

替加环素治疗感染性疾病临床疗效及影响因素

冯绪强^{1,2},高萍¹,孙超³,陶琳²,闫根全¹,冷冰¹

(1.山东第一医科大学附属省立医院药学部,山东 济南 250021;2.济南市第二妇幼保健院药剂科,山东 济南 271100;

3.山东大学第二医院临床药学科,山东 济南 250033)

摘要:目的 探讨替加环素治疗感染性疾病的临床疗效和影响因素。方法 回顾性收集山东第一医科大学附属省立医院2017年1月至2020年12月应用替加环素住院患者的病历746份,分析临床资料特征,评价临床疗效及影响因素。结果 本研究纳入有效病例726例,感染以呼吸系统感染(65.43%)和复杂性腹腔内感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)(27.13%)为主。临床有效率约为65.70%,不良反应发生率约为4.68%。Logistic回归分析显示应用替加环素治疗无效的危险因素为恶性实体肿瘤($OR=1.931$, 95% CI : 1.161~3.214, $P=0.011$)、呼吸系统感染($OR=1.704$, 95% CI : 1.096~2.649, $P=0.018$)、感染性休克($OR=2.784$, 95% CI : 1.766~4.389, $P<0.001$)、呼吸机辅助通气($OR=1.809$, 95% CI : 1.143~2.862, $P=0.011$)和应用连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)($OR=1.886$, 95% CI : 1.136~3.129, $P=0.014$);而入住ICU($OR=0.518$, 95% CI : 0.309~0.870, $P=0.013$)、长用药疗程($OR=0.952$, 95% CI : 0.919~0.985, $P=0.005$)是治疗的保护因素。结论 替加环素适用于病情危重、多重耐药菌所致的复杂难治性感染,患者合并恶性实体肿瘤、呼吸系统感染、感染性休克、呼吸机辅助通气和CRRT时治疗无效危险性更高,需慎重使用并加强治疗监护。

关键词: 细菌感染;替加环素;临床疗效;影响因素

中图分类号:R453.2

文献标志码:A

Clinical efficacy and influencing factors of tigecycline in treatment of infectious diseases

FENG Xuqiang^{1,2}, GAO Ping¹, SUN Chao³, TAO Lin², YAN Genquan¹, LENG Bing¹

(1. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Children and Women Healthcare of Jinan City, Jinan 271100, Shandong, China; 3. Department of Clinical Pharmacy, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and influencing factors of tigecycline in the treatment of infectious diseases. **Methods** A total of 746 medical records of patients treated with tigecycline in Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University during January 2017 and December 2020 were retrospectively collected, and the clinical data of patients were analyzed to evaluate the clinical efficacy and factors. **Results** This study included 726 valid cases. Respiratory infection (65.43%) and complicated intra-abdominal infection (cIAI) (27.13%) were the main infections. The clinical effective rate was 65.70%, and the incidence of adverse reactions was 4.68%. Logistic regression analysis showed that the risk factors for the failure of tigecycline treatment were malignant solid tumor ($OR=1.931$, 95% CI : 1.161-3.214, $P=0.011$), respiratory system infection ($OR=1.704$, 95% CI : 1.096-2.649, $P=0.018$), septic shock ($OR=2.784$, 95% CI : 1.766-4.389, $P<0.001$), mechanical ventilation ($OR=1.809$, 95% CI : 1.143-2.862, $P=0.011$) and continuous renal replacement therapy (CRRT) ($OR=1.886$, 95% CI : 1.136-3.129, $P=0.014$), while the protective factors were admission to ICU ($OR=0.518$, 95% CI : 0.309-0.870, $P=0.013$) and long duration ($OR=0.952$, 95% CI : 0.919-0.985, $P=0.005$). **Conclusion** Tigecycline is mainly used for the treat-

ment of severe and complex infections caused by multidrug-resistant bacteria. Patients with malignant solid tumor, respiratory system infection, septic shock, mechanical ventilation and CRRT have higher risk of tigecycline treatment failure, which should be paid attention to during the treatment.

Key words: Bacterial infection; Tigecycline; Clinical efficacy; Influencing factors

近年来,微生物耐药问题日益严重,多重耐药菌(multiple drug resistant organism, MDRO)检出率不断升高,给临床治疗带来了极大的挑战。替加环素是新型甘氨酸四环素类抗菌药物,通过与细菌核糖体 30S 亚基结合抑制蛋白质合成而发挥抗菌作用。目前该药被批准用于复杂性腹腔内感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)、复杂性皮肤和软组织感染(complicated skin and soft tissue infections, cSSTIs)、社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)的治疗。替加环素抗菌谱广,对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌具有良好抗菌作用。体外试验显示该药对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、碳青霉烯耐药肺炎克雷伯杆菌(Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)、超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌等 MDRO 表现出较好抗菌活性,体内研究表明该药具有线性药代动力学特征、组织渗透性好等优势,可用于治疗 MDRO 所致的难治性感染^[1-2]。然而,替加环素在临床应用中的疗效仍存在争议,多项临床研究证明替加环素治疗 MDRO 感染具有良好的临床疗效^[3-5]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)根据 13 项 III 期和 IV 期临床试验的荟萃分析,提示应用替加环素具有更高的死亡风险,特别是对于呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)^[6]。基于此,本研究通过回顾性分析应用替加环素患者的临床资料,评价其用药疗效,特别是在呼吸系统感染中的疗效,并分析影响疗效的因素,为临床合理应用替加环素提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本研究从山东第一医科大学附属省立医院管理信息系统中调取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月使用替加环素治疗感染性疾病的 746 例住院患者资料。感染诊断依据卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[7]。纳入标准:使用替加环素治疗感染性疾病的住院患者。排除标准:①病例资料不完整;②替加环素用药疗程小于 3 d。排除 9 例病例资料

