早期预测多黏菌素相关急性肾损伤的新型生物标志物研究进展Δ

杨　戈[1*]，杨　君[2]，刘　芳[3]，陈勇川[2]，张　洪[1#]（1.武汉大学人民医院药剂科，武汉　430060；2.陆军军医大学第一附属医院药剂科，重庆　400038；3.陆军军医大学大坪医院药剂科，重庆　400042）

中图分类号　R978.1+6；R692　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）02-0251-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.20

摘　要　多黏菌素是治疗多重耐药革兰氏阴性菌感染的关键药物，但其显著的肾毒性严重限制了临床应用。为提升其安全性并改善患者预后，探索早期预测多黏菌素相关急性肾损伤的新型生物标志物尤为重要。胱抑素C、肾损伤分子1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、*N*-乙酰-*β*-葡萄糖苷酶、β2微球蛋白等新型生物标志物在多黏菌素相关急性肾损伤早期预测中表现出了明显的优势。相较于传统标志物，这些标志物可在肾损伤的早期阶段提供敏感、特异的诊断信息，有助于优化个体治疗方案，降低临床风险。然而，检测成本较高、操作复杂等问题仍限制了上述标志物的临床推广。未来的研究应重点优化新型生物标志物的检测技术，简化操作流程并降低成本，同时开展多中心、大样本的随机对照试验，系统评估各种新型生物标志物的敏感性和特异性，以推动其在临床肾损伤预测领域中的应用。

关键词　新型生物标志物；多黏菌素；急性肾损伤；肾毒性；早期预测

Study progress of novel biomarkers for early prediction of polymyxin-associated acute kidney injury

YANG Ge[1], YANG Jun[2], LIU Fang[3], CHEN Yongchuan[2], ZHANG Hong[1*] (1. Dept. of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of AMU, Chongqing 400038, China; 3. Dept. of Pharmacy, Daping Hospital of AMU, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT　Polymyxin is an essential antibiotic for treating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections; however, its significant nephrotoxicity greatly limits its clinical application. To enhance its safety and improve patient outcomes, the study of novel biomarkers for the early prediction of polymyxin-associated acute kidney injury is critically important. Novel biomarkers, such as cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *N*-acetyl-*β*-glucosaminidase, β2-microglobulin, have shown obvious advantages in the early prediction of polymyxin-associated acute kidney injury. Compared to traditional biomarkers, these biomarkers can provide sensitive and specific diagnostic information in the early stages of kidney injury, helping to optimize individualized treatment plans and reduce clinical risks. However, the high cost of detection and complex operation still limit their clinical promotion. Future research should focus on optimizing the detection technology of new biomarkers, simplifying the operation process and reducing costs, while conducting multi-center, large-scale randomized controlled trials to systematically evaluate the sensitivity and specificity of various novel biomarkers, in order to promote their application in the field of prediction of renal injury in clinical practice.

KEYWORDS　novel biomarkers; polymyxin; acute kidney injury; nephrotoxicity; early prediction

耐药革兰氏阴性菌感染正迅速演变为全球公共卫生领域的重大威胁。由于其多重耐药性，临床治疗选择极其有限，致使患者病死率居高不下[1]。在这一严峻形势下，多黏菌素作为治疗多重耐药革兰氏阴性菌感染的“最后一道防线”，凭借其卓越的抗菌活性，成为了不可替代的核心药物[2]。然而，多黏菌素可导致患者发生相关急性肾损伤（acute kidney injury，AKI），且发生率较高（10%～50%），严重限制了该药的临床应用，并显著增加了临床治疗的复杂性及风险性[3-4]。目前，传统肾损伤标志物[如血清肌酐（serum creatinine，SCr）]和尿量变化均滞后于实际肾损伤的发生，难以满足临床AKI早期诊断及精准干预的需求。近年来，新型生物标志物的开发为多黏菌素相关AKI的早期预测与风险分层提供了敏感性、特异性更高的参考。这些标志物的应用，不仅有助于优化临床治疗决策、减少不良反应，而且为多黏菌素的安全使用提供了科学依据。本文系统梳理和总结了早期预测多黏菌素相关AKI的新型生物标志物研究

