多黏菌素治疗耐药革兰氏阴性菌感染致肾毒性的Meta分析Δ

王晓洁[1,2*]，董志强[1#]，董　媛[1]，张春霞[1]，武　婧[1]，陈　晨[1]（1.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院药物临床研究室，内蒙古 包头　014010；2.包头市第八医院药剂科，内蒙古 包头　014040）

中图分类号　R978.1+6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）22-2793-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.19

摘　要　目的　评价耐药革兰氏阴性菌感染患者使用多黏菌素后的肾毒性发生情况，为临床用药提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、万方数据、中国知网、维普网和中国生物医学数据库，收集多黏菌素（试验组）对比其他抗菌药物（对照组）或者多黏菌素B（试验组）对比多黏菌素E（对照组）的随机对照试验（RCT）或队列研究，筛选文献、提取数据和质量评价后，采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。**结果**　共纳入37项研究，其中4篇RCT、33篇队列研究，共计5 871例患者。Meta分析结果显示，RCT[RR＝2.64，95%CI（1.43，4.87），P＝0.002]和队列研究[RR＝1.59，95%CI（1.27，1.98），P＜0.000 1]中，试验组患者的肾毒性发生率均显著高于对照组。队列研究亚组分析结果显示，试验组中使用多黏菌素患者的肾毒性发生率显著高于对照组中使用新型β-内酰胺及其酶抑制剂类药物、替加环素的患者；使用改善全球肾脏病预后组织指南标准、肾脏替代治疗标准、血肌酐升高0.5倍标准时，试验组患者的肾毒性发生率亦显著高于对照组（P＜0.05）。使用多黏菌素E患者的肾毒性发生率显著高于使用多黏菌素B患者[RR＝0.57，95%CI（0.39，0.84），P＝0.005]。**结论**　在耐药革兰氏阴性菌感染的治疗中，多黏菌素的肾毒性发生率较高，且多黏菌素E高于多黏菌素B。

关键词　多黏菌素；肾毒性；耐药革兰氏阴性菌；感染

Nephrotoxicity caused by polymyxin in the treatment of drug-resistant Gram-negative bacterial infections: a meta-analysis

WANG Xiaojie[1,2], DONG Zhiqiang[1], DONG Yuan[1], ZHANG Chunxia[1], WU Jing[1], CHEN Chen[1] (1. Dept. of Pharmaceutical Clinical Research, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Inner Mongolian Baotou 014010, China; 2. Dept. of Pharmacy, Baotou Eighth Hospital, Inner Mongolian Baotou 014040, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the incidence of nephrotoxicity in patients with drug-resistant Gram-negative bacterial infections after the use of polymyxin, and to provide evidence-based reference for clinical rational drug use. **METHODS** PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, Wanfang database, CNKI, VIP and SinoMed were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) or cohort studies about the polymyxin (trial group) versus other antibiotics (control group) or polymyxin B (trial group) versus polymyxin E (control group). After literature screening, data extraction and quality evaluation, RevMan 5.4.1 software was used for meta-analysis. **RESULTS** A total of 37 studies were included, including 4 RCTs and 33 cohort studies, with a total of 5 871 patients. The meta-analysis results showed that in RCT [RR＝2.64, 95%CI (1.43, 4.87), P＝0.002] and in cohort studies [RR＝1.59, 95%CI (1.27, 1.98), P＜0.000 1], the incidence of nephrotoxicity in the trial group was significantly higher than control group. The results of the subgroup analysis of cohort studies showed that the incidence of nephrotoxicity in the trial group (receiving polymyxin) was significantly higher than control group (receiving new β-lactam and β-lactamase inhibitors and tigecycline); when Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), renal replacement therapy or 0.5 times increase in serum creatinine were used as the standard of nephrotoxicity, the incidence of nephrotoxicity in the trial group was significantly higher than the control group (P＜0.05). The incidence of nephrotoxicity in patients receiving polymyxin E was significantly higher than those using polymyxin B [RR＝0.57, 95%CI (0.39, 0.84), P＝0.005]. **CONCLUSIONS** In the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria infections, the incidence of nephrotoxicity caused by polymyxin is relatively high. The incidence of nephrotoxicity caused by polymyxin E is higher than polymyxin B.

KEYWORDS　polymyxin; nephrotoxicity; drug-resistant Gram-negative bacteria; infection

Δ **基金项目**　内蒙古自治区卫生健康科技计划项目（No. 202201414）；北京医学科学研究基金项目（No. YWJKJJHKYJJ-TYU108F）；包头医学院科学研究基金项目（No.BYJJ-QWB202228）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：499280551@qq.com

\# **通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：dzq4895@163.com

多黏菌素为多肽类抗生素，对大部分需氧革兰氏阴性菌具有较强的抗菌活性，以多黏菌素B和多黏菌素E较为常用，主要用于耐药革兰氏阴性菌感染的临床治疗，后因肾毒性与神经毒性明显而逐渐退出临床。近年来，由于耐药革兰氏阴性菌感染呈现快速上升趋势[1]，而新型抗菌药物研发及新药上市的速度缓慢，使得临床可选择的药物较少，因此对耐药革兰氏阴性菌感染具有较好疗效的多黏菌素重新回归临床，成为了治疗这类感染的“最后一道防线”。

