

多黏菌素 B 致药品不良反应的循证评价^Δ

秦寅鹏^{1*}, 卜一珊¹, 郭媛媛¹, 王超¹, 钱玉德¹, 张弋¹, 王春革^{2#} (1. 天津市第一中心医院药学部, 天津 300192; 2. 天津市眼科医院药剂科, 天津 300020)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0967-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.017



摘要 目的:探讨多黏菌素 B(PMB)所致药品不良反应(ADR)的发生情况和临床特征,为临床合理用药提供参考。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Scopus、the Cochrane Library 和 Embase 数据库中临床注射应用 PMB 治疗后发生 ADR 的病例报告或病例系列,检索时限为建库至 2023 年 10 月 31 日。利用澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(JBI)循证卫生保健中心的质量评价工具对纳入文献进行评价。采用百分比、汇总表等方式统计结果并进行描述性分析。结果:共纳入 37 篇注射应用 PMB 治疗后发生 ADR 的相关文献,包括 51 例患者,其中男性患者 35 例(占 68.63%),女性患者 16 例(占 31.37%),年龄为 14~86 岁。PMB 引起的 ADR 有皮肤色素沉着/过敏(28 例)、神经毒性(18 例)、肾功能损害(5 例)、横纹肌溶解(1 例);ADR 的发生时间为开始给药后 5 min 至用药 30 d 后,12 例(占 23.53%)患者首次用药后即发生 ADR;32 例(占 62.75%)患者经停药或对症处理后症状有所改善或恢复。结论:临床需加强对 PMB 导致 ADR 的认识和监测,及时诊断与治疗,确保临床用药安全。

关键词 多黏菌素 B; 药品不良反应; 循证评价

Evidence-Based Assessment of Adverse Drug Reactions Induced by Polymyxin B^Δ

QIN Yinpeng¹, BU Yishan¹, GUO Yuanyuan¹, WANG Chao¹, QIAN Yude¹, ZHANG Yi¹, WANG Chungge² (1. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the incidence and clinical characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by polymyxin B (PMB), so as to provide reference for rational medication in clinic. METHODS: CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Web of Science, Scopus, the Cochrane Library and Embase databases were retrieved to identify case reports or case series related to ADR induced by clinical injection of PMB. The retrieval time was from the establishment of the database to Oct. 31st, 2023. The literature were assessed by using the quality assessment tool provided by the Joanna Briggs Institute (JBI) Centre for Evidence-Based Health Care. Various methods including percentage calculations, summary tables, and other analytical techniques were employed to quantify the results and conduct descriptive analysis. RESULTS: A total of 37 articles of ADR induced by PMB were enrolled, including 51 patients, with 35 males (68.63%) and 16 females (31.37%), ranging in age from 14 to 86 years. ADR induced by PMB included skin pigmentation/allergy ($n=28$), neurotoxicity ($n=18$), renal impairment ($n=5$), and rhabdomyolysis ($n=1$). The occurrence time of ADR ranged from 5 minutes to 30 d after the initiation of drug administration. ADR occurred immediately after the first drug administration in 12 cases (23.53%), while symptoms were improved or recovered in 32 cases (62.75%) after drug discontinuation or symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Clinical awareness and monitoring of ADR induced by PMB need to be strengthened, with timely diagnosis and treatment to ensure the safety of clinical medication.

KEYWORDS Polymyxin B; Adverse drug reaction; Evidence-based assessment

多黏菌素 B(polymyxin B, PMB)早在 20 世纪 50 年代就被引入临床,然而由于严重的不良反应,其临床应用逐渐被安

全性更高的抗菌药物取代。近年来,对碳青霉烯类药物耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌等细菌耐药形势日益严峻。根据全国细菌耐药监测网(CARSS)报告的数据,2022 年肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物的平均耐药率分别为 10.0%、16.6%、53.4%^[1]。多重耐药菌逐渐增加,使 PMB 再次受到临床重视,其被认为是抵抗

^Δ 基金项目:国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目(No. NIHAYS2329)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:hebqcqx@163.com
通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:wangchungge@medmail.com.cn

革兰阴性“超级细菌”的最后一道防线^[2-3]。目前, PMB 主要被用于严重感染、病情危重患者, 关于合理使用 PMB 的临床资料有限。随着 PMB 临床应用的增加, 其引起的药品不良反应(ADR)更应予以足够关注。本研究基于循证医学的方法对国内外临床应用 PMB 引起 ADR 的报道进行汇总分析, 探讨 PMB 导致 ADR 的发生情况及临床特征, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 纳入标准: ①研究对象为临床注射应用 PMB 治疗而发生 ADR 的患者, 不限年龄、性别、疾病; ②研究类型为以中、英文在国内外公开发表的病例报告和病例系列分析。(2) 排除标准: 相关数据资料不完整或无法获取的文献; 重复发表的文献; 综述、会议论文、评论文章。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Web of Science、Scopus、the Cochrane Library 和 Embase, 检索时限均为建库至 2023 年 10 月 31 日。检索采用主题词和自由词相结合的方式, 同时查询纳入文献的相关参考文献。中文检索词为“多黏菌素 B”和“不良反应”; 英文检索词为“polymyxin B”“adverse reaction”“adverse drug reaction”“adverse event”和“side effect”。

