

多黏菌素 B 治疗儿童耐碳青霉烯革兰阴性菌医院获得性肺炎的临床分析

吴光华, 邢亚兵, 张淼, 马姝丽*

郑州大学附属儿童医院 药学部, 河南 郑州 450018

摘要: 目的 评估多黏菌素 B 对儿童耐碳青霉烯革兰阴性菌 (CR-GNB) 所致医院获得性肺炎的情况分析。方法 回顾性分析郑州大学附属儿童医院 2018 年 5 月—2021 年 12 月收治的 52 例使用多黏菌素 B 治疗 CR-GNB 所致医院获得性肺炎患儿的信息, 记录每位患儿的临床资料、用药信息、实验室检查结果及用药过程中出现的不良反应。**结果** 52 例患儿中男性 28 例, 女性 24 例; 年龄中位数为 12 个月。共检出 55 株病原菌, 鲍曼不动杆菌 34 株, 肺炎克雷伯菌 20 株, 阴沟肠杆菌 1 株; 其中 3 例为肺炎克雷伯菌合并鲍曼不动杆菌。患儿治疗平均时间为 (13.9±5.9) d, 总体有效率为 53.8%, 细菌清除率为 30.8%, 总死亡率为 32.7%。有效组和无效组之间细菌清除率无统计学意义; 但有效组多黏菌素 B 治疗时间明显长于无效组 ($P<0.05$)。不良反应发生率 13.5%, 临床表现为急性肾损伤、皮肤色素沉着和嗜酸性粒细胞增多。**结论** 多黏菌素 B 可作为儿童 CR-GNB 所致医院获得性肺炎的一种选择, 但仍需大样本、多中心、设计良好的随机对照研究来进一步验证。

关键词: 多黏菌素 B; 耐碳青霉烯革兰阴性菌医院获得性肺炎; 儿童; 鲍曼不动杆菌; 肺炎克雷伯菌; 阴沟肠杆菌

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0876-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.037

Clinical analysis of polymyxins B in treatment of hospital acquired pneumonia with carbapenem-resistant gram-negative bacteria in children

WU Guang-hua, XING Ya-bing, ZHANG Miao, MA Shu-li

Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of polymyxins B on hospital acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria (CR-GNB) in children. **Methods** A retrospective study was conducted on 52 children with hospital acquired pneumonia treated with polymyxin B for CR-GNB infection in a tertiary hospital from May 2018 to December 2021. Demographic characteristics, medical information, laboratory tests and adverse drug reactions were collected. **Results** Among the 52 children, 28 cases were male, 24 cases were female, with a median age of 12 months. A total of 55 pathogenic bacteria were detected, including *Acinetobacter baumannii* (34 cases), *Klebsiella pneumoniae* (20 cases) and *Enterobacter cloacae* (1 case), among which three patients were dual infection with *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. The mean treatment duration was (13.9 ± 5.9) d. After treatment with polymyxin B, the clinical efficiency rate was 53.8%, the bacterial clearance rate was 30.8%, and the mortality rate was 32.7%. There was no statistical significance in the bacterial clearance rate between the favorable clinical response group and the unfavorable clinical response group. However, the treatment duration of favorable clinical response group was significantly longer than that of unfavorable clinical response group ($P < 0.05$). The rate of adverse reaction was 13.5%, mainly manifested as acute kidney injury, skin hyperpigmentation and eosinophilia. **Conclusion** Polymyxin B can be considered an alternative for the treatment of hospital acquired pneumonia due to CR-GNB in children. However, additional large scale, multicenter and well-designed randomized controlled studies are needed to confirm the conclusions.

