脓毒症危重患者静脉滴注多黏菌素B的临床疗效和药动学/药效学分析

李昊[1a,2#]，左凌云[1b#]，林佳慧[1a,3]，皮孟颖[2,4]，林晓彬[1a]，陈孝[1a]，钟国平[2]，唐可京[1a,1c]，蔡常洁[1b]，陈攀[1a*]，夏延哲[1a*]
（1.中山大学附属第一医院，a.药学部，b.重症医学科，c.呼吸与危重症医学科，广东 广州 510080；2.中山大学药学院，广东 广州 510006；3.中山大学附属第一医院惠亚医院药学部，广东 惠州 516081；4.中南大学湘雅二医院药学部，湖南 长沙 410000）

摘要：目的 探究脓毒症患者静脉滴注多黏菌素B（polymyxin B，PMB）的血浆药物暴露与临床疗效的关联，并探究药动学目标。**方法** 单中心、观察性研究纳入2021年7月~2025年7月接受PMB静脉治疗的脓毒症患者。主要结局为临床治疗成功率，次要结局包括28 d全因死亡率和90 d内生存时间、细菌清除率、28 d无机械通气/无ICU/无住院天数及PMB相关急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）发生率。分析药物暴露与临床结局之间的关系，基于ROC曲线计算截断值。并对接受连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）的患者进行亚组分析。**结果** 82例脓毒症患者中临床成功率为37.8%。$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$截断值为27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}（$C_{ss,avg}$ 2.26 mg·L^{-1}），药物暴露高于该阈值与较长的90 d内生存时间有关（ETR=1.92，P=0.039）。亚组分析显示增加负荷剂量可改善CRRT患者的生存时间（ETR=1.38，P=0.015）。PMB相关AKI发生率为40.54%（15/37），AKI组的$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$显著高于非AKI组（$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$ 43.51 *vs.* 27.23 mg·h^{-1}·L^{-1}，P=0.006）。**结论** PMB浓度与脓毒症患者的临床疗效有关，维持$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$>27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}（相当于$C_{ss,avg}$ 2.26 mg·L^{-1}）可提高临床成功率，但较高的$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$是PMB相关AKI发生风险的独立危险因素。临床实践中需进行治疗药物监测以确保疗效和安全性。

关键词：脓毒症；多黏菌素B；药动学/药效学分析
中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）05-0369-07
Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.05.008

Clinical Efficacy and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis of Intravenous Polymyxin B for Critically Ill Patients with Sepsis

LI Hao[1a,2#], ZUO Lingyun[1b#], LIN Jiahui[1a,3], PI Mengying[2,4], LIN Xiaobin[1a], CHEN Xiao[1a], ZHONG Guoping[2], TANG Kejing[1a,1c], CAI Changjie[1b], CHEN Pan[1a*], XIA Yanzhe[1a*]（1.*a. Department of Pharmacy, b. Department of Critical Care Medicine, c. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510080, *China*; 2.*School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong* 510006, *China*; 3.*Department of Pharmacy, Hui Ya Hospital of The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Huizhou, Guangdong* 516081, *China*; 4.*Department of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan* 410000, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the relationship between intravenous polymyxin B（PMB）exposure and clinical outcome in septic patients, and to explore the pharmacokinetic target. **METHODS** This single-center observational study enrolled septic patients who received PMB therapy between July 2021 and July 2025. Primary outcome was the clinical success rate. Secondary outcomes included 28-day all-cause mortality, 90-day survival time, bacterial clearance, 28-day ventilator/ICU/hospital-free days and incidence of PMB-related acute kidney injury（AKI）. The $AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$ and $C_{ss,avg}$ were analyzed for associations with outcomes, and cut-off value was determined by receiver-operating characteristic（ROC）curves. Subgroup analysis was conducted among patients receiving continuous renal replacement therapy（CRRT）. **RESULTS** Of 82 septic patients, clinical success rate was 37.8%. The $AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$ cut-off value was 27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}（$C_{ss,avg}$ 2.26 mg·L^{-1}）. $AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$ > 27.10 mg·h^{-1}·L^{-1} was associated with longer 90-day survival time（ETR=1.92，P=0.039）. In the CRRT subgroup, **increased loading dose** was associated with longer 90-day survival time（ETR=1.38，P=0.015）. The incidence of PMB-related AKI was 40.54%（15/37）.. Patients with AKI had higher $AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$（43.51 *vs.*

