

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)24-0107-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.023



高剂量替加环素治疗危重症并低蛋白血症疗效及安全性评价*

淡重辉¹, 吴燕燕², 陈 杨¹, 郑晓媛^{1△}

(1. 重庆市急救医疗中心·重庆市第四人民医院, 重庆 400014; 2. 重庆市妇幼保健院·重庆医科大学附属妇女儿童医院, 重庆 401147)

摘要:目的 探讨高剂量替加环素治疗危重症并低蛋白血症患者的临床疗效及安全性。方法 通过医院信息系统抽取我中心 2020 年 1 月至 2024 年 12 月采用替加环素治疗的危重症患者 187 例,按给药剂量的不同分为观察组(首剂 200 mg,维持剂量 100 mg,12 h 1 次;78 例)和对照组(首剂 100 mg,维持剂量 50 mg,12 h 1 次;109 例)。分析两组患者主要结局指标[炎症指标、疗效指标(临床疗效和微生物疗效)]和次要结局指标(不良反应发生率),并采用多因素 Logistic 回归模型分析疗效的独立影响因素。结果 观察组临床总有效率为 73.07%,微生物总清除率为 71.79%,显著高于对照组的 58.72%,50.46%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、降钙素原(PCT)的下降值均显著高于对照组,且亚组分析中观察组泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者有相同结果($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,高给药剂量、联用抗真菌药物是临床治疗结局的独立影响因素($P < 0.05$)。高剂量组活化部分凝血活酶时间(APTT)延长和肝酶升高发生率均显著高于标准剂量组($P < 0.05$),但两组总不良反应发生率相当(73.08%比 66.06%, $P > 0.05$)。结论 高剂量替加环素治疗危重症并低蛋白血症,尤其是泛耐药鲍曼不动杆菌感染疗效(临床疗效及微生物疗效)较标准剂量更佳。
关键词:高剂量;替加环素;危重症;低蛋白血症;临床疗效;微生物疗效;安全性

Efficacy and Safety Evaluation of High - Dose Tigecycline in the Treatment of Critically Ill Patients with Hypoalbuminemia

DAN Chonghui¹, WU Yanyan², CHEN Yang¹, ZHENG Xiaoyuan¹

(1. Chongqing Emergency Medical Center, The Fourth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400014; 2. Chongqing Health Center for Women and Children · Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401147)

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2024MSXM126]。

第一作者:淡重辉,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)283290643@qq.com。

△通信作者:郑晓媛,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)thymolblue@163.com。

素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018,38(9):701-708.

[3] 解 肖,付妮娜. 血浆 D-二聚体在妊娠期妇女中的表达及对静脉血栓栓塞和产后出血的预测价值[J]. 血栓与止血学, 2020,26(4):639-640.

[4] XU Q, DAI L, CHEN HQ, et al. Specific changes and clinical significance of plasma D-dimer during pregnancy and puerperium: a prospective study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2023,23(1):248.

[5] 张志龙,楚帅斐,周 丹,等. 血清抗心磷脂抗体、同型半胱氨酸、D-二聚体水平与妊娠期高血压患者病情及妊娠结局的相关性分析[J]. 黑龙江医药科学, 2024,47(4):45-48.

[6] 徐 静. 阿司匹林及低分子肝素对妊娠期高血压患者血液高凝状态及妊娠结局的意义分析[J]. 中国实用医药, 2022,17(2):172-174.

[7] 蔡 燕,李 君. 低分子肝素治疗妊娠期 D-二聚体异常升高疗效观察[J]. 中国药业, 2018,27(14):73-75.

[8] 何丽丹,胡继芬,吴建波,等. 血栓弹力图检查参数与子痫前期高凝状态及母婴并发症的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020,28(2):169-174.

[9] 周 军,张 玮,王 飞,等. 不同孕期孕妇血浆 D-二聚体和凝血 4 项水平变化及临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019,16(13):1906-1910.

