

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)17-0118-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.17.024



依拉环素治疗复杂性腹腔感染有效性和安全性 Meta 分析*

吕 珊, 高 倩, 何菊英, 枉 前, 岑 菁[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

摘要:目的 评价依拉环素治疗复杂性腹腔感染(cIAI)的有效性和安全性。方法 采用计算机检索中国知网、维普、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 数据库中使用依拉环素(试验组)与碳青霉烯类抗菌药物(厄他培南、美罗培南, 对照组)治疗成人 cIAI 的随机对照试验(RCT)中英文文献, 检索时限为各数据库自建库起至 2024 年 6 月, 使用 Cochrane 5.1.0 版评价手册评价纳入 RCT 的质量, 使用 Jadad 量表评价纳入文献的质量, 使用 RevMan 5.3 软件对治疗的有效性和安全性进行 Meta 分析。结果 纳入 4 篇文献(中文文献 1 篇, 英文文献 3 篇), 包含 5 项研究, Jadad 量表评分均为 5 分。试验组在改良意向治疗(MITT)、微生物学改良意向治疗(micro-MITT)、临床可评价和微生物可评价人群的结束治疗、疗效判断(TOC)和晚期随访访视时的临床治愈率与对照组均相当($P > 0.05$)。试验组在 TOC 访视时的 micro-MITT 人群中对革兰阴性菌(含肠杆菌科细菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和非肠杆菌科细菌)、革兰阳性菌(含链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌)及厌氧菌(含脆弱拟杆菌和多形拟杆菌)的清除率与对照组均相当($P > 0.05$), 对卵形拟杆菌的清除率显著低于对照组 [$OR = 0.17, 95\%CI(0.04, 0.72), P = 0.02$]。试验组患者药物相关不良事件发生率 [$OR = 1.63, 95\%CI(1.23, 2.15), P = 0.00020$], 胃肠道反应发生率 [$OR = 2.80, 95\%CI(1.83, 4.29), P < 0.00001$], 恶心发生率 [$OR = 8.07, 95\%CI(3.32, 19.63), P < 0.00001$] 均显著高于对照组; 两组患者严重不良事件发生率、全因死亡率和呕吐发生率均相当($P > 0.05$)。结论 依拉环素治疗成人 cIAI 患者的临床疗效和微生物清除率(除卵形拟杆菌)与碳青霉烯类抗菌药物相当, 但药物相关不良事件尤其是恶心的发生率更高。

关键词: 依拉环素; 碳青霉烯类; 复杂性腹腔感染; Meta 分析; 随机对照试验; 有效性; 安全性

Efficacy and Safety of Eravacycline in the Treatment of Complicated Intra - Abdominal Infections: A Meta - Analysis

LYU Shan, GAO Qian, HE Juying, WANG Qian, CEN Jing

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of eravacycline in the treatment of complicated intra - abdominal infection (cIAI). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) in both Chinese and English for eravacycline (the experimental group) and carbapenems (ertapenem sodium, meropenem, the control group) in the treatment of adult cIAI in the CNKI, VIP, PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov databases were searched from the inception of each database to June 2024. The Cochrane Handbook (version 5.1.0) was used to evaluate the quality of the included RCTs, and the Jadad scale was used to evaluate the quality of the included studies. RevMan 5.3 software was used for Meta - analysis of efficacy and safety. **Results** Four articles (one in Chinese and three in English) were included, including five studies. The Jadad scale score of four articles was five points. The clinical cure rates at the end - of - treatment visit, test - of - cure (TOC) visit, and late follow - up visit in the population of modified intent - to - treat (MITT), microbiological modified intent - to - treat (micro - MITT), clinically evaluable (CE), and microbiologically evaluable (ME) in the experimental group were comparable to those in the control group ($P > 0.05$). The clearance rates of Gram - negative bacteria (including *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and non - *Enterobacteriaceae*), Gram - positive bacteria (including *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*), and anaerobic bacteria (including *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*) in the micro - MITT population in the experimental group were comparable to those in the control group during the TOC visit ($P > 0.05$), and the clearance rate of *Bacteroides ovatus* in the experimental group was significantly lower than that in the control group [$OR = 0.17, 95\%CI(0.04, 0.72), P = 0.02$]. The incidence of drug - related adverse events [$OR = 1.63, 95\%CI(1.23, 2.15), P = 0.0002$], gastrointestinal reactions [$OR = 2.80, 95\%CI(1.83, 4.29), P < 0.00001$] and nausea [$OR = 8.07, 95\%CI(3.32, 19.63), P < 0.00001$] in the experimental group were significantly higher than those in the control group. The incidence of serious adverse events, all - cause mortality, and vomiting were comparable between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy and microbial clearance rate (except for *Bacteroides ovatus*) of eravacycline in the treatment of adult patients with cIAI are comparable to those of carbapenems, but the incidence of drug - related adverse events (especially nausea) of eravacycline is higher.