Δ **基金项目**　重庆市科卫联合医学科研项目重点项目（No.2019ZDXM052）；重庆市临床药学重点专科建设项目（No.渝卫办发〔2021〕52号）；陆军军医大学苗圃人才库项目（No.XZ-2019-505-073）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：抗菌药物的临床应用、临床药理学。E-mail：ge_yang@126.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：靶向制剂、药物作用机制、抗肿瘤药物新剂型及基因个体化给药。电话：027-88041911-81794。E-mail：rm002397@whu.edu.cn

进展，旨在为药物安全性管理和临床治疗提供科学依据。

1　多黏菌素相关AKI的发生机制

多黏菌素相关AKI一般表现为急性肾小管损伤，其中近端小管的急性坏死是关键病理环节[5]。多黏菌素相关AKI的具体发生机制尚未被完全阐明，但现有研究显示，多黏菌素可能通过两大途径导致肾小管损伤：一是该药可直接作用于肾小管上皮细胞，破坏细胞膜的完整性；二是该药可诱发肾小管细胞内氧化应激及级联反应，进一步诱导细胞凋亡，最终导致肾组织损伤。

1.1　多黏菌素的直接作用

多黏菌素是一种阳离子化合物，该药独特的D-氨基酸和脂肪酸结构能使其直接黏附于肾小管细胞磷脂膜上，显著增加细胞膜的通透性[6]。这一过程可导致肾小管上皮细胞发生肿胀和裂解，并可破坏线粒体功能及诱发内质网应激，进一步触发细胞凋亡级联反应[6]。多黏菌素的这一化学结构特性被认为是导致肾小管上皮细胞损伤的重要起点。随后，该药还能通过与肾小管转运蛋白（如寡肽转运蛋白2、有机阳离子转运蛋白N2）及受体的高效结合来促进药物在细胞内的积累[7]，从而进一步加剧肾小管细胞的氧化应激及细胞凋亡过程。

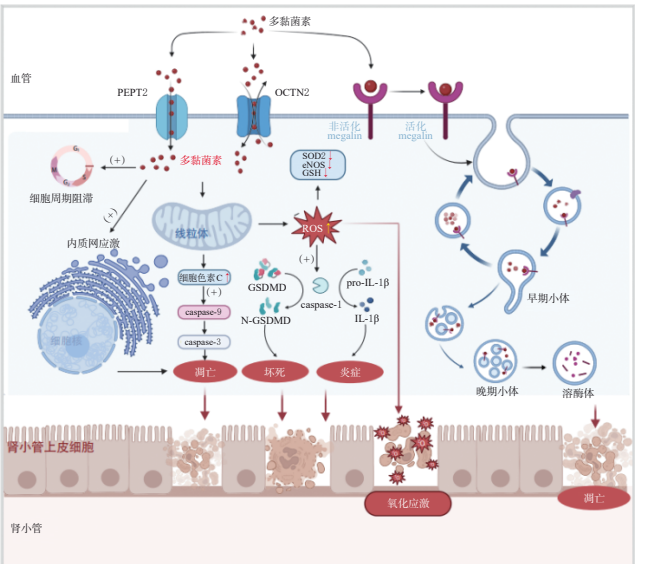
1.2　氧化应激及其级联反应

多黏菌素的持续高浓度暴露会显著提高肾小管上皮细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平，并抑制抗氧化剂[如超氧化物歧化酶2（superoxide dismutase 2，SOD2）、内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）及谷胱甘肽（glutathione，GSH）]的活性，加剧细胞内氧化应激[8]。这种氧化应激损伤可通过诱导线粒体释放细胞色素C，激活胱天蛋白酶9（caspase-9）和caspase-3，从而启动凋亡通路[9]；同时，ROS还可通过激活并释放炎症小体来引发炎症反应，从而导致细胞坏死[10]。

综上所述，多黏菌素相关AKI的机制可归纳为其直接作用和其所引发的氧化应激及级联反应。这两种途径最终可通过诱发细胞凋亡及炎症反应，导致肾小管上皮细胞损伤和组织损害（图1）。

2　早期预测多黏菌素相关AKI的新型生物标志物

尽管目前已有多种与AKI相关的生物标志物得到了确认，并在临床研究中用于辅助早期诊断，但在AKI进展至严重肾功能不全阶段之前，临床对其进行早期识别和精准检测的需求仍未得到充分满足[11]。近年来，研究人员发现了多种新型生物标志物，包括：胱抑素C（cystatin C，CysC）、肾损伤分子1（kidney injury molecule-1，KIM-1）、簇蛋白、微量白蛋白、三叶因子3、α-谷胱甘肽*S*-转移酶（α-glutathione *S*-transferase，α-GST）、*N*-乙酰-β-葡萄糖苷酶（*N*-acetyl-β-glucosaminidase，NAG）、