[10] ORITA Y, HAMADA T, TOGAMI S, et al. The optimal cut off level of D-Dimer during pregnancy to exclude deep vein thrombosis, and the association between D-Dimer and postpartum hemorrhage in cesarean section patients [J]. Kurume Med J, 2021,66(2):107-114.

[11] 刘素华,张 沙. 妊娠期高血压疾病患者病情程度与血常规和凝血指标的相关性分析[J]. 医药论坛杂志, 2023,44(4):99-103.

[12] 王雪黎. 阿司匹林联合低分子肝素对重度子痫前期孕妇血液高凝状态及妊娠结局的影响[J]. 临床医学工程, 2020,27(4):112-118.

[13] 李 蓉. 应用低分子肝素改善妊娠期高凝状态[J]. 医师在线, 2019,9(35):19-20.

[14] 徐 静. 阿司匹林及低分子肝素对妊娠期高血压患者血液高凝状态及妊娠结局的意义分析[J]. 中国实用医药, 2022,17(2):172-174.

[15] 李春英,陈少慧,李海静,等. 胎儿生长受限与孕妇抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、D-二聚体相关性分析及抗凝治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020,28(9):1420-1424.

(收稿日期:2025-02-27;修回日期:2025-09-15)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of high - dose tigecycline in the treatment of critically ill patients with hypoalbuminemia. **Methods** A total of 187 critically ill patients treated with tigecycline in our center from January 2020 to December 2024 were extracted through the hospital information system. They were divided into the observation group (initial dose 200 mg, maintenance dose 100 mg, q12 h, $n = 78$) and the control group (initial dose 100 mg, maintenance dose 50 mg, q12 h, $n = 109$) according to different administration doses. The primary outcome indicators [inflammatory indicators, efficacy indicators (clinical efficacy and microbiological efficacy)] and secondary outcome indicator (incidence of adverse reactions) of the two groups were analyzed. Multivariate Logistic regression model was used to identify the independent influencing factors of efficacy. **Results** The total clinical effective rate was 73.07%, and total microbiological clearance rate was 71.79% in the observation group, which were significantly higher than 58.72% and 50.46% those in the control group ($P < 0.05$). The decrease value of white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (NEUT%), and procalcitonin (PCT) after treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group, and subgroup analysis showed the same results in patients with extensively drug - resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the observation group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high - dose administration and combined use of antifungal drugs were independent influencing factors of clinical treatment outcomes ($P < 0.05$). The incidence of activated partial thromboplastin time (APTT) prolongation and liver enzyme elevation in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), but the total incidence of adverse reactions was comparable between the two groups (73.08% vs. 66.06%, $P > 0.05$). **Conclusion** High - dose tigecycline shows better efficacy (clinical efficacy and microbiological efficacy) than standard dose in the treatment of critically ill patients with hypoalbuminemia, especially those infected with extensively drug - resistant *Acinetobacter baumannii*. **Key words:** high - dose; tigecycline; critical illness; hypoalbuminemia; clinical efficacy; microbiological efficacy; safety

替加环素为米诺环素的衍生物,体外抗菌活性较好,且穿透力强,组织内浓度高,可用于治疗鲍曼不动杆菌(AB)感染、复杂性皮肤软组织感染、复杂性腹腔感染、社区获得性肺炎、医院获得性肺炎(HAP)及呼吸机相关性肺炎(VAP)等肺部感染危重患者及多重耐药(MDR)菌感染的联合治疗^[1-3]。但有研究表明,对于严重全身感染和MDR或泛耐药(XDR)并低蛋白血症革兰阴性菌感染患者,标准剂量替加环素临床疗效欠佳^[4-8],有研究认为,可考虑使用高剂量替加环素以提高疗效^[9]。但相关临床研究较少,且未开展相应临床试验。为此,本研究中拟探讨高剂量替加环素治疗危重症并低蛋白血症患者的疗效及安全性,为临床预后判断和治疗方案选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

