to 10 d. The clinical efficacies, state of illness, and serum inflammatory factors were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group reached 92.31%, the

收稿日期: 2023-10-11

基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目 (cstc2021jcyj-msxmX0628); 重庆市卫计委中医药科研项目 (2023WSJK139)

作者简介: 吴成芳, 女, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为临床病理与病理生理。E-mail: 18983311133m@sina.com

\*通信作者: 孙兵, 男, 副主任医师, 硕士, 主要研究方向为重症临床诊疗。

total effective rate of the control group was 76.92%, and the total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, APACHE II score and SOFA score were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), and APACHE II scores and SOFA scores in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of CRP, PCT, and IL-6 were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), and the serum inflammatory factors levels in treatment group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of kidney injury in the treatment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Colistimethate Sodium for injection combined with Xuebijing Injection in treatment of sepsis can improve antibacterial effect, significantly improve the condition and reduce the inflammatory response of the body, but it will increase the risk of kidney injury during treatment. It is recommended to monitor the kidney function during treatment.

**Key words:** Colistimethate Sodium for injection; Xuebijing Injection; sepsis; APACHE II score; SOFA score; CRP; PCT; IL-6

脓毒症是机体对感染反应失调而导致的器官功能障碍综合征,其病理生理机制主要是细胞因子和自身免疫系统在炎症介导下的过度防御反应。全球每年罹患脓毒症患者达数百万,病死率超过25%<sup>[1]</sup>。脓毒症的诊治重在及时,讲究集束化治疗,早期识别并及时干预对提高救治成功率、降低致残率至关重要。抗菌治疗是脓毒症的核心治疗内容,也是去除脓毒症病因的主要方法<sup>[2]</sup>。血必净注射液作为中药复方制剂能够拮抗内毒性和炎性介质,改善微循环,在脓毒症治疗中应用日益普遍<sup>[3]</sup>。1项Meta分析显示,血必净注射液联合抗菌治疗能强化抗炎效应,减少器官功能障碍,逆转脓毒症病理生理过程,降低病死率<sup>[4]</sup>。但脓毒症患者感染多重耐药菌的比例高达64.88%,对目前常用的抗菌药物耐药形势严峻,导致抗菌治疗难度增加<sup>[5]</sup>。多黏菌素E是多肽类抗菌药,但其肾脏毒性导致应用受限。近年来大量研究发现,部分泛耐药菌对多黏菌素E始终保持高敏感性,因而多黏菌素E在抗菌治疗中重新受到重视<sup>[6-7]</sup>。本研究考察血必净注射液联合多黏菌素E治疗脓毒症的临床疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年3月—2023年2月在重庆大学附属涪陵医院ICU接受治疗的104例脓毒症患者作为研究对象。其中男66例,女38例;年龄27~65岁,平均 $(44.47 \pm 8.28)$ 岁;感染原因:肺部感染57例,泌尿系感染27例,创伤感染11例,腹膜炎7例,胆管炎2例;序贯器官衰竭评估(SOFA)评分<sup>[8]</sup>4~10分,中位得分6.00(6.00, 7.00)分;基础疾病包括高血压22例,糖尿病18例,血脂异常36例,冠心病13例。

纳入标准:(1)符合脓毒症的诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)首诊脓毒症患者;(3)年龄18~65岁;(4)直系亲属知晓本研究内容,签订知情同意书。排除标准:

(1)自身免疫缺陷;(2)病毒感染引起的脓毒症;(3)以往诊断为任何脏器功能衰竭;(4)长期服用免疫抑制剂、激素类药物;(5)恶性肿瘤患者;(6)烧伤引起的感染;(7)原发性肾脏疾病,增加多黏菌素E甲磺酸钠的治疗风险;(8)入组时诊断为肾损伤;(9)处于妊娠期的患者。

### 1.2 治疗药物

血必净注射液购自天津红日药业股份有限公司,规格10 mL/支,产品批号200812、220625;注射用多黏菌素E甲磺酸钠购自正大天晴药业集团股份有限公司,规格150 mg(按多黏菌素E计),产品批号200608、220314。