PEPT2：寡肽转运蛋白2；OCTN2：有机阳离子转运蛋白N2；megalin：巨蛋白；IL-1β：白细胞介素1β；pro-IL-1β：白细胞介素1β前体；GSDMD：消皮素D；N-GSDMD：氮端消皮素。

图1　多黏菌素相关AKI发生机制示意图

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL）、骨桥蛋白、微RNA、β2微球蛋白（β2-microglobulin，β2M）和外泌体等。其中，与多黏菌素相关AKI有关的新型生物标志物主要有CysC、KIM-1、NGAL、NAG、β2M、α-GST和外泌体等。

2.1　CysC

CysC是一种分子量约为13 kDa的非糖基化蛋白[12]，由有核细胞持续产生，通过肾小球自由滤过，并在近端小管被完全重吸收和降解，通常不会出现在尿液中，因此血清中的CysC水平能够反映肾小球的滤过功能[13]。由于CysC以几乎恒定的速率产生，其检测结果不受患者体型、年龄及肌肉质量等因素的影响，因而在多种临床场景下均表现出了较高的敏感性[13]。多项临床研究探讨了CysC在多黏菌素相关AKI早期预测中的潜力：一项研究招募了32例没有肾病史的成年患者，在使用多黏菌素治疗5 d后，有6例患者（18.8%）发生了多黏菌素相关AKI（SCr升高≥0.3 mg/dL），有15例患者（46.9%）在给药5 d后CysC水平升高了至少10%；进一步分析显示，与SCr相比，CysC在多黏菌素相关AKI的早期预测中更具敏感性[14]。Ordooei等[15]的研究指出，在接受多黏菌素治疗的患者中，CysC水平在治疗第1天就已经显著升高，而SCr的变化直到第3天才出现。这一结果表明，CysC可能更适合用于多黏菌素相关AKI的早期预测。CysC预测药物性肾损伤的受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.75～0.90，进一步证明了其在药物性肾损伤中良好的诊断性能[16]。目前，CysC已实现

实验室标准化检测，不过其成本较高（约为SCr检测成本的10倍）[17]，且其检测结果可能受到患者甲状腺疾病、使用大剂量皮质醇、高胆红素血症、类风湿因子高表达和潜在炎症的影响[18]。

2.2 KIM-1

KIM-1是一种分子量约为38.7 kDa的跨膜蛋白，通常在正常肾组织中不表达，但在人类和啮齿动物损伤的肾组织中明显上调，特别是在损伤的近端小管上皮细胞中，上调的KIM-1可通过识别受损细胞来介导细胞清除[19]。动物研究显示，经不同剂量多黏菌素持续处理2、7、14 d后，大鼠尿液中KIM-1水平均显著升高，各时间点的KIM-1水平均超过基线的2倍，且呈剂量依赖性[20]。另一基于小鼠模型的研究结果显示，单次接受多黏菌素B（35 mg/kg）处理后2 h，小鼠尿液中KIM-1水平约较基线升高了100倍（$P=0.014$），并在24 h内持续上升。此外，KIM-1水平与肾小管病理损伤严重程度呈正相关（Spearman相关系数为0.316 7，$P=0.026\ 4$），其诊断表现显著优于SCr和尿素氮[21]。

临床研究同样验证了KIM-1在早期预测多黏菌素相关AKI中的潜力：一项前瞻性研究表明，在接受多黏菌素B治疗的成人患者中，尿液KIM-1水平在AKI发生前已显著升高，且在治疗后第3天时的升高幅度超过了基线水平的10倍，而此时SCr尚未出现显著变化[22]。一项纳入14项临床试验（3 300例患者）的Meta分析结果显示，KIM-1用于早期预测药物相关AKI的敏感性和特异性分别为0.74和0.84，诊断比值比为15.22[19]。该药物性AKI的相关研究结果为KIM-1在多黏菌素相关AKI中的潜在应用提供了重要的间接支持。最新研究通过微流控技术探索了不同多黏菌素给药方案对患者KIM-1水平的影响。结果显示，多黏菌素连续输注方案可导致患者更明显的肾损伤，其KIM-1水平在48 h内显著升高；而多黏菌素推注方案由于药物暴露时间间隔较长，患者的肾毒性风险较低[23]。该研究不仅验证了KIM-1作为早期预测标志物的潜力，而且为优化多黏菌素给药方案提供了依据。尽管KIM-1的临床价值已被广泛研究，但其标准化截断值仍未确定，不同研究最佳截断值间的差异较大；此外，多黏菌素导致KIM-1升高的机制尚未完全阐明，需要进一步完善以推动KIM-1在药物性肾损伤预测中的广泛应用。