基金项目：国家卫生健康委能力建设和继续教育中心2025年度慢病管理研究课题（GWJJMB2025100250121）
#**共同第一作者：**李昊，硕士研究生，研究方向：临床药学；左凌云，主治医师，研究方向：重症医学　　*共同通信作者：**陈攀，主任药师，研究方向：临床药学，E-mail：chenp73@mailsysu.edu.cn；夏延哲，副主任药师，研究方向：临床药学，E-mail：xiayzh@mail.sysu.edu.cn

27.23 mg·h^{-1}·L^{-1}, P=0.006). **CONCLUSION** PMB exposure is associated with clinical efficacy in septic patients. Maintaining an $AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$ > 27.10 mg·h^{-1}·L^{-1} ($C_{ss,avg}$ of 2.26 mg·L^{-1}) enhances clinical success. Higher $AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$ is an independent risk factor for PMB-related AKI. Therapeutic drug monitoring is recommended to ensure efficacy and safety.

KEYWORDS: sepsis; polymyxin B; pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis

耐碳青霉烯的革兰氏阴性菌（Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria，CR-GNB）是一类耐药机制多样的微生物，是导致危重患者发生脓毒症的重要病原体[1]。多黏菌素B（polymyxin B，PMB）是一种从多黏类芽孢杆菌中分离出的环肽类抗菌药物，对多种CR-GNB具有体外活性，而且耐药性发展缓慢[2,3]，被推荐用于CR-GNB感染的联合治疗[4]。

目前指南[5]推荐24 h内PMB的稳态药时曲线下面积（$AUC_{ss,0\text{-}24\,h}$）和平均稳态浓度（$C_{ss,avg}$）应分别维持在50~100 mg·h^{-1}·L^{-1}和2~4 mg·L^{-1}。然而真实世界研究现实该范围的临床指导作用存在争议[6,7]。此外，感染部位、联合用药和细菌敏感性不同的情景下AUC目标亦存在差异[8-11]。目前对脓毒症患者的研究仍然较少，其最佳治疗方案需进一步探究。

本研究旨在探究脓毒症患者的PMB的血浆药物浓度与临床疗效之间的关联，并根据临床疗效确定适宜的浓度范围。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心、观察性研究，纳入2021年7月~2025年7月于某院重症监护室就诊的患者。纳入标准：①根据Sepsis 3.0[12]诊断脓毒症和/或脓毒症休克；②接受静脉PMB治疗≥48 h，无论是否给予负荷剂量；③患者及家属对治疗计划和随访知情同意。排除标准：①年龄<18岁；②革兰氏阳性菌、真菌、病毒或不明病原体所致的严重感染者；③缺乏就诊前用药信息；④无法配合研究方案完成采血者；⑤存在临床医师、研究人员或护理人员认为不适合纳入研究的其他因素。

采用经验证的HPLC-MS方法测定血浆中多黏菌素B_1和B_2的浓度，并以多黏菌素E2作为内标物质。雾化吸入多黏菌素E甲磺酸钠（colistin methanesulfonate，CMS）以及PMB膀胱冲洗对血药测定影响较小，故不排除接受上述治疗的患者。

1.2 药品信息、采样和AUC计算策略

本研究使用注射用硫酸多黏菌素B粉针（50 mg/支，上海上药第一生化药业有限公司，国药准字H31022631），由临床医生决定治疗方案。基于本课题组提出的有限采样策略[13]（公式1和2），达到稳态后（第4剂给药后），在输注完成后0.5 h（$C_{0.5}$）和8 h（C_8）各采集1~2 mL血样，预测$C_{ss,avg}$和12 h内稳态药时曲线下面积（$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$）。不同日期多次采样的情况，取最后1次采样的血药浓度纳入分析。

$$AUC_{ss,0-12h} = -0.343 + 3.66 \times C_{0.5} + 8.288 \times C_8 \quad \text{（公式1）}$$

$$C_{ss,avg} = AUC_{ss,0-12h}/12 \quad \text{（公式2）}$$

1.3 数据收集

通过电子病历系统收集基线信息，包括治疗开始时的人口学信息、合并疾病、序贯器官衰竭评估（sequential organ failure assessment，SOFA）评分、急性生理与慢性健康（acute physiology and chronic health evaluation，APACHE-Ⅱ）评分、年龄校正的查尔森合并症指数（age-adjusted Charlson comorbidity index，ACCI）、合并疾病和实验室检查结果，并收集治疗期间的合并用药信息。