Key words: polymyxin B; carbapenem-resistant gram-negative pneumonia; pediatric; *Acinetobacter baumannii*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter cloacae*

近年来, 抗生素的滥用导致细菌耐药性问题日益严重, 尤其是儿童重症监护病房 (ICU), 由耐碳

青霉烯革兰阴性菌 (carbapenem-resistant gram-negative bacteria, CR-GNB) 引起的感染并发症和死

收稿日期: 2021-10-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020694); 河南省科技攻关项目 (222102310574)

作者简介: 吴光华, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为儿科临床药学。E-mail: wgh1988@126.com

*通信作者: 马姝丽, 女, 主任药师, 本科, 研究方向为儿科临床药学。E-mail: 13633860971@163.com

亡率高,给临床抗感染治疗带来巨大挑战,肺部往往为主要感染部位^[1-2]。儿童作为特殊群体,临床可选用的药物有限,而新药研发速度明显变缓^[3],因此部分老的抗生素如多黏菌素重新应用于临床,已成为耐药革兰阴性菌治疗的最后一道防线^[4]。

多黏菌素是一种环肽类抗菌药物,有 A、B、C、D、E 5 种,临床用于治疗 CR-GNB 的只有多黏菌素 B 和多黏菌素 E,多黏菌素 B 与 E 相比,药动学特性优且肾毒性小,在临床使用上更有优势^[5-6]。郑州大学附属儿童医院是河南省唯一一家三级甲等综合性儿童医院,为国家儿童区域医疗中心建设主体单位。自多黏菌素 B 在国内批准上市后,所有患儿使用前需经特殊使用级抗菌药物管理工作组成员会诊同意,由临床医生申请药品临时采购,经审批同意后方可进行采购。目前多黏菌素 B 在儿童医院获得性肺炎中应用的临床数据有限,本研究以郑州大学附属儿童医院使用多黏菌素 B 治疗医院获得性肺炎患儿为研究对象,评价其临床疗效和不良反应,以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性分析方法,选取 2018 年 5 月—2021 年 12 月入住郑州大学附属儿童医院因医院获得性肺炎使用多黏菌素 B 治疗的患儿,医院获得性肺炎诊断标准参照《儿童医院获得性肺炎管理方案(2010 版)》^[7]。纳入标准:(1)病原学证实为 CR-GNB 感染;(2)多黏菌素 B 治疗疗程 ≥ 3 d。排除标准:多黏菌素 B 治疗疗程 < 3 d。

1.2 信息收集方法

收集患儿人口统计学数据、用药信息及实验室检查结果。人口统计学数据包括年龄、性别、体质量,基础疾病、感染部位和手术。用药信息包括多黏菌素 B 给药途径、用量、疗程及合并使用抗菌药物。实验室检查包括病原学培养结果、药敏报告、肾功能(尿素氮、肌酐、尿量)、白细胞计数、中性粒细胞百分比、C 反应蛋白、降钙素原等。

1.3 疗效评估标准

参照《抗菌药物临床实验技术指导原则》^[8],将临床治疗效果分为有效和无效,收集患儿病例资料,由 2 位高年资医生进行疗效评价。临床有效:患儿症状、体征、影像和实验室检查指标恢复正常;或提示感染后状态、基础疾病,而不提示活动的感染。无效:经治疗后症状、体征持续或不完全消失

或恶化,包括死亡、复发或放弃治疗。

1.4 微生物评价标准

清除:连续 2 次培养病原菌转阴;替换:连续 2 次培养结果提示为其他病原菌生长;未清除:培养结果仍为治疗前病原菌。清除和替换合并计算细菌清除率。

$$\text{清除率} = (\text{清除例数} + \text{替换例数}) / \text{总例数}$$

1.5 不良反应评估

多黏菌素 B 治疗期间评估患儿肾毒性和其他可能相关的不良反应;KDIGO 标准用于评判急性肾损伤^[9]。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 *t* 检验;不符合正态分布采用中位数(最小值,最大值)表示;组间采用秩和检验。计数资料以例数表示,组间采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料情况

