

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20205855

· 论 著 ·

## 多粘菌素 B 为基础联合治疗泛耐药菌重症肺炎的临床观察

王 妍, 郭晓芳, 陈显成, 曹 科, 冯芜若, 尤 勇, 虞文魁, 朱章华

(南京大学医学院附属南京鼓楼医院重症医学科, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** **目的** 了解多粘菌素 B 为基础联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)、泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)重症肺炎的疗效及不良反应, 为临床医生治疗泛耐药菌重症肺炎提供支持依据。**方法** 选择 2018 年 4 月 1 日—2019 年 4 月 30 日入住某院重症医学科, 经病原学检查确定为 XDR-AB 和/或 XDR-KP 所致重症肺炎, 选取以多粘菌素 B 为基础的联合治疗方案的患者为研究对象, 观察患者临床治疗效果、微生物治疗效果, 以及肝肾功能损害、皮肤黑色素沉着等不良反应情况。**结果** 共入选 24 例泛耐药菌重症肺炎患者, 进行 26 次治疗, 临床治疗有效率为 73.1%。共送检 139 次痰培养, 138 次药敏结果对多粘菌素 B 敏感(MIC 0.5~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 仅有 1 次对多粘菌素 B 耐药(MIC = 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。鲍曼不动杆菌组细菌清除率高于肺炎克雷伯菌组(60.9% VS 7.7%), 差异有统计学意义( $P=0.004$ )。急性肾损伤(AKI)发生率为 42.3%, 仅 1 例患者因肾功能损害而提前结束治疗; AKI 存活患者(存活率 60.0%)肾功能均恢复正常, 皮肤黑色素沉着发生率为 20.8%, 未发现药物相关性肝功能损害和其他并发症。**结论** 以多粘菌素 B 为基础联合治疗 XDR-AB、XDR-KP 重症肺炎的有效率高。尽管菌株对多粘菌素 B 敏感性较高, 但细菌清除率相对较低, 多粘菌素 B 有一定肾毒性, 积极治疗原发病后存活患者的肾损害一般可逆。

**[关键词]** 多粘菌素 B; 泛耐药; 鲍曼不动杆菌; 肺炎克雷伯菌; 急性肾损伤

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Clinical observation on polymyxin B-based combination therapy for severe pneumonia caused by extensively drug-resistant bacteria

WANG Yan, GUO Xiao-fang, CHEN Xian-cheng, CAO Ke, FENG Wu-ruo, YOU Yong, YU Wen-kui, ZHU Zhang-hua (Department of Critical Care Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the therapeutic efficacy and side effect of polymyxin B-based combination therapy for the treatment of severe pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (XDR-AB) and XDR *Klebsiella pneumoniae* (XDR-KP), and provide support for clinicians in the treatment of severe pneumonia caused by XDR bacteria. **Methods** Patients who were admitted to the department of critical care medicine of a hospital from April 1, 2018 to April 30, 2019 and received polymyxin B-based combination therapy for pathogenic confirmed extensively XDR-AB and XDR-KP severe pneumonia were selected as research objects. Therapeutic efficacy, microbial treatment efficacy, liver and kidney function damage, pigmentation of skin and other side effects were observed. **Results** A total of 24 patients with XDR bacterial severe pneumonia were selected, 26 times of treatment were conducted, clinical therapeutic effective rate was 73.1%. A total of 139 sputum cultures were sent for examination, 138 times of antimicrobial susceptibility results showed that bacteria were sensitive to polymyxin B (MIC 0.5-1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), only one time was resistant to polymyxin B (MIC = 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Bacterial clearance rate of *Acinetobacter baumannii* was higher than that of *Klebsiella pneumoniae* (60.9% vs 7.7%), difference was statistically significant ( $P=0.004$ ). Incidence of acute kidney injury (AKI) was 42.3%, only one patient ended treatment

[收稿日期] 2019-10-11

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK13059)

[作者简介] 王妍(1979-), 女(汉族), 江苏省盐城市人, 副主任医师, 主要从事脓毒症诊治研究。

[通信作者] 朱章华 E-mail: zhuzhanghua@vip.sina.com

in advance because of renal function damage; renal function of the survival patients with AKI (survival rate 60.0%) all recovered to normal, incidence of pigmentation of skin was 20.8%, drug-related liver damage and other complications were not found. **Conclusion** Efficacy of polymyxin B-based combination therapy for XDR-AB and XDR-KP severe pneumonia is high, although strains are sensitive to polymyxin B, bacterial clearance rate is relatively low, polymyxin B has certain nephrotoxicity, and the renal damage of patients who survived after active treatment of primary disease is generally reversible.

