

雾化吸入多黏菌素 B 治疗血液重症患者多重耐药革兰阴性菌肺炎的临床疗效分析

魏求哲¹ 卢聪¹ 谢沁颖¹ 江慧雯¹ 吴耀辉¹ 胡俊斌¹ 曹谢娜¹

[摘要] 目的:回顾性分析多重耐药(MDR)革兰阴性菌(GNB)感染重症肺炎的血液病患者加用多黏菌素 B 雾化治疗患者的临床资料。方法:收集华中科技大学同济医学院附属协和医院血液重症病房(HCU)2022 年 12 月—2023 年 7 月收治的 48 例 MDR-GNB 感染的重症肺炎的血液病患者资料。依据多黏菌素优化应用国际共识指南雾化吸入治疗(25 mg, 12 h 1 次,振动筛孔雾化吸入),观察患者使用疗程结束后的有效率、治疗前后感染指标 C 反应蛋白(CRP)及血清降钙素原(PCT)水平的变化。结果:48 例患者痰/血培养或病原微生物二代测序结果显示:耐碳青霉烯阴沟肠杆菌/大肠埃希菌 13 例,鲍曼不动杆菌 8 例,铜绿假单胞菌 6 例,肺炎克雷伯菌 4 例,嗜麦芽窄食单胞菌 4 例,其他为少见病原菌或者疑似 MDR 感染患者;其中合并新型冠状病毒感染患者 10 例。动态分析治疗过程中感染指标 CRP 和血清 PCT 水平的变化:治疗后 3 d CRP 水平较治疗前开始下降[(94.06±71.30) mg/L vs (70.55±58.04) mg/L],治疗后 7 d[(94.06±71.30) mg/L vs (46.40±40.93) mg/L, $P<0.01$]以及治疗后 14 d[(94.06±71.30) mg/L vs (47.93±51.08) mg/L, $P<0.01$]显著下降,差异有统计学意义。PCT 水平在治疗后 7 d 也开始出现明显下降[(5.15±12.14) μg/L vs (3.76±5.00) μg/L],与 CRP 变化一致。治疗前后,患者凝血功能、胆红素以及肌酐水平无明显变化,无肝肾功能损害($P>0.05$)。结论:血液重症患者常合并重度免疫缺陷,治疗 MDR-GNB 感染的肺炎使用多黏菌素 B 联合其他抗生素治疗有效,感染指标在治疗 14 d 内呈动态下降趋势,可以提高挽救性治疗合并新型冠状病毒感染重症患者的疗效。

[关键词] 多黏菌素 B;雾化吸入;多重耐药革兰阴性菌肺炎;血液重症患者;临床疗效

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.003

[中图分类号] R563;R55 [文献标志码] A

Clinical efficacy analysis of polymyxin B atomization treatment in severe blood disease patients with multidrug-resistant gram-negative pneumonia

WEI Qiuzhe LU Cong XIE Qinying JIANG Huiwen WU Yaohui
HU Junbin CAO Xiena

(Hematology Intensive Care Unit[HCU], Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CAO Xiena, E-mail: caoxiena@126.com

Abstract Objective: This study was conducted to retrospectively analyze the clinical data of blood disease patients with severe pneumonia caused by multidrug-resistant(MDR) gram negative bacteria(GNB) who were treated with nebulization of polymyxin B. **Methods:** Collect data of 48 blood disease patients with severe pneumonia caused by MDR-GNB infection who were admitted to the Hematology Intensive Care Unit(HCU) of Wuhan Union Hospital from December 2022 to July 2023. According to the international consensus guidelines for optimizing the application of polymyxin, nebulization therapy(25 mg, once every 12 hours, vibrating sieve nebulization inhalation) was applied to these patients. The effective rate, changes in infection markers such as C-reactive protein (CRP) and serum procalcitonin(PCT) levels were observed after the treatment course. **Results:** The results of Sputum/blood cultures or second-generation sequencing of pathogenic microorganisms from 48 patients showed that 13 patients were infected by carbapenem resistant *Enterobacter cloacae*/*Escherichia coli*, 8 patients were infected with *Acinetobacter baumannii*, 6 patients were infected with *Pseudomonas aeruginosa*, 4 patients were infected with *Klebsiella pneumoniae*, 4 patients were infected with *Stenotrophomonas maltophilia*, and others were infected with rare pathogenic bacteria or suspected MDR-GNB; Among them, 10 patients had co-infection with COVID-19. Dynamic analysis of changes in infection markers CRP and PCT during treatment indicated that CRP levels began to decrease after 3 days of treatment[(94.06±71.30) mg/L vs (70.55±58.04) mg/L], and kept decreasing at 7 days[(94.06±71.30) mg/L vs (46.40±40.93) mg/L, $P<0.01$]and 14 days[(94.06±71.30) mg/L

