

# 多黏菌素临床应用中国专家共识

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

**【摘要】** 多黏菌素是从多黏芽孢杆菌培养液中获得的多肽类抗生素,于20世纪50年代上市并应用于临床,由于其肾毒性大被其他更安全的抗菌药物取代。近年来,随着多重耐药和广泛耐药革兰阴性杆菌感染发生率的不断上升,多黏菌素重新应用于临床,是治疗多重耐药和广泛耐药革兰阴性杆菌感染的有效药物。为规范多黏菌素的临床应用,我们组织相关领域专家,对多黏菌素的药代动力学与药效动力学特性、剂量和用法、禁忌证和相对禁忌证、临床应用及不良反应5个方面制定共识,供同道借鉴。

**【关键词】** 多黏菌素 B; 多黏菌素 E; 专家共识

**基金项目:** 中原科技创新领军人才项目(194200510017);河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018020);河南省自然科学基金(182300410369);河南省卫生计生科技创新型人才“51282”工程(2016-32);河南省郑州市科技惠民计划项目(2019KJHM0001);国家科技重大专项项目(2018ZX10101004)

**临床试验注册:** 国际实践指南注册平台, IPGRP-2019CN065

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003

## Chinese expert consensus on polymyxins in the clinical practice

Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Chinese Research Hospital Association of Evidence base and Translational Infectious Diseases

**【Abstract】** Polymyxin, a polypeptide antibiotic, derived from the culture of bacillus polymucilis, was introduced in the 1950s and used in clinical practice, but was replaced by safer antimicrobials due to its renal toxicity. In the recent years, with the increasing incidence of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) bacilli infections, polymyxin is reintroduced into the clinic because it is assumed an important role in the treatment of MDR infections and XDR infections. In order to regulate the clinical applications of polymyxin, we organized experts in relevant fields to develop expert consensus on polymyxin for reference, including parameters like pharmacokinetics and pharmacodynamics, dosage and usage, contraindications and relative contraindications, clinical applications and adverse reactions.

**【Key words】** Polymyxin B; Polymyxin E; Consensus

**Fund program:** Scientific and Technological Innovation leaders in Central Plains (194200510017); Provincial Ministry Co-construction Project from Medical Scientific and Technological Research Program of Henan Province of China (SBGJ2018020); Natural Science Foundation of Henan Province of China (182300410369); the "51282" Project Leaders of Scientific and Technological Innovative Talents from Health and Family Planning Commission in Henan Province of China (2016-32); Zhengzhou City Science and Technology People-Benefit Project of Henan Province of China (2019KJHM0001); Subjects of Major National Science and Technology Subjects (2018ZX10101004)

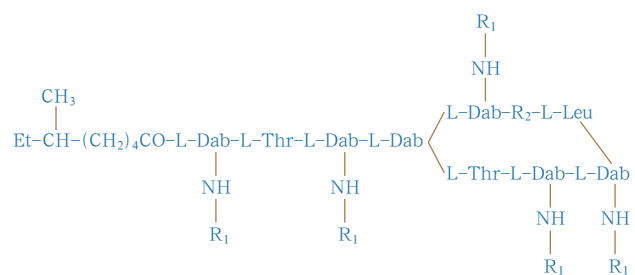
**Trial Registration:** International Practice Guideline Registry Platform, IPGRP-2019CN065

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003

多黏菌素是多肽类抗生素,由于其肾毒性大被其他更安全的抗菌药物取代;但近年来随着对碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌等细菌耐药形势日益严峻<sup>[1-3]</sup>,可选择药物有限,临床重新启用多黏菌素。我国常用的有多黏菌素 B 和多黏菌素 E,但尚无多黏菌素的临床应用规范和指南,故组织全国相关领域专家对多黏菌素的临床应用问题进行探讨,制定了《多黏菌素临床应用中国专家共识》。

### 1 多黏菌素的药代动力学与药效动力学特性

多黏菌素是一组碱性多肽类抗生素的总称,主要有 A、B、C、D 和 E 5 种。多黏菌素 B 与多黏菌素 E 仅有一个氨基酸的差异(图 1)<sup>[4]</sup>。多黏菌素 B 常用剂型为硫酸多黏菌素 B;多黏菌素 E 常用剂型是硫酸黏菌素和黏菌素甲磺酸盐(CMS)<sup>[4]</sup>。