不全和 11 例用药疗程小于 3 d 的病例,纳入 726 例有效病例资料。本研究通过山东第一医科大学附属省立医院伦理委员会批准[省医伦批第(SWYX; NO.2024-102)]。

1.2 方法

查阅并记录患者的基本信息、基础疾病、感染部位、病原菌种类、药敏试验结果、实验室相关指标、替加环素应用方案、联合治疗方案情况,评估替加环素临床有效率和安全性,并筛选替加环素治疗影响因素。

1.2.1 有效性评价方法

参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[8],根据患者临床症状、微生物学指标、感染指标(体温、降钙素原水平、白细胞计数等)等方面进行疗效分析,以临床治愈、临床改善、临床无效进行评定。临床治愈指患者出院转科时感染的症状、体征及感染指标恢复正常或治疗结束后仍会观察到一些体征,但这些体征是生理状态下存在的情况;临床改善指患者感染指标好转,但实验室检查未恢复正常,微生物学检查仍为阳性;临床无效指治疗结束访视时患者感染相关症状、体征持续或恶化、更换了其他针对这一感染的抗菌治疗措施。临床有效率=(临床治愈病例数+临床改善病例数)/总病例数 $\times 100\%$;临床无效率=临床无效病例数/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.2.2 安全性评价方法

通过国家药品监督管理局制定的判定准则(卫生部评定法)^[9]评价药品不良反应与替加环素的关联性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件,正态计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,通过 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行组间比较;分类变量以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。对可能影响临床疗效的相关因素先进行单因素分析,对 $P<0.05$ 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本研究纳入 726 例患者,其中男 496 例,女 230

例,中位年龄为 55.0 (37.0, 68.0) 岁;基础疾病包括高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病、恶性实体肿瘤、血液恶性肿瘤。患者主要来自重症医学科(346 例, 47.66%)和血液内科(274 例, 37.74%)等。使用替加环素患者以呼吸系统感染 475 例(65.43%)和 cIAI 197 例(27.13%)为主。347 例(47.80%)患者存在经验性用药情况;391 例(53.86%)患者在治疗前或治疗过程中检出病原微生物,主要检出不动杆菌 267 例[敏感菌株 1 例(0.14%)、CRAB 266 例(36.64%)]、肺炎克雷伯杆菌 97 例[敏感菌株 11 例(1.52%)、产超广谱 β -内酰胺酶菌株 10 例(1.38%)、CRKP 76 例(10.47%)]、大肠埃希菌 52 例[敏感菌株 10 例(1.38%)、产超广谱 β -内酰胺酶菌株 15 例(2.07%)、对碳青霉烯耐药菌株 27 例(3.72%)],嗜麦芽窄食单胞菌 18 例,其他革兰阴性菌 31 例;肠球菌 51 例,其他革兰阳性菌 28 例。见表 1。

表 1 应用替加环素患者的常见慢性病患病情况及其他临床特征

Table 1 Common chronic diseases and other clinical features of the patients treated with tigecycline

常见慢性病或其他临床特征	全部患者 (<i>n</i> = 726)	呼吸系统感染 患者(<i>n</i> = 475)
高血压	179 (24.66)	134 (28.21)
糖尿病	110 (15.15)	70 (14.74)
慢性阻塞性肺疾病	18 (2.48)	18 (3.79)
心功能不全	71 (9.78)	62 (13.05)
慢性肝脏疾病	117 (16.12)	66 (13.89)
慢性肾脏疾病	82 (11.29)	57 (12.00)
恶性肿瘤		
实体肿瘤	93 (12.81)	57 (12.00)
血液系统肿瘤	274 (37.74)	152 (32.00)
入住 ICU	346 (47.66)	270 (56.84)
发生感染性休克	158 (21.76)	101 (21.26)
主要感染类型		
呼吸系统感染	475 (65.43)	—
cIAI	197 (27.13)	—
血流感染	95 (13.09)	—
cSSTIs	63 (8.68)	—
化疗后粒细胞缺乏伴发热性感染	61 (8.40)	—
泌尿系统感染	7 (0.96)	—
主要病原微生物		
不动杆菌	267 (36.78)	232 (48.84)
肺炎克雷伯菌	97 (13.36)	74 (15.58)
大肠埃希菌	52 (7.16)	31 (6.53)