收集治疗开始前5 d和开始后3 d内的病原学信息作为基线信息，并收集PMB非天然耐药菌株的最高的最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）。如有缺失的信息，由前1次测量值替代；如未测量该特征，由中位数插补法填充。

1.4 临床结局

疗效分析方面，基于Tang等[8]和Ye等[7]的临床疗效标准，主要结局定义为治疗结束时临床成功率。同时符合以下4项标准的情况定义为临床成功：（1）血流动力学稳定；（2）最高体温< 38 ℃；（3）感染体征和症状显著缓解：肺炎患者的PaO_2/FiO_2和胸部DR改善或未恶化；血流感染患者在治疗结束前血液培养中最初分离株无生长；其他部位感染患者的局部炎症反应应痊愈或缓解；（4）感染生化指标，包括降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数至少2项稳定或改善。不符合上述标准，或符合以下标准者定义为临床失败：（1）治疗效果不佳；（2）需额

外抗菌治疗；(3)初步好转后，在治疗结束前病情恶化；(4)因严重感染而死亡。

次要结局包括28 d死亡率、90 d内生存时间、治疗结束时细菌清除率、28 d无机械通气天数、28 d无ICU天数和28 d无住院天数。死亡定义为临床死亡或因疾病恶化自动出院。如治疗开始后28 d内患者死亡，则28 d内无ICU天数和无住院天数为0。细菌清除定义为治疗结束时连续2次培养中初始分离株无生长。对接受呼吸机支持的患者，收集28 d内无机械通气天数。

安全性分析方面，主要安全性结局为PMB致AKI发生率。使用RIFLE标准[14]依据血清肌酐和尿量诊断和分级，并根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》评价AKI与PMB治疗的关联。

1.5 统计学处理方法

为探究PMB暴露量与临床疗效的关联，根据临床疗效结局进行分组，若组间PMB暴露量有显著差异，则以受试者工作(receiver-operating characteristic，ROC)曲线确定$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$和$C_{ss,avg}$截断值，通过logistic模型和Kaplan-Meier生存分析评估该阈值对临床疗效和90 d内死亡率的影响。由于生存数据分布不满足等比例风险假设，采用加速失效时间(accelerated failure time，AFT)模型作为Cox比例风险模型的替代方案，分析影响90 d内生存时间的风险因素。对接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy，CRRT)患者进行亚组分析，并用AFT模型进行上述分析。安全性分析通过logistic模型分析探讨AKI风险的危险因素。

分类变量以百分比，连续变量以中位数(范围)表示。分类变量的组间检验采用卡方检验或Fisher精确检验方法，连续变量采用Mann-Whitney U方法。AKI分析中logistic模型以双侧$P<0.10$认为差异具有统计学意义，其他以双侧$P<0.05$为显著性水准。采用R 4.4.0版本进行统计学分析。

1.6 伦理

本研究遵从赫尔辛基宣言，并得到该院伦理委员会批准，批件号：伦审[2021]615。

2 结果

2.1 人口学特征

共招募95例接受静脉用PMB治疗时间≥48 h的患者，其中87例诊断为脓毒症。排除缺少病原学结果、血药浓度或治疗前用药信息的患者后，最终纳入82例患者。

基线人口统计学特征见表1和附表1，患者中位年龄为59.00(21.00~91.00)岁。所有患者伴有器官功能障碍，中位SOFA评分为10.00(2.00~23.00)，中位APACHE-Ⅱ评分为20.00(7.00~34.00)，其中脓毒症休克占62.20%(51/82)，肺部感染占79.27%(65/82)。所有分离的致病菌均为CR-GNB，67.07%(55/82)检出鲍曼不动杆菌。所有患者均在检出PMB敏感菌感染后24~48 h内开始给药，其中81.71%(67/

表1 基线人口学特征和临床数据[n(%)，M(Min~Max)]

