

雾化吸入多黏菌素辅助治疗呼吸机相关性肺炎疗效与安全性的Meta分析[△]

罗梦林^{1*},王璇¹,白浩²,陈万一^{2#}(1.陆军军医大学第二附属医院药学部,重庆 400037;2.重庆大学附属肿瘤医院药学部,重庆 400030)

中图分类号 R563.1;R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)19-2400-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.19.16



摘要 目的:系统评价雾化吸入多黏菌素辅助治疗呼吸机相关性肺炎的疗效与安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库(检索时限均为建库至2021年3月)中关于雾化吸入多黏菌素联合常规治疗(试验组)对比常规治疗(对照组)对呼吸机相关性肺炎的疗效和安全性的随机对照试验(RCT)及队列研究。对符合纳入与排除标准的文献进行资料提取和质量评价后,采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 13 项临床研究,包括 2 项 RCT 和 11 项队列研究,共计 1 066 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者的临床有效率[OR=1.53, 95% CI(1.17, 2.00), $P=0.002$]、微生物清除率[OR=1.46, 95% CI(1.11, 1.91), $P=0.007$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者的全因死亡率[OR=0.88, 95% CI(0.68, 1.14), $P=0.32$]、肾功能损害发生率[OR=1.04, 95% CI(0.72, 1.49), $P=0.85$]比较,差异均无统计学意义。结论:基于现有临床证据,雾化吸入多黏菌素联合常规治疗能显著提高呼吸机相关性肺炎患者的临床有效率和微生物清除率。但本结论尚需要更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以证实。

关键词 雾化吸入;多黏菌素;呼吸机相关性肺炎;Meta 分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Atomization Inhalation of Polymyxin in the Adjunctive Treatment of Ventilator-associated Pneumonia: A Meta-analysis

LUO Menglin¹, WANG Xuan¹, BAI Hao², CHEN Wanyi²(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Affiliated Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of atomization inhalation of polymyxin combined in the adjunctive treatment for ventilator-associated pneumonia, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, Embase, PubMed, Web of Science, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database (from their inception to March 2021), randomized controlled trials (RCTs) about efficacy and safety of atomization inhalation of polymyxin combined with conventional treatment (trial group) versus conventional treatment (control group) for ventilator-associated pneumonia were collected. After data extraction and quality evaluation of included literatures met inclusion and exclusion criteria, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. RESULTS: A total of 13 clinical studies were included, involving 2 RCTs and 11 cohort studies with a total of 1 066 patients. The results of Meta-analysis showed that clinical response rate [OR=1.53, 95% CI (1.17, 2.00), $P=0.002$], microbial clearance rate [OR=1.46, 95% CI(1.11, 1.91), $P=0.007$] of trial group were significantly higher than those of control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the mortality rate [OR=0.88, 95% CI(0.68, 1.14), $P=0.32$] and the incidence of renal impairment [OR=1.04, 95% CI (0.72, 1.49), $P=0.85$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Based on current evidence, atomization inhalation of polymyxin combined with conventional treatment can significantly improve clinical response rate and microbial clearance rate of patients with ventilator-associated pneumonia. However, more strictly-designed, long-term follow-up and large-scale RCTs are needed.

KEYWORDS Atomization inhalation; Polymyxin; Ventilator-associated pneumonia; Meta-analysis; Efficacy; Safety

[△] 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No.2021MSXM255)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-86774720。

E-mail:10878953@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。

E-mail:32003371@qq.com

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia)是患者采用机械通气超过48 h之后发生的一种医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)^[1]。呼吸机相关性肺炎是重症监护病房(ICU)中一种常见且严重的疾病,尤其在合并多重耐药(MDR)细菌感染的患者中具有较高的病死率^[1]。2019年中国细菌耐药监测网(CHINET)的数据表明^[2],多黏菌素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等常见呼吸机相关性肺炎病原菌保持了较高的敏感性,因此多黏菌素在HAP治疗指南中被推荐为MDR细菌感染的呼吸机相关性肺炎患者的治疗方案之一^[1]。然而多黏菌素由于自身药物的肾毒性以及在肺内分布不佳等因素,在治疗呼吸机相关性肺炎时仍存在较多缺点^[3]。因此,2005年美国感染病协会(IDSA)和美国胸科医师(ATS)共同发布的MDR细菌感染的呼吸机相关性肺炎治疗指南中首次提及,雾化吸入多黏菌素是治疗该疾病的有效辅助手段^[4]。但其推荐级别和证据等级依旧很低,原因是目前仅有少量的回顾性研究和个案报道支持其雾化给药,而缺乏较好的系统评价或Meta分析的循证证据。因此,本研究旨在对雾化吸入多黏菌素辅助治疗呼吸机相关性肺炎的有效性及其安全性进行系统评价,为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 选择国内外公开发表的中、英文随机对照试验(RCT)以及队列研究,无论是否使用盲法均纳入本研究。