多黏菌素最常见的不良反应是肾毒性，可表现为血肌酐和尿素氮水平升高、肌酐清除率下降，而导致蛋白尿、血尿、管型尿或少尿，严重者可引起肾功能损害甚至急性肾小管坏死[2]。目前，不同研究报道的多黏菌素致肾毒性发生率差异较大[3-4]。为了更加科学地评估多黏菌素的肾毒性，本研究采用Meta分析的方法分析了耐药革兰氏阴性菌感染患者使用多黏菌素后的肾毒性发生情况，旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

本研究根据Cochrane手册和PRISMA声明，按照PICOS原则进行系统评价并报告结果。本研究已在INPLASY网站（https://inplasy.com）登记，登记号为INPLASY2022120059。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）或队列研究（回顾性队列研究和前瞻性队列研究）。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者均为经微生物培养确诊的耐药革兰氏阴性菌感染患者。

1.1.3 干预措施

本研究的干预措施为多黏菌素（试验组）对比其他抗菌药物（对照组）或多黏菌素B（试验组）对比多黏菌素E（对照组）。患者的用药剂量不限，多黏菌素的用药疗程≥48 h。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标为肾毒性发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）无法获取全文的文献；（2）无法提取数据的文献；（3）重复发表的文献；（4）基础研究、会议论文。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、万方数据、中国知网、维普网和中国生物医学数据库。英文检索词为“polymyxin”“colistin”“acute kidney injury”“acute renal injury”“acute kidney failure”；中文检索词为“多黏菌素”“黏菌素”“肾毒性”“急性肾损伤”“急性肾功能衰竭”。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。检索时限为建库至2022年11月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献，如遇分歧，则通过讨论解决。提取资料包括：第一作者、发表年份、研究国家、研究类型、微生物类型、感染部位、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.3.0偏倚风险评估工具评价RCT的质量，具体包括：随机序列产生、分配隐藏、盲法、结局指标描述、结局指标完整性、报告偏倚、其他偏倚；每项均分为高偏倚、低偏倚或不清楚[5]。采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa scale，NOS）评分评价队列研究的质量，具体包括：研究人群的选择、组间可比性、结果评价；总分为9分，≥7分为高质量文献，<7分为中低质量文献[6]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。数据采用危险比（risk ratio，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用χ^2检验分析各研究间的异质性，若$P\leq0.1$且$I^2\geq50\%$，表示各研究间有统计学异质性，先通过亚组分析探究异质性来源，若异质性对结果无实质性影响，采用随机效应模型进行分析；反之，则采用固定效应模型进行分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献901篇，经过阅读标题、摘要和全文后，最终纳入文献37篇[7-43]，共计5 871例患者。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

