

多黏菌素 B 治疗 ICU 耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染患者的效果

孙晓丹, 杨创

(山东大学第二医院重症医学科, 山东 济南 250033)

摘要:目的 探讨静脉用多黏菌素 B 治疗重症监护室(intensive care unit, ICU)耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染患者的效果和安全性。方法 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 12 月于山东大学第二医院 ICU 住院治疗期间确诊为耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染、且接受静脉多黏菌素 B 治疗的 69 例住院患者的临床资料。根据患者临床结局分为临床有效组和临床无效组,分析两组患者一般资料、临床疗效以及药物的安全性。对其中有统计学意义的变量进行 Logistic 回归,探讨影响多黏菌素 B 疗效的因素。结果 临床有效组与临床无效组的年龄、性别、耐药菌类型、是否行肾脏替代治疗、用药前的白细胞、降钙素原及胆红素的差异无统计学意义。临床有效组的硫酸多黏菌素 B 使用时间较临床无效组长 ($P < 0.05$),临床有效组急性生理与慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHEII)评分较临床无效组低 ($P < 0.05$),临床无效组有更多的患者应用机械通气 ($P < 0.05$),且应用血管活性药物的患者更多 ($P < 0.05$)。两组患者用药前的白介素 6、肌酐、尿素氮及估计肾小球滤过率之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果提示是否应用血管活性药物 ($\beta = -0.256$, $OR = 0.128$, $95\% CI: 0.029 \sim 0.574$, $P = 0.007$)及入 ICU 时的 APACHEII 评分 ($\beta = -1.515$, $OR = 0.220$, $95\% CI: 0.060 \sim 0.809$, $P = 0.023$)与临床疗效独立相关。肝功能损伤的比例为 20.83% (10/48)。结论 多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性杆菌所致医院获得性感染具有较好的临床效果,入 ICU 时的 APACHEII 评分及血管活性药物使用情况是多黏菌素 B 临床疗效的独立相关因素。

关键词:多黏菌素 B;耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌;重症监护室;疗效;安全性

中图分类号:R574

文献标志码:A

Clinical efficacy of polymyxin B in treatment of patients infected with carbapenem resistant Gram-negative bacteria in intensive care unit

SUN Xiaodan, YANG Chuang

(Intensive Care Unit, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of intravenous polymyxin B in the treatment of patients infected with carbapenem-resistant gram-negative bacteria in intensive care unit (ICU). **Methods** Clinical data of 69 hospitalized patients diagnosed with carbapenem-resistant Gram-negative bacillus infections and treated with intravenous polymyxin B during their hospitalization in the ICU of The Second Hospital of Shandong University from January 2022 to December 2023 were retrospectively analyzed. According to their clinical outcomes, the patients were divided into clinically effective group and clinically ineffective group, and the general data, clinical efficacy and safety of the drugs were analyzed. The statistically significant variables were subjected to Logistic regression to explore the factors affecting the efficacy of polymyxin B. **Results** There were no significant differences in age, sex, type of drug-resistant bacteria, use of continuous renal replacement therapy, white blood cell, procalcitonin, and bilirubin before treatment between the clinically effective group and the clinically ineffective group. The treatment time of clinically effective group was longer than that of clinically ineffective group ($P < 0.05$). The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHEII)

score of the clinically effective group was lower than that of the clinically ineffective group ($P<0.05$). More patients in the clinically ineffective group were treated with mechanical ventilation and vasoactive drugs (both $P<0.05$). The difference of interleukin-6, creatinine, urea nitrogen, and estimated glomerular filtration rate before treatment between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed whether vasoactive drugs were used ($\beta=-0.256$, $OR=0.128$, $95\%CI: 0.029-0.574$, $P=0.007$) and APACHEII score at ICU admission ($\beta=-1.515$, $OR=0.220$, $95\%CI: 0.060-0.809$, $P=0.023$) were independently correlated with clinical efficacy. The proportion of liver injury was 20.83% (10/48). **Conclusion** Polymyxin B has a good therapeutic effect on hospital-acquired infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. APACHEII score at ICU admission and vasoactive drug are independent factors related to the clinical efficacy of polymyxin B.