治疗期间,65 例(8.95%)患者采用替加环素单药方案;661 例(91.05%)采用联合用药方案。联合频次较高的药物是头孢哌酮舒巴坦(304 例, 41.87%)、美罗培南(234 例,32.23%)和亚胺培南西司他丁(91 例,12.53%)。剂量方面,279 例(38.43%)患者采用 100 mg 维持剂量,375 例(51.65%)采用 50 mg 维持剂量。结果见表 2。

表 2 应用替加环素患者的治疗方案

Table 2 Treatment of patients treated with tigecycline

治疗方案	全部患者 (<i>n</i> = 726)	呼吸系统感染 患者(<i>n</i> = 475)
替加环素首次给药剂量/mg		
<50	17 (2.34)	14 (2.95)
50	124 (17.08)	77 (16.21)
100	507 (69.83)	310 (65.26)
200	78 (10.74)	74 (15.58)
替加环素维持剂量/mg		
<50	16 (2.20)	14 (2.95)
50	375 (51.65)	225 (47.37)
100	279 (38.43)	197 (41.47)
50 升至 100	41 (5.65)	28 (5.89)
100 降至 50	15 (2.07)	11 (2.32)
联合用药		
头孢哌酮舒巴坦	304 (41.87)	219 (46.11)
美罗培南	234 (32.23)	135 (28.42)
亚胺培南西司他丁	91 (12.53)	53 (11.16)
哌拉西林他唑巴坦	62 (8.54)	47 (9.89)
多黏菌素 B	49 (6.75)	33 (6.95)
呼吸机辅助通气	273 (37.60)	228 (48.00)
应用 CRRT 治疗	110 (15.15)	76 (16.00)
替加环素用药疗程/d	10.0 (7.0, 14.0)	10.0 (8.0, 14.0)

2.2 替加环素临床疗效的单因素分析

2.2.1 全部患者单因素分析

726 例患者中,临床治愈者 1 例、临床改善者 476 例、临床无效者 249 例,其临床有效率为 65.70%。其中,对于存在经验性应用替加环素的患者治疗有效率为 69.16%,对于检出不动杆菌的患者应用替加环素治疗有效率为 60.67%,对于检出肺炎克雷伯菌的患者替加环素有效率为 59.79%,对于检出大肠埃希菌的患者替加环素有效率为 65.38%。在所有应用替加环素的患者中,治疗有效者年龄低于治疗无效者[53.0 (33.0, 67.0) vs. 60.0 (43.5, 70.0), $P=0.001$]、而用药疗程高于治疗无效者[11.0 (8.0, 14.0) vs. 9.0 (5.0, 12.0), $P<0.001$]。

患有高血压($P=0.035$)、糖尿病($P=0.025$)、心功能不全($P=0.011$)、恶性肿瘤($P<0.001$)以及入住 ICU($P<0.001$)患者的有效率与不患有相应慢性

病或不具有相应临床特征的患者之间存在统计学差异;感染诊断方面,出现呼吸系统感染($P=0.003$)、化疗后粒细胞缺乏伴发热性感染($P=0.001$)、感染性休克($P<0.001$)和检出不动杆菌($P=0.030$)的患者有效率更低(表3)。

治疗方案方面,与多黏菌素 B 联合($P=0.004$)、呼吸机辅助通气($P<0.001$)和应用 CRRT 治疗($P<0.001$)患者的有效率亦存在显著差异(表4)。

表3 726例应用替加环素患者按临床特征分组的疗效比较($n=726$)

Table 3 Comparison of efficacy of patients treated with tigecycline grouped by clinical characteristics($n=726$)

常见慢性病或其他临床特征	阳性组 [#]			阴性组 [#]			χ^2	P
	总人数	有效人数	有效率/%	总人数	有效人数	有效率/%		
高血压	179	106	59.22	547	371	67.82	4.433	0.035
糖尿病	110	62	56.36	616	415	67.37	5.018	0.025
慢性阻塞性肺疾病	18	10	55.56	708	467	65.96	0.843	0.358
心功能不全	71	37	52.11	655	440	67.18	6.450	0.011
慢性肝脏疾病	117	69	58.97	609	408	67.00	2.802	0.094
慢性肾脏疾病	82	48	58.54	644	429	66.61	2.107	0.147
恶性肿瘤								
实体肿瘤	93	43	46.24	633	434	68.56	17.936	<0.001
血液系统肿瘤	274	213	77.74	452	264	58.41	28.286	<0.001
入住 ICU	346	199	57.51	380	278	73.16	19.667	<0.001
发生感染性休克	158	60	37.97	568	417	73.42	68.902	<0.001
主要感染类型								
呼吸系统感染	475	294	61.89	251	183	72.91	8.840	0.003
cIAI	197	126	63.96	529	351	66.35	0.365	0.546
血流感染	95	61	64.21	631	416	65.93	0.108	0.743
cSSTIs	63	39	61.90	663	438	66.06	0.442	0.506
化疗后粒细胞缺乏伴发热性感染	61	54	88.52	665	423	63.61	15.393	0.001
主要病原微生物								
不动杆菌	267	162	60.67	459	315	68.63	4.739	0.030
肺炎克雷伯菌	97	58	59.79	629	419	66.61	1.735	0.188
大肠埃希菌	52	34	65.38	674	443	65.73	0.003	0.960