1.3 文献筛选与质量评价

由 2 名研究者独立筛选文献, 并参考澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(JBI)循证卫生保健中心的病例报告及病例系列质量评价工具, 对纳入文献进行评价^[4]。双方如有分歧, 经协商统一意见。

1.4 资料提取与分析

采用 Microsoft Excel 软件制作数据提取表, 由 2 名研究者对相关数据进行提取和整理。提取的信息包括作者、发表年份、国家、病例的基本特征、疾病、用药情况、ADR 类型、治疗与转归、ADR 关联性评价等。若原文报告了 ADR 关联性评价结果, 直接提取原文评价信息; 若原文未报告 ADR 关联性, 则根据文献描述的信息使用世界卫生组织乌普萨拉监测中心药品-事件因果关系评价方法(WHO-UMC 评价法)评价 ADR 关联性。采用百分比、汇总表等方式统计结果, 针对提取的信息进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

检索共获得文献 623 篇, 其中 PubMed 69 篇, Embase 39 篇, the Cochrane Library 42 篇, Web of Science 127 篇, Scopus 172 篇, CNKI 72 篇, Wanfang Data 9 篇, VIP 9 篇, CBM 63 篇, 其他途径 21 篇; 阅读题目及摘要, 初筛获得 53 篇, 阅读全文后排除 16 篇, 最终纳入 37 篇文献, 均为病例报告, 见图 1。

2.2 纳入文献的基本信息与质量评价

纳入的 37 篇文献中, 国内文献 24 篇(占 64.86%), 国外文献 13 篇(占 35.14%), 整体发表时间为 1966—2023 年, 文

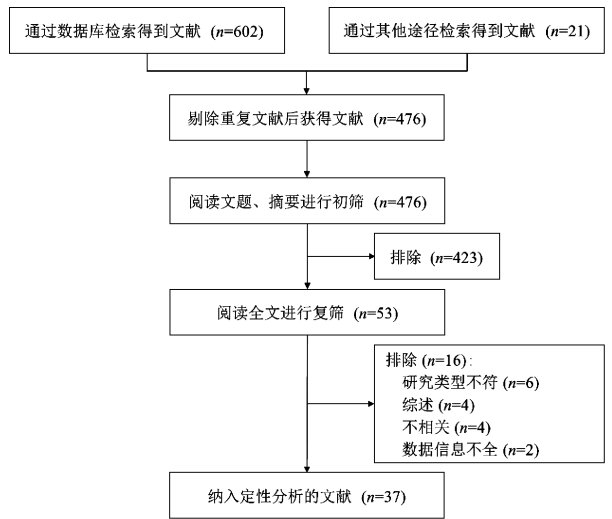


图 1 文献筛选流程

献整体质量中等。纳入文献的基本特征、病例信息和 ADR 发生情况见表 1; 纳入的病例报告文献质量评价结果见表 2。

2.3 病例基本信息与用药情况

纳入的文献共涉及患者 51 例, 其中男性患者 35 例(占 68.63%), 女性患者 16 例(占 31.37%), 年龄为 14~86 岁(1 例为幼儿, 具体年龄不详)。培养发现的病原菌包括多重耐药肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等。所有患者均接受静脉注射或联合鞘内注射(5 例) PMB 的抗感染治疗方案, 联合用药包括替加环素(17 例)、美罗培南(15 例)、头孢哌酮舒巴坦(4 例)、亚胺培南西司他丁等(4 例)等。12 例(占 23.53%)患者首次用药后即发生 ADR。病例基本信息与用药情况见表 1。

2.4 ADR 发生情况

纳入文献中, PMB 引起的 ADR 主要为皮肤色素沉着/过敏(28 例), 其次为神经毒性(18 例), 还有肾功能损害(5 例)、横纹肌溶解(1 例)。ADR 的发生时间为开始给药的 5 min 至用药 30 d 后, 32 例(占 62.75%)患者经停药或对症处理后症状有所改善或恢复。26 例次详细报告了 ADR 的关联性, 其中 5 例次肯定, 18 例次很可能, 3 例次可能。对于未报告 ADR 关联性的病例, 使用 WHO-UMC 评价法的评价结果为 3 例肯定, 7 例很可能, 16 例可能。ADR 的发生情况及关联性评价见表 1。

报告皮肤色素沉着/过敏的 28 例患者中, 1 例为幼儿^[8], 其他患者年龄为 15~86 岁。PMB 导致的皮肤色素沉着一般首发于头面部、颈部和胸部等部位, 多见于治疗前期(用药第 2—15 日), 并随着治疗时间的延长逐渐蔓延至全身。个别患者还会表现出皮疹、脱屑等症状, 随后出现色素沉着样改变^[16,29]。停药后, 色素沉着减轻缓慢, 通常在 1~5 个月内有所改善或恢复正常。

文献报告的 PMB 所致神经毒性多表现为口腔、面部、四肢麻木或外周不适(10 例), 多出现在首次给药后(8 例), 一般可逆, 停药或对症处理后相关症状即可缓解。发生呼吸暂停/

