

多黏菌素 B 在脓毒症患者中的药动学研究

张俊^a, 周霖^a, 郑天元^a, 罗永刚^{b*}, 孙志^{a*} (郑州大学第一附属医院, a. 药学部; b. 神经外科 ICU, 郑州 450000)

摘要:目的 研究多黏菌素 B (polymyxin B, PB) 在脓毒症患者中的药动学, 为该药的临床合理应用提供依据。方法 脓毒症患者静脉给予 PB, $q12\text{ h}$, 连续给药 4 剂, 分别于各剂给药前及第 5 剂给药后 0.5、1、2、3、6、9、12 h 采集血样, 采用超高效液相色谱串联质谱 (ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS) 分析方法测定 PB 血浆浓度。采用非房室模型方法计算主要的药动学参数, 以稀疏血药浓度数据点建立有限采样模型。结果 最终纳入 18 例患者, PB 的主要药动学参数 0~24 h 血药浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{0-24\text{ h}}$) 为 $(63.33 \pm 30.88)\text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 第 5 剂给药前血药浓度 (ρ_0) 为 $(2.01 \pm 1.54)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 第 5 剂给药后的峰浓度 (ρ_{\max}) 为 $(6.90 \pm 4.22)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 第 5 剂给药后 12 h 血药浓度 (ρ_{12}) 为 $(1.64 \pm 1.04)\text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 平均稳态血药浓度 ($\rho_{\text{ss,av}}$) 为 $(2.64 \pm 1.29)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 第一剂、第二剂、第三剂给药后的谷浓度分别为 (3.35 ± 2.50) , (2.74 ± 1.60) , $(1.76 \pm 1.10)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。推荐 2 点回归方程为: $AUC_{0-12\text{ h}} = 2.08 + 1.22\rho_1 + 9.41\rho_6$ 。结论 PB 在脓毒症患者体内的药动学参数存在个体差异, 首剂给予负荷剂量可很快达到稳态浓度, 给药后 1、6 h 的 PB 浓度点可用于估算 $AUC_{0-24\text{ h}}$, 建议监测 PB- $AUC_{0-24\text{ h}}$ 值调整成人脓毒症患者的给药剂量。

关键词: 多黏菌素 B; 脓毒症; 药动学; 有限采样法; 超高效液相色谱串联质谱

doi: 10.11669/cpj.2024.15.009 中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)15-1424-05

Pharmacokinetics Study of Polymyxin B in Patients with Sepsis

ZHANG Jun^a, ZHOU Lin^a, ZHENG Tianyuan^a, LUO Yonggang^{b*}, SUN Zhi^{a*} (a. Department of Pharmacy, b. Department of Neurosurgery Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetics of polymyxin B (PB) in sepsis patients and to provide evidence for its rational clinical use. **METHODS** Sepsis patients were given intravenous PB, every 12 h ($q12\text{ h}$), 4 consecutive doses. Blood samples were collected before each dose and 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12 h after the fifth dose. The plasma concentrations of PB were determined by UHPLC-MS/MS method. The main pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartment model, and a limited sampling model was established with sparse blood concentration data points. **RESULTS** A total of 18 patients were included. The main pharmacokinetic parameters of PB were as follows: area under the concentration-time curve for the 24 h exposure after the fifth dose ($AUC_{0-24\text{ h}}$) was $(63.33 \pm 30.88)\text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, plasma concentrations prior to the fifth dose (ρ_0) was $(2.01 \pm 1.54)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, post the fifth dose peak plasma concentration (ρ_{\max}) was $(6.90 \pm 4.22)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, plasma concentrations of 12 h after the fifth dose (ρ_{12}) was $(1.64 \pm 1.04)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, average steady-state plasma concentration ($\rho_{\text{ss,av}}$) was $(2.64 \pm 1.29)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, trough concentrations after the first, second and third doses were (3.35 ± 2.50) , (2.74 ± 1.60) and $(1.76 \pm 1.10)\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The recommended two-point regression equation is $AUC_{0-12\text{ h}} = 2.08 + 1.22\rho_1 + 9.41\rho_6$. **CONCLUSIONS** There are individual variabilities in the pharmacokinetic parameters of PB in patients with sepsis. The loading dose of the first dose can reach the steady-state concentration as soon as possible, and the PB concentration point 1, 6 h after administration can be used to estimate $AUC_{0-24\text{ h}}$. It is suggested to monitor PB- $AUC_{0-24\text{ h}}$ to guide the adjustment of PB dosage in adult patients with sepsis.

