

多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识

欧洲临床微生物和感染病学会药敏委员会华人抗菌药物敏感性试验委员会

中国医药教育协会感染疾病专业委员会

杨启文¹, 马筱玲², 胡付品³, 张 菁³, 孙同文⁴, 陈佰义⁵, 徐英春¹, 刘又宁⁶

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院检验科, 北京 100730

² 中国科学技术大学附属第一医院检验科, 合肥 230001

³ 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040

⁴ 郑州大学第一附属医院综合 ICU, 郑州 450052

⁵ 中国医科大学附属第一医院感染病科, 沈阳 110001

⁶ 中国人民解放军总医院第一医学中心呼吸内科, 北京 100853

通信作者: 徐英春 电话: 010-69159766, E-mail: xycpunch@139.com

刘又宁 电话: 010-66939114, E-mail: liuyn301@126.com

【摘要】多黏菌素是耐药革兰阴性杆菌的重要治疗药物。2020 年美国临床和实验室标准协会变更了多黏菌素药物敏感性折点, 取消了多黏菌素敏感折点, 仅报告中介 ($I \leq 2 \text{ mg/L}$) 与耐药 ($R \geq 4 \text{ mg/L}$), 而欧洲抗菌药物敏感性试验委员会则建议采用敏感 ($S \leq 2 \text{ mg/L}$)、耐药 ($R > 2 \text{ mg/L}$) 作为临床折点。多黏菌素药物敏感性试验的操作难度以及国际药物敏感性折点的不统一给国内临床实验室一线人员带来极大困扰。因此, 如何精准开展多黏菌素药物敏感性检测, 规范其报告解读是当前国内抗菌药物应用和抗感染领域亟待解决的问题。本共识对多黏菌素药物敏感性试验方法及结果进行规范解读, 并提出相应建议。

【关键词】多黏菌素; 药物敏感性; 临床解读; 专家共识

【中图分类号】R378.99+1; R378.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)05-0559-12

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.011

Expert Consensus on Polymyxin Antimicrobial Susceptibility Testing
and Clinical Interpretation

Chinese Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, European Committee on Antimicrobial
Susceptibility Testing, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Expert Committee on Infectious Diseases, China Medical Education Association

YANG Qi-wen¹, MA Xiao-ling², HU Fu-pin³, ZHANG Jing³, SUN Tong-wen⁴, CHEN Bai-yi⁵,
XU Ying-chun¹, LIU You-ning⁶

¹Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China,
Hefei 230001, China

³Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China⁴General ICU, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China⁵Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China⁶Department of Respiratory Medicine, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding authors: XU Ying-chun Tel: 86-10-69159766, E-mail: xycpumch@139.com

LIU You-ning Tel: 86-10-66939114, E-mail: liuyn301@126.com

【Abstract】 Polymyxin was an important antimicrobial agent against resistant Gram-negative bacilli. In 2020, the American Clinical and Laboratory Standards Institute changed the clinical breakpoints of polymyxin, eliminating the “susceptible” interpretive category, and only reporting intermediate ($I \leq 2$ mg/L) and resistant ($R \geq 4$ mg/L) ones. However, the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing recommended the use of susceptible ($S \leq 2$ mg/L), resistant ($R > 2$ mg/L) as the clinical breakpoints. The international disunity of clinical breakpoints of polymyxin brings great trouble to the domestic clinical staffs. Therefore, how to accurately carry out the susceptibility test of polymyxin and standardize the interpretation of its report is an urgent problem to be solved in the field of antibacterial drug application and anti-infection in China. To this end, we organized experts in related fields to normalize and interpret the susceptibility test of polymyxin and its results, and put forward corresponding suggestions of experts for reference.

【Key words】 polymyxin; drug sensitivity; clinical interpretation; expert consensus

Funding: National Key Research & Development Program (2018YFC1200100, 2018YFC1200105); Major Research and Development Project of Innovative Drugs, Ministry of Science and Technology of China (2017ZX09304005)

Med J PUMCH, 2020, 11(5): 559–570

多黏菌素 (polymyxin) 最早于 1947 年在多黏芽孢杆菌二次代谢产物中提取获得, 是一种具有抗菌活性的多肽。该药于 1959 年用于临床治疗革兰阴性杆菌 (Gram-negative bacteria, GNB) 感染, 由于具有一定肾毒性, 同时各类新的抗菌药物不断研制, 其逐渐退出临床使用。20 世纪以来, 由于抗菌药物的大量不合理使用, 细菌耐药率逐年升高, 已成为威胁人类健康的社会问题, 尤其是碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)、碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌 (carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA) 等, 此类菌株对常见抗菌药物耐药性高, 可选治疗药物极为有限, 多黏菌素作为重要选择再次应用于临床一线。国内外指南均推荐多黏菌素作为碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌 (carbapenem-resistant organism, CRO) 感染的重要治疗药物。

目前多黏菌素的药物敏感性试验方法和结果解读存在诸多争议, 肉汤微量稀释法是药物敏感性检测的金标准, 但此检测方法难以广泛在常规医疗机构中开展。2020 年美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 变更了多黏

菌素临床折点, 取消了多黏菌素敏感性折点^[1], 增加新备注信息, 仅报告中介 ($I \leq 2$ mg/L) 与耐药 ($R \geq 4$ mg/L)。而欧洲抗菌药物敏感性试验委员会 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 则建议采用敏感 ($S \leq 2$ mg/L)、 $R > 2$ mg/L 作为临床折点^[2]。美国抗菌药物敏感性试验委员会 (United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, USCAST) 建议采用 $S \leq 2$ mg/L、 $R \geq 4$ mg/L 为临床折点^[3]。国际药物敏感性试验折点的不统一给国内临床一线人员带来极大困扰。因此, 如何精准开展多黏菌素药物敏感试验, 规范其报告解读是当前国内抗菌药物应用和抗感染领域亟待解决的问题。本共识联合国内临床微生物学、临床药理学和临床感染病学的众多专家, 对多黏菌素药物敏感性试验方法及结果进行解读, 并提出相应建议。

1 术语

1.1 药物敏感性试验相关术语

1.1.1 多黏菌素: 多黏菌素 B 和黏菌素 (多黏菌素 E) 的统称。多黏菌素属多肽类抗生素, 临床主要包括多黏菌素 B 硫酸盐 (polymixin B)、硫酸黏菌素

(colistin sulfate) 和黏菌素甲磺酸盐 (colistimethate sodium, CMS)。多黏菌素 B 硫酸盐和硫酸黏菌素以活性形式直接进入血液循环发挥抗菌效果；CMS 为前体药物，进入人体后转化为活性成分黏菌素而发挥作用。