1.1.2 研究对象 研究对象为诊断为MDR细菌感染的呼吸机相关性肺炎患者,其诊断依据中华医学会呼吸病学分会或美国IDSA标准^[4-5]。患者性别、种族、国籍、病程、并发症均不限,年龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用雾化吸入多黏菌素联合常规静脉滴注抗菌药物(如多黏菌素、亚胺培南西司他汀、美罗培南、替加环素等)治疗,对照组患者采用静脉滴注多黏菌素或其他常规抗菌药物治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括临床有效率(主要结局指标)、微生物清除率(次要结局指标)、全因死亡率(次要结局指标)。安全性指标包括肾功能损害发生率(次要结局指标)等。临床有效率中,治愈为患者临床症状、感染体征消失,体温恢复正常,实验室检查如白细胞计数、降钙素原均恢复正常,细菌培养转阴,肺部影像学恢复正常;有效为患者临床症状改善或体征好转,患者体温恢复正常,但其余实验室检查、细菌学指标、影像学指标中至少有1项未恢复正常;无效为患者病情无好转或加重。临床有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数 \times

100%。微生物清除定义为:在治疗终点时,痰标本或肺泡灌洗液(BALF)标本未再培养出致病菌。肾功能损害定义为:在治疗结束时,患者需要肾脏替代治疗、血清肌酐水平高出基线值50%或肌酐清除率较治疗前下降了50%^[6]。

1.1.5 排除标准 排除研究对象或干预措施不符合的临床研究;排除结局指标不符合的临床研究;排除数据不全的临床研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library(2021年第3期)、Web of Science、中文科技期刊数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)以及万方数据库。各数据库检索时限均为建库起至2021年3月。英文检索式为((“pneumonia, ventilator-associated”[MeSH Terms])OR (“pneumonia”[All Fields] AND “ventilator-associated”[All Fields])OR “ventilator-associated pneumonia”[All Fields] OR (“ventilator”[All Fields] AND “associated”[All Fields] AND “pneumonia”[All Fields])OR “ventilator associated pneumonia”[All Fields])AND (“colistin”[MeSH Terms] OR “polymyxin E” OR “colistinate sodium” OR “colistinmethanesulfonate” OR “CMS”)AND (“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhaled” OR “nebulised” OR “aerosolised”)AND (“Humans”[Mesh Terms])。中文检索词为“呼吸机相关性肺炎”“雾化”“多黏菌素”等。

1.3 文献筛选和资料提取

由2位研究者独立根据先前制定的纳入与排除标准选择纳入文献,并用统一的数据提取表提取如下信息:文献基本信息、研究分组、各组例数、患者一般信息、干预措施、治疗疗程以及临床有效率、微生物清除率、全因死亡率、肾功能损害发生率等结局指标数据;之后进行交叉核对,如存在分歧,双方讨论解决,或由第3位研究者协助解决。

1.4 文献质量评价

纳入RCT文献质量的评价采用改良Jadad量表,该量表按照研究是否随机、是否为盲法、是否分配隐藏、是否报道退出失访情况进行评价。总分为1~7分,其中1~3分者为低质量研究,4~7分者为高质量研究。

纳入的队列研究采用纽卡斯尔-渥太华(NOS)评分量表进行质量评价,具体包括:1)暴露组代表性;2)非暴露组代表性;3)暴露因素的确定;4)肯定研究起始时无需观察的结局指标;5)设计和统计分析时考虑两组的可比性;6)结局指标的评价;7)随访时间是否足够长;8)暴露组和未暴露组随访资料的完整性。上述标准中,第5)、6)条评价标准记2分,其余记1分,总分为10分;其中1~5分者为低质量研究,6~10分者为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4统计软件进行Meta分析。各研究间的异质性采用 χ^2 检验。如各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。当各研究间出现异质性时,应尽量找出产生异质性的来源。对于二分类资料采用相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)表示;对于连续性资料采用加权均数差(MD)及95%CI表示。采用逐一去除研究后再重新统计的方法对Meta分析结果进行敏感性分析。对于潜在的发表偏倚采用倒漏斗图分析,并对纳入文献的偏倚进行讨论。

