·论著·一次研究·

硫酸黏菌素血浆稳态谷浓度与肾毒性的相关性研究

王根柱[1,2#]，王小营[1#]，李晓晶[1#]，邢百倩[1]，李 震[3]，卢年芳[3]，孙 强[1]，姜 楠[2]

1. 国家电网公司北京电力医院/首都医科大学电力教学医院药剂科（北京 100073）
2. 解放军总医院医疗保障中心药剂科（北京 100853）
3. 国家电网公司北京电力医院/首都医科大学电力教学医院重症医学科（北京 100073）

【摘要】目的 探讨硫酸黏菌素相关急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的危险因素，并初步评估硫酸黏菌素稳态谷浓度与其肾毒性之间的关系。**方法** 回顾性分析2021年1月至2024年1月在国家电网公司北京电力医院接受硫酸黏菌素治疗碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌患者的病理生理数据，通过单因素分析和多因素Logistic回归分析硫酸黏菌素相关AKI的危险因素。**结果** 共纳入96例患者，治疗期间和结束后患者AKI的发生率分别为20.84%（20/96）和8.33%（8/96）。Logistic回归结果显示，合用肾毒性药物［OR=10.33，95%CI（1.28，1 340.43）］、稳态谷浓度［OR=11.04，95%CI（2.60，46.89）］和肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数［OR=1.15，95%CI（1.03，1.29）］是硫酸黏菌素治疗期间发生AKI的独立危险因素。**结论** 稳态谷浓度是硫酸黏菌素相关AKI的主要影响因素并具有临床应用价值。在临床治疗中，应及时进行治疗药物浓度监测，为预测和预防硫酸黏菌素治疗期间AKI的发生提供参考。

【关键词】硫酸黏菌素；肾毒性；稳态谷浓度；急性肾损伤

【中图分类号】R969.1 **【文献标志码】**A

Relationship between steady state trough plasma concentration of colistin sulfate and nephrotoxicity

WANG Genzhu[1,2#], WANG Xiaoying[1#], LI Xiaojing[1#], XING Baiqian[1], LI Zhen[3], LU Nianfang[3], SUN Qiang[1], JIANG Nan[2]

1. Department of Pharmacy, Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China/Capital Medical University Electric Teaching Hospital, Beijing 100073, China
2. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of People's Liberation Army (PLA) General Hospital, Beijing 100853, China
3. Department of Critical Care Medicine, Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China/Capital Medical University Electric Teaching Hospital, Beijing 100073, China
[#]Co-first authors: WANG Genzhu, WANG Xiaoying and LI Xiaojing
Corresponding author: JIANG Nan, Email: jiangnan7757@163.com

【Abstract】Objective To investigate the risk factors of colistin sulfate associated acute

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202512091
基金项目：北京电力医院科研重点项目（Y2025006）；国中康健集团有限公司科学技术项目（GZKJ-KJXX-QTHT-20240489）
[#]共同第一作者
通信作者：姜楠，副主任药师，Email：jiangnan7757@163.com

kidney injury (AKI) and to evaluate the relationship between steady state trough concentration (C_{min}) of colistin sulfate and its nephrotoxicity. **Methods** A retrospective analysis of pathophysiological data of patients with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria treated with colistin sulfate at Beijing Electric Power Hospital of State Grid Corporation of China from January 2021 to January 2024 was conducted. Univariate analysis and multivariate Logistic regression were used to identify risk factors for colistin sulfate associated AKI. **Results** A total of 96 patients were enrolled in this study. AKI was detected in 20 patients (20.84%) during and 8 (8.33%) patients after colistin sulfate treatment. Logistic regression analysis showed that the concomitant use of nephrotoxic drug [OR=10.33, 95%CI (1.28, 1,340.43)], steady C_{min} [OR=11.04, 95%CI (2.60, 46.89)] and the treatment duration of colistin sulfate at the highest creatinine level [OR=1.15, 95%CI (1.03, 1.29)] were independent risk factors for AKI during colistin sulfate treatment. **Conclusion** The steady C_{min} is the main factor influencing colistin sulfate associated AKI, which should be paid attention on clinical practice. Timely therapeutic drug concentration monitoring is recommended to provide a reference for predicting and preventing the occurrence of AKI during colistin sulfate therapy.