Key words: eravacycline; carbapenems; complicated intra - abdominal infections; Meta - analysis; randomized controlled trials; efficacy; safety

*基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者: 吕珊, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学和循证药学, (电子信箱)361412637@qq.com。

[△]通信作者: 岑菁, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为抗感染临床药学与循证药学, (电子信箱)cj@tmmu.edu.cn。

复杂性腹腔感染(cIAI)由腹腔内空腔脏器感染灶穿透入腹膜腔引起,伴腹膜炎或腹腔内脓肿,进展迅速且病情较重,常引发其他器官坏死等严重并发症,在重症监护病房(ICU)患者中死亡率为21.24%~29.10%^[1-2]。cIAI常由多种病原菌混合感染所致,最常见的为革兰阴性菌。近年来,多重耐药菌-革兰阴性菌的检出率逐渐升高。cIAI除适当的手术治疗外,还需进行及时、有效的抗感染治疗,不合理的经验或目标抗感染治疗是导致治疗失败率和死亡率升高的重要原因^[3]。碳青霉烯类抗菌药物是治疗多重耐药菌-革兰阴性菌所致cIAI的首选药物。依拉环素是首个全合成的含氟四环素类抗菌药物,于2023年被国家药品监督管理局(NMPA)批准用于治疗cIAI。依拉环素能特异性与细菌核糖体30s亚基结合,阻止氨基酰tRNA与A位点联结,从而抑制肽链延长,进而抑制细菌蛋白质合成^[4]。体外研究表明,依拉环素对革兰阴性菌(耐第3代头孢菌素肠杆菌、耐碳青霉烯肠杆菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌等)、革兰阳性菌(耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌等)、厌氧菌、非典型病原体等多种细菌均有良好的抗菌活性^[5]。依拉环素为单药治疗cIAI的新选择。但目前仅有2项^[6-7]关于依拉环素治疗cIAI的系统评价(均纳入相同的3篇文献),且均未纳入微生物清除率、具体消化道不良反应指标等。故本研究中系统分析了依拉环素与碳青霉烯类抗菌药物对比治疗cIAI的有效性和安全性,以提供相应循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

以“依拉环素”为中文检索词,以“eravacycline”“carbapenems”“meropenem”“ertapenem”“intra-abdominal infections”“randomized controlled trials”为英文检索词,采用计算机检索中国知网、维普、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov数据库中收录的中英文文献。检索时限为各数据库自建库起至2024年6月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为随机对照试验(RCT);研究对象符合2010年美国感染病协会(IDSA)联合美国外科感染学会(SIS)制订的cIAI诊断标准;年龄>18岁;试验组接受依拉环素治疗,对照组接受碳青霉烯类抗菌药物治疗,且两组基础治疗用药一致;结局指标包括有效性指标[①临床治愈率,包括改良意向治疗(MITT)人群(接受任何剂量研究药物的随机受试者),微生物学改良意向治疗(micro-MITT)人群(MITT人群中至少有1种基线细菌病原体的患者),临床可评价(CE)人群(接

受足够剂量,即至少治疗3d,给药剂量至少为计划的80%受试药物,研究期间未使用其他抗菌药物,给药后10~31d进行临床治愈率评估的患者),微生物可评价(ME)人群(为CE人群的子群,指至少检出1种对受试药物敏感且出现微生物学应答基础分离株的临床可评估患者)分别在治疗结束(EOT)、疗效判断(TOC)和晚期随访(FU)时的临床治愈率;②微生物清除率,包括micro-MITT人群在TOC访视时的微生物清除率]和安全性指标[③药物不良事件发生率,分析在MITT人群中的安全性]。

