

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252272

· 论著 ·

连续性肾脏替代治疗对多黏菌素 B 药代动力学的影响:系统评价

谭钰涵¹,周艳艳²,王清^{1,3},李昕^{4,5},徐萍^{1,3,5}

(1. 中南大学湘雅二医院药学部,湖南 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅二医院重症医学科,湖南 长沙 410011; 3. 中南大学临床药学研究所,湖南 长沙 410011; 4. 长沙市第三医院药学部,湖南 长沙 410015; 5. 长沙市第三医院抗耐药微生物药物湖南省重点实验室,湖南 长沙 410015)

[摘要] 目的 系统评价连续性肾脏替代治疗(CRRT)对多黏菌素 B 药代动力学的影响,并探讨其可能的影响因素。方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、维普数据库、中国知网、中国生物医学文献服务系统和万方数据库,研究对象为接受 CRRT 治疗并使用多黏菌素 B 的患者,纳入观察性研究、病例报告和评论。结局指标包括血药浓度监测结果、药代动力学参数和 CRRT 参数。检索时间为各数据库建立至 2025 年 1 月。使用 ClinPK 工具评价文献质量。2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取和质量评价。**结果** 最终纳入 12 篇文献,包括 1 篇评述,3 篇病例报告和 8 篓观察性研究。5 项研究显示 CRRT 期间的清除率($1.3 \sim 6.66 \text{ L/h}$)高于非 CRRT 期($0.5 \sim 3.9 \text{ L/h}$)。5 项研究报道 CRRT 期间的稳态时 24 h 药物浓度 - 时间曲线下面积($\text{AUC}_{ss, 24h}$)($21.58 \sim 75.1 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$)低于非 CRRT 期($60.6 \sim 118 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$)。2 项研究在超滤液或透析液中检测出药物,体外药物回收率为 5.62%~24.0%。2 项研究报告药物浓度在流经血液滤器后降低。**结论** CRRT 期间,多黏菌素 B 表现出较高的清除率和较低的血药浓度,部分患者 $\text{AUC}_{ss, 24h}$ 低于治疗靶值。CRRT 期间出现这一变化的机制尚不明确,治疗模式与滤器类型可能是潜在影响因素,有待进一步研究以促进精准抗感染治疗。

[关键词] 多黏菌素 B; 连续性肾脏替代治疗; 药代动力学; 血药浓度监测**[中图分类号]** R969

Impact of continuous renal replacement therapy on the pharmacokinetics of polymyxin B: a systematic review

TAN Yuhuan¹, ZHOU Yanyan², WANG Qing^{1,3}, LI Xin^{4,5}, XU Ping^{1,3,5} (1. Department of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 2. Department of Critical Care Medicine, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 3. Institute of Clinical Pharmacy, Central South University, Changsha 410011, China; 4. Department of Pharmacy, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China; 5. Hunan Provincial Key Laboratory of Anti-resistance Microbial Agents, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the impact of continuous renal replacement therapy (CRRT) on the pharmacokinetics of polymyxin B, explore its possible impacting factors. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, VIP database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), SinoMed, and Wanfang data were retrieved. The study subjects were patients receiving CRRT and polymyxin B. Observational studies, case reports, and reviews were included. The outcome indicators included therapeutic drug monitoring results, pharmacokinetic parameters, and CRRT parameters. The retrieval time was from the inception of each data-

[收稿日期] 2025-03-19

[基金项目] 抗耐药微生物药物湖南省重点实验室资助(2023TP1013)

[作者简介] 谭钰涵(2000-),女(汉族),湖南省长沙市人,硕士研究生在读,主要从事个体化抗感染治疗的相关研究。

[通信作者] 徐萍 E-mail: xuping1109@csu.edu.cn

base to January 2025. The quality of literatures was evaluated with ClinPK tool. Two researchers independently conducted literature screening, data extraction, and quality evaluation. **Results** A total of 12 literatures were ultimately included in analysis, including 1 review, 3 case reports, and 8 observational studies. Five studies showed that the clearance rate during CRRT period (1.3–6.66 L/h) was higher than that during non-CRRT period (0.5–3.9 L/h). Five studies reported that the area under the steady-state 24-hour drug concentration-time curve ($AUC_{ss,24h}$) during CRRT period (21.58–75.1 mg·h/L) was lower than that during non-CRRT period (60.6–118 mg·h/L). Two studies detected drugs in ultrafiltrate or dialysate, with *in vitro* drug recovery rates ranging from 5.62% to 24.0%. Two studies reported a decrease in drug concentration after passing through a blood filter.

Conclusion During CRRT period, polymyxin B presents higher clearance rate and lower blood drug concentration, and some patients have lower $AUC_{ss,24h}$ than the therapeutic target. The mechanism of this change during CRRT is not yet clear, the therapy mode and filter type may be potential impacting factors, further research are needed to promote precise anti-infective treatment.