【Keywords】Colistin sulfate; Nephrotoxicity; Steady state trough concentration; Acute kidney injury

近年来，细菌耐药率逐年上升，尤其是碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌（carbapenem-resistant organisms，CRO）已成为全球公共卫生关注的焦点[1]。然而临床治疗CRO感染的抗菌药物极其有限[2]，目前以多黏菌素类药物为基础的联合方案治疗CRO感染仍是指南和专家共识的一线推荐[3-5]。然而，其肾毒性、皮肤色素沉着等不良事件在一定程度上限制了多黏菌素类药物的临床应用。

不同研究中多黏菌素类药物肾毒性发生率差异显著[6-7]，老年人群、基线肾功能不全及重症患者中的发生率升高。此外，改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO）/危险、损伤、衰竭、丧失、终末期肾病（Risk，Injury，Failure，Loss，and End-stage renal disease，RIFLE）标准较传统标准更敏感，动态监测较仅停药时评估更易捕捉早期损伤，而规范的治疗药物浓度监测、管控肾毒性合并用药等可降低发生率。研究[6-7]表明，在接受多黏菌素E甲磺酸盐或硫酸多黏菌素B治疗的患者中，高达50%~60%的患者会出现肾毒性。此外，硫酸多黏菌素B引起的皮肤色素沉着也严重影响患者生活质量[8]。硫酸黏菌素（多黏菌素E）于20世纪60年代首次发现，并于2019年再次引入临床[9]。但由于首次上市较早，未遵循现代规范的监管途径，其临床药代动力学/毒代动力学特征与肾毒性相关性数据仍较缺乏。近年来的研究表明[10-13]，硫酸黏菌素在治疗CRO感染期间，具有较高的临床和微生物学效应且不良反应发生率较低，但肾毒性仍是其常见的不良反应。

目前硫酸黏菌素血浆浓度与肾毒性之间可能的关系尚未得到评估。本研究收集国家电网公司北京电力医院使用硫酸黏菌素治疗CRO感染的真实世界数据，通过回顾性队列研究方法评估硫酸黏菌素血浆水平与肾毒性之间的关系，确定硫酸黏菌素相关肾毒性的发生率和风险因素，以期为临床提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法，收集2021年1月至2024年1月在国家电网公司北京电力医院接受硫酸黏菌素治疗的患者的临床资料。纳入标准：①>18岁；②单独使用硫酸黏菌素或接受硫酸黏菌素与其他抗菌药物联合治疗>72 h；③有至少一个硫酸黏菌素稳态峰、谷浓度测定结果，临床数据完整，具有CRO阳性培养物或高度怀疑CRO感染。如果没有阳性培养结果，高度怀疑CRO感染诊断由两名临床医生根据患者临床症状、体征和实验室检测指标等判定。排除标准：①未测定硫酸黏菌素血药浓度或血药浓度超出检测限；②开始硫酸黏菌素治疗前或治疗过程中接受肾脏替代治疗或透析；③治疗过程48 h内死亡以及临床数据不完整。本研究经国家电网公司北京电力医院伦理委员会批准（批号：KY-2021-017-01），因其观察性质，免于知情同意。

1.2 治疗方法与血药浓度监测

纳入患者均接受静脉注射硫酸黏菌素（上海上药新亚药业有限公司，国药准字H31020822）治疗≥72 h，剂量为每天100~200万国际单位，q12h。临床医生根据药品说明书、中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用专家共识[5]、患者疾病进展与不良反应等情况确定具体给药剂量。当硫酸黏菌素浓度达稳态后（即第4或第5剂给药后，约3 d），于给药前0~30 min采血测定硫酸黏菌素血浆谷浓度（minimum concentration，C_{min}），输注结束后0~30min采血测定硫酸黏菌素血浆峰浓度（maximum concentration，C_{max}）。血浆中硫酸黏菌素的浓度测定采用本院药学实验室自建的液相色谱串联质谱法[14]，该方法的变异系数小于10%，定量下限为0.16 mg·L^{-1}。稳态时24 h内药物浓度-时间曲线下面积（area under the plasma concentration-time curve at steady state over 24 hours，$AUC_{ss,\ 24h}$）和稳态平均血药浓度（average plasma concentration at steady state，$C_{ss,\ avg}$）依据公式（1）（2）（3）[15]计算。

$$k_e=\frac{\ln C_{max}-\ln C_{min}}{\tau-t_{infusion}} \quad \text{公式(1)}$$

$$AUC_{ss,24h}=[\frac{t_{infusion}\times(C_{max}+C_{min})}{2}+\frac{C_{max}-C_{min}}{k_e}]\times n \quad \text{公式(2)}$$

$$C_{ss,avg}=\frac{AUC_{ss,24h}}{24} \quad \text{公式(3)}$$

1.3 数据采集与整理

患者数据采集基于本院电子病历系统，主要包括：年龄、性别、身高、体重、感染部位、病原体类型、血清肌酐水平、给药方案、同期联合其他抗菌药物使用情况、硫酸黏菌素日剂量、总累积剂量和治疗持续时间等数据，同时记录氨基糖苷类药物、万古霉素、袢利尿剂、非甾体抗炎药等肾损伤药物的使用情况等。

