多黏菌素B治疗血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI的临床观察Δ

李　纳[1,2,3*]，刘　楠[1,2,3]，张爱玲[1,2,3]，李　丽[4]，万鼎铭[4]，张晓坚[1,2,3#]（1.郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052；2.河南省精准临床药学重点实验室，郑州　450052；3.河南省精准临床药学应用与转化工程研究中心，郑州　450052；4.郑州大学第一附属医院血液科，郑州　450052）

中图分类号　R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）04-0461-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.15

摘　要　目的　分析多黏菌素B治疗血液系统恶性肿瘤伴耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（CRKP）-血流感染（BSI）的有效性和安全性。**方法**　回顾性分析2019年9月—2021年6月于我院接受至少3 d多黏菌素B治疗的血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI患者的资料。所有患者初始均采用以多黏菌素B+替加环素+碳青霉烯类药物为基础的三联治疗方案。**结果**　共纳入10例患者，血培养检出11株CRKP，其中10株CRKP产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（KPC），1株CRKP同时产KPC和金属β-内酰胺酶；9株对黏菌素敏感，7株对替加环素敏感，5株对阿米卡星敏感，2株对复方磺胺甲噁唑敏感。所有患者均伴有中性粒细胞减少，平均持续时间为（14.1±6.4）d；均表现为发热、寒颤、乏力。经治疗后，有6例患者治愈出院，4例患者因感染性休克治疗无效死亡；所有患者未发生多黏菌素B相关的严重不良事件。**结论**　多黏菌素B可作为血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI患者的治疗用药，治疗期间均未发生多黏菌素B相关的严重不良事件。

关键词　多黏菌素B；耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌；血液系统恶性肿瘤；血流感染；疗效；安全性

Clinical observation of polymyxin B in the treatment of CRKP-BSI in patients with hematological malignancies

LI Na[1,2,3], LIU Nan[1,2,3], ZHANG Ailing[1,2,3], LI Li[4], WAN Dingming[4], ZHANG Xiaojian[1,2,3] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Henan Provincial Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China; 3. Henan Provincial Precision Clinical Pharmacy Application and Transformation Engineering Research Center, Zhengzhou 450052, China; 4. Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the efficacy and safety of polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)-bloodstream infection (BSI) in patients with hematologic malignancies. **METHODS** The medical records of patients with hematologic malignancies with CRKP-BSI who received polymyxin B for at least 3 days in our hospital from September 2019 to June 2021 were retrospectively analyzed. All patients were initially treated with a triple therapy namely polymyxin B+tigecycline+carbapenems for anti-infection therapy. **RESULTS** A total of 10 patients were enrolled as the study subjects. Eleven strains of CRKP were cultured in blood, including 10 strains of CRKP produced *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and 1 strain of CRKP produced both KPC and metal-beta-lactamase; 9 strains were sensitive to colistin, 7 strains were sensitive to tigecycline, 5 strains were sensitive to amikacin and 2 strains were sensitive to compound sulfamethoxazole. All patients were accompanied by neutropenia, with an average duration of (14.1±6.4) days. They were all characterized by fever, chills and fatigue. After treatment, 6 patients were cured and discharged, 4 patients died of ineffective treatment of septic shock. No serious adverse events related to polymyxin B occurred in all patients. **CONCLUSIONS** Polymyxin B can be used as a therapeutic drug for CRKP-BSI in patients with hematological malignancies. No serious adverse event related to polymyxin B occurs during the treatment.