注:多黏菌素 B: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=D-Phe;多黏菌素 E: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=D-Leu;黏菌素甲磺酸盐: R<sub>1</sub>=-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, R<sub>2</sub>=D-Leu

图 1 多黏菌素的化学结构式

**药代动力学:** 多黏菌素 B 主要通过非肾途径清除(图 2A),尿中的原型药物<1%<sup>[2]</sup>,肾功能不会影响多黏菌素 B 血浆浓度<sup>[5]</sup>。CMS 主要通过肾脏清除,而多黏菌素 E 主要通过肾脏以外的途径清除(图 2B)<sup>[6]</sup>。CMS 在体内转换成多黏菌素 E 起效。

硫酸黏菌素为多黏菌素 E。研究显示,70% 的 CMS 以原型经肾脏排出,肾清除率为 103 mL/min;多黏菌素 E 肾清除率仅为 1.9 mL/min<sup>[7]</sup>。病情危重、肾功能异常、间歇性血液透析和连续性肾脏替代治疗对 CMS 的药代动力学有显著影响<sup>[8]</sup>,且 CMS 和多黏菌素 E 均可被肾脏替代治疗清除<sup>[8-9]</sup>。

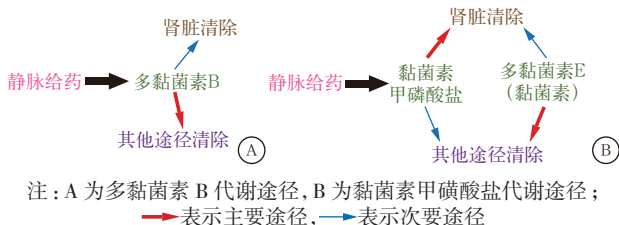


图 2 多黏菌素的代谢途径

药效动力学:目前认为多黏菌素的抗菌作用机制为:① 其分子中的聚阳离子环与革兰阴性杆菌细胞膜上的磷酸基结合,致细胞膜通透性增加,细胞内的嘌呤、嘧啶等小分子物质外漏,细菌膨胀、溶解死亡<sup>[10]</sup>;② 可经囊泡接触途径,使细胞内外膜之间的成分交叉,引起渗透不平衡,导致细菌膨胀、溶解<sup>[11]</sup>;③ 氧化应激反应导致羟自由基的积累,破坏细菌的 DNA<sup>[11]</sup>;④ 具有中和内毒素作用<sup>[12-13]</sup>。

多黏菌素 B 与多黏菌素 E 在抗菌谱上基本保持一致,属窄谱抗菌药物,对绝大多数革兰阴性杆菌有较好的活性,如对铜绿假单胞菌、不动杆菌属、气单胞菌属、大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属、嗜麦芽窄食单胞菌、枸橼酸杆菌具有较强的抗菌活性;对流感嗜血杆菌、百日咳杆菌、嗜肺军团菌、沙门菌属和志贺菌属抗菌活性欠佳;而所有革兰阳性菌、厌氧菌以及部分革兰阴性球菌(淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌)、支原体、衣原体、变形杆菌、摩根菌属、沙雷菌属、伯克菌属、寄生虫等对多黏菌素耐药<sup>[14-16]</sup>。建议的多黏菌素最低抑菌浓度(MIC)折点值<sup>[17-18]</sup>见表 1。

表 1 多黏菌素的最低抑菌浓度(MIC)折点值

微生物	多黏菌素 B MIC (mg/L)			多黏菌素 E MIC (mg/L)		
	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药
CLSI						
铜绿假单胞菌	≤2	4	≥8	≤2	—	≥4
不动杆菌属	≤2	—	≥4	≤2	—	≥4
EUCAST						
铜绿假单胞菌	—	—	—	≤2	—	>2
不动杆菌属	—	—	—	≤2	—	>2
肠杆菌科	—	—	—	≤2	—	>2