特征	全部患者(n=82)	临床成功组(n=31)	临床失败组(n=51)	P值
性别				0.107
男性	69(84.15)	23(74.19)	46(90.20)	
女性	13(15.85)	8(25.81)	5(9.80)	
年龄/岁	59.00(21.00~91.00)	57.00(25.00~91.00)	60.00(21.00~83.00)	0.639
体重/kg	61.50(40.00~100.00)	60.00(43.00~100.00)	62.00(40.00~90.00)	0.836
BMI/kg·m^{-2}	22.23(13.84~33.80)	22.23(17.18~33.80)	22.04(13.84~31.51)	0.629
APACHE-Ⅱ/分	20.00(7.00~34.00)	19.00(7.00~33.00)	20.00(9.00~34.00)	0.656
SOFA/分	10.00(2.00~23.00)	9.00(3.00~18.00)	11.00(2.00~23.00)	0.050
ACCI/分	4.00(0~11.00)	3.00(0~6.00)	4.00(0~11.00)	0.095
脓毒症休克	51(62.20)	12(38.71)	39(76.47)	0.001**
合并症				
呼吸系统疾病	66(80.49)	25(80.65)	41(80.39)	1.000
心血管疾病	44(53.66)	17(54.84)	27(52.94)	1.000
肝脏疾病	27(32.93)	10(32.26)	17(33.33)	1.000
中枢神经系统疾病	25(30.49)	11(35.48)	14(27.45)	0.604
肾脏疾病	55(67.07)	20(64.52)	35(68.63)	0.887

续表1

感染部位				
肺部	65(79.27)	26(83.87)	39(76.47)	0.603
腹部	17(21.95)	3(9.68)	15(29.41)	0.069
血液	18(21.95)	4(12.90)	14(27.45)	0.205
其他	23(28.05)	9(29.03)	14(27.45)	1.000
病原菌				
鲍曼不动杆菌	55(67.07)	24(77.42)	31(60.78)	0.190
肺炎克雷伯菌	27(32.93)	12(38.71)	15(29.41)	0.531
铜绿假单胞菌	18(21.95)	4(12.90)	14(27.45)	0.205
大肠埃希菌	7(8.54)	2(6.45)	5(9.80)	0.905
其他	27(32.93)	9(29.03)	18(35.29)	0.732
MIC/mg·L^{-1}				
≤0.5	51(62.20)	18(58.06)	33(64.71)	0.921
1	6(8.54)	3(9.68)	4(7.84)	
2	13(15.85)	5(16.13)	8(15.69)	
未知	11(13.41)	5(16.13)	6(11.76)	
CRRT	34(41.46)	8(25.81)	26(50.98)	0.044*
24小时尿量/mL	1 222.50(0~4 720.00)	1 222.50(50.00~4 720.00)	1 222.50(0~3 964.00)	0.229
治疗时间/d	12.00(3.00~49.00)	12.00(3.00~48.00)	11.00(4.00~49.00)	0.444
给药剂量/mg·kg^{-1}				
负荷剂量[a]	1.67(0.83~4.37)	1.85(0.83~3.49)	1.88(1.07~4.37)	0.953
维持剂量	0.94(0.71~2.18)	0.91(0.75~1.44)	0.99(0.71~2.18)	0.391
每日千克体重剂量/mg·kg^{-1}·d^{-1}	2.05(1.09~4.59)	1.81(1.41~3.33)	2.16(1.09~4.59)	0.026*

注：BMI，身体质量指数；APACHE-Ⅱ，急性生理与慢性健康评分；SOFA，序贯器官衰竭评估评分；ACCI，年龄调整的查尔森合并症指数；CRRT，连续性肾脏替代治疗；[a]仅包含67例接受负荷剂量的患者；两组相比，*P<0.05，**P<0.01。

82）接受负荷剂量。PMB日均剂量中位数为2.05（1.09~4.59）mg·kg^{-1}·d^{-1}，中位治疗时间12.00（3.00~49.00）d。31例患者接受雾化吸入CMS治疗，仅1例临床失败组患者接受PMB膀胱冲洗。

2.2 临床疗效分析

31例患者达到临床成功，51例治疗失败，发生失败的中位时间为11.00（4.00~49.00）d。临床成功组比失败组的28 d死亡率更低（P<0.05），90 d内生存时间和细菌清除率更高（P<0.05），28 d内无ICU住院天数和28 d内无机械通气天数更长（P<0.05），但两组之间的28 d内无住院天数差异无统计学意义（P>0.05），见表2。