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科重症监护病房(武汉, 430022)

通信作者: 曹谢娜, E-mail: caoxiena@126.com

引用本文: 魏求哲, 卢聪, 谢沁颖, 等. 雾化吸入多黏菌素 B 治疗血液重症患者多重耐药革兰阴性菌肺炎的临床疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2025, 38(1): 14-19, 30. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.003.

vs (47.93±51.08) mg/L, $P<0.01$]. The results above is statistically significant. PCT levels also began to decrease obviously after 7 days of treatment[(5.15±12.14) μ g/L vs (3.76±5.00) μ g/L], which was consistent with changes in CRP. During the entire course of treatment, there were no significant changes in coagulation function, bilirubin, and creatinine levels among these patients, and no liver or kidney function damage($P>0.05$).

Conclusion: Patients with severe blood disease are usually complicated with severe immune deficiency. Polymyxin B combined with other antibiotics is effective in the treatment of MDR-GNB infected pneumonia, as infection markers decreased dynamically within 14 days treatment of polymyxin B atomization. Besides, polymyxin B atomization treatment can improve the efficacy of rescue treatment for patients with severe COVID-19 infection.

Key words polymyxin B; atomization inhalation; multidrug resistant gram negative bacterial pneumonia; severe blood disease patients; clinical efficacy

耐药革兰阴性菌(GNB)感染的治疗面临重大挑战,尤其是血液病重症患者。多黏菌素是一组从多黏芽孢杆菌中分离出的抗菌性多肽,问世于 20 世纪 50 年代末,主要以多黏菌素 B 和多黏菌素 E 为代表,但后来因其临床毒性太大和其他新药问世等原因而逐渐从临床应用中淡出。随着多重耐药(MDR)-GNB 的增多,此类药物在 20 世纪 80 年代又重新受到重视,被视为对抗 MDR 革兰阴性病原体的最后一线希望^[1]。然而,研究发现在治疗 GNB 引起的肺炎时,静滴多黏菌素难以在肺组织中达到有效的治疗浓度,提高静滴剂量又易增加急性肾损伤发生的概率,而雾化吸入多黏菌素 E 可显著提高多黏菌素在肺组织中的药物浓度,同时减少肾毒性相关不良事件的发生^[2-3]。相较于多黏菌素 E,多黏菌素 B 的效力更强,肾毒性较低且更易于获得,是 MDR-GNB 感染肺炎患者治疗的重要选择之一^[4-5],但目前应用多黏菌素 B 雾化的研究数量较少,且多为采用静脉联合吸入治疗的方式,尚缺乏单独应用雾化多黏菌素 B 治疗 MDR-GNB 感染肺炎的相关研究^[6-8]。因此,本研究采用单独雾化吸入多黏菌素 B 的方式对本院血液科重症病房 MDR-GNB 感染的肺炎患者进行治疗并回顾性分析治疗效果和安全性,旨在为多黏菌素 B 在临床上的雾化吸入应用提供理论依据和参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集华中科技大学同济医学院附属协和医院血液重症病房(HCU)2022 年 12 月—2023 年 7 月收治的 48 例 MDR-GNB 感染重症肺炎加用多黏菌素 B 雾化治疗患者的临床资料,采用观察性研究方法进行回顾分析。

1.1.1 纳入标准 ①符合中华医学会呼吸病学分会制定的肺炎诊断标准,见表 1;②符合中国临床肿瘤学会制定的恶性血液病诊断标准;③痰/血培养或病原微生物二代测序检出 MDR-GNB;④临床资料完整。