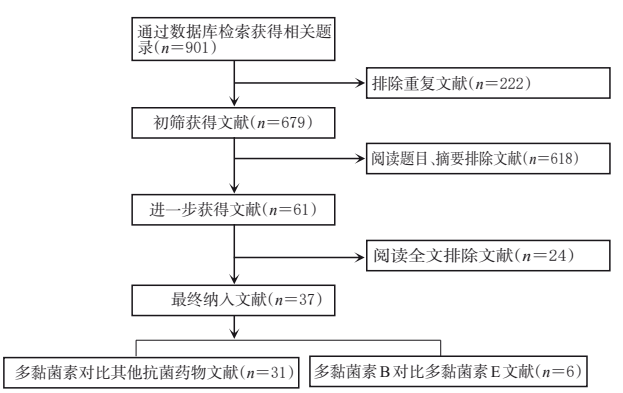


图1 文献筛选流程

表1　纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	研究国家/地区	研究类型	微生物类型	感染类型	干预措施		肾毒性诊断标准	样本量/例		肾毒性发生率/%	
					试验组	对照组		试验组	对照组	试验组	对照组
Mogyoródi 2022[7]	匈牙利	回顾性	泛耐药铜绿假单胞菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E	头孢洛扎/他唑巴坦	KDIGO标准	33	18	48.50	11.10
Doremus 2022[8]	美国	回顾性	耐药革兰氏阴性杆菌	血流感染、腹腔感染、呼吸道感染、皮肤软组织感染、泌尿系统感染	多黏菌素E	新型β-内酰胺及其酶抑制剂类药物	RRT标准	256	256	23.05	12.89
Chang 2022[9]	中国	回顾性	耐碳青霉烯类肠杆菌、鲍曼不动杆菌	医院获得性肺炎	多黏菌素B	替加环素	KDIGO标准	99	173	52.50	33.50
Almangour 2022[10]	沙特阿拉伯	回顾性	耐碳青霉烯类肠杆菌	医院获得性肺炎、泌尿系统感染、皮肤软组织感染、腹腔感染、呼吸机相关性肺炎、血流感染、菌血症	多黏菌素E	头孢他啶/阿维巴坦	RIFLE标准	81	149	33.33	15.44
Almangour 2022[11]	沙特阿拉伯	回顾性	多重耐药铜绿假单胞菌	医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、皮肤软组织感染、泌尿系统感染、腹腔感染、菌血症	多黏菌素E	头孢洛扎/他唑巴坦	RIFLE标准	102	82	41.18	14.63
Heybeli 2021[12]	土耳其	回顾性	耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌	血流感染、呼吸机相关性肺炎、泌尿系统感染	多黏菌素E 5 mg/(kg·d)	其他	KDIGO标准	133	133	69.20	29.30
Babar 2021[13]	巴基斯坦	前瞻性	耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌	菌血症	多黏菌素E 360 mg/d	其他	KDIGO标准	73	64	91.80	62.50
Brown 2020[14]	多国	RCT	耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌	医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、腹腔感染、泌尿系统感染	多黏菌素E	亚胺培南/瑞巴坦	KDIGO标准/RIFLE标准	16	29	56.30	10.30
Pourheidar 2019[15]	伊朗	RCT	多重耐药鲍曼不动杆菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 900万单位/d	氨苄西林舒巴坦	AKIN标准	16	12	50.00	33.30
Miano 2018[16]	美国	回顾性	多重耐药假单胞菌属、克雷伯菌属或不动杆菌属	呼吸道感染、泌尿系统感染	多黏菌素E 2.5～5 mg/(kg·d)	其他	KDIGO标准	150	150	51.33	22.00
Khalili 2018[17]	伊朗	RCT	耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 900万单位/d	氨苄西林舒巴坦	KDIGO标准	24	23	12.50	4.35
Zalts 2016[18]	以色列	回顾性	耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 600万单位/d	氨苄西林舒巴坦	RRT标准	66	32	1.52	0
Rocco 2013[19]	意大利	回顾性	耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌	呼吸机相关性肺炎、血流感染	多黏菌素E负荷剂量400万单位/d；维持剂量130 000单位/(kg·d)	万古霉素、氨基糖苷	RIFLE标准	90	132	34.44	40.91
Oliveira 2008[20]	巴西	回顾性	耐碳青霉烯类不动杆菌	血流感染、肺炎、手术部位感染	多黏菌素B 100万单位/d 多黏菌素E 100万～900万单位/d	氨苄西林舒巴坦	血肌酐升高1倍	69	81	26.09	25.93
İpek 2017[21]	土耳其	回顾性	多重耐药革兰氏阴性菌	血流感染	多黏菌素E 2.5～5 mg/(kg·d)	其他	血肌酐>1.5 mg/dL且尿量减少<1.0 mL/(kg·h)	47	59	12.80	13.60
Betrosian 2008[22]	希腊	RCT	多重耐药鲍曼不动杆菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 900万单位/d	氨苄西林舒巴坦	血肌酐>2 mg/dL或肌酐清除率下降50%	15	13	33.00	15.30
Chuang 2014[23]	中国台湾	回顾性	多重耐药鲍曼不动杆菌	肺炎	多黏菌素E 2.5～5 mg/(kg·d)	替加环素	血肌酐升高1倍或肌酐清除率下降50%	119	175	10.00	3.00
Durakovic 2011[24]	克罗地亚	回顾性	多重耐药铜绿假单胞菌	血流感染、肺炎、皮肤软组织感染	多黏菌素E 900万单位/d	其他	血肌酐升高0.5倍	20	17	15.00	0
Garnacho-Montero 2003[25]	西班牙	前瞻性	多重耐药鲍曼不动杆菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 2.5～5 mg/(kg·d)	碳青霉烯类	血肌酐>2 mg/dL	21	14	23.81	42.86
Gounden 2009[26]	南非	回顾性	多重耐药鲍曼不动杆菌	血流感染、肺炎、泌尿系统感染、颅内感染、皮肤软组织感染	多黏菌素E 600万单位/d	妥布霉素	血肌酐升高0.5倍	21	23	19.05	8.70
Hachem 2007[27]	美国	回顾性	多重耐药铜绿假单胞菌	菌血症、肺炎、皮肤软组织感染、泌尿系统感染	多黏菌素E 5 mg/(kg·d)	其他	血肌酐升高0.5倍或0.5 mg/dL	31	64	22.58	21.88
Kallel 2007[28]	突尼斯	回顾性	泛耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 600万单位/d	亚胺培南	血肌酐>150 μmol/L或血尿素氮>10 mmol/L	60	60	0	0
Karabay 2014[29]	土耳其	回顾性	泛耐药鲍曼不动杆菌	菌血症、败血症	多黏菌素E	其他	RIFLE标准	36	48	0	0
Kim 2016[30]	韩国	回顾性	多重耐药鲍曼不动杆菌	医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E负荷剂量5 mg/(kg·d)；维持剂量150 mg/d	替加环素	血肌酐>2 mg/dL或肌酐清除率下降50%	40	30	20.00	0
Koomanachai 2007[31]	泰国	前瞻性	多重耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	肺炎、菌血症、泌尿系统感染、皮肤软组织感染、腹腔感染	多黏菌素E 5 mg/(kg·d)	其他	血肌酐升高1倍或肌酐清除率下降30%	78	15	30.77	66.67
Kwon 2014[32]	韩国	回顾性	泛耐药鲍曼不动杆菌	肺炎、菌血症、腹腔感染、皮肤软组织感染、泌尿系统感染	多黏菌素E 75～300 mg/d	替加环素	血肌酐≥2 mg/dL或血肌酐升高0.5倍	39	16	43.59	12.50
Lim 2011[33]	韩国	回顾性	多重耐药鲍曼不动杆菌	肺炎、腹腔感染、尿路感染、血流感染、皮肤软组织感染	多黏菌素E 2.5～5 mg/(kg·d)	其他	血肌酐升高0.5倍	20	35	50.00	28.57
Paul 2010[34]	以色列	前瞻性	耐药革兰氏阴性菌	呼吸机相关性肺炎、泌尿系统感染、菌血症、手术部位感染、脑膜炎	多黏菌素E 600万～900万单位/d	碳青霉烯类、氨苄西林舒巴坦	血肌酐≥2 mg/dL	152	227	15.13	6.61
Reina 2005[35]	阿根廷	前瞻性	耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	呼吸机相关性肺炎、菌血症、导管相关感染、颅内感染、泌尿系统感染	多黏菌素E 2.5～5 mg/(kg·d)	其他	血肌酐>2 mg/dL或肌酐清除率下降50%	55	130	0	0
Rios 2007[36]	阿根廷	回顾性	多重耐药革兰氏阴性菌	呼吸机相关性肺炎	多黏菌素E 5 mg/(kg·d)	碳青霉烯类	血肌酐>4 mg/dL	31	30	9.70	3.30
Shields 2017[37]	美国	回顾性	耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌	菌血症	多黏菌素E	氨基糖苷类	KDIGO标准	23	18	57.00	44.00
Aggarwal 2018[38]	印度	前瞻性	克雷伯菌属、假单胞菌属、不动杆菌属、大肠杆菌	肺部感染、泌尿系统感染、血流感染、腹腔感染	多黏菌素B负荷剂量2.5 mg/(kg·d)，维持剂量1.5 mg/(kg·d)	多黏菌素E负荷剂量5 mg/(kg·d)，维持剂量2.5 mg/(kg·d)	血肌酐升高1倍	51	61	11.80	39.30