2.3 NGAL

NGAL是一种小分子分泌蛋白，由位于人9q34染色体上的*LCN2*基因编码，包含178个氨基酸，分子量约为25 kDa[24]。NGAL是一种在肾小管上皮细胞损伤后显著上调的新型生物标志物，其表达受核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路的调控。在AKI的早期阶段，肾小管上皮细胞中NGAL信使RNA表达的上调使NGAL大量分泌并迅速积累于血液和尿液中，故而成为能反映肾小管损伤的敏感指标[25]。临床研究表明，NGAL水平在药物致AKI发生前1～3 d内即有明显升高，且AKI患者体内NGAL与SCr的比值为45 μg/mmol，显著高于非AKI患者的14 μg/mmol（$P<0.05$）；ROC曲线的AUC为0.76，表明其在药物致AKI预测中的敏感性较高[26]。一项随机临床试验纳入了40例接受多黏菌素治疗的感染患者，根据多黏菌素的剂量将患者分为高剂量组和常规剂量组，测量了两组患者血清中NGAL的水平，同时评估了AKI的发生情况。结果显示，发生AKI的患者的血清NGAL水平高于未发生AKI的患者，但组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；高剂量组患者的AKI发生率显著高于常规剂量组（60% vs. 15%，$P=0.003$）。这提示尽管NGAL水平未能显著区分不同剂量下多黏菌素的肾毒性，但高剂量多黏菌素方案与患者更高的AKI发生率密切相关[27]。一项研究纳入了116例老年尿路感染患者，评估了尿液NGAL水平在多黏菌素相关AKI中的早期预测能力。结果显示，不同肾功能状态（如急性肾小管坏死、肾前性氮质血症、慢性肾病及正常肾功能）下，患者尿液NGAL水平无显著变化，且给药后未观察到尿液NGAL水平的显著升高；ROC曲线的AUC为0.59，敏感性为65%，特异性为62%，提示尿液NGAL水平用于接受多黏菌素治疗的老年患者AKI早期诊断的临床价值有限，可能受到患者基础疾病和尿路感染的影响[28]。虽然各研究中ROC曲线的AUC（0.59～0.76）有所不同，且NGAL水平易受炎症或恶性肿瘤的影响[29]，但该指标在其他临床场景（如造影剂相关AKI、术后AKI、极端高温相关AKI等）下作为肾损伤早期标志物的潜在价值已得到了证实[12,30]。

2.4 NAG

NAG是近端小管上皮细胞中的一种分子量约为140 kDa的溶酶体刷状边界酶，通常无法快速排入尿液，因此健康尿液中的NAG水平非常低；当尿液中NAG水平显著升高时，通常预示着肾小管细胞受损，同时也可反映出肾前性灌注不足、肾小球疾病或药物毒性等上游肾脏问题的存在，这些问题均可进一步影响肾血流动力学或滤过屏障通透性，从而导致近端小管损伤[31－32]。因此，NAG水平的变化可作为评估肾功能是否出现障碍的重要标志。作为一种较为敏感的新型生物标志物，NAG在预测多黏菌素相关AKI中也具有一定应用潜力。基于多黏菌素相关AKI动物模型的研究表明，该指标ROC曲线的AUC在用药第7天可达到1.000，表现出极高的