1.1.2 排除标准 ①合并其他部位感染者;②对本研究药物过敏者;③濒死状态者;④严重肝肾功能不全者;⑤不配合治疗者。

表 1 MDR-GNB 肺炎诊断标准

条目	备注
①胸部 X 线或 CT 显示新出现或进展性的浸润影、实变影或磨玻璃影	
②痰/血培养或病原微生物二代测序检出 MDR-GNB	①②为必须满足,③④⑤需满足 2 条或 2 条以上
③发热,体温>38℃	
④有脓性气道分泌物	
⑤外周血白细胞计数>10×10 ⁹ /L 或<4×10 ⁹ /L	

1.2 方法

由于血液重症患者大部分为重症肺炎,存在细菌/真菌混合感染,因此静脉使用抗生素头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替考拉宁联合卡泊芬净覆盖革兰阴性(G⁻)菌/G⁺/真菌感染;存在新型冠状病毒感染的患者加用奈玛特韦片/利托那韦片联合抗病毒治疗。所有患者均单纯采用雾化法吸入多黏菌素 B 治疗,未同时进行静脉输注,雾化方法依据多黏菌素优化应用国际共识指南确定^[9],即 25 mg/次,12 h 1 次,振动筛孔雾化吸入。

1.3 观察指标及疗效判别方法

1.3.1 观察指标 治疗前后感染指标 C 反应蛋白(CRP)及血清降钙素原(PCT)水平。

1.3.2 疗效判定标准 将体温、感染指标下降 50%、肺部 CT 复查好转作为疗效评估的指标疗效判定标准:①痊愈:炎症彻底消失,肺部 CT 结果正常;②好转:炎症显著减轻,肺部 CT 仍存在异常;③无效:症状未改善或恶化。总有效率=(痊愈+好转)/总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件处理数量资料,以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

研究一共收集 MDR-GNB 感染重症肺炎的血液病患者 48 例,患者的基本资料见表 2。48 例患

者中男 27 例,女 21 例,平均年龄(49.96 ± 18.25)岁。患者原发病多为血液系统恶性肿瘤,其中急性白血病 34 例,淋巴瘤 4 例,再生障碍性贫血 3 例,多发性骨髓瘤 2 例,骨髓增生异常综合征 2 例,另有慢性粒细胞白血病、噬血细胞综合征、血栓性血小板减少性紫癜患者各 1 例。48 例患者痰/血培养/病原微生物二代测序结果显示:耐碳青霉烯阴沟肠杆菌/大肠埃希菌 13 例,鲍曼不动杆菌 8 例,铜绿假单胞菌 6 例,肺炎克雷伯菌 4 例,嗜麦芽窄食单胞菌 4 例;其他为少见病原菌或者疑似 MDR 感染;其中合并新型冠状病毒感染患者 10 例。患者接受雾化的平均时间为(13 ± 8)d。

2.2 治疗前后血常规及凝血功能比较

比较治疗前后患者血常规中白细胞和中性粒细胞计数,结果显示治疗前和治疗 3 d、7 d、14 d 后白细胞及中性粒细胞计数均无明显变化($P > 0.05$)。在凝血功能方面,雾化治疗后 14 d 内患者的凝血酶原时间及纤维蛋白原无明显改变($P > 0.05$)。

2.3 治疗前后肝功能、肾功能的比较

检测患者治疗前后总胆红素及谷丙转氨酶以评估患者肝功能水平,通过患者血清肌酐和肾小球滤过率来判断患者肾功能变化情况。治疗前及治疗 7 d 后患者的总胆红素和谷丙转氨酶差异无统计学意义($P > 0.05$),表明多黏菌素 B 雾化治疗未明显影响患者肝功能。治疗前后患者肌酐以及肾小球滤过率亦差异无统计学意义($P > 0.05$),患者肾功能未受雾化治疗影响。

2.4 治疗前后感染指标的比较

治疗前患者 CRP 为(94.06 ± 71.30) mg/L,在

治疗后 3 d 开始呈下降趋势[(70.55 ± 58.04)mg/L],治疗后 7 d[(46.40 ± 40.93)mg/L]、治疗后 14 d[(47.93 ± 51.08)mg/L]与治疗前患者 CRP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者 PCT 在治疗后变化与 CRP 相同,在治疗后 3 d 呈逐渐下降趋势,但差异无统计学意义,见表 3。

