

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220330.1055.002.html\(2022-03-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220330.1055.002.html(2022-03-31))

## 多黏菌素 B 治疗碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染的研究进展\*

王雨豪 综述, 胡 蓉<sup>△</sup>, 史家欣<sup>▲</sup> 审校

(徐州医科大学附属连云港医院呼吸与危重症医学科, 江苏连云港 222000)

**[摘要]** 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)在医疗机构的快速流行和传播,已成为全球公共卫生的重大问题。近年来,CRE 的检出率在全球范围内呈逐年增高趋势,已被世界卫生组织(WHO)列为最重要的“紧迫”公共健康威胁之一;同时,CRE 对常用抗菌药物耐药率逐渐增高,多重耐药及广泛耐药给临床治疗带来了巨大挑战。目前抗生素是治疗 CRE 感染的关键手段,但可用于经验性治疗的抗生素越来越少,因此,临床上对新型抗生素的需求十分迫切。已有多项研究显示,多黏菌素 B 具有抑制 CRE 的强大活性,本文将对多黏菌素 B 抗 CRE 的最新研究进展进行综述,以期临床选择用药提供依据。

**[关键词]** 多黏菌素 B;碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌;作用机制;不良反应;联合用药

**[中图法分类号]** R978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2673-05

## Research progress of polymyxin B in treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteria infections\*

WANG Yuhao, HU Rong<sup>△</sup>, SHI Jiaxin<sup>▲</sup>

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222000, China)

**[Abstract]** The rapid epidemic and spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) in medical institutions has been becoming a significant global public health issue. In recent years, the detection rate of CRE has showed the increasing trend year by year all over the world, and CRE has been listed as one of the most vital urgent public health threats by the WHO. At the same time, the resistance rate of CRE to commonly used antibiotics is gradually increasing, the multiple drug resistance and extensive drug resistance have brought great challenges to clinical treatment. Now antibiotics are the key measures to treat CRE infection, but there are fewer and fewer antibacterial drugs available for empirical treatment, so new type antibiotics are very urgent in clinic. A number of studies have shown that polymyxins B has powerful inhibitory activity against CRE. This article reviews the latest research progress of polymyxins B against CRE in order to provide a basis for clinical medication selection.

**[Key words]** polymyxin B; carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteria; mechanism; adverse reaction; drug combination

近几十年来,随着世界范围内多重耐药甚至广泛耐药菌的流行,人们对无敏感药物治疗的感染越发担忧。一项美国疾病预防与控制中心的数据显示<sup>[1]</sup>,碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteria, CRE)的感染率为 57/10 万,由 CRE 导致的院内感染在院病死率为 33.50%,其中 CRE 引发的血流感染病死率高达 43.10%,占据首位。CRE 感染给患者带来沉重的负担,治疗的费用

高于众多急慢性病一年所需费用<sup>[2]</sup>。作为多重耐药革兰阴性菌的最后防线,多黏菌素主要用于多重耐药的鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌等重症感染。多黏菌素属于非核糖体碱性多肽类抗菌药物,1947 年从多黏类芽孢杆菌中被分离出来,包括 A、B、C、D、E 等形式<sup>[3]</sup>。只有多黏菌素 E 和多黏菌素 B 于 1950 年被批准用于临床,但是严重的肾毒性和神经毒性限制了其使用。近年来,由于细菌耐药菌株的

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81300052);江苏省六大人才高峰项目(2019-SWYY-324);江苏省连云港市高新区科技局项目(ZD201932);江苏省连云港市卫生健康委员会科研项目(202016)。 作者简介:王雨豪(1994—),在读硕士研究生,主要从事肺部感染的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: huronglygyy2018@163.com; <sup>▲</sup> 通信作者, E-mail: shijiaxin909@126.com。