52 例患儿中,男 28 例,女 24 例。其中 20 例存在基础疾病,以先天性心脏病为主(10 例);4 例给予体外膜肺氧合(ECMO)治疗;13 例入院后接受手术治疗,其中 8 例行心脏手术、3 例行开颅手术、2 例行腹部手术。患儿经多黏菌素 B 治疗后,有效 28 例(有效组),无效 24 例(无效组),总体有效率 53.8%。两组患儿年龄、体质量、性别、ICU 入住时间、住院时间、治疗前白细胞和 C 反应蛋白、多黏菌素 B 启动时间、细菌清除率及基础疾病均无统计学差异。有效组多黏菌素 B 治疗时间较无效组长($P < 0.05$),最终死亡例数低于无效组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 病原学及药敏结果

52 例患儿使用多黏菌素 B 前均获得病原学阳性结果,共检出病原菌 55 株,鲍曼不动杆菌 34 株,肺炎克雷伯菌 20 株,阴沟肠杆菌 1 株,其中 3 例为鲍曼不动杆菌合并肺炎克雷伯菌。全部菌株对多黏菌素 B 敏感、碳青霉烯耐药;替加环素对鲍曼不动杆菌敏感性较低,9 例中有 7 株为中介,见表 2。

2.3 多黏菌素 B 用药情况及细菌清除率

15 例患儿在初始抗感染方案(碳青霉烯、 β -内酰胺酶/抑制剂)治疗失败后换用多黏菌素 B 治疗,37 例患儿在分离出病原菌后立即启用多黏菌素 B。52 例患儿均给予以多黏菌素 B 为基础的联合治疗,

表 1 两组患儿基本资料情况

Table 1 Basic information of the two groups of children

项目	总体 (n=52)	有效 (n=28)	无效 (n=24)	t/Z	P 值
年龄/个月	12.0 (0.5, 144.0)	9.5 (0.5, 108.0)	33.0 (0.60, 144.0)	-1.864	0.062
体质量/kg	7.8 (1.5, 60.0)	7.2 (2.0, 18.0)	12.0 (2.0, 60.0)	-1.441	0.150
性别 (男/女) /例	28/24	15/13	13/11	—	0.593
ICU 入住时间/d	37.0 (9.0, 365.0)	30.0 (13.0, 200.0)	49.0 (9.0, 365.0)	-1.662	0.097
住院时间/d	50.0 (9.0, 365.0)	49.5 (20.0, 200.0)	52.0 (9.0, 365.0)	-0.266	0.790
疗程/d	13.9±5.9	15.1±4.3	12.4±7.2	-2.141	0.032
治疗前白细胞/(×10 ⁹)	12.7 (2.9, 24.5)	14.6 (2.9, 23.6)	11.7 (3.5, 24.5)	0.248	0.805
治疗前 C 反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	14.9 (0.5, 177.8)	14.9 (0.5, 99.5)	21.0 (0.5, 177.8)	-0.009	0.993
多黏菌素 B 启动时机/例					
≤48 h		22	14		0.240
>48 h		7	10		
细菌清除/例	16	10	6		0.549
死亡/例	17	3	14	—	0.000
基础疾病/例	20	12	8		0.482
先天性心脏病		6	4		
淋巴白血病		1	0		
食道闭锁		1	1		
脊髓型肌萎缩		1	0		
脑病		1	3		
普瑞德-威利氏症候群		1	0		
Leigh 综合征		1	0		

表 2 分离菌株对各种抗菌药物的耐药性和敏感性

Table 2 Resistance and sensitivity of bacterial strains to antimicrobial agents

药物	肺炎克雷伯菌		鲍曼不动杆菌		阴沟肠杆菌	
	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药
	率/%	率/%	率/%	率/%	率/%	率/%
哌拉西林钠他唑巴坦钠	0	100	0	91.2	0	100
头孢哌酮舒巴坦	0	100	0	91.2	0	100
阿米卡星	15.0	85.0	5.9	85.3	100	0
氨基南	0	100	0	100	0	100
亚胺培南	0	100	0	100	0	100
美罗培南	0	100	0	100	0	100
头孢曲松	0	100	0	100	0	100
头孢他啶	0	100	0	100	0	100
头孢呋辛	0	100	0	100	0	100
阿莫西林克拉维酸钾	0	100	0	100	0	100
四环素	40.0	60.0	0	100	0	100
米诺环素	80.0	0	72.2	11.1	0	100
复方磺胺甲噁唑	80.0	20.0	0	100	0	100
替加环素	87.5	0	3.3	0	0	100
黏菌素	100	0	100	0	100	0
头孢他啶阿维巴坦	100	0	—	—	—	—