KEY WORDS: polymyxin B; sepsis; pharmacokinetic; limited sampling strategy; UHPLC-MS/MS

多黏菌素 B (polymyxin B, PB) 是由 30 多种多肽形成的硫酸盐制剂, 以活性形式直接进入血液循环发挥抗菌效果。鉴于其独特的化学结构和作用机制, PB 近年来受到广泛关注^[1-2]。PB 用于多重耐药

革兰阴性菌所致的严重感染的治疗, 临床通常采用每次 50~100 mg, $q12\text{ h}$ 的治疗模式。目前, 关于 PB 的药动学及临床应用方面的数据较少, 其非肾清除机制尚未完全阐明, 研究认为 PB 主要通过非肾途

基金项目: 中青年科技创新杰青人才项目资助 (YXKC2021042); 河南省医学科技攻关省部共建重点项目资助 (SBGJ202102081); 河南省科技攻关项目资助 (242102311040); 河南省自然科学基金项目资助 (242300420384)

作者简介: 张俊, 女, 主管药师 研究方向: 临床药学 * 通讯作者: 罗永刚, 男, 博士, 副主任医师 研究方向: 重症医学 Tel: (0371) 66913423; 孙志, 男, 博士, 副主任药师 研究方向: 医院药学 Tel: (0371) 66862570

径消除^[3]。作为多重耐药革兰阴性菌的最后一道防线^[4],PB 的临床治疗窗窄,用药剂量与临床疗效及不良反应的发生密切相关,PB 在重症患者中的个体化用药显得尤为关键。2019 年国际指南共识^[5]推荐 PB 稳态血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{ss,24 h})达到 50~100 mg·h·L⁻¹,平均稳态血药浓度($\rho_{ss,av}$)达到 2~4 mg·L⁻¹,然而,目前在脓毒症患者中如何计算 AUC_{ss,24 h},给药后何时达到 AUC_{ss}、 $\rho_{ss,av}$,以及首剂给予负荷剂量的必要性数据均缺乏,且国内外对 PB 的药动学研究数据有限^[3,6],尤其是在脓毒症患者中数据缺乏。本研究纳入采用 PB 为基础进行抗感染治疗的脓毒症患者 18 例,进行 PB 在脓毒症患者中的药动学特点的研究,并采用有限采样法建立简化的 PB-AUC_{0-24 h} 计算公式,为 PB 的临床个体化用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究对象:在郑州大学第一附属医院 ICU 病房确诊为多重耐药革兰阴性菌感染的脓毒症患者,纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;无 PB 药物过敏史,接受 PB 静脉滴注治疗;排除标准:孕妇、接受肾脏替代治疗的患者、接受体外膜肺氧合支持治疗的患者。研究方案获得郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(2019-KY-330),所有患者或家属均签署知情同意书。从电子病历系统获取患者的人口学特征及相关实验室检查数据。药品:PB(上海上药第一生化药业有限公司,规格:每瓶 50 IU)。

1.2 血样采集与 PB 浓度测定

入组患者给予 PB 后,从第二剂开始每剂给药前采集谷浓度:第一剂、第二剂、第三剂给药后谷浓度分别为 ρ_{-36} 、 ρ_{-24} 、 ρ_{-12} ,第五剂给药前及给药后 0.5、1、2、3、6、9、12 h 即(ρ_0 、 $\rho_{0.5}$ 、 ρ_1 、 ρ_2 、 ρ_3 、 ρ_6 、 ρ_9 和 ρ_{12})采集血样 1~2 mL,置于含乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝管中,经 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上层血浆于 2 mL 的塑料管中,置 -80 °C 冰箱中保存,用于 PB 血药浓度的测定。采用超高效液相色谱串联质谱(ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS)法测定血浆中 PB 的总浓度即多黏菌素 B1(PB1) + 多黏菌素 B2(PB2)的浓度,色谱柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μ m),柱温:35 °C,流动相:A 为 0.15% 的甲酸水,B 为乙腈;梯度为:0~2.0 min,5%~50% B;2.0~5.0 min,50%~90% B;5.0~5.5 min,90%~95%

