



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.014

· 论著 ·

# 多黏菌素 B 在重症感染中的临床应用及导致急性肾损伤的危险因素

王乾 郑毅隼 胡新华 钟鸣

**[摘要]** 目的 探讨多黏菌素 B(PMB)导致急性肾损伤(AKI)的发生率及危险因素。方法 回顾性纳入静脉使用 PMB 患者 98 例,收集其性别、年龄、住院时间、PMB 日均剂量、治疗结局、既往病史、感染部位、病原学资料、最低抑菌浓度(MIC)、基线血肌酐水平、PMB 治疗 48 h 及 PMB 抗菌结束后血肌酐水平等临床资料。根据静脉使用 PMB 期间是否发生 AKI 将符合入组标准的 75 例 PMB 患者分为 AKI 组(10 例)和非 AKI 组(65 例)。采用多因素 logistic 回归分析探讨静脉使用 PMB 时 AKI 发生的危险因素。结果 98 例静脉使用 PMB 患者感染部位以肺脏最多见(93 例);病原学方面,痰培养阳性率 26.08%,其中以耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌最多见;血培养阳性率 18.75%,其中以耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌最多见。患者 AKI 发生率为 13.3%。AKI 组既往慢性肾脏病(CKD)患者比例高于非 AKI 组( $P=0.001$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,既往 CKD 是静脉使用 PMB 时 AKI 发生的危险因素( $P=0.004$ )。结论 我院静脉使用 PMB 患者 AKI 发生率为 13.3%,既往 CKD 是 PMB 治疗过程中肾功能恶化的危险因素。

**[关键词]** 多黏菌素 B; 急性肾损伤; 危险因素

**[中图分类号]** R459.7 **[文献标识码]** A

目前,多黏菌素是临床常用的抗多重耐药革兰阴性杆菌抗生素<sup>[1]</sup>,因其较高的“肾毒性”,该类抗生素曾一度被其他抗生素替代。本研究对我院静脉使用多黏菌素 B(PMB)状况进行调查分析,就用药过程中急性肾损伤(AKI)及其危险因素进行探讨。

## 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2018 年 9 月~2021 年 2 月复旦大学附属徐汇医院静脉使用 PMB 患者 98 例。纳入标准:(1)明确诊断为感染性疾病;(2)病原菌为对 PMB 敏感的多重耐药菌或泛耐药菌;(3)静脉 PMB 治疗 >3 d,且入院前 1 周末静脉使用 PMB。排除标准:(1)PMB 用药前 1 周及 PMB 治疗期间使用造影剂、化疗药物等其他显著肾毒性药物;(2)严重血流动力学不稳定,在血管活性药物应用下平均动脉压 <70 mmHg;(3)存在泌尿系统肿瘤、结石、肾积液等其他肾性或肾后性肾功能不全的合并症;(4)病原学阳性,但临床判定为定植菌。最终 75 例患者符合入组标准。

2. 方法:收集患者性别、年龄、住院时间、PMB 日

均剂量、治疗结局、既往病史、感染部位、病原学资料、最低抑菌浓度(MIC)、基线血肌酐水平、PMB 治疗 48 h 及 PMB 抗菌结束后肌酐水平等临床资料。以全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012 年 AKI 诊断标准<sup>[2]</sup>,即用药后 48 h 内血肌酐水平升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  诊断为 AKI。根据静脉使用 PMB 期间是否发生 AKI 将 75 例 PMB 患者分为 AKI 组(10 例)和非 AKI 组(65 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析探讨静脉使用 PMB 时 AKI 发生的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 98 例患者病原学检测阳性率及分布状况:98 例患者中肺部感染 93 例、腹腔感染 3 例、胆道感染 2 例。共送检痰标本 602 份,分离病原菌 157 株,痰培养阳性率 26.08%,以耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌最多见,其中革兰阴性菌 147 株,革兰阳性菌 10 株,见表 1;痰菌转阴中位时间 9 d。送检血标本 336 份,分离病原菌 63 株,