*阳性组指患有相应慢性病或存在相应临床特征的患者,阴性组指不患有相应慢性病或不具有相应临床特征的患者,阴性组为参照组。

表4 726例应用替加环素患者按治疗方案分组的疗效比较($n=726$)

Table 4 Comparison of efficacy of tigecycline treatment in patients grouped by treatment regimen($n=726$)

治疗方案	患者人数	有效人数	有效率/%	χ^2	P
替加环素首次给药剂量/mg				2.080	0.556
<50	17	9	52.94		
50	124	86	69.35		
100	507	330	65.09		
200	78	52	66.67		
替加环素维持剂量/mg				5.660	0.226
<50	16	8	50.00		
50	375	247	34.13		
100	279	185	33.69		
50 升至 100	41	24	41.46		
100 降至 50	15	13	13.33		
联合用药					
头孢哌酮舒巴坦				0.696	0.404
是		304	205	67.430	
否		422	272	64.450	

续表

治疗方案	患者人数	有效人数	有效率/%	χ^2	<i>P</i>
美罗培南				0.143	0.706
是	234	156	66.67		
否	492	321	65.24		
亚胺培南西司他丁				0.801	0.371
是	91	56	61.54		
否	635	421	66.30		
哌拉西林他唑巴坦				3.550	0.06
是	62	34	54.84		
否	664	443	66.72		
多黏菌素 B				8.210	0.004
是	49	23	46.94		
否	677	454	67.06		
呼吸机辅助通气				40.375	<0.001
是	273	140	51.28		
否	453	337	74.39		
应用 CRRT 治疗				40.742	<0.001
是	110	43	39.09		
否	616	434	70.45		

2.2.2 呼吸系统感染患者单因素分析

替加环素治疗呼吸系统感染的有效率为 61.89%。对替加环素治疗呼吸系统感染疗效进行单因素分析,治疗有效者年龄明显低于治疗无效者 [55.0 (39.0, 69.0) vs. 61.0 (45.0, 71.0), $P=0.027$]、而用药疗程明显高于治疗无效者 [11.0 (8.0, 14.3) vs. 9.0 (5.0, 12.0), $P<0.001$];患有实

体肿瘤($P=0.007$)、血液系统肿瘤($P=0.001$)、感染性休克($P<0.001$)以及入住 ICU($P=0.004$)患者的有效率与不患有相应慢性病或不具有相应临床特征的患者之间存在统计学差异(表 5);治疗方案方面,与头孢哌酮舒巴坦联合($P=0.030$)、呼吸机辅助通气($P<0.001$)和应用 CRRT 治疗($P<0.001$)患者有效率亦存在显著差异(表 6)。

表 5 475 例应用替加环素治疗呼吸系统感染患者按临床特征分组的疗效比较($n=475$)Table 5 Comparison of therapeutic effect of tigecycline in patients with respiratory system infection grouped by clinical characteristics($n=475$)

常见慢性病或其他临床特征	阳性组 [#]			阴性组 [#]			χ^2	<i>P</i>
	总人数	有效人数	有效率/%	总人数	有效人数	有效率/%		
高血压	134	75	55.97	341	219	64.22	2.778	0.096
糖尿病	70	36	51.43	405	258	63.70	3.813	0.051
慢性阻塞性肺疾病	18	10	55.56	457	284	62.14	0.319	0.572
心功能不全	62	32	51.61	413	262	63.44	3.196	0.074
慢性肝脏疾病	66	34	51.52	409	260	63.57	3.501	0.061
慢性肾脏疾病	57	33	57.89	418	261	62.44	0.439	0.507
恶性肿瘤								
实体肿瘤	57	26	45.61	418	268	64.11	7.280	0.007
血液系统肿瘤	152	110	72.37	323	184	56.97	10.397	0.001
入住 ICU	270	152	56.30	205	142	69.27	8.314	0.004
发生感染性休克	101	36	35.64	374	258	68.98	37.480	<0.001
主要病原微生物								
不动杆菌	232	144	62.07	243	150	61.73	0.006	0.939
肺炎克雷伯菌	74	42	56.76	401	252	62.84	0.981	0.322
大肠埃希菌	31	20	64.52	444	274	61.71	0.097	0.756

[#]阳性组指患有相应慢性病或存在相应临床特征的患者,阴性组指不患有相应慢性病或不具有相应临床特征的患者,阴性组为参照组。

表6 475例应用替加环素治疗呼吸系统感染患者按治疗方案分组的疗效比较($n=475$)Table 6 Comparison of therapeutic effect of tigecycline in patients with respiratory system infection grouped by treatment plan($n=475$)