1.4 结局指标

对所有患者进行急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）筛查。硫酸黏菌素治疗期间指从患者开始接受静脉注射硫酸黏菌素治疗起，至末次给药结束时的整个治疗周期[16]。治疗结束后指患者完成硫酸黏菌素末次给药后24 h到出院前血清肌酐水平[17]。依据RIFLE标准对AKI进行检测和分层（表1），不包括尿量标准，若满足血清肌酸酐增加>1.5倍和（或）肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）降低>25%，即判定为发生AKI[18-19]。根据“药品不良反应因果关系分析评价原则”[20]，评价硫酸黏菌素与AKI的关联性。

1.5 统计学分析

采用SPSS 27和R软件进行统计分析，分类变量采用频数和百分比［n（%）］描述；符合正态分布的连续变量数据采用均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述，不符合正态分布的连续变量数据以中位数和四分位数［M（P_{25}，P_{75}）］描述。对于两组间比较，符合正态或近似正态分布的连续变量采用t检验，不满足正态分布的采用Mann-Whitney U检验；分类变量采用χ^2检验或Fisher确切概率法。对单因素分析有统计学意义或存在临床相关的变量进行Spearman相关分析，预先识别变量间的强相关性。根据临床实践，将更具病理生理学解释价值的变量纳入Logistic回归分析[19]，分析治疗期间和治疗结束后患者发生AKI的危险因素，通过计算比值比（odds ratio，OR）及95%置信区间（confidence interval，CI）进行效应估计。对于有序等级变量，鉴于各组样本量不均衡，采用Kruskal-Wallis H检验进行总体比较。若总体差异有统计学意义，进一步采用Dunn′s检验（经Bonferroni校正）进行组间两两比较，并采用校正后P值进行统计学判定。通过McNemar检验分析硫酸黏菌素治疗期间和治疗结束后AKI发生率的差异。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

本研究收集到171例患者，最终纳入96例接受硫酸黏菌素治疗并进行血药浓度监测的成年CRO感染患者，其中20例（20.84%）发生AKI，76例（79.16%）未发生AKI，具体纳入排除流程见图1。

表1 急性肾功能损伤RIFLE分级标准

Table 1. RIFLE classification criteria of acute kidney injury

分级	指标
风险	肌酐升高>1.5倍或GFR下降>25%
损伤	肌酐升高>2倍或GFR下降>50%
衰竭	肌酐升高>3倍或GFR下降>75%或肌酐升高>4 mg/dL
肾功能丧失	持续肾衰竭>4周
终末期肾病	持续肾衰竭>3个月

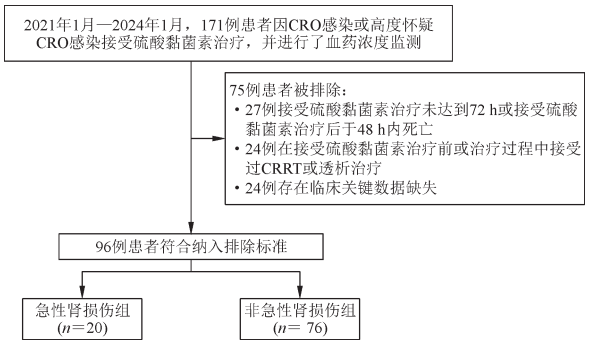


图1 患者纳入排除流程图

Figure 1. Flow chart for inclusion and exclusion of the patients

纳入的96例患者中，男性64例，女性32例，年龄中位数为81（39，97）岁，体重为（68.13±12.50）kg。所有患者均存在肺部感染，约26.04%的患者同时合并其他部位感染，包括泌尿系、心内膜、皮肤软组织感染等。感染病原菌以肺炎克雷伯菌（41.67%）和鲍曼不动杆菌（25.00%）为主，约有23.92%的患者存在两种及以上病原菌感染。所有纳入患者均存在联用其他抗菌药物的情况，联合使用的抗菌药物包括碳青霉烯类（如美罗培南）、头孢菌素类/酶抑制剂（如头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦）、四环素类（如替加环素、奥玛环素）及磷霉素，其中约28.13%的患者存在联合≥2种其他抗菌药物的情况。约有33.33%的患者在用药前就存在肾功能不全。所有患者基线肌酐水平的中位数为58（19，473）μmol/L。所有患者中硫酸黏菌素的稳态C_{min}中位数为0.60（0.16，1.99）mg/L，$C_{ss,\ avg}$为0.83（0.34，2.16）mg/L。约有60.42%的患者使用硫酸黏菌素治疗期间合并使用了袢利尿剂。在使用硫酸黏菌素的过程中，约有20.84%的患者出现了AKI，其中根据RIFLE标准，17名患者判定级别为风险，3名患者判定级别为损伤。硫酸黏菌素治疗结束后8.33%的患者出现AKI，其中6名患者判定级别为风险，2名患者判定级别为损伤。根据“药品不良反应因果关系分析评价原则”，评价硫酸黏菌素与AKI的关联性，仅有1.04%（1/96）判定结果为“很可能”，详见表2。