敏感性和特异性；然而，在AKI早期阶段（用药第1、2天），该指标ROC曲线的AUC分别为0.667和0.636，提示其早期预测能力有限[7]。一项临床研究纳入了88例接受单疗程静脉注射妥布霉素或多黏菌素的患者，对其中71例患者的尿液NAG水平进行了随访分析。整体分析显示，用药第14天患者的尿液NAG水平较第1天显著升高，达基线水平的3.5倍，且多黏菌素的暴露量与尿液NAG水平呈正相关（$P<0.05$）[33]。Suzuki等[34]的研究表明，联合使用白蛋白与多黏菌素治疗，能够显著降低患者的尿液NAG水平，减少其AKI发生风险，这一结果进一步支持了NAG作为早期肾损伤预测标志物的临床应用潜力。尽管NAG已被广泛用于预测肾损伤的发生，但目前尚缺乏大规模的随机对照试验来巩固其临床价值并明确最佳应用条件，因此该指标在多黏菌素相关AKI预测中的具体作用仍需更多研究予以验证。

2.5 β2M

β2M是一种由所有有核细胞持续分泌且主要经肾小球滤过系统排出的低分子量蛋白质，分子量约为11.8 kDa。约有99.9%经滤过后的β2M被近端小管重吸收并降解为氨基酸，后者随后被再次重吸收。当肾小管受损时，β2M的重吸收和降解过程受阻，导致其在血液和尿液中的浓度显著升高[35]。一项前瞻性研究对84例接受氨基糖苷类、万古霉素、两性霉素、多黏菌素或钙调磷酸酶抑制剂治疗的住院成年患者进行了β2M检测，以评估其肾损伤。结果，在SCr显著升高前的1～3 d，AKI组患者体内的β2M水平就已经显著升高；进一步的ROC分析显示，该指标ROC曲线的AUC在AKI诊断前为0.76[95%置信区间（confidence interval，CI）为0.41～1.00]，在AKI诊断后为0.84（95%CI为0.63～1.00），在AKI发展至病情高峰时为0.92（95%CI为0.80～1.00）；用于AKI预测的平均AUC为0.81[23]。尽管β2M在药物性肾损伤的早期预测中具有一定的敏感性，但其易受特定恶性肿瘤、感染等多种因素的影响，特异性较低且个体差异较大[36]，因此需结合其他标志物进行综合评估。

2.6 其他

一项研究通过代谢组学的方法对经多黏菌素干预的大鼠的代谢物进行分析，以筛选多黏菌素相关AKI的潜在生物标志物。该研究通过核磁共振技术发现，用药第1天尿液中的牛磺酸水平显著升高，并与肾组织病理学评分和KIM-1水平呈正相关。这一结果表明，牛磺酸的升高可能是多黏菌素相关AKI的早期信号之一[37]。另一研究结果显示，经多黏菌素干预后，大鼠尿液中α-GST水平较基线升高了7倍（$P<0.001$）；ROC分析显示，α-GST的预测敏感性为100%，AUC为0.998，其预测效能优于SCr（敏感性为88.8%）[38]。但目前α-GST作为多黏菌素相关AKI预测生物标志物的证据有限，还需多中心、大样本的随机试验予以验证。Hart等[39]利用外源性微生理系统研究了可溶性Fas在肾小管损伤中的潜在作用，结果显示，接受多黏菌素和氨基糖苷类抗菌药物治疗的囊性纤维化患者尿液中的Fas浓度在治疗期间显著升高，并与慢性肾病的发生密切相关。这一发现为抗菌药物相关亚临床AKI的早期识别提供了新思路，并可能有助于长期肾功能障碍发生风险的预测。此外，有研究探讨了尿外泌体在药物性肾损伤中的预测潜力，指出尿外泌体中相关代谢物含量和蛋白表达的变化能够反映药物致AKI的早期病理变化[40]。

综上所述，与SCr、尿素氮等传统肾损伤生物标志物相比，上述新型生物标志物的敏感性和选择性更好。这些新型生物标志物不仅能反映出肾损伤早期阶段（即在形态学变化尚不明显时）上皮细胞的微小损害，而且能一定程度上区分近端小管、远端小管或肾小球等具体损伤部位。笔者总结了各种新型生物标志物在多黏菌素相关AKI早期预测中的机制及优缺点，具体见表1。

