

基于药动学/药效学理论和蒙特卡罗模拟的硫酸黏菌素给药方案效果评价^Δ

马颖超^{1*}, 吴 瑕¹, 王永静¹, 顾建军², 杨秀岭^{1#} (1. 河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050061; 2. 河北医科大学第二医院心脏外科, 石家庄 050061)

中图分类号 R978.1; R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)04-0459-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.12



摘要 目的 基于药动学(PK)/药效学(PD)理论和蒙特卡罗模拟(MCS)评价5种硫酸黏菌素给药方案用于常见革兰氏阴性菌感染的治疗效果。方法 收集2023年中国细菌耐药监测网中硫酸黏菌素对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌的最小抑菌浓度(MIC)数据,以游离浓度24 h药时曲线下面积与MIC的比值($fAUC_{0-24h}/MIC$) ≥ 15 为目标靶值进行MCS,获得5种硫酸黏菌素给药方案在不同MIC下达到目标靶值的达标概率(PTA),并进一步计算各给药方案在特定细菌群体中的预期群体PTA,即累积反应分数(CFR),以评价5种硫酸黏菌素给药方案的治疗效果。结果 当细菌MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 时,硫酸黏菌素所有给药方案(50万单位、q12 h, 50万单位、q8 h, 75万单位、q12 h, 75万单位、q8 h, 100万单位、q12 h)的PTA均超过90%;当MIC=1 $\mu\text{g/mL}$ 时,75万单位、q8 h的给药方案用于鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌,以及100万单位、q12 h的给药方案用于除铜绿假单胞菌外其余4种细菌的PTA仍可达90%以上;当MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ 时,硫酸黏菌素上述5种给药方案的PTA均低于90%。对于大肠埃希菌感染,仅50万单位、q12 h给药方案的CFR低于90%;对于肺炎克雷伯菌感染,仅75万单位、q8 h和100万单位、q12 h给药方案的CFR大于90%;对于其他3种细菌,硫酸黏菌素上述5种给药方案的CFR均低于90%。结论 当革兰氏阴性菌MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 时,可选择硫酸黏菌素常规剂量治疗;当MIC=1 $\mu\text{g/mL}$ 时,则需要增加给药剂量或给药频次。经验性治疗时,除大肠埃希菌外,对于其余4种细菌感染,均需使用超说明书剂量。

关键词 硫酸黏菌素;革兰氏阴性菌;药动学/药效学理论;蒙特卡罗模拟

Evaluation of colistin sulfate administration regimen based on PK/PD theory and Monte Carlo simulation

MA Yingchao¹, WU Xia¹, WANG Yongjing¹, GU Jianjun², YANG Xiuling¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050061, China; 2. Dept. of Cardiac Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the therapeutic efficacy of 5 regimens of colistin sulfate for common Gram-negative bacilli infection based on pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) theory and Monte Carlo simulation. **METHODS** Minimal inhibitory concentration (MIC) data of colistin sulfate against *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* in 2023 were collected from the China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Monte Carlo simulation was conducted with the ratio of the area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours in the unbound state to the MIC ($fAUC_{0-24h}/MIC$) ≥ 15 as the target value, the probabilities of target attainment (PTA) of 5 regimens of colistin sulfate to achieve the target ratio were obtained at different MIC; and the expected population PTA, specifically the cumulative fraction of response (CFR), for each regimen within a specific bacterial population was further calculated, to evaluate the therapeutic efficacy of the five colistin sulfate regimens. **RESULTS** When bacterial MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$, PTA of all colistin sulfate regimens (500 000 IU, q12 h; 500 000 IU, q8 h; 750 000 IU, q12 h; 750 000 IU, q8 h; 1 000 000 IU, q12 h) were all more than 90%. When bacterial MIC=1 $\mu\text{g/mL}$, PTA for regimen (750 000 IU, q8 h) against *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* and *E. cloacae*, and for regimen (1 000 000 IU, q12 h) against the other four bacterial species (excluding *P. aeruginosa*)

^Δ基金项目 河北省医学科学研究课题(No.20210257)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: Mayingchao2008@sina.com