### 1.3 分组及治疗方法

按随机数字表法将104例患者分为对照组和治疗组,各52例。对照组中男30例,女22例;年龄32~65岁,平均 $(45.48 \pm 8.42)$ 岁;感染原因:肺部感染30例,泌尿系感染11例,创伤感染5例,腹膜炎4例,胆管炎2例;SOFA评分4~10分,中位得分6.00(6.00, 8.00)分;基础疾病包括高血压10例,糖尿病11例,血脂异常20例,冠心病6例。治疗组中男36例,女16例;年龄27~57岁,平均 $(43.46 \pm 8.09)$ 岁;感染原因:肺部感染27例,泌尿系感染16例,创伤感染6例,腹膜炎3例;SOFA评分4~9分,中位得分6.00(6.00, 7.00)分;基础疾病包括高血压12例,糖尿病7例,血脂异常16例,冠心病7例。两组的一般临床资料对比差异无统计学意义,具有临床可比性。

两组患者均进行集束化治疗,包括通气治疗、液体复苏、抗菌治疗、小剂量的连续性或间断性镇静。根据患者病情、心肾功能、凝血功能选择血管活性药物、糖皮质激素、抗凝治疗和肾脏替代治疗。对照组静脉滴注血必净注射液,100 mL血必净注射液溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉注射注射用多黏菌素E

甲磺酸钠, 2.5 mg/kg, 分 2~4 次给药, 最大剂量不超过 5 mg/kg。治疗期间若发生患者肾损伤, 剂量减少为每日所需剂量一半, 注射频率为 1 次/12 h。两组均治疗 7~10 d。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[9]</sup>

治愈: 全身症状消失, 原发病灶、转移性脓肿均治愈; 好转: 全身症状改善, 原发病灶、转移性脓肿未治愈; 无效: 未达到以上治疗标准者。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 病情程度** 急性生理与慢性健康 (APACHE II) 评分包括急性生理参数 (APS)、慢性健康状况 (CHS) 和年龄 3 个部分组成, APS 由 11 项生理参数组成, 最高 60 分, CHS 指患者进入 ICU 前 3~6 个月健康状况, 总计 11 分, 总分范围为 0~71 分, 得分越高提示病情越严重<sup>[10]</sup>。SOFA 评分由呼吸、凝血、肝功能、肾功能、心血管、中枢神经组成, 每项由轻到重分别计 0~4 分, 总分 24 分, 得分越高提示脓毒症越严重<sup>[8]</sup>。

**1.5.2 血清炎症因子** 采集所有患者外周静脉血 6 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 获取血清, 采用放射免疫法检测患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 采用胶体金比色法检测血清降钙素原 (PCT) 水平。

### 1.6 不良反应观察

统计两组患者治疗期间不良反应, 包括肾损伤、

过敏反应、呕吐、肝毒性、神经毒性。

### 1.7 统计学分析

研究数据采用 SPSS 25.0 软件处理, 计数资料采用例数 (百分数) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验; 偏态以中位数 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验, 组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率达到 92.31%, 对照组总有效率为 76.92%, 治疗组总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组病情程度比较

治疗后, 两组 APACHE II 评分、SOFA 评分均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组 APACHE II 评分、SOFA 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组血清 CRP、PCT、IL-6 水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗组血清炎症因子水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组患者肾损伤例数高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组其他不良反应比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	6	34	12	76.92
治疗	52	11	37	4	92.31*

与对照组对比: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  compared with the control group

表 2 两组病情程度评分比较

Table 2 Comparison on state of illness scores between two groups

组别	n/例	观察时间	APACHE II 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	SOFA 评分 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ]
对照	52	治疗前	19.15 $\pm$ 3.16	6.00 (6.00, 8.00)
		治疗后	11.35 $\pm$ 2.24*	2.00 (2.00, 4.00)*
治疗	52	治疗前	18.23 $\pm$ 3.35	6.00 (6.00, 7.00)
		治疗后	8.23 $\pm$ 1.63*▲	2.00 (1.00, 2.00)*▲

与同组治疗前对比: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后对比: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  compared with same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  compared with control group after treatment

表 3 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on levels of serum inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	PCT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	52	治疗前	231.26±38.34	30.87±9.13	343.24±51.57
		治疗后	66.54±8.83*	5.25±1.62*	88.25±13.36*
治疗	52	治疗前	236.45±42.15	32.27±8.52	336.25±48.42
		治疗后	32.35±6.62*▲	2.86±0.83*▲	52.54±9.12*▲