表1　不同肾损伤标志物的预测机制及优缺点

标志物	来源	预测肾功能的机制	优点	缺点
CysC	由所有有核细胞产生，通过肾小球滤过，并在近端小管被重吸收和降解[13]	CysC通过肾小球自由滤过，其水平升高反映了肾小球滤过率下降，能够在肾损伤早期检出，以较敏感地预测肾功能异常[14]	灵敏度高，能比SCr更早预测肾损伤[13]；不受年龄、性别、肌肉质量影响[13]；适用于血清检测，检测结果稳定[16]	检测成本较高，约为SCr的10倍[17]；可能受到甲状腺功能异常、炎症等因素影响[18]
KIM-1	主要在肾小管上皮细胞中表达，尤其是在损伤的近端小管上皮细胞[19]	KIM-1的高表达是肾小管上皮细胞损伤的标志。KIM-1主要通过尿液排出，能有助于肾小管损伤的早期识别，特别适用于药物性肾毒性的检测[19]	肾小管损伤时，KIM-1表达显著上调，灵敏度高[21]；适用于早期预测药物性肾损伤；已获得美国FDA批准用于药物性肾毒性的临床评估[22]	AKI诱导KIM-1升高的分子机制尚不清楚；不同研究中的截断值不一致，标准化程度较低[19]
NGAL	由活化的中性粒细胞分泌，主要在骨髓形成过程中合成并储存在中性粒细胞颗粒中[25]	NGAL在肾损伤后迅速释放，其浓度升高反映了肾小管上皮细胞的损伤程度，尤其适用于预测AKI的早期阶段[26]	能通过血液和尿液检测，灵敏度高[26]；能比SCr更早预测肾损伤[26]；在药物性肾损伤的预测中表现出色[27]	特异性低，易受其他因素（如炎症和恶性肿瘤）的影响[29]；检测成本较高[12]
NAG	主要存在于肾近端小管上皮细胞，是一种溶酶体酶[31]	当近端小管受损时，NAG可从细胞内释放至尿液中，其水平升高表明近端小管功能受损，常被用于肾小管功能障碍的早期预测[31]	对近端小管损伤特别敏感[32]；适用于早期预测和评估近端小管功能障碍[33]	特异性较低，其他病理条件下也可能升高[31]；可能受到尿素或重金属的干扰[32]
β2M	由所有有核细胞产生，经过肾小球滤过后在近端小管被重吸收[35]	β2M通过肾小球滤过后在肾小管被重吸收，当肾小管受损时，其浓度升高并通过尿液排出，可作为肾小管损伤的早期标志物[36]	在早期肾小管损伤中具有较高的敏感性[23]；在药物性肾损伤和移植相关肾损伤中表现出良好的预测能力[36]	容易在尿液中降解，稳定性较差[36]；受尿液pH和蛋白酶影响较大，可能导致假阳性或假阴性结果[35]；受特定恶性肿瘤、感染等因素的影响，个体差异大[36]
α-GST	高度集中在近端肾小管上皮细胞中	在AKI时，尿液中α-GST排泄量增加，可反映近端小管上皮细胞的损伤，适用于肾损伤的早期预测[41]	能够早期预测近端小管损伤[41]	非肾脏相关疾病条件下也可能升高，特异性不强[42]；尿液中的稳定性差，需要特殊储存条件[43]

3 结语

多黏菌素相关AKI的高发率和复杂机制使其成为临床抗感染治疗中的重要挑战。近年来，新型生物标志物的研究取得了显著进展。CysC、KIM-1、NGAL等新型生物标志物，凭借其在AKI早期预测中的高灵敏度和特异性，逐渐显示出了相较于传统标志物的诊断优势，特别是在肾损伤尚未表现出显性病理变化时，这些标志物就能够反映微小的细胞损伤，可为患者个体化治疗提供科学依据。然而，新型生物标志物的临床应用仍面临诸多挑战，检测成本高、技术复杂和缺乏统一的标准化检测流程限制了其大范围推广；同时，部分标志物在特异性方面存在一定局限，可能会受炎症、基础疾病等多种因素的影响。未来，优化标志物的检测技术、降低成本并简化检测流程，将是推动其临床应用的关键；此外，还需通过多中心、大样本的临床研究来验证这些标志物在多黏菌素相关AKI早期预测中的敏感性和特异性，为将其纳入诊疗指南提供强有力的证据支持，最终实现更高的临床效益和更好的患者预后。

参考文献

[1] HOU J，LONG X，WANG X L，et al. Global trend of antimicrobial resistance in common bacterial pathogens in response to antibiotic consumption[J]. J Hazard Mater，2023，442：130042.

[2] ARDEBILI A，IZANLOO A，RASTEGAR M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant，extensively-drug resistant，and difficult-to-treat drug-resistant Gram-negative infections：is it superior to polymyxin monotherapy?[J]. Expert Rev Anti Infect Ther，2023，21(4)：387-429.