表 2 患者基本资料 例(%), $\bar{X} \pm S$

基本资料	数据
性别	
男	27(56.25)
女	21(43.75)
年龄/岁	46.96 ± 18.25
原发疾病	
急性白血病	34(70.83)
淋巴瘤	4(8.33)
再生障碍性贫血	3(6.25)
多发性骨髓瘤	2(4.17)
骨髓增生异常综合征	2(4.17)
慢性粒细胞白血病	1(2.08)
噬血细胞综合征	1(2.08)
血栓性血小板减少性紫癜	1(2.08)
感染病原体	
耐碳青霉烯阴沟肠杆菌/大肠埃希菌	13(27.08)
鲍曼不动杆菌	8(16.67)
铜绿假单胞菌	6(12.50)
肺炎克雷伯菌	4(8.33)
嗜麦芽窄食单胞菌	4(8.33)
少见病原菌或者疑似 MDR 感染	13(27.08)
住院时间/d	13 ± 8

表 3 雾化治疗期间患者炎症和脏器功能指标动态变化

$\bar{X} \pm S$

指标	治疗后时间/d			
	0	3	7	14
血常规				
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	10.63 ± 19.59	8.03 ± 8.40	10.44 ± 11.32	6.90 ± 8.85
中性粒细胞/($\times 10^9/L$)	5.83 ± 7.39	5.65 ± 6.39	7.76 ± 8.98	5.51 ± 7.20
凝血功能				
凝血酶原时间/s	14.76 ± 3.12	14.83 ± 2.26	13.73 ± 3.47	14.42 ± 4.83
纤维蛋白原/(g/L)	3.51 ± 1.66	3.28 ± 1.76	3.35 ± 1.85	3.03 ± 1.26
肝功能				
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	18.62 ± 14.66	/	19.89 ± 32.10	/
谷丙转氨酶/(U/L)	31.30 ± 47.69	/	30.79 ± 25.61	/
肾功能				
血清肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	80.40 ± 124.40	/	70.72 ± 53.66	/
肾小球滤过率/(mL/min/1.73 m ²)	117.80 ± 70.98	/	106.70 ± 37.93	/
感染指标				
CRP/(mg/L)	94.06 ± 71.30	70.55 ± 58.04	$46.40 \pm 40.93^{1)}$	$47.93 \pm 51.08^{1)}$
PCT/($\mu\text{g/L}$)	5.15 ± 12.14	4.42 ± 7.21	3.76 ± 5.00	1.96 ± 2.29

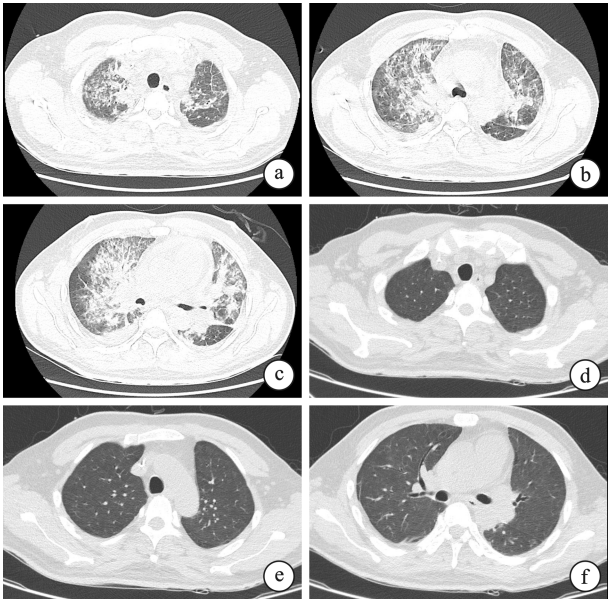
注:与治疗第 0 天比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 治疗后好转率及有效率