[Key words] polymyxin B; continuous renal replacement therapy; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

脓毒症是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)最常见的病因之一,>50%的重症监护病房(ICU)患者发生AKI^[1-2],病死率显著增加^[3]。此类患者通常需接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),并尽早使用适当的抗菌药物^[4-5]。CRRT会影响抗菌药物的药代动力学特征,给药方案需及时调整^[6]。当前全球耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌(carbapenem-resistant Gram-negative bacillus, CRGNB)耐药形势严峻^[7],多黏菌素B作为抗CRGNB感染的“最后一线”药物^[8],其精准用药面临挑战:多黏菌素B治疗窗口狭窄^[9],药物浓度过高会增加肾毒性发生风险^[10],而浓度不足则导致不理想的临床结局^[11-12]。因此,维持CRRT患者体内多黏菌素B浓度于目标范围内至关重要。

尽管2019年《多黏菌素最佳使用国际共识指南》^[13]和2024年中国《连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识》^[14]均建议无需调整CRRT患者的多黏菌素B剂量,但临床实践中CRRT患者多黏菌素B浓度达标情况存在显著差异。目前,CRRT对多黏菌素B药代动力学的影响尚未阐明,其潜在的影响因素仍不明确。

本研究旨在通过系统评价CRRT对多黏菌素B药代动力学的影响,分析血药浓度达标情况及可能的影响因素,为CRRT患者多黏菌素B的精准用药提供理论依据。

1 方法

本系统评价方案已在国际前瞻性系统评价注册库(PROSPERO)注册(CRD42024627655)。

1.1 文献检索 对美国国立医学图书馆PubMed数据库、荷兰医学文摘Embase、考克兰图书馆(Cochrane Library)、科学网(Web of Science)、维普数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)和万方数据库中的文献进行系统检索。检索策略基于主题词及其自由词构建。英文主题词为polymyxin B和continuous renal replacement therapy,中文主题词为多黏菌素B和连续性肾脏替代治疗。检索时间为各数据库建立至2025年1月,语言为中文、英文。

1.2 纳入与排除标准 纳入满足以下要求的文献:(1)患者为多黏菌素B静脉用药的成年及儿童;(2)患者在血药浓度监测时接受CRRT治疗;(3)报告主要结局指标,包括血药浓度监测结果和药代动力学参数[清除率(clearance, CL)、稳态时24 h药物浓度-时间曲线下面积($AUC_{ss,24h}$)等];报告次要结局指标,如治疗模式、滤器类型、液体流速等CRRT参数;(4)研究类型为观察性研究、病例报告和评论。排除标准:(1)文献类型为综述、荟萃分析;(2)对群体药代动力学(PPK)模型进行再评价与验证;(3)患者同时进行CRRT和体外膜肺氧合(ECMO)治疗;(4)无法获取全文。

1.3 数据提取 2人独立审查文献并提取数据。记录文献基本信息;提取药代动力学参数和血药浓度监测结果,分别记录CRRT时期与非CRRT时期的数据;记录CRRT参数。此外,如果文献报告了CRRT循环通路不同部位的采样结果,则一并记录在内。

1.4 文献筛选与质量评价 根据指南^[15]中《系统综述和荟萃分析优先报告的条目》(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-an-

yses, PRISMA) 进行文献筛选。依据 Kanji 等^[16] 开发的临床药代动力学报告指南, 使用包含 24 个条目的 ClinPK 清单工具评估文献的完整性和透明性。

1.5 多黏菌素 B 血药浓度达标评价 《多黏菌素最佳使用国际共识指南》^[13] 建议多黏菌素 B 的 $AUC_{ss, 24h}$ 达到 $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。因此, 对于 $AUC_{ss, 24h} < 50 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 的患者评价为血药浓度未达标, $AUC_{ss, 24h} \geqslant 50 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 的患者评价为血药浓度达标。

2 结果

2.1 文献筛选 最初检索了 953 篇文章, 删除 141 篇重复文献。经阅读标题、摘要和全文, 最终纳入 12 篇文献, 包括 2 篇中文文献, 10 篇英文文献。文献筛选过程见图 1。

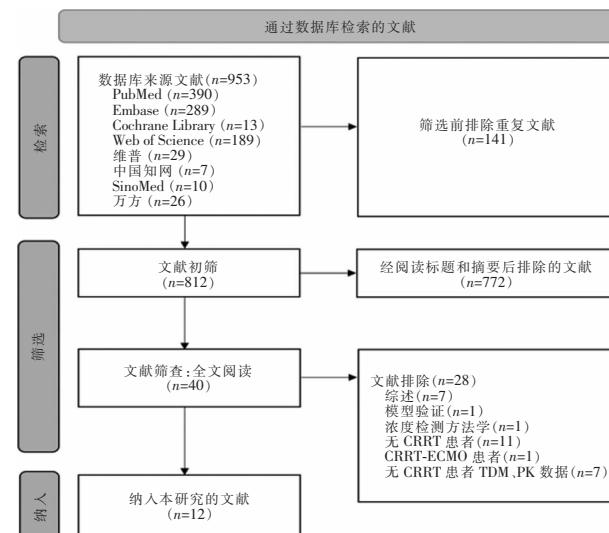


图 1 CRRT 对多黏菌素 B 药代动力学影响系统评价的文献筛选流程

Figure 1 Screening process of literatures of systematic review on impact of CRRT on the pharmacokinetics of polymyxin B