通信作者 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学、医院药学。E-mail: yxl20031109@sina.com

remained above 90%. When bacterial MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, PTA of 5 colistin sulfate regimens were all lower than 90%. For *E. coli*, the CFR of only colistin sulfate regimen (500 000 IU, q12 h) was less than 90%; for *K. pneumoniae*, the CFR of only colistin sulfate regimen (750 000 IU, q8 h and 1 000 000 IU, q12 h) was greater than 90%; for the other three bacteria, CFR of 5 regimens were all less than 90%. **CONCLUSIONS** When the MIC of Gram-negative bacteria is less than 0.5 $\mu\text{g/mL}$, colistin sulfate regimen with a routine dose can be selected for treatment. When MIC was 1 $\mu\text{g/mL}$, an increase in the dosing amount or frequency is required. The empirical treatment of the other four bacterial infections excluding *E. coli* requires the use of off-label doses.

KEYWORDS colistin sulfate; Gram-negative bacteria; pharmacokinetics/pharmacodynamics theory; Monte Carlo simulation

硫酸黏菌素是我国首创的多肽类抗菌药物,曾因其可致肾毒性及氨基糖苷类、氟喹诺酮类等抗菌药物的普及而一度被临床弃用。近年来,随着耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌(carbapenem-resistant Gram-negative organism, CRO)的迅速传播,硫酸黏菌素作为治疗CRO等多重耐药菌感染的最后一道防线,又被临床重新启用^[1-2]。相关研究表明,硫酸黏菌素治疗危重患者失败的原因可能是给药剂量不足,即患者接受常规剂量治疗后,其体内平均稳态血药浓度低于大多数致病菌的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)^[3]。因此,优化硫酸黏菌素给药方案,在最大程度发挥其疗效的同时减少肾毒性发生、减轻患者经济负担是目前临床亟待解决的问题之一。

近年来,利用抗菌药物药动学(pharmacokinetics, PK)/药效学(pharmacodynamics, PD)理论优化抗菌药物给药方案在临床得到了广泛应用,其中游离药物24 h药时曲线下面积与MIC的比值($f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$)已被证实是评价硫酸黏菌素疗效的重要PK/PD模型指标^[4]。蒙特卡罗模拟(Monte Carlo simulation, MCS)是一种基于“随机数”的计算方法,可将PK参数、PD目标值和微生物学参数关联起来,用于评价和优化抗菌药物给药方案^[5]。基于此,本研究拟采用硫酸黏菌素的PK/PD模型指标,结合MCS来评价该药临床常用方案用于常见革兰氏阴性菌(鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌)感染的治疗效果,为其临床治疗方案的优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 MIC数据来源

在中国细菌耐药监测网中收集2023年硫酸黏菌素用于鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠

埃希菌、阴沟肠杆菌的MIC数据,具体分布概率见表1。

1.2 给药方案

硫酸黏菌素药品说明书推荐给药剂量为每天100~150万单位,分2~3次静脉滴注,每天最大不得超过150万单位。结合上述信息,同时参考目前临床常用方案^[6],本研究对硫酸黏菌素5种给药方案进行评价,分别为50万单位、q12 h,50万单位、q8 h,75万单位、q12 h,75万单位、q8 h,100万单位、q12 h。

1.3 硫酸黏菌素PK/PD模型指标的计算

硫酸黏菌素为浓度依赖性抗菌药物,无抗菌药物后效应,其PK/PD模型指标为 $f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$,计算公式为: $f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}=(f \times \text{Dose})/(\text{CL} \times \text{MIC})$ [式中, f 为游离药物的质量分数(%),Dose为24 h给药剂量(mg),CL为血浆清除率(L/h)]。参照Yu等^[7]的研究,硫酸黏菌素治疗革兰氏阴性菌感染的靶值为 $f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} \geq 15$,CL为 $(1.74 \pm 0.61)\text{L/h}$ 。

1.4 MCS

应用美国Oracle公司的水晶球软件(V11.1.2.4.400)对上述5种硫酸黏菌素的给药方案进行MCS,模拟次数设定为10 000,即模拟10 000例不同细菌感染患者的临床疗效。假定PK参数CL服从正态分布,MIC服从自定义分布,给药剂量和 f 服从均匀分布,置信区间为95%,以 $f\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} \geq 15$ 为目标靶值^[7],模拟硫酸黏菌素不同给药方案在各设定MIC值下用于不同细菌并达到目标靶值的达标概率(probability of target attainment, PTA);然后,根据各细菌的MIC分布情况,通过下式计算得到各给药方案在特定细菌群体中的预期群体PTA,即累积反应分数(cumulative fraction of response,