纳入标准:经急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评估符合危重症评估标准^[4],且血浆白蛋白 $< 30 \text{ g/L}$ 或总蛋白 $< 60 \text{ g/L}$ ^[5];使用替加环素 $\geq 3 \text{ d}$;年龄 ≥ 18 岁;确诊为MDR或XDR引起严重感染(包括呼吸道感染、腹腔感染、皮肤和软组织感染等)的疾病。本研究经重庆市急救医疗中心医学伦理委员会审核批准[批件号:2024年伦审第(58)号],患者家属签署知情同意书。

排除标准:预防性使用替加环素;对四环素类过敏;使用替加环素后24 h内死亡;临床资料不完整。

病例选择与分组:通过医院信息系统抽取中心2020年1月至2024年12月采用替加环素治疗的危重症

患者187例,收集患者的临床资料,包括基础资料(年龄、性别、基础疾病、合并用药等),侵入性操作(各种插管、机械通气等)开展情况,炎性指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素6(IL-6)]、血清白蛋白及疾病严重程度(APACHE II评分)等。按给药剂量的不同分为观察组(高剂量,78例)和对照组(标准剂量,109例)。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组均在基础治疗基础上根据病情及感染严重程度,给予注射用替加环素(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20133044,规格为50 mg)静脉注射。其中观察组首剂200 mg,维持剂量为100 mg、12 h 1次(q12 h);对照组首剂为100 mg,维持剂量为50 mg、q12 h。两组均连续治疗7~14 d,同时对XDR-AB感染肺炎患者的临床疗效进行亚组分析。

1.3 观察指标与疗效判定标准

炎性指标:治疗前后采集患者空腹静脉血,3 000 r/min离心15 min,取血清。采用生化分析仪检测外周血中WBC、NEUT%、CRP、PCT和IL-6水平,并计算治疗前后所有炎性指标的下降值(Δ)。

疗效指标:包括临床疗效和微生物疗效。1)临床疗效。根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[10],患者病原学检测、临床症状、影像学检测和血液生化检测结果均恢复正常为痊愈;以上4项有1项未恢复正常,病情显著改善为显效;患者病情有好转但未达到显效的标

表 1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the two groups					
项目	高剂量组(n=78)	标准剂量组(n=109)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值	
性别(男/女,例)	59/19	87/22	0.463	0.496	
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	68(54,76)	70(56,81)	-1.950	0.051	
合并症[例(%)]	高血压	41(37.61)	0.939	0.332	
	糖尿病	17(15.60)	0.002	0.969	
	恶性肿瘤	1(0.92)	0.787	0.375	
	冠心病	7(6.42)	0.906	0.341	
	慢性阻塞性肺疾病	3(2.75)	0.145	0.703	
联用抗细菌药物[例(%)]	哌拉西林他唑巴坦	15(13.76)	1.680	0.195	
	头孢哌酮舒巴坦	47(43.12)	0.082	0.775	
	美罗培南	10(9.18)	1.053	0.412	
	亚胺培南西司他丁	11(10.09)	0.037	0.971	
	阿米卡星	15(13.76)	0.608	0.435	
联用抗真菌药物[例(%)]	多黏菌素E	5(4.59)	0.465	0.436	
	左氧氟沙星	11(10.09)	-1.970	0.053	
	36(41.15)	49(44.95)	0.026	0.871	
	感染部位	71(91.03)	0.002	0.963	
	[例(%)]	9(11.54)	0.013	0.910	
感染微生物[例(%)]	肺炎克雷伯菌	26(23.85)	0.943	0.332	
	金黄色葡萄球菌	2(1.83)	0.000	1.000	
	嗜麦芽窄食单胞菌	4(3.67)	0.267	0.605	
	鲍曼不动杆菌	88(80.73)	0.045	0.833	
	62(79.49)	88(80.73)	0.045	0.833	
侵入性操作(是/否,例)	59/19	86/23	0.277	0.599	
炎症指标[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	WBC($\times 10^9/L$)	14.00(9.50,18.50)	-0.828	0.408	
	NEUT(%)	87.80(83.65,91.72)	-1.356	0.175	
	PCT($\mu g/L$)	8.46(4.54,12.19)	-1.763	0.078	
	CRP(mg/L)	84.56(56.81,142.99)	-1.131	0.258	
	IL-6(pg/mL)	113.76(43.87,145.56)	-0.227	0.820	
APACHE II评分($\bar{X} \pm s$,分)	21.20 $\pm$ 4.79	21.82 $\pm$ 5.98	-1.301	0.271	