Key words: Polymyxin B; Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; Intensive care unit; Clinical efficacy; Safety

多重耐药(multidrug-resistant, MDR)或广泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)菌感染是重症监护室(intensive care unit, ICU)患者重要的死亡原因之一^[1],尤以碳青霉烯类耐药菌最为常见,在长期住院的重症患者中感染率及死亡率均较高^[2]。美国疾病控制与预防中心已将耐碳青霉烯肠杆菌和耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌列为最严重的耐药菌挑战^[3]。广泛耐药革兰阴性杆菌(extensively drug-resistant Gram negative bacteria, XDR-GN)包括鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等^[4]。在ICU住院患者中,这些病原菌可引起血液系统、呼吸系统、皮肤软组织系统、泌尿系统及腹腔重症感染,延长患者的住院周期,增加住院费用,影响患者预后甚至导致死亡^[5]。目前用于治疗XDR-GN的抗生素很少,硫酸多黏菌素及替加环素通常被认为是XDR-GN所致严重感染的最后一道防线^[6]。目前,关于多黏菌素B的临床疗效和不良反应方面的研究较少^[2,7]。本研究回顾性分析了69例ICU危重患者应用多黏菌素治疗耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染的疗效及安全性,以期为后续临床治疗提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2022年1月至2023年12月在山东大学第二医院ICU住院期间确诊耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染,且接受硫酸多黏菌素B联合治疗的69例患者的临床资料。本研究设计为单中心回顾性观察性研究,研究方案经山东大学第二医院伦理委员会审核批准(KYLL-2023LW126)。

1.1.1 纳入标准

①符合耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染诊断标准^[8],经过微生物培养病原学确诊;②接受硫酸多

黏菌素B联合治疗;③患者基本信息及医疗数据完善。

1.1.2 排除标准

①年龄<18岁的患者;②合并有精神障碍、自身免疫性疾病及恶性肿瘤的患者;③应用多黏菌素<3d;④对多黏菌素过敏;⑤因严重不良反应中止治疗。

1.2 研究方法

依据患者结局分为临床有效组(35例)和临床无效组(34例)。临床有效定义为患者病情好转,转入普通病房或出院;临床无效定义为患者住院期间死亡或者因病情恶化自动出院。收集患者年龄、性别、耐药菌类型、住ICU时间、急性生理与慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHEII)评分、用药时间、是否机械辅助通气、是否应用升压药物、是否行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),并收集开始用药、用药3d后及用药结束时的白细胞计数、降钙素原、白介素、肌酐、尿素氮、总胆红素数据。多黏菌素均为静脉给药。

观察记录所有治疗过程中发生的不良反应。肝功能损伤定义为胆红素升高且超过正常值($0\sim 21\mu\text{mol/L}$)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,对符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验分析两组间统计学差异;不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验分析两组间统计学差异。计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验分析统计学差异。多变量Logistic回归用于评估硫酸多黏菌素B临床疗效的独立预测因素,选取在临床有效组与临床无效组分析比较中 $P<0.05$ 的指标进行多变量Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

纳入 69 例患者中,男 50 例,女 19 例,年龄 30~89 岁,平均(63.20±15.34)岁。最常见的是鲍曼不动杆菌(76.81%)、肺炎克雷伯菌(8.7%)及铜绿假单胞菌(10.14%)。在治疗过程中,46.38%的患者应用了升压药物,66.67%的患者应用了机械通气,37.68%的患者应用了 CRRT 治疗。

临床有效组与临床无效组的年龄、性别、耐药菌类型、是否行 CRRT 治疗、用药前的白细胞水平、降

钙素原水平及胆红素水平的差异无统计学意义。临床有效组的硫酸多黏菌素使用时间较临床无效组长(42.86% vs. 20.59%),差异有统计学意义($P < 0.05$),APACHEII 评分 <20 分的病例较临床无效组多(71.40% vs. 38.20%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。临床有效组患者应用机械通气(48.57% vs. 85.29%)及血管活性药物的患者较临床无效组少(20.00% vs. 73.53%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者用药前的白介素 6、肌酐、尿素氮及估计肾小球滤过率之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features between the two groups