与同组治疗前对比: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后对比: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  compared with same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  compared with control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	肾损伤/例	过敏反应/例	呕吐/例	肝毒性/例	神经毒性/例
对照	52	5	2	4	1	0
治疗	52	14*	3	2	1	1

与对照组对比: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  compared with the control group

### 3 讨论

在脓毒症病理生理过程中,机体主要的免疫应答反应被巨噬细胞释放的炎症介质,如CRP、IL-6、PCT等激活,导致免疫调节失控,从而诱发炎症风暴,导致多器官功能障碍。细菌培养是诊断脓毒症病因的主要方法,但由于细菌培养周期久,待结果明确后再根据药敏试验进行抗菌治疗容易延误治疗时机,导致病情恶性发展。因此,为实现及时抗菌治疗,临床医生通常在明确诊断脓毒症后经验性选择抗菌药物。然而脓毒症的致病菌种类繁多,随着多重耐药菌的出现,脓毒症抗菌治疗极其困难。有研究显示,脓症患者感染多重耐药菌会导致机体内毒素释放增多,增加抗菌治疗难度<sup>[11]</sup>。因此,如何选择脓毒症抗菌治疗药物仍需要大量证据支持。

抗菌肽是一种天然多肽,具有广泛杀菌作用,能够提高细胞膜通透性,扰乱细胞内渗透压平衡,促进细胞崩解,从而发挥抗菌作用<sup>[12-13]</sup>。多黏菌素抗菌肽在直接杀菌效果方面不及常规药物,但其起效快,且能拮抗多重耐药菌,因而抗菌优势突出<sup>[14]</sup>。由于脓毒症耐药均数量的不断增多,拥有广谱抗菌活性、免疫调节作用的多黏菌素抗菌肽的优势显而易见。刘立凡等<sup>[15]</sup>研究发现,多黏菌素抗菌肽能快速穿透细菌外膜,并且能辅助其他抗菌药物穿透细胞外膜进入细菌细胞内,达到强化抗菌效果。多黏菌素E主要对革兰阴性菌有效,对铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的清除率高达42.6%~92.0%,治疗有效率66.7%~76.0%,并且能显著降低病死率<sup>[16]</sup>。鉴

于脓症患者以感染革兰阴性菌为主,所以本研究在经验性抗菌治疗时使用多黏菌素E。

多黏菌素E通过竞争性取代膜脂磷酸基团上的二价离子,导致细菌细胞膜破坏,细胞内容物渗出,并且在进入细胞质后也能影响核质、核糖体功能,有助于抑制细菌繁殖<sup>[17]</sup>。白艳等<sup>[18]</sup>研究显示,多黏菌素E联合米诺环素和磷霉素对多重耐药的鲍曼不动杆菌表现出协同抗菌效应。牛卉等<sup>[19]</sup>研究数据显示,多黏菌素E联合比阿培南能降低铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度,协同作用为11.76%、部分协同为17.65%、相加作用为34.12%。本研究也证实多黏菌素E在抗菌疗效方面优势突出,研究中治疗组的总有效率明显高于对照组,提示多黏菌素E在联合常规抗生素方面的抗菌优势。

PCT、CRP均是次级炎症因子,本身不能直接启动脓毒症反应,但在脓毒症病理过程中具有放大效应。IL-6作为脓毒症病理生理反应中最重要炎症介质之一,可在感染后迅速到达高峰,促使脓毒症炎症风暴形成,故检测其水平可预测脓毒症的严重程度<sup>[20]</sup>。在本研究中,治疗组患者在联合多黏菌素E治疗后,血清CRP、PCT、IL-6水平显著降低,并且脓毒症病情也得到明显改善,说明在常规抗菌治疗基础上联合多黏菌素E能提高抗菌治疗效果,减轻机体炎症反应,抑制炎症因子风暴,阻断脓毒症患者的病理生理过程,提高救治成功率。