产生,人们对多黏菌素 B 和黏菌素的关注度开始大幅上升。单一使用多黏菌素 B 不能达到有效的药物浓度,且易诱导耐药从而致使疗效不佳,故针对多重耐药细菌,中国广泛耐药专家共识小组<sup>[4]</sup>、浙江省重症诊治现状分析<sup>[5]</sup>和大部分回顾性研究报道推荐联合治疗,可起到相加或协同作用,以提高临床治疗成功率,减少多黏菌素 B 耐药的产生<sup>[6]</sup>。

## 1 多黏菌素 B 概述

多黏菌素 B 为窄谱抗生素,主要由多黏菌素 B1、B2、B3 和异亮氨酸(Ile)-B1 组成,早期由于其抗菌谱包括大多数革兰阴性菌<sup>[7]</sup>,因此多黏菌素 B 多应用于多重耐药革兰阴性菌引起的严重感染。革兰阳性菌、真菌和厌氧菌对其天然耐药。在后来的临床应用中,因严重的肾毒性及神经毒性,多黏菌素 B 曾逐渐被氨基糖苷类药物所取代,但由于多重耐药、广泛耐药革兰阴性菌的快速流行和传播,多黏菌素 B 和黏菌素再次进入人们的视野。

多黏菌素 B 直接以活性形式通过静脉进入体内发挥作用,MANCHANDANI 等<sup>[8]</sup>对多黏菌素 B 的药物动力学和相关因素的研究指出,多黏菌素 B 的平均半衰期是 10.10 h,易达到最大的稳态血药浓度(3.40 μg/mL),因此血流感染首选多黏菌素 B<sup>[9-10]</sup>。只有少量完整多黏菌素 B 通过肾脏排泄,故对于尿路感染,多黏菌素 B 不作为首选治疗。此外,亦有观点认为,即便优化了剂量,多黏菌素 B 亦不能达到最佳肺部暴露水平<sup>[11]</sup>,吸入多黏菌素 B 可被用来治疗广泛耐药的肺部感染<sup>[12]</sup>。

## 2 多黏菌素 B 作用机制

### 2.1 与脂多糖结合导致外膜膨胀

多黏菌素的杀菌活性可通过与脂多糖的脂质 A 组分的初始电荷相互作用介导。大多数细菌产生的脂质 A 是由于游离磷酸基团的存在而带有负电荷;带正电荷的二价阳离子如钙离子和镁离子与带负电荷的磷酸基团的结合稳定了脂多糖。然而,多黏菌素和其他阳离子肽以比钙、镁离子更高的亲和力结合这些带负电荷的磷酸基团,进而取代了钙离子和镁离子,从而使脂多糖不稳定,导致外膜完整性降低,渗透性增加,最后导致整个膜的破裂<sup>[13]</sup>。

### 2.2 羟基自由基的形成

RAMOS 等<sup>[14]</sup>的研究显示,抗生素(包括多黏菌素 B)通过芬顿反应在细菌中诱导产生羟基自由基。超氧化物被细菌中的超氧化物歧化酶转变为过氧化物,过氧化物与细菌细胞内的三价铁离子相互作用,在此过程中三价铁离子转变为氧化铁并形成羟基自由基。当羟基自由基达到无法控制的水平时,随后将产生对 DNA、脂质和蛋白质的氧化损伤,最终导致细胞死亡。

### 2.3 其他可能机制

DERIS 等<sup>[15]</sup>以大肠杆菌内膜制剂为载体,构建

了对泛素-1 的混合抑制和对还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的非竞争性抑制模型,研究了多黏菌素 B 对 II 型 NADH-醌氧化还原酶(type II NADH-quinone oxidoreductases, NDH-2)的抑制机制。发现细菌内膜中重要的呼吸酶抑制是多黏菌素 B 的作用模式之一。此外,多黏菌素杀伤细菌的机制还包括蛋白质靶标的失活<sup>[15]</sup>等。