表2 患者的人口学和临床特征［n（%）］

Table 2. Patient demographics and clinical characteristics ［n（%）］

特征	特征值（n=96）	特征	特征值（n=96）
年龄（岁）*	81（39，97）	治疗期间肌酐最高值（μmol/L）*	60（22，477）
身高（cm）#	167.67±8.36	治疗结束后肌酐水平（μmol/L）*	51（14，441）
体重（kg）#	68.13±12.50	用药前肾功能损伤	32（33.33）
体重指数（kg/m^2）#	24.10±3.19	基线GFR水平［mL/min/1.73 m^2］b#	73.50±40.14
男性	64（66.67）	治疗期间GFR最低值［mL/min/1.73 m^2］#	66.81±38.17
重症监护室	70（72.92）	治疗结束GFR值［mL/min/1.73 m^2］#	87.86±50.47
感染部位		肌酐最高值时黏菌素的累积剂量（MU）*	6.00（1.00，40.50）
肺部	71（73.96）	肌酐最高值时黏菌素的用药天数（d）*	4（1，27）
≥2个感染部位	25（26.04）	C_{min}（mg/L）*	0.60（0.16，1.99）
用药指征		C_{max}（mg/L）#	1.25±0.56
经验用药	9（9.38）	$AUC_{ss,\ 24h}$（mg/L）*	19.92（8.12，51.81）
针对铜绿假单胞菌	1（1.04）	$C_{ss,\ avg}$（mg/L）*	0.83（0.34，2.16）
针对鲍曼不动杆菌	24（25.00）	合用肾毒性药物情况	
针对肺炎克雷伯菌	40（41.67）	袢利尿剂	58（60.42）
其他a	22（22.92）	NSAIDs	4（4.17）
联合用药		其他c	18（18.75）
碳青霉烯类	69（71.88）	治疗期间AKI发生情况	
头孢菌素类/酶抑制剂	13（13.54）	风险	17（17.71）
四环素类	36（37.50）	损伤	3（3.13）
磷霉素	11（11.46）	治疗结束AKI发生情况	
联合≥2种	27（28.13）	风险	6（6.25）
累积剂量（MU）*	18（6，54）	损伤	2（2.08）
累积用药时间（d）*	10（4，27）	硫酸黏菌素与AKI相关性d	
用药方案0.75 MU，q12h	36（37.50）	可能	7（7.29）
基线肌酐水平（μmol/L）*	58（19，473）	很可能	1（1.04）

注：#符合正态分布的连续性变量数据采用$\bar{x}\pm s$描述；*不符合正态分布的连续性变量数据采用以M（P_{25}，P_{75}）描述；a表示患者可能同时存在CRKP、CRAB感染或CRKP、CRPA感染等；bGFR计算采用的C-G公式；c表示患者使用≥2种肾毒性药物；d依据药品不良反应因果关系分析评价原则评价。AKI.急性肾损伤；MU.百万单位；GFR.肾小球滤过率；$C_{min.}$稳态谷浓度；$C_{max.}$稳态峰浓度；$AUC_{ss,\ 24h.}$稳态时24 h内药物浓度-时间曲线下面积；$C_{ss,\ avg.}$稳态平均血药浓度；NSAIDs.非甾体抗炎药。

2.2 AKI潜在危险因素分析

2.2.1 单因素分析

单因素分析结果显示，在使用硫酸黏菌素治疗期间，发生AKI的患者肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数和累积剂量、C_{max}、C_{min}、$AUC_{ss,\ 24h}$和$C_{ss,\ avg}$以及合用肾毒性药物的比例均显著高于未发生AKI患者（P<0.05）。而发生AKI患者的身高则显著低于未发生AKI患者（P<0.05）。硫酸黏菌素治疗结束后发生AKI的患者联合碳青霉烯类药物比例显著低于未发生AKI患者（P<0.05），而联合四环素类药物以及治疗期间发生过AKI比例均显著高于未发生AKI患者（P<0.05），见表3。通过配对卡方检验（McNemar检验）分析两个阶段AKI发生率的差异，结果显示χ^2=23.52，P<0.001，提示硫酸黏菌素治疗期间AKI发生率显著高于治疗结束后。