B;5.5~6.0 min,95%~5% B;6.0~8 min,5% B,流速为 0.30 mL·min⁻¹,质谱检测采用:电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI),ESI⁺离子模式进行扫描,多离子反应监测,母离子/子离子质荷比为: m/z 402.03/101.12 (PB1), m/z 397.35/101.12 (PB2)和 m/z 237.06/194.08 (内标卡马西平),PB1 和 PB2 的线性范围分别为:0.104~13、0.021~3 mg·L⁻¹。方法的专属性、稳定性、回收率、精密度、基质效应等均符合样品检测要求。取离心后的血浆 100 μ L,加入 300 μ L 含内标卡马西平的乙腈溶液,涡旋混匀 5 min,12 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清 5 μ L 进样^[7]。方法学符合生物样品检测要求。

1.3 数据处理

药动学参数采用 Pharsight WinNonlin 7.0 软件计算,PB 药-时曲线下面积(PB-AUC_{0-12 h})采用线性梯形面积法计算,结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析,多组间比较采用 ANOVA 分析,不同组间比较采用独立样本 t 检验分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用 SPSS 20.0 软件对数据进行有限采样法模型的拟合,以 PB-AUC_{0-12 h} 作为因变量,不同时间点 PB 浓度作为自变量进行逐步多元回归分析,剔除无统计学意义的变量,遴选出调整决定系数(r^2)较好的回归模型,用于估算 PB-AUC_{0-12 h},同时考察 AUC_{0-12 h} 预测值与实测值的相关性,并计算模型的平均预测误差(MPE),见公式 1。

$$\text{MPE}(\%) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(\text{AUC}_{0-12 \text{ 预测值}} - \text{AUC}_{0-12 \text{ 实测值}})}{\text{AUC}_{0-12 \text{ 实测值}}} \right] \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

2 结果

2.1 入组患者临床资料

本研究共纳入 18 例患者,所有入组患者的人口学资料见表 1。

2.2 药-时曲线

由于入组患者中有 2 例仅有谷浓度数值,缺少第 3 天的浓度数据,因此,曲线显示的是 16 例患者的药-时曲线。入组患者首剂负荷剂量为(100~150 mg),后续分别给予 PB:50、75 或 100 mg,q12 h,给药后第 3 d 的 PB 血浆平均药-时曲线见图 1,PB 在脓毒症患者中的药动学个体间差异较大。

2.3 PB 的药动学参数

患者分别多次给予 PB:入组患者根据首剂给药剂量的不同分为两组:第一组 11 例,首剂 100 mg,

表 1 入组脓毒症患者的流行病学及实验室数据。n = 18, $\bar{x} \pm s$
Tab. 1 The demographic data and clinical parameters of the enrolled sepsis patients. n = 18, $\bar{x} \pm s$

Parameters	Values
Gender (Male/Female)	12/6
Age/years	48.78 ± 11.55
Body weight/kg	61.11 ± 10.76
Urea/mmol · L ⁻¹	21.34 ± 17.47
Serum creatinine/μmol · L ⁻¹	149.83 ± 99.18
CLcr/mL · min ⁻¹	68.49 ± 49.12
ALT/U · L ⁻¹	44.00 ± 32.31
AST/U · L ⁻¹	63.61 ± 69.55
Alkaline phosphatase/U · L ⁻¹	149.67 ± 147.83
Albumin/g · L ⁻¹	31.98 ± 5.69

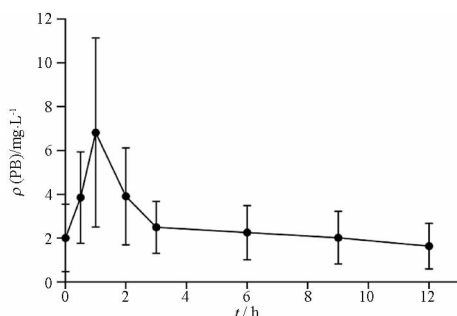


图 1 患者给予多黏菌素 B (polymyxin B, PB) 第 3 天的血浆 PB 平均药时曲线图。n = 16, $\bar{x} \pm s$

Fig. 1 Mean concentration-time plots of plasma PB in patients on day 3. n = 16, $\bar{x} \pm s$

第二组 7 例, 首剂 150 mg, 输注时间均为 1 h。入组患者前 3 剂给药后的谷浓度分别为: ρ_{-36} 为

表 2 不同 PB 给药方案在第 3 天的主要药动学参数。 $\bar{x} \pm s$

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters for different PB dosing regimens on day 3. $\bar{x} \pm s$