## 3 多黏菌素 B 的毒副作用

### 3.1 肾毒性

肾毒性是多黏菌素最常见的毒副反应,其机制可能与肾小管细胞摄取多黏菌素 B 诱导凋亡蛋白酶的活化有关。AGGARWAL 等<sup>[16]</sup>的一项回顾性研究发现,重症监护病房的 51 例成年患者使用多黏菌素 B 后肾毒性反应发生率为 12.00%,与 RIGATTO 等<sup>[17]</sup>的另一个多中心回顾性研究结果一致。SIDDIQUI 等<sup>[18]</sup>对 14 例年龄 1 个月至 15 岁的重症患者使用多黏菌素 B 治疗多药耐药的阴性菌感染进行研究,发现肾毒性反应发生率为 21.00%,血清肌酐水平较给药前高 100.00%。王研等<sup>[19]</sup>在进行一项多黏菌素 B 治疗泛耐药菌临床观察的过程中,入组 24 例泛耐药菌重症肺炎患者,其中急性肾损伤发生率为 42.30%,仅 1 例患者因肾功能损害而提前结束治疗;急性肾损伤存活患者(存活率为 60.00%)肾功能均恢复正常,多黏菌素 B 有一定肾毒性,积极治疗原发病后存活患者的肾损害一般可逆。OKODUWA 等<sup>[20]</sup>在一项多中心回顾性研究指出,与每天 2 次给药相比,每天 1 次给药发生急性肾损伤的情况更常见,如果要降低多黏菌素 B 的肾毒性,每天 2 次给药更为安全。

### 3.2 神经毒性

多黏菌素引起的神经损伤较肾毒性少见。静脉或脑室内使用多黏菌素 B 后出现的毒性反应多表现为感觉异常,也可表现为面部、肢体麻木,严重时神经肌肉阻滞可导致呼吸肌麻痹,但这种神经损害症状通常是轻微且可逆的,一般早期发现停药后症状即可消失<sup>[21]</sup>。侯继秋等<sup>[22]</sup>在一份病例报道中指出,1 例患者起初静脉滴注硫酸多黏菌素 B(50 万 U+0.90%氯化钠注射液 100.00 mL,每天 2 次),患者出现四肢麻木、肢体活动受限,伴随全身瘙痒,予以对症治疗后,上述症状有所缓解。次日增大溶媒剂量继续静脉滴注硫酸多粘菌素 B(50 万 U+0.90%氯化钠注射液 250.00 mL,每天 2 次),患者再次出现轻微麻木瘙痒症状,但肢体活动未受限,考虑患者出现上述症状是由注射用硫酸多黏菌素 B 所致,且严重程度与溶解药物的浓度有关。抗感染治疗在危重症患者的治疗过程中,由于机械通气和镇静剂的使用,神经损害这一毒副作用常常被掩盖,不易被临床工作者发现。

### 3.3 电解质紊乱

SERAFETTIN 等<sup>[23]</sup>的一项回顾性研究发现,12

例接受多黏菌素治疗的新生儿中有2例出现了严重低钠和低钾的不良反应。IPEK等<sup>[24]</sup>对比了47例接受多黏菌素治疗的新生儿患者和59例接受其他抗生素治疗的新生儿患者的临床资料,发现使用多黏菌素的患者往往更易引起低钾和低镁的不良反应。

### 3.4 其他毒副作用

皮肤色素沉着为多黏菌素B独特的毒性反应,通常在治疗前期出现,起始好发于头面部、颈部、胸部等部位,伴随治疗过程的进行而逐渐加重并蔓延至全身,停药后缓解较慢,至少需要数月时间。静脉多黏菌素B治疗引起的色素沉着与炎症过程和随后的黑素细胞激活有关。虽然色素沉着既不影响治疗的结果,也不需要停止治疗,但它在很大程度上影响患者的生活质量<sup>[25]</sup>。此外,静脉注射多黏菌素B后引起的变态反应和横纹肌溶解等不良反应也有零散报道。