KDIGO：改善全球肾脏病预后组织指南；RRT：肾脏替代治疗；RIFLE：风险期、损伤期、衰竭期、丧失期、终末期分级诊断标准；AKIN：急性肾损伤网络工作组制定的急性肾损伤诊断标准。

续表1

第一作者及发表年份	研究国家/地区	研究类型	微生物类型	感染类型	干预措施		肾毒性诊断标准	样本量/例		肾毒性发生率/%	
					试验组	对照组		试验组	对照组	试验组	对照组
Crass 2017[39]	美国	回顾性	多重耐药革兰氏阴性菌	未提及	多黏菌素B负荷剂量(1.9±0.5) mg/(kg·d),维持剂量(2.3±0.7) mg/(kg·d)	多黏菌素E负荷剂量(3.5±1.0) mg/(kg·d),维持剂量(3.4±1.6) mg/(kg·d)	RIFLE标准	78	336	39.70	38.70
Rigatto 2016[40]	巴西	前瞻性	鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌	呼吸道感染、血流感染、泌尿系统感染、腹腔感染	多黏菌素B 1.5~3 mg/(kg·d)	多黏菌素E根据肌酐清除率计算负荷剂量及调整剂量	RIFLE标准	410	81	12.70	38.30
Phe 2014[41]	美国	回顾性	铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌	血流感染、肺部感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染、腹腔感染	多黏菌素B(103.9±40.1)mg/d	多黏菌素E(275.2±106.8) mg/d	RIFLE标准	104	121	23.08	33.90
Tuon 2014[42]	巴西	回顾性	耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌	血流感染、泌尿系统感染、呼吸道感染、中枢神经系统感染、皮肤软组织感染	多黏菌素B 25 000单位/(kg·d)	多黏菌素E 150 000单位/d	AKIN标准	96	36	20.80	38.90
Akajagbor 2013[43]	美国	回顾性	多重耐药铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌	未提及	多黏菌素B 15 000~25 000单位/(kg·d)	多黏菌素E 5 mg/(kg·d)	RIFLE标准	67	106	41.80	60.40

2.2 纳入研究质量评价结果

4项RCT均描述了随机序列生成,均未描述分配隐藏方法[14—15,17,22];1项研究未采用盲法[15];所有研究均不存在随访偏倚和报告偏倚,均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