注:CLSI 为 2019 年美国临床和实验室标准协会,EUCAST 为欧洲抗菌药物敏感性试验委员会;由于目前 CLSI 有关产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的临床和药代动力学/药效动力学(PK/PD)数据不足,无法设置基于 PK/PD 的折点,故引用了基于 MIC 分布数据的流行病学界值(ECV)2 mg/L;空白代表无此项,一代表无此项

## 2 多黏菌素的剂量和用法

硫酸多黏菌素 B 1 mg 相当于 10 kU;多黏菌素 E 的剂量以黏菌素活性基质(CBA)计算,1 mg CBA=2.4 mg CMS;1 mg CMS=12.5 kU CMS<sup>[19]</sup>。多黏菌素的临床应用剂量目前国内尚无研究数据。

2.1 肾功能正常患者的剂量、用法:多黏菌素 B 的负荷剂量为 2.0~2.5 mg/kg(相当于 20~25 kU/kg),输注时间 1 h;在 12~24 h 后给予维持剂量 2.5~3.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 2 次给药,持续输注 1 h 以上<sup>[20-21]</sup>,不需要根据肾功能调整给药剂量。

多黏菌素 E 负荷剂量为 5 mg/kg CBA,最大剂量不超过 300 mg CBA,持续静脉输注 0.5~1.0 h 以上;在 12~24 h 后给予维持剂量 2.5~5.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> CBA,分 2~4 次给药<sup>[22-23]</sup>。根据肾功能调整每日给药剂量。

2.2 肾功能不全患者:肾功能不全患者的建议剂量见表 2<sup>[23]</sup>。

表 2 肾功能不全患者多黏菌素 E 给药剂量

CLcr (mL/min) <sup>a</sup>	多黏菌素 E C <sub>ss</sub> , avg <sup>b</sup> 为 2 mg/L 的每日 CMS 剂量 <sup>c</sup>	
	mg CBA/d	MU/d
0≤CLcr<5	130	3.95
5≤CLcr<10	145	4.40
10≤CLcr<20	160	4.85
20≤CLcr<30	175	5.30
30≤CLcr<40	195	5.90
40≤CLcr<50	220	6.65
50≤CLcr<60	245	7.40
60≤CLcr<70	275	8.35
70≤CLcr<80	300	9.00
80≤CLcr<90	340	10.30
CLcr≥90	360	10.90

注:CLcr 为肌酐清除率,CMS 为黏菌素甲磺酸盐,CBA 为黏菌素活性基质;a 为校正体重估算的 CLcr;b 为针对 CLcr 范围窄的患者,为了达到理想的多黏菌素 E 平均稳态血浆浓度(C<sub>ss</sub>, avg)2 mg/L;c 为分 2 次输注,间隔 12 h

2.3 透析患者:接受肾脏替代治疗的患者无需调整多黏菌素 B 的负荷剂量或维持剂量<sup>[20]</sup>;多黏菌素 E 的调整剂量见表 3。

表 3 透析患者多黏菌素 E 给药剂量

透析方式	给药剂量
CRRT	CBA 440 mg/d,分 2 次给药,每 12 h 1 次
CVVH	CBA 2~3 mg/kg,每 12 h 1 次
IHD	非透析日:CBA 130 mg/d,分 2 次给药,每 12 h 1 次; 透析日:透析 3~4 h 追加 40~50 mg CBA, 追加剂量和非透析维持剂量一起给药
SLED	在日给药剂量基础上每小时增加 10%

注:CRRT 为连续性肾脏替代治疗,CVVH 为连续性静脉-静脉血液滤过,IHD 为间歇性血液透析,SLED 为持续低效透析,CBA 为黏菌素活性基质

## 2.4 特殊给药方式

2.4.1 雾化吸入:对于多重耐药菌(MDR)或广泛耐

药菌(XDR)感染引起的医院获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP)患者,建议雾化吸入多黏菌素,多黏菌素B 50 mg溶于5 mL无菌注射用水中,每12 h 1次;多黏菌素E 30~60 mg CBA溶于2~4 mL生理盐水中,每8~12 h 1次<sup>[21,24]</sup>,应现用现配。