指标	临床无效组($n=34$)	临床有效组($n=35$)	χ^2/t	P
年龄/岁	63.62±16.99	62.80±13.80	-0.220	0.827
男性/[$n(\%)$]	28(82.35)	22(62.86)	3.285	0.070
机械通气/[$n(\%)$]	29(85.29)	17(48.57)	10.466	0.001
应用升压药物/[$n(\%)$]	25(73.53)	7(20.00)	19.871	<0.001
CRRT 治疗/[$n(\%)$]	16(47.06)	10(28.57)	2.510	0.113
APACHE II 评分 <20 /[$n(\%)$]	13(38.20)	25(71.40)	7.680	0.006
病原菌/[$n(\%)$]			4.361	0.228
鲍曼不动杆菌	29(85.29)	24(68.57)		
肺炎克雷伯菌	3(8.82)	3(8.57)		
铜绿假单胞菌	2(5.88)	5(14.29)		
其他	0(0.00)	3(8.57)		
用药时间 >10 d/[$n(\%)$]	7(20.59)	15(42.86)	3.938	0.047
用药前检验数据/[$M(P_{25}, P_{75})$]				
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	11.48(8.43, 16.75)	14.62(9.24, 18.28)	-1.416	0.157
降钙素原/(ng/mL)	3.62(1.94, 9.22)	2.27(6.00, 10.90)	-1.680	0.093
白介素 6/(pg/mL)	200.70(85.00, 1529.00)	108.10(57.22, 164.45)	-2.509	0.012
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	140.50(76.75, 184.50)	66.00(39.00, 108.00)	-3.115	0.002
尿素氮/(mmol/L)	17.70(10.28, 31.05)	11.80(7.20, 19.60)	-2.503	0.012
估计肾小球滤过率/($\text{mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2$)	72.11±51.95	123.51±76.81	3.265	0.002
胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	19.80(10.70, 46.33)	18.40(7.20, 19.60)	-1.014	0.310

2.2 硫酸多黏菌素 B 临床疗效的多变量逻辑 Logistic 回归分析

对两组患者中有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析,结合临床实际,考虑肌酐、尿素氮及肾小球滤过率均为反映肾功能的指标,因此选取了开始治疗前的肌酐水平进行了 Logistic 回归分

析。结果提示,是否应用血管活性药物($\beta = -0.256$, $OR = 0.128$, $95\% CI: 0.029 \sim 0.574$, $P = 0.007$)及入 ICU 时的 APACHEII 评分($\beta = -1.515$, $OR = 0.220$, $95\% CI: 0.060 \sim 0.809$, $P = 0.023$)与临床疗效独立相关(表 2)。

表 2 多黏菌素 B 临床疗效多变量 Logistic 回归

Table 2 Multivariate Logistic regression of clinical efficacy of polymyxin B

变量	β	OR	$95\% CI$	P
常数项	2.558	12.913	—	0.180
用药时间	-0.916	0.400	0.101~1.578	0.191
是否机械通气	-0.271	0.762	0.155~3.774	0.738
是否应用升压药	-2.056	0.128	0.029~0.574	0.007
APACHEII 评分	-1.515	0.220	0.060~0.809	0.023
治疗前白介素 6	-0.001	0.999	0.998~1.000	0.120
治疗前肌酐	0.002	1.002	0.996~1.008	0.462

2.3 不良反应

剔除用药前已有肾功能不全及肝功能不全的病例,本研究中,产生肝功能损伤的比例为 20.83% (10/48)。

3 讨论

多重耐药细菌感染已成为全球范围的严重问题,而 ICU 更是多重耐药重症肺炎的高发区。为了探讨多黏菌素 B 在危重患者中的临床应用,本文通过回顾性研究探讨影响预后及不良反应的因素。由于 ICU 患者的独特性,基础疾病众多,影响患者预后的因素复杂,该研究选择临床结局而不是全因死亡率作为分组依据。

本研究中 69 例耐碳青霉烯类的革兰阴性杆菌感染患者,均给予以多黏菌素 B 为基础的联合抗感染治疗方案,结果显示临床治疗有效率达 50.72%,低于现有研究的 71%~78.1%^[9]。这一结果出现的原因考虑与病例均来自重症监护病房,病情重、合并基础疾病多以及对于临床有效的定义不同有关。

ICU 患者病情危重,往往合并更多的基础疾病,病情进展迅速,多重耐药鲍曼不动杆菌和多重耐药肺炎克雷伯菌感染所致病死率分别可达 42.8%~61.3%和 28.7%~32%^[10-13]。因此,在危重患者的治疗过程中,如何选择合适的抗感染治疗方案,是影响治疗效果的关键因素,这也是临床医师面临的一大挑战。目前关于硫酸多黏菌素的疗效与其用药时间的关系的研究较少。一项回顾性研究表明,多黏菌素 B 血液灌流的时间越长,其临床效果越好^[14]。本研究中,临床有效组的用药时间更长,这也为后续的进一步研究提供了很好的思路,有助于临床上进一步明确多黏菌素最佳用药疗程。