血培养阳性率 18.75%,以耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌最多见,其中革兰阴性菌 58 株,革兰阳性菌 5 株,见表 2。

表 1 98 例患者痰培养病原菌分布及构成比

病原菌	株数(株)	构成比(%)
革兰阴性菌		
耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌	40	25.48
耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌	35	22.29
耐碳青霉烯铜绿假单胞菌	20	12.74
多重耐药肺炎克雷伯菌	10	6.37
鲍曼氏/醋酸钙不动杆菌复合体	10	6.37
多重耐药铜绿假单胞菌	6	3.82
铜绿假单胞菌	6	3.82
嗜麦芽窄食单胞菌	5	3.18
奇异变形杆菌	3	1.91
黏膜炎莫拉氏菌	3	1.91
多重耐药恶臭假单胞菌	2	1.27
多重耐药奇异变形杆菌	2	1.27
阴沟肠杆菌	2	1.27
鲍曼不动杆菌	1	0.64
多重耐药鲁氏(洛非)不动杆菌	1	0.64
多重耐药粘质沙雷氏菌	1	0.64
革兰阳性菌		
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	9	5.73
金黄色葡萄球菌	1	0.64
合计	157	100.00

表 2 98 例患者血培养病原菌分布及构成比

病原菌	株数(株)	构成比(%)
革兰阴性菌		
耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌	30	47.62
肺炎克雷伯菌	8	12.70
耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌	4	6.35
耐碳青霉烯铜绿假单胞菌	3	4.76
鲍曼不动杆菌	3	4.76
铜绿假单胞菌	3	4.76
多重耐药大肠埃希菌	2	3.17
多重耐药阴沟肠杆菌	1	1.59
阴沟肠杆菌	1	1.59
多重耐药肺炎克雷伯菌	1	1.59
耐碳青霉烯大肠埃希菌	1	1.59
多重耐药鲍曼氏/醋酸钙不动杆菌复合体	1	1.59
革兰阳性菌		
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	5	7.94
合计	63	100.00

表 3 AKI 组与非 AKI 组患者一般临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 [岁, $M(P_{25},P_{75})$ ]	住院时间 [d, $M(P_{25},P_{75})$ ]	PMB 日均剂量 (万 u/d, $\bar{x} \pm s$ )	死亡	高血压病	糖尿病	冠心病	恶性肿瘤	COPD	CKD	房颤
AKI 组	10	7/3	66.5 (59.0,77.0)	22.0 (18.3,25.5)	110.0 $\pm$ 31.6	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	6 (60.0)	0 (0)
非 AKI 组	65	44/21	75.0 (65.0,83.0)	29.0 (20.0,39.0)	115.6 $\pm$ 38.7	20 (30.8)	37 (56.9)	19 (29.2)	17 (26.2)	6 (9.2)	4 (6.2)	2 (3.1)	3 (4.6)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.021	0.497	2.733	0.015	0.429	1.002	1.639	1.240	3.540	0.768	23.799	-
$P$ 值		0.884	0.481	0.098	0.904	0.512	0.317	0.201	0.266	0.060	0.381	0.001	0.999

2. AKI 组与非 AKI 组患者一般临床资料比较: PMB 导致 AKI 发生率为 13.3%(10/75),入组患者中静脉应用 PMB 中位时间为 9 d,平均剂量为 100 万 u/d,药敏试验结果显示所有患者 MIC 均 $\leq$ 2 mg/L。AKI 组既往合并慢性肾脏病(CKD)患者比例高于非 AKI 组( $P=0.001$ ),两组患者其他指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

3. 静脉使用 PMB 时 AKI 发生的危险因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,CKD 是静脉使用 PMB 时 AKI 发生的危险因素( $P=0.004$ ),而男性、年龄、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、PMB 日均剂量、住院时间及死亡均与静脉使用 PMB 时 AKI 发生无相关性( $P>0.05$ )。见表 4。