表1 纳入文献的基本特征、病例信息和 ADR 发生情况

| 文献 | 国家 | 病例数 | 病例基本信息 | | | PMB 使用情况 | ADR 情况 | | |
|-----------------------------------|------|-----|--------|-----------|-------|--|-------------------------|--------------------------------|--|
| | | | 性别 | 年龄/岁 | 体重/kg | | ADR 临床表现 | 发生时间 | 关联性评价 |
| 何仁等(2023年) ^[5] | 中国 | 1 | 男性 | 50 | 70 | 75 mg, 每12 h 给药1次 | ①皮肤色素沉着;②肾功能损害 | ①用药第7日;②治疗过程中 血尿素氮和肌酐进行性升高 | ①很可能 ^a ; ②可能 ^a 肯定 ^a |
| 竺嘉幸等(2023年) ^[6] | 中国 | 1 | 女性 | 76 | — | 50 万 IU, 1日1次 | 皮肤过敏 | 首次输注后1 h,再次用药后2 h | 肯定 ^a |
| Bayraktar 等(2023年) ^[7] | 土耳其 | 1 | 女性 | 20 | 40 | 2.5 万 IU/kg | 神经毒性:手部、面部、头部麻木 和刺痛感 | 首次给药后 | 很可能 ^a |
| Fitzrol 等(2023年) ^[8] | 马来西亚 | 1 | 男性 | —(幼 儿) | — | 5 mg, 1日1次,鞘内注射;2.5 mg/(kg·d), 1日2次,静脉注射 | 皮肤色素沉着,手背部皮肤脱屑 | 静脉注射第4日为头颈部, 第7日至胸部,第10日至双脚 | 很可能 ^b |
| Kaya 等(2023年) ^[9] | 土耳其 | 1 | 男性 | 68 | — | 12.5 万 IU, 1日2次(负荷剂量20万 IU) | 皮肤色素沉着(头颈部) | 用药第2日 | 可能 ^b |
| 卜一珊等(2022年) ^[10] | 中国 | 1 | 男性 | 58 | 75 | 第1日,150 mg,静脉注射2 h;第2日, 75 mg,静脉注射1 h | 昏迷/呼吸暂停 | 用药第3日 | 很可能 ^a |
| 李瑞萌等(2022年) ^[11] | 中国 | 1 | 男性 | 78 | — | 50 mg, 每12 h 给药1次(负荷剂量50 mg) | 急性肾损伤 | 治疗过程中血清肌酐进行性升高 | 很可能 ^a |
| 刘琛等(2022年) ^[12] | 中国 | 5 | 男性 | 68 | 60 | 50 mg, 每12 h 给药1次,静脉注射; 5 mg, 每24 h 给药1次,鞘内注射 | 皮肤色素沉着(先头颈,后全身) | 用药第8日 | 可能 ^b |
| | | | 女性 | 33 | 55 | 50 mg, 每12 h 给药1次,静脉注射; 5 mg, 每24 h 给药1次,鞘内注射 | 皮肤色素沉着(仅头颈部) | 用药第6日 | 可能 ^b |
| | | | 男性 | 57 | 75 | 50 mg, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着(先头颈,后全身) | 用药第10日 | 可能 ^b |
| | | | 男性 | 75 | 63 | 50 mg, 每12 h 给药1次,静脉注射; 5 mg, 每24 h 给药1次,鞘内注射 | 皮肤色素沉着(先头颈,后全身) | 用药第8日 | 可能 ^b |
| 王博雅等(2022年) ^[13] | 中国 | 1 | 男性 | 57 | 74 | 50 mg, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着(仅头颈部) | 用药第6日 | 可能 ^b |
| Ning 等(2022年) ^[14] | 中国 | 1 | 男性 | 51 | 48 | 50 mg, 每12 h 给药1次 | 急性肾损伤 | 用药第5日 | 很可能 ^a |
| | 中国 | 1 | 男性 | 43 | — | 50 mg, 每12 h 给药1次 | 呼吸麻痹伴短暂性意识丧失 | 第7次注射后1 h/ 第11次输注2 h后 | 肯定 ^a |
| Goldin 等(2022年) ^[15] | 巴西 | 1 | 女性 | 67 | — | 1.5 mg/(kg·d) | 肾小管损害 | 用药15 d后 | 很可能 ^b |
| 张亮亮等(2022年) ^[16] | 中国 | 4 | 男性 | 31 | — | 50 mg/d,静脉注射;5 mg/d,鞘内注射 | 皮肤色素沉着 | 用药5 d后 | 很可能 ^b |
| | | | 男性 | 71 | — | 50 mg, 1日2次 | 皮肤色素沉着/药物性皮炎 | 用药5 d后 | 肯定 ^b |
| | | | 男性 | 65 | — | 50 mg, 1日3次 | 皮肤色素沉着 | 用药7 d后 | 可能 ^b |
| | | | 女性 | 50 | — | 50 mg, 1日2次 | 皮肤色素沉着 | 用药5 d后 | 可能 ^b |
| 陈建寿等(2021年) ^[17] | 中国 | 1 | 男性 | 53 | — | 100 mg, 1日2次(负荷剂量150 mg) | 皮肤色素沉着(先头颈,后累及全身) | 用药第14日 | 很可能 ^a |
| 黄彩容等(2021年) ^[18] | 中国 | 1 | 女性 | 15 | 36 | 50 万 IU, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着 | 用药第7日 | 可能 ^a |