2 结果

2.1 文献检索流程与结果

初检共获得568篇文献,包括37篇中文文献以及531篇英文文献。排除重复文献,剩余252篇;再通过阅读标题和摘要排除综述、非临床试验及研究目的不相符的文献共计217篇后,得到文献35篇;然后通过阅读全文,根据排除标准剔除22篇文献,最终纳入13篇文

献^[7-19]。其中,RCT 2篇^[9,18],队列研究 11篇^[7-8,10-17,19];共涉及1 066例患者,其中试验组544例,对照组522例。文献检索流程图见图1。

2.2 纳入研究的基本信息与方法学质量评价结果

纳入研究的基本信息见表1,方法学质量评价结果见表2、表3。

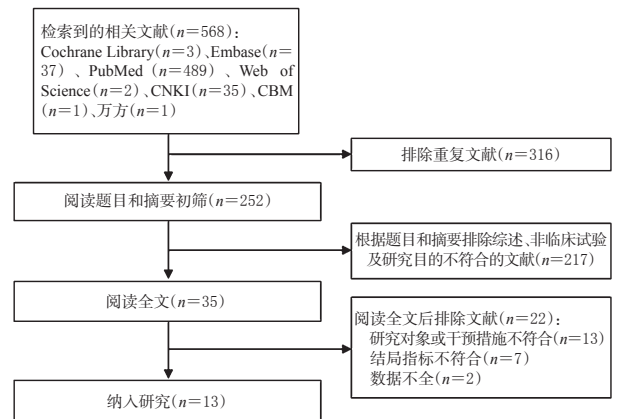


图1 文献检索流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	干预措施	疗程($\bar{x}\pm s$),d	结局指标
Doshi 2013 ^[7]	试验组	44	60.9±15.3	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	12.2±7.2	①②③
	对照组	51	57.3±15.6	多黏菌素静脉滴注 [△]	11.2±7.7	
Tumbarello 2013 ^[8]	试验组	104	64±14.3	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	7±5.2	①②③④
	对照组	104	66±18.2	多黏菌素静脉滴注 [△]	10±7.8	
Rattanaumpawan 2010 ^[9]	试验组	51	66.2±15.8	多黏菌素 200万单位,每日2次,雾化吸入+常规治疗	9.5±4.6	①②③④
	对照组	49	70.2±18.5	生理盐水雾化给药,每日2次+常规治疗	11.8±3.2	
Polar 2015 ^[10]	试验组	18	13.5±9.5	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+常规治疗	3.4±1.3	①②③
	对照组	32	18±6.8	常规治疗	3.2±1.4	
Pérez-Pedrero 2011 ^[11]	试验组	15	55.5±19.8	多黏菌素 100万单位,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	未提及	①②③
	对照组	18	60.1±17.4	多黏菌素静脉滴注 [△]	未提及	
Naesens 2011 ^[12]	试验组	9	67.9±6.34	多黏菌素 200万单位,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	19.3±14.2	①③④
	对照组	5	62.5±13.2	多黏菌素静脉滴注 [△]	27.2±16.2	
Korbila 2010 ^[13]	试验组	78	59.2±19.2	多黏菌素 100万单位,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	16.6±26.1	①③
	对照组	43	60.9±15.7	多黏菌素静脉滴注 [△]	12±8.3	
Kofteridis 2010 ^[14]	试验组	43	62.0±15.1	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	13±4.4	①②③④
	对照组	43	62.3±14.9	多黏菌素静脉滴注 [△]	10±2.3	
Kalin 2012 ^[15]	试验组	29	51.10±19.7	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	14(\bar{x})	①②③④
	对照组	15	48.19±22.2	多黏菌素静脉滴注 [△]	14(\bar{x})	
Ji 2017 ^[16]	试验组	51	67.5±12.6	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	12.6±6.1	①②③④
	对照组	44	60.0±15.2	多黏菌素静脉滴注 [△]	10.9±4.5	
Bogović 2014 ^[17]	试验组	8	72.4±11.87	多黏菌素 200万单位,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	10.3±5.72	②③④
	对照组	23	72.5±12.91	多黏菌素静脉滴注 [△]	16.9±15.1	
Abdellatif 2016 ^[18]	试验组	73	50±16	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+常规治疗	14(\bar{x})	①②③④
	对照组	76	53±17	常规治疗	14(\bar{x})	
Mohamed 2013 ^[19]	试验组	28	55.6±21.9	多黏菌素 75 mg,每日2次,雾化吸入+多黏菌素静脉滴注 [△]	13.9±9.9	①②③
	对照组	12	60.5±4.5	多黏菌素静脉滴注 [△]	18.1±10.2	