Parameters	50 mg PB (n = 6)	75 mg PB (n = 5)	100 mg PB (n = 5)	P
AUC _{0-12 h} /mg · h · L ⁻¹	21.82 ± 7.06	31.22 ± 13.18	43.93 ± 18.00 ¹⁾	0.048
ρ_0 /mg · L ⁻¹	2.02 ± 1.97	1.48 ± 0.54	2.54 ± 1.75	0.589
ρ_{max} /mg · L ⁻¹	5.50 ± 4.44	5.68 ± 3.17	9.57 ± 4.63	0.243
ρ_{12} /mg · L ⁻¹	1.28 ± 0.69	1.21 ± 0.70	2.53 ± 1.24	0.060
$\rho_{ss, av}$ /mg · L ⁻¹	1.82 ± 0.59	2.60 ± 1.10	3.66 ± 1.50 ¹⁾	0.048

注: ¹⁾与 50 mg 剂量组比较, P < 0.05。

Note: ¹⁾P < 0.05, compared with 50 mg dose group.

2.4 多元线性回归模型

采用单一或多个时间点的 PB 浓度与 PB-AUC_{0-12 h} 做多元逐步回归分析, 选取 1 ~ 4 个时间点样本中 r² 最佳的回归模型作为优选模型, 结果见表 3。单个不同时间点血药浓度与 AUC_{0-12 h} 之间相关性差异较大, 任意单点 PB 浓度与 AUC_{0-12 h} 之间相关性差, r² 值范围为 0.349 ~ 0.871, 经多元逐步回归分析显示, 随着纳入时间点的增多, 模型预测性能逐步提升, 其中 2 ~ 4 个时间点方案中 ρ_1 · ρ_6 · ρ_{12} · ρ_6 · ρ_9 和

(3.35 ± 2.50) mg · L⁻¹, ρ_{-24} 为 (2.74 ± 1.60) mg · L⁻¹, ρ_{-12} 为 (1.76 ± 1.10) mg · L⁻¹。其中 2 例患者缺少第 5 剂给药后的浓度点数据, 最终 16 例患者的 PB-AUC_{0-24 h} 为 (63.33 ± 30.88) mg · h · L⁻¹, 其中 5 例患者 PB-AUC_{0-24 h} 值小于 50 mg · h · L⁻¹, 2 例患者 PB-AUC_{0-24 h} 值大于 100 mg · h · L⁻¹; ρ_0 为 (2.01 ± 1.54) mg · L⁻¹, ρ_{max} 为 (6.90 ± 4.22) mg · L⁻¹, ρ_{12} 为 (1.64 ± 1.04) mg · L⁻¹, $\rho_{ss, av}$ 为 (2.64 ± 1.29) mg · L⁻¹。根据后续给予 PB 剂量的不同: 50、75 或 100 mg, q12 h, 患者划分为 3 个维持剂量组, 不同给药剂量患者的药动学参数见表 2。随着给药剂量的增加 ρ_{max} 增大, 不同剂量组间患者的 ρ_{max} 、 ρ_0 、 ρ_{12} 差异无统计学意义 (P > 0.05)。随着给药剂量的增大, PB 的体内暴露量 (AUC_{0-12 h}) 增大, 50 和 100 mg 剂量组间 AUC_{0-12 h} 差异具有统计学意义 (P = 0.016), 100 mg 剂量组的 $\rho_{ss, av}$ 高于 50 mg 剂量组 (P = 0.016)。当负荷剂量为 150 或 100 mg 时, ρ_{-36} 分别为 (5.44 ± 2.47) 和 (2.34 ± 1.50) mg · L⁻¹, 差异具有统计学意义 (P = 0.004), 首剂给予负荷剂量 100 或 150 mg 均可较快达到稳态谷浓度, 考虑 ICU 病房多重耐药菌的常见性及临床用药的有效性, 建议临床给予 PB 时采用负荷剂量, 后续参考治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 结果及细菌最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值选择不同的推荐剂量 (50 ~ 100 mg)。

ρ_1 · ρ_3 · ρ_6 · ρ_9 经回归评估均可较好的实现对 PB-AUC_{0-12 h} 的预测, 结果回归模型结果见表 3, 模型预测结果见图 2。