**2.4.2 脑室注射/鞘内注射:**对于全身用药48~72 h仍未取得预期效果的碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌(特别是不动杆菌属、铜绿假单胞菌和肠杆菌)所致的脑室炎或脑膜炎,建议每天脑室内或鞘内注射5 mg(50 kU)多黏菌素B或125 kU CMS(约4.1 mg CBA)<sup>[21]</sup>。首选脑室注射;鞘内注射时应注意采用按摩注射法缓慢推注,注意发生局部刺激的可能。

**2.5 血药浓度监测:**多黏菌素B稳态时血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-24h</sub>)为50~100 mg·h·L<sup>-1</sup>,稳态血药浓度维持在2~4 mg/L;多黏菌素E稳态时AUC<sub>0-24h</sub>为50 mg·h·L<sup>-1</sup>,稳态血药浓度维持在2 mg/L。

多黏菌素血药浓度高低与抗菌效果、肾毒性紧密相关,重症患者体内多黏菌素药代动力学变化较大,血药浓度监测不仅能保证治疗效果,也能降低肾脏损害的风险<sup>[25]</sup>。

### 3 多黏菌素的临床应用

**专家意见1:不建议多黏菌素单独应用,根据不同感染部位、不同病原菌及药敏情况联合其他抗菌药物。**

#### 3.1 肺部感染

**专家意见2:对于MDR的不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的HAP/VAP患者,建议静脉应用抗菌药物联合雾化吸入多黏菌素辅助治疗;对于XDR的不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的HAP/VAP患者,建议多黏菌素静脉注射联合雾化吸入治疗。**

一项随机对照研究比较了静脉注射和雾化吸入CMS对VAP的疗效,两组患者均接受亚胺培南静脉注射治疗,治愈率差异无统计学意义,但雾化吸入组急性肾衰竭的发生率显著降低<sup>[26]</sup>。一项对CMS单药雾化吸入治疗呼吸道感染疗效的荟萃分析结果表明,CMS单药雾化吸入可以作为MDR鲍曼不动杆菌或铜绿假单胞菌导致呼吸道感染的治疗方法,其疗效不亚于静脉应用CMS<sup>[27]</sup>。但另一项荟萃分析显示,对于XDR鲍曼不动杆菌肺炎患者,多黏菌素静脉治疗联合雾化吸入组的存活率和临床疗效显著优于静脉注射多黏菌素单药治疗组<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 血流感染

**专家意见3:碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌的血流感染,建议多黏菌素联合药敏结果敏感的1个或多个抗菌药物治疗;若没有敏感的药物,建议联合1种或2种MIC靠近折点的抗菌药物治疗。**

高死亡风险患者中,多黏菌素联合治疗病死率低,但在低死亡风险患者中未显示优越性<sup>[29]</sup>。碳青霉

烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的28 d病死率高达39%,其中多黏菌素或替加环素联合碳青霉烯类药物治疗的28 d病死率为12.5%,而多黏菌素单药治疗的病死率为57.1%<sup>[30]</sup>。与多黏菌素单药治疗相比,基于多黏菌素的联合治疗有更高的微生物清除率、治愈率和14 d存活率,以及更低的院内病死率<sup>[31]</sup>。

一项碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌血流感染的前瞻性研究显示,多黏菌素联合利福平治疗的微生物治愈率显著提高,但联合治疗和单药治疗30 d内死亡风险相似<sup>[32]</sup>。在另一项开放性、前瞻性随机试验中,94例碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染患者接受黏菌素或黏菌素+磷霉素治疗,联合治疗组的微生物清除率更高<sup>[33]</sup>。

#### 3.3 中枢神经系统感染

**专家意见4:对于全身用药48~72 h仍未取得预期效果的碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌(特别是不动杆菌属、铜绿假单胞菌和肠杆菌)所致的脑室炎或脑膜炎,建议多黏菌素脑室内或鞘内注射。**

对于中枢神经系统感染,尤其是颅脑手术后有脑室引流、脑部医用装置者,多黏菌素主要用于治疗MDR的不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的脑膜炎或脑室炎<sup>[34]</sup>。建议疗程至少2周,根据脑脊液常规、生化等指标综合判断是否停药<sup>[35]</sup>。

在中枢神经系统感染时,静脉应用多黏菌素后脑脊液中多黏菌素浓度仅为血清中的5%<sup>[36]</sup>,建议脑室给药或鞘内注射,同时根据药敏结果继续联合静脉使用其他药物,如美罗培南、头孢他啶、头孢吡肟等<sup>[37]</sup>。