| 宋小玲等(2021年) ^[19] | 中国 | 1 | 女性 | 44 | 50 | 75 mg, 每12 h 给药1次,静脉 注射2 h(负荷剂量100 mg) | 神经毒性:听力损害 | 用药第4日 | 很可能 ^a |
| 褚瑞萍等(2021年) ^[20] | 中国 | 1 | 男性 | 42 | 54 | 首剂负荷100 万 IU,静脉注射 | 神经毒性:口唇/双手麻木 | 输注约40 min | 很可能 ^a |
| 王斯琦等(2021年) ^[21] | 中国 | 1 | 男性 | 32 | — | 50 mg, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着 | 用药5 d后出现散在皮疹, 10 d后色素沉着 | 肯定 ^a |
| 张云琛等(2021年) ^[22] | 中国 | 1 | 男性 | 86 | 48 | 第1日,100 mg,1日1次; 第2日,50 mg,1日1次 | ①嗜睡;②皮肤色素沉着 | 用药第3日 | 很可能 ^a |
| 侯继秋等(2020年) ^[23] | 中国 | 1 | 女性 | 18 | — | 50 万 IU, 1日2次 | 四肢麻木、肢体活动受限 | 输注约10 min后,次日加大 溶剂应用再次出现麻木 | 肯定 ^a |
| 李洪英等(2020年) ^[24] | 中国 | 1 | 男性 | 73 | 70 | 75 mg, 每12 h 给药1次(负荷剂量150 mg); 后改为50 mg, 每12 h 给药1次 | 急性肾损伤 | 用药2 d后血清肌酐进行性 升高 | 很可能 ^a |
| 石云等(2020年) ^[25] | 中国 | 1 | 男性 | 45 | — | 50 mg, 每12 h 给药1次(首剂75 mg) | 皮肤色素沉着 | 用药5 d后 | 很可能 ^a |
| Li 等(2020年) ^[26] | 美国 | 1 | 女性 | 30 | — | 105 万 IU, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着 | 用药4 d后 | 很可能 ^b |
| Ni 等(2020年) ^[27] | 中国 | 1 | 女性 | 70 | — | 25 mg, 每12 h 给药1次 | 横纹肌溶解 | 用药5 d后 | 很可能 ^b |
| Rekis 等(2020年) ^[28] | 美国 | 4 | 男性 | 25 | 59 | 90 万 IU, 每12 h 给药1次 | 指尖、膝盖和下巴刺痛 | 首次给药后 | 可能 ^b |
| | | | 女性 | 53 | 59.4 | 89.1 万 IU, 每12 h 给药1次 | 口腔周围麻木和刺痛 | 首次给药后 | 可能 ^b |
| | | | 男性 | 20 | 53 | 80 万 IU, 每12 h 给药1次 | 口腔麻木 | 首次给药后 | 可能 ^b |
| | | | 男性 | 22 | 68 | 85 万 IU, 每12 h 给药1次 | 手和脸麻木和刺痛 | 首次给药后 | 可能 ^b |
| Wen 等(2020年) ^[29] | 中国 | 1 | 男性 | 68 | — | 50 万 IU, 每12 h 给药1次 | 躯干和四肢散在皮疹/色素沉着 | 用药第8日/第14日 | 很可能 ^b |
| Yu 等(2020年) ^[30] | 中国 | 1 | 女性 | 38 | 50 | 50 mg, 每12 h 给药1次 | 神经毒性:肌力下降、短暂无知障碍 | 用药2 d后 | 很可能 ^a |
| 蓝婷等(2019年) ^[31] | 中国 | 1 | 男性 | 23 | 92 | 100 mg, 每12 h 给药1次(负荷剂量200 mg) | 皮肤色素沉着 | 用药第4日 | 可能 ^b |
| 聂中标等(2019年) ^[32] | 中国 | 1 | 男性 | 49 | — | 50 万 IU | 皮肤色素沉着 | 用药第7日 | 很可能 ^a |
| 石晓萍等(2018年) ^[33] | 中国 | 2 | 男性 | 46 | — | 75 mg(首剂175 mg),1日2次 | 皮肤色素沉着 | 用药第13日 | 可能 ^b |
| | | | 男性 | 41 | — | 75 mg(首剂150 mg),1日2次 | 皮肤色素沉着 | 用药第15日 | 可能 ^b |
| Zheng 等(2018年) ^[34] | 中国 | 1 | 女性 | 21 | — | 50 万 IU, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着 | 用药第5日 | 很可能 ^a |
| Lahiry 等(2017年) ^[35] | 印度 | 1 | 男性 | 65 | — | 50 万 IU, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着 | 用药4 d后 | 很可能 ^a |
| Zavascki 等(2016年) ^[36] | 巴西 | 1 | 女性 | 14 | — | 120 万 IU/d | 皮肤色素沉着 | 用药5 d后 | 很可能 ^b |
| Zavascki 等(2015年) ^[37] | 巴西 | 1 | 男性 | 55 | — | 79.5 万 IU, 每48 h 给药1次,后改为 42 万 IU, 每12 h 给药1次 | 皮肤色素沉着 | 治疗过程中出现, 用药14 d后已非常明显 | 很可能 ^a |
| Wunsch 等(2012年) ^[38] | 美国 | 2 | 男性 | 48 | — | 125 mg, 每12 h 给药1次 | 呼吸暂停 | 首次用药1 h后 | 肯定 ^b |
| | | | 男性 | 58 | — | 80 mg, 每72 h 给药1次(负荷剂量200 mg) | 急性呼吸窘迫 | 第4次输注3 h后/再次输注2 h后 | 肯定 ^b |