APACHEII 评分是评估危重患者病情最常用的评分系统之一,与健康人群相比,重症感染患者的 APACHE II 评分明显升高,且得分与疾病严重程度呈正相关^[15-17]。在本研究中,临床有效组的 APACHEII 评分低于临床无效组,且两者之间的差异具有统计学意义,Logistic 回归结果表明入 ICU 时的 APACHEII 评分是临床疗效的独立预测因素,这与以往的研究^[16-18]结果保持一致。同时临床无效组有更多的患者应用机械通气及升压药物,Logistic 回归结果表明,是否应用升压药物是临床疗效的独立危险因素。这同样表明患者的基础病情、合并症及病情危重程度会影响多黏菌素 B 的治疗效果。

随着多黏菌素 B 的应用越来越普遍,其带来的

药物不良反应亦应引起高度重视。在应用多黏菌素的同时,应尽量减少其他影响疗效及可能导致不良反应的因素。这其中尤以肾毒性影响最大,其通常在用药后早期即出现,且发生率较高,若不及时干预,预后通常较差。年龄、体质量、用药剂量、基础疾病情况、白蛋白基线水平、肾功能基线水平、应用其他可能影响肾功能的药物等均是多黏菌素致肾毒性的危险因素^[19-21]。在本研究中,因有较多病例在治疗过程中进行了 CRRT 治疗,因此对于肾毒性的影响因素无法进行相关分析。在脓毒症及序贯器官衰竭评估评分较高的危重患者中,需密切监测肾功能、尿常规及尿量的变化,尽早干预,警惕急性肾损伤的发生^[22]。

本研究存在以下不足:本研究为单中心回顾性研究,样本量相对较小,研究结果存在局限性,后续会进行多中心研究扩大样本量,进一步验证该结果。

综上所述,本研究探讨了以多黏菌素 B 为基础治疗耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染的疗效及其影响因素,并进一步揭示影响其临床疗效的独立危险因素,发现其临床疗效主要受入 ICU 时的 APACHEII 评分、用药时间、治疗过程中是否应用机械通气及升压药物有关,并且 APACHEII 评分及是否应用升压药物是其独立危险因素,为后续临床用药提供了经验^[23]。另外,随着医工交叉的发展,未来期望利用体外实验数据及相关模型来达到优化用药方案的目的^[24]。临床实践中已有关于多黏菌素治疗的药物监测系统,确保精确治疗以达到预期效果并保证其安全性^[25]。因此,关于多黏菌素 B 治疗多重耐药菌感染的相关问题,仍值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 陈赞,慕心力.多黏菌素 E 治疗 ICU 患者肺部鲍曼不动杆菌感染的临床回顾性研究[J].空军军医大学学报,2022,43(8):871-874,878.
CHEN Yun, MU Xinli. A retrospective clinical study of polymyxin E in the treatment of pulmonary *Acinetobacter baumannii* infection in ICU patients[J]. Journal of Air Force Medical University, 2022, 43(8): 871-874, 878.
- [2] Zhang XJ, Qi SY, Duan XG, et al. Clinical outcomes and safety of polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a real-world multicenter study[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 431.
- [3] Karam G, Chastre J, Wilcox MH, et al. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 136.
- [4] Liu J, Shao M, Xu QH, et al. Low-dose intravenous plus