表1 硫酸黏菌素用于5种细菌的MIC分布概率(%)

菌种	菌株数	MIC($\mu\text{g/mL}$)													
		≤ 0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
鲍曼不动杆菌	2 879	0	0	0	27.96	50.40	18.72	1.88	0	1.01	0.03	0	0	0	0
铜绿假单胞菌	19 270	0.02	0.08	0.47	7.82	47.83	41.05	2.08	0.20	0.30	0.07	0.02	0.06	0	0
肺炎克雷伯菌	1 841	0	1.30	24.61	50.95	15.26	1.74	0.98	1.03	2.28	1.03	0.27	0.49	0	0.05
大肠埃希菌	6 014	0.03	3.84	34.22	45.68	14.05	0.93	0.27	0.23	0.08	0.13	0.03	0.50	0	0
阴沟肠杆菌	849	0	1.88	30.04	46.88	8.95	1.77	0.71	1.06	2.00	2.71	0.94	2.59	0.24	0.24

CFR): $CFR = \sum_{i=1}^n PTA \times F_i$ [式中, i 为菌株 MIC 从低到高的分类数量; F_i 是群体菌株中各个 MIC 分布的概率]。一般认为, PTA、CFR $\geq 90\%$ 的给药方案是抗菌药物治疗的最佳给药方案^[8]。

2 结果

2.1 硫酸黏菌素不同给药方案用于 5 种细菌的 PTA

硫酸黏菌素不同给药方案用于 5 种细菌的 PTA 见图 1。MCS 结果显示, 当细菌 MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 时, 硫酸黏菌素 5 种给药方案的 PTA 均可超过 90%。当 MIC = $1 \mu\text{g/mL}$ 时, 75 万单位、q8 h 的给药方案用于鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌, 以及 100 万单位、q12 h 的给药方案用于除铜绿假单胞菌外其余 4 种细菌的 PTA 仍可达 90% 以上; 而其余 3 种给药方案用于 5 种细菌的 PTA 均低于 90%。当 MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 时, 硫酸黏菌素 5 种给药方案的 PTA 均低于 90%。

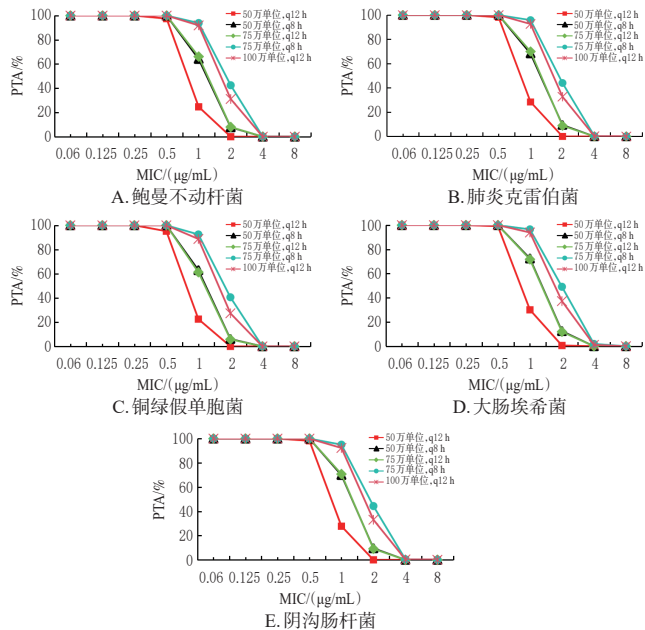


图 1 硫酸黏菌素不同给药方案用于 5 种细菌的 PTA

2.2 硫酸黏菌素不同给药方案用于 5 种细菌的 CFR

硫酸黏菌素不同给药方案用于 5 种细菌的 CFR 见表 2。结果显示, 单日给药总剂量越大, 对应方案的 CFR 越高; 在同一给药方案下, 硫酸黏菌素对大肠埃希菌的 CFR 最高, 对铜绿假单胞菌的 CFR 最低。对于大肠埃希菌感染, 硫酸黏菌素 50 万单位、q8 h, 75 万单位、q12 h, 75 万单位、q8 h 和 100 万单位、q12 h 给药方案的 CFR 均大于 90%; 对于肺炎克雷伯菌感染, 75 万单位、q8 h 和 100 万单位、q12 h 给药方案的 CFR 均大于 90%; 但对于鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和阴沟肠杆菌感染, 所有给药方案的 CFR 均不达标。