[**Key words**] polymyxin B; extensively drug-resistance; *Acinetobacter baumannii*; *Klebsiella pneumoniae*; acute renal damage

近年来,细菌耐药已成为全球面临的严峻问题,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)全世界流行,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)逐年增长,美国疾病控制与预防中心(CDC)已将 CRE、CRAB 分别列为耐药挑战的最紧急级别和严重威胁级别<sup>[1]</sup>。多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)的治疗已成为当前抗感染领域面临的重大挑战,尤其是泛耐药菌(extensively drug-resistant organism, XDRO)。重症监护病房(ICU)是泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)感染和泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)感染的高发病区,XDR-AB、XDR-KP 所致重症肺炎尤为多见。此类患者通常病情危重,XDR-AB 和 XDR-KP 感染所致病死率分别达 42.8%~61.3%<sup>[2-3]</sup>和 28.7%~32%<sup>[4-5]</sup>。针对重症肺炎患者选择合适的抗菌药物是治疗成功的关键因素,同时亦是临床医生面临的一大难题。

多粘菌素是一种非核糖体类抗生素,主要通过破坏细胞膜的完整性,起到快速杀菌作用。曾被临床广泛应用于抗革兰阴性菌治疗,后因其抗菌谱窄,毒副作用明显而逐渐被替代。目前,随着全球范围内多重耐药革兰阴性菌感染率不断增高,多粘菌素作为治疗革兰阴性菌感染的最后一道防线再次被重视。中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识、广泛耐药革兰阴性菌感染的中国专家共识均推荐以多粘菌素为基础的联合治疗方案作为治疗选择之一<sup>[6-7]</sup>。

目前临床使用的多粘菌素有两种:多粘菌素 B 和多粘菌素 E。与多粘菌素 E 相比,多粘菌素 B 具有优异的药代动力学效应,但由于药物资源有限,多粘菌素 B 相关临床资料以及临床治疗经验相对缺乏。因此,本研究以我院 ICU XDR-AB 和/或 XDR-KP 重症肺炎患者为研究对象,给予以多粘菌素 B 为基础的联合治疗,评价其治疗效果、耐受性及不良反应,并比较鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌微生物清除

率,旨在总结以多粘菌素 B 为基础的联合治疗方案对 XDR-AB 和 XDR-KP 重症肺炎的临床治疗经验。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 4 月 1 日—2019 年 4 月 30 日在本院 ICU 住院并经病原学检查证实为 XDR-AB 和/或 XDR-KP 重症肺炎,且选择以多粘菌素 B 为基础的联合抗感染治疗方案的患者为研究对象;按入组时痰液培养菌株将患者分成鲍曼不动杆菌组( $G_A$ )和肺炎克雷伯菌组( $G_K$ )。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)微生物检查证实为 XDR-AB 和/或 XDR-KP 重症肺炎,且予多粘菌素 B 联合抗感染治疗方案 $> 3$  d。排除标准:(1)年龄 $< 18$ 周岁;(2)孕妇;(3)治疗时间 $\leq 3$  d。

重症肺炎诊断参照美国感染疾病协会/美国胸科协会诊断标准:符合以下 1 项主要标准或 3 项以上次要标准。主要标准:(1)需要有创机械通气;(2)感染性休克需要血管活性药物治疗;次要标准:(1)呼吸频率 $\geq 30$ 次/分;(2)氧合指数 $\leq 250$ ;(3)多叶肺浸润;(4)低体温( $T < 36^\circ\text{C}$ );(5)白细胞减少( $\text{WBC} < 4 \times 10^9/\text{L}$ );(6)血小板减少( $< 10 \times 10^9/\text{L}$ );(7)低血压,需要强力的液体复苏;(8)意识障碍、定向障碍;(9)氮质血症( $\text{BUN} \geq 20 \text{ mg/dL}$ )。XDR-AB 或 XDR-KP 重症肺炎的诊断:符合上述重症肺炎的诊断标准,且痰培养为 XDR-AB 和/或 XDR-KP。泛耐药定义:除 1~2 类抗菌药物(主要指多粘菌素类和替加环素)外,几乎对所有类别抗菌药物不敏感<sup>[7]</sup>。

### 1.2 治疗方法及监测指标

1.2.1 给药方案 所有患者均采用以多粘菌素 B (上海第一生化药业有限公司生产)为基础的联合治疗;多粘菌素 B 剂量按照患者实际体重进行计算[首剂负荷量 1.5 万 U/kg,维持量 2 万 U/(kg·d) 每日剂量分两次给予]。联合使用的药物有碳青霉