3 讨论

脓毒症是由人体对感染的反应, 引起危及生命的器官功能障碍, 需要迅速识别并选择适当的抗菌药物, 以及时控制感染源, 药物在脓毒症患者体内的药动学特性常与其他人群存在较大差异, 且存在

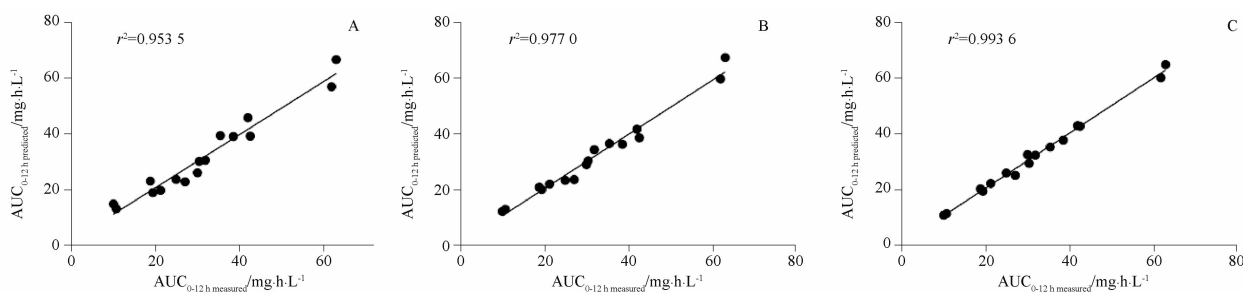
表3 有限采样法估算静脉滴注 PB-AUC_{0-12 h} 的回归模型

Tab. 3 Regression models for estimation AUC_{0-12 h} of intravenous drip PB by limited sampling strategy

t/h	Equation	r ²	MPE/%
ρ ₀	AUC _{0-12 h} = 19.28 + 6.15ρ ₀	0.376	18.99
ρ _{0.5}	AUC _{0-12 h} = 14.77 + 4.38ρ _{0.5}	0.349	14.60
ρ ₁	AUC _{0-12 h} = 13.63 + 2.64ρ ₁	0.545	11.88
ρ ₂	AUC _{0-12 h} = 6.44 + 6.44ρ ₂	0.850	5.51
ρ ₃	AUC _{0-12 h} = 2.51 + 11.66ρ ₃	0.806	4.47
ρ ₆	AUC _{0-12 h} = 5.29 + 11.65ρ ₆	0.871	6.76
ρ ₉	AUC _{0-12 h} = 8.16 + 11.59ρ ₉	0.816	7.24
ρ ₁₂	AUC _{0-12 h} = 12.99 + 11.36ρ ₁₂	0.584	12.69
ρ _{1-ρ₆}	AUC _{0-12 h} = 2.08 + 1.22ρ ₁ + 9.41ρ ₆	0.953	3.15
ρ _{1-ρ₆-ρ₉}	AUC _{0-12 h} = 1.83 + 1.25ρ ₁ + 5.22ρ ₆ + 4.66ρ ₉	0.977	1.84
ρ _{1-ρ₃-ρ₆-ρ₉}	AUC _{0-12 h} = -0.16 + 1.22ρ ₁ + 3.59ρ ₃ + 2.57ρ ₆ + 4.27ρ ₉	0.994	0.21

注: MPE - 平均预测误差。

Note: MPE - prediction error.



A - ρ_{1-ρ₆}模型; B - ρ_{1-ρ₆-ρ₉}模型; C - ρ_{1-ρ₃-ρ₆-ρ₉}模型。

A - ρ_{1-ρ₆} model; B - ρ_{1-ρ₆-ρ₉} model; C - ρ_{1-ρ₃-ρ₆-ρ₉} model.

图2 不同回归模型 PB-AUC_{0-12 h} 实测值与 PB-AUC_{0-12 h} 预测值相关性

Fig. 2 Correlation between the measured and predicted PB-AUC_{0-12 h} values using different models

显著的个体间差异,药物的暴露水平是否达标,对脓毒症的及时控制具有重要意义。目前国内尚未全面实现对 PB 暴露量的有效监控,其临床应用以经验性用药为主,缺乏个体化给药方案,导致对其不良反应难以控制。PB 的体内暴露量与临床结局密切相关^[8],但在脓毒症患者中如何设置采样策略缺乏相关数据支持。本研究发现不同给药剂量间药-时曲线差异较大,且经剂量矫正后发现 ρ₀、ρ_{max} 和 AUC_{0-12 h} 个体间的变异仍较大,可能与患者的病理生理状态等因素有关。