2.2.2 多因素分析

在进行多因素Logistic回归前，首先对硫酸黏菌素治疗过程中导致患者发生AKI的危险因素进行Spearman相关性分析，以避免将高度共线的变量同时纳入回归方程导致模型不稳定。结果显示，稳态C_{min}与身高（Rho=−0.26，P=0.01）、稳态C_{max}（Rho=0.65，P<0.001）、$AUC_{ss,\ 24h}$（Rho=0.90，P<0.001）和$C_{ss,\ avg}$（Rho=0.90，P<0.001）均显著相关；患者肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数和累积剂量（Rho=0.97，P<0.001）显著相关；合用肾毒性药物、肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数、C_{min}无显著线性相关。为了避免变量间共线性，最终将合用肾毒性药物、肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数、身高和稳态C_{min}纳入二元Logistic回归分析。结果显示，身高与患者使用硫酸黏菌素治疗过程中发生AKI无显著相关。

表3 硫酸黏菌素所致肾功能损伤组与无肾功能损伤组临床特征比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3. Comparison of clinical characteristics between patients with and without colistin sulfate induced renal impairment（$\bar{x}\pm s$）

患者信息	治疗期间患者发生AKI情况				治疗结束后患者发生AKI情况			
	否（n=76）	是（n=20）	t/χ^2值	P值	否（n=88）	是（n=8）	t/χ^2值	P值
男性*	52（68.42）	12（60.00）	0.51	0.482	57（64.77）	7（87.50）	1.71	0.196
重症监护室*	56（73.68）	14（70.00）	0.11	0.745	64（72.73）	6（75.00）	0.02	0.891
用药方案1 MU，q12h*	35（46.05）	9（45.00）	1.40	0.648	39（44.32）	4（50.00）	1.16	0.724
用药前肾功能损伤*	26（34.21）	6（30.00）	0.13	0.726	29（32.95）	3（37.50）	0.07	0.797
肺部感染*	55（72.37）	15（75.00）	0.06	0.816	64（72.73）	6（75.00）	0.02	0.891
合用肾毒性药物*	61（80.26）	20（100.00）	4.68	0.031	74（84.09）	7（87.50）	0.07	0.802
联合碳青霉烯类*	58（76.32）	11（55.00）	3.56	0.059	67（76.14）	2（25.00）	9.49	0.002
联合头孢菌素类/酶抑制剂*	8（10.53）	5（25.00）	2.83	0.092	12（13.64）	1（12.50）	0.01	0.928
联合四环素类*	27（35.53）	9（45.00）	0.61	0.436	30（34.10）	6（75.00）	5.24	0.022
联合磷霉素*	9（11.84）	2（10.00）	0.05	0.818	10（11.36）	1（12.50）	0.01	0.923
联合≥2种药物*	22（28.95）	5（25.00）	0.12	0.727	26（29.55）	1（12.50）	1.05	0.305
治疗期间发生过AKI*	−	−	−	−	13（14.77）	7（87.50）	23.52	<0.001
肌酐最高值时用药天数（d）	4.45±3.80	7.05±5.92	−2.40	0.018	4.74±4.50	7.75±1.83	−1.87	0.065
肌酐最高值时累积剂量（MU）	7.49±6.66	11.58±9.19	−2.25	0.027	7.90±7.49	13.19±3.80	−1.97	0.052
年龄（岁）	77.83±12.36	78.50±11.53	−0.22	0.827	77.84±12.12	79.38±13.15	−0.34	0.734
身高（cm）	168.63±8.36	164.00±7.46	2.25	0.027	168.07±8.36	163.25±7.38	1.57	0.119
体重（kg）	68.87±12.87	65.30±10.85	1.14	0.258	68.69±12.78	61.88±6.51	1.49	0.141
体重指数（kg/m^2）	24.08±3.31	24.16±2.77	−0.10	0.919	24.18±3.29	23.20±1.63	0.83	0.407
总用药天数（d）	11.72±5.17	11.95±5.23	−0.17	0.864	11.93±5.35	10.00±3.21	1.00	0.319
累积剂量（MU）	20.09±10.48	20.22±9.91	−0.05	0.959	20.37±10.50	17.38±7.89	0.79	0.434
首剂C_{max}（mg/L）	1.03±0.42	1.24±0.34	−1.20	0.240	1.05±0.40	1.41±0.30	−1.22	0.234
C_{min}（mg/L）	0.63±0.31	0.95±0.50	−3.59	<0.001	0.69±0.40	0.78±0.28	−0.66	0.511
C_{max}（mg/L）	1.18±0.51	1.50±0.65	−2.33	0.022	1.25±0.57	1.24±0.40	0.03	0.973
$AUC_{ss,\ 24h}$（mg/L）	20.78±8.57	28.70±12.94	−3.28	0.001	22.31±10.32	23.76±7.48	−0.39	0.700
$C_{ss,\ avg}$（mg/L）	0.87±0.36	1.20±0.54	−3.28	0.001	0.93±0.43	0.99±0.31	−0.39	0.699