准为有效;患者病情加重或无改善为无效;总有效=痊愈+显效+有效^[11]。2)微生物疗效。患者治疗结束后细菌培养无致病菌为清除;原始致病菌被清除但培养发现其他细菌,患者无症状无须治疗为假定清除;患者仍存在有致病菌为未清除;总清除=清除+假定清除。

安全性:记录患者治疗期间皮肤及附件、消化系统、血液系统等不良反应,包括恶心、腹泻,急性胰腺炎,皮疹,纤维蛋白原(Fib)水平降低($<2\text{ g/L}$),活化部

分凝血活酶时间(APTT)延长($>44\text{ s}$),血小板计数(PLT)减少($<100 \times 10^9/L$),肝酶活性升高[天门冬氨酸氨基转移酶(AST) $>120\text{ IU/L}$ 、丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>120\text{ IU/L}$ 、碱性磷酸酶(ALP) $>300\text{ IU/L}$],胆红素水平升高[总胆红素(TBil) $>21\text{ }\mu\text{mol/L}$],血清肌酐(SCr)升高(上升至基线1.5倍以上或 $\geq 26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$)等的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;反之以 $M(P_{25},P_{75})$ 描述,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用多因素Logistic回归模型分析影响临床治疗结局的独立影响因素,以炎症指标和疗效指标(临床总有效率和微生物总清除率)为主要结局指标。将表1中所有变量先用单因素分析后,对阳性指标以向后消除法带入多因素Logistic回归分析,多因素计算比值比(OR)及95%可信区间(CL)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

3 讨论

WBC、NEUT%、PCT是反映体内炎症反应程度的主要指标。本研究中观察组治疗后以上指标的下降值均

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]					
组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=78)	42(53.85)	11(14.10)	4(5.13)	21(26.92)	57(73.07)
对照组(n=109)	37(33.94)	15(13.76)	12(11.01)	45(41.28)	64(58.72)
χ^2 值	4.106				
P值	0.043				

表 3 两组患者微生物疗效比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of microbiological efficacy between the two groups [case(%)]				
组别	清除	假定清除	未清除	总清除
观察组(n = 78)	43(55.13)	13(16.67)	22(28.21)	56(71.79)
对照组(n = 109)	35(32.11)	20(18.35)	54(49.54)	55(50.46)
χ^2 值				8.579
P值				0.003

表 4 两组患者炎症指标下降值比较[M(P₂₅,P₇₅)]

Tab. 4 Comparison of the decrease value of inflammatory indicators between the two groups [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]					
组别	$\Delta\text{WBC}(\times 10^9/L)$	$\Delta\text{NEUT}(\%)$	$\Delta\text{PCT}(\mu\text{g/L})$	$\Delta\text{CRP}(\text{mg/L})$	$\Delta\text{IL-6}(\text{pg/mL})$
观察组(n=78)	5.41(0.46,10.37)	11.30(3.08,18.90)	7.40(3.56,10.82)	41.40(14.91,106.13)	90.47(31.19,132.43)
对照组(n=109)	3.78(0.03,7.42)	6.40(1.15,12.90)	4.92(2.04,9.31)	41.40(6.85,75.31)	77.42(31.55,121.01)
Z值	-1.891	-2.233	-2.584	-1.427	-1.021
P值	0.049	0.026	0.010	0.154	0.307