注:“△”表示静脉滴注多黏菌素时根据说明书结合患者肌酐值调整给药剂量;①为临床有效率;②为微生物清除率;③为全因死亡率;④为肾功能损害发生率

Note:“△” means the dosage was adjusted according to the instructions and creatinine value of patient during intravenous infusion of polymyxin;① is clinical response rate;② is microbial clearance rate;③ is mortality rate;④ is incidence of renal impairment

表2 纳入RCT的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation result of included RCT

第一作者及发表年份	评分				改良的Jadad评分
	随机	盲法	分配隐藏	退出失访	
Rattanaumpawan 2010 ^[9]	1	1	0	1	3
Abdellatif 2016 ^[9]	1	0	0	1	2

表3 纳入队列研究的质量评价结果

Tab 3 Quality evaluation result of included cohort study

第一作者及发表年份	研究对象选择				组间可比性		结果测量		
	暴露组代表性	非暴露组代表性	暴露因素确定	肯定研究起始时不需要观察的结局指标	设计和统计分析时考虑两组的可比性	结局指标的评价	随访时间是否足够长	暴露组和未暴露组随访资料的完整性	总分
Doshi 2013 ^[7]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Tumbarello 2013 ^[8]	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Polat 2015 ^[10]	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Pérez-Pedrero 2011 ^[11]	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Naesens 2011 ^[12]	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Korbila 2010 ^[3]	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Koffleridis 2010 ^[4]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Kalin 2012 ^[5]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Ji 2017 ^[6]	1	1	1	0	0	1	1	1	6
Bogović 2014 ^[7]	1	1	1	1	0	0	1	1	6
Mohamed 2013 ^[8]	1	1	0	1	0	1	0	0	4

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率 12项研究报道了临床有效率^[7-16,18-19],其中试验组536例,对照组500例。经异质性检验各研究结果间无统计学异质性($I^2=34\%$, $P=0.11$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者临床有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.53, 95% CI(1.17, 2.00), $P=0.002$],详见图2。

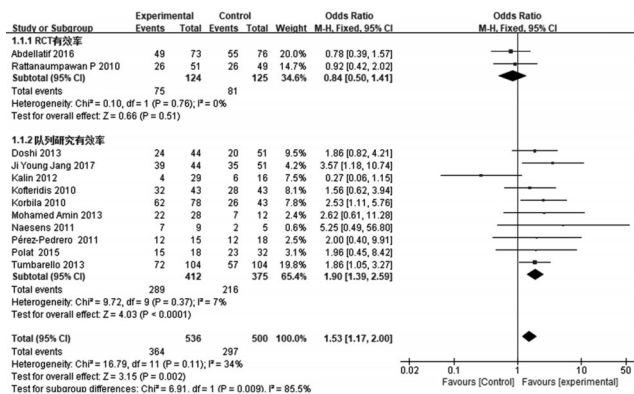


图2 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of clinical response rate in 2 groups

2.3.2 微生物清除率 11项研究报道了微生物清除率^[7-11,14-19],其中试验组457例,对照组474例。经异质性检验各研究结果间无统计学异质性($I^2=33\%$, $P=0.14$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。Meta分析结果显示,试验组患者微生物清除率显著高于

对照组,差异有统计学意义[OR=1.46, 95% CI(1.11, 1.91), $P=0.007$],详见图3。

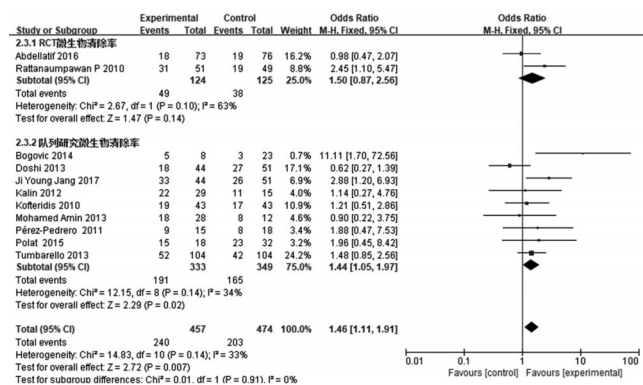


图3 两组患者微生物清除率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of microbial clearance rate in 2 groups