KEYWORDS　polymyxin B; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; hematologic malignancy; bloodstream infection; therapeutic efficacy; safety

随着碳青霉烯类药物在临床广泛和（或）不合理使用，耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP）不断出现，患者一旦感染，可选择的治疗药物有限，给临床抗感染治疗带来了巨大挑战[1]。血液系统恶性肿瘤患者是CRKP感染的高危人

Δ **基金项目**　重大新药创制科技重大专项（No.2020ZX09201009）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药动学。电话：0371-66295644。E-mail：linafun08@126.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。电话：0371-66295644。E-mail：zhxj0524@sina.com

群，且由于该类患者存在中性粒细胞减少、免疫抑制剂应用等免疫功能缺陷，使得患者发生CRKP-血流感染（bloodstream infection，BSI）后的病死率更高，28 d病死率可达77.3%[2]。

关于耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*，CRE）感染的治疗方案，相关指南推荐足剂量联合治疗，一般以多黏菌素或替加环素或头孢他啶阿维巴坦为基础，联用碳青霉烯类[最低抑菌浓度（munimum inhibitory concentration，MIC）≤8 mg/L]、氨基糖苷类、磷霉素、氨曲南等药物[3-4]。多黏菌素B主要用于耐药革兰氏阴性菌感染的治疗，对多种病原菌高度敏感，但由于其异质性耐药率超过14%，且会引发肾毒性和神经毒性，故不推荐单独使用[5-6]。为此，本研究探讨了多黏菌素B治疗血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI的有效性和安全性，旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）罹患血液系统恶性肿瘤者；（2）临床细菌学血培养结果示CRKP阳性者；（3）多黏菌素B连续使用至少3 d者。

本研究的排除标准包括：（1）既往存在肾功能不全者；（2）合并其他细菌及真菌感染者；（3）住院时间少于7 d者。

1.2 资料来源

回顾性收集2019年9月－2021年6月于我院接受至少3 d多黏菌素B治疗的10例血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI患者的资料，主要包括人口学特征、基础疾病、临床表现、炎症指标变化[降钙素原（procalcitonin，PCT）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）]、细菌耐药性和药敏试验结果、肝肾功能变化、转归以及不良反应发生情况。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，伦理审查编号为2021-KY-0518-001。

1.3 治疗方案

所有患者初始均采用以多黏菌素B+替加环素+碳青霉烯类药物（亚胺培南西司他丁、美罗培南）为基础的三联治疗方案（其中3例为联用注射用亚胺培南西司他丁钠，7例为联用注射用美罗培南）。用法用量如下：注射用硫酸多黏菌素B（上海上药第一生化药业有限公司，国药准字H31022631，规格50万单位）负荷剂量2.5 mg/kg（相当于2.5万单位/kg），维持剂量1.25 mg/kg（相当于1.25万单位/kg），q12 h，静脉滴注时间不少于1 h；注射用替加环素（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20123394，规格50 mg）负荷剂量200 mg，维持剂量100 mg，q12 h，静脉滴注30～60 min；注射用亚胺培南西司他丁钠（美国Merck Sharp & Dohme Corp.，国药准字J20180060，规格为亚胺培南500 mg和西司他丁500 mg）1 g（以亚胺培南含量计算），q6 h，静脉滴注2 h；注射用美罗培南[日本Sumitomo Pharma Co.，Ltd. Qita Plant，国药准字J20140169，规格0.5 g（按$C_{17}H_{25}N_3O_5S$计）]2 g，q8 h，静脉滴注2 h；注射用头孢他啶阿维巴坦钠[意大利ACS Dobfar S.p.A.，注册证号H20190038，规格2.5 g（$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ 2.0 g与$C_7H_{11}N_3O_6S$ 0.5 g）]2.5 g，q8 h，静脉滴注2 h；注射用氨曲南（海口市制药厂有限公司，国药准字H20093760，规格0.5 g）2 g，q8 h，静脉滴注。若血培养阳性患者在接受治疗后连续2～3次血培养均为阴性，且临床症状、体征、炎症指标均好转或接近正常，则再继续治疗7～10 d方可考虑停药[7]。

1.4 疗效判定标准和安全性评价

根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》将疗效分为治愈和无效。治愈：患者症状、体征均消失或完全恢复正常，且影像学和实验室检查等非微生物学指标均恢复正常；无效：患者症状、体征持续或不完全消失或恶化或出现了新的症状或体征，包括自动出院和死亡[8]。安全性评价包括患者血肌酐、尿素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶等指标和其他相关症状。