其用法均为静脉滴注，剂量为 1.5~4.0 mg/(kg·d)，每 12 h 给药 1 次。使用多黏菌素 B 后，16 例细菌清除，36 例未清除，细菌清除与病原体种类、联用抗生素及多黏菌素 B 启动时机均无相关性，但与疗程相关 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 不良反应

用药期间共 7 例患儿发生药品不良反应，发生

表 3 细菌清除影响因素分析

Table 3 Analysis of influencing factors of bacterial removal

指标	细菌清除 (n=16)	细菌未清除 (n=36)	P
病原体/例			
鲍曼不动杆菌	8	23	0.545
肺炎克雷伯菌	6	11	0.474
阴沟肠杆菌	1	0	0.288
2 种病原体	1	2	1.000
联用抗生素/例			
碳青霉烯	6	16	0.830
头孢哌酮舒巴坦	6	14	1.000
其他	4	6	0.633
启动多黏菌素 B 时机/例			0.330
>48 h	4	11	
≤48 h	12	25	
疗程/d	17.9±5.9	12.6±5.4	0.012

率为 13.5%。2 例发生急性肾损伤, 临床表现为肌酐值较基线升高 2 倍以上, 发生于用药后 4、7 d。1 例患者出现嗜酸性粒细胞计数升高, 用药前基数 $5.9 \times 10^8/L$, 使用 3 d 后增至 $1.6 \times 10^9/L$, 14 d 后增至 $5.3 \times 10^9/L$ 。4 例患儿出现皮肤色素沉着, 临床表现为全身皮肤变黑, 发生于用药后 3~15 d。根据我国《药品不良反应报告与监测管理办法》(卫生部令 第 81 号) 进行关联性评价, 3 例可能相关, 4 例很可能相关。

3 讨论

CR-GNB 引起的感染性疾病已成为挑战全球健康的问题, 其引起的死亡率高达 50%, 最常见的病原菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌^[10-11]。本研究中耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌检出率为 61.8%, 且死亡率较高 (38.2%)。2021 年中国细菌耐药监测网数据显示, 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 65.6%、66.5%, 而对多黏菌素 B 保持较高敏感性, 耐药率仅为 0.7%, 对于该细菌引起的感染推荐选用以多黏菌素 B 为基础的联合治疗^[12]。

研究显示, 单用多黏菌素 B 易产生耐药性, 因此多推荐联合治疗以预防或减少耐药性的发生^[13]。Rigatto 等^[14]研究发现, 对于泛耐药鲍曼不动杆菌或铜绿假单胞菌感染患者, 以多黏菌素 B 为基础的联合治疗较单药治疗可降低 30 d 死亡率。对产 KPC 酶肺炎克雷伯菌血流感染患者, 多黏菌素 B 联合阿米卡星治疗可明显降低病死率^[15]。本研究中患儿经联合治疗后未发现多黏菌素 B 耐药, 提示联合治疗可维持多黏菌素 B 对细菌的敏感性。但上述结果多基于观察性研究, 尚需更多临床研究去验证。本研究给予多黏菌素 B 为基础的联合治疗后, 临床治疗有效率为 53.8%。李珍等^[16]发现给予小儿重症 CR-GNB 患者多黏菌素 B 治疗后, 有效性为 66.7%; 国外 1 项回顾性研究显示^[17], 多黏菌素 B 用于儿童多重耐药革兰阴性菌感染时有效率为 57.1%。本研究有效率稍低于文献报道, 分析原因可能有两方面: 一是文献中纳入患儿病例数相对较少, 原因二是文献中患儿感染类型不仅局限于肺部感染。本研究中 15 例患儿初始治疗失败后换用多黏菌素 B, 其中 10 例患者治疗无效, 分析原因可能为患者合并严重基础疾病或病情严重无法逆转。多黏菌素 B 启动时机对治疗效果的影响结果不一, 本研究发现早期启用多黏菌素 B 对患者预后无影响, 这与 Lu 等^[18]结果