烯类、β 内酰胺类酶抑制剂和替加环素。使用过程中出现急性肾损伤(AKI)达到 KDIGO 分期 3 期或肌酐清除率(Ccr) < 30 mL/min, 根据临床医生经验判断必须继续使用多粘菌素 B 治疗, 且同时行持续肾脏替代治疗(CRRT)时, 多粘菌素 B 剂量不予调整。

1.2.2 微生物定期监测 治疗过程中第 1、3、5、7、9、11、13、15 天分别送检痰培养及药敏, 从而了解微生物清除情况及对多粘菌素 B 敏感性的变化。

1.2.3 临床指标监测 每日监测体温峰值, 治疗过程第 1、3、5、7、9、11、13、15 天送检血常规、肝功能、肾功能、C 反应蛋白(CRP), 第 1、5、10、15 天送检血降钙素原(PCT)。

1.3 治疗效果观察评价

1.3.1 临床治疗效果评价 临床治疗效果主要依据发热热峰、痰量及性状、肺部啰音、血 WBC、CRP、PCT、胸部 CT 或胸部 X 线检查表现等进行 CPIS 评分, 并由两位高年资经治医生进行评价。

1.3.2 微生物学评价 观察 XDR-AB、XDR-KP 对多粘菌素 B 的敏感情况, 同时比较 G<sub>A</sub> 和 G<sub>K</sub> 的微生物清除率。连续两次痰培养目标细菌转阴判定为微生物清除。

1.3.3 不良反应评价 观察有无肝肾功能损害, 观察有无皮肤黑色素沉着以及其他不良反应。参照 KDIGO 指南定义, 以肌酐值较基础值升高 1.5 倍为急性肾损伤。以丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高 2 倍以上为急性肝功能损害。

1.4 统计分析 应用 SPSS 24.0 对所有数据进行统计处理, 正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 四格表计数资料采用 Fisher 精确检验, 列联表计数资料采用卡方检验,  $P \leq 0.05$  认为差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共入选 24 例患者, 进行 26 例次目标性抗感染治疗, 其中 2 例患者在病程的不同时期分别接受 2 次治疗。24 例患者中男性 18 例, 女性 6 例; APACHEII 评分为 (16.8 ± 3.7) 分, 年龄为 (61.5 ± 19.8) 岁。治疗时间 6~26 d, 平均为 (12.7 ± 4.9) d。26 例次抗感染治疗中 13 例次为单一鲍曼不动杆菌感染, 3 例次为单一肺炎克雷伯菌感染, 10 例次为鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯杆菌混合感染。入组时 XDR-AB、XDR-KP 均对多粘菌素 B 敏感, 对替加环素敏感、中介或耐药, 对其余抗菌药物均耐药。

2.2 临床治疗效果和微生物学效果

2.2.1 临床治疗效果 26 例次联合抗感染治疗, 19 例次治疗临床有效, 7 例次无效, 治疗有效率 73.1%。

2.2.2 微生物学结果 治疗过程中动态送检痰进行培养, 139 次痰培养 XDR-AB 或 XDR-KP 阳性, 药敏结果显示 138 次对多粘菌素 B 敏感 (MIC 0.5~1 μg/mL), 仅 1 次耐药 (MIC = 8 μg/mL), 耐药率为 0.7%; 该次耐药为 XDR-AB 肺炎患者在多粘菌素 B 联合治疗 9 d 后检测结果。

G<sub>A</sub> 和 G<sub>K</sub> 患者年龄、APACHEII 评分、CPIS 评分、多粘菌素 B 治疗剂量、疗程、联合治疗各组比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。G<sub>A</sub> 细菌清除率 (60.9%, 14/23) 高于 G<sub>K</sub> (7.7%, 1/13), 差异有统计学意义 ( $P = 0.004$ )。G<sub>A</sub> 平均清除时间为 (7.33 ± 4.74) d, 而 G<sub>K</sub> 仅 1 例肺炎克雷伯菌清除, 清除时间是 10 d。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups of patients