1.5 分析方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行描述性分析。

2 结果

2.1 患者基本情况及主要临床症状

10例患者中，男性8例、女性2例；平均年龄（46.7±14.0）岁；平均体质量（64.2±11.5）kg。有6例患者为急性白血病化疗后出现骨髓抑制，4例患者为造血干细胞移植状态。所有患者均伴有中性粒细胞减少，且持续时间不等，平均（14.1±6.4）d；所有患者均出现发热（热峰41 ℃）、寒颤、乏力，同时有3例合并恶心、呕吐，3例肛周疼痛、肛周皮肤黏膜溃烂，2例腹泻，1例牙龈肿痛，5例低蛋白血症，4例心功能不全，4例感染性休克。患者基本资料见表1。

2.2 细菌耐药性和药敏试验结果

10例患者血培养均为阳性，8例患者肛周拭子培养均为阳性（表1）；共检出11株CRKP，其中10株CRKP产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase，KPC），1株CRKP（患者10）同时产KPC和金属β-内酰胺酶（metal-beta-lactamase，MBL）。药敏试验结果显示，所有菌株对哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星耐药；5株对阿米卡星敏感，2株对复方磺胺甲噁唑敏感，7株对替加环素敏感，9株对黏菌素敏感。结果见表2。

2.3 治疗后患者的指标变化

所有患者治疗前（用药天数0天时）CRP、PCT均升高，最高值分别可达332.28 mg/L和23.29 ng/mL。治疗后，6例患者体温均恢复正常，CRP、PCT逐渐下降；4例患者体温、CRP、PCT出现反复。患者体温、CRP、PCT变化趋势见图1～图3。

表1　患者基本资料

患者编号	性别	年龄/岁	体质量/kg	原发病诊断	中性粒细胞减少(ANC<500 μL^{-1})持续时间/d	血培养	肛周拭子培养	多黏菌素B使用时间/d	结局
1	男	45	81.0	急性淋巴细胞白血病+造血干细胞移植后	11	+	+	14	治愈
2	男	63	72.0	急性淋巴细胞白血病	4	+	+	6	治愈
3	男	54	67.0	急性髓系白血病	12	+	+	9	治愈
4	男	53	60.0	急性髓系白血病	13	+	+	12	治愈
5	男	66	70.0	急性髓系白血病	24	+	+	5	无效
6	男	25	57.5	急性髓系白血病	21	+	−	7	无效
7	男	42	78.0	急性髓系白血病+造血干细胞移植后	21	+	+	20	无效
8	女	39	45.0	急性淋巴细胞白血病	10	+	+	11	治愈
9	女	54	52.0	急性淋巴细胞白血病+造血干细胞移植后	17	+	−	14	治愈
10	男	26	59.0	急性淋巴细胞白血病+造血干细胞移植后	8	+	+	3	无效

ANC：中性粒细胞绝对计数；+：阳性；−：阴性

表2　11株CRKP的药敏试验结果[MIC/(μg/mL)]

患者编号	哌拉西林他唑巴坦	头孢哌酮巴坦	头孢他啶	头孢吡肟	氨曲南	亚胺培南	美罗培南	阿米卡星	左氧氟沙星	复方磺胺甲噁唑	替加环素	黏菌素
1	≥128 R	64 R	≥64 R	≥64 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	8 S	≥8 R	≥16/304 R	2 S	2 S
2	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥64 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≥64 R	≥8 R	≥16/304 R	2 S	2 S
3	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≤2 S	≥8 R	≥16/304 R	≤0.5 S	≤0.5 S
4	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≤2 S	≥8 R	≥16/304 R	≤0.5 S	≤0.5 S
5	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≤2 S	≥8 R	≥16/304 R	≥8 R	≤0.5 S
6	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≤2 S	≥8 R	≥16/304 R	≥8 R	≤0.5 S
7	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≥64 R	≥8 R	≤1/19 S	8 R	≥16 R
8	≥128 R	≥64 R	32 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≥64 R	≥8 R	≥16/304 R	2 S	≤0.5 S
	≥128 R	≥64 R	32 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≥64 R	≥8 R	≥16/304 R	2 S	≥16 R
9	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≥64 R	≥8 R	≤1/19 S	2 S	≤0.5 S
10	≥128 R	≥64 R	≥64 R	≥32 R	≥64 R	≥16 R	≥16 R	≥64 R	≥8 R	≥16/304 R	≥8 R	≤0.5 S