## 4 多黏菌素B联合用药

### 4.1 与抗生素静脉联合用药

BERGEN等<sup>[6]</sup>对多黏菌素B的药物动力学和药效学研究发现,单一使用多黏菌素B无法达到有效的药物浓度且易导致细菌的反复感染和治疗过程中耐药性的产生,而抗生素联合使用会影响细菌中不同的分子靶点和作用过程进而延迟或防止耐药性的产生,如多黏菌素B和恩诺沙星联合使用通过抑制脂质A修饰途径可明显降低多黏菌素耐药性<sup>[26]</sup>;多黏菌素B和阿米卡星联合使用显示抑制细菌碳水化合物代谢和破坏吡啶核苷酸循环的协同杀菌作用<sup>[27]</sup>。

针对CRE血流感染治疗的观察性研究指出,联合治疗比单一治疗更有生存优势。一项多中心回顾性队列研究显示,661例不同感染(主要为肺炎克雷伯菌)的患者使用联合治疗后可明显降低14d病死率;如果该分离株的美罗培南最低抑菌浓度(MIC)≤8.00 μg/mg,当该组合包括美罗培南时,观察到更高的存活率。除此之外,还发现感染性休克、初始抗生素治疗不足和疾病的严重程度与CRE感染患者病死率增加有关<sup>[28]</sup>。有学者做了一项多国观察性回顾性研究,筛选出343例CRE血流感染患者,135例(其中74例接受以多黏菌素为基础治疗的方案)接受联合治疗,208例(该组中74例也接受了多黏菌素)接受单一治疗,结果显示,联合治疗和单一治疗的总病死率相似(35.00% vs. 41.00%)<sup>[29-30]</sup>。该分布队列被用来获得和验证一个测量死亡风险的评分,该评分将出现的严重脓毒症或休克、Pitt评分、Charlson共病指数、菌血症来源和不适当的经验和早期治疗纳入其中。结果显示,仅在高病死率评分阶段,联合治疗的病死率(48.00%)低于单药治疗(62.00%),说明联合治疗方案在治疗重症患者方面,有着令人惊喜的表现。

2020临床和实验室标准协会不推荐多黏菌素B静脉应用的原因:(1)缺乏药典标准;(2)有限的药代动力学或药效学数据等;(3)多黏菌素B作为异源发

酵产物,无法保证各厂商间相同的效价和纯度。然而在低收入和中等收入国家,许多临床医生不得不使用多黏菌素B,尽管没有相关的敏感性数据,其原因如下:(1)没有获得批准可与多黏菌素B覆盖范围可比的新治疗替代物;(2)缺乏排除多黏菌素B作为治疗选择的敏感性解释标准;(3)产生金属β-内酰胺酶的细菌(与肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶相比)和鲍曼不动杆菌的负荷较高等<sup>[31]</sup>。中国广泛耐药专家共识小组<sup>[4]</sup>、浙江省重症诊治现状分析<sup>[5]</sup>和大部分回顾性研究报道推荐联合治疗作为首选方案用于CRE引起的临床感染的治疗。多黏菌素B作为基础的联合治疗方案有:多黏菌素B+碳青霉烯类(MIC≤8.00 mg/L);多黏菌素B+替加环素+碳青霉烯类(MIC≤8.00 mg/L);多黏菌素B+利福平;多黏菌素B+磷霉素;多黏菌素B+替加环素。