| 文献 | 国家 | 病例数 | 病例基本信息 | | | PMB 使用情况 | ADR 情况 | | |
|---------------------------------------|----|-----|--------|------|-------|--|-----------------|----------------|------------------|
| | | | 性别 | 年龄/岁 | 体重/kg | | ADR 临床表现 | 发生时间 | 关联性评价 |
| Weinstein 等 (2009 年) ^[39] | 美国 | 2 | 女性 | 60 | 118 | 1 万 IU/(kg·d), 1 日 2 次 (负荷剂量 2 万 IU/kg) | 神经毒性; 口腔感觉异常 | 第 1 次输注 1 h 内 | 很可能 ^a |
| | | | 男性 | 57 | 83 | 1.5 万 IU/(kg·d), 1 日 2 次 (负剂量荷 2.5 万 IU/kg) | 神经毒性; 口腔和下肢感觉异常 | 用药 30 d 后 | 很可能 ^a |
| Lindesmith 等 (1968 年) ^[40] | 美国 | 2 | 男性 | 36 | — | 50 mg, 肌肉注射 | 呼吸麻痹 | 首次注射 105 min 后 | 肯定 ^a |
| | | | 男性 | 58 | — | 100 mg | 呼吸麻痹 | 首次用药后 | 可能 ^a |
| Pohlmann 等 (1966 年) ^[41] | 美国 | 1 | 女性 | 52 | — | 25 mg, 2 d; 50 mg, 2 d; 100 mg, 3 d | 呼吸麻痹 | 第 7 次用药后 | 可能 ^b |

注: “—”表示未提及; “^a”表示原文关联性评价结果; “^b”为 WHO-UMC 评价法结果。

表 2 纳入的病例报告文献质量评价结果

| 文献 | 评价结果 | | | | | | | | 文献 | 评价结果 | | | | | | | |
|-------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|
| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ |
| 何仁等 (2023 年) ^[5] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | 李洪英等 (2020 年) ^[24] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 竺嘉幸等 (2023 年) ^[6] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | 石云等 (2020 年) ^[25] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| Bayraktar 等 (2023 年) ^[7] | N | N | Y | Y | N | Y | Y | Y | Li 等 (2020 年) ^[26] | Y | N | Y | Y | N | N | Y | Y |
| Fitzrol 等 (2023 年) ^[8] | N | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Ni 等 (2020 年) ^[27] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| Kaya 等 (2023 年) ^[9] | Y | Y | Y | Y | Y | N | Y | Y | Rekis 等 (2020 年) ^[28] | Y | N | N | N | N | N | Y | Y |
| 卜一珊等 (2022 年) ^[10] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Wen 等 (2020 年) ^[29] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 李瑞萌等 (2022 年) ^[11] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Yu 等 (2020 年) ^[30] | Y | N | Y | Y | N | U | Y | Y |
| 刘琛等 (2022 年) ^[12] | Y | N | N | N | Y | Y | Y | Y | 蓝婷等 (2019 年) ^[31] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 王博雅等 (2022 年) ^[13] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | 聂中标等 (2019 年) ^[32] | Y | N | Y | Y | N | Y | Y | Y |
| Ning 等 (2022 年) ^[14] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | 石晓萍等 (2018 年) ^[33] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| Goldin 等 (2022 年) ^[15] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Zheng 等 (2018 年) ^[34] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 张亮亮等 (2022 年) ^[16] | Y | N | Y | Y | N | Y | Y | Y | Lahiry 等 (2017 年) ^[35] | Y | Y | Y | N | Y | Y | Y | Y |
| 陈建寿等 (2021 年) ^[17] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Zavascki 等 (2016 年) ^[36] | Y | N | Y | Y | N | Y | Y | Y |
| 黄彩容等 (2021 年) ^[18] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Zavascki 等 (2015 年) ^[37] | Y | N | Y | Y | N | Y | Y | Y |
| 宋小玲等 (2021 年) ^[19] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Wunsch 等 (2012 年) ^[38] | Y | N | Y | Y | N | Y | Y | Y |
| 孙瑞萍等 (2021 年) ^[20] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Weinstein 等 (2009 年) ^[39] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 王斯琦等 (2021 年) ^[21] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Lindesmith 等 (1968 年) ^[40] | Y | N | N | N | Y | N | Y | Y |
| 张云琛等 (2021 年) ^[22] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Pohlmann 等 (1966 年) ^[41] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 侯继秋等 (2020 年) ^[23] | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | | | | | | | | | |

注: ①是否清晰描述了患者的人口学特征; ②是否按照时间顺序清晰描述了患者的病史; ③是否清晰描述了患者目前的临床表现; ④是否清晰描述了诊断或评估方法及结果; ⑤是否清晰描述了干预或治疗措施; ⑥是否清晰描述了治疗后的临床表现; ⑦是否识别并描述了不良反应或意外事件; ⑧是否提供了可参考的经验; Y: 是; N: 否; U: 不清楚; NA: 不适用。

麻痹的 7 例患者中, 有 3 例出现在首次给药后, 其余 4 例分别出现在用药第 3 日^[10]、第 4 次和第 5 次给药后^[38]、第 7 次给药后^[41]、第 7 次和第 11 次给药后^[14]; 其中 1 例在停药后恢复, 5 例接受气管插管治疗。此外, 1 例 44 岁女性患者在连续使用 PMB 治疗第 4 日出现听力下降, 停药后听力逐渐好转^[19]。PMB 导致的肾损伤多在治疗过程中出现, 表现为血肌酐等肾功能指标进行性升高, 停药或对症支持治疗后可改善。

3 讨论

近年来, 由于多重耐药菌的出现及蔓延, 多黏菌素类药物重新受到重视而重返临床^[2]。目前, PMB 在临床上主要被用于多重耐药革兰阴性菌引起的肺部感染、颅内感染、泌尿系统感染等^[12]。相关指南推荐, PMB 负荷剂量为 2.0~2.5 mg/kg (相当于 2.0 万~2.5 万 IU/kg), 对于严重感染的患者, 推荐维持剂量 1.25~1.50 mg/kg (相当于 1.25~1.50 万 IU/kg), 每 12 h 给药 1 次^[42]。本研究纳入的文献中, 部分文献缺少患者体重相关数据, 而从患者的给药方案判断, 多数文献中未超过或低于推荐剂量。

PMB 引发的皮肤色素沉着是药品说明书中未记载但目前报道最多的 ADR。既往研究报道, PMB 引起皮色素沉着的发生率为 8%~15%^[43-44]。其发生机制尚不清楚, 可能与诱导

组胺释放、朗格汉斯细胞增殖、氧化应激反应、苯丙氨酸增加黑色素的合成等方面有关^[45]。其严重程度可能与用药剂量和治疗时间有关, 但目前尚未发现充足证据。对于使用 PMB 的患者, 特别是长期治疗的患者, 皮肤色素沉着不仅影响外观, 还可能给患者或家属带来精神上的压力。因此, 需引起临床重视, 用药过程中及时与患者及家属沟通, 以减轻 ADR 带来的影响。

神经毒性和肾毒性是 PMB 的主要 ADR。文献报道, 多黏菌素相关神经毒性发生率约为 7%^[10, 14]。其发生机制考虑与导致神经肌肉接头阻滞相关, 可能是抑制突触前膜乙酰胆碱的释放, 延长去极化时间、消耗钙离子、诱导组胺释放^[14, 20, 23]。一项在健康受试者中以 0.75 mg/kg 或 1.5 mg/kg 静脉注射 PMB 观察安全性和药动学的研究中, 神经毒性相关 ADR (包括周围感觉异常、头晕和四肢麻木) 在开始输注后 5 min 至 5 h 内发生, 且在 1.5 mg/kg 组发生率更高 (100% vs. 70%), 说明 PMB 诱导的神经毒性为剂量依赖性^[46]。此外, 有文献报道, 患者首次应用 PMB 50 万 IU+0.9% 氯化钠注射液 100 mL 约 10 min 后, 出现舌头、手指、四肢麻木、无力等症状, 肢体活动受限, 遂立即停药并予对症处理, 再次应用 PMB 50 万 IU+0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 患者不良反应减轻并完成治疗^[23]。因此, PMB 引发的神经毒性可能与患者自身神经系统基础疾病、

PMB 剂量或浓度及治疗时间有关。一般情况下无需特别干预,停药或对症处理后可自行缓解,但呼吸障碍、昏迷等不良反 应较为严重,可能危及生命,特别是对于危重患者或存在相关 基础疾病的患者,临床治疗过程中及时发现并识别 PMB 引发的 ADR 对避免造成进一步的损伤至关重要。

文献报道,PMB 所致肾毒性的发生率为 12.7%~60.0%, 发生于用药后 1~16 d,血清肌酐达峰时间为 7~10 d,发生机制 与 PMB 在近曲小管上皮细胞重吸收造成的氧化应激有关^[24]。 一项在重症监护室的重症感染患者中应用 PMB 的研究发现, 急性肾损伤发生于用药后 1~14 d[平均为(6.8±3.8)d],并且 PMB 日剂量≥150 mg、使用血管活性药物是 PMB 治疗后相关 性急性肾损伤的独立危险因素^[47]。高龄、慢性肾脏病、用药疗 程长等可能增加急性肾损伤的风险^[11,13,24]。临床应用 PMB 过 程中,除积极治疗原发病外,同时需密切监测,一旦出现肾毒性 应及时停药并采取对症支持治疗措施,以最大程度保护患者的 肾功能,确保治疗安全、有效。此外,1 例 70 岁女性患者应用 PMB 治疗 5 d 后出现横纹肌溶解,停用 PMB 后,肌痛和肌无力 症状得到缓解,肌酸激酶和肌红蛋白水平迅速降低^[27]。