1.1.2 黏菌素琼脂试验 (colistin agar test, CAT): 将一定浓度的黏菌素溶液与 MH 琼脂混合，用于测定细菌对黏菌素的敏感性。

1.1.3 黏菌素肉汤纸片洗脱 (colistin broth disk elution, CBDE) 试验: 将不同数量的黏菌素药物敏感性试验纸片加入至 10 mL 的阳离子调节 MH 肉汤中，获得含不同浓度黏菌素的肉汤，用于测定细菌对黏菌素的敏感性。

1.1.4 基本一致率 (essential agreement, EA): 被评估方法检测最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 与肉汤微量稀释法 MIC 值相差 ± 1 个稀释度的菌株百分比。

1.1.5 分类一致率 (categorical agreement, CA): 按照药物敏感性折点标准，敏感、中介、耐药一致的菌株百分比。

1.1.6 小误差 (minor error, mE): 菌株在同一折点判断标准下，被评估方法将中介判定为敏感或耐药。

1.1.7 重大误差 (major errors, ME): 菌株在同一折点判断标准下，被评估方法将敏感判定为耐药 (假耐药，分母是参考方法检测出的敏感菌株数)。

1.1.8 非常重大误差 (very major errors, VME): 菌株在同一折点判断标准下，被评估方法将耐药判定为敏感 (假敏感，分母是参考方法检测出的耐药菌株数)。

1.2 药代动力学/药效学相关术语

1.2.1 稳态时 24 h 内药物的浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{ss, 24h}$): 药物多次给药达稳态时，在 0~24 h 内的浓度-时间曲线下面积，是药物进入血液循环的总量，反映药物在体内的暴露情况。

1.2.2 群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PPK): 将经典的药代动力学模型与群体统计学模型 (population statistical model, PSM) 结合，研究药物代谢动力学特性中存在的变异性，并分析药物在人体内代谢过程的群体规律、药代动力学参数的统计分布及其影响因素。

1.2.3 药代动力学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD): 在抗菌药物研究中，将药物浓度与时间、抗菌作用结合起来，阐明抗菌药物在特定剂量/浓度及特定给药方案下抑菌或杀菌效果的时间过程。

1.2.4 MIC: 测量抗菌药物抗菌活性大小的指标，

即在体外培养细菌 18~24 h 后能抑制培养基内病原菌生长的最低药物浓度。

1.2.5 PK/PD 指数: 抗菌药物一般分为浓度依赖性 (concentration-dependent) 药物和时间依赖性 (time-dependent) 药物两大类。浓度依赖性抗菌药物杀菌效果与其药物浓度相关，浓度越高，杀菌效果越强，主要的 PK/PD 指数为 $f_{C_{max}/MIC}$ 、 $f_{AUC/MIC}$ 。时间依赖性抗菌药物的游离药物浓度在对病原菌的 MIC 的 4~8 倍内，杀菌效果与药物浓度相关，但超过该浓度范围后，杀菌速率达饱和状态，其杀菌效果与药物浓度超过病原菌 MIC 时间的长短有关，主要的 PK/PD 指数为 $f_{T>MIC\%}$ ，此类药物中某些抗菌药无抗生素后效应 (post antibiotics effects, PAE) 或较短，如果 PAE 较长，则主要 PK/PD 指数为 $f_{AUC/MIC}$ 。必须指出的是，PK/PD 分类并非绝对或固定不变。

1.2.6 PK/PD 靶值: 获得抑菌或杀菌效果所需 PK/PD 指数达到的目标值。

1.2.7 达标概率 (probability of attainment, PTA): 指 MIC 取特定水平时 PK/PD 指数达到靶值的概率，一般取 90% 以上。

1.2.8 PK/PD 界值: 计算 $PTA \geq 90\%$ 时 MIC 范围的最高值，将此作为抗菌药物的 PK/PD 界值。该界值与 MIC_{50} 和 MIC_{90} 比较，评价抗菌药物的敏感性。

1.2.9 累积响应百分率 (cumulative fraction of response, CFR): 按照 MIC 离散分布产生随机数，统计 PK/PD 指数超过靶值个数占总体的百分比，从而获得抗菌药物对各细菌 PK/PD 靶值的累积响应百分比。

1.2.10 蒙特卡洛模拟 (Monte Carlo simulation, MCS): 考察 PK/PD 指数在大量人群中分布规律的统计试验方法。根据 PK/PD 参数的分布特征进行随机抽样，然后将随机数值代入公式计算 PK/PD 指数，获知其分布规律，得到 PK/PD 指数达到 PK/PD 靶值的概率。

2 多黏菌素药物敏感性试验方法

美国 CLSI 和 EUCAST 均推荐肉汤微量稀释法测定细菌对多黏菌素的敏感性。2020 年美国 CLSI 同时新增推荐 CAT 和 CBDE 试验测定肠杆菌目细菌和铜绿假单胞菌对黏菌素的敏感性。其他药物敏感性试验方法包括纸片扩散法、E-test 和自动化药物敏感性试验系统均不推荐用于测定细菌对多黏菌素的敏感性，最主要的原因是由于多黏菌素分子量较大、不易扩散，导致上述方法检测多黏菌素的敏感性时 VME 发生率较高，即将参考方法测定为耐药的的结果判定为敏