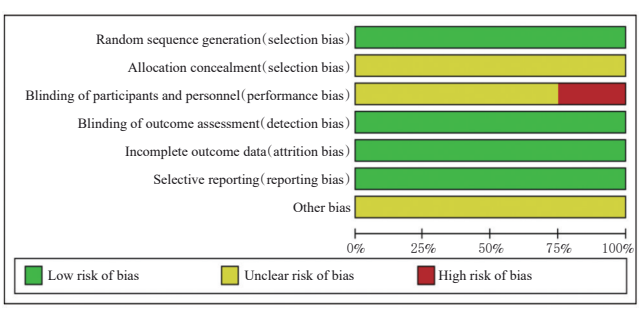


图2 偏倚风险条形图

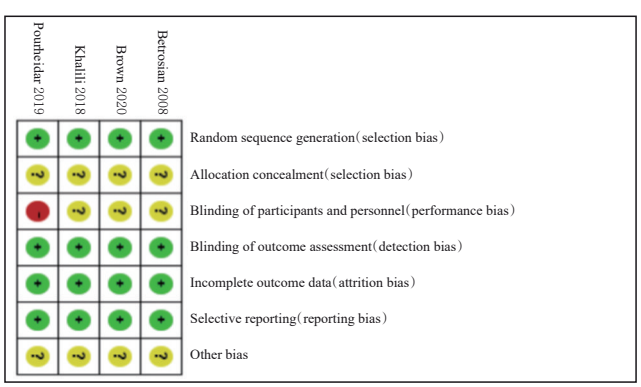


图3 偏倚风险总图

33项队列研究中,6项研究总分为9分[13,25,31,34—35,40],16项研究总分为8分[7—8,10,12,16,18,20,23—24,26,29,32—33,37,39,42],11项研究总分为7分[9,11,19,21,27—28,30,36,38,41,43],均为高质量研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 多黏菌素与其他抗菌药物比较

(1)RCT:4项RCT均报道了肾毒性发生率[14—15,17,22],各研究间无统计学异质性(P=0.40,I^2=0),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的肾毒性发生率显著高于对照组[RR=2.64,95%CI(1.43,4.87),P=0.002],详见图4。

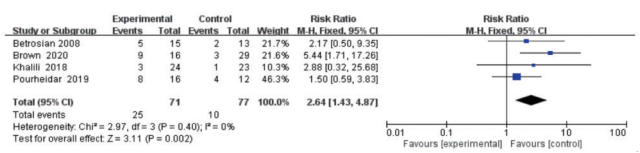


图4 RCT中患者肾毒性发生率的Meta分析森林图

(2)队列研究:27项队列研究报道了肾毒性发生率[7—13,16,18—21,23—37]。各研究间有统计学异质性(P<0.000 01,I^2=71%),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的肾毒性发生率显著高于对照组[RR=1.59,95%CI(1.27,1.98),P<0.000 1],详见图5。

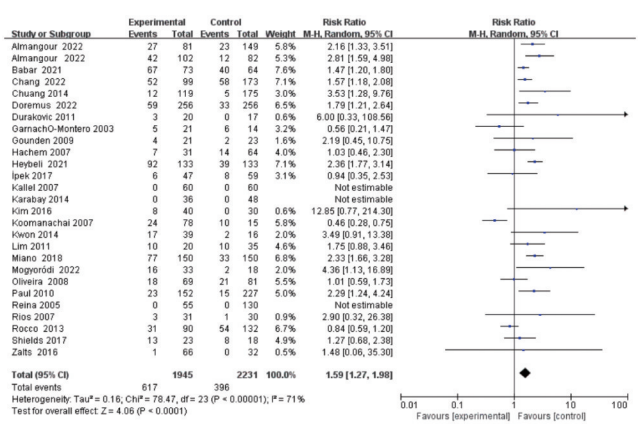


图5 队列研究中患者肾毒性发生率的Meta分析森林图

队列研究按对照组用药的不同进行亚组分析。结果显示,试验组患者的肾毒性发生率显著高于对照组使用新型β-内酰胺及其酶抑制剂类药物、替加环素患者(P<0.05),但与使用氨苄西林舒巴坦、碳青霉烯类药物、氨基糖苷类药物、其他药物的患者比较差异均无统计学意义(P>0.05),结果见表2。

队列研究按肾毒性诊断标准的不同进行亚组分析。结果显示,使用KDIGO标准、RRT标准或血肌酐升高0.5倍标准时,试验组患者的肾毒性发生率显著高于对

表2　队列研究按对照组不同用药进行的亚组分析结果

对照组药物	纳入研究数	异质性		效应模型	RR(95%CI)	P
		P	I^2/%			
新型β-内酰胺及其酶抑制剂类药物	4[7-8,10-11]	0.43	0	固定效应模型	2.15(1.65,2.80)	<0.000 01
替加环素	4[9,23,30,32]	0.10	51	随机效应模型	2.57(1.23,5.40)	0.01
氨苄西林舒巴坦	2[18,20]	0.81	0	固定效应模型	1.02(0.60,1.73)	0.95
碳青霉烯类药物	3[25,28,36]	0.17	48	固定效应模型	0.95(0.20,4.53)	0.95
氨基糖苷类药物	2[26,37]	0.52	0	固定效应模型	1.37(0.76,2.46)	0.29
其他药物	12[12-13,16,19,21,24,27,29,31,33-35]	<0.000 01	83	随机效应模型	1.38(0.97,1.98)	0.08