2.3.3 全因死亡率 13项研究报道了全因死亡率^[7-19],其中试验组544例,对照组522例。经异质性检验各研究结果间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.51$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。Meta分析结果显示,两组患者全因死亡率比较,差异无统计学意义[OR=0.88, 95% CI(0.68, 1.14), $P=0.32$],详见图4。

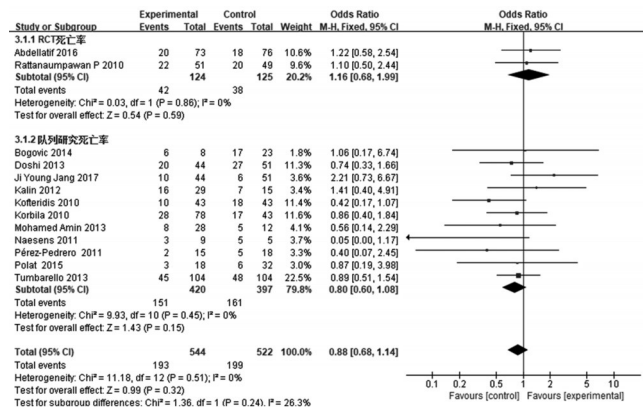


图4 两组患者全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of mortality rate in 2 groups

2.3.4 肾功能损害发生率 8项研究报道了肾功能损害发生率^[8-9,12,14-18],其中试验组361例,对照组366例。经异质性检验各研究结果间无统计学异质性($I^2=6\%$, $P=0.38$),采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析。Meta分析结果显示,两组患者肾功能损害发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.04, 95% CI(0.72, 1.49), $P=0.85$],详见图5。

2.4 敏感性分析和发表偏倚评价结果

由于纳入的13项研究中有11项为队列研究,其方法学质量不高,故采用逐一去除研究后再重新统计的方法对Meta分析结果进行敏感性分析。结果显示,所有研

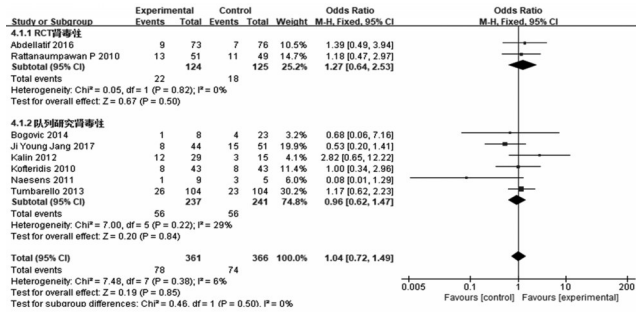


图5 两组患者肾功能损害发生率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of renal impairment in 2 groups

究在剔除前后Meta分析结果并无显著性差异,提示所得Meta分析的结果较稳定。

对临床有效率这一主要指标进行倒漏斗图分析,结果显示倒漏斗图不完全对称,提示可能存在发表偏倚,详见图6。

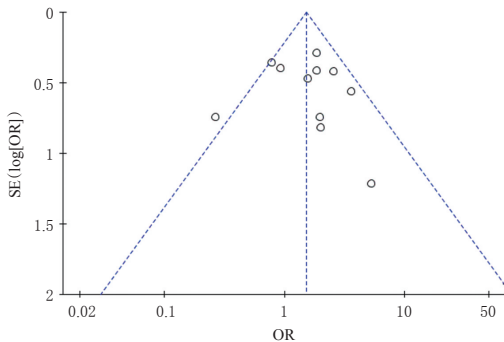


图6 临床有效率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of clinical response rate

3 讨论

呼吸机相关性肺炎具有较高的死亡风险^[1]。降低其病死率的重要措施是尽早开始恰当的治疗。指南中推荐的常规治疗方案往往是基于多黏菌素、替加环素、碳青霉烯、头孢哌酮舒巴坦等静脉用抗菌药物的联合^[1]。然而近几年的流行病学数据提示,呼吸机相关性肺炎感染患者的病原微生物耐药性极高,使得常规治疗方案效果并不显著^[2]。雾化吸入多黏菌素或氨基糖苷类可作为辅助疗法(与静脉用抗菌药物联用)用于MDR细菌所致呼吸机相关性肺炎,是近几年研究的热点^[20-21]。但是,雾化吸入抗菌药物的支持证据不强,并且在低氧血症患者中有较为严重的不良反应^[22],因此不作为指南首选。总而言之,关于雾化吸入抗菌药物的最恰当的应用经验以及循证医学证据仍在不断累积与更新中。