表 4 静脉使用 PMB 时 AKI 发生危险因素的  
多因素 logistic 回归分析

因素	OR 值	95% CI	P 值
男性	4.67	0.43 ~ 98.95	0.235
低龄	0.98	0.89 ~ 1.06	0.574
糖尿病	0.08	0.00 ~ 1.68	0.174
冠心病	0.26	0.00 ~ 8.39	0.533
恶性肿瘤	9.83	0.41 ~ 339.07	0.156
COPD	4.31	0.16 ~ 107.81	0.358
CKD	14.27	11.60 ~ 26.06	0.004
PMB 日均剂量 $\leq$ 100 万 u/d	1.00	0.09 ~ 1.00	0.729
住院时间 $\leq$ 14 d	0.93	0.80 ~ 1.03	0.319
死亡	0.94	0.07 ~ 9.55	0.960

讨 论

多黏菌素是具有抗多种革兰阴性杆菌活性的多肽类抗生素,20 世纪 50 年代末被日本及欧洲国家批准用于临床,因用药过程中出现肾毒性和神经毒性,70 年代中期逐步被其他抗生素替代。在过去 20 年里,因泛耐药的革兰阴性菌的出现及新型抗生素研发缓慢,临床对多黏菌素的需求逐步增加<sup>[3]</sup>。多黏菌素类有 A、B、C、D、E 5 个类型,目前应用于临床的为 PMB 及多黏菌素 E,其可与革兰阴性菌外膜中的脂多糖结合,前者化学结构中的阳离子胺基团与后者分子结构中阴离子磷酸盐和羧酸基团之间的静电吸引是产生抗菌活性的关

键<sup>[4]</sup>,进而导致大范围的外膜解体,最终诱导细胞死亡。美国临床和实验室标准化协会对铜绿假单胞菌、不动杆菌属和其他非肠杆菌科细菌制定的多黏菌素 E 和 PMB 的敏感性折点相同,即  $MIC \leq 2 \text{ mg/L}$ <sup>[5]</sup>。相关研究表明,多重耐药菌对该类抗生素的耐药率一般低于 10%,地中海沿岸和东南亚的部分国家耐药率稍高<sup>[6]</sup>。多黏菌素类的耐药性正逐步增加<sup>[7]</sup>,从而威胁到其在临床上的有效应用。临床可采取的应对措施包括建立多黏菌素体外模型、掌握多黏菌素耐药性产生的主要原因、规范使用药物剂量、优化药物剂型等。

抗生素相关肾损伤是抗感染治疗过程中需要警惕的不良反应之一。不同种类的抗生素基于不同的药理学作用机制,在易感个体所引发肾损伤的类型、急缓、严重程度不完全相同,以肾小管间质损伤最为常见<sup>[8]</sup>。有研究指出,在接受静脉 PMB 治疗的患者中,高达 60% 可能发生肾毒性<sup>[9]</sup>。需要指出的是,“肾毒性”是比较模糊的概念,理论上其范畴包含 AKI。最近有研究表明,PMB 治疗过程中发生 AKI 患者未来慢性肾功能衰竭的发生率较高<sup>[10-11]</sup>。因此,在使用 PMB 治疗期间减少 AKI 的发生可能对患者产生短期和长期的临床获益。导致肾毒性的始动环节是 PMB 在肾脏近端小管过度重吸收。细胞培养及动物实验结果均表明,PMB 可能通过 Megalin(近端小管刷状缘大分子糖蛋白)和寡肽转运体 PEPT2 介导的主动摄取机制在肾小管细胞中沉积<sup>[12-13]</sup>。由此产生细胞内极高的药物浓度导致线粒体形态发生显著变化、细胞质膜电位丧失,直至细胞凋亡和细胞周期阻滞<sup>[14-15]</sup>。PMB 最低血药浓度被确定为肾毒性的独立危险因素,当 PMB 最低血药浓度  $\geq 2.2 \text{ mg/L}$ <sup>[16]</sup>时,大多数患者会产生肾毒性。对于 PMB 而言,每日剂量  $\geq 150 \text{ mg}$  已被确定为肾毒性的危险因素。一项回顾性研究结果显示,静脉注射 PMB 的肾毒性最早发生在治疗开始后 2 d,大多数病例发生在治疗 15 d 后,且其引起的肾毒性在大多数患者中均可逆<sup>[17]</sup>。