排除标准:重复发表;基础研究、动物实验、综述等非临床研究及个案;文献数据有误或不完整。

1.3 数据提取与文献质量评价

提取文献的第一作者姓名、发表时间、试验设计类型、分组及样本量、给药方案、患者年龄、访视时间(EOT, TOC, FU)、疗程和结局指标。参考Cochrane 5.1.0版评价手册评价纳入RCT的质量^[8],评价结果分别以低偏倚风险、偏倚风险未知、高偏倚风险表示;同时,采用改良Jadad量表,从随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、退出与失访这4个方面逐篇进行文献质量评价^[9],1~3分为低质量文献,4~7分为高质量文献。由2名研究人员独立筛选及评价主题,做出最终决定,并交叉核对。若有分歧,则讨论解决或由第3名研究人员判定。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI)表示。通过Q检验和I²检验进行异质性检验,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,则采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入文献基本特征

初步检索获得文献723篇,最终纳入4篇^[10-13],包括中文文献1篇,英文文献3篇,共5项研究。文献筛选流程见图1。纳入文献基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

4篇文献均为高质量文献,Jadad量表评分均为5分;均为随机、双盲、多中心研究(包括3项多国多中心研究),均描述了撤出或退出的数目和理由,且每篇文献中所有评价指标均为低偏倚风险。纳入文献的偏倚风险分析见图2和图3。

2.3 Meta分析

临床治愈率:1)MITT人群。共纳入5项研究^[10-13],各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析。其中4项研究^[10-11,13]结果显

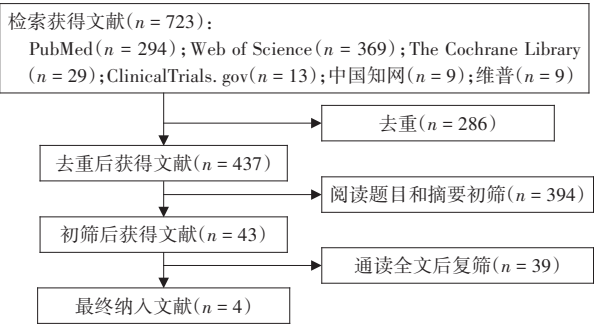


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

表1 纳入文献基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及 发表年份	试验设计类型	样本量(试验组/ 对照组,例)	给药方案		年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		疗程 (d)	访视时间			结局 指标
			试验组	对照组	试验组	对照组		EOT(h)	TOC(d)	FU(d)	
吕晓菊 ^[10] 2024	随机、双盲、多中心	72/73	依拉环素 1 mg/kg, 每 12 h 1 次	厄他培南钠 1 g, 每天 1 次	44.8 ± 14.9	44.7 ± 15.2	5~14	24	25~31	38~50	①②③
SOLOMKIN ^[11] 2019	随机、双盲、多中心	250/250	依拉环素 1 mg/kg, 每 12 h 1 次	美罗培南 1 g, 每 8 h 1 次	50.3 ± 17.7	52.3 ± 18.3	4~14	24	25~31	37~51	①②③
SOLOMKIN ^[12] 2017	随机、双盲、多中心	270/271	依拉环素 1 mg/kg, 每 12 h 1 次	厄他培南钠 1 g, 每天 1 次	54.9 ± 17.1	55.4 ± 16.2	4~14		25~31		①②③
SOLOMKIN ^[13] 2014	随机、双盲、多中心	56/30	依拉环素 1.5 mg/kg, 每 12 h 1 次	厄他培南钠 1 g, 每天 1 次	43.6 ± 18.4	41.8 ± 17.6	4~14	24	10~14	28~42	①③
		57/30	依拉环素 1.0 mg/kg, 每 12 h 1 次	厄他培南钠 1 g, 每天 1 次	42.1 ± 17.2	41.8 ± 17.6	4~14	24	10~14	28~42	①③

注: EOT 指治疗结束, TOC 指疗效判断, FU 指晚期随访。表 2 同。

Note: EOT refers to end - of - treatment, TOC refers to test - of - cure, FU refers to late follow - up (for Tab. 1 - 2).