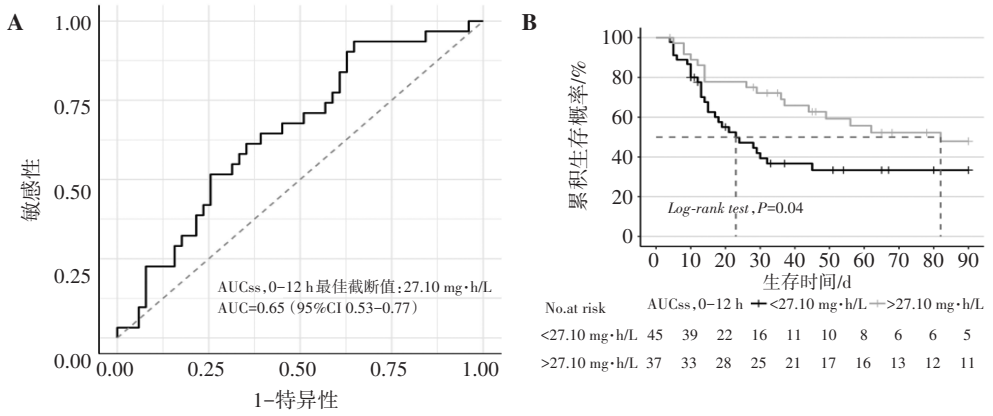
临床成功组的脓毒症休克发生率、CRRT使用率和日均给药剂量较低（P<0.05），见表1。但血清肌酐和尿素氮高于失败组（P<0.05），见附表1。未发现两组感染部位、病原菌或联合用药存在差异。

临床成功组的$AUC_{ss,0-12\,h}$显著高于失败组（P<0.05，表2）。以$AUC_{ss,0-12\,h}$为自变量构建ROC曲线（图1A）下面积为0.65，$AUC_{ss,0-12\,h}$截断值为27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}（相当于$C_{ss,avg}$ 2.26 mg·L^{-1}）。校正SOFA评分、ACCI、

表2 患者的临床结局和PMB暴露量[n(%)，M(Min~Max)]

临床结局	临床成功组（n=31）	临床失败组（n=51）	P值
28 d全因死亡率/%	6.45(2/31)	61.22(30/49)	<0.001**
90 d内生存时间/d	65.00(5.00~90.00)	15.00(4.00~90.00)	<0.001**
细菌清除率/%	66.67(20/30)	37.25(19/51)	0.030*
28 d内无住院时间/d	0(0~20.00)	0(0~24.00)	0.170
28 d内无ICU住院时间/d	7.00(0~23.00)	0(0~24.00)	0.001**
28 d内无呼吸机时间[a]/d	17.00(0~6.00)	0(0~26.00)	<0.001**
$C_{ss,avg}$/mg·L^{-1}	2.72(0.36~8.70)	1.78(0.18~6.96)	0.022*
$AUC_{ss,0-12\,h}$/mg·h^{-1}·L^{-1}	32.60(4.33~104.37)	21.33(2.21~83.53)	0.022*

注：[a]基线时需呼吸机支持的68例患者；两组相比，*P<0.05，**P<0.01。



注:A.采用ROC曲线分析患者的$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$阈值;B.基于AUC ss,0~12 h阈值的生存分析。

图1　脓毒症患者中PMB的$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$阈值分析

脓毒性休克、腹腔感染和CRRT情况后,多因素logistic分析(附表2)未发现$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$>27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}与临床成功率有关。Kaplan-Meier分析显示$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$>27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}者的90 d内生存时间显著延长(中位生存时间82.00 *vs.* 23.00 d,P=0.04;图1B)。

多因素AFT分析(附表2)显示较高的基线ACCI(ETR=0.87,95%*CI*=0.77~0.98,P=0.027)、合并脓毒症休克(ETR=0.30,95%*CI*=0.14~0.65,P=0.002)和肝脏疾病(ETR=0.52,95%*CI*=0.29~0.93,P=0.027)与较短的90 d内生存时间相关。$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$>27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}与生存时间延长1.92倍相关(ETR=1.92,95%*CI*=1.03~3.58,P=0.039)。

2.3　CRRT亚组分析

治疗期间接受CRRT的患者占41.46%(34/82),成功率仅23.53%。CRRT患者的给药剂量与其他患者相似,但$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$略低(16.79 *vs.* 25.41 mg·h^{-1}·L^{-1},P=0.095)。多因素AFT分析(附表3)显示基线SOFA评分升高与90 d内生存时间减少相关(ETR=0.93,95%*CI*=0.86~1.00,P=0.038),较高的负荷剂量与生存时间延长相关(ETR=1.38,95%*CI*=1.06~1.79,P=0.015)。