注：*分类变量数据使用［n（%）］描述。AKI.急性肾损伤；MU.百万单位；C_{min}.稳态谷浓度；C_{max}.稳态峰浓度；$AUC_{ss,\ 24h}$.稳态时24 h内药物浓度-时间曲线下面积；$C_{ss,\ avg}$.稳态平均血药浓度。

合用肾毒性药物［OR=10.33，95%CI（1.28，1 340.43）］、稳态C_{min}［OR=11.04，95%CI（2.60，46.89）］、肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数［OR=1.15，95%CI（1.03，1.29）］是患者使用硫酸黏菌素治疗过程中发生AKI的独立危险因素（表4）。

将联合碳青霉烯类、四环素类药物以及治疗期间发生过AKI纳入二元Logistic回归分析，结果显示联合碳青霉烯类药物［OR=6.18，95%CI（0.98，38.84）］、联合四环素类药物［OR=0.37，95%CI（0.57，2.44）］以及治疗期间发生过AKI［OR=0.69，95%CI（0.14，3.46）］均与硫酸黏菌素治疗后AKI的发生无显著相关。

为了进一步研究AKI的严重程度与硫酸黏菌素稳态C_{min}之间的关系，根据RIFLE标准对AKI患者进行分层。结果显示，相较于“未损伤组”，“风险”组和“损伤”组的稳态C_{min}明显升高（表5）。Kruskal-Wallis H检验结果显示，三组间稳态C_{min}总体分布差异具有统计学意义（H=8.52，df=2，P<0.05）。经Dunn′s事后检验结合Bonferroni校正开展组间两两比较，结果提示风险组、损伤组分别与无损伤组间的稳态C_{min}差异有统计学意义（P<0.05），风险组与损伤组间差异无统计学意义（P>0.05）。

表4 影响肾功能损伤的多因素Logistic回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing renal impairment

结局指标	变量	β	SE	Wald χ^2	OR（95% CI）	P
硫酸黏菌素治疗过程中发生AKI	稳态C_{min}	2.40	0.74	10.60	11.04（2.60，46.89）	0.001
	肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数	0.14	0.06	6.09	1.15（1.03，1.29）	0.014
	合用肾毒性药物[a]	2.34	1.46	5.12	10.33（1.28，1 340.43）	0.023
	身高	−0.04	0.04	1.35	0.96（0.89，1.03）	0.246
硫酸黏菌素治疗后发生AKI	联合碳青霉烯类	1.82	0.94	3.78	6.18（0.98，38.84）	0.052
	联合四环素类	−0.99	0.96	1.06	0.37（0.57，2.44）	0.303
	治疗期间发生过AKI	−0.38	0.83	0.21	0.69（0.14，3.46）	0.646

注：[a] Firth惩罚似然二元Logistic回归分析；SE.标准误差；OR.比值比；CI.置信区间；C_{min}.稳态谷浓度。

表5 硫酸黏菌素稳态C_{min}与肾功能损伤程度的关系

Table 5. Relationship between steady C_{min} of colistin sulfate and severity of renal impairment

RIFLE分级	患者数量[#]	稳态C_{min}[*]
无损伤	76（79.17）	0.63±0.31
风险	17（7.29）	0.91±0.52
损伤	3（3.13）	1.16±0.38
衰竭	0（0）	-
丧失	0（0）	-
终末期肾病	0（0）	-

注：[#]分类变量数据使用［n（%）］描述；[*]符合正态分布的连续性变量数据使用$\bar{x}\pm s$描述；-.无法提供；C_{min}.稳态谷浓度。

3 讨论

肾毒性是限制硫酸黏菌素临床应用的最主要不良反应。本研究以96例接受硫酸黏菌素治疗的CRO感染患者为研究对象，通过单因素、多因素Logistic回归分析等方法分析了使用硫酸黏菌素治疗期间和停药后相关AKI的发生率及其相关危险因素。结果显示，C_{min}、肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数可作为硫酸黏菌素使用过程中预测AKI的有效指标。

硫酸黏菌素相关肾毒性的发生率从0%到21.25%不等[10-12, 21-23]。这种变异性可能是肾毒性定义、纳入患者类型、治疗剂量和持续时间差异的结果[24]。本研究根据RIFLE标准诊断AKI，治疗期间AKI的发生率为20.84%，与Hao等[21]报道的肾毒性发生率接近（20.4%），但高于部分文献报道的7%[10-12, 23]。深入分析发现，肌酐值的记录时间可能是造成这种差异的重要因素。很多文献报道的AKI发生率计算是根据治疗结束后的肌酐值与基础肌酐值的比较[10-12, 23]。本研究结果显示，治疗结束后AKI的发生率为8.33%，与上述文献报道相近。本研究结果显示，治疗结束后AKI发生率显著低于治疗期间，与Jin等[10]报道的治疗结束后肾功能不全发生率显著下降结果类似。