表 5 两组 XDR - AB 患者炎性指标下降值比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 5 Comparison of the decrease value of inflammatory indicators in patients with XDR - AB infection between the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]					
组别	$\Delta WBC(\times 10^9 / L)$	$\Delta NEUT\%(%)$	$\Delta PCT(\mu g / L)$	$\Delta CRP(mg / L)$	$\Delta IL - 6(pg / mL)$
观察组($n = 62$)	6. 19(0. 33, 11. 15)	11. 20(3. 50, 19. 85)	6. 95(3. 53, 10. 57)	41. 40(14. 75, 103. 17)	95. 61(39. 07, 129. 21)
对照组($n = 88$)	3. 74(0. 04, 7. 25)	6. 60(1. 40, 12. 68)	4. 82(2. 42, 8. 89)	41. 40(6. 34, 77. 22)	77. 42(26. 88, 114. 6)
Z 值	- 2. 298	- 2. 048	- 2. 040	- 1. 155	- 1. 683
P 值	0. 022	0. 041	0. 041	0. 248	0. 092

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%)]										
组别	Fib降低	PLT减少	APTT延长	肝酶升高	胆红素升高	恶心、腹泻	急性胰腺炎	皮疹	SCr升高	合计
观察组($n = 78$)	0(0)	4(5. 13)	13(16. 67)	21(26. 92)	13(16. 67)	4(5. 13)	0(0)	0(0)	2(2. 56)	57(73. 08)
对照组($n = 109$)	4(3. 67)	11(10. 09)	7(6. 42)	16(14. 68)	16(14. 68)	11(10. 09)	1(0. 92)	3(2. 75)	3(2. 75)	72(66. 06)
χ^2 值	1. 435	1. 518	4. 996	4. 295	0. 137	3. 162	1. 000	0. 787	0. 000	0. 984
P 值	0. 231	0. 218	0. 025	0. 038	0. 711	0. 075	1. 000	0. 375	1. 000	0. 323

表 7 主要临床结局影响因素分析

Tab. 7 Analysis of influencing factors for primary clinical outcomes							
主要结局 指标	影响因素	单因素分析			多因素分析		
		OR	95%CL	P值	OR	95%CL	P值
微生物总清除率	高给药剂量	2. 499	(1. 345, 4. 465)	0. 004	2. 254	(1. 182, 4. 298)	0. 014
	用药前 PCT 高	1. 081	(1. 013, 1. 152)	0. 019	1. 081	(1. 011, 1. 157)	0. 023
	联用抗真菌药物	0. 614	(0. 341, 1. 105)	0. 047	0. 524	(0. 281, 0. 978)	0. 043
临床总有效率	高给药剂量	1. 908	(1. 017, 3. 580)	0. 044	1. 927	(1. 006, 3. 692)	0. 048
	用药前 PCT 高	1. 049	(0. 984, 1. 120)	0. 044			
	联用抗真菌药物	0. 567	(0. 310, 1. 039)	0. 056	0. 515	(0. 275, 0. 967)	0. 039

显著高于对照组。低蛋白血症患者因血浆白蛋白减少会导致游离型药物增多,相应的被肝/肾清除也增加^[9],该病理生理变化可能影响药物的药物代谢动力学(PK)^[12-13],故采用药物的标准治疗剂量治疗获得的药物效应动力学(PD)欠佳。2020年美国感染病学会(IDSA)指南“抗生素耐药性革兰阴性菌感染的治疗”^[14]建议严重腹腔感染患者可使用高剂量替加环素治疗。《替加环素临床应用评价细则》^[15]指出,治疗 HAP 与 VAP 时可增加剂量;治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CRAB)引起的重症感染时可考虑剂量加倍。