根据 CT 结果及感染指标变化情况统计患者的好转率及治愈率,见表 4。48 例患者中,治愈 11 例(22.9%),好转 17 例(35.4%),有效率(治愈+好转)达 58.3%。治疗有效患者体温复常中位时间为 6(2~13) d。患者的治疗前后肺部 CT 代表性图像见图 1。按性别、年龄、原发病、感染病原菌种类、治疗前中性粒细胞计数、治疗前 CRP 及 PCT 水平分别对患者进行分组,统计各亚组治疗有效率,其中只有年龄和治疗有效率有关($P=0.024$),患者的性别、原发病、感染病原菌种类和治疗前中性粒细胞计数、CRP 及 PCT 水平与治疗有效率无相关性($P>0.05$)。

表 4 不同分组患者治疗有效率

变量	例数	治疗有效例数	有效率/%
性别			
男	27	15	55.56
女	21	13	61.90
年龄/岁			
<65	39	26	66.67
≥65	9	2	22.22
原发疾病			
急性白血病	34	19	55.88
淋巴瘤	4	2	50.00
再生障碍性贫血	3	2	66.67
多发性骨髓瘤	2	2	100.00
骨髓增生异常综合征	2	0	0
慢性粒细胞白血病	1	1	100.00
噬血细胞综合征	1	1	100.00
血栓性血小板减少性紫癜	1	1	100.00
感染病原体			
耐碳青霉烯阴沟肠杆菌/大肠埃希菌	13	8	61.54
鲍曼不动杆菌	8	5	62.50
铜绿假单胞菌	6	3	50.00
肺炎克雷伯菌	4	2	50.00
嗜麦芽窄食单胞菌	4	1	25.00
少见病原菌或者疑似 MDR 感染	13	8	61.54
治疗前中性粒细胞计数			
<0.5×10 ⁹ /L	8	3	37.50
≥0.5×10 ⁹ /L	40	25	62.50
治疗前 CRP			
<100 mg/L	28	16	57.14
≥100 mg/L	20	12	60.00
治疗前 PCT			
<2 μg/L	30	20	66.67
≥2 μg/L	18	8	44.44



a~c:治疗前肺部 CT 表现,可见双肺多发小片状实变灶及磨玻璃密度灶;d~f:治疗 2 周后肺部同一节段 CT 表现,可见肺部炎性病灶较前明显吸收或吸收完全。

图 1 患者治疗前后肺部 CT 表现

3 讨论

由于疾病本身、治疗因素和特定的个体危险因素,血液恶性肿瘤患者极易发生感染。由 MDR 和广泛耐药(XDR)GNB 引起的感染,包括耐碳青霉烯类(CR)肠杆菌属(CRE)、CR 或 MDR/XDR-铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,由于抗生素选择有限和高病死率,已逐渐成为治疗中的重大挑战。在中国和其他国家的多项研究中,引起血液恶性肿瘤患者血行感染的 GNB 中,最常见的是大肠杆菌,其次是肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,与本研究的结果基本一致^[10-13]。多黏菌素类属于窄谱抗菌药物,对大部分需氧 GNB 和需氧非发酵菌具有强大抗菌活性。多黏菌素目前是治疗 MDR-GNB 感染的最后一线抗生素,近年发布的国内外指南均推荐将多黏菌素用于 CR-GNB 感染的血液恶性肿瘤患者,同时指南建议根据感染病原菌将多黏菌素与其他治疗 CR-GNB 的药物联合使用,如替加环素、亚胺培南、美罗培南及三代头孢类抗生素等^[14-15]。有研究表明,与仅使用其他抗生素比较,应用多黏菌素联合其他抗生素治疗有助于降低 CR-GNB 感染患者的死亡率,在该研究中,接受多黏菌素治疗的 CR-GNB 感染患者的细菌根除率为 77.65%,ICU 相关死亡率为 12%,住院死亡率为 15%,28 d 死亡率为 40%^[16];而另几项回顾性研究显示仅接受替加环素治疗的 CR-GNB 感染危重症患者的总体 ICU 死亡率为 45.2%^[17];接受高剂量替加环素治疗 CR 肺炎克雷伯菌血流感染的患者院内死亡率为