2.4　肾毒性分析

排除基线时已接受或考虑开始CRRT、发生与用药无关AKI以及首次采血前接受CRRT的患者后,最终纳入37例患者。PMB相关AKI发生率为40.54%(15/37),其中Risk阶段为7例,Injury为3例,Failure为5例,中位发生时间为7.00(3.00~25.00)d。

AKI组的$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$显著高于非AKI组(P<0.05),见表3。AKI组在基线时合并AKI及联用甘氨环素类药物的比例较非AKI组更高(P<0.05),而白细胞计数(尤其是中性粒细胞)更低(P<0.05),见附表4。多因素logistic分析显示较高的$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$(OR=1.08,95%*CI*=1.00~1.16,P=0.042)是AKI的独立危险因素。

3　讨论

本研究发现脓毒症患者PMB暴露水平与临床疗效相关,提出药动学(pharmacokinetics,PK)目标$AUC_{ss0\text{-}12\,h}$>27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}(相当于$C_{ss,avg}$>2.26 mg·L^{-1}),AFT分析显示暴露量高于阈值可延长生存时间,基线时较高的ACCI、合并脓毒症休克和肝脏疾病与生存时间缩短相关。近期研究也指出合并症、CRRT和联用阿米卡星是降低临床疗效、升高死亡风险的危险因素,而雾化多黏菌素或联合用药头孢他啶阿维巴坦可改善临床疗效[8,9]。这些结果与本研究相似,提示纠正基线时的脓毒症休克和肝病等严重影响免疫功能的疾病可改善预后。

最近针对肺炎患者的临床研究提出了不同目

表3　是/否发生急性肾损伤患者的PMB暴露量[M(Min~Max)]

指标	未发生AKI组(n=22)	发生AKI组(n=15)	P值
$AUC_{ss,0\text{-}12\,h}$/mg·h^{-1}·L^{-1}	25.70(7.12~55.73)	45.41(13.73~76.01)	0.009**
$C_{ss,avg}$/mg·L^{-1}	2.15(0.59~4.64)	3.78(1.14~6.33)	0.006**

注:两组相比,**P<0.01。

标：Tang等[8]提出联合1种抗菌药物时$AUC_{0-24\,h}$/MIC截断值为66.9，其中32.4%患者联合雾化吸入PMB；Zuo等[11]指出$AUC_{0-24\,h}$>77.27 mg·h^{-1}·L^{-1}可改善临床反应。本研究中肺部感染患者较多，但提出PK目标略低，可能与联合用药及疾病严重程度相关。本研究中37.80%的患者接受CMS雾化吸入，肺泡中较高浓度的CMS与PMB的抗菌效益有相加作用；患者基线SOFA评分和APACHE-II评分略低于Zuo等[11]，因此该PK目标对高疾病负荷患者意义有限，这些患者可能需更高的AUC目标并联合其他抗菌药物治疗。

本研究中临床失败患者即使接受与其他患者相当的剂量，其暴露量较低且治疗失败风险高，这可能与他们接受CRRT比例较高有关。据报告CRRT清除的PMB仅占约10%以下[15]，但近年来研究指出CRRT是清除率的重要协变量[13]。本研究指出增加负荷剂量可能延长CRRT患者的生存时间，此前研究也提出给予负荷剂量有助于提高临床疗效、降低死亡率[16,17]，提示负荷剂量对快速达到治疗窗的重要性。

本研究中PMB相关AKI发生率为40.54%，而且AKI患者的基线AKI发生率略高，这与其他研究指出肾功能损伤可增加AKI发生风险相似[18,19]。本研究显示$AUC_{ss,0-12\,h}$是AKI的独立危险因素，然而AKI患者的中位$AUC_{ss,0-12\,h}$ 43.51 mg·h^{-1}·L^{-1}（相当于$AUC_{ss,0-24\,h}$ 87.02 mg·h^{-1}·L^{-1}）略低于指南[5,20]推荐的目标$AUC_{ss,0-24\,h}$<100 mg·h^{-1}·L^{-1}，可能与研究之间患者的基线肾功能损伤[18,19]、疗程[21]、合并症以及联合用药[9]等因素存在差异有关。