R：耐药；S：敏感

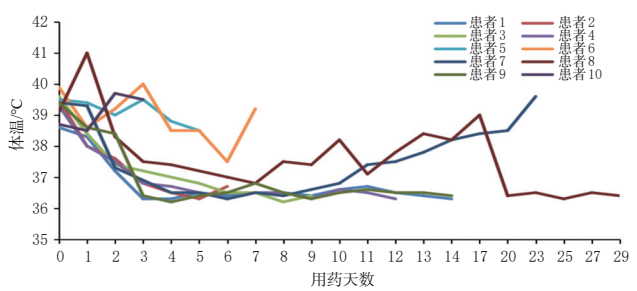


图1　10例患者治疗后体温变化趋势图

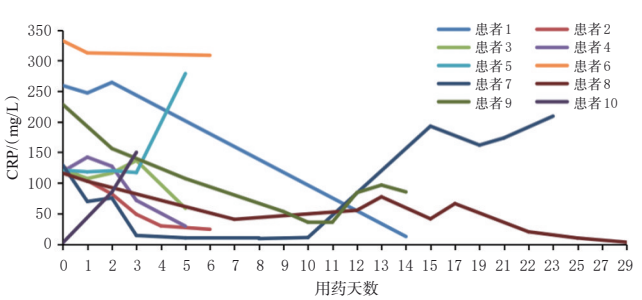


图2　10例患者治疗后CRP变化趋势图

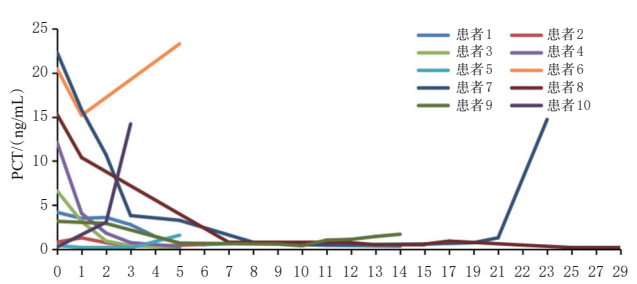


图3　10例患者治疗后PCT变化趋势图

2.4　患者转归情况

10例患者使用以多黏菌素B+替加环素+碳青霉烯类药物为基础的三联治疗方案后，大部分患者体温逐渐恢复正常，炎症指标逐渐下降，感染得到控制，其中6例患者治愈出院，4例患者（患者5、6、7、10）因感染性休克治疗无效死亡。患者1、2停用多黏菌素B后，继续使用美罗培南+替加环素治疗7～14 d后治愈出院；患者3、4、9未进行降阶梯治疗，采用多黏菌素B+美罗培南+替加环素联合方案治疗9～14 d后治愈出院；患者5、6、7、8、10出现多黏菌素B耐药或病情进展迅速，其中患者7、8、10改用头孢他啶阿维巴坦为基础的联合方案治疗后，仅患者8治愈出院。

2.5　不良反应发生情况

治疗期间，患者1、6、7、9的尿素和血肌酐水平均升高，分别为(20.3±5.9) mmol/L、(152.8±64.2) μmol/L，其中患者1、9停药后，肾功能逐渐恢复正常。患者1、2、6、7的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平均升高，分别为(180.0±118.4)、(138.0±40.1) U/L，这些患者均使用了具有肝毒性的药物替加环素，其中患者1、2经过保肝等对症治疗后，肝功能逐渐恢复正常；患者6、7因感染性休克死亡。所有患者均未发生多黏菌素B相关的严重不良事件。