感,从而导致临床治疗失败。已发表的研究显示,除肉汤微量稀释法外,其他药物敏感性试验检测整体肠

杆菌目菌(不分菌属)的VME为0~36%,检测鲍曼不动杆菌的VME为0~41.4%^[4-12](表1)。

表 1 多黏菌素不同药物敏感性试验方法的性能评价

方法和菌种	分析药物	根据 BMD-MIC 区分的菌株数 (%)		性能评价 (%)			
		MIC≤2 mg/L	MIC≥4 mg/L	EA	CA	VME	ME
E-test							
肠杆菌目	多黏菌素 B ^[4]	220 (95.7)	10 (4.4)	95.6	99.1	20.0	0
肠杆菌目	多黏菌素 B ^[5]	53 (69.7)	23 (30.3)	48.7	89.5	26.1	1.9
肠杆菌目	黏菌素 ^[5]	51 (67.1)	25 (32.9)	75.0	92.1	12.0	5.9
肠杆菌目	黏菌素 ^[6]	219 (67.4)	106 (32.6)	80.6	96.3	9.4	0.9
大肠埃希菌	黏菌素 ^[6]	48 (90.6)	5 (9.4)	92.5	96.2	40.0	0
肺炎克雷伯菌	黏菌素 ^[6]	126 (61.2)	80 (38.8)	79.8	99.0	1.6	2.5
阴沟肠杆菌	黏菌素 ^[6]	23 (59.0)	16 (41.0)	72.2	87.2	25.0	4.3
铜绿假单胞菌	黏菌素 ^[8]	78 (100)	0 (0)	79.5	93.6	—	6.4
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[7]	2 (10)	18 (90)	55.0	65.0	38.9	0
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[9]	42 (100)	0 (0)	11.9	100	—	0
鲍曼不动杆菌	多黏菌素 B ^[9]	42 (100)	0 (0)	85.7	100	—	0
纸片扩散法							
肠杆菌目	IE	IE	IE	NA	IE	IE	IE
铜绿假单胞菌	黏菌素 ^[8]	78 (100)	0 (0)	NA	100	—	0
鲍曼不动杆菌	IE	IE	IE	NA	IE	IE	IE
BD Phoenix							
肠杆菌目	黏菌素 ^[5]	219 (67.4)	106 (32.6)	76.1	92.0	24.5	0
大肠埃希菌	黏菌素 ^[5]	48 (90.6)	5 (9.4)	—	98.1	20	0
肺炎克雷伯菌	黏菌素 ^[5]	126 (61.2)	80 (38.8)	—	96.1	10	0
阴沟肠杆菌	黏菌素 ^[5]	23 (59.0)	16 (41.0)	—	64.1	87.5	0
铜绿假单胞菌	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[10]	88 (75.2)	29 (24.8)	91.5	88.9	41.4	1.1
Microscan							
革兰阴性杆菌	黏菌素 ^[11]	52 (28.1)	133 (71.9)	IE	91.9	0.8	26.9
肠杆菌目	黏菌素 ^[5]	44 (57.9)	32 (42.1)	IE	88.2	4.0	15.8
肠杆菌目	黏菌素 ^[11]	32 (21.9)	114 (78.1)	IE	99.3	0	3.1
非发酵菌	黏菌素 ^[11]	20 (51.3)	19 (48.7)	IE	64.1	5.3	65.0
Vitek 2							
肠杆菌目	黏菌素 ^[5]	60 (75.9)	16 (24.1)	93.4	88.2	36.0	0
肠杆菌目	多黏菌素 B ^[5]	47 (61.8)	29 (38.2)	96.1	94.7	3.7	6.1
肠杆菌目	黏菌素 ^[6]	219 (67.4)	106 (32.6)	75.9	90.5	29.2	0
大肠埃希菌	黏菌素 ^[6]	48 (90.6)	5 (9.4)	—	94.3	60.0	0
肺炎克雷伯菌	黏菌素 ^[6]	126 (61.2)	80 (38.8)	81.7	94.2	15.0	0
肺炎克雷伯菌	黏菌素 ^[7]	1 (2.4)	40 (97.6)	75.6	100	0	0
阴沟肠杆菌	黏菌素 ^[6]	23 (59.0)	16 (41.0)	—	66.7	81.3	0
铜绿假单胞菌	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[10]	88 (75.2)	29 (24.8)	88.9	89.7	37.9	1.1
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[9]	42 (100)	0 (0)	26.2	100	—	0
鲍曼不动杆菌	多黏菌素 B ^[9]	42 (100)	0 (0)	57.1	100	—	0
琼脂稀释法							
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[10]	88 (75.2)	29 (24.8)	93.2	87.2	3.4	15.9
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[9]	42 (100)	0 (0)	92.8	85.7	—	16.7
鲍曼不动杆菌	多黏菌素 B ^[9]	42 (100)	0 (0)	76.2	100	—	0

(续表 1)

表 1 多黏菌素不同药物敏感性试验方法的性能评价

方法和菌种	分析药物	根据 BMD-MIC 区分的菌株数 (%)		性能评价 (%)			
		MIC≤2 mg/L	MIC≥4 mg/L	EA	CA	VME	ME
黏菌素琼脂试验							
肠杆菌目	黏菌素 ^[12]	152 (43.7)	196 (56.3)	99.7	99.7	0.5	0
铜绿假单胞菌	黏菌素 ^[12]	135 (91.2)	13 (8.8)	99.3	100	0	0
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[12]	60 (45.8)	71 (54.2)	88.5	92.3	14.3	0
黏菌素肉汤纸片洗脱试验							
肠杆菌目	黏菌素 ^[12]	152 (43.7)	196 (56.3)	94.3	98.6	2.5	0
铜绿假单胞菌	黏菌素 ^[12]	135 (91.2)	13 (8.8)	96.6	99.3	0	0.7
鲍曼不动杆菌	黏菌素 ^[12]	60 (45.8)	71 (54.2)	93.1	95.4	5.6	3.3

BMD-MIC: 肉汤微量稀释法的最低抑菌浓度; MIC: 最低抑菌浓度; EA: 基本一致率; CA: 分类一致率; VME: 非常重大误差; ME: 重大误差; -: 数据无法计算; NA: 不适用; IE: 数据不足

【推荐意见】临床微生物实验室在进行多黏菌素药物敏感性测定时，应把握以下原则：（1）首选美国 CLSI 以及 EUCAST 推荐的标准肉汤微量稀释法进行多黏菌素 B 和黏菌素的药物敏感性试验；对于黏菌素的敏感性测定，也可选择美国 CLSI 推荐的 CAT 和 CBDE 试验；（2）次选经临床实验室性能验证的商品化肉汤微量稀释法测定板条 [使用前应了解国家食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）注册情况及药物浓度范围]；（3）药物梯度扩散法（纸片扩散法和 E-test 法等）不推荐临床实验室使用；（4）自动化仪器法不作常规推荐，除非获得仪器/药物敏感性板卡制造商的明确允许以及经过临床实验室的性能验证，证实其性能满足临床检测和报告的需求，在某些限定情况下使用时需向临床告知自动化仪器法可能的风险；（5）多黏菌素药物敏感性试验的质控菌株需包含一株敏感株（如大肠埃希菌 ATCC25922 或铜绿假单胞菌 ATCC27853）以及一株耐药株（如产 *Mcr-1* 的大肠埃希菌 NCTC13846）；（6）多黏菌素 B 和黏菌素的药物敏感性试验结果可相互推导。

3 多黏菌素折点及临床应用疗效

药物敏感性折点的科学设定需兼顾流行病学折点 (epidemiological cutoff, ECOFF)、PK/PD 折点和临床折点等内容，同时考虑药物的耐药机制及临床给药剂量/方式。下文将介绍目前国际已公布的多黏菌素折点现状，并分步阐述本共识推荐折点所考量的 ECOFF、PK/PD 折点和临床折点依据。