本研究存在以下局限性：首先，本中心检出部分菌株MIC值<0.5 mg·L^{-1}或通过二代测序无法获取MIC值，难以探讨fAUC/MIC目标，及分析抗生素耐药性与治疗失败的关联。其次，CRRT启动时机可影响生存时间[22]，需对CRRT启动时机进一步分析。第三，由于样本量较小，难以分析不同组织感染中PK目标以及探索安全性阈值，尚需扩大样本量进一步分析。此外，本研究中剂量方案由临床医生制定，并非所有患者均根据体重接受负荷剂量和维持剂量。

4 结论

本研究探究了PMB治疗革兰氏阴性菌严重感染的脓毒症患者的临床疗效和安全性。研究结果显示$AUC_{ss,0-12\,h}$>27.10 mg·h^{-1}·L^{-1}（$C_{ss,avg}$>2.26 mg·L^{-1}）可显著提高临床治疗成功率并延长90 d内生存时间。PMB相关AKI发生率为40.54%，较高的$AUC_{ss,0-12\,h}$是AKI发生的独立危险因素。这项研究的结果为脓毒症患者的个体化调整PMB剂量提供了新的见解。

附表1~4见本文知网页面。

参考文献

[1] Britt N S, Ritchie D J, Kollef M H, *et al*. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative sepsis among hospitalized patients: Shifting burden of disease[J]. Am J Infect Control, 2018, 46(10): 1092-1096.

[2] Gales A C, Jones R N, Sader H S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme(2001-2004)[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(4): 315-321.

[3] Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2024 Available online: https://www.chinets.com[M]. China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET), 2024.

[4] Tamma P D, Heil E L, Justo J A, *et al*. Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections[J]. Clin Infect Dis, 2024: ciae403.

[5] Tsuji B T, Pogue J M, Zavascki A P, *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.

[6] Yang J, Liu S H, Lu J L, *et al*. An area under the concentration-time curve threshold as a predictor of efficacy and nephrotoxicity for individualizing polymyxin B dosing in patients with carbapenem-resistant gram-negative bacteria[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 320.

[7] Ye Q H, Wang Q L, Chen Z Y, *et al*. Effectiveness, nephrotoxicity, and therapeutic drug monitoring of polymyxin B in nosocomial pneumonia among critically ill patients[J]. Clin Respir J, 2022, 16(5): 402-412.

[8] Tang T T, Li Y, Xu P, *et al*. Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem-resistant organism nosocomial pneumonia: a real-world prospective study[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 164.

[9] Yu Z W, Hu H D, Liu X F, *et al*. Clinical outcomes and pharmacokinetics/pharmacodynamics of intravenous polymyxin B treatment for various site carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: a prospective observational multicenter study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2025, 69(4): 1824-1859.

[10] Yu Z W, Liu X F, Du X X, *et al*. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of polymyxin B in patients with bloodstream infection caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 975066.

[11] Zuo W, Wang Q L, Su L X, *et al*. Biomarker-driven pharmacokinetics and efficacy of polymyxin B in critically ill patients with XDR-GN pneumonia[J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(4): 586.

[12] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[13] Pi M Y, Cai C J, Zuo L Y, *et al*. Population pharmacokinetics and limited sampling strategies of polymyxin B in critically ill patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(3): 792-801.

[14] Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, *et al*. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204.

[15] Sandri A M, Landersdorfer C B, Jacob J, *et al*. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4): 524-531.

[16] Liu S H, Wu Y, Qi S Y, *et al*. Polymyxin B therapy based on therapeutic drug monitoring in carbapenem-resistant organisms sepsis: The PMB-CROS randomized clinical trial[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 232.

[17] Qu J, Qi T T, Qu Q, *et al*. Polymyxin B-based regimens for patients infected with carbapenem-resistant gram-negative bacteria: clinical and microbiological efficacy, mortality, and safety[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 1205-1218.

[18] 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): 2316-2329.

[19] John J F, Falci D R, Rigatto M H, *et al*. Severe infusion-related adverse events and renal failure in patients receiving high-dose intravenous polymyxin B[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62: e01617.

[20] Liu X F, Huang C R, Bergen P J, *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.

[21] Hanafin P O, Mahadevan R, Rao G G, *et al*. Population pharmacokinetic/toxicodynamic model for polymyxin B in critically ill patients to identify the risk of nephrotoxicity[J]. Clin Pharmacol Ther, 2025, 118(4): 841-852.

[22] Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, *et al*. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 93.

（收稿日期：2026-02-15；在线出版日期：2026-03-24）