2.2 文献质量评价 本研究纳入的文献在研究背景、研究药物、患者特征、给药特征及局限性讨论等方面的信息报告均较为完整(83.3%, 10 篇)。合并用药和患者体重的报告率较低, 仅为 25.0%(3 篇)。

纳入文献的主要数据缺陷在于 CRRT 参数报告不完整, 仅 41.7%(5 篇)的文献同时提供了 CRRT 患者的治疗模式、滤器类型和液体流速等关键参数。

2.3 文献基本信息与患者特征 纳入文献发表年份为 2004—2025 年。研究机构主要来自美国、巴西、中国、俄罗斯和新加坡。共纳入 492 例患者, 其中 3 例为未成年患者, 包括 2 例 7 岁儿童^[17] 和 1 例青少年^[18]。有 2 项前瞻性研究, 其中 1 项为前瞻性、国际性、多中心研究^[19], 1 项为单中心(中国)研究^[20]。12 篇文献中, 有 1 篇评论^[18]、3 篇病例报告^[17, 21-22] 和 8 篇观察性研究^[19-20, 23-28], 主要研究内容包括血药浓度监测(TDM)、药代动力学分析和 PPK 模型构建等。见表 1。

2.4 CRRT 患者特点 仅 5 项研究^[17-18, 21-22, 24] 纳入人群均为 CRRT 患者, 其余研究^[19-20, 23, 25-28] 则同时包含 CRRT 和非 CRRT 患者。9 项研究^[17, 19-20, 23-28] 比较了是/非 CRRT 状态下患者的血药浓度及药代动力学参数特点, 其中 2 项研究^[17, 24] 采用患者自身前后对照设计, 其他均为 CRRT 患者与非 CRRT 患者的组间比较(文献 24 也包括 CRRT 组与非 CRRT 组比较)。

关于 CRRT 参数特点, 除 1 项研究^[20] 未报告治疗模式, 其他研究中的主要治疗模式有连续静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)、连续静脉-静脉血液透析(continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) 和连续静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)。5 项研究报告了滤器型号, 其中 3 项研究使用 AN69 系列滤器(M60^[17]、M100^[18]、M150^[24]), 1 项使用 AV1000S 滤器^[26], 1 项使用 HI PS 18 滤器^[21]。见表 2。

2.5 药代动力学特点

2.5.1 CL 7 项研究报道了 CL, 其中 6 项进行了是/非 CRRT 状态下 CL 的比较, 见图 2。5 项研究均发现 CRRT 期间的 CL 高于非 CRRT 期, 仅 Surovoy 等^[26] 的研究中 CVVHD 患者的 CL [(2 ± 0.23) L/h] 与肾功能受损患者 [(2.1 ± 0.1) L/h] 接近, 且低于肾功能保留患者 [(3.9 ± 0.4) L/h], 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

表 1 CRRT 对多黏菌素 B 药代动力学影响系统评价的文献基本信息与患者特征

Table 1 Basic information of literatures of systematic review on impact of CRRT on the pharmacokinetics of polymyxin B and characteristics of patients

序号	文献来源	年份	国家	研究类型	研究内容	患者特点	例数
1	Sarria 等 ^[22]	2004	美国	病例报告	TDM	鲍曼不动杆菌感染	1
2	Sandri 等 ^[21]	2013	巴西	病例报告	PK 分析	CVVHD	2
3	Baird ^[18]	2014	美国	评论	PK 分析	青少年白血病	1
4	张雨昇等 ^[23]	2021	中国	观察性研究	TDM, 疗效与安全性评价	重症感染	30
5	Xu 等 ^[17]	2022	中国	病例报告	PK 分析	急性肾损伤危重症患儿	2
6	Wang 等 ^[24]	2022	中国	观察性研究	PPK 分析	CVVH	53
7	Luo 等 ^[25]	2022	中国	观察性研究	PPK 分析	有或无 CRRT 危重症患者	63
8	Surovoy 等 ^[26]	2023	俄罗斯	观察性研究	PPK 分析	不同程度肾功能的脓毒症患者	37
9	Pi 等 ^[27]	2023	中国	观察性研究	PPK 分析, 有限采样策略	危重症患者	30
10	Hanafin 等 ^[19]	2023	美国、新加坡、巴西	前瞻性、观察性研究	PPK 分析	住院患者	142
11	Wang 等 ^[28]	2024	中国	观察性研究	TDM, 疗效分析	肺部感染	35
12	周思敏等 ^[20]	2025	中国	前瞻性、观察性研究	药物暴露影响因素及疗效分析	MDR-GNB 感染	96