### 4.2 与非抗生素静脉联合用药

有研究发现,联合使用多黏菌素B和雌激素受体拮抗剂,可对耐多黏菌素铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌产生协同杀菌作用<sup>[32-33]</sup>,这可能与细菌活性氧的增加有关。此外,他们通过研究脂多糖的相互作用,发现抗原动物药物喷他脒联合多黏菌素B,表现为对革兰阴性菌细菌外膜的有效干扰,在体外对多种革兰阴性病原体具有活性,尤其是小鼠体内的鲍曼不动杆菌。TRAN等<sup>[34]</sup>首次探讨了多黏菌素-米托坦联合治疗鲍曼不动杆菌的协同杀伤机制,多黏菌素B对细胞脂质和氨基酸代谢(特别是组氨酸)有明显的干扰作用,而米托坦能进一步增强多黏菌素B的干扰作用,最终核苷酸耗尽,导致细胞死亡。CHEN等<sup>[35]</sup>研究指出,伏立诺他作为原本治疗皮肤T细胞淋巴瘤的蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)化疗药,本身对革兰阴性菌无活性,但是联合多黏菌素表现出比单独使用多黏菌素更强的抑菌活性,联合用药过程中镁离子、钙离子流出细胞膜,同时增强了作为正电荷的多黏菌素和作为负电荷的脂质A的静电相互作用,降低了细菌细胞膜的完整性。

### 4.3 与雾化吸入联合用药

JASIM等<sup>[32]</sup>研究发现,多黏菌素B和银纳米粒子单独雾化吸入对铜绿假单胞菌无活性作用,然而,二者组合成功抑制了囊性纤维化患者铜绿假单胞菌分离株的生长;KUTI等<sup>[36]</sup>采用多黏菌素B联合阿米卡星雾化吸入,碳青霉烯类耐药肠杆菌对这种组合有较高的敏感性。汪毓君等<sup>[37]</sup>研究了多黏菌素静滴联合雾化吸入对鲍曼不动杆菌感染性呼吸机相关性肺炎患者炎症反应进程的影响,与单独使用广谱抗生素对比,联合治疗组患者血清中炎症反应指标白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平明显较低,可有效抑制机体反应进程。

## 5 总结与展望

随着全球碳青霉烯类药物耐药性的现象日益加

重,以多黏菌素 B 为基础的治疗方案似乎重新成为最后的防线。虽然多黏菌素已经使用了半个多世纪,但仍有许多问题有待解决。如静脉注射多黏菌素 B 后在血管外的分布情况鲜为人知;为减少多黏菌素 B 的毒副作用进行的相关药物化学研究,仅局限于结构的外周修饰,得不到有效的多黏菌素 B 相关结构化合物。尽管多黏菌素 B 是一种有效的治疗手段,但其耐药性亦是一个不容忽视的问题<sup>[38]</sup>。因此,相关部门应加强各地区多黏菌素 B 的耐药性监测和使用管理。上述研究表明,以多黏菌素 B 为基础的联合治疗未表现出比单药治疗更大的毒副作用,且联合治疗能达到有效的血药浓度、延迟或防止耐药性的产生,但大多数数据来自回顾性或小样本量的前瞻性试验,因此,仍需要大样本量的前瞻性研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] VAN DUIN D, ARIAS C A, KOMAROW L, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(6): 731-741.
- [2] OTTER J A, BURGESS P, DAVIES F, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(3): 188-196.
- [3] VELKOV T, ROBERTS K D, THOMPSON P E, et al. Polymyxins: a new hope in combating Gram-negative superbugs? [J]. *Future Med Chem*, 2016, 8(10): 1017-1025.
- [4] GUAN X, HE L, HU B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 Suppl 1: S15-25.
- [5] 孙仁华, 张嵘, 李茜, 等. 浙江省重症碳青霉烯类耐药肠杆菌感染诊治现状分析[J]. *浙江医学*, 2019, 41(16): 1685-1691.
- [6] BERGEN P J, BULMAN Z P, SAJU S, et al. Polymyxin combinations: pharmacokinetics and pharmacodynamics for rationale use[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(1): 34-42.
- [7] HEE K H, LEAW Y, ONG J L, et al. Development and validation of liquid chromatography tandem mass spectrometry method quantitative determination of polymyxin B1, polymyxin B2, polymyxin B3 and isoleucine-polymyxin B1 in human plasma and its application in clinical studies[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 140: 91-97.
- [8] MANCHANDANI P, THAMLIKITKUL V, DUBROVSKAYA Y, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3): 534-538.
- [9] SANDRI A M, LANDERSDORFER C B, JACOBI J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 524-531.
- [10] TRAN T B, VELKOV T, NATION R L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(6): 592-597.
- [11] 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.
- [12] NATION R L, LI J, CARS O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(2): 225-234.
- [13] MOFFATT J H, HARPER M, BOYCE J D. Mechanisms of polymyxin resistance[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145: 55-71.
- [14] RAMOS P I, CUSTÓDIO M G, QUISPE S G, et al. The polymyxin B-induced transcriptomic response of a clinical, multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* involves multiple regulatory elements and intracellular targets[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(Suppl 8): 737.
- [15] DERIS Z Z, AKTER J, SIVANESAN S, et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2014, 67(2): 147-151.