治疗方案	患者人数	有效人数	有效率/%	χ^2	P
替加环素首次给药剂量/mg				1.937	0.586
<50	14	7	50.00		
50	77	51	66.23		
100	310	188	60.65		
200	74	48	64.86		
替加环素维持剂量/mg				4.452	0.348
<50	14	7	50.00		
50	225	141	62.67		
100	197	123	62.44		
50升至100	28	14	50.00		
100降至50	11	9	81.82		
联合用药					
头孢哌酮舒巴坦				4.710	0.030
是	219	147	67.12		
否	256	147	57.42		
美罗培南				1.355	0.244
是	135	78	57.78		
否	340	216	63.53		
亚胺培南西司他丁				2.078	0.149
是	53	28	52.83		
否	422	266	63.03		
哌拉西林他唑巴坦				0.956	0.328
是	47	26	55.32		
否	428	268	62.62		
多黏菌素 B				2.704	0.100
是	33	16	48.48		
否	442	278	62.90		
呼吸机辅助通气				19.116	<0.001
是	228	118	51.75		
否	247	176	71.26		
应用 CRRT 治疗				29.401	<0.001
是	76	26	34.21		
否	399	268	67.17		

2.3 替加环素临床疗效的多因素 Logistic 回归分析

2.3.1 全部患者多因素 Logistic 回归分析

对于单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:入住 ICU($OR = 0.518$, $95\% CI: 0.309 \sim 0.870$, $P = 0.013$)、长用药疗程($OR = 0.952$, $95\% CI: 0.919 \sim 0.985$, $P = 0.005$)是替加环素治疗的保护因素;而恶性实体肿瘤($OR = 1.931$, $95\% CI: 1.161 \sim 3.214$, $P = 0.011$)、呼吸系统感染($OR = 1.704$, $95\% CI: 1.096 \sim 2.649$, $P = 0.018$)、感染性休克($OR = 2.784$, $95\% CI: 1.766 \sim 4.389$, $P < 0.001$)、呼吸机辅助通气($OR = 1.809$,

$95\% CI: 1.143 \sim 2.862$, $P = 0.011$)和用药期间应用 CRRT 治疗($OR = 1.886$, $95\% CI: 1.136 \sim 3.129$, $P = 0.014$)是替加环素治疗无效的危险因素(表7)。

2.3.2 呼吸系统感染患者多因素 Logistic 回归分析

对于单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:感染性休克($OR = 2.471$, $95\% CI: 1.438 \sim 4.247$, $P = 0.001$)、呼吸机辅助通气($OR = 1.879$, $95\% CI: 1.081 \sim 3.266$, $P = 0.025$)和用药期间应用 CRRT 治疗($OR = 2.738$, $95\% CI: 1.493 \sim 5.019$, $P = 0.001$)是替加环素治疗呼吸系统感染无效的危险因素,长用药疗程($OR = 0.923$, $95\% CI: 0.884 \sim 0.964$, $P < 0.001$)是其治疗呼

吸系统感染的保护因素(表7)。

表7 替加环素治疗无效的多因素 logistic 回归分析
Table 7 Multivariate Logistic regression analysis of tigecycline treatment ineffectiveness

因素	全部患者(n=726)			呼吸系统感染患者(n=475)		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.001	0.991~1.011	0.889	1.002	0.992~1.012	0.698
入住ICU	0.518	0.309~0.870	0.013	0.574	0.300~1.100	0.094
高血压	1.038	0.674~1.598	0.865	—	—	—
糖尿病	1.332	0.806~2.199	0.263	—	—	—
心功能不全	1.507	0.867~2.624	0.147	—	—	—
实体肿瘤	1.931	1.161~3.214	0.011	1.580	0.839~2.978	0.157
血液系统肿瘤	0.636	0.369~1.096	0.103	0.692	0.361~1.327	0.267
呼吸系统感染	1.704	1.096~2.649	0.018	—	—	—
化疗后粒细胞缺乏伴发热性感染	0.699	0.279~1.748	0.443	—	—	—
感染性休克	2.784	1.766~4.389	<0.001	2.471	1.438~4.247	0.001
检出不动杆菌	0.813	0.524~1.262	0.356	—	—	—
长用药疗程	0.952	0.919~0.985	0.005	0.923	0.884~0.964	<0.001
联合多黏菌素B	1.832	0.939~3.575	0.076	—	—	—
联合头孢哌酮舒巴坦	—	—	—	0.701	0.462~1.064	0.096
呼吸机辅助通气	1.809	1.143~2.862	0.011	1.879	1.081~3.266	0.025
应用CRRT治疗	1.886	1.136~3.129	0.014	2.738	1.493~5.019	0.001

2.4 不良事件

该研究病例中,34例(4.68%)患者在用药期间出现与替加环素相关的药品不良事件。16例发生胃肠道不良反应,表现为恶心、呕吐、腹胀、腹泻;4例患者出现皮疹,症状较轻;10例患者出现转氨酶(丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶)升高,8例出现凝血指标的异常(凝血酶原时间或活化部分凝血酶时间延长),3例出现胆红素升高,3例出现脂肪酶和淀粉酶显著升高。其中1例因严重腹泻而停药,其他患者经对症治疗后症状均缓解。