[3] NANG S C，AZAD M A K，VELKOV T，et al. Rescuing the last-line polymyxins：achievements and challenges[J]. Pharmacol Rev，2021，73(2)：679-728.

[4] 陈丽娟，吴晓丽，杨康群，等. 多黏菌素B对多重耐药革兰阴性细菌感染的疗效与肾毒性分析[J]. 中华全科医师杂志，2021，20(9)：997-1002.
CHEN L J，WU X L，YANG K Q，et al. Therapeutic effect and nephrotoxicity of polymyxin B on multidrug-resistant Gram-negative bacteria infection[J]. Chin J Gen Pract，2021，20(9)：997-1002.

[5] GAI Z B，SAMODELOV S L，KULLAK-UBLICK G A，et al. Molecular mechanisms of colistin-induced nephrotoxicity[J]. Molecules，2019，24(3)：653.

[6] SALES G T M，FORESTO R D. Drug-induced nephrotoxicity[J]. Rev Assoc Med Bras(1992)，2020，66(Suppl. 1)：s82-s90.

[7] PYE K，TASINATO E，SHUTTLEWORTH S，et al. Comparison of the impact of VRP-034 and polymyxin B upon markers of kidney injury in human proximal tubule monolayers *in vitro*[J]. Antibiotics，2024，13(6)：530.

[8] SHAFIK M S，EL-TANBOULY D M，BISHR A，et al. Insights into the role of PHLPP2/Akt/GSK3β/Fyn kinase/Nrf2 trajectory in the Reno-protective effect of rosuvastatin against colistin-induced acute kidney injury in rats[J]. J Pharm Pharmacol，2023，75(8)：1076-1085.

[9] NARAKI K，GHASEMZADEH RAHBARDAR M，RAZAVI B M，et al. The power of trans-sodium crocetinate：exploring its renoprotective effects in a rat model of colistin-induced nephrotoxicity[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol，2024，397(12)：10155-10174.

[10] JIANG X K，ZHANG S，AZAD M A K，et al. Structure-interaction relationship of polymyxins with the membrane of human kidney proximal tubular cells[J]. ACS Infect Dis，2020，6(8)：2110-2119.

[11] YOON S Y，KIM J S，JEONG K H，et al. Acute kidney injury：biomarker-guided diagnosis and management[J]. Medicina(Kaunas)，2022，58(3)：340.

[12] MCKENNA Z J，ATKINS W C，FOSTER J，et al. Kidney function biomarkers during extreme heat exposure in young and older adults[J]. JAMA，2024，332(4)：333-335.

[13] XIN Y，LIU Y Q，LIU L Q，et al. Dynamic changes in the real-time glomerular filtration rate and kidney injury markers in different acute kidney injury models[J]. J Transl Med，2024，22(1)：857.

[14] LARKI R A，JAMALI B，MEIDANI M，et al. Serum cystatin C for evaluation of acute kidney injury in adults treated with colistin[J]. J Res Pharm Pract，2018，7(4)：178-181.

[15] ORDOOEI JAVAN A，SHOKOUHI S，SAHRAEI Z，et al. Nephrotoxicity of high and conventional dosing regimens of colistin：a randomized clinical trial[J]. Iran J Pharm Res，2017，16(2)：781-790.

[16] TAJIMA S，YAMAMOTO N，MASUDA S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy[J]. Biochem Pharmacol，2019，170：113664.

[17] LEVEY A S，INKER L A，CORESH J. GFR estimation：from physiology to public health[J]. Am J Kidney Dis，2014，63(5)：820-834.

[18] WAINBERG M，KLOIBER S，DINIZ B，et al. Clinical laboratory tests and five-year incidence of major depressive disorder：a prospective cohort study of 433 890 participants from the UK Biobank[J]. Transl Psychiatry，2021，11(1)：380.

[19] GENG J W，QIU Y X，QIN Z，et al. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients：a systematic review and Bayesian meta-analysis[J]. J Transl Med，2021，19(1)：105.

[20] NIESKENS T T G, SJÖGREN A K. Emerging *in vitro* systems to screen and predict drug-induced kidney toxicity [J]. Semin Nephrol, 2019, 39(2): 215-226.