3　典型病例治疗过程示例

(1)患者8为急性淋巴细胞白血病化疗后骨髓抑制期，出现发热（热峰41 ℃），血培养检出产KPC的

CRKP，仅对多黏菌素B和替加环素敏感，CRP、PCT分别为143.48 mg/L、12.12 ng/mL，遂给予多黏菌素B+美罗培南+替加环素进行抗感染治疗后，患者体温逐渐恢复正常，CRP、PCT也分别下降至40.5 mg/L、0.75 ng/mL。但经多黏菌素B治疗11 d后，该患者再次出现发热，CRP、PCT又升至73.95 mg/L、1.57 ng/mL，血培养再次检出CRKP，该菌对多黏菌素B耐药。遂停用多黏菌素B，改用注射用头孢他啶阿维巴坦钠2.5 g，q8 h，静脉滴注2 h，抗感染治疗3 d，但患者仍出现间断性低热。再加用注射用氨曲南2 g，q8 h，静脉滴注，继续抗感染治疗13 d后，患者未出现发热，CRP、PCT分别下降至3.14 mg/L、0.12 ng/mL。该患者治愈出院。

（2）患者7的中性粒细胞减少时间较长，持续时间为21 d，并于造血干细胞移植前3 d出现发热（热峰39.3 ℃），使用美罗培南+替加环素经验性抗感染治疗后，肛周拭子检出产KPC的CRKP，加用多黏菌素B后体温恢复正常，CRP、PCT分别从128.98 mg/L、22.32 ng/mL下降至9 mg/L、0.75 ng/mL。但治疗后第10天（移植后11 d），患者又出现发热，体温为38 ℃，遂经验性加用替考拉宁进行抗阳性菌治疗，该患者仍持续发热，CRP、PCT上升至173.61 mg/L、1.26 ng/mL。使用多黏菌素B治疗20 d后，血培养检出耐多黏菌素B的CRKP，故改为注射用头孢他啶阿维巴坦钠2.5 g，q8 h，静脉滴注2 h+注射用美罗培南2 g，q8 h，静脉滴注2 h，但在调整用药方案3 d后，该患者因感染性休克、脓毒血症、多器官功能衰竭经抢救无效死亡。

（3）患者10于造血干细胞移植后第1天，肛周拭子检出产MBL的CRKP，经验性给予亚胺培南西司他丁治疗期间患者未发热，CRP、PCT处于正常范围内；移植后第7天，患者出现发热（热峰38.7 ℃），CRP、PCT分别升至84.91 mg/L、3.02 ng/mL，遂加用多黏菌素B+替加环素进行抗感染治疗。移植后第11天，患者仍处于骨髓抑制期，反复高热（热峰39.9 ℃），CRP、PCT分别上升至150.00 mg/L、14.19 ng/mL，同时肛周拭子和血培养均检出同时产KPC和MBL的CRKP，遂改用注射用头孢他啶阿维巴坦钠2.5 g，q8 h，静脉滴注2 h+注射用氨曲南2 g，q8 h，静脉滴注，继续抗感染治疗，但患者病情进展迅速，于移植后第12天，因感染性休克、脓毒血症经抢救无效死亡。

4 讨论

4.1 CRKP感染和死亡因素分析

血液系统恶性肿瘤患者常伴有中性粒细胞减少，其感染后的临床表现不典型，仅表现为反复高热、寒颤、乏力等，且感染部位不明确，病原菌培养阳性率较低，死亡率较高[9]。本研究纳入10例患者的血培养均检出CRKP，其中8例肛周拭子培养为阳性。有研究报道，CRKP直肠定植、严重中性粒细胞减少、BSI发病前30 d内有创机械通气的使用是血液系统恶性肿瘤患者发生CRKP-BSI的独立危险因素，该类患者应积极接受CRKP直肠定植筛查[2]。Liu等[10]研究发现，未恢复正常的中性粒细胞减少症、腹泻和红细胞分布宽度＞14%是血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI患者死亡的独立危险因素。本研究中，有4例患者死亡，除患者10外，患者5、6、7的中性粒细胞减少时间均持续20 d以上。