#### 3.4 泌尿系感染

**专家意见5:对于XDR的不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的泌尿系感染,建议应用CMS。**

CMS经肾脏代谢可转化为有抗菌活性的多黏菌素E<sup>[7,38]</sup>,故CMS可治疗MDR或XDR的不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的下尿路感染<sup>[23]</sup>。

### 4 多黏菌素的异质性耐药

多黏菌素的异质性耐药机制目前尚未完全阐明。主要有以下4种:①外膜脂多糖(LPS)结构的修饰改造;②广谱外排泵系统活化;③存在药物降解蛋白;④细菌异质性对鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的多黏菌素敏感度也有影响。异质性耐药是由于细菌的基因或染色体在长期的药物选择性压力下可能会发生变异,从而改变表型,出现部分耐药的亚群。因此,临床上应避免单独使用多黏菌素,更应关注疗效评估,以便及时调整治疗。

### 5 多黏菌素的禁忌证及相对禁忌证

**禁忌证:**对多黏菌素或本品含有的其他成分过敏者。

**相对禁忌证:**因多黏菌素的常见不良反应,下

列情况属于相对禁忌证,需谨慎使用:① 孕妇避免应用;② 避免与筒箭毒碱肌肉松弛剂和其他神经毒性药物合用;③ 避免与氨基糖苷类、万古霉素等其他肾毒性药物合用。

## 6 多黏菌素的不良反应

多黏菌素的主要不良反应是肾毒性和神经毒性,以肾毒性最常见,发生率低于53%<sup>[32, 39-44]</sup>。发生肾毒性时多黏菌素E需调整剂量,而多黏菌素B无需调整剂量,多数在停药后肾功能可恢复<sup>[44-45]</sup>。多黏菌素通过降低肌酐清除率、增加肾血管阻力、减少肾血流量、降低抗氧化能力<sup>[46]</sup>,引起肾脏线粒体障碍、自由基生成、肾皮质小管的扩张和坏死,主要表现为蛋白尿、管型尿、氮质血症。发生肾损害的高危因素是高龄或同时使用其他肾损害的药物。目前无肾损害与多黏菌素B剂量相关的依据。多黏菌素E的急性肾损伤(AKI)发生风险高于多黏菌素B,且AKI发生的时机早于多黏菌素B,这可能与CMS给药剂量大和两药在体内的代谢差异有关。

多黏菌素的神经毒性较肾毒性少见<sup>[33, 41-42, 44]</sup>,主要是头晕及共济失调、面部潮红、嗜睡、外周感觉异常、胸痛;鞘内给药可见脑膜刺激症状,如发热、头疼、颈部僵硬、脑脊液中细胞计数和蛋白升高;与神经毒性药同时使用易导致呼吸困难、低氧血症、呼吸暂停。

多黏菌素B静脉应用后可导致色素沉着,发生率为8%~15%<sup>[47-48]</sup>。一项队列研究显示,约15%的患者在应用多黏菌素B的第3天开始出现肤色改变,多见于面部和颈部<sup>[48]</sup>。色素沉着不影响治疗效果,部分患者在停药后肤色可恢复<sup>[49]</sup>。静脉应用多黏菌素B后色素沉着与炎症过程中朗格汉斯细胞增生和真皮白细胞介素-6(IL-6)过度表达、组胺释放、黑素细胞活化有关<sup>[47]</sup>。

其他不良反应包括血嗜酸粒细胞增多、肌肉注射部位疼痛(剧烈)、药物热、荨麻疹、静脉炎、腹泻及雾化吸入后引起的气道痉挛等<sup>[50-51]</sup>。

执笔人:孙同文、马小军

通信作者:孙同文,郑州大学第一附属医院综合ICU, Email: suntongwen@163.com; 马小军,中国医学科学院北京协和医院感染内科, Email: maxiaojun@pumch.cn

指导专家组:郑州大学第一附属医院(刘章锁、张水军、苟建军),中国医学科学院北京协和医院(刘大为),东南大学附属中大医院(邱海波),哈尔滨医科大学附属第一医院(于凯江),中山大学附属第一医院(管向东),首都医科大学附属复兴医院(席修明)