组别	例次	性别 (男)	年龄(岁)	APACHEII 评分	CPIS 评分	多粘菌素 B 剂量(万 U)	治疗疗程(d)	联合治疗的药物		
								碳青霉 烯类	β-内酰胺类/ 酶抑制剂	替加 环素
G <sub>A</sub>	23	16	60.86 ± 20.24	17.00 ± 3.65	9.55 ± 1.47	143.48 ± 27.40	12.64 ± 4.07	9	7	7
G <sub>K</sub>	13	9	61.69 ± 20.25	16.69 ± 2.90	9.77 ± 1.30	153.85 ± 32.03	13.00 ± 4.30	6	2	5
<i>t</i> / $\chi^2$	-	-	-0.117	0.259	-0.453	-1.026	-0.250			1.020
<i>P</i>	1.000 <sup>#</sup>		0.908	0.797	0.653	0.312	0.804			0.742*

注: # 为 Fisher 精确检验, \* 为卡方检验。

2.3 不良反应评价 26 例次治疗过程中 11 例次在使用多粘菌素 B 后新发 AKI, AKI 发病率

42.3%。因 AKI 提前终止药物治疗 1 例次, 行 CRRT 治疗 3 例次。新发 AKI 发生于用药后 3~

14 d, 平均 $(7.7 \pm 4.1)$ d, 并于 AKI 发生后 2~6 d 达损害高峰, 肾功能恢复者肾损伤的持续时间 5~35 d, 平均 $(17.0 \pm 11.9)$ d。AKI 严重度: AKI 1 期 4 例次, AKI 2 期 3 例次, AKI 3 期 4 例次; 所有存活患者(存活率 60.0%), 包括 1 例 AKI 3 期在内, 肾功能均逐步恢复至正常。24 例感染患者中 5 例患者(20.8%)发生皮肤黑色素沉着, 所有患者均未发生药物相关性肝功能损害以及其他不良反应。

### 3 讨论

自二十一世纪以来, 鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌成为威胁重症患者最主要的病原体, 并且其耐药率也呈快速增长<sup>[8-9]</sup>。此两种细菌被列入难以消灭的医院感染病原微生物“ESKAPE”之列<sup>[10]</sup>。由于新型抗生素的缺乏, 多粘菌素重新回到了临床医生的视野<sup>[11-13]</sup>, 并成为近十年来针对泛耐药革兰阴性杆菌(XDR-GNB)的最后一道防线<sup>[14]</sup>。

本研究中 26 例次泛耐药鲍曼不动杆菌和/或肺炎克雷伯菌重症肺炎均予以多粘菌素 B 为基础的联合抗感染治疗方案, 结果显示临床治疗有效率达 73.1%。Lee 等<sup>[15]</sup>发现给予产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌(CRKP)脓毒症患者以多粘菌素 B 为基础的联合治疗, 治疗成功率为 71%; 泰国一项关于多粘菌素 B 治疗 XDR-GNB 感染的研究显示, 多粘菌素 B 联合治疗的临床治疗有效率达 78.1%<sup>[16]</sup>, 本研究结果与以上结果接近, 提示以多粘菌素 B 为基础的联合治疗是 XDR-AB、XDR-KP 感染的有效治疗手段。

既往研究<sup>[17]</sup>表明, 多粘菌素 B 单药治疗不易达到有效血药浓度, 且易导致异质性耐药, 联合治疗可以预防或延缓异质性耐药发生。本研究中经联合治疗方案抗感染 6~26 d, XDR-AB、XDR-KP 对多粘菌素 B 耐药率仅为 0.7%, 提示联合治疗对维持细菌对多粘菌素 B 的敏感性具有一定作用。然而, 尽管药物敏感性良好, 临床有效治疗率较高, 但 XDR-AB 细菌清除率为 60.9%, XDR-KP 细菌清除率仅为 7.7%。主要考虑细菌清除过程极其复杂, 除需要敏感的抗菌药物治疗, 还涉及细菌自身黏附力、理化特性、机体免疫细胞吞噬拓清能力等。目前尚缺乏有关多粘菌素 B 对两种细菌清除率差异性的相关研究, 但肺炎克雷伯菌清除率低的现象需特别重视, 提示即使临床治疗有效, 但细菌仍处于定植状态, 医院感染防控不能松懈, 时刻警惕细菌由定植状

态转化为感染。

既往研究<sup>[16,18]</sup>显示, 多粘菌素 B 相关的 AKI 发病率为 24.7%~54.9%; 发生 AKI 距离开始用药时间为 $(10.68 \pm 9.93)$ d, AKI 持续时间为 $(17.27 \pm 20.16)$ d。本研究发现使用多粘菌素 B 后 AKI 发病率 42.3%, 最早发生在用药后第 3 天, 平均时间为 $(7.7 \pm 4.1)$ d, 肾功能恢复者 AKI 持续时间为 $(17.0 \pm 11.9)$ d。本研究结果表明, 多粘菌素 B 所致的 AKI 发生率高, 且发生时间较早, 持续时间较长, 临床医生在用药后应动态监测肾功能。