随着细菌耐药形势日益严峻,PMB 的临床应用越来越广 泛,充分认识 PMB 引发的 ADR,对临床合理用药有积极意义。 特别对于危重症感染患者,临床需加强 PMB 的药学监护,如开 展治疗药物监测,在确保治疗效果的同时更应关注相关 ADR, 视患者具体情况及时采取相应的用药指导及处置措施,保证患 者用药安全。

参考文献

- [1] 全国细菌耐药监测网. 2022 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2023-11-20)[2023-12-01]. <http://www.carss.cn/Report/Details/917>.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 周英凤,顾莺,胡雁,等. JBI 循证卫生保健中心关于不同类型研究的质量评价工具——病例报告及病例系列的质量评价[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(4): 310-312.
- [5] 何仁,陈旭,翁丹枫. 静脉使用多黏菌素 B 致皮肤色素沉着合并肾功能损害 1 例[J]. 中国乡村医药, 2023, 30(2): 33-35.
- [6] 竺嘉幸,黄爱文,连霞,等. 注射用硫酸多黏菌素 B 致皮肤过敏一例分析[J]. 中国处方药, 2023, 21(2): 82-84.
- [7] BAYRAKTAR I, HALACLI B, DEMIRKAN K, et al. Polymyxin B-related neurotoxicity: a brief case report[J]. Eur J Hosp Pharm, 2023, 31(1): 66-67.
- [8] FITZROL D N, ANG S Y, SUHAIMI A, et al. Rare occurrence of

- polymyxin B-induced hyperpigmentation in a child with ventriculitis [J]. BMJ Case Rep, 2023, 16(4): e253959.
- [9] KAYA F, TU ĞCUGIL E. Hyperpigmentation on head and neck caused by polymyxin B: a rare case[J]. Niger J Clin Pract, 2023, 26(9): 1393-1395.
- [10] 卜一珊,王宏飞,骆宁,等. 静脉滴注多黏菌素 B 致昏迷、呼吸暂停 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(21): 2309-2311.
- [11] 李瑞萌,李月红. 多黏菌素 B 引起急性肾损伤 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(2): 217-219.
- [12] 刘琛,白向荣,王之舟,等. 颅内感染患者使用多黏菌素 B 致皮肤色素沉着药品不良反应分析[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 917-919.
- [13] 王博雅,路敏,马葵芬. 硫酸多粘菌素 B 注射液致肾移植患者急性肾损伤 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(11): 1173-1175.
- [14] NING Y C, CHU Y Q, WU Y, et al. Case report: respiratory paralysis associated with polymyxin B therapy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 963140.
- [15] GOLDIN L A D M, SILVA L N, SILVA T F D, et al. Polymyxin acute kidney injury: a case of severe tubulopathy [J]. J Bras Nefrol, 2022, 44(1): 112-115.
- [16] 张亮亮,许秋云,鲍成贝,等. 系统使用多黏菌素 B 引起色素沉着 4 例[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(5): 439-441.
- [17] 陈建寿,王敏. 注射用硫酸多粘菌素 B 致皮肤色素沉着 1 例分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 489-491.
- [18] 黄彩容,陈文颖,劳海燕. 多粘菌素 B 引起患者色素沉着 1 例[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2021(2): 290-291.
- [19] 宋小玲,龚明,钟海利,等. 多黏菌素 B 致听力损害 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3179-3181.
- [20] 孙瑞萍,乔逸,杨志福,等. 多粘菌素 B 致外周感觉异常个案报道并文献复习[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(5): 342-345.
- [21] 王斯琦,郑毅涛. 多粘菌素 B 导致肾移植患者皮肤色素沉着 1 例报告[J]. 中国现代医生, 2021, 59(30): 153-155.
- [22] 张云琛,李益明,谢婷. 注射用硫酸多黏菌素 B 致嗜睡和皮肤色素沉着一例[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(1): 78-79.
- [23] 侯继秋,曲丹华,王冬雪,等. 硫酸多粘菌素 B 致患者肢体麻木活动受限[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(6): 423-424.
- [24] 李洪英,钟哈,李汉高,等. 多粘菌素 B 致急性肾损伤 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(3): 204-207.
- [25] 石云,西娜,陈哲,等. 注射用多粘菌素 B 致皮肤色素沉着 1 例分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 838-840.
- [26] LI Y M, MILIKOWSKI C, SELVAGGI G, et al. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation[J]. Transpl Infect Dis, 2020, 22(5): e13312.
- [27] NI M, MENG X D, WANG L M, et al. Polymyxin B-induced rhabdomyolysis: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(43): e22924.
- [28] REKIS N, AMBROSE M, SAKON C. Neurotoxicity in adult