专家组成员(排名不分先后):郑州大学第一附属医院综合ICU(张晓娟、孙同文、张曙光、张瑞芳、段晓光、罗永刚、韩冰、刘韶华、王海旭),郑州大学第一附属医院药学部(安琪、李峰、孟海阳、杨杰),郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科(张国俊),郑州大学第一附属医院感染科(余祖江),中国医学科学院北京协和医院感染内科(马小军、葛瑛),

中国医学科学院北京协和医院检验科(徐英春),北京大学第三医院危重医学科(朱曦),广州医科大学附属第一医院重症医学科(黎毅敏),浙江大学医学院附属第二医院(马岳峰),中华危重病急救医学杂志(李银平),华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科(尚游),武汉大学中南医院重症医学科(彭志勇),武汉大学人民医院重症医学科(余追),空军军医大学西京医院重症医学科(张西京),哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科(赵鸣雁),东南大学附属中大医院重症医学科(杨毅),新疆医科大学第一附属医院重症医学科(于湘友),上海交通大学瑞金医院重症监护室(陈尔真),武汉大学医院管理研究所(林丽开),吉林大学白求恩第一医院急诊内科(邢吉红),河南科技大学第一附属医院呼吸与危重症医学科(毛毅敏),河南省人民医院重症医学科(秦秉玉),西安国际医学中心医院重症医学科(袁清霞),信阳市中心医院重症医学科(芦乙滨),解放军总医院第八医学中心重症医学科(张玉想),中山大学附属第一医院重症医学科(欧阳彬),宁夏医科大学总医院重症医学科(杨晓军),昆明医科大学第一附属医院重症医学科(许汪斌),青岛大学医学院附属医院重症医学中心(孙运波),河南中医药大学第一附属医院重症医学科(毛峥嵘),天津市第三中心医院重症医学科(徐磊),濮阳市人民医院重症医学科(常银江),湖南省人民医院急诊科(韩小彤),青海省人民医院重症医学科(马四清),新乡市中心医院重症医学科(付云),安徽医科大学第一附属医院急诊科(张泓),海南医学院第二附属医院重症医学科(王小智),嘉兴市第一医院重症医学科(施云超),北京大学第一医院抗感染科(郑波),北京友谊医院感染内科(齐文杰),天津市第一中心医院感染科(杨文杰),天津医科大学总医院感染科(逢崇杰)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Yoon J, Urban C, Terzian C, et al. *In vitro* double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (3): 753-757. DOI: 10.1128/aac.48.3.753-757.2004.
- Zavaseki AP, Goldani LZ, Li J, et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60 (6): 1206-1215. DOI: 10.1093/jac/dkm357.
- Yahav D, Farbman L, Leibovici L, et al. Colistin: new lessons on an old antibiotic [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (1): 18-29. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03734.x.
- Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, et al. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E) [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5 (5): 811-821. DOI: 10.1586/14787210.5.5.811.
- Sandri AM, Landersdorfer CB, 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. DOI: 10.1093/cid/cit334.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections [J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 (9): 589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1.
- Couet W, Grégoire N, Gobin P, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89 (6): 875-879. DOI: 10.1038/clpt.2011.48.
- Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (7): 3284-3294. DOI: 10.1128/AAC.01733-10.
- Karvanen M, Plachouras D, Friberg LE, et al. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (1): 668-671. DOI: 10.1128/AAC.00985-12.
- Lin QY, Tsai YL, Liu MC, et al. *Serratia marcescens* arn, a PhoP-regulated locus necessary for polymyxin B resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (9): 5181-5190. DOI: 10.1128/AAC.00013-14.
- Yu Z, Qin W, Lin J, et al. Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 679109. DOI: 10.1155/2015/679109.