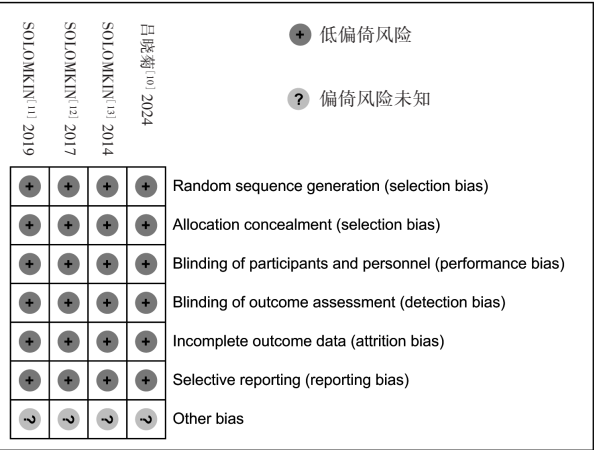


图2 纳入文献的偏倚风险分析

Fig. 2 Bias risk of included studies

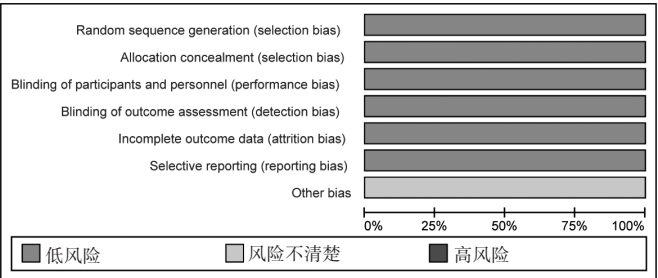


图3 纳入文献的偏倚风险项目所占比例

Fig. 3 Proportion of bias risk items of included studies

$I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。其中 4 项研究^[10-11,13]结果显示, 在 EOT 和 FU 访视时, 试验组临床

示, 在 EOT 和 FU 访视时, 试验组临床治愈率与对照组均相当($P > 0.05$); 5 项研究^[10-13]结果显示, 在 TOC 访视时, 试验组临床治愈率与对照组均相当($P > 0.05$)。2) micro - MITT 人群。共纳入 4 项研究^[10-11,13], 各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。其中 3 项研究^[11,13]结果显示, 在 EOT 和 FU 访视时, 试验组临床治愈率与对照组均相当($P > 0.05$); 4 项研究^[11-13]结果显示, 在 TOC 访视时, 试验组临床治愈率与对照组相当($P > 0.05$)。3) CE 人群。共纳入 5 项研究^[10-13], 各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且

治愈率与对照组均相当($P > 0.05$); 5 项研究^[10-13]结果显示, 在 TOC 访视时, 试验组临床治愈率与对照组相当($P > 0.05$)。4) ME 人群。共纳入 5 项研究^[10-13], 各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。其中 4 项研究^[10-11,13]结果显示, 在 EOT 和 FU 访视时, 试验组临床治愈率与对照组均相当($P > 0.05$); 5 项研究^[10-13]结果显示, 在 TOC 访视时, 试验组临床治愈率与对照组相当($P > 0.05$)。详见表 2。

微生物清除率: 1) 革兰阴性菌。共纳入 3 项研究^[10-12], 各研究间均无统计学异质性($P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。其中 3 项研究^[10-12]结果显示, 试验组对革兰阴性菌(含肠杆菌科细菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌)的清除率均与对照组相当($P > 0.05$); 2 项研究^[11-12]结果显示, 试验组对非肠杆菌科细菌的清除率与对照组相当($P > 0.05$)。2) 革兰阳性菌。共纳入 2 项研究^[11-12], 各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。结果显示, 试验组对革兰阳性菌(含链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌)的清除率均与对照组相当($P > 0.05$)。3) 厌氧菌。共纳入 2 项研究^[11-12], 各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。结果显示, 试验组对厌氧菌(含脆弱拟杆菌和多形拟杆菌)的清除率均与对照组相当($P > 0.05$), 对卵形拟杆菌的清除率显著低于对照组 [$OR = 0.17, 95\%CI(0.04, 0.72), P = 0.02$]。详见表 3。