3 讨论

替加环素作为抑菌剂,被批准用于敏感菌所致cSSTIs、cIAI、CAP的治疗。而临床实践中该药多用于CRAB、CRKP、碳青霉烯耐药大肠埃希菌等多重耐药革兰阴性杆菌引起的医院获得性肺炎、cSSTIs、血流感染或cIAI^[10-14]。Eckmann等^[15]研究发现替加环素对敏感菌所致的坏死性皮肤和软组织感染疗效显著,有效率达90.2%。Solomkin等^[16]的研究结果显示替加环素对cIAI的有效率为70.3%。本研究发现目前临床实践中替加环素主要应用于危重症及血液系统疾病的患者,总有效率65.70%,低于既往研究。究其原因,可能与本研究中患者病情重,伴有多种基础疾病,CRAB、CRKP等MDRO检出率

高,各种侵入性操作较多等多种综合因素有关。进一步分析发现经验性用药有效率较高,而针对肺炎克雷伯菌、不动杆菌等革兰阴性菌治疗的有效率降低,这可能由于经验性用药可以覆盖更多敏感菌,而检出的革兰阴性菌耐药性较高。

本研究对替加环素治疗效果进行多因素分析,发现呼吸系统感染、恶性实体肿瘤、感染性休克、呼吸机辅助通气和应用CRRT治疗是替加环素治疗无效的独立危险因素。而替加环素抗感染的疗效及其影响因素与有关文献观点不一致。例如,贾雪冬等^[17]对替加环素治疗CRKP的疗效和影响因素进行分析,发现患者高龄和使用呼吸机辅助通气是影响替加环素疗效的危险因素。而Liou等^[18]对17例继发性不动杆菌菌血症患者的感染相关指标进行分析,认为替加环素的疗效取决于疾病的严重程度和细菌种类。Liang等^[19]对CRAB肺炎危重患者的治疗策略及疗效的回顾性研究发现含替加环素治疗方案与较高ICU死亡率和治疗无效相关。

鉴于替加环素对MDRO的良好抗菌活性^[20],目前临床上替加环素常用于治疗MDRO引起的呼吸系统感染。《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》建议CRAB、耐碳青霉烯类肠杆菌及具有广泛耐药革兰阴性菌感染风险的患者联合使用替加环素^[21]。尽管如此,本研究发现替加环素治疗呼吸系统感染的有效率仅为61.89%,

低于总有效率;且呼吸系统感染是替加环素治疗无效的独立危险因素,这可能与 MDRO 较高的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)及替加环素在肺泡上皮衬液分布不足有关^[22-23]。进一步对使用替加环素治疗呼吸系统感染的病例进行多因素分析,发现呼吸机辅助通气、感染性休克、治疗期间行 CRRT 治疗是替加环素治疗呼吸系统感染无效的危险因素,长用药疗程是保护因素。因此,呼吸系统感染治疗中需慎重考虑替加环素的应用,尤其在合并其他危险因素的患者中。

近年来,随着抗肿瘤治疗领域的发展,恶性实体肿瘤患者常需进行手术切除、放化疗、介入、靶向和(或)免疫治疗等抗肿瘤治疗,此类患者生存期明显延长的同时也会面临治疗过程中侵入性操作增多^[24-25];长期处于医疗环境中使得 MDRO 感染风险增加,并可能伴有免疫失衡等情况,这些因素都可能造成抗感染治疗难度大,替加环素治疗无效风险高。Cai 等^[26]发现使用替加环素治疗腹部肿瘤术后腹腔感染的患者死亡率高达 6.19%。此外,感染性休克过程中,毛细血管渗漏性增加和炎症因子大量释放诱发分布性休克及低蛋白血症,而组织缺血缺氧导致再灌注障碍^[27],从而造成替加环素的血液和组织药物浓度降低,使得感染性休克成为替加环素治疗无效的危险因素。

呼吸机辅助通气、CRRT 是合并呼吸、肾脏功能衰竭的危重患者的有效治疗手段,也是临床常见的侵入性操作。人体呼吸道直接与外界相通,本身易遭受有害物质的侵袭,加之侵入性操作在一定程度上会破坏患者自身的防御屏障,同时细菌易在导管等表面长期附着并繁殖^[28],从而导致 MDRO 感染的风险增加,病原体 MIC 增高,替加环素治疗难度增大。替加环素经肝肾双通道排泄(59%经肝脏排泄,33%经尿液排泄),且表观分布容积大(7~9 L/kg),多数研究认为 CRRT 对替加环素体内代谢过程影响较小^[29-30]。然而,本研究发现临床实践中 CRRT 仍然会影响替加环素的疗效,其具体作用机制有待进一步研究。