相似; 有研究显示早期使用可改善患者预后^[19-20]。不同研究中细菌清除率差异较大, 本研究细菌清除率为 30.8%。1 项前瞻性研究表明^[21], 多黏菌素 B 治疗组和对照组之间细菌清除率无显著差异, 表明病原体和宿主是影响细菌清除的重要因素, 并非药物本身。此外尚无证据表明细菌清除与患儿预后相关^[22]。本研究中细菌清除率与患儿预后也无统计学相关性, 但目前多黏菌素 B 在儿童中应用经验有限, 尚缺乏前瞻性大样本随机对照试验, 因此无法准确评估其治疗有效性。

目前, 关于多黏菌素 B 治疗肺部感染的疗效尚存在争议, 小鼠感染模型研究显示, 多黏菌素 B 对于肺部感染的疗效不如大腿感染^[23]。对于医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎患者, 指南建议多黏菌素 B 静脉注射联合雾化吸入治疗, 因多黏菌素 B 雾化吸入的研究有限, 推荐多基于多黏菌素 E 的临床观察^[5-6]。本研究缺乏雾化对照研究, 尚无法评估雾化吸入联合静脉注射或单独雾化吸入是否效果更佳。

成人研究显示, 多黏菌素 B 静脉注射给予负荷剂量可更快达到稳态血药浓度, 提高治疗达标率, 最大用量 3 mg/(kg·d) (不超过 200 mg/d)^[24-25]。目前多黏菌素 B 在儿童中的药动学数据缺乏, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 说明书中推荐婴儿和儿童静脉用药范围分别为 1.5~4 mg/(kg·d) 和 1.5~2.5 mg/(kg·d); Siddiqui 等^[17]报道中 14 名婴儿及儿童 (1 月~12 岁) 多黏菌素 B 用量为 4 mg/(kg·d)。基于成人数据, 有学者推荐多黏菌素 B 用于儿童 CR-GNB 时可给予负荷剂量 2.5 mg/kg, 之后每 12 h 给予 1.5 mg/kg (最大用量 2 mg/kg)^[26]。本研究中所有患儿用量均符合 FDA 说明书和文献推荐用量, 但无 1 例患儿使用负荷剂量, 因此亟需开展一系列临床研究来探讨多黏菌素 B 在儿童中的最佳用量。

肾毒性和皮肤色素沉着是多黏菌素 B 常见的不良反应, 肾毒性发生率为 38.1%^[27], 色素沉着发生率为 8.0%~15.0%^[28-29], 但数据研究多来自于成人。本组资料中肾毒性发生率为 3.8%, 在评估多黏菌素 B 肾毒性时, 很难完全肯定由多黏菌素 B 引起, 因为也可能为本身疾病进展或合用的其他药物所致。色素沉着成人多见于面部和颈部^[28-29], 新生儿和婴儿则见于全身^[30-31], 本研究中色素沉着也发生于全身, 可能与婴儿和儿童肝肾功能发育不全。总体来说, 多黏菌素 B 在儿童中应用安全性尚可, 但仍需对照研究进一步评估。

本研究为回顾性研究，样本量有限，缺乏对照组，无法获得与其他抗菌药物的临床疗效差异。但近半数患儿获益于多黏菌素 B 治疗，不良反应发生率低，说明多黏菌素 B 可以作为危重患儿 CR-GNB 肺部感染的一种选择，但仍需设计严谨、大规模的临床试验进一步验证其有效性和安全性。作为临床药师，应严格审核多黏菌素 B 用药指征，避免用于轻中度或有其他替代药物可选用的感染，提高临床合理用药；同时在用药过程中严密监测患儿可能出现的不良反应，更好的为临床提供药学服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Shi J, Sun T, Cui Y, *et al.* Multidrug resistant and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* hospital infection associated with high mortality: A retrospective study in the pediatric intensive care unit [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 597.