3.1 国际折点现状

目前，美国 CLSI、EUCAST、USCAST 及美国

FDA 等国际折点制定组织已发布了多黏菌素的折点 (表 2)。美国 CLSI 认为即使依照折点判断药物敏感性结果获得“中介”结果时，多黏菌素的临床效力亦有限，因此美国 CLSI 强烈推荐使用多黏菌素的替代用药，即使使用多黏菌素时也应与一种或多种抗菌药物联用^[1]。EUCAST 则坚持了该组织对于黏菌素的既往折点不改变，即对于肠杆菌目、假单胞菌属和不动杆菌属，黏菌素的折点均为 S≤2 mg/L、R>2 mg/L^[2]。USCAST 折点与 EUCAST 一致，亦设定为 S≤2 mg/L、R≥4 mg/L，但 USCAST 不推荐此折点用于下呼吸道感染。此外，由于多黏菌素 B 主要不随尿液排出体外，因此 USCAST 的多黏菌素 B 药物敏感性试验折点亦不被推荐用于下尿路感染^[3]。

3.2 流行病学折点

ECOFF 是将微生物群体区分为无获得耐药或无突变耐药的“野生型”以及有获得耐药或有突变耐药的“非野生型”菌株的 MIC 值或抑菌圈直径，其为“野生型”菌株群体敏感性的上限，是设定临床折点的重要参考指标。ECOFF 基于体外药物敏感性数据，“野生型”指 MIC 值≤ ECOFF，说明菌株无获得性和/或无突变耐药；而“非野生型”指 MIC 值> ECOFF，说明菌株有获得性和/或有突变耐药。

EUCAST 已发布依据多地区、多组织监测数据得出的多黏菌素对多种菌株的 ECOFF 值 (表 3)。美国 CLSI 的肠杆菌目与 EUCAST 的肠杆菌目、不动杆菌属、假单胞菌属折点数据均参考了该机构发布的多黏菌素对相应菌种的 ECOFF 值。临床不建议直接使用 ECOFF 值对未确定折点的菌株进行敏感/耐药性判断，但可通过 ECOFF 值判断菌株属于多黏菌素“野生型”或“非野生型”，对制定临床折点以及选择药物有重要作用。

表 2 国际组织公布的多黏菌素药物敏感性试验折点^[1-3, 13-14]

菌种	美国 CLSI 2019 (mg/L)			美国 CLSI 2019 (mg/L)			美国 CLSI 2020 (mg/L)		EUCAST 2020 (mg/L)			USCAST 2020 (mg/L) *		美国 FDA 2020 (mg/L)	
	黏菌素			多黏菌素 B			黏菌素或多黏菌素 B		黏菌素			黏菌素或多黏菌素 B		黏菌素或多黏菌素 B	
	S	I	R	S	I	R	I	R	S	R	ATU	S	R	I	R
肠杆菌目	-	-	-	-	-	-	≤2	≥4	≤2	>2	-	≤2	≥4	-	-
铜绿假单胞菌	≤2	-	≥4	≤2	4	≥8	≤2	≥4	≤2	>2	4	≤2	≥4	Re [#]	Re [#]
鲍曼不动杆菌	≤2	-	≥4	≤2	-	≥4	≤2	≥4	≤2	>2	-	≤2	≥4	N [†]	N [†]

CLSI: 临床和实验室标准协会; EUCAST: 欧洲抗菌药物敏感性试验委员会; USCAST: 美国抗菌药物敏感性试验委员会; FDA: 国家食品药品监督管理局; S: 敏感 (susceptible); I: 中介 (intermediate); R: 耐药 (resistant); ATU: 技术不确定区 (area of technical uncertainty); -: 无数据; *对于黏菌素, 该折点不推荐用于下呼吸道感染, 对于多黏菌素 B, 该折点不推荐用于下呼吸道感染和下尿路感染; [#]已采纳美国 CLSI M100 的数据折点; [†]尚未采纳 CLSI M100 的数据折点

表 3 EUCAST 公布的黏菌素对不同菌种的 ECOFF 值
(截至 2020 年 7 月)^[15]

菌种	ECOFF (mg/L)	观察数
大肠埃希菌	2.0	6014
产气克雷伯菌	2.0	266
产酸克雷伯菌	2.0	405
肺炎克雷伯菌	2.0	1805
阴沟肠杆菌	2.0	849
铜绿假单胞菌	4.0	19 482
鲍曼不动杆菌	2.0	2879

EUCAST: 同表 2; ECOFF: 流行病学折点

3.3 PK/PD 折点和用药方案优化

3.3.1 PK/PD 折点

多黏菌素临床上主要包括多黏菌素 B 硫酸盐、硫酸黏菌素以及 CMS。CMS 为前体药物, 活性成分为黏菌素, 而硫酸黏菌素、多黏菌素 B 硫酸盐为活性形式, 可直接用药。黏菌素和多黏菌素 B 的体外抗菌活性相似, 对 GNB 具有明显抗菌活性^[2,13], 为浓度依赖性抗生素, 无 PAE, PK/PD 指数为 $f_{AUC/MIC}$ ^[16-17]。多黏菌素的 PK/PD 靶值主要来源于小鼠感染模型。在小鼠的大腿感染模型中, 多黏菌素药物对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌感染菌落数降低 2log₁₀, 对肺炎克雷伯菌感染的菌落数降低 log₁₀, 黏菌素、多黏菌素 B 需达到的 PK/PD 靶值均 <20; 其中肺炎克雷伯菌感染时, 多黏菌素 B 无法使该菌种的菌落数降低 2log₁₀。小鼠肺炎模型中黏菌素对铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的 PK/PD 靶值明显高于大腿感染模型 (表 4)。

根据以上黏菌素及多黏菌素 B 的 PK/PD 靶值, 2019 年多黏菌素国际指南共识推荐黏菌素的稳态 AUC_{ss,avg} 达到 50 (mg · h) /L, 相当于稳态平均血药浓度 C_{ss,avg} 达到 2 mg/L^[18]; 推荐多黏菌素 B 稳态

表 4 多黏菌素类药物对不同革兰阴性菌
PK/PD ($f_{AUC24 h/MIC}$) 靶值

药物	模型	菌种	达到药理效应所需靶值	
			菌落数降低 log ₁₀	菌落数降低 2log ₁₀
黏菌素	小鼠大腿感染模型 ^[16]	铜绿假单胞菌	6.6~10.9 *	7.4~13.7 *
		鲍曼不动杆菌	3.5~13.9 *	7.4~17.6 *
	小鼠肺炎感染模型 ^[16]	铜绿假单胞菌	43.3~57.9 *	51.8~105 *
		鲍曼不动杆菌	20.8	36.8
多黏菌素 B	小鼠大腿感染模型 ^[17]	肺炎克雷伯菌	3.72~28.0 *	/