- inhaled versus intravenous polymyxin B for the treatment of extensive drug-resistant Gram-negative ventilator-associated pneumonia in the critical illnesses: a multi-center matched case-control study [J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 72.
- [5] Guerci P, Bellut H, Mokhtari M, et al. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 371.
- [6] 查娴, 陈大宇, 邵华. 替加环素和多黏菌素 B 治疗重症患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌肺炎的疗效和安全性分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(2): 154-163.
- ZHA Xian, CHEN Dayu, SHAO Hua. Efficacy and safety analysis of tigecycline and polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae pneumonia in critically ill patients[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2024, 29(2): 154-163.
- [7] John JF, Falci DR, Rigatto MH, et al. Severe infusion-related adverse events and renal failure in patients receiving high-dose intravenous polymyxin B [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(1): e01617-e01617.
- [8] Chinese XDR Consensus Working Group, Guan X, He L, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S15-S25.
- [9] 肖媚, 李琼, 凌花, 等. 硫酸多黏菌素 B 治疗耐碳青霉烯类革兰阴性菌脓毒症的临床疗效分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2023, 23(3): 281-286.
- XIAO Mei, LI Qiong, LING Hua, et al. Clinical efficacy of polymyxins B sulfate in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2023, 23(3): 281-286.
- [10] Wang Z, Qin RR, Huang L, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(1): 56-62.
- [11] Liu B, Yi HH, Fang J, et al. Antimicrobial resistance and risk factors for mortality of pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* among diabetics: a retrospective study conducted in Shanghai, China [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 1089-1098. doi:10.2147/IDR.S199642.
- [12] Li YJ, Pan CZ, Fang CQ, et al. Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 371.
- [13] Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, et al. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality [J]. *Medicina*, 2019, 55(2): 49.
- [14] Miyamoto K, Kawazoe Y, Kato S. Prolonged direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber cartridge provides sustained circulatory stabilization in patients with septic shock: a retrospective observational before-after study [J]. *J Intensive Care*, 2017, 5: 19. doi:10.1186/s40560-017-0214-3.
- [15] Hagiwara J, Yamada M, Motoda N, et al. Intravenous immunoglobulin attenuates cecum ligation and puncture-induced acute lung injury by inhibiting apoptosis of alveolar epithelial cells [J]. *Nippon Ika Daigaku Zasshi*, 2020, 87(3): 129-137.
- [16] 朱云青, 徐敏荣, 许秀娟. ICU 脓毒性休克患者 24 h 内 APACHE II 和 SOFA 评分状况及其预后分析 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(18): 116-119.
- ZHU Yunqing, XU Minrong, XU Xiujian. Analysis of APACHE II and SOFA scores and prognosis in ICU septic shock patients [J]. *China Modern Doctor*, 2022, 60(18): 116-119.
- [17] 林立伟, 陈湘平, 张金炎, 等. APACHE II 评分与氧合指数对老年重症肺炎临床疗效及预后的评估价值 [J]. *西藏医药*, 2024, 45(1): 82-84.
- [18] 王燕冰, 许献文, 李侃力, 等. 早期血乳酸水平、APACHE II 评分与 ICU 危险重症患者预后的相关性分析 [J]. *中外医学研究*, 2021, 19(6): 105-107.
- WANG Yanbing, XU Xianwen, LI Kanli, et al. Correlation analysis of early blood lactic acid level, APACHE II score and prognosis of critically ill patients in ICU [J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2021, 19(6): 105-107.
- [19] 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.
- [20] Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee YM, et al. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(6):

- 1903-1907.
- [21] Oliota AF, Penteado ST, Tonin FS, 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.
- [22] 潘韵妍, 李佳, 陈琪凤, 等. 重症感染患者多黏菌素 B 相关急性肾损伤的发生情况及危险因素分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25(2): 95-100.
- PAN Yunyan, LI Jia, CHEN Qifeng, et al. Occurrence and risk factors of acute kidney injury associated with polymyxin B in patients with severe infection [J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2023, 25(2): 95-100.
- [23] 王忠杰, 阙蜜, 袁喆, 等. 呼吸重症监护室患者感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和死亡危险因素分析[J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(2): 147-151.
- WANG Zhongjie, QUE Mi, YUAN Zhe, et al. Risk factor analysis of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality in respiratory intensive care unit patients [J]. *Journal of Southwest Medical University*, 2024, 47(2): 147-151.
- [24] Smith NM, Lenhard JR, Boissonneault KR, et al. Using machine learning to optimize antibiotic combinations: dosing strategies for meropenem and polymyxin B against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(9): 1207-1213.
- [25] 王静, 吴轩宇, 朱怀军. 多黏菌素 B 相关肾毒性的研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(5): 637-640.
- WANG Jing, WU Xuanyu, ZHU Huaijun. Progress of polymyxin B associated nephrotoxicity [J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2023, 23(5): 637-640.

(编辑:房红娟)

读者·作者·编者

阿拉伯数字使用规则

公历世纪、年代、年、月、日和时刻必须使用阿拉伯数字。年份用四位数表示,不能简写。例如:1999 年不能写成 99 年。日期和时间的表示采用全数字式写法。例如:2006 年 2 月 18 日,写作 2006-02-18 或 19990218 或 1999 02 18(年、月、日之间加半字空);下午 3 时 9 分 38.5 秒写作 15:09:38.5 或 150938.5。计量单位前的数字和统计表中的数值一律使用阿拉伯数字。引文标注中的版次、卷号、期号、页码等用阿拉伯数字。

(本刊编辑部)