[2] El-Nawawy A, Ashraf G A, Antonios M A M, *et al.* Incidence of multidrug-resistant organism among children admitted to pediatric intensive care unit in a developing country [J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(8): 1198-1206.

[3] Boucher H W, Talbot G H, Benjamin D K Jr, *et al.* 10 x '20 Progress — development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(12): 1685-1694.

[4] Thomas R, Velaphi S, Ellis S, *et al.* The use of polymyxins to treat carbapenem resistant infections in neonates and children [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(4): 415-422.

[5] Tsuji B T, Pogue J M, Zavascki A P, *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.

[6] 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.

[7] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会儿科学分会急救学组, 等. 儿童

医院获得性肺炎管理方案(2010 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(2): 106-115.

[8] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844-856.

[9] Kdigo A. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: A summary [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(4): 299-311.

[10] Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: A cohort study [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(10): e752-e760.

[11] Ozsurekci Y, Aykac K, Cengiz A B, *et al.* Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(4): 359-364.

[12] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594.

[13] Falagas M E, Kyriakidou M, Voulgaris G L, *et al.* Clinical use of intravenous polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: An evaluation of the current evidence [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 24: 342-359.

[14] Rigatto M H, Vieira F J, Antochevis L C, *et al.* Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking *in vitro* activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10): 6575-6780.

[15] Medeiros G S, Rigatto M H, Falci D R, *et al.* Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(2): 152-157.

[16] 李珍, 朱月钮, 许莉莉, 等. 多黏菌素治疗小儿重症耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染的临床疗效观察 [J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(12): 893-898.

[17] Siddiqui N U, Qamar F N, Jurair H, *et al.* Multi-drug resistant gram-negative infections and use of intravenous polymyxin B in critically ill children of developing country: Retrospective cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 626.

[18] Lu Q, Li G H, Qu Q, *et al.* Clinical Efficacy of polymyxin B in patients infected with carbapenem-resistant organisms [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 1979-1988.

[19] Rigatto M H, Ribeiro V B, Konzen D, *et al.* Comparison

- of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* [J]. *Infection*, 2013, 41(2): 321-328.
- [20] Rigatto M H, Falci D R, Zavascki A P. Clinical use of polymyxin B [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145: 197-218.
- [21] 贺黄裕, 吴雪飞, 居旻杰, 等. 多黏菌素 B 对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效 [J]. *中国临床医学*, 2021, 28(2): 241-247.
- [22] Liang Q, Huang M, Xu Z. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. *Braz J Infect Dis*, 2019, 23(1): 60-65.
- [23] Landersdorfer C B, Wang J, Wirth V, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(2): 462-468.
- [24] Sandri A M, Landersdorfer C B, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: Implications for selection of dosage regimens [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 524-531.
- [25] Miglis C, Rhodes N J, Avedissian S N, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in acutely ill adult patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(3): e01475.
- [26] Chiotos K, Hayes M, Gerber J S, et al. Treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in children [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9(1): 56-66.
- [27] Oliota A F, Penteado S T, Tonin F S, et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: A systematic review with meta-analysis of observational studies [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(1): 41-49.
- [28] Mattos K P H, Cintra M L, Gouvêa I R, 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.
- [29] Mattos K P, Lloret G R, Cintra M L, et al. Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment: A cohort study [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(3): 388-390.
- [30] Gothwal S, Meena K, Sharma S D. Polymyxin B induced generalized hyperpigmentation in neonates [J]. *Indian JPediatr*, 2016, 83(2): 179-180.
- [31] Shih L K, Gaik C L. Polymyxin B induced generalized skin hyperpigmentation in infants [J]. *J Pediatr Sci*, 2014, 6: e215.

[责任编辑 高源]