PK/PD: 药物代谢动力学/药效学; MIC: 同表 1; f : 药物在血浆中的游离分数; * 靶值的中位数范围; /: 无法达到菌落数下降 2log₁₀

AUC_{ss,24 h} 达到 50~100 (mg · h) /L, 相当于稳态平均血药浓度 C_{ss,24 h} 达到 2~4 mg/L^[18]。

由于 CMS 主要经肾脏代谢, 当肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 下降时需调整剂量。根据 CMS 在危重患者中的 PPK, 结果显示当黏菌素对细菌的 MIC ≤ 0.5 mg/L 时, 在正常肾功能下, CMS 剂量以黏菌素活性基质 (colistin base activity, CBA) 计算为 150 mg 或 180 mg 每 24 小时使用 1 次的给药方案 [欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA)^[19]、美国 FDA^[20] 和 Nation 等^[21] 推荐剂量] 以及 150 mg 每 8 小时使用 1 次的给药方案 (Rattanaumpawan 等^[22]) 对上述细菌的 PTA 均可达 90% 以上; 肾功能减退时, 需根据 CrCl 相应调整 CMS 的给药剂量^[21]。当黏菌素对肺炎克雷伯菌的 MIC 达 2 mg/L 时, 仅在 CrCl ≤ 10 mL/min 的患者中 120 mg 或 150 mg 每 24 小时使用 1 次 (EMA^[19] 及 Nation 等^[21] 推荐剂量) 的 PTA 可达 90% 以上, 其他正常或肾功能减退患者的 PTA 无法达到 90% (表 5)。结合黏菌素对泰国临床分离肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的 MIC

分布，计算不同推荐剂量下的 CFR 发现，对于多黏菌素敏感的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌，在肾功能正常的患者中，仅 CMS 剂量为 150 mg 每 8 小时使用 1 次的给药方案（Rattanaumpawan 等^[22]）可使 CFR 达到 90%^[23]。对多黏菌素耐药的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌，任何推荐剂量均无法使 CFR 达到 90% 以上^[23]。由于 MIC₅₀、MIC₉₀ 以及 CFR 与细菌的 MIC 分布有关，因而不同地区的给药剂量推荐应结合当地多黏菌素类药物对目标病原菌的 MIC 分布情况。

根据 PK/PD 分析，多黏菌素 B 无需根据肾功能调整剂量。然而在囊性纤维化患者中，PPK 模型发现多黏菌素 B 的清除与 CrCl 有关，根据此模型进行 MCS，肾功能亢进的患者需增加多黏菌素 B 的剂量（表 6）^[24]。

3.3.2 PK/PD 指导下的多黏菌素治疗方案优化

对于注射用 CMS，在剂量换算方面 100 万 IU 对应 80 mg 的 CMS 和 33 mg 的 CBA。由于 CMS 需根据肾功能调整剂量，在 EMA^[19]、美国 FDA^[20]、美国说明书以及文献^[21,23,25] 研究中对于推荐静脉滴注剂

量亦各不相同。2019 年多黏菌素国际共识推荐静脉滴注 CMS 时，需给予负荷剂量 300 mg CBA（约 900 万 IU），并在 12~24 h 后给予维持剂量。对于肾功能正常者，每日维持剂量为 300~360 mg 的 CBA [（900~1090）万 IU]，分成两次输注（每 12 小时给药 1 次），需每天监测肾功能，根据 CrCl 调整剂量^[18]。

注射用多黏菌素 B 硫酸盐剂量在不同国家的说明书或共识指南中略有不同。不同的推荐剂量分别为：（50~100）万 IU/d，分两次使用（中国上海上药第一生化药业有限公司的说明书剂量）；肾功能正常的成年人和儿童为（1.5~2.5）万 IU/（kg·d），分两次（每 12 小时给药 1 次），总剂量不超过 2.5 万 IU/（kg·d），肾功能正常的婴儿最大剂量可达 4 万 IU/（kg·d）（美国 X-GEN 制药公司的说明书剂量）。肾功能正常患者 2.5~3.0 万 IU/（kg·d），分 2 次静脉滴注 [2016 年美国感染病学会治疗医院获得性肺炎（hospital acquired pneumonia，HAP）/呼吸机相关性肺炎（ventilator associated pneumonia，VAP）

表 5 不同肾功能情况下 CMS 推荐给药剂量的 PTA 和 CFR

给药方案	肺炎克雷伯菌			大肠埃希菌	
	PTA（%）		CFR	PTA（%）	CFR
	MIC ₅₀ 为0.5	MIC ₉₀ 为2		MIC ₅₀ 、MIC ₉₀ 均为0.5	
CrCl≥80 mL/min					
150 mg, q12 h（EMA ^[19] , FDA ^[20] ）	92.7	64.4	85.4	92.7	90.4
180 mg, q12 h（Nation 等 ^[21] ）	97.9	69.2	87.9	97.9	92.3
150 mg, q8 h（Rattanaumpawan 等 ^[22] ）	98.7	79.7	92.0	98.7	95.1
CrCl 51~79 mL/min					
114 mg, q12 h（美国 FDA ^[20] ）	96.0	72.0	89.9	96.0	94.1
150 mg, q12 h（EMA ^[19] , Nation 等 ^[21] ）	97.3	78.3	92.7	97.3	95.8
CrCl 30~50 mL/min					
150 mg, q12 h（美国 FDA ^[20] ）	97.6	71.1	91.3	97.6	95.6
100 mg, q12 h（Rattanaumpawan 等 ^[22] ）	98.9	85.7	95.7	98.9	97.9
110 mg, q12 h（Nation 等 ^[21] ）	99.0	87.4	96.4	99.0	98.2
125 mg, q12 h（EMA ^[19] ）	99.2	89.8	97.2	99.2	98.5
CrCl 11~29 mL/min					
60 mg, q24 h（美国 FDA ^[20] ）	96.3	56.2	86.3	96.3	97.9
150 mg, q24 h（EMA ^[19] , Rattanaumpawan 等 ^[22] ）	99.7	89.4	97.4	99.7	99.6
180 mg, q24 h（Nation 等 ^[21] ）	99.6	89.3	97.4	99.6	99.9
CrCl ≤10 mL/min					
60 mg, q24 h（美国 FDA ^[20] ）	99.5	77.1	94.5	99.5	100
120 mg, q24 h（EMA ^[19] ）	99.9	94.9	98.9	99.9	100
150 mg, q24 h（Nation 等 ^[21] ）	100	97.4	99.5	100	100

CMS：黏菌素甲磺酸盐；MIC、FDA：同表 1；PTA：达标概率；CFR：累积响应百分率；CrCl：肌酐清除率；q12 h：每 12 小时使用 1 次；q24 h：每 24 小时使用 1 次；EMA：欧洲药品管理局

表 6 不同肾功能的囊性纤维患者在多黏菌素 B 给药方案下的 PTA^[24]