[21] LIU L Q, LIU Y X, XIN Y, et al. An early and stable mouse model of polymyxin-induced acute kidney injury [J]. Intensive Care Med Exp, 2024, 12(1): 88.

[22] BABIC J T, MANCHANDANI P, LEDESMA K R, et al. Evaluation of urinary KIM-1 for prediction of polymyxin B-induced nephrotoxicity[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11): e01735-17.

[23] KIM K, LEE A, RYU J Y, et al. Application of microfluidic perfusion culture for assessment of colistin nephrotoxicity[J]. Rom Biotechnol Lett, 2020, 25(4): 1724-1730.

[24] ROMEJKO K, MARKOWSKA M, NIEMCZYK S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10470.

[25] SISTI G, RUBIN G, ZHOU C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 163(1): 63-74.

[26] DA Y, AKALYA K, MURALI T, et al. Serial quantification of urinary protein biomarkers to predict drug-induced acute kidney injury[J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(8): 656-664.

[27] ORDOOEI JAVAN A, SALAMZADEH J, SHOKOUHI S, et al. Evaluation of renal toxicity of colistin therapy with neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker of renal tubular damage[J]. Iran J Kidney Dis, 2017, 11(6): 447-455.

[28] SHAVIT L, MANILOV R, WIENER-WELL Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early detection of acute kidney injury in geriatric patients with urinary tract infection treated by colistin[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(6): 405-416.

[29] LATOCH E, KONOŃCZUK K, MUSZYŃSKA-ROSŁAN K, et al. Urine NGAL and KIM-1-tubular injury biomarkers in long-term survivors of childhood solid tumors: a cross-sectional study[J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 399.

[30] PETROVA I, ALEXANDROV A, VLADIMIROV G, et al. NGAL as biomarker of clinical and subclinical damage of kidney function after coronary angiography[J]. Diagnostics, 2023, 13(6): 1180.

[31] KIM H K, LEE M, LEE Y H, et al. Renal tubular damage marker, urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase, as a predictive marker of hepatic fibrosis in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1): 104-116.

[32] YAN F, TIAN X G, LUAN Z L, et al. NAG-targeting fluorescence based probe for precision diagnosis of kidney injury[J]. Chem Commun (Camb), 2019, 55(13): 1955-1958.

[33] ETHERINGTON C, BOSOMWORTH M, CLIFTON I, et al. Measurement of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics[J]. J Cyst Fibros, 2007, 6(1): 67-73.

[34] SUZUKI T, YAMAGUCHI H, OGURA J, et al. Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6319-6324.

[35] 张潇伊, 蒯铮, 邹云增. β2-微球蛋白的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 390-396.
ZHANG X Y, KUAI Z, ZOU Y Z. Research progress of β2 microglobulin[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2022, 27(4): 390-396.

[36] LIU Z Y, TANG F, WANG J, et al. Serum beta2-microglobulin acts as a biomarker for severity and prognosis in glioma patients: a preliminary clinical study[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 692.

[37] LOCCI E, LIU J J, PAIS G M, et al. Urinary metabolomics from a dose-fractionated polymyxin B rat model of acute kidney injury[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 60(1): 106593.

[38] KEIRSTEAD N D, WAGONER M P, BENTLEY P, et al. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers[J]. Toxicol Sci, 2014, 137(2): 278-291.

[39] HART A, CESAR F, ZELNICK L R, et al. Identification of prognostic biomarkers for antibiotic associated nephrotoxicity in cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2024, 23(2): 293-299.

[40] ZHOU Z Z, ZHANG D L, WANG Y J, et al. Urinary exosomes: a promising biomarker of drug-induced nephrotoxicity[J]. Front Med, 2023, 10: 1251839.

[41] BAZARGANI B, MOGHTADERI M. New biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury in children[J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2022, 14(4): 264-269.

[42] KAMIANOWSKA M, RYBI-SZUMIŃSKA A, KAMIANOWSKA A, et al. Urinary concentration of renal biomarkers in healthy term neonates: gender differences in GST-pi excretion[J]. Med Sci Monit, 2024, 30: e942819.

[43] KATOU, GLOBKE B, MORGUL M H, et al. Urinary biomarkers α-GST and π-GST for evaluation and monitoring in living and deceased donor kidney grafts[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1899.

（收稿日期：2024-07-30　修回日期：2024-12-26）
（编辑：孙　冰）