- [16] AGGARWAL R, DEWAN A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses; a prospective study[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17(1): 15.
- [17] RIGATTO M H, OLIVEIRA M S, PERDIGÃO O-NETO L, 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.
- [18] SIDDIQUI N U, QAMAR F N, JURAIR H, et al. Multi-drug resistant gram negative infections and use of intravenous polymyxin B in critically ill children of developing country: retrospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 626.
- [19] 王妍, 郭晓芳, 陈显成, 等. 多粘菌素 B 为基础联合治疗泛耐药菌重症肺炎的临床观察[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(11): 976-980.
- [20] OKODUWA A, AHMED N, GUO Y, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous polymyxin B once-versus twice-daily dosing regimen[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(8): e00018-00025.
- [21] SPAPEN H, JACOBS R, VAN GORP V, et al. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1): 14.
- [22] 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.
- [23] SERAFETTIN T K, KARA M, CANER I, et al. Safety and efficacy of intravenous colistin in neonates with culture proven sepsis[J]. *Iran J Pediatr*, 2015, 25(4): e453.
- [24] IPEK M S, AKTAR F, OKUR N, et al. Colistin use in critically ill neonates: a case-control study[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(6): 490-496.
- [25] MATTOS K, 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.
- [26] LIN Y W, HAN M L, ZHAO J, et al. Synergistic combination of polymyxin B and enrofloxacin induced metabolic perturbations in extensive drug-resistant pseudomonas aeruginosa [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1146.
- [27] HUSSEIN M, HAN M L, ZHU Y, et al. Metabolomics study of the synergistic killing of polymyxin B in combination with amikacin against Polymyxin-Susceptible and-Resistant pseudomonas aeruginosa [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 64(1): e01519-01587.
- [28] TUMBARELLO M, TRECARCHI E M, DE ROSA F G, et al. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae; differences in therapy and mortality in a multicentre study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(7): 2133-2143.
- [29] GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, SALAMANCA E, DE CUETO M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(7): 726-734.
- [30] GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, SALAMANCA E, DE CUETO M, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to Carbapenemase-Producing enterobacteriaceae [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(10): 1362-1371.
- [31] SOMAN R, BAKTHAVATC HALAM Y D, NADARAJAN A, et al. Is it time to move away from polymyxins?: evidence and alternatives [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(3): 461-475.
- [32] JASIM R, SCHNEIDER E K, HAN M, et al. A fresh shine on cystic fibrosis inhalation therapy: antimicrobial synergy of polymyxin B in combination with Silver nanoparticles[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13(4): 447-457.
- [33] HUSSEIN M H, SCHNEIDER E K, ELLIOTT A G, et al. From breast cancer to antimicrobial; combating extremely resistant gram-negative "superbugs" using novel combinations of polymyxin B with selective estrogen receptor modulators [J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23(5): 640-650.
- [34] TRAN T B, BERGEN P J, CREEK D J, et al. Synergistic killing of polymyxin B in combination with the antineoplastic drug mitotane against polymyxin-susceptible and-resistant acinetobacter baumannii; a metabolomic study[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 359.