CrCl (mL/min)	病原菌 MIC (mg/L)	不同多黏菌素 B 给药方案下的 PTA (%)				
		1.5 mg/ (kg · d)	2.0 mg/ (kg · d)	2.5 mg/ (kg · d)	3.0 mg/ (kg · d)	负荷剂量 2.5 mg/kg+2.5 mg/ (kg · d)
34	0.031 25	100	100	100	100	100
	0.062 5	100	100	100	100	100
	0.125	100	100	100	100	100
	0.25	99.3	99.8	99.9	99.9	100
	0.5	19.0	64.0	97.0	99.3	99.8
	1	0.1	1.8	3.0	7.6	19.5
	2	0	0	0	0.1	1.7
105	0.031 25	100	100	100	100	100
	0.062 5	100	100	100	100	100
	0.125	96.0	99.0	100	100	100
	0.25	69.0	84.0	92.0	96.0	99.0
	0.5	15.0	38.0	57.9	70.0	81.0
	1	0.1	0.2	7.0	15.0	35.0
	2	0	0	0	0.1	1.7
178	0.031 25	100	100	100	100	100
	0.062 5	100	100	100	100	100
	0.125	74.0	97.0	99.0	100	100
	0.25	15.0	32.0	56.0	78.0	94.0
	0.5	1.0	4.0	8.0	15.0	27.0
	1	0	0	0.6	1	0
	2	0	0	0	0	0

MIC：同表 1；PTA、CrCl：同表 5

推荐静脉剂量^[25]；对于危重患者，肾功能正常时负荷剂量为 2.0~2.5 mg/kg [相当于（2~2.5）万 IU/kg]，输注 1 h 以上，维持剂量为每 12 小时 1.25~1.5 mg/kg [相当于（1.25~1.5）万 IU/kg]，输注 1 h 以上 [2019 年多黏菌素国际共识推荐静脉剂量^[18]]。不同剂量下的 PTA 结果见表 7。多黏菌素 B 剂量为 100 mg 每 12 小时给药 1 次，有无负荷剂量均可使 MIC ≤0.5 mg/L 的细菌的 PTA 达到 90% 以上^[26]。需注意的是，一般情况下，多黏菌素 B 的日总剂量不宜超过 200 mg/d，以减少不良反应，提高患者依从性。

【推荐意见】对于多黏菌素药物的治疗方案优化，推荐对多黏菌素药物进行治疗药物监测，获得药物在患者体内的 PK，结合分离病原菌的 MIC 制定治疗方案。

3.4 多黏菌素在不同感染类型中的临床应用及疗效

多黏菌素联合其他抗菌药物治疗 CRO 感染，其临床疗效与感染部位和致病菌有关^[27]。对产 KPC 酶肺炎克雷伯菌血流感染患者，多黏菌素 B 联合阿米卡星^[28]或 CMS 联合替加环素和美罗培南^[29]较单

药治疗可降低病死率。一项多中心回顾性研究发现，对泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染的患者，以 CMS 为基础的联合治疗较 CMS 单药治疗显著提高细菌清除率，并降低住院病死率，提高 14 d 生存率和治愈率^[30]。CMS 联合碳青霉烯或舒巴坦或替加环素的两药联合方案之间的疗效无显著差异，倾向于联合舒巴坦^[30]治疗鲍曼不动杆菌感染。建议多黏菌素联合一种或多种抗菌药物治疗 CRO 血流感染^[27]。

对 CRAB 引起的肺部感染，CMS 联合磷霉素治疗有提高细菌清除率、降低急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）发生率及病死率的趋势^[31]，但 CMS 联合美罗培南（MIC>8 mg/L）仅观察到降低 AKI 发生率^[32]。对多重耐药革兰阴性杆菌（multiple drug resistant-GNB, MDR-GNB）引起的 VAP，静脉应用亚胺培南的基础上，CMS 雾化吸入与静脉应用（MIC<2 mg/L）的临床治愈率无显著差异，但雾化吸入可降低 AKI 发生率，改善氧合指数，缩短细菌清除时间和更早撤呼吸机^[33]。一项 Meta 分析显示，与

表 7 不同 MIC 和多黏菌素 B 推荐剂量下的 PTA * [26]

剂量方案	患者体质量 (kg)	不同 MIC 下的 PTA (%)						
		0. 125 mg/L	0. 25 mg/L	0. 5 mg/L	1 mg/L	2 mg/L	4 mg/L	8 mg/L
100 mg q12 h	50	100	100	100	39. 1	2. 0	0. 2	0
	75	100	100	99. 9	24. 7	1. 1	0. 1	0
	110	100	100	94. 3	16. 5	0. 8	0	0
1 mg/kg TBW q12 h	50	100	100	39. 1	2. 0	0. 2	0	0
	75	100	100	82. 1	7. 7	0. 3	0	0
	110	100	100	97. 6	24. 4	0. 2	0. 1	0
1. 5 mg/kg TBW q12 h	50	100	100	93. 5	10. 7	0. 3	0	0
	75	100	100	99. 7	40. 2	2. 1	0. 1	0
	110	100	100	100	74. 7	7. 6	0. 3	0
2. 5 mg/kg 负荷剂量+100 mg q12 h	50	100	100	100	61. 3	3. 1	0. 2	0
	75	100	100	100	81. 3	8. 2	0. 3	0
	110	100	100	100	93. 1	16. 8	0. 9	0
2. 5 mg/kg 负荷剂量+1. 5 mg/kg TBW q12 h	50	100	100	100	45. 0	2. 0	0. 2	0
	75	100	100	100	85. 5	9. 0	0. 3	0
	110	100	100	100	98. 2	26. 8	1. 5	0. 1

MIC：同表 1；PTA、q12 h：同表 5；TBW：总体质量；*以 AUC₀₋₂₄/MIC 达到 50 (mg·h) /L 为达到有效暴露量的目标靶值

静脉应用 CMS 相比，静脉应用联合雾化吸入治疗 MDR-GNB 感染的 VAP 患者临床有效率增加 57%，细菌清除率提高 61%，感染相关病死率降低 42%^[34]。亦有研究显示，单纯雾化吸入 CMS 治疗 MDR/泛耐药革兰阴性杆菌（extensive drug resistance GNB, XDR-GNB）引起的呼吸道感染临床成功率为 70.4%，细菌清除率为 71.3%^[35]。建议静脉抗菌药物联合雾化吸入多黏菌素治疗 MDR-GNB 导致的肺部感染患者，多黏菌素静脉注射联合雾化吸入治疗 XDR-GNB 导致的肺部感染患者^[27]。

对脑外科术后泛耐药鲍曼不动杆菌引起脑室脑膜炎，静脉应用联合脑室内注射 CMS 比单独静脉应用疗效更好，且未观察到化学性脑膜炎发生^[36]。Meta 分析显示，单独脑室内/鞘内注射多黏菌素（CMS 或多黏菌素 B）或联合静脉应用抗菌药物治疗 MDR-GNB 引起的脑室炎或脑膜炎有效，但可能出现剂量依赖性化学性脑膜炎^[37]。建议多黏菌素脑室内或鞘内注射治疗 CRO 感染引起的脑室炎或脑膜炎^[27]。