52.5%^[18],接受头孢他啶-阿维巴坦治疗后 30 d 的 CR 肠杆菌科感染患者死亡率为 50%^[19]。目前在临床上应用的多黏菌素主要为以下 2 种:多黏菌素 B 和粘菌素(多黏菌素 E)。二者的差异在于多黏菌素 B 以其活性形式肠外给药,而粘菌素作为非活性前药形式肠外给药。与多黏菌素 B 相比,粘菌素(作为前药粘菌素钠提供)有更多的数据和全球临床经验,但由于其需要在体内经过从粘菌素钠到粘菌素的转化过程,粘菌素的药代动力学特性差于多黏菌素 B^[20-21]。

多黏菌素静脉输注治疗总体是安全且可耐受的,但其常引起以肾毒性为主的药物不良反应。一项多中心研究显示,多黏菌素 B 经静脉治疗的 100 例 CR-GNB 感染患者中,16 例(16%)发生严重不良反应,其中 7 例(7%)发生了与肾毒性相关的不良反应^[16]。另一项中国的研究表明,经多黏菌素 B 静脉治疗的 268 例感染 CR-GNB 菌株的患者中,56 例患者(19.58%)在住院期间观察到多黏菌素 B 治疗相关的药物不良反应,以急性肾损伤的发生率最高(28 例,8.21%)^[22]。也有研究表明,多黏菌素 B 静脉给药后肾毒性可发生于高达 40% 左右的患者^[23]。多黏菌素诱导的肾毒性的主要途径是剂量依赖性的,经肾小球过滤后,多黏菌素主要通过受体介导的内吞作用在肾近端小管中大量积累,随即引起肾脏线粒体障碍、自由基生成、肾皮质小管的扩张和坏死,主要表现为蛋白尿、管型尿、氮质血症^[24]。然而,有证据表明,减少多黏菌素 B 的每日剂量以避免肾毒性是不可行的,因为每天使用低于 15 000~25 000 IU/kg 的剂量会导致其达不到治疗所需的有效浓度^[22]。另外,由于大分子亲水性二价阳离子的物理化学特性,多黏菌素在静脉内给药后不容易通过血气屏障渗透肺泡腔。而雾化吸入给药途径可直接为感染部位提供药物,同时最大限度减少抗生素的全身暴露,从而降低抗生素的耐药性及不良反应的发生率。一项最近的研究显示,在雾化吸入多黏菌素 E 甲磺酸钠后的第 1、3 和 5 小时时,在肺泡上皮衬里液(ELF)中测得的中位粘菌素浓度分别比血浆高 614 倍、408 倍和 250 倍^[25]。对于雾化吸入多黏菌素 B 和静脉或静脉联合雾化方案的疗效,有研究发现,与联合组相比,单一接受雾化治疗的患者在微生物分布、肺炎治愈率、细菌转阴时间、ICU 住院时间和全因 ICU 死亡率方面均差异无统计学意义^[7]。另有两项研究显示,雾化吸入方案可能被认为优于静脉方案或静脉联合雾化方案,因为它的急性肾损伤发生率大大降低,尽管总死亡率的降低并不显著^[6,26]。也有学者认为,由于目前雾化治疗缺乏统一标准以及不同肺炎患者存在的异质性,还不能完全肯定雾化多黏菌素治疗对 MDR-GNB 感染肺炎患者的疗效和益处,需要后续在标准雾化方案前提下进行的大规模

随机对照研究并且同时监测 ELF 浓度以提供更高级别的证据^[13]。另外,雾化吸入多黏菌素虽然能在一定程度上降低发生肾毒性的风险,但有研究指出其对肺上皮细胞可能存在的毒性。体外实验显示,吸入多黏菌素诱导肺上皮细胞的多个凋亡通路,并且扰乱了肺上皮细胞维持细胞氧化还原平衡、线粒体 β 氧化和膜脂质生物发生的关键代谢途径^[27-28]。因此,如何开发安全有效的吸入疗法的新策略以平衡药物毒性和治疗效果也是一个值得探究的问题。