国内一项单中心、小样本关于 PMB 相关 AKI 的临床研究结果表明,与非 AKI 组相比,AKI 组患者 PMB 用药时间较长,同时使用万古霉素、氨基糖苷类药物或血管活性药物的比例较高,每公斤体重累计用药剂量是重症患者发生 AKI 的独立危险因素<sup>[18]</sup>。本研究中的 AKI 发生率低于相关研究报道,主要与样本量较少、治疗时未予负荷剂量及判断是否发生 AKI 时仅使用 KDIGO 2012 年 AKI 诊断标准中的 1 条标准等因素有关。除上述因素外,新近研究表明 PMB 联合美罗培南协同抗感染可减少肾损害的发生<sup>[19]</sup>。本研究入组患者中,有 39 例(52.0%)患者联合使用美罗培南,可

能是肾脏保护的机制之一。另有 12 例患者联合使用氨基糖苷类抗生素(依替米星 7 例、阿米卡星 5 例),均未显示出肾损伤加重。本研究中 AKI 组住院时间及死亡患者比例与非 AKI 组比较差异均无统计学意义,可能与 AKI 处于早期阶段、无需行血液净化有关;这也提示早期识别及干预 AKI 的重要性。

本研究的不足之处是单中心研究、样本量欠丰富、未对患者离开 ICU 后 AKI 演变及临床预后进行随访;未来为深入探讨此方面的相关困惑,还需开展多中心、前瞻性、大样本、长期随访的临床研究。综上所述,PMB 在重症感染患者中的临床应用总体安全,静脉使用时需有明确的病原学证据,并严格把握适应证,对于合并 CKD 患者须谨慎使用。

## 参 考 文 献

- [1] 贺黄裕,吴雪飞,居晏杰,等.多黏菌素 B 对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效[J].中国临床医学,2021,28(2):241-247.
- [2] Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1):204.
- [3] Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(2):225-234.
- [4] Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1145:55-71.
- [5] Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria[J]. Front Microbiol, 2014, 5(11):643.
- [6] Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(4):707-721.
- [7] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A micro-biological and molecular biological study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2):161-168.
- [8] 苏涛. 抗生素相关肾损伤[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3):148-151.
- [9] Azad MAK, Nation RL, Velkov T, et al. Mechanisms of Polymyxin-Induced Nephrotoxicity[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1145(7):305-319.
- [10] Gomes EC, Falci DR, Bergo P, et al. Impact of polymyxin-B-associated acute kidney injury in 1-year mortality and renal function recovery[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(1):86-89.
- [11] Meraz-Muñoz A, Gomez-Ruiz I, Correa-Rotter R, et al. Chronic kidney disease after acute kidney injury associated with intravenous colistin use in survivors of severe infections: A comparative cohort study[J]. J Crit Care, 2018, 44:244-248.
- [12] 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.
- [13] Lu X, Chan T, Xu C, et al. Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2):403-412.
- [14] Azad MA, Finnin BA, Poudyal A, et al. Polymyxin B induces apoptosis in kidney proximal tubular cells[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(9):4329-4335.
- [15] Eadon MT, Hack BK, Alexander JJ, et al. Cell cycle arrest in a model of colistin nephrotoxicity[J]. Physiol Genomics, 2013, 45(19):877-888.
- [16] Sorli L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(8):380.
- [17] Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, et al. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(6):1903-1907.
- [18] 杨仁强, 曾红科. 重症患者发生多黏菌素 B 相关性急性肾损伤的危险因素[J]. 中国急救医学, 2021, 41(10):852-855.
- [19] 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.

(收稿日期:2022-03-14)

(本文编辑:余晓曼)