体内 CMS 主要通过尿液排出，部分在尿液中转化为黏菌素，可用于治疗尿路感染^[38]。小样本研究显示，CMS（0.25 mg/L≤MIC≤2 mg/L）治疗泛耐药铜绿假单胞菌（extensive drug resistance *Pseudomonas aeruginosa*, XDR-PA）引起的尿路感染，临床治愈率达 93.9%，微生物清除率达 82.6%^[39]。建议 CMS 治疗 XDR-GNB 引起的尿路感染^[27]。

多黏菌素主要用于 CRO 感染且多在其他治疗方

案失败时启用。在血流感染 48 h 内采用多黏菌素 B（MIC ≤ 2 mg/L）为基础的联合治疗可显著提高细菌清除率，降低患者病死率^[40]。对接受肾脏替代治疗的患者，多黏菌素 B 剂量 ≥ 200 mg/d 可降低 30 d 病死率^[41]。多重耐药鲍曼不动杆菌（multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDR-AB）菌血症或肺炎的重症患者治疗失败的因素有多黏菌素 B 剂量[15 000 U/（kg·d）]小、疗程短、未联合舒巴坦^[42]。多黏菌素 MIC 值与临床疗效的相关性尚不明确，需临床研究进一步确定^[43]。对 CRO 感染，建议多黏菌素早期、足量、联合、足疗程应用，肺部感染者可采用雾化吸入，中枢神经系统感染者可选择鞘内/脑室内注射。

多黏菌素 B 肾毒性相对较低，多黏菌素肾毒性发生率 7.1%~40.5%^[32,42,44]，停药后可恢复。多黏菌素联合其他肾毒性药物可增加 AKI 风险^[44]，联用维生素 C 可能降低肾毒性^[45-46]。多黏菌素 B 也可见神经毒性（5.6%）^[45,47]、皮肤色素沉着（8.1%）^[42,44-45]、电解质异常^[45]、腹泻、癫痫^[37]、呼吸抑制^[47]、雾化吸入时支气管痉挛^[48]等不良反应。

4 多黏菌素药物敏感性试验报告及其解读推荐意见

4.1 多黏菌素药物敏感性试验临床折点

在参考多黏菌素 ECOFF 以及 PK/PD 折点的基

础上，同时考虑临床使用多黏菌素的疗效分析，本共识推荐多黏菌素对肠杆菌目、铜绿假单胞菌以及鲍曼不动杆菌的药物敏感性试验临床折点参考 EUCAST 和 USCAST 的现行折点（ $S \leq 2 \text{ mg/L}$ 、 $R \geq 4 \text{ mg/L}$ ）。

4.2 多黏菌素药物敏感性试验报告形式（表 8）

表 8 多黏菌素药物敏感性试验报告

病原菌	抗菌药物	MIC 折点（mg/L） [†]		注释
		敏感（S）	耐药（R）	
肠杆菌目*	黏菌素或 多黏菌素 B*	≤ 2	≥ 4	多黏菌素药物敏
铜绿假单胞菌		≤ 2	≥ 4	感性试验结果必
鲍曼不动杆菌		≤ 2	≥ 4	须附加注释

MIC：同表 1；* 在肠杆菌目中摩根菌科（包括变形杆菌属、摩根菌属、普罗威登菌属）和粘质沙雷菌等多黏菌素天然耐药，无需测试多黏菌素的敏感性；# 黏菌素和多黏菌素 B 的药物敏感性结果等效，测试一种药物可预测另一种药物的敏感性；[†] 须使用可靠的方法检测多黏菌素类药物的 MIC

4.3 多黏菌素药物敏感性试验报告注释原则和要点

4.3.1 减少多黏菌素不合理使用：（1）多黏菌素主要用于治疗 MDR 和 XDR 的肠杆菌目细菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌感染；（2）该药具有一定肾毒性，应谨慎使用，在治疗过程中应动态监测肾功能，同时避免与肾毒性药物合用。

4.3.2 提高多黏菌素临床疗效：（1）选用多黏菌素治疗时建议使用最大负荷剂量，并联合使用其他 1~2 种体外有活性的抗菌药物；（2）有条件的医疗机构应监测血药浓度，建议平均稳态血药浓度多黏菌素 B 维持在 2~4 mg/L，黏菌素维持在 2 mg/L。

4.4 特殊感染部位治疗建议

4.4.1 针对 VAP/HAP 增加的注释：静脉注射多黏菌素治疗 CRO 感染引起的 VAP/HAP 时，建议联合应用多黏菌素雾化吸入。

4.4.2 针对中枢神经系统感染增加的注释：在静脉应用多黏菌素的基础上，对于 CRO 感染建议每天脑室内或鞘内注射 5 mg（5 万 IU）多黏菌素 B 或 10 mg CMS（以 CBA 计算）。

4.4.3 针对下尿路感染增加的注释：不建议选用多黏菌素 B。

本共识专家组名单（按姓氏汉语拼音排序）：

陈佰义（中国医科大学附属第一医院感染内科）、辜依海（汉中市 3201 医院检验科）、谷丽（首都医科大学附属北京朝阳医院感染科）、胡付品

（复旦大学附属华山医院抗生素研究所）、胡继红（国家卫健委临床检验中心）、胡云建（北京医院检验科）、胡志东（天津医科大学总医院检验科）、康梅（四川大学华西医院检验科）、李健（澳大利亚莫纳什大学）、李俊明（南昌大学第一附属医院检验科）、李昕（长沙市第三医院药学部）、李轶（河南省人民医院检验科）、廖康（中山大学附属第一医院检验科）、林勇平（广州医科大学附属第一医院检验科）、刘文恩（中南大学湘雅医院检验科）、刘勇（中国医科大学附属盛京医院检验科）、刘又宁（中国人民解放军总医院第一医学中心呼吸科）、刘玉庆（山东省农业科学院）、刘正印（北京协和医院感染内科）、卢志明（山东省立医院检验科）、吕晓菊（四川大学华西医院感染科）、吕媛（北京大学第一医院临床药理研究所）、马小军（北京协和医院感染内科）、马筱玲（中国科技大学附属第一医院检验科）、梅丹（北京协和医院药剂科）、倪语星（上海交通大学附属瑞金医院临床微生物科）、孙自镛（华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科）、孙同文（郑州大学第一附属医院综合 ICU）、汤一苇（美国纽约斯隆-凯特琳肿瘤纪念医院检验科）、王明贵（复旦大学附属华山医院抗生素研究所）、王睿（中国人民解放军总医院第一医学中心临床药理研究室）、魏莲花（甘肃省人民医院检验科）、吴文娟（同济大学附属东方医院检验科）、徐英春（北京协和医院检验科）、薛博仁（台湾大学医学院附属医院感染科）、杨滨（福建医科大学附属第一医院检验科）、杨启文（北京协和医院检验科）、杨青（浙江大学医学院附属第一医院检验科）、俞云松（浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科）、喻华（四川省人民医院检验科）、张菁（复旦大学附属华山医院抗生素研究所）、张秀珍（北京医院检验科）、赵建宏（河北医科大学第二医院检验科）、郑波（北京大学第一医院感染科）、朱德妹（复旦大学附属华山医院抗生素研究所）、朱镭（山西省儿童医院检验科）、卓越（广州呼吸疾病研究所）