本研究多因素分析显示入住 ICU 和长用药疗程是替加环素治疗感染性疾病的保护因素。通常认为入住 ICU 的患者病情危重,部分患者免疫功能低下,易合并多器官功能障碍,并发多种混合感染,不利于抗感染治疗效果,但是 ICU 内监护治疗措施更完善,治疗的综合化和精细化利于感染的控制。此外,本研究支持充足的用药疗程对替加环素治疗的重要性,这与既往研究替加环素治疗危重患者

MDRO 感染疗效结果一致^[31]。

Qureshi 等^[32]发现替加环素单药治疗 CRKP 感染的疗效差,而以替加环素为基础的联合用药可以起到协同作用和抑制耐药的效果。一项荟萃分析^[33]显示,替加环素联合碳青霉烯类、利福平、多黏菌素或阿米卡星可以提高对 MDRO 的杀菌率。另一项国内的系统评价研究认为,替加环素联合用药方案比单药方案更优^[34]。本研究中 91.18% 患者采用联合用药方案,且以两药联合为主,但多因素 Logistics 回归分析并未发现更有利的抗菌药物联合方案。

目前,替加环素说明书推荐用量为负荷剂量 100 mg,随后,每 12 小时 50 mg。de Pascale 等^[5]研究发现由于存在 MDRO,高剂量替加环素治疗 VAP 比常规剂量具有更好的预后。Zha 等^[35]认为使用高剂量替加环素可获得更好的临床结果。《2022 年版 IDSA 指南:产 AmpC-内酰胺酶肠杆菌、CRAB 和嗜麦芽窄食假单胞菌感染的治疗》^[36]中推荐剂量为负荷剂量 200 mg,然后,每 12 小时 100 mg。相关共识支持高剂量用于替加环素敏感病原菌引起的呼吸系统感染^[37]。然而 Chen 等^[38]研究表明,使用高剂量方案时,替加环素与对照药物之间的死亡率差异不再显著。本研究中替加环素高剂量方案在呼吸系统感染中的占比更高,但并未发现其明显影响药物疗效。

本研究存在如下局限性:①数据来源于单中心回顾性研究,无法进行随机化分组,可能造成基线及结果偏倚,未来还需要多中心前瞻性研究进一步验证;②收集的指标不够全面,例如血清白蛋白水平未作为影响因素考虑。

综上所述,本研究通过回顾性分析发现,该医院替加环素主要用于治疗危重症及血液系统疾病患者的感染性疾病,该类患者基础疾病多、病情危重、耐药菌检出率高,替加环素抗感染治疗难度大。呼吸系统感染、恶性实体肿瘤、感染性休克和应用 CRRT 治疗是替加环素治疗无效的危险因素,而入住 ICU 和长用药疗程是替加环素治疗的保护因素。伴有此类危险因素的患者治疗中需慎重考虑替加环素的应用,并在治疗过程中加强治疗监护。

参考文献:

- [1] Leng B, Yan GQ, Wang CC, et al. Dose optimisation based on pharmacokinetic/pharmacodynamic target of tigecycline [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 25: 315-322. doi:10.1016/j.jgar.2021.04.006.

- [2] 刘心伟,李登州,胡玥,等. 2020—2022年河南省某医院高毒力耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学特征研究[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(8): 1222-1230.
LIU Xinwei, LI Dengzhou, HU Yue, et al. Molecular epidemiological characterization of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Henan Province from 2020 to 2022 [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2023, 57(8): 1222-1230.
- [3] 隋东江,张晓艳,黄燕,等. 多重耐药鲍曼不动杆菌肺部老年感染患者危险因素分析及替加环素治疗效果分析[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(4): 280-283.
SUI Dongjiang, ZHANG Xiaoyan, HUANG Yan, et al. Analysis of risk factors and therapeutic effect of tigecycline in elderly patients with pulmonary infection caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2022, 24(4): 280-283.
- [4] Mei HK, Yang TL, Wang J, et al. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(12): 3423-3431.
- [5] de Pascale G, Montini L, Pennisi MA, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria[J]. Crit Care, 2014, 18(3): R90. doi:10.1186/cc13858.
- [6] FDA. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections[EB/OL]. (2010-09-01) [2024-02-01]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-increased-risk-death-tygacil-tigecycline-compared-other-antibiotics>.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则附件: 抗菌药物立项原则建议[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 857-858.
- [9] 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则[EB/OL]. 国家药监局通告[2018]第131号. (2018-12-19) [2024-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/2018221172901438.html>.
- [10] Yahav D, Lador A, Paul M, et al. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(9): 1963-1971.
- [11] 王凯歌,谭芬,彭红,等. 替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的临床疗效及不良反应[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(2): 97-101.
WANG Kaige, TAN Fen, PENG Hong, et al. Clinical efficacy and adverse reactions of tigecycline in treatment of healthcare-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2016, 15(2): 97-101.
- [12] Hasan MJ, Nizhu LN, Rabbani R. Bloodstream infection with pandrug-resistant *Alcaligenes faecalis* treated with double-dose of tigecycline [J]. IDCases, 2019, 18: e00600. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00600.
- [13] 肖婷婷,肖永红. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染治疗策略研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 1-5.
XIAO Tingting, XIAO Yonghong. Treatment strategies for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections [J]. Herald of Medicine, 2018, 37(1): 1-5.
- [14] Ni WT, Yang DQ, Guan J, et al. In vitro and in vivo synergistic effects of tigecycline combined with aminoglycosides on carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(8): 2097-2105.
- [15] Eckmann C, Heizmann W, Bodmann KF, et al. Tigecycline in the treatment of patients with necrotizing skin and soft tissue infections due to multiresistant bacteria [J]. Surg Infect, 2015, 16(5): 618-625.
- [16] Solomkin J, Mullins CD, Quintana A, et al. Evaluation of tigecycline efficacy and post-discharge outcomes in a clinical practice population with complicated intra-abdominal infection: a propensity score-matched analysis [J]. Surg Infect (Larchmt), 2016, 17(4): 402-411.
- [17] 贾雪冬,王松,王晓娟,等. 替加环素治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺炎(CRKP)的疗效和影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1865-1868.
JIA Xuedong, WANG Song, WANG Xiaojuan, et al. Efficacy and influencing factors of tigecycline in treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* (CRKP) infection[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(18): 1865-1868.
- [18] Liou BH, Lee YT, Kuo SC, et al. Efficacy of tigecycline for secondary *Acinetobacter* bacteremia and factors associated with treatment failure[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6): 3637-3640.
- [19] Liang CA, Lin YC, Lu PL, et al. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(8): 908.
- [20] Seifert H, Blondeau J, Lucaßen K, et al. Global update on the in vitro activity of tigecycline and comparators against isolates of *Acinetobacter baumannii* and rates of resistant phenotypes (2016-2018) [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 31: 82-89. doi: 10.1016/j.jgar.2022.08.002.