注: PK 为药代动力学; MDR-GNB 为多重耐药革兰阴性菌。

表 2 是/非 CRRT 时期患者 TDM 及药代动力学参数结果

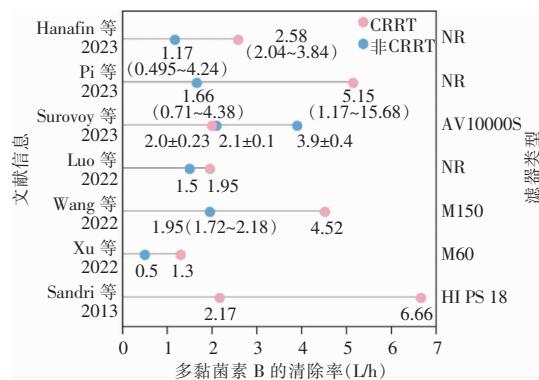
Table 2 Therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic parameters results in patients during CRRT and non-CRRT periods

序号	文献来源	CRRT 例数/ 总例数	TDM 及药代动力学参数结果		对照类型	CRRT 参数	
			CRRT	非 CRRT		治疗模式	滤器类型
1	Sarria 等 ^[22]	1/1	用药第 13~17 天每日浓度为 6.25~ 50 μg/mL	NR	无对照	CVVHD	NR
2	Sandri 等 ^[21]	2/2	患者 1: CL = 2.17 L/h; AUC _{ss, 24h} = 69.2 mg · h/L; C _{max} = 8.62 mg/L; V _d = 0.5 L/kg, BRPP = 74.1% 患者 2: CL = 6.66 L/h; AUC _{ss, 24h} = 75.1 mg · h/L; C _{max} = 4.38 mg/L; V _d = 0.34 L/kg, BRPP = 48.8%	NR	无对照	CVVHD	B Braun-Diacap® α Polysulfone HI PS 18 滤器
3	Baird ^[18]	1/1	C _{min} = 1.233 μg/L	NR	无对照	CVVH	M100 滤器
4	张雨昇等 ^[23]	8/30	C _{min} = (0.983 ± 0.872) mg/L; C _{1/2t} = (2.141 ± 1.116) mg/L; C _{max} = (4.644 ± 1.597) mg/L	C _{min} = (2.333 ± 0.967) mg/L; C _{1/2t} = (3.502 ± 1.191) mg/L; C _{max} = (7.252 ± 2.272) mg/L	CRRT 组与非 CRRT 组比较(P < 0.01)	CVVH	NR
5	Xu 等 ^[17]	2/2	患者 1: CL = 1.3 L/h; AUC _{ss, 24h} = 54.2 mg · h/L; C _{max} = 4.79 mg/L; C _{min} = 0.41 mg/L; t _{1/2} = 4.2 h 患者 2: AUC _{ss, 24h} = 30.2 mg · h/L; C _{max} = 3.19 mg/L; C _{min} = 0.26 mg/L	患者 1: CL = 0.5 L/h; AUC _{ss, 24h} = 98.8 mg · h/L; C _{max} = 7.67 mg/L; C _{min} = 2.21 mg/L; t _{1/2} = 7.1 h 患者 2: AUC _{ss, 24h} = 60.6 mg · h/L; C _{max} = 5.24 mg/L; C _{min} = 1.82 mg/L	自身前后对照	CVVHDF	M60 滤器
6	Wang 等 ^[24]	53/53	CL = 4.52 L/h; AUC _{ss, 24h} = (27.94 ± 10.92) mg · h/L	CL = 1.95 L/h; AUC _{ss, 24h} = (77.89 ± 35.66) mg · h/L	CRRT 组与非 CRRT 组 比较 AUC _{ss, 24h} (P < 0.05), 同时包含部分 患者自身前后对照 (CRRT 组 53 人中有 27 人采集非 CRRT 时期血药浓度数据)	CVVH	M150 滤器
7	Luo 等 ^[25]	15/63	CL = 1.95 L/h	CL = 1.5 L/h	CRRT 组与非 CRRT 组比较	CVVH	NR

续表 2 (Table 2, Continued)