表 2 两组患者在不同人群中临床治愈率的 Meta 分析结果
Tab. 2 Meta - analysis of clinical cure rate in different populations between the two groups

人群	访视时间	例数(治愈例数/总例数)		异质性		OR(95%CI)	Z 值	P 值
		试验组	对照组	P 值	I ² (%)			
MITT	EOT	399/432	361/379	0.17	40	0.60(0.33,1.09)	1.67	0.09
	TOC	615/702	583/647	0.45	0	0.79(0.56,1.11)	1.36	0.18
	FU	366/432	339/380	0.47	0	0.72(0.47,1.10)	1.53	0.13
micro - MITT	EOT	266/287	245/259	0.82	0	0.71(0.35,1.45)	0.94	0.35
	TOC	456/507	433/485	0.83	0	1.10(0.73,1.65)	0.43	0.67
	FU	245/287	229/259	0.83	0	0.82(0.49,1.36)	0.78	0.43
CE	EOT	388/401	358/363	0.60	0	0.46(0.17,1.25)	1.52	0.13
	TOC	584/617	560/589	0.63	0	0.92(0.55,1.53)	0.33	0.74
	FU	359/384	323/346	0.35	9	1.12(0.62,2.02)	0.39	0.70
ME	EOT	305/318	282/287	0.60	0	0.45(0.17,1.22)	1.57	0.12
	TOC	466/499	458/482	0.61	0	0.74(0.43,1.27)	1.10	0.27
	FU	279/305	257/278	0.31	16	1.01(0.55,1.84)	0.02	0.99

注:MITT 为改良意向治疗,micro - MITT 为微生物改良意向治疗,CE 为临床可评价,ME 为微生物改良可评价。

Note: MITT refers to modified intention - to - treat, micro - MITT refers to microbiological modified intent - to - treat, CE refers to clinically evaluable, and ME refers to microbiologically evaluable.

表 3 两组患者在 TOC 访视时 micro - MITT 人群中微生物清除率的 Meta 分析结果

Tab. 3 Meta - analysis of microbial clearance rates in the micro - MITT population at the TOC visit between the two groups

病原体	例数(发生例数/总例数)		异质性		OR(95% CI)	Z 值	P 值
	试验组	对照组	P 值	I ² (%)			
革兰阴性菌	321/368	343/381	0.67	0	0.76(0.48,1.19)	1.19	0.23
肠杆菌科细菌	296/342	317/354	0.58	0	0.75(0.47,1.20)	1.20	0.23
大肠埃希菌	241/276	262/292	0.4	0	0.79(0.47,1.33)	0.88	0.38
肺炎克雷伯菌	41/44	45/53	0.43	0	2.21(0.61,7.98)	1.21	0.23
非肠杆菌科细菌	73/82	60/64	0.31	5	0.54(0.16,1.85)	0.98	0.33
革兰阳性菌	209/239	203/227	0.68	0	0.81(0.46,1.44)	0.71	0.48
链球菌	110/125	100/114	0.23	30	1.02(0.47,2.22)	0.04	0.96
粪肠球菌	45/54	47/54	0.56	0	0.67(0.22,2.02)	0.70	0.48
屎肠球菌	38/45	48/53	0.55	0	0.48(0.13,1.73)	1.13	0.26
厌氧菌	187/216	198/218	0.86	0	0.65(0.35,1.19)	1.40	0.16
脆弱拟杆菌	72/84	73/80	0.49	0	0.58(0.22,1.54)	1.10	0.27
卵形拟杆菌	32/43	43/45	0.37	0	0.17(0.04,0.72)	2.40	0.02
多形拟杆菌	50/56	47/53	0.74	0	1.10(0.33,3.65)	0.15	0.88

不良事件发生率:共纳入 5 项研究^[10-13],各研究间均无统计学异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型分析。5 项研究^[10-13]结果显示,试验组药物相关不良事件发生率显著高于对照组[23.11%比 15.10%, $OR = 1.63, 95\%CI(1.23, 2.15), P = 0.000\ 20$];试验组全因死亡率与对照组相当[1.00%比 0.15%, $OR = 4.11,$