- [12] Moffatt JH, Harper M, Adler B, et al. Insertion sequence ISAb11 is involved in colistin resistance and loss of lipopolysaccharide in *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55 (6): 3022–3024. DOI: 10.1128/AAC.01732–10.
- [13] Nigam A, Kumari A, Jain R, et al. Colistin neurotoxicity: revisited [J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015: ber2015210787. DOI: 10.1136/ber-2015–210787.
- [14] Gilbert DN, Eliopoulos GM, Chambers HF, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy [M]. 48th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy, 2018: 80–82.
- [15] Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10 (8): 917–934. DOI: 10.1586/eri.12.78.
- [16] Li J, Nation RL, Milne RW, et al. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria [J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 25 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.10.001.
- [17] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [M]. 29th ed. Wayne, PA: CLSI, 2019: 44–48.
- [18] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0 [EB/OL]. [2019–10–02].
- [19] Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50 (6): 2274–2275. DOI: 10.1128/AAC.00101–06.
- [20] Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (3): 674–677. DOI: 10.1093/jac/dks437.
- [21] Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [J]. Anesthesiology, 2012, 117 (6): 1335–1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de.
- [22] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (5): e61–e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [23] 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. DOI: 10.1002/phar.2209.
- [24] Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 58 (2): 235–240. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.01.008.
- [25] Bode-Böger SM, Schopp B, Tröger U, et al. Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: the benefits of therapeutic drug monitoring [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 42 (4): 357–360. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.009.
- [26] Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6 (1): 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7.
- [27] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.
- [28] Jung SY, Lee SH, Lee SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 319. DOI: 10.1186/s13054-017-1916-6.
- [29] Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17 (7): 726–734. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
- [30] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (4): 2108–2113. DOI: 10.1128/AAC.06268–11.
- [31] Batirel A, Balkan II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33 (8): 1311–1322. DOI: 10.1007/s10096-014-2070-6.
- [32] Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57 (3): 349–358. DOI: 10.1093/cid/cit253.
- [33] Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (9): 5598–5601. DOI: 10.1128/AAC.02435–13.
- [34] 朱任媛, 张小江, 徐英春, 等. 2005–2014年 CHINET 脑脊液分离菌分布和耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16 (4): 449–454. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.04.012.
- [35] Zhu RY, Zhang XJ, Xu YC, et al. Distribution and resistance of the bacterial isolates from cerebrospinal fluid during the period from 2005 to 2014: results from CHINET antimicrobial resistance surveillance program [J]. Chin J Infect Chemother, 2016, 16 (4): 449–454. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.04.012.
- [36] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39 (9): 1267–1284. DOI: 10.1086/425368.
- [37] Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (11): 4907–4910. DOI: 10.1128/AAC.00345–09.
- [38] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17 (1): 82–93. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015.
- [39] Wang MG. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. Chin J Infect Chemother, 2017, 17 (1): 82–93. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015.
- [40] Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59 (1): 88–94. DOI: 10.1093/cid/ciu213.
- [41] Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, et al. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1 (1): 14. DOI: 10.1186/2110-5820-1-14.
- [42] Hartzell JD, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48 (12): 1724–1728. DOI: 10.1086/599225.
- [43] Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. Epidemiol Infect, 2013, 141 (6): 1214–1222. DOI: 10.1017/S095026881200194X.
- [44] Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, et al. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30 (4): 315–319. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.017.
- [45] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35 (2): 194–199. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005.
- [46] Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6 (1): 26. DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7.
- [47] Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus  $\beta$ -lactams [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (12): 3357–3365. DOI: 10.1093/jac/dkv281.
- [48] Vattimo Mde F, Watanabe M, da Fonseca CD, et al. Polymyxin B Nephrotoxicity: from organ to cell damage [J]. PLoS One, 2016, 11 (8): e0161057. DOI: 10.1371/journal.pone.0161057.
- [49] 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. DOI: 10.1111/jcpt.12543.
- [50] Mattos KP, Lloret GR, Cintra ML, et al. Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment: a cohort study [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2016, 29 (3): 388–390. DOI: 10.1111/pcmr.12468.
- [51] Zavascki AP, Schuster LF, Duquia RP. Histopathological findings of pigmented lesion and recovery of natural skin colour in a patient with polymyxin B-associated diffuse hyperpigmentation [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48 (5): 579–580. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.010.
- [52] Schwarz S, Johnson AP. Transferable resistance to colistin: a new but old threat [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71 (8): 2066–2070. DOI: 10.1093/jac/dkw274.
- [53] Ortwine JK, Kaye KS, Li J, et al. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35 (1): 11–16. DOI: 10.1002/phar.1484.