序号	文献来源	CRRT 例数/ 总例数	TDM 及药代动力学参数结果		对照类型	CRRT 参数	
			CRRT	非 CRRT		治疗模式	滤器类型
8	Surovoy 等 ^[26]	11/37	CL = (2 ± 0.23) L/h, 范围为 1~3.6 L/h; AUC _{ss, 24h} = (110.6 ± 10.3) mg · h/L, 范 围为 63.9~196.1 mg · h/L	肾功能保留患者 CL = (3.9 ± 0.4) L/h, 范围为 2~6.9 L/h; AUC _{ss, 24h} = (67.3 ± 9.8) mg · h/L, 范围为 31.6~142.5 mg · h/L; 肾功能受损患者 CL = (2.1 ± 0.1) L/h, 范围为 1.6~3.4 L/h; AUC _{ss, 24h} = (87 ± 5.8) mg · h/L, 范 围为 59.6~130 mg · h/L	CRRT 组与不同肾功 能组的非 CRRT 组比 较	CVVHD	AV1000S 滤器
9	Pi 等 ^[27]	20/30	CL = 5.15, 范围为 1.17~15.68 L/h; CRRT: AUC _{ss, 24h} = 21.58 mg · h/L; CV- VHD: AUC _{ss, 24h} = 20.20 mg · h/L; CV- VH: AUC _{ss, 24h} = 23.34 mg · h/L	CL = 1.66 L/h, 范围为 0.71~4.38 L/h; AUC _{ss, 24h} = 84.22 mg · h/L	CL, AUC _{ss, 24h} ; CRRT 组与非 CRRT 组比较 (P < 0.001) AUC _{ss, 24h} ; CVVH 组 与 CVVHDF 组比较 (P = 0.623)	CVVHD, CVVHDF, CVVHDF, CVVHDF 组与非 CRRT 组比较 (P < 0.001)	NR
10	Hanafin 等 ^[19]	24/142	CVVHDF: CL = 2.58 L/h, 范围为 2.04~ 3.84 L/h; t _{1/2} = 6.92 h, 范围为 5.70~ 24.8 h; RRT: AUC _{ss, 24h} = (75.1 ± 45.6) mg · h/L, 范围为 29.2~198 mg · h/L	CVVHDF: CL = 1.17 L/h, 范围为 0.495~4.24 L/h; t _{1/2} = 13.6 h, 范围 为 5.54~32.1 h; RRT: AUC _{ss, 24h} = (118 ± 56.8) mg · h/L, 范围为 19.5~ 321 mg · h/L	RRT 组与非 RRT 组 比较	CVVHD, CVVHDF, 血液透析, SLEDD	NR
11	Wang 等 ^[28]	7/35	C _{min} = (0.99 ± 0.23) mg/L; C _{1/2t} = (2.16 ± 0.45) mg/L; C _{max} = (4.85 ± 1.02) mg/L	C _{min} = (2.36 ± 0.85) mg/L; C _{1/2t} = (3.52 ± 1.02) mg/L; C _{max} = (7.26 ± 1.46) mg/L	CRRT 组与非 CRRT 组比较 (P < 0.001)	CVVH	NR
12	周思敏等 ^[20]	38/96	AUC _{ss, 24h} = 64.66(40.62, 89.64) mg · h/L	AUC _{ss, 24h} = 83.86(62.44, 101.51) mg · h/L	CRRT 组与非 CRRT 组比较 (P = 0.002)	NR	NR

注: NR 为未报告; C_{max} 为峰浓度; V_d 为分布容积; BRPP 为血浆蛋白结合率; C_{min} 为谷浓度; C_{1/2t} 为中浓度; t_{1/2} 为半衰期; SLEDD 为持续低效每日透析; RRT 为肾脏替代治疗。



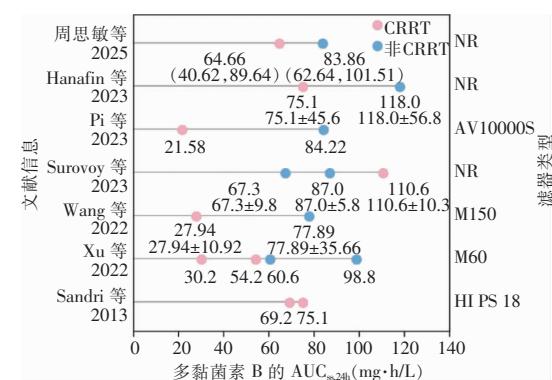
注: NR 为未报告滤器类型。

图 2 不同研究中是/非 CRRT 时期多黏菌素 B CL 比较及滤器类型分析

Figure 2 Comparison of polymyxin B clearance and analysis of filter types during CRRT and non-CRRT periods in different studies

2.5.2 AUC_{ss,24h} CRRT 期间患者多黏菌素 B 浓度达标情况存在差异, 可视化结果见图 3。4 项研究^[19~21, 26]中患者体内浓度达标, 2 项研究^[24, 27]未达标。在对儿童的病例报告中, 1 例患儿浓度达标, 另 1 例未达标^[17]。此外, 无论 CRRT 期间药物浓度

是否达标, 有 5 项研究^[17, 19~20, 24, 27]均发现患者在 CRRT 期间的 AUC_{ss, 24h} 低于非 CRRT 期, 仅 1 项研究^[26]中 CRRT 患者的 AUC_{ss, 24h} 水平高于非 CRRT 患者。