表 2 硫酸黏菌素不同给药方案用于 5 种细菌的 CFR

菌种	50 万单位、q12 h	50 万单位、q8 h	75 万单位、q12 h	75 万单位、q8 h	100 万单位、q12 h
鲍曼不动杆菌	39.69	61.74	62.78	83.23	80.13
肺炎克雷伯菌	80.25	87.44	87.70	92.26	91.57
铜绿假单胞菌	18.77	40.97	40.07	69.27	62.04
大肠埃希菌	87.61	94.06	93.97	97.80	97.32
阴沟肠杆菌	80.45	85.23	85.29	88.09	87.65

3 讨论

MCS 是一种基于“随机数”的概率统计方法, 由美国科学家 Drusano 于 1988 年首次应用于抗菌药物研究领域。实践结果显示, 该法既考虑了不同个体对药物治疗的反应差异性, 又考虑了病原菌的耐药性差异, 可用于不同方案治疗效果的比较和最优治疗方案的筛选, 现已在抗菌药物方案优化领域得到了广泛应用^[9]。

硫酸黏菌素属阳离子多肽类抗菌药物, 可用于 CRO 感染的治疗。该药主要通过阳离子及脂肪酸侧链与革兰氏阴性菌外膜上的脂多糖、磷脂结合, 从而对其外膜产生破坏作用, 使得细菌内含物外漏, 最终导致细菌死亡^[9]。2023 年中国细菌耐药监测网监测数据显示, 国内 71 家医院临床分离病原菌菌株数排前 3 位的肠杆菌依次是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌, 排前 2 位的非发酵菌则是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌^[10]。基于此, 本研究选择上述 5 种临床常见细菌为对象。

在明确致病菌后, 制定合理的给药方案是抗菌药物临床治疗成败的关键。硫酸黏菌素仅在我国上市, 目前关于该药的国内外研究有限, 且国外文献提及的“colistin”实际是指黏菌素钠 (colistimethate sodium, CMS), 而不是硫酸黏菌素^[6]。二药的 PK 参数差异较大, 且 CMS 的 PK/PD 数据并不适用于硫酸黏菌素^[7]; 此外有研究显示, 硫酸黏菌素的临床有效率为 50%~87%^[3-4,7,11], 且其药品说明书推荐剂量对于 MIC $\geq 2 \text{ mg/L}$ 的 CRO 感染患者存在暴露不足的风险^[12], 因此确定硫酸黏菌素的最佳给药方案这一问题亟待解决。

硫酸黏菌素的 MCS 结果显示, 对于低水平 MIC 的革兰氏阴性菌, 即当 MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 时, 硫酸黏菌素药品说明书推荐的常规剂量方案 (50 万单位、q12 h, 50 万单位、q8 h 和 75 万单位、q12 h) 和超说明书用药方案 (75 万单位、q8 h 和 100 万单位、q12 h) 均能发挥理想的临床治疗效果。当 MIC = $1 \mu\text{g/mL}$ 时, 50 万单位、q12 h, 50 万单位、q8 h 和 75 万单位、q12 h 治疗方案的 PTA 均不达标, 说明上述 3 种给药方案对 MIC 为 $1 \mu\text{g/mL}$ 的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌感染的治疗效果均不佳。对于鲍曼不动杆菌、

肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌感染,需要将硫酸黏菌素的给药剂量增加至100万单位、q12 h($PTA \geq 90\%$);而对于铜绿假单胞菌,则至少需要将硫酸黏菌素的给药剂量增加至75万单位、q8 h,方能获得理想的治疗效果($PTA \geq 90\%$)。当 $MIC \geq 2 \mu\text{g/mL}$ 时,硫酸黏菌素5种给药方案的 PTA 均达不到目标靶值,模拟结果与目前现有研究结果^[4]基本相符。因此,临床在应用硫酸黏菌素时,可先通过药敏试验获取上述细菌的 MIC ,再根据 MIC 来调整其给药剂量或优化抗感染治疗方案;对于 $MIC = 1 \mu\text{g/mL}$ 的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌感染,不推荐应用药品说明书推荐的常规剂量进行抗感染治疗;当 $MIC \geq 2 \mu\text{g/mL}$ 时,现有治疗方案均无法达到好的治疗效果,需要进一步增加给药剂量以期获得良好的治疗效果。

从各给药方案的 CFR 结果来看,对于5种细菌,硫酸黏菌素75万单位、q8 h给药方案的 CFR 最高,提示增加剂量可大幅度提高 CFR 。对于大肠埃希菌,硫酸黏菌素仅有50万单位、q12 h给药方案的 CFR 低于90%,其余给药方案均能满足临床治疗效果;对于肺炎克雷伯菌,硫酸黏菌素75万单位、q8 h和100万单位、q12 h给药方案的 CFR 均大于90%,而常规给药剂量的 CFR 均不达标;对于其他3种细菌,硫酸黏菌素5种给药方案的 CFR 均低于90%。 CFR 是特定菌株达到目标靶值的累积反应分数,可用于评价经验性给药的治疗效果^[9]。因此,对于可能存在鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌感染的患者,在未获得致病菌明确 MIC 的前提下,按照药品说明书应用常规给药剂量进行经验性抗感染治疗,可能存在治疗失败的风险,尤其用于治疗铜绿假单胞菌感染时,常规剂量治疗失败的风险更高;对于可能存在肺炎克雷伯菌感染的患者,为保障治疗效果,经验性治疗需使用超说明书的大剂量方案(75万单位、q8 h或100万单位、q12 h)。值得注意的是,对于大肠埃希菌,硫酸黏菌素50万单位、q8 h,75万单位、q12 h,75万单位、q8 h和100万单位、q12 h这4种给药方案的 CFR 均大于90%,笔者认为这可能与硫酸黏菌素对目前分离得到的大肠埃希菌的敏感性高于其他细菌有关。这提示,对于可能存在大肠埃希菌感染的患者,为保证治疗效果,经验性使用硫酸黏菌素的日剂量不能低于150万单位。对于鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌,硫酸黏菌素的敏感折点为 $2 \mu\text{g/mL}$ ^[13]。但本研究结果提示,当 $MIC = 2 \mu\text{g/mL}$ 时,硫酸黏菌素的 PTA 均达不到目标值,说明当药敏试验结果显示硫酸黏菌素敏感时,即便给予了超说明书的

大剂量方案(75万单位、q8 h或100万单位、q12 h),单药治疗仍然可能失败。研究指出,对于CRO感染,临床通常采用硫酸黏菌素与其他药物联用的治疗方案,常见联用药物包括替加环素、碳青霉烯类、头孢菌素或 β -内酰胺类、 β -内酰胺酶抑制剂等^[14]。Hao等^[15]的一项回顾性研究表明,硫酸黏菌素联合治疗用于CRO感染的有效率显著优于硫酸黏菌素单药治疗,且两组患者的28 d死亡率和住院时间比较差异均无统计学意义。Qu等^[16]的回顾性研究表明,临床疗效、细菌清除率和全因死亡率与患者机械通气的使用、基础疾病、CRO感染的类型和部位有关,并未发现联合用药方案对疗效及细菌清除的影响;建议临床使用硫酸黏菌素联合用药方案,以降低异质性耐药风险,提高临床疗效。