Gomes 等<sup>[19]</sup>对多粘菌素 B 治疗后存活时间 >30 d 的患者进行 1 年随访, 结果发现 33% 的 AKI 者肾功能可以恢复正常; 同时研究<sup>[18]</sup>报道, 多粘菌素 B 相关 AKI 的肾功能恢复率 39.39%。本研究中存活者肾功能均逐步恢复至正常, 恢复率(60.0%)高于上述研究结果。推测原因可能与本研究入组均为危重症患者, 治疗过程对肾功能进行密切监测, 部分患者处于 AKI 早期时即被发现, 并尽量避免使用其他肾损伤药物有关。综合以上结果, 可以推测多粘菌素 B 所致 AKI 一般为可逆性, 且可能与预后相关。因此, 在减少或避免肾功能损害的同时, 积极控制感染改善患者预后, 肾功能可能更好地恢复。

本研究存在以下不足: (1) 样本量相对偏小; (2) 研究未设立其他抗感染方案作为对照组进行临床效果和微生物学效果的比较; (3) 未能对不同细菌组给予不同联合治疗方案进行临床效果和微生物学效果的亚组分析, 上述不足将有待于后期进行深入的临床研究。

综上所述, 本研究通过观察 XDR-AB、XDR-KP 重症肺炎给予以多粘菌素 B 为基础的联合治疗, 发现该治疗方案临床有效率高, MDRO 对多粘菌素 B 的敏感性良好, 但细菌清除率相对较低, 需警惕细菌由定植转化为感染; 多粘菌素 B 的不良反应主要为肾毒性, 但对于感染得到控制的存活者, 肾损伤一般为可逆性, 使用期间应当加强对肾功能的监测, 避免同时使用其他肾损伤药物。本研究为以多粘菌素 B 为基础的联合治疗提供了宝贵的临床经验, 为 XDR-AB、XDR-KP 重症肺炎患者选择合理的抗菌药物治疗提供了临床支持依据。

### [参考文献]

[1] Karam G, Chastre J, Wilcox MH, et al. Antibiotic strategies

- in the era of multidrug resistance[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 136.
- [2] Li YJ, Pan CZ, Fang CQ, et al. Pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 371.
- [3] Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, et al. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(2): 49.
- [4] Wang Z, Qin RR, Huang L, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(1): 56–62.
- [5] Liu B, Yi H, Fang J, et al. Antimicrobial resistance and risk factors for mortality of pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* among diabetics: a retrospective study conducted in Shanghai, China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1089–1098.
- [6] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76–85.
- [7] 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): 82–92.
- [8] Sanchez GV, Master RN, Clark RB, et al. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998–2010[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(1): 133–136.
- [9] Hoffmann MS, Eber MR, Laxminarayan R. Increasing resistance of *Acinetobacter* species to imipenem in United States hospitals, 1999–2006 [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(2): 196–197.
- [10] Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE[J]. J Infect Dis, 2008, 197(8): 1079–1081.
- [11] 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.
- [12] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [J]. JAMA, 2009, 302(21): 2323–2329.
- [13] Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(10): 1298–1304.
- [14] 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.
- [15] Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2012, 11: 32–41.
- [16] Ngamprasertchai T, Boonyasiri A, Charoenpong L, et al. Effectiveness and safety of polymyxin B for the treatment of infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacteria in Thailand[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1219–1224.
- [17] Bergen PJ, Bulman ZP, Saju S, et al. Polymyxin combinations: pharmacokinetics and pharmacodynamics for rationale use[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(1): 34–42.
- [18] Quintanilha JCF, Duarte NDC, Lloret GR, et al. Colistin and polymyxin B for treatment of nosocomial infections in intensive care unit patients: pharmacoeconomic analysis[J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(1): 74–80.
- [19] 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.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)

**本文引用格式:**王妍,郭晓芳,陈显成,等.多粘菌素 B 为基础联合治疗泛耐药菌重症肺炎的临床观察[J].中国感染控制杂志,2020,19(11):976–980. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20205855.

**Cite this article as:** WANG Yan, GUO Xiao-fang, CHEN Xian-cheng, et al. Clinical observation on polymyxin B-based combination therapy for severe pneumonia caused by extensively drug-resistant bacteria[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(11): 976–980. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205855.