注: NR 为未报告滤器类型。

图 3 不同研究中是/非 CRRT 时期多黏菌素 B 的 AUC_{ss, 24h} 比较及滤器类型分析

Figure 3 Comparison of polymyxin B AUC_{ss, 24h} and analysis of filter types during CRRT and non-CRRT periods in different studies

2.6 治疗药物监测 2 项研究^[23,28]报告患者 TDM 结果,包括谷浓度、中浓度和峰浓度数据。结果显示,CRRT 患者的三点血药浓度均低于非 CRRT 患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 2。

2.7 体外循环通路采样 5 项研究采集了 CRRT 循环通路不同部位的标本。Baird^[18] 和 Xu 等^[17] 测定滤器前、后两个部位的血标本,发现药物浓度在流经滤器后明显下降,认为滤器吸附可能是 CRRT 清

除药物的主要机制。此外,3 项研究测定了 CV-VHD 模式下透析液中药物浓度:Sarria 等^[22]未发现可检测的药物浓度水平;Sandri 等^[21]报告 12 h 内透析液中的药物回收率分别为 12.2%、5.62%,Surovoy 等^[26]报告 12 h 内药物回收率为 18%~24%。另外,Baird^[18]未在 CVVH 患者的超滤液中检测出药物。见表 3。

表 3 CRRT 循环通路采样检测结果

Table 3 Detection results of CRRT bypass pipeline sampling

序号	文献来源	CRRT 循环通路采样部位及结果			结论
		滤器前	滤器后	透析液/超滤液	
1	Sarria 等 ^[22]	NR	NR	用药第 13~17 天每日检测透析液中的浓度,未发现可检测水平	药物可能无法通过 CVVHD 清除
2	Sandri 等 ^[21]	NR	NR	在 12 h 给药间隔内,每小时收集一次透析液	12 h 给药间隔内,2 例患者 CVVHD 透析液中分别有 12.2%、5.62% 多黏菌素 B 未经改变后被回收
3	Baird ^[18]	谷浓度(血标本) $C_{min} = 123.3 \text{ ng/mL}$	谷浓度(血标本) $C_{min} = 117.2 \text{ ng/mL}$	超滤液谷浓度 $C_{min} = 0 \text{ ng/mL}$	CRRT 完全通过血液滤器吸附清除药物
4	Xu 等 ^[17]	输注结束后 0.5 h(血标本) 患者 1 C = 3.31 mg/L 患者 2 C = 3.19 mg/L	输注结束后 0.5 h(血标本) 患者 1 C = 0.23 mg/L 患者 2 C = 0.43 mg/L	NR	患者 1 和 2 在 CVVHDF 模式下,分别清除了 93.1%、86.6% 的药物
5	Surovoy 等 ^[26]	NR	NR	收集 4 例患者 12 h 内的透析液,药物总量为 27 (22.9~34.6) mg	12 h 内透析液中多黏菌素 B 的平均回收率为 22%(18%~24%)

注:NR 为未报告,C 表示浓度, C_{min} 表示谷浓度。

3 讨论

多黏菌素 B 的个体化给药方案优化是临床实践中的重要挑战。然而,目前关于 CRRT 患者多黏菌素 B 药代动力学特征的研究仍不充分,主要体现在以下方面:首先,研究设计以回顾性研究为主,前瞻性、多中心研究较少;其次,研究内容侧重于 PPK 模型的构建及总体疗效与安全性评估,而对 CRRT 患者血药浓度是否达标这一问题的分析较为欠缺;再次,多数研究仅将 CRRT 患者作为研究对象的一部分,而非专门针对 CRRT 患者开展独立研究,导致 CRRT 患者的多黏菌素 B 药代动力学参数及 CRRT 特征的报道仍显不足。

关于 CRRT 是否会影响多黏菌素 B 的药代动力学,现有研究尚存争议。尽管国内外指南均认为

CRRT 对多黏菌素 B 的清除有限,无需调整药物剂量,但本文中 5 项研究^[17, 19, 24~25, 27]均显示 CRRT 期间多黏菌素 B CL 明显高于非 CRRT 期间;同时,7 项研究^[17, 19~20, 23~24, 27~28]发现,无论是 $AUC_{ss, 24h}$ 还是单点浓度,其 CRRT 期间的数值均低于非 CRRT 期间。这些结果提示,CRRT 会增加多黏菌素 B 的 CL,降低药物在体内浓度,因此,CRRT 患者的多黏菌素 B 剂量需要个体化调整。

目前,CRRT 影响多黏菌素 B 药代动力学的具体因素尚未明确。CRRT 技术复杂,其治疗模式、滤器特点、液体流速等因素均可能影响抗菌药物的药代动力学^[29~31]。体外循环通路采样结果为探究可能的影响因素提供了方向。Sandri 等^[21] 和 Surovoy 等^[26] 在透析液中检测出药物,提示 CVVHD 这一治疗模式可能清除多黏菌素 B。多黏菌素 B 的分子量约 1 200 Da, CVVH、CVVHD 和 CVVHDF 三种模式