硫酸黏菌素在我国上市时间较短，关于其肾毒性危险因素的分析报道较少[10]。已报道的多黏菌素类药物相关肾毒性的危险因素包括年龄、日剂量、治疗持续时间、肌酐清除率以及合并用药等[19, 24-25]。本研究单因素分析显示，合用肾毒性药物和累积剂量等因素与治疗期间 AKI 发生相关，但在排除混杂及共线性等干扰后，Logistic 回归分析显示合用肾毒性药物、肌酐最高值时的用药天数与稳态 C_{min} 是发生 AKI 的独立危险因素。与大多文献报道的多黏菌素类药物导致肾毒性的危险因素一致[19, 24, 26-27]。针对治疗结束后 AKI 的单因素分析提示，联合碳青霉烯类、四环素类药物及治疗期间发生过 AKI 与治疗结束后 AKI 发生存在关联。联合碳青霉烯类药物治疗后 AKI 发生率降低，可能与感染控制后全身炎症反应减轻、炎症因子风暴缓解相关，从侧面印证了硫酸黏菌素肾毒性的部分可逆性[28]。联合四环素类药物治疗结束后 AKI 发生率显著升高，与部分文献报道不一致[29]。但也有研究提示黏菌素与四环素类的组合与 AKI 风险显著增加有关[30]。对于治疗期间发生过 AKI 的患者，治疗结束后 AKI 发生率仍较高，其原因可能是硫酸黏菌素消除半衰期为 2.53~3.65 h，治疗结束 24 h 后，血药浓度虽已降至稳态浓度的 5% 以下，但肾小管上皮细胞修复需 1~2 周[9, 31]。提示治疗期间 AKI 病史是停药后肾损伤持续的重要原因。多因素 Logistic 回归分析结果未发现统计学差异的危险因素，其原因可能是治疗结束后发生 AKI 样本量较小（仅 8 例），导致统计效能不足。考虑到回顾性研究，治疗期间肾毒性药物应用、肌酐最高值采集存在不确定性，稳态 C_{min} 作为监测指标更有临床实用价值。

本研究基于 RIFLE 标准分层后发现，发生 AKI 患者的硫酸黏菌素稳态 C_{min} 均显著高于未损伤组，且三组间总体分布差异具有统计学意义。该结果提示硫酸黏菌素稳态 C_{min} 水平与 AKI 的发生及严重程度呈正相关，较高的 C_{min} 显著增加肾毒性风险。这一发现符合多黏菌素类药物“浓度依赖性肾毒性”特征，为临床治疗药物监测的必要性提供了证据支持。值得注意的是，尽管“损伤”组的稳态 C_{min} 高于“风险”组，但两组间差异未达到统计学意义。可能的原因包括：样本量有限，导致统计效能不足；稳态 C_{min} 仅反映药物暴露的一个时间点，而肾损伤程度可能与累积暴露量更相关。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究为回顾性研究，导致无法分析其他可能的风险因素，例如反映早期肾功能损伤的更加敏感的指标，限制了本研究结论的应用。其次，单中心、小样本量，限制了结论的可推广性，未来需要多中心随机对照研究来进一步评估硫酸黏菌素的肾毒性。

综上所述，肌酐最高值时的硫酸黏菌素用药天数与稳态 C_{min} 是硫酸黏菌素治疗期间相关 AKI 的独立危险因素。由于稳态 C_{min} 相关性更强且具有时序预测优势，监测稳态 C_{min} 对于保障用药安全具有重要临床价值。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global threat of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 823684. DOI: 10.3389/fcimb.2022.823684.

2 Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S565-S575. DOI: 10.1093/cid/ciz830.

3 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. DOI: 10.1002/phar.2209.

4 孙同文, 马小军. 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(10): 1218-1222. [Sun TW, Ma XJ. Chinese expert consensus on polymyxins in the clinical practice[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2019, 28(10): 1218-1222.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003.

5 刘又宁, 俞云松, 李健, 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. [Liu YN, Yu YS, Li J, et al. Multi-disciplinary expert consensus on the optimal clinical use of thepolymyxins in China[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 44(4): 292-310.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091.

6 Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B? [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(3): e02319-16. DOI: 10.1128/aac.02319-16.

7 Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins[J]. Clin Microbiol Infect, 2021: S1198-743X(20)30764-3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.009.

8 Mattos KPH, Cintra ML, Gouvea IR, et al. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(5): 573-578. DOI: 10.1111/jcpt.12543.