本研究中患者雾化治疗后总体有效率为 58.3%,其中治疗后好转率为 35.4%,治愈率为 22.3%。分析显示高龄(年龄 ≥ 65 岁)是其中的危险因素($P=0.0254$),而患者性别、原发病、感染细菌类别与治疗有效率的关联不显著。过往研究结果表明,高龄、治疗前高水平 CRP 及 PCT,以及中性粒细胞缺乏是预后不良的危险因素^[29-30],在本研究中,中性粒细胞缺乏患者和治疗前高水平 PCT 患者的治疗有效率亦较低(37.50% vs 62.50%, 44.44% vs 66.67%),但差异无统计学意义,可能与本研究样本数量较小有关。另外,观察到感染嗜麦芽窄食单胞菌的患者治疗有效率低(25.00%),可能与该菌感染常引起发展迅速的出血性肺炎相关,其是导致血液重症患者病情恶化及高死亡率的原因之一^[31-32]。除上述因素外,合并有多种基础疾病(如呼吸系统疾病、心脑血管疾病、消化系统疾病)及原发病病情较重可能也与治疗有效率降低相关。

本研究有一定局限性。首先,这是一项单中心的、有限病例数量的小样本回顾性研究,且缺乏相关对照组进行比较。作为一项回顾性研究,患者使用的用药史或其他药物的组合未进行严格控制。另外,本研究未对血液中或肺泡腔中的多黏菌素 B 浓度进行测定。在进行疗效分析时,仅统计了治愈率、有效率,纳入分析的指标较为局限。基于以上因素,应谨慎地解释本研究的结果,未来应进行多中心、大规模的相关研究以进一步评估雾化吸入多黏菌素对 MDR-GNB 感染的血液恶性肿瘤患者的治疗效果。

综上所述,本研究创新性地使用单独多黏菌素 B 雾化吸入治疗血液重症 MDR-GNB 感染的肺炎患者,证实了单用雾化多黏菌素 B 治疗肺炎患者的可行性;研究结果显示 48 例患者中,单独应用多黏菌素 B 雾化治疗在治疗后的 14 d 内显著降低了感染指标,总有效率达 58.3%,且对患者的凝血功能、肝功能和肾功能无明显影响,该结果为 MDR-GNB 感染的重症肺炎治疗提供了新的思路,同时为进一步在临床上推广多黏菌素 B 的雾化应用和指南的推荐提供了临床经验和数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, et al. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance: an extended review(2000-2019)[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 868-885.
- [2] Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(12): 7331-7339.
- [3] Boisson M, Grégoire N, Cormier M, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(9): 2607-2612.
- [4] Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? [J]. *Drugs*, 2009, 69(14): 1879-1901.
- [5] Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(4): 2443-2449.
- [6] Ding P, Li H, Nan Y, et al. Outcome of intravenous and inhaled polymyxin B treatment in patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial pneumonia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 64(4): 107293.
- [7] Wu Z, Zhang S, Cao Y, et al. Comparison of the clinical efficacy and toxicity of nebulized polymyxin monotherapy and combined intravenous and nebulized polymyxin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a retrospective cohort study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1209063.
- [8] 周丽丽, 李彩婷, 翁钦永, 等. 静脉滴注联合雾化吸入多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性菌肺炎的临床分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(4): 416-420.
- [9] 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.
- [10] Trecarichi EM, Giuliano G, Cattaneo C, et al. Bloodstream infections due to gram-negative bacteria in patients with hematologic malignancies: updated epidemiology and risk factors for multidrug-resistant strains in an Italian perspective survey[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61(6): 106806.
- [11] Wang J, Mu M, Zhu J, et al. Adult acute leukemia patients with gram-negative bacteria bloodstream infection: risk factors and outcomes of antibiotic-resistant bacteria[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(10): 4021-4031.
- [12] Wang S, Song Y, Shi N, et al. Characteristics, Outcomes, and Clinical Indicators of Bloodstream Infections in Neutropenic Patients with Hematological Malignancies: A 7-Year Retrospective Study [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 4471-4487.
- [13] Zhou Y, Wang G, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of different polymyxin-containing regimens for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 239.
- [14] 中华医学会血液学分会感染学组, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗淋巴瘤联盟. 血液肿瘤免疫及靶向药物治疗相关性感染预防及诊治中国专家共识 (2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9): 717-727.
- [15] Baden LR, Swaminathan S, Almyroutdis NG, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 3. 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(9): 617-644.
- [16] Zhang X, Qi S, Duan X, et al. Clinical outcomes and safety of polymyxin B in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a real-world multicenter study[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 431.
- [17] Wu X, Zhu Y, Chen Q, et al. Tigecycline Therapy for Nosocomial Pneumonia due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients Who Received Inappropriate Initial Antibiotic Treatment: A Retrospective Case Study [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 8395268.
- [18] Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2018, 97(8): e9961.
- [19] Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 772.
- [20] Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(12): 1481-1497.
- [21] Kassamali Z, Danziger L. To B or not to B, that is the question: is it time to replace colistin with polymyxin B? [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(1): 17-21.
- [22] Qu J, Qi TT, 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.
- [23] Falagas ME, Kyriakidou M, Voulgaris GL, et al. Clinical use of intravenous polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: An evaluation of the current evidence [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 24: 342-359.