照组(P<0.05)；使用RIFLE标准、血肌酐＞2 mg/dL、其他标准时，两组患者的肾毒性发生率比较差异均无统计学意义(P>0.05)，详见表3。

表3　队列研究按不同肾毒性标准进行的亚组分析结果

肾毒性标准	纳入研究数	异质性		效应模型	RR(95%CI)	P
		P	I^2/%			
KDIGO标准	6[7,9,12-13,16,37]	0.01	66	随机效应模型	1.83(1.42,2.36)	<0.000 01
RIFLE标准	4[10-11,19,29]	0.000 2	88	随机效应模型	1.68(0.77,3.69)	0.19
RRT标准	2[8,18]	0.91	0	固定效应模型	1.78(1.21,2.62)	0.003
血肌酐升高0.5倍标准	3[24,26,33]	0.68	0	固定效应模型	1.91(1.04,3.53)	0.04
血肌酐>2 mg/dL标准	2[25,34]	0.02	83	随机效应模型	1.19(0.30,4.78)	0.81
其他标准	10[20-21,23,27-28,30-32,35-36]	0.000 3	74	随机效应模型	1.41(0.73,2.73)	0.31

2.3.2　多黏菌素B与多黏菌素E比较

6项研究报道了多黏菌素B对比多黏菌素E的肾毒性发生率[38-43]。各研究间有统计学异质性(P=0.000 1，I^2=80%)，采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，使用多黏菌素E患者的肾毒性发生率显著高于使用多黏菌素B患者[RR=0.57，95%CI(0.39，0.84)，P=0.005]，详见图6。

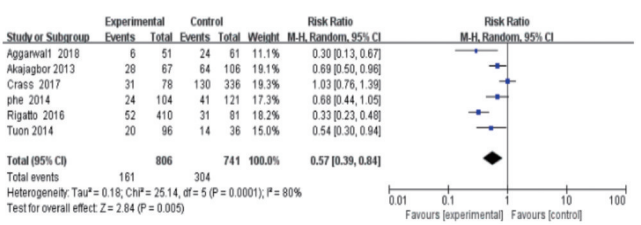


图6　多黏菌素B对比多黏菌素E致肾毒性发生率的Meta分析森林图

2.4　敏感性分析

以肾毒性发生率为指标，在逐一剔除纳入研究后，结果显示，剔除后的合并效应值均未发生明显改变，提示本研究结果基本稳健。

2.5　发表偏倚分析

以肾毒性发生率为指标绘制倒漏斗图。结果显示，各研究散点基本在倒漏斗范围内，表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图7。

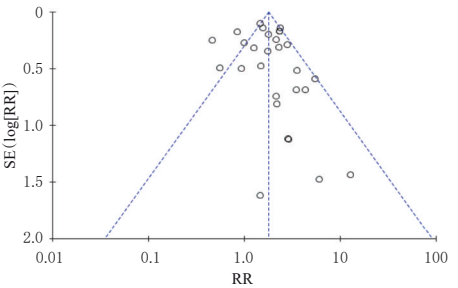


图7　肾毒性发生率的倒漏斗图

3　讨论

本研究结果显示，RCT中多黏菌素致肾毒性发生率为35.21%，队列研究中多黏菌素致肾毒性发生率为31.72%，这与Almangour等[10]研究中多黏菌素致肾毒性发生率为33.33%的结果相似，但与Doremus等[8]研究发现多黏菌素致肾毒性发生率为23.80%及Alotaibi等[3]研究显示51.56%的多黏菌素使用者发生了肾毒性的结果不同。这可能与多黏菌素给药剂量、患者的基础肾功能及是否联用其他具有肾毒性的药物等因素有关。多黏菌素引起肾毒性的机制较为复杂，目前认为是由于多黏菌素经肾小球滤过后，通过受体介导的内吞作用大量积聚于肾近端小管中，随后经死亡受体激活、线粒体损伤、内质网功能改变、氧化应激和自噬等一系列过程，最终导致肾脏细胞凋亡[44]。高龄、肥胖、低蛋白血症、糖尿病、合并使用肾毒性药物(如非甾体抗炎药、氨基糖苷类药物、万古霉素、利福平等)均可增加患者发生急性肾损伤的风险[4]。因此，在使用多黏菌素时应尽量避免可能增加患者肾毒性风险的因素，避免与其他已知有肾毒性的药物联用。