9 Huang X, Liu X, Fan Y, et al. Pharmacokinetics and safety of colistin sulfate after single and multiple intravenous doses in healthy Chinese subjects[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 64(5): 107326. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107326.

10 Jin J, Zhu J, Zhu Z, et al. Clinical efficacy and nephrotoxicity of intravenous colistin sulfate in the treatment of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(20): 1137. DOI: 10.21037/atm-22-4959.

11 Peng D, Zhang F, Chen Y, et al. Efficacy and safety of colistin sulfate in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant organisms: a multicenter retrospective cohort study[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(4): 1794-1804. DOI: 10.21037/jtd-23-336.

12 Wu Y, Jiang S, Li D, et al. Clinical efficacy and safety of colistin sulfate in the treatment of carbapenem-resistant organism infections in patients with hematological diseases[J]. Infect Dis Ther, 2024, 13(1): 141-154. DOI: 10.1007/s40121-023-00909-8.

13 原明璐, 曾炜, 王根柱, 等. 1例广泛耐药肺炎克雷伯菌所致呼吸机相关性肺炎治疗的药学实践[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(6): 708-714. [Yuan ML, Zeng W, Wang GZ, et al. Pharmaceutical practice in the treatment of one case of ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*.[J] Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(6): 708-714.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502037.

14 Wang X, Sun Q, Li X, et al. Novel method for determination of colistin sulfate in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its clinical applications in critically ill patients[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2024, 127: 107502. DOI: 10.1016/j.vascn.2024.107502.

15 Liu X, Huang C, 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. DOI: 10.1631/jzus.B2200466.

16 Ballı FN, Ekinci PB, Kurtaran M, et al. Battle of polymyxin induced nephrotoxicity: polymyxin B versus colistin[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(2): 107035. DOI: 10.1016/j. ijantimicag. 2023. 107035.

17 Zhang Y, Dong R, Huang Y, et al. Acute kidney injury associated with colistin sulfate vs. polymyxin B sulfate therapy: a real-world, retrospective cohort study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 63(1): 107031. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107031.

18 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, 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): R204-212. DOI: 10.1186/cc2872.

19 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: 380. DOI: 10.1186/1471-2334-13-380.

20 Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1977, 21(3): 247-254. DOI: 10.1002/cpt1977213247.

21 Hao M, Yang Y, Guo Y, et al. Combination regimens with colistin sulfate versus colistin sulfate monotherapy in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10): 1440. DOI: 10.3390/antibiotics11101440.

22 Xie YL, Jin X, Yan SS, et al. Population pharmacokinetics of intravenous colistin sulfate and dosage optimization in critically ill patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 967412. DOI: 10.3389/fphar.2022.967412.

23 吴源兵, 姜珊珊, 吴雅雪, 等. 硫酸黏菌素治疗血液病患者多重耐药革兰阴性菌感染的临床疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(6): 1878-1884. [Wu YB, Jiang SS, Wu YX, et al. Clinical analysis of colistin sulfate in the treatment of hematonosis infected by multidrug-resistant Gram-negative bacteria[J]. Journal of Experimental Hematology, 2023, 31(6): 1878-1884.] DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.06.043.

24 Han L, Xu FM, Zhang XS, et al. Trough polymyxin B plasma concentration is an independent risk factor for its nephrotoxicity[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(3): 1202-1210. DOI: 10.1111/bcp.15061.

25 Kim J, Lee KH, Yoo S, et al. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(5): 434-438. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028.

26 Elias LS, Konzen D, Krebs JM, 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. DOI: 10.1093/jac/dkq285.

27 Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(7): 801-810. DOI: 10.1007/s00228-015-1865-4.

28 Chien HT, Lin YC, Sheu CC, et al. Is colistin-associated acute kidney injury clinically important in adults? A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(3): 105889. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105889.

29 Abaft S, Yasin Z, Ahmadinia M, et al. Efficacy and safety of colistin-doxycycline combination therapy in multi-drug resistance Gram-negative infections: a double-blind randomized controlled trial[J]. Infection, 2026, 54(1): 487-502. DOI: 10.1007/s15010-025-02698-3.

30 Sridharan K. Nephrotoxicity risks of colistin-combination therapy: a USFDA adverse event reporting system analysis using disproportionality and interaction assessment[J]. Expert Opin Drug Saf, 2025: 1-10. DOI: 10.1080/14740338.2025.2499672.

31 Wang Y, Yu X, Chen C, et al. Development of UPLC-MS/MS method for the determination of colistin in plasma and kidney and its application in pharmacokinetics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 233: 115440. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.115440.

收稿日期：2025 年 12 月 12 日 修回日期：2026 年 02 月 03 日
本文编辑：杨 燕 冼静怡