参 考 文 献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [M]. 30th Edition. USA: Wayne, 2020: 38-48.
[2] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility

- Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020 [EB/OL]. <http://www.eucast.org>.
- [3] Pogue JM, Jones RN, Bradley JS, et al. Polymyxin Susceptibility Testing and Interpretive Breakpoints: Recommendations from the United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (USCAST) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64: e01495-19.
 - [4] 李焕芹, 牛敏, 刘淑敏, 等. CRE 对多黏菌素 B 的敏感性及其两种检测方法的差异 [J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18: 1059-1063.
 - [5] Chew KL, La MV, Lin RTP, et al. Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for Carbapenem-Resistant and mcr-Positive Enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with Broth Microdilution [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55: 2609-2616.
 - [6] Pfennigwerth N, Kaminski A, Korte-Berwanger M, et al. Evaluation of six commercial products for colistin susceptibility testing in Enterobacterales [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25: 1385-1389.
 - [7] Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, et al. Comparative Evaluation of Colistin Susceptibility Testing Methods among Carbapenem-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 4625-4630.
 - [8] van der Heijden IM, Levin AS, de Pedri EH, et al. Comparison of disc diffusion, Etest and broth microdilution for testing susceptibility of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* to polymyxins [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2007, 6: 8.
 - [9] Singhal L, Sharma M, Verma S, et al. Comparative Evaluation of Broth Microdilution with Polystyrene and Glass-Coated Plates, Agar Dilution, E-Test, Vitek, and Disk Diffusion for Susceptibility Testing of Colistin and Polymyxin B on Carbapenem-Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24: 1082-1088.
 - [10] Vourli S, Dafopoulou K, Vrioni G, et al. Evaluation of two automated systems for colistin susceptibility testing of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72: 2528-2530.
 - [11] Jayol A, Nordmann P, Andre C, et al. Evaluation of three broth microdilution systems to determine colistin susceptibility of Gram-negative bacilli [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73: 1272-1278.
 - [12] Humphries RM, Green DA, Schuetz AN, et al. Multicenter Evaluation of Colistin Broth Disk Elution and Colistin Agar Test: a Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57: e01269-19.
 - [13] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100 [S]. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.
 - [14] U. S. Food & Drug Administration. Antibacterial Susceptibility Test Interpretive Criteria [EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/antibacterial-susceptibility-test-interpretive-criteria>.
 - [15] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The EUCAST Subcommittee on MIC distributions and ECOFFs [EB/OL]. <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=837&Specium=-1>.
 - [16] Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, et al. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 3291-3197.
 - [17] Landersdorfer CB, Wang J, Wirth V, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 73: 462-468.
 - [18] 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: 10-39.
 - [19] European Medicines Agency Completes Review of Polymyxin-based Medicines: Recommendations Issued for Safe Use in Patients with Serious Infections Resistant to Standard Antibiotics [EB/OL]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines>.
 - [20] FDA Approved Drug Products. Label and Approval History for Coly-Mycin M, NDA 050108 [EB/OL]. https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050108s033lbl.pdf.
 - [21] Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64: 565-571.
 - [22] Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010; 65: 2645-2649.
 - [23] Jitree K, Sathirakul K, Houngsaitong J, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Simulation for Dosage Optimization of Colistin Against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8: 125.
 - [24] Avedissian S, Miglis C, Kubin CJ, et al. Polymyxin B Pharmacokinetics in Adult Cystic Fibrosis Patients [J]. *Pharma*

- cotherapy, 2018, 38: 730-738.
- [25] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63: e61-e111.
 - [26] Miglis C, Rhodes NJ, Avedissian S, et al. Population Pharmacokinetics of Polymyxin B in Acutely Ill Adult Patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62: e01475-17.
 - [27] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 28: 1218-1222.
 - [28] Medeiros GS, Rigatto MH, Falci DR, et al. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53: 152-157.
 - [29] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 943-950.
 - [30] Batirel A, Balkan II, Karabay O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33: 1311-1322.
 - [31] Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2014, 58: 5598-5601.
 - [32] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18: 391-400.
 - [33] Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6: 26.
 - [34] Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The Role of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43: 527-533.
 - [35] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51: 1-9.
 - [36] de Bonis P, Lofrese G, Scoppettuolo G, et al. Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 68-75.
 - [37] Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 9-25.
 - [38] Couet W, Gregoire N, Gobin P, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89: 875-879.
 - [39] Sorlí L, Luque S, Li J, et al. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Dose is critical [J]. *J Infection*, 2019, 79: 253-261.
 - [40] Liang Q, Huang M, Xu Z. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. *Braz J Infect Dis*, 2019, 23: 60-65.
 - [41] Rigatto MH, Falci DR, Lopes NT, et al. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47: 146-150.
 - [42] Ismail B, Shafei MN, Harun A, et al. Predictors of polymyxin B treatment failure in Gram-negative healthcare-associated infections among critically ill patients [J]. *J Microbiol Immunol*, 2018, 51: 763-769.
 - [43] Dickstein Y, Lellouche J, Ben DAM, et al. Treatment Outcomes of Colistin- and Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: An Exploratory Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69: 769-776.
 - [44] Mattos KPH, Gouvêa IR, Quintanilha JCF, et al. Polymyxin B clinical outcomes: A prospective study of patients undergoing intravenous treatment [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44: 415-419.
 - [45] Maniara BP, Healy LE, Doan T. Risk of Nephrotoxicity Associated With Nonrenally Adjusted Intravenous Polymyxin B Compared to Traditional Dosing [J]. *J Pharm Pract*, 2020, 33: 287-292.
 - [46] Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauskorn V, et al. Preliminary Clinical Study of the Effect of Ascorbic Acid on Colistin-Associated Nephrotoxicity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 3224-3232.
 - [47] Liu Q, Li W, Feng Y, et al. Efficacy and safety of polymyxins for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e98091.
 - [48] Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multi-drug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 58: 235-240.

(收稿日期: 2020-08-26)