亚组分析结果显示，使用多黏菌素患者的肾毒性发生率显著高于使用新型β-内酰胺及其酶抑制剂药物和替加环素患者，但与使用氨苄西林舒巴坦、碳青霉烯类药物、氨基糖苷类药物、其他类药物比较差异均无统计学意义。这可能是由于不同抗菌药物的结构及作用机制不同，使得其肾毒性也存在差异。近年来，新型β-内酰胺及其酶抑制剂复方制剂表现出了良好的临床疗效及较低的肾毒性，成为了治疗耐药革兰氏阴性菌感染的新手段[8]。但由于上述药物上市品种较少，在目前治疗耐药革兰氏阴性菌感染可选药物较少的情况下，多黏菌素仍然是治疗此类感染相对安全的药物。亚组分析结果还显示，在使用KDIGO标准、RRT标准、血肌酐升高0.5倍标准时，试验组患者的肾毒性发生率均显著高于对照组。这可能是由于多黏菌素引起的肾损伤多为轻中度损伤，严重肾损伤发生较少。

多黏菌素B对比多黏菌素E肾毒性的结果显示，使用多黏菌素E患者的肾毒性发生率显著高于使用多黏菌素B患者。非肾脏清除机制被认为是多黏菌素B的主要清除途径[38]，而多黏菌素E在体内有60%～70%经肾脏排出，可在尿液中维持较高的杀菌浓度，适用于尿路感染的治疗，侵袭性感染时可优先选择肾毒性发生风险较低的多黏菌素B。

综上所述，在耐药革兰氏阴性菌感染的治疗中，多黏菌素的肾毒性发生率较高，且多黏菌素E高于多黏菌素B。本研究的局限性为：(1)纳入的研究数量有限；(2)给药剂量不一致，且缺乏用药剂量的具体数据，无法针对剂量进行亚组分析；(3)有部分研究将肾毒性发生率作为次要结局，因此关于肾毒性发生率的数据有限。可见，本研究所得结论尚需更多高质量研究进一步证实。

参考文献

[1] NORDMANN P, POIREL L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S521-S528.

[2] SANGTHAWAN P, GEATER A F, NAORUNGROJ S, et al. Characteristics, influencing factors, predictive scoring system, and outcomes of the patients with nephrotoxicity associated with administration of intravenous colistin[J]. Antibiotics, 2021, 11(1): 2.

[3] ALOTAIBI F M, ALSHEHAIL B M, AL JAMEA Z A H, et al. Incidence and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity associated with the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: a retrospective study in a tertiary care hospital, Saudi Arabia[J]. Antibiotics, 2022, 11(11): 1569.

[4] 刘昌伟，胡立芬，汪燕燕，等. 多黏菌素B治疗耐碳青霉烯革兰阴性菌脓毒症的疗效和肾毒性[J]. 上海医药，2022，43(13)：26-28，50.
LIU C W, HU L F, WANG Y Y, et al. Effectiveness and nephrotoxicity of polymyxin B in the treatment of sepsis caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria [J]. Shanghai Med Pharm J, 2022, 43(13): 26-28, 50.

[5] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[7] MOGYORÓDI B, CSÉKÓ A B, HERMANN C, et al. Ceftolozane/tazobactam versus colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 4455.

[8] DOREMUS C, MARCELLA S W, CAI B, et al. Utilization of colistin versus β-lactam and β-lactamase inhibitor agents in relation to acute kidney injury in patients with severe Gram-negative infections[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(1): 187-199.

[9] CHANG K, WANG H B, ZHAO J P, et al. Polymyxin B/tigecycline combination vs. polymyxin B or tigecycline alone for the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* or carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Front Med, 2022, 9: 772372.

[10] ALMANGOUR T A, ALJABRI A, MUSAWA M A, et al. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a multicentre cohort study[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 28: 288-294.

[11] ALMANGOUR T A, GHONEM L, ALJABRI A, et al. Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacterales: a multicenter cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 211-221.

[12] HEYBELI C, CANASLAN K, OKTAN M A, et al. Acute kidney injury following colistin treatment in critically-ill patients: may glucocorticoids protect? [J]. J Chemother, 2021, 33(2): 85-94.

[13] BABAR Z U, DODANI S K, NASIM A. Treatment outcome and adverse effects of colistin in adult patients with carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia from Pakistan[J]. Int J Infect Dis, 2021, 106: 171-175.

[14] BROWN M L, MOTSCH J, KAYE K S, et al. Evaluation of renal safety between imipenem/relebactam and colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections in the randomized, phase 3 RESTORE-IMI 1 study[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(3): ofaa054.

[15] POURHEIDAR E, HAGHIGHI M, KOUCHEK M, et al. Comparison of intravenous ampicillin-sulbactam plus nebulized colistin with intravenous colistin plus nebulized colistin in treatment of ventilator associated pneumonia caused by multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*: randomized open label trial[J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18(Suppl1): 269-281.

[16] MIANO T A, LAUTENBACH E, WILSON F P, et al. Attributable risk and time course of colistin-associated acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(4): 542-550.