理论上均可通过对流和弥散作用清除多黏菌素 B。董思瑶等^[32]也指出,治疗模式可能影响多黏菌素 B 的体外清除。此外,Pi 等^[27]结果显示,CVVHDF 与 CVVH 患者的 AUC_{ss, 24h} 差异无统计学意义,提示不同治疗模式对药物的清除作用相当。值得注意的是,Baird^[18]未在 CVVH 患者的超滤液中检测出多黏菌素 B,这可能与采样时间处于谷浓度阶段有关。Sarria 等^[22]未在 CVVHD 患者的透析液中检出药物,但该研究未明确采样时间,并采用肉汤稀释法检测多黏菌素 B 浓度,而非目前专家共识推荐的液相色谱串联质谱法^[9]。因此,对该结果的解释需谨慎。当前尚缺乏 CVVHDF 模式下药物体外回收率的研究,需进一步探索,以明确不同治疗模式对多黏菌素 B 药代动力学的影响。

血液滤器对物质的吸附作用同样不容忽视。Baird^[18]和 Xu 等^[17]研究发现,药物浓度在通过滤器后显著降低,提示滤器吸附是 CRRT 清除药物的另一可能因素。临床常用滤器在膜材特性上存在显著差异,以甲基丙烯磺酸钠-丙烯腈共聚物(acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate copolymer, AN)为基底膜的 AN69 系列膜材具有显著的吸附特性,物质清除能力明显提升^[33];而由于膜材的不对称性和疏水性,聚砜膜、聚醚砜膜等膜材对物质的吸附能力有限^[34-35]。滤器膜材的吸附特征可能是导致现有研究结果存在异质性的关键原因。在 Xu 等^[17]和 Wang 等^[24]的研究中,患者使用具有吸附性的 AN69 膜滤(M60、M150),并出现 AUC_{ss, 24h} < 50 mg · h/L 的情况,且 CRRT 期间 AUC_{ss, 24h} 低于非 CRRT 时期;而在 Sandri 等^[21]和 Surovoy 等^[26]的研究中,患者使用的是吸附性较弱的聚砜膜滤器(HI PS18、AV 1000S),其 AUC_{ss, 24h} 均 > 50 mg · h/L。然而,正如本文质量评价结果所示,现有研究对 CRRT 特征的记录有限,这限制了进一步分析。未来研究需详细记录滤器类型,并通过体外模拟试验,探讨不同膜材滤器对多黏菌素 B 的吸附特征与机制。

综上所述,与非 CRRT 患者相比,CRRT 患者的多黏菌素 B CL 增高,体内浓度降低,药物剂量需个体化调整。CRRT 的治疗模式与滤器类型可能是影响多黏菌素 B 药代动力学的关键因素。亟需开展多中心前瞻性临床研究,系统分析 CRRT 参数对多黏菌素 B 药代动力学的影响,以推动精准抗感染治疗的临床实践。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(8): 1411–1423.
- [2] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6): 816–828.
- [3] White KC, Serpa-Neto A, Hurford R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(9): 1079–1089.
- [4] Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(5): 871–881.
- [5] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364: k4891.
- [6] Li L, Li X, Xia YZ, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 786.
- [7] World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance[EB/OL]. (2024-05-17)[2025-01-17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- [8] Nang SC, Azad MAK, Velkov T, et al. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(2): 679–728.
- [9] Liu XF, Huang CR, Bergen PJ, et al. Chinese consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of polymyxin B, endorsed by the Infection and Chemotherapy Committee of the Shanghai Medical Association and the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(2): 130–142.
- [10] 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.
- Infectious Diseases Society of China, Chinese Thoracic Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, et al. Multi-disciplinary expert consensus on the optimal clinical use of the polymyxins in China[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 44(4): 292–310.
- [11] 赵双平, 闫莉婷, 王池香, 等. 以多黏菌素 B 为基础联合治疗