总之,硫酸黏菌素药品说明书推荐的常规剂量(每天100~150万单位,分2~3次静脉滴注)用于 $MIC \geq 1 \mu\text{g/mL}$ 的革兰氏阴性菌感染存在治疗剂量不足的可能。对 $MIC \geq 2 \mu\text{g/mL}$ 的革兰氏阴性菌感染,超说明书的大剂量方案(75万单位、q8 h或100万单位、q12 h)可能无法满足临床治疗的需要,联合用药可能是较好的治疗选择。利用抗菌药物PK/PD理论结合MCS优化抗菌药物治疗方案,不仅有助于提高抗感染治疗的成功率,而且有助于遏制细菌耐药、保证临床合理用药。本研究还存在一定局限性:首先,本研究仅对硫酸黏菌素单药治疗方案的效果进行了评价,而用于 $MIC \geq 2 \mu\text{g/mL}$ 的革兰氏阴性菌感染的联合用药方案的疗效及安全性尚需进一步验证;其次,临床需结合患者感染部位及严重程度、药物组织浓度、肝肾功能等特殊病理生理状况优化给药方案,针对存在肝肾功能不全等特殊病理生理状况的患者仍要进一步细化给药方案。因此,本研究所得结论尚需进一步收集数据予以验证、完善。

参考文献

- [1] ZHANG R, SHEN Y B, WALSH T R, et al. Use of polymyxins in Chinese hospitals[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10):1125-1126.
- [2] MOHAPATRA S S, DWIBEDY S K, PADHY I. Polymyxins, the last-resort antibiotics: mode of action, resistance emergence, and potential solutions[J]. *J Biosci*, 2021, 46(3):85.
- [3] JIN J, ZHU J W, ZHU Z, et al. Clinical efficacy and nephrotoxicity of intravenous colistin sulfate in the treatment of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(20):1137.
- [4] XIE Y L, JIN X, YAN S S, et al. Population pharmacoki-

- netics of intravenous colistin sulfate and dosage optimization in critically ill patients[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 967412.
- [5] 李永兵, 郭咸希, 宋相安, 等. 采用药动学/药效学模型结合蒙特卡罗模拟评价阿米卡星给药方案[J]. *中国药师*, 2020, 23(6): 1140-1143.
- LI Y B, GUO X X, SONG X A, et al. Evaluation of amikacin therapeutic regimens by PK/PD model combined with Monte Carlo simulation[J]. *China Pharm*, 2020, 23(6): 1140-1143.
- [6] 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.
- Infectious Diseases Committee of Chinese Medical Education Association, Chinese Medical Association Respiratory Branch, Chinese Society of Critical Care Medicine, et al. Multi-disciplinary expert consensus on the optimal clinical use of the polymyxins in China[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2021, 44(4): 292-310.
- [7] YU X B, ZHANG X S, WANG Y X, et al. Population pharmacokinetics of colistin sulfate in critically ill patients: exposure and clinical efficacy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 915958.
- [8] 武玉洁, 赵程程, 席庆. 蒙特卡罗模拟评价替加环素治疗革兰阴性菌感染给药方案[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(9): 1027-1033.
- WU Y J, ZHAO C C, XI Q. Evaluation of tegecycline regimens in treatment of gram-negative bacterial infections with Monte Carlo simulation[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 28(9): 1027-1033.
- [9] PARK J J, SEO Y B, LEE J, et al. Colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy for treatment of bacteremia in burn patients due to carbapenem-resistant gram negative bacteria[J]. *Burns*, 2020, 46(8): 1848-1856.
- [10] 胡付品. CHINET 中国细菌耐药监测数据 2023 年[EB/OL]. [2024-07-04]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.
- HU F P. CHINET surveillance data on bacterial resistance in China: 2023[EB/OL]. [2024-07-04]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.
- [11] LU X, ZHONG C J, LIU Y B, et al. Efficacy and safety of polymyxin E sulfate in the treatment of critically ill patients with carbapenem-resistant organism infections[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1067548.
- [12] SHARMA J, SHARMA D, SINGH A, et al. Colistin resistance and management of drug resistant infections[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2022, 2022: 4315030.
- [13] UCAST. Colistin breakpoints; guidance document 2022 [EB/OL]. [2024-07-04]. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Colistin_guidance_2022.pdf.
- [14] BERGEN P J, SMITH N M, BEDARD T B, et al. Rational combinations of polymyxins with other antibiotics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145: 251-288.
- [15] HAO M, YANG Y, GUO Y, et al. Combination regimens with colistin sulfate versus colistin sulfate monotherapy in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(10): 1440.
- [16] QU J, QI T T, 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.

(收稿日期: 2024-07-10 修回日期: 2024-11-20)

(编辑: 张元媛)