- 801-810.
- [2] Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(1):19-28.
- [3] Reilly JP, Anderson BJ, Hudock KM, et al. Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics; a cohort study of severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):222.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12):969-978.
- [5] Kanayama S, Yamada Y, Onogi A, et al. Bikunin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in neutrophils [J]. *J Endotoxin Res*, 2007, 13(6):369-376.
- [6] Liu S, Xu J, Gao Y, et al. Multi-organ protection of ulinastatin in traumatic cardiac arrest model [J]. *World J Emerg Surg*, 2018, 13:51.
- [7] 刘兆辉, 吴锦涛, 张友来, 等. 高剂量乌司他丁在严重烧伤治疗中的研究进展 [J]. *实用临床医学*, 2022, 23(5):130-134.
- [8] Chen Q, Hu C, Liu Y, et al. Safety and tolerability of high-dose ulinastatin after 2-hour intravenous infusion in adult healthy Chinese volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177425.
- [9] Huang H, Hu PF, Sun LL, et al. Treatment of patients with Covid-19 with a high dose of ulinastatin [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2):121.
- [10] Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients; 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(5):1051-1069.
- [11] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1):3-22.
- [12] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3):e209-e218.
- [13] Na SJ, Oh DK, Park S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Neutropenic Sepsis: A Multicenter Cohort Study [J]. *Shock*, 2022, 57(5):659-665.
- [14] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 重症免疫研究协作组, 等. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(11):1281-1289.
- [15] Xu Q, Yan Q, Chen S. Use of ulinastatin was associated with reduced mortality in critically ill patients with sepsis [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5):1911-1918.

(收稿日期:2024-12-04)

(上接第 19 页)

- [24] Azad MAK, Nation RL, Velkov T, et al. Mechanisms of Polymyxin-Induced Nephrotoxicity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145:305-319.
- [25] Lee DH, Kim SY, Kim YK, et al. Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Following Nebulization of Low-Dose Colistimethate Sodium in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(3):258.
- [26] Shi R, Fu Y, Gan Y, et al. Use of polymyxin B with different administration methods in the critically ill patients with ventilation associated pneumonia; a single-center experience [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1222044.
- [27] Ahmed MU, Azad MAK, Li M, et al. Polymyxin-Induced Metabolic Perturbations in Human Lung Epithelial Cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(9):e0083521.
- [28] Ahmed MU, Velkov T, Lin YW, et al. Potential Toxicity of Polymyxins in Human Lung Epithelial Cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6):e02690-16.
- [29] Zhu L, Wang L, Zhang Y, et al. Fatal hemorrhagic pneumonia in patients with hematologic diseases and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia; a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):723.
- [30] Turkoglu M, Mirza E, Tunçcan ÖG, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in patients with hematologic malignancies in intensive care unit; risk factors and impact on mortality [J]. *J Crit Care*, 2011, 26(5):460-467.
- [31] Kim SH, Cha MK, Kang CI, et al. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia; clinical and microbiological analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(2):285-295.
- [32] Huang C, Kuo S, Lin L. Hemorrhagic Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in Patients with Hematologic Malignancies-A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(1):162.

(收稿日期:2024-12-09)