4.2 联合治疗方案的探讨

本研究中，所有患者初始均采用多黏菌素B+替加环素+亚胺培南西司他丁或美罗培南的三联治疗方案。替加环素血药浓度偏低，不常规用于CRE-BSI的治疗，但当治疗药物有限时，也可以加大剂量与其他药物合用[3]。替加环素药动学特征呈线性，增加给药剂量可提高24 h内稳态血药浓度时间曲线下面积（$AUC_{0-24\,h}$）/MIC的比值，从而增强对BSI的抗菌效果[11]。Zhou等[12]在对广泛耐药革兰氏阴性菌感染的血液病患者进行治疗时发现，大剂量替加环素（负荷剂量200 mg，维持剂量100 mg，q12 h）与标准剂量替加环素（负荷剂量100 mg，维持剂量50 mg，q12 h）的30 d生存率比较，差异虽无统计学意义，但大剂量替加环素可能会提高患者的治疗效果。Geng等[13]研究也发现，与接受标准剂量替加环素治疗的重症患者相比，接受大剂量替加环素治疗患者的病死率降低了24.3%，生存期明显延长，且未增加不良事件的发生风险。

体外研究表明，多黏菌素联合碳青霉烯类药物具有协同作用，同时还可抑制或延迟多黏菌素耐药的发展[14]。最新研究结果显示，多黏菌素联合治疗与单药治疗多重耐药菌感染的临床研究荟萃分析的优势比为0.81[95%置信区间（0.65，1.01），$P=0.06$]，虽两者差异无统计学意义，但多黏菌素联合治疗有降低患者病死率的趋势，可优先选择碳青霉烯类药物作为多黏菌素治疗的辅助药物[15]。可见在缺乏其他有效药物的情况下，基于多黏菌素联合治疗CRKP感染可能会更有价值，但尚需高质量的多中心研究进一步验证。

4.3 多黏菌素B的耐药分析与治疗方案调整

多黏菌素B在使用过程中可能产生异质性耐药，主要是由于细菌在长期的药物选择性压力作用下，分化出部分耐药的细菌亚群，当其MIC比原细菌群的MIC高8倍时，可导致临床治疗失败[16]。因此，一般采用以多黏菌素B为基础的联合治疗，可在增强抗菌效果的同时延缓耐药性的发生。

头孢他啶阿维巴坦能可逆性抑制KPC，但是对金属酶无效，用于CRKP感染时，对于产金属酶的菌株，需要联合氨曲南[17]。由于产金属酶的肠杆菌会同时伴有产超广谱β-内酰胺酶或AmpC酶，导致氨曲南对这些菌株的抗菌活性仅为30%；联合阿维巴坦或头孢他啶阿维巴坦后，氨曲南可对约80%的产金属酶的肠杆菌表现出较

高的抗菌活性[18]。本研究中，患者8出现多黏菌素B耐药后，起初改用头孢他啶阿维巴坦+美罗培南后，抗感染疗效欠佳；加用氨曲南后，感染逐渐控制，不排除此CRKP同时产金属酶的可能。任艳丽等[19]研究表明，氨曲南和头孢他啶阿维巴坦具有协同作用，对产金属酶和双酶菌株均有较强的抗菌活性。本研究中，患者10培养出CRKP双酶菌株，虽加用头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗，但该患者仍因感染性休克死亡，这可能与延迟治疗有关。考虑到氨曲南具有剂量限制性肝毒性，建议使用2 g，q8 h，缓慢滴注3 h，以获得较好的抗菌效果，降低肝毒性的发生风险[20]。