本研究系统评价了雾化吸入多黏菌素辅助治疗呼吸机相关性肺炎的有效性及其安全性,为抗菌药物雾化给药治疗该疾病提供了有力的循证医学证据。本研究结果显示,在常规治疗基础上联合多黏菌素雾化给药,在

临床有效率、微生物清除率方面均优于常规治疗。但在随访结束后,患者全因死亡率并未因雾化吸入多黏菌素方案的使用而有所下降,笔者认为,这可能与随访时间较短、患者病情较重、合并基础疾病较多有关。在安全性方面,试验组相较于对照组并未出现肾功能损害发生率升高的现象。可见,通过加用雾化吸入多黏菌素虽未显著降低患者的全因死亡率,以及减轻全身静脉使用抗菌药物所致的肾功能损害,但能提高患者的临床有效率和微生物清除率。

本研究尚存在一定的不足之处:首先,纳入RCT仅有2项,其余均为队列研究,文献质量普遍不高;其次,倒漏斗图也提示可能存在一定的发表偏倚风险。

综上所述,本Meta分析的结果提示,在常规治疗的基础上联合雾化吸入多黏菌素治疗呼吸机相关性肺炎,可提高患者的临床有效率和微生物清除率。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

- [1] KALIL A C, METERSKY M L, 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 (5):575-582.
- [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
- [3] IMBERTI R, CUSATO M, VILLANI P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration[J]. Chest, 2010, 13(8):1333-1339.
- [4] SOCIETY A T. Infectious diseases society of America: guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am Respir Crit Care Med, 2005, 17(1):388-416.
- [5] 瞿介明,施毅.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)的更新与解读[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):244-246.
- [6] ANTONIS V, GEORGE S, DIAMANTIS P K, et al. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Critical Care Medicine, 2015, 43(3):527-533.
- [7] DOSHI N M, COOK C H, MOUNT K L, et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant Gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study[J]. BMC Anesthesiol, 2013, 13:45.

- [8] TUMBARELLO M, DE PASCALE G, TRECARCHI E M, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible Gram-negative bacteria[J]. *Chest*, 2013, 14(4): 1768-1775.
- [9] 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, 6(5): 2645-2649.
- [10] POLAT M, KARA S S, TAPISIZ A, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia using intravenous colistin alone or in combination with inhaled colistin in critically ill children[J]. *Pediatric Drugs*, 2015, 17(4): 1-8.
- [11] PÉREZ-PEDRERO M J, SÁNCHEZ-CASADO M, RODRÍGUEZ V S, et al. Nebulized colistin treatment of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection in critical ill patients[J]. *Med Intensiva*, 2011, 3(5): 226-231.
- [12] NAESENS R, Vlieghe E, Verbrugghe W, et al. A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11, 317-325.
- [13] KORBILA I P, MICHALOPOULOS A, RAFAILIDIS P I, et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16: 1230-1236.
- [14] KOFTERIDIS DP, ALEXOPOULOU C, VALACHIS A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(11): 1238-1244.
- [15] KALIN G, ALP E, COSKUN R, DEMIRASLAN H, et al. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18: 872-877.
- [16] JI J Y, KWON H Y, CHOI E H, et al. Efficacy and toxicity of high-dose nebulized colistin for critically ill surgical patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Critical Care*, 2017, 40: 251-256.
- [17] BOGOVIĆ T Z, BUDIMIR A, BOŠNJAKZ, et al. Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia[J]. *Signa Vitae*, 2014, 9: 29-33.
- [18] ABDELLATIF S, TRIFI A, DALY F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 26.
- [19] MOHAMED A, ALAA R, ASSEM F, et al. Re-emerging of colistin for treatment of nosocomial pneumonia due to gram negative multi-drug resistant pathogens in critically ill patients[J]. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2013, 62: 447-451.
- [20] KWA A L, LOH C, LOW J G, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 754.
- [21] LESH O E. Role of inhaled antibacterials in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005, 3(3): 445.
- [22] RELLO J, ROUBY J J, SOLE-L C, et al. Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 640.

(收稿日期: 2021-04-19 修回日期: 2021-06-24)

(编辑: 刘明伟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