$95\%CI(0.70, 24.24), P = 0.120\ 00$];胃肠道反应发生率显著高于对照组[12.55%比 4.78%, $OR = 2.80, 95\%CI(1.83, 4.29), P < 0.000\ 01$]。亚组分析结果显示,试验组恶心发生率显著高于对照组[6.42%比 0.62%, $OR = 8.07, 95\%CI(3.32, 19.63), P < 0.000\ 01$],呕吐发生率与对照组相当[3.71%比 2.77%, $OR = 1.30, 95\%CI(0.71, 2.36), P = 0.850\ 00$]。4 项研究^[11-13]结果显示,试验组与对照组严重不良事件发生率相当[$OR = 1.07, 95\%CI(0.66, 1.73), P = 0.78$]。详见表 4。

表 4 两组患者在 MITT 人群中不良事件发生率的 Meta 分析结果
Tab. 4 Meta - analysis of the incidence of adverse events in the MITT population between the two groups

项目	例数(发生例数/总例数)		异质性		OR(95%CI)	Z 值	P 值
	试验组	对照组	P 值	I ² (%)			
药物相关不良事件	162/701	98/649	0.80	0	1.63(1.23,2.15)	3.40	0.000 20
全因死亡率	7/701	1/649	0.98	0	4.11(0.70,24.24)	1.56	0.120 00
严重不良事件	39/629	34/577	0.65	0	1.07(0.66,1.73)	0.28	0.780 00
胃肠道反应	88/701	31/649	0.97	0	2.80(1.83,4.29)	4.74	<0.000 01
恶心	45/701	4/649	0.87	0	8.07(3.32,19.63)	4.61	<0.000 01
呕吐	26/701	18/649	0.54	0	1.30(0.71,2.36)	0.40	0.850 00

2.4 发表偏倚

由于相关文献数量均偏少,发表偏倚的判断价值不大,故未采用倒漏斗图进行偏倚风险评估。

3 讨论

依拉环素因其广谱体外抗菌活性及临床耐药菌治疗药物选择的局限性,可能导致其在临床实践中的过度使用,故探讨依拉环素和碳青霉烯类抗菌药物治疗 cIAI 的有效性和安全性具有重要意义。

有效性:本研究结果显示,试验组在 MITT,micro - MITT,CE,ME 人群的 EOT,TOC,FU 时的临床治愈率与对照组均相当($P > 0.05$);试验组在 TOC 时的 micro - MITT 人群中对革兰阴性菌(含肠杆菌科细菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和非肠杆菌科细菌)、革兰阳性菌(含链球菌、粪肠球菌和屎肠球菌)及厌氧菌(含脆弱拟杆菌和多形拟杆菌)的清除率与对照组均相当($P > 0.05$),但对卵形拟杆菌的清除率显著低于对照组($P < 0.05$)。表明依拉环素治疗 cIAI 的疗效与碳青霉烯类抗菌药物相当,这与文献[6-7]的研究结果一致。近年来的研究表明,革兰阴性菌(尤其是肠杆菌目细菌)的耐药率偏高,如大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢噻肟(或头孢曲松)的耐药率分别为 51.7%和 42.5%^[14]。有研究表明,依拉环素在产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)病原体患者中的临床治愈率为 100%,在产 ESBL 肠杆菌科患者中高达 87.5%^[15]。最新的 RCT 显示,在中国成人 cIAI 患者中,与厄他培南相比,依拉环素具有良好的临床疗效与微生物

物清除效果^[10]。可见,依拉环素治疗cIAI的有效性良好。

安全性:本研究结果显示,试验组患者的药物相关不良事件、胃肠道反应(含恶心)发生率均显著高于对照组($P < 0.05$);两组患者严重不良事件发生率、全因死亡率和呕吐发生率均相当($P > 0.05$)。分析原因,胃肠道相关不良反应是四环素类抗菌药物最常见的不良反应,包括恶心、呕吐、腹部不适、上腹痛等。但有研究认为,依拉环素的胃肠道反应(尤其是恶心)发生率较替加环素低^[16]。此外,一项抗菌药物治疗cIAI的网状Meta分析结果显示,依拉环素因不良事件停药的发生率低于替加环素^[17]。另有研究对替加环素全因死亡率的汇总分析表明,使用替加环素会增加死亡风险^[18]。上述研究与本研究结果不一致,需进一步探讨依拉环素的安全性。此外,针对依拉环素的不良事件信号挖掘提示,依拉环素仅在检查指标(如血纤维蛋白原降低)和血管系统(如静脉炎)有阳性信号^[19]。该药常用于多重耐药的严重感染者,患者病情危重,临床需密切关注其可能出现与替加环素类似的血纤维蛋白原降低的安全性问题,应定期监测患者的凝血功能指标,若有明显异常应及时停药^[20]。同时,该药有引起血淀粉酶和血脂肪酶升高的报道,临床使用中如怀疑出现胰腺炎,应立即停药^[21]。