4.4 多黏菌素B的不良反应分析

多黏菌素不良反应以肾毒性最为常见，发生率为30%～60%；神经毒性的发生率小于7%；此外，有8%～15%的患者使用多黏菌素B后还会发生皮肤色素沉着[6]。本研究纳入的10例患者使用多黏菌素B后，均未发生神经毒性和皮肤色素沉着；有4例患者用药期间出现尿素和血肌酐升高，其中2例患者停药后肾功能恢复正常。多黏菌素B的肾毒性具有剂量和时间依赖性，平均肾毒性发生时间为(4.2±0.7)d，83.3%的患者在停药1周后可恢复[21]。Wagenlehner等[22]荟萃分析表明，多黏菌素类药物的使用、高剂量、高龄、合用肾毒性药物的数量以及利尿剂、糖肽类或血管升压类药物的联合使用均可导致肾毒性的发生率显著升高。此外，伴低蛋白血症、肾功能不全、糖尿病等疾病也会增加多黏菌素类药物的肾毒性发生风险[23]。由于多黏菌素B的治疗窗窄，因此建议用药期间进行治疗药物监测，及时调整给药剂量，从而在维持疗效的同时降低肾毒性的发生风险[6]。虽然有研究认为，*N*-乙酰半胱氨酸、姜黄素、水飞蓟素、褪黑素、维生素C和E等抗氧化剂和抗凋亡剂与多黏菌素类药物联用可降低后者的肾毒性[24—25]，但仍需更多的临床研究来验证。

综上所述，本研究回顾性分析了多黏菌素B治疗血液系统恶性肿瘤伴CRKP-BSI患者的有效性和安全性，多黏菌素B可作为此类患者的治疗用药。纳入的10例患者中有6例经治疗后获得治愈，且所有患者均未发生多黏菌素B相关的严重不良事件。本研究的局限性为：由于本研究属于回顾性、小样本人群研究，尚不能明确多黏菌素B的临床优势，故后续尚需大规模、多中心研究进一步评价。

参考文献

[1] 王珊珊，吴忠伟，赵建平. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染、耐药性及治疗的研究进展[J]. 中国抗生素杂志，2020，45(5)：428-432.

[2] ZHANG P P，WANG J，HU H B，et al. Clinical characteristics and risk factors for bloodstream infection due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with hematologic malignancies[J]. Infect Drug Resist，2020，13：3233-3242.

[3] 中华医学会血液学分会，中国医师协会血液科医师分会. 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控中国专家共识：2020年版[J]. 中华血液学杂志，2020，41(11)：881-889.

[4] 王明贵，GUAN X，HE L，等. 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)：82-92.

[5] 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.

[6] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会，中华医学会呼吸病学分会，中华医学会重症医学分会，等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2021，44(4)：292-310.

[7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则：2015版[M]. 北京：人民卫生出版社，2015：94-95.

[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] 中华医学会血液学分会，中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南：2020年版[J]. 中华血液学杂志，2020，41(12)：969-978.

[10] LIU J L，WANG H C，HUANG Z Y，et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients[J]. J Infect Dev Ctries，2019，13(5)：357-364.

[11] FALAGAS M E，VARDAKAS K Z，TSIVERIOTIS K P，et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. Int J Antimicrob Agents，2014，44(1)：1-7.

[12] ZHOU L，FENG S L，SUN G Y，et al. Extensively drug-resistant gram-negative bacterial bloodstream infection in hematological disease[J]. Infect Drug Resist，2019，12：481-491.

[13] GENG T T，XU X，HUANG M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections：a retrospective cohort study[J]. Medicine(Baltimore)，2018，97(8)：e9961.

[14] ZUSMAN O，AVNI T，LEIBOVICI L，et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* synergy of polymyxins and carbapenems[J]. Antimicrob Agents Chemother，2013，57(10)：5104-5111

[15] SAMAL S，SAMIR S B，PATRA S K，et al. Polymyxin monotherapy vs. combination therapy for the treatment of multidrug-resistant infections：a systematic review and meta-analysis[J]. Indian J Crit Care Med，2021，25(2)：199-206.

（下转第470页）