50 和 75 mg 剂量组在第五剂给药前后的 ρ₀、ρ_{max}、ρ₁₂、ρ_{ss,av}、AUC_{0-12 h} 参数上差异无统计学意义 (P > 0.05),随着给药剂量的增加 (100 mg, q12 h) AUC_{0-12 h}、ρ_{ss,av} 值呈线性增大,与 50 mg 剂量组间比较差异具有统计学意义 (P < 0.05)。首剂给予负荷剂量可较快达到稳态暴露量^[9],临床给予高剂量 (≥200 mg · d⁻¹) 可让患者受益^[8],在本研究中发现首剂给予负荷剂量 150 mg 时通过各个时间点谷

浓度值比较,发现有明显的蓄积现象,且给予 150 mg 负荷剂量后的谷浓度值显著高于给予负荷剂量 100 mg 后的谷浓度值,推测在高剂量 (≥150 mg) 时, PB 在体内的消除可能出现饱和现象,考虑患者用药的安全性及 ICU 中耐药菌的常见性,推荐临床优选负荷剂量 100 mg。

在 TDM 监测中采用 PB-AUC_{0-24 h} 以更准确地反映 PB 的暴露水平,预测其临床疗效和毒性反应的发生。在重症肺炎患者中, PB 谷浓度为 1.0 ~ 2.8 mg · L⁻¹ 时基本可以达到临床推荐的 PB-AUC_{0-24 h} 暴露水平^[10],本研究发现,在脓毒症患者中不同时间点 PB 浓度与 PB-AUC_{0-12 h} 的相关性差 (r² < 0.9),分析显示 2 ~ 4 个时间点采血方案模型预测能力优于单个浓度点血样,建议根据患者的配合程度选择不同的采样方案,综合考虑临床适用性及经济性,本研究推荐优选 ρ_{1-ρ₆} 的 2 个采样点方案来估算 AUC_{0-24 h},并在临床治疗中结合细菌的 MIC 值^[11],进一步实现对药动学及药效学的综合评估。

PB 在脓毒症患者中的药动学特性存在明显的个体间差异,且脓毒症患者影响药物药动学过程的因素较多,后续研究需通过进一步扩大样本量,寻找脓毒症患者疾病状态及病理生理指标等对药动学参数的影响,借助贝叶斯反馈法实现对 AUC 的估算。虽然本研究中不同剂量组患者的不同时间点的谷浓度均值均 $> 1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,但个体间差异均较大,因此不建议以单个浓度点值作为预测 PB 临床疗效的唯一标准,建议采用 2 个浓度点数据常规监测 PB-AUC_{0-12 h} 以指导 PB 的临床脓毒症患者的个体化用药。不能对所有脓毒症患者均采取固定剂量、单一的给药模式,建议根据 PB-AUC_{0-24 h} 监测结果及细菌的 MIC 值,及时调整临床用药方案,以期减少药物不良反应及临床耐药的发生。

REFERENCES

- [1] LANDMAN D, GEORGESCU C, MARTIN D A, *et al.* Polymyxins revisited[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3):449-465.
- [2] CUNHA B A. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited[J]. *Med Clin North Am*, 2006, 90(6):1089-1107.
- [3] ZAVASCKI A P, GOLDANI L Z, CAO G, *et al.* Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(10):1298-1304.
- [4] ZAVASCKI A P, GOLDANI L Z, LI J, *et al.* Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(6):1206-1215.
- [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] MANCHANDANI P, THAMLIKITKUI V, DUBROVSKAYA Y, *et al.* Population Pharmacokinetics of Polymyxin B [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3):534-538.
- [7] ZHANG J, ZHANG S Z, SUN Z, *et al.* Population Pharmacokinetics of Polymyxin B in Patients with Sepsis[J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2021, 56(9):744-748.
- [8] ELIAS L S, KONZEN D, KREBS J M, *et al.* The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(10):2231-2237.
- [9] 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.
- [10] CHEN W, LIU H, WANG Q, *et al.* Estimation of the area under concentration-time curve of polymyxin B based on limited sampling concentrations in Chinese patients with severe pneumonia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(1):95-105.
- [11] ROBERTS J A, JOYNT G M, CHOI G Y, *et al.* How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(3):187-192.

(收稿日期:2023-09-24)