- patients with cystic fibrosis using polymyxin B for acute pulmonary exacerbations[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(5): 1094-1096.
- [29] WEN X K, LUO C L, LYU W T. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation[J]. *Case Rep Med*, 2020, 2020: 6461329.
- [30] YU M L, ZOU Q, WANG H X, et al. Use of polymyxin B in patients with renal impairment: a retrospective examination of 5 cases[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 89.
- [31] 蓝婷, 薛晓燕, 王宾, 等. 静脉使用多黏菌素 B 致皮肤色素沉着 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(5): 318-320.
- [32] 聂中标, 王融溶, 沈恬, 等. 注射用多黏菌素 B 引起面部色素沉着的案例分析及文献复习[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(10): 1273-1275.
- [33] 石晓萍, 吕迁洲, 王婷, 等. 多粘菌素 B 致色素沉着 2 例[J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(6): 460-462.
- [34] ZHENG G H, CAO L, CHE Z Q, et al. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation; a rare case report and literature review [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 41.
- [35] LAHIRY S, CHOUDHURY S, MUKHERJEE A, et al. Polymyxin B-induced diffuse cutaneous hyperpigmentation [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2): FD01-FD02.
- [36] ZAVASCKI A P, SCHUSTER L F, DUQUIA R P. Histopathological findings of pigmented lesion and recovery of natural skin colour in a patient with polymyxin B-associated diffuse hyperpigmentation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(5): 579-580.
- [37] ZAVASCKI A P, MANFRO R C, MACIEL R A, et al. Head and neck hyperpigmentation probably associated with polymyxin B therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(10): 1171-1172.
- [38] WUNSCH H, MOITRA V K, PATEL M, et al. Polymyxin use associated with respiratory arrest[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 515-517.
- [39] WEINSTEIN L, DOAN T L, SMITH M A. Neurotoxicity in patients treated with intravenous polymyxin B: two case reports[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(4): 345-347.
- [40] LINDESMITH L A, BAINES R D Jr, BIGELOW D B, et al. Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy [J]. *Ann Intern Med*, 1968, 68(2): 318-327.
- [41] POHLMANN G. Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxin B sulfate[J]. *JAMA*, 1966, 196(2): 181-183.
- [42] 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.
- [43] MATTOS K P H, LLORET G R, CINTRA M L, et al. Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment; a cohort study[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(3): 388-390.
- [44] MATTOS K P H, CINTRA M L, GOUVÊA I R, 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.
- [45] 董悦, 王琛瑀, 丁楠. 多粘菌素 B 导致皮肤色素沉着药品不良反应的文献分析[J]. *药学服务与研究*, 2021, 21(6): 441-445.
- [46] LIU X F, CHEN Y C, YANG H J, et al. Acute toxicity is a dose-limiting factor for intravenous polymyxin B: a safety and pharmacokinetic study in healthy Chinese subjects [J]. *J Infect*, 2021, 82(2): 207-215.
- [47] 王妍, 陈显成, 郭晓芳, 等. ICU 重症感染患者发生多黏菌素 B 相关性急性肾损伤的影响因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(6): 716-720.

(收稿日期:2023-12-07 修回日期:2024-04-25)

(上接第 966 页)

- [15] 张升云. 前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病足的临床疗效[J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, 15(2): 前插 1.
- [16] 曹津, 方辉. 前列地尔联合胰激肽原酶治疗早期糖尿病足的疗效观察[J]. *海峡药学*, 2018, 30(12): 88-89.
- [17] 黄余湘. 前列地尔联合依帕司他对糖尿病足患者创面肉芽组织 TNF- α 、IL-6、VEGF 表达影响[J]. *广州医药*, 2018, 49(2): 10-14.
- [18] 黎小燕, 钟树妹, 曾宪忠, 等. 前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病足的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(9): 1201-1202, 1205.
- [19] 陈红霞. 前列地尔注射液治疗糖尿病足的临床效果评价[J]. *黑龙江医药*, 2017, 30(3): 594-596.
- [20] 赵鑫. 前列地尔辅助治疗 Wagner1~3 级 2 型糖尿病足的可行性分析[J]. *临床医学工程*, 2017, 24(3): 361-362.
- [21] 徐磊, 常冉, 申丽霞, 等. 前列地尔注射液治疗糖尿病足临床疗效[J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(12): 1025-1027.
- [22] 王超. 前列地尔联合甲钴胺注射液治疗糖尿病足的疗效观察[J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(6): 462-463.
- [23] 魏晓华. 前列地尔联合注射用胰激肽原酶治疗早期糖尿病足临床研究[J]. *慢性病学杂志*, 2017, 17(12): 1350-1351.
- [24] 沙琳, 宋慧敏. 前列地尔联合中药熏洗治疗糖尿病足的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(12): 2344-2346.
- [25] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会, 国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(1): 19-27.
- [26] 崔翠, 匡金雄, 张华北. 前列地尔治疗 2 型糖尿病足的疗效及对足背动脉血流动力学的影响[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(3): 347-349.
- [27] 杨东升, 蒋婷, 熊爱兵, 等. PRP 及前列地尔对兔缺血皮瓣的影响[J]. *西部医学*, 2021, 33(9): 1270-1275.
- [28] LIM J Z M, NG N S L, THOMAS C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J R Soc Med*, 2017, 110(3): 104-109.

(收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-04-15)