[17] KHALILI H, SHOJAEI L, MOHAMMADI M, et al. Meropenem/colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia[J]. J Comp Eff Res, 2018, 7(9): 901-911.

[18] ZALTS R, NEUBERGER A, HUSSEIN K, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: retrospective comparison between intravenous colistin and intravenous ampicillin-sulbactam[J]. Am J Ther, 2016, 23(1): e78-e85.

[19] ROCCO M, MONTINI L, ALESSANDRI E, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study[J]. Crit Care, 2013, 17(4): R174.

[20] OLIVEIRA M S, PRADO G V, COSTA S F, et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(6): 1369-1375.

[21] İPEK M S, AKTAR F, OKUR N, et al. Colistin use in

critically ill neonates：a case-control study[J]. Pediatr Neonatol，2017，58(6)：490-496.

[22] BETROSIAN A P，FRANTZESKAKI F，XANTHAKI A，et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia[J]. J Infect，2008，56(6)：432-436.

[23] CHUANG Y C，CHENG C Y，SHENG W H，et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting：a matched cohort analysis[J]. BMC Infect Dis，2014，14：102.

[24] DURAKOVIC N，RADOJCIC V，BOBAN，et al. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy：a matched pair analysis[J]. Intern Med，2011，50(9)：1009-1013.

[25] GARNACHO-MONTERO J，ORTIZ-LEYBA C，JIMÉNEZ-JIMÉNEZ F J，et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia（VAP）with intravenous colistin：a comparison with imipenem-susceptible VAP[J]. Clin Infect Dis，2003，36(9)：1111-1118.

[26] GOUNDEN R，BAMFORD C，VAN ZYL-SMIT R，et al. Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. BMC Infect Dis，2009，9：26.

[27] HACHEM R Y，CHEMALY R F，AHMAR C A，et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients[J]. Antimicrob Agents Chemother，2007，51(6)：1905-1911.

[28] KALLEL H，HERGAFI L，BAHLOUL M，et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia：a matched case-control study[J]. Intensive Care Med，2007，33(7)：1162-1167.

[29] KARABAY O，BATIREL A，BALKAN I，et al. Efficacy of colistin and non-colistin monotherapies in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia/sepsis[J]. Acta Medica Mediterranea，2014，30：1137-1143.

[30] KIM W Y，MOON J Y，HUH J W，et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients[J]. PLoS One，2016，11(3)：e0150642.

[31] KOOMANACHAI P，TIENGRIM S，KIRATISIN P，et al. Efficacy and safety of colistin（colistimethate sodium）for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital，Bangkok，Thailand[J]. Int J Infect Dis，2007，11(5)：402-406.

[32] KWON S H，AHN H L，HAN O Y，et al. Efficacy and safety profile comparison of colistin and tigecycline on the extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Biol Pharm Bull，2014，37(3)：340-346.

[33] LIM S K，LEE S O，CHOI S H，et al. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections[J]. J Korean Med Sci，2011，26(3)：325-331.

[34] PAUL M，BISHARA J，LEVCOVICH A，et al. Effectiveness and safety of colistin：prospective comparative cohort study[J]. J Antimicrob Chemother，2010，65(5)：1019-1027.

[35] REINA R，ESTENSSORO E，SÁENZ G，et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections：a prospective cohort study[J]. Intensive Care Med，2005，31(8)：1058-1065.

[36] RIOS F G，LUNA C M，MASKIN B，et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms[J]. Eur Respir J，2007，30(2)：307-313.

[37] SHIELDS R K，NGUYEN M H，CHEN L，et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[J]. Antimicrob Agents Chemother，2017，61(8)：e00883-e00817.

[38] AGGARWAL R，DEWAN. Comparison of nephrotoxicity of colistin with polymyxin B administered in currently recommended doses：a prospective study[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob，2018，17(1)：15.

[39] CRASS R L，RUTTER W C，BURGESS D R，et al. Nephrotoxicity in patients with or without cystic fibrosis treated with polymyxin B compared to colistin[J]. Antimicrob Agents Chemother，2017，61(4)：e02329-e02316.

[40] RIGATTO M H，OLIVEIRA M S，PERDIGÃO-NETO L V，et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B[J]. Antimicrob Agents Chemother，2016，60(4)：2443-2449.

[41] PHE K，LEE Y M，MCDANELD P M，et al. *In vitro* assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother，2014，58(5)：2740-2746.

[42] TUON F F，RIGATTO M H，LOPES C K，et al. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium[J]. Int J Antimicrob Agents，2014，43(4)：349-352.

[43] AKAJAGBOR D S，WILSON S L，SHERE-WOLFE K D，et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center[J]. Clin Infect Dis，2013，57(9)：1300-1303.

[44] MANCHANDANI P，ZHOU J，BABIC J T，et al. Role of renal drug exposure in polymyxin B-induced nephrotoxicity[J]. Antimicrob Agents Chemother，2017，61（4）：e02391-e02316.

（收稿日期：2023-04-27　修回日期：2023-10-25）

（编辑：陈　宏）