- [21] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [22] Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Nikolopoulou A, et al. Impact of tigecycline's MIC in the outcome of critically ill patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia treated with tigecycline monotherapy-validation of 2019's EUCAST proposed breakpoint changes[J]. Antibiotics, 2020, 9(11): 828.
- [23] Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 25(6): 523-529.
- [24] Pedicini M, Barrenäs F, Clancy T, et al. Combining network modeling and gene expression microarray analysis to explore the dynamics of Th1 and Th2 cell regulation[J]. PLoS Comput Biol, 2010, 6(12): e1001032. doi:10.1371/journal.pcbi.1001032.
- [25] 李慧敏, 王昆, 郝梦迪, 等. 老年恶性肿瘤患者医院感染的危险因素分析[J]. 医学信息, 2023, 36(4): 175-178.
LI Huimin, WANG Kun, HAO Mengdi, et al. Analysis of risk factors for nosocomial infection in elderly patients with malignant tumor[J]. Journal of Medical Information, 2023, 36(4): 175-178.
- [26] Cai XF, Yan HX, Zhang WJ, et al. Intra-abdominal infection after tumor surgery: tigecycline combined with β -lactam antibiotics versus tigecycline alone[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 682.
- [27] 柴艳芬, 刘艳存, 高玉雷. 脓毒性休克的液体复苏策略[J]. 实用休克杂志(中英文), 2020, 4(4): 193-196, 202.
CHAI Yanfen, LIU Yancun, GAO Yulei. Fluid resuscitation strategy for septic shock[J]. Journal of Practical Shock, 2020, 4(4): 193-196, 202.
- [28] 谭瑞娟, 王立丹, 贺平, 等. 重症胸部创伤术后机械通气患者肺部多重耐药菌感染病原菌分布及危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(8): 840-843.
TAN Ruijuan, WANG Lidan, HE Ping, et al. Analysis of pathogenic bacteria distribution and influencing factors of pulmonary multidrug-resistant bacterial infection of mechanically ventilated patients after severe chest trauma[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(8): 840-843.
- [29] Li L, Li X, Xia YZ, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 786. doi:10.3389/fphar.2020.00786.
- [30] Broecker A, Wicha SG, Dorn C, et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 341.
- [31] 李杨. 替加环素治疗危重患者多重耐药菌感染的疗效研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [32] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4): 2108-2113.
- [33] Li J, Yang XH, Chen LD, et al. *In vitro* activity of various antibiotics in combination with tigecycline against *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis[J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(8): 982-993.
- [34] 钟雪, 冯婉玉. 替加环素单药与联合方案治疗多重耐药菌感染疗效对比的系统评价[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(2): 127-134.
ZHONG Xue, FENG Wanyu. A systematic review on tigecycline-based combination treatment versus monotherapy for multidrug resistant infectious diseases[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2018, 43(2): 127-134.
- [35] Zha L, Pan LL, Guo J, et al. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2020, 37(3): 1049-1064.
- [36] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(12): 2089-2114.
- [37] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(30): 2281-2296.
Editing Group for Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice[J]. Natl Med J China, 2023, 103(30): 2281-2296.
- [38] Chen ZH, Shi XY. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens[J]. Medicine, 2018, 97(38): e12467. doi:10.1097/MD.00000000000012467.