多黏菌素E作为国内首仿的多肽类抗菌药物,之所以没有得到广泛使用,是因为该药的肾脏毒性

严重。在不良反应方面, 本研究发现治疗期间治疗组肾损伤风险明显增加, 提示多黏菌素 E 对肾功能的影响得到证实。这是因为多黏菌素 E 经肾脏代谢的同时会提高肾小管上皮细胞膜通透性, 增加电解质和水进入细胞内的机会, 增加细胞肿胀和溶解的风险<sup>[21]</sup>。Ko 等<sup>[22]</sup>研究也发现, 提高多黏菌素 E 的剂量会导致 60% 的患者发生急性肾损伤。在实际应用中应从最小剂量开始, 不可过度增加剂量。因此, 本研究在治疗时也以最小剂量使用。

综上所述, 血必净注射液联合注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗脓毒症能提高抗菌疗效, 可明显改善病情, 减轻机体炎症反应, 但在治疗期间会增加肾损伤发生风险, 建议在治疗过程中对患者进行肾功能监测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Giamarellos-Bourboulis E J, Tsaganos T, Tsangaris I, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: Proposal for improvement in early risk identification [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(2): 104-109.
- [2] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(11): 1317-1323.
- [3] 蒋唯松, 周与华, 王义辉, 等. 血必净注射液对 EICU 脓毒症患者炎症应激反应和心肌功能的影响 [J]. *陕西中医*, 2020, 41(4): 502-504, 523.
- [4] Shi H, Hong Y, Qian J, et al. Xuebijing in the treatment of patients with sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2): 285-291.
- [5] 熊艳, 肖谦. 血培养阳性老年脓毒症患者多重耐药菌分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(9): 643-648.
- [6] Ambreen G, Salat M S, Hussain K, et al. Efficacy of colistin in multidrug-resistant neonatal sepsis: Experience from a tertiary care center in Karachi, Pakistan [J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(9): 830-836.
- [7] Dudeja S. Neonatal sepsis: Treatment of neonatal sepsis in multidrug-resistant (MDR) infections: Part 2 [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(2): 122-124.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. *中国急救医学*, 2018, 38(9): 741-756.
- [9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 339.
- [10] Rosbolt M B, Sterling E S, Fahy B G. The utility of the clinical pulmonary infection score [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24(1): 26-34.
- [11] 陈永生, 付斌, 郑永先, 等. 多药耐药革兰阴性菌感染脓毒症患者 TLR4 及内毒素变化与病情发展的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(23): 3542-3546.
- [12] Wojciechowska M, Równicki M, Mieczkowski A, et al. Antibacterial peptide nucleic acids-facts and perspectives [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 559.
- [13] Hou Y, Tan T, Guo Z, et al. Gram-selective antibacterial peptide hydrogels [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(14): 3831-3844.
- [14] 邢佳, 宋雅妹, 宋竹翠, 等. 多黏菌素治疗多药耐药革兰阴性杆菌感染肺炎的效果 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(21): 3264-3268.
- [15] 刘立凡, 李丹, 褚云卓, 等. 多黏菌素 B 与其他抗菌药物联用对泛耐药铜绿假单胞菌体外抗菌活性的研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37(7): 524-527.
- [16] 黄洁, 毛恩强, 刘伟, 等. 多黏菌素 E 治疗多重耐药革兰阴性杆菌重症感染 10 例 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8(4): 285-288.
- [17] 孙强, 李忠东. 多黏菌素 E 和头孢他啶-阿维巴坦序贯治疗老年痴呆患者并发卒中相关性难治肺炎的思路分析 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(8): 819-824.
- [18] 白艳, 孙艳, 王瑾, 等. 多黏菌素 E 联合其他抗菌药物对多重耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(5): 427-430.
- [19] 牛卉, 梁蓓蓓, 张雪, 等. 多黏菌素 E 联合比阿培南对耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的体外抗菌活性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(24): 2437-2439.
- [20] 陈锡得, 林志鸿, 黄艳晶. 血清 IL-6、CRP 联合 PCT 与脓毒症患者危重程度及预后的相关性分析 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(9): 1606-1611.
- [21] Falagas M E, Fragoulis K N, Kasiakou S K, et al. Nephrotoxicity of intravenous colistin: A prospective evaluation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26(6): 504-507.
- [22] Ko H j, Jeon M h, Choo E j, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117(3): c284-c288.

[责任编辑 解学星]