综上所述,依拉环素治疗成人cIAI患者的临床疗效和微生物清除率(除卵形拟杆菌)与碳青霉烯类抗菌药物相当,但药物相关不良事件(特别是恶心)的发生率更高。但本研究中纳入研究较少;未根据疾病的严重程度评估依拉环素治疗cIAI的有效性;未评估依拉环素对每个特定病原菌特别是耐药病原菌的体外活性和体内疗效间的相关性。因此,未来需更大样本量的真实世界研究来验证本研究的结论,以评估依拉环素治疗cIAI的有效性和安全性,为临床提供更客观、合理的循证证据。

参考文献

- [1] XIONG YM, RAO X. Clinical and Microbiological Characteristics of Patients with Complicated Intra - abdominal Infections in Intensive Care Unit[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(1): 104 - 109.
- [2] BLOT S, ANTONELLI M, ARVANITI K, et al. Epidemiology of intra - abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(12): 1703 - 1717.
- [3] KROBOT K, YIN D, ZHANG Q, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community - acquired intra - abdominal infections requiring surgery[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23(9): 682 - 687.
- [4] ZHANEL GG, CHEUNG D, ADAM H, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent[J]. *Drugs*, 2016, 76(5): 567 - 588.
- [5] HAWSER S, KOTHARI N, MONTI F, et al. *In vitro* activity of eravacycline and comparators against Gram - negative and Gram - positive bacterial isolates collected from patients globally between 2017 and 2020[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2023, 33: 304 - 320.
- [6] LAN SH, CHANG SP, LAI CC, et al. The Efficacy and Safety of Eravacycline in the Treatment of Complicated Intra - Abdominal Infections: A Systemic Review and Meta - Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 866.
- [7] ELJAALY K, ORTWINE JK, SHAIKHOMER M, et al. Efficacy and safety of eravacycline: A Meta - analysis[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 24: 424 - 428.
- [8] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [9] MCCORMICK F, CVETANOVICH GL, KIM JM, et al. An assessment of the quality of rotator cuff randomized controlled trials: utilizing the Jadad score and CONSORT criteria[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(9): 1180 - 1185.
- [10] 吕晓菊, 陈刚, 刘双海, 等. 依拉环素与厄他培南对比治疗中国成人复杂性腹腔感染的疗效和安全性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(3): 249 - 256.
- [11] SOLOMKIN JS, GARDOVSKIS J, LAWRENCE K, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(6): 921 - 929.
- [12] SOLOMKIN J, EVANS D, SLEPAVICIUS A, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra - abdominal Infections in the Investigating Gram - Negative Infections Treated with Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 224 - 232.
- [13] SOLOMKIN JS, RAMESH MK, CESNAUSKAS G, et al. Phase 2, randomized, double - blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community - acquired complicated intra - abdominal infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 1847 - 1854.
- [14] 全国细菌耐药监测网. 2023年全国细菌耐药监测报告[EB/OL]. (2024 - 11 - 18) [2024 - 12 - 12]. <https://www.chinets.com/Document/Index?pageIndex=0#>.
- [15] SOLOMKIN JS, SWAY A, LAWRENCE K, et al. Eravacycline: a new treatment option for complicated intra - abdominal infections in the age of multidrug resistance[J]. *Future Microbiol*, 2019, 14: 1293 - 1308.
- [16] SCOTT LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra - Abdominal Infections[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 315 - 324.
- [17] KONG W, DENG T, LI S, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antimicrobial agents for complicated intra - abdominal infection: a systematic review and network meta - analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 256.
- [18] MCGOVERN PC, WIBLE M, EL - TAHTAWY A, et al. All - cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(5): 385 - 390.