- [19] WHITEHOUSE L E, SMITH C L, POULTER J A, et al. Novel DLX3 variants in amelogenesis imperfecta with attenuated tricho-dento-osseous syndrome[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1): 182-191.
- [20] ZHANG J, ZHANG W, SHI J, et al. Dlx2 over-expression enhanced accumulation of type II collagen and aggrecan by inhibiting MMP13 expression in mice chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 528-535.
- [21] LI J, LIN Q, LIN Y, et al. Effects of DLX3 on the osteogenic differentiation of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 232-240.
- [22] QADIR A S, LEE J, LEE Y S, et al. Distal-less homeobox 3, a negative regulator of myogenesis, is downregulated by microRNA-133[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 2226-2235.
- [23] DUVERGER O, ISAAC J, ZAH A, et al. In vivo impact of Dlx3 conditional inactivation in neural crest-derived craniofacial bones [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(3): 654-664.
- [24] YANG H, CAO Y, ZHANG J, et al. DLX5 and HOXC8 enhance the chondrogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla via LINC01013[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 271-287.
- [25] VU T H, TAKECHI M, SHIMIZU M, et al. Dlx5-augmentation in neural crest cells reveals early development and differentiation potential of mouse apical head mesenchyme[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2092-2107.
- [26] FABIK J, PSUTKOVA V, MACHON O. The mandibular and hyoid Arches-From molecular patterning to shaping bone and cartilage[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7529-7563.
- [27] 王晔, 赵晶晶, 汪饶饶. 小鼠上下颌第一磨牙牙胚的基因表达差异[J]. *现代口腔医学杂志*, 2017, 31(2): 74-78, 73.
- [28] THOMAS B L, TUCKER A S, QUI M, et al. Role of Dlx-1 and Dlx-2 genes in patterning of the murine dentition [J]. *Development*, 1997, 124(23): 4811-4818.
- [29] LÉZOT F, THOMAS B, GREENE S R, et al. Physiological implications of DLX homeoproteins in enamel formation [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 216(3): 688-697.
- [30] YU S, ZHAO Y, MA Y, et al. Profiling the secretome of human stem cells from dental apical papilla [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(6): 499-508.
- [31] LEE S H, OH K N, HAN Y, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  regulates Dlx3-Mediated osteoblast differentiation [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2): 156-162.
- [32] DUVERGER O, ZAH A, ISAAC J, et al. Neural crest deletion of Dlx3 leads to major dentin defects through down-regulation of Dspp [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12230-12240.
- [33] ZENG L, SUN S, DONG L, et al. DLX3 epigenetically regulates odontoblastic differentiation of hDPCs through H19/miR-675 axis [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 102: 155-163.
- [34] YANG H, FAN J, CAO Y, et al. Distal-less homeobox 5 promotes the osteo-/dentinogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla by activating histone demethylase KDM4B through a positive feedback mechanism [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1): 221-230.

(收稿日期: 2021-10-31 修回日期: 2022-03-30)

(上接第 2677 页)

- [35] CHEN H, LI H, LIU Z, et al. In vitro and in vivo effects of the Polymyxin-Vorinostat combination therapy against multidrug-resistant gram-negative pathogens [J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(9): 1108-1119.
- [36] KUTI J L, WANG Q, CHEN H, et al. Defining the potency of amikacin against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* derived from Chinese hospitals using CLSI and inhalation-based breakpoints [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 783-790.
- [37] 汪毓君, 喻莉. 多粘菌素静滴联合雾化吸入对鲍曼不动杆菌感染性 VAP 患者炎症反应进程的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(19): 2645-2648.
- [38] 张伟, 詹明华, 时东彦, 等. 2017—2019 年河北省 CRPA 临床分布特征及耐药性分析 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(8): 1338-1341, 1346.

(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2022-03-29)