- ICU 泛耐药革兰阴性菌感染脓毒症的临床分析[J]. 中华危重症急救医学, 2020, 32(2): 150–154.
- Zhao SP, Yan LT, Wang CX, et al. Clinical analysis of sepsis with extensively drug resistant Gram-negative bacteria in intensive care unit treated with polymyxin B-based combination therapy[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2020, 32(2): 150–154.
- [12] Rigatto MH, Falci DR, Lopes NT, et al. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(2): 146–150.
- [13] Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-Infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1): 10–39.
- [14] 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组, 中国药学会医院药学专业委员会, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识(2024年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(2): 158–174.
Expert group of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy, Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee, Infectious Diseases Society of China. Expert consensus on antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy (2024) [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2024, 40(2): 158–174.
- [15] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. BMJ, 2021, 372: n71.
- [16] Kanji S, Hayes M, Ling A, et al. Reporting guidelines for clinical pharmacokinetic studies: the ClinPK statement [J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(7): 783–795.
- [17] Xu CF, Liu XF, Cui Y, et al. Case report: therapeutic drug monitoring of polymyxin B during continuous renal replacement therapy in two pediatric patients: do not underestimate extracorporeal clearance [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 822981.
- [18] Baird JS. Polymyxin B and haemofiltration in an adolescent with leukaemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(5): 1434.
- [19] Hanafin PO, Kwa A, Zavascki AP, et al. A population pharmacokinetic model of polymyxin B based on prospective clinical data to inform dosing in hospitalized patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2023, 29(9): 1174–1181.
- [20] 周思敏, 罗雪梅, 葛卫红. 多重耐药革兰阴性菌感染患者多黏菌素 B 暴露量影响因素及 PK/PD 参数与疗效相关性[J]. 医药导报, 2025, 44(3): 428–434.
- Zhou SM, Luo XM, Ge WH. Influencing factors of polymyxin B exposure and the correlation between PK/PD index and efficacy in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Herald of Medicine, 2025, 44(3): 428–434.
- [21] Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Pharmacokinetics of polymyxin B in patients on continuous venovenous haemodialysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(3): 674–677.
- [22] Sarria JC, Angulo-Pernett F, Kimbrough RC, et al. Use of intravenous polymyxin B during continuous venovenous hemodialysis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004, 23(4): 340–341.
- [23] 张雨昇, 罗雪梅, 成晓亮, 等. CRRT 对重症感染患者多黏菌素 B 血药浓度、疗效及安全性的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(22): 2342–2347.
Zhang YS, Luo XM, Cheng XL, et al. Influence of continuous renal replacement therapy on blood concentration, efficacy and safety of polymyxin B in patients with severe infection [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(22): 2342–2347.
- [24] Wang PL, Xing H, Zhang F, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 60(1): 106599.
- [25] Luo XM, Zhang YS, Liang P, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B and dosage strategy in critically ill patients with/without continuous renal replacement therapy[J]. Eur J Pharm Sci, 2022, 175: 106214.
- [26] Surovoy YA, Burkin MA, Galvidis IA, et al. Comparative polymyxin B pharmacokinetics in critically ill patients with renal insufficiency and in continuous veno-venous hemodialysis [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(1): 79–87.
- [27] Pi MY, Cai CJ, Zuo LY, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategies of polymyxin B in critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(3): 792–801.
- [28] Wang X, Zhou MM, Wang XY, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on the clinical efficacy and pharmacokinetics of polymyxin B in the treatment of severe pulmonary infection[J]. Heliyon, 2024, 10(6): e27558.
- [29] Corona A, Cattaneo D, Latronico N. Antibiotic therapy in the critically ill with acute renal failure and renal replacement therapy: a narrative review[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(12): 1769.
- [30] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409–446.
Infectious Diseases Society of China. Expert consensus on clinical application of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic theory[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(6): 409–446.

- [31] 何建强, 丁小强. 危重患者连续性肾脏替代治疗时抗生素剂量的调整[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(2): 125–128.
- He JQ, Ding XQ. Antibiotic dosage adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2009, 21(2): 125–128.
- [32] 董思瑶, 陈姝璇, 王彦改, 等. 多黏菌素 B 在肾功能不全患者中的个体化用药研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(5): 307–311.
- Dong SY, Chen SX, Wang YG, et al. Research advances on individualized medication of polymyxin B in patients with renal insufficiency[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2024, 26(5): 307–311.
- [33] 王敏敏, 廖嵩平. AN69 膜材料在血液净化领域的前世今生[J]. 中国血液净化, 2019, 18(5): 356–358, 360.
- Wang MM, Liao SP. The past and present of AN69 membrane material in the field of blood purification[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2019, 18(5): 356–358, 360.
- [34] 刘雪燕, 刘晓君. 肾脏替代治疗滤器膜材料研究进展[J]. 中国血液净化, 2018, 17(12): 847–849.

Liu XY, Liu XJ. Research progress on membrane materials for renal replacement therapy filters[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2018, 17(12): 847–849.

- [35] Hiraiwa T, Moriyama K, Matsumoto K, et al. *In vitro* evaluation of linezolid and doripenem clearance with different hemofilters[J]. Blood Purif, 2020, 49(3): 295–301.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:谭钰涵,周艳艳,王清,等.连续性肾脏替代治疗对多黏菌素 B 药代动力学的影响:系统评价[J].中国感染控制杂志,2025,24(10):1461–1469. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20252272.

Cite this article as: TAN Yuhan, ZHOU Yanyan, WANG Qing, et al. Impact of continuous renal replacement therapy on the pharmacokinetics of polymyxin B: a systematic review[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(10): 1461–1469. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20252272.