有研究报道,0. 1, 1, 15 $\mu g / mL$ 替加环素的体外血浆蛋白结合率分别为 71%, 89%, 96%, 并表现出非线性血浆蛋白结合行为,故给药剂量是决定危重症并低蛋白血症患者抗感染治疗的关键。原因为替加环素的未结合比例随替加环素总浓度的增加而降低^[16]。有研究表明^[17-18],替加环素血浆蛋白结合现象呈“U”型特点,即在高浓度下,替加环素表现出非典型非线性血浆蛋白结合特性,增加替加环素剂量可能不会导致游离药物浓度的升高。DE PASCALE 等^[19]在一项重症感染患者中的 PK / PD 特征的前瞻性观察研究中发现,高剂量替加环素能达到更高的血浆和肺部浓度,用于治疗敏

感细菌引起的严重感染(最低抑菌浓度 $< 0. 5 mg / L$)。本研究中,观察组中 XDR - AB 感染患者(肺部严重感染)治疗后 WBC、NEUT%、PCT 下降值均显著高于对照组,说明高剂量替加环素疗效更显著^[20]。

本研究中发现,观察组 APTT 延长和肝酶升高发生率均显著高于对照组。有文献报道了替加环素致凝血障碍的情况^[21],因此,用药疗程 $> 14 d$ 时,临床需对患者凝血指标进行动态监测,以降低不良反应的发生风险^[22]。该药致肝酶升高的机制可能与四环素类药物能升高 IL - 18 水平及致肝细胞凋亡有关^[23],但两组其他不良反应及其总不良反应发生率均无显著差异。此外,本研究中对照组患者中发生了 1 例急性胰腺炎,该情况也见于其他研究^[24]。

替加环素引起急性胰腺炎的机制尚不明确,目前主要有 3 种理论^[25]:一是在体内代谢过程中会产生毒性物质;二是通过抑制肝细胞对 mRNA 的摄取而阻断蛋白质合成及甘油三酯的释放;三是通过胆道清除致胆道中药物浓度升高。同时替加环素引起胰腺炎存在特异性,与使用剂量和疗程无明显相关性。替加环素引起肝功能异常的中位发生时间为用药后第 5 ~ 7 天,且常合并 TBiL 升高,主要表现为直接胆红素升高^[26]。

本研究中观察组临床总有效率、微生物总清除率均显著高于对照组,说明采用高剂量替加环素疗效更佳。多因素 Logistic 回归分析发现,高给药剂量和联合抗真菌药物均是临床总有效率和微生物总清除率的独立影响因素,且用药前 PCT 值也是微生物清除率的独立影响因素。但因本研究对象数量有限,需要扩大样本量做进一步的探讨。

综上所述,高剂量替加环素治疗危重症并低蛋白血症患者中 MDR 菌感染,尤其是 XDR - AB 感染疗效相

比标准剂量更佳,且未增加总不良反应发生率。但本研究临床样本量不足,且为回顾性研究,未来还需通过群体药物代谢动力学(PPK)方法,通过采集危重症并低蛋白血症患者临床样本,测定血药浓度,采用非线性混合效应模型法构建该类人群 PPK 模型,实现个体化精准给药,进一步提高患者的临床疗效及安全性。

参考文献

- [1] 周 华,周建英,俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. 中国循证医学杂志,2016,16(1):26-29.
- [2] RAVELLI A, MINOIA F, DAVÌ S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology / Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative[J]. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ), 2016, 68(3): 566-576.
- [3] 于翠香,王西艳.《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)》解读[J]. 中国医刊, 2021, 56(9): 951-953.
- [4] FERNÁNDEZ J, CLÀRIA J, AMORÓS A, et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 149-162.
- [5] 景星滔,孔维丽,陈漫琳,等. 颈部脓肿合并低蛋白血症患者的病原菌分布及药敏分析[J]. 西部医学, 2025, 37(3): 457-462.
- [6] ZHOU CC, HUANG F, ZHANG JM, et al. Population Pharmacokinetics of Tigecycline: A Systematic Review [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2022, 16: 1885-1896.
- [7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学 / 药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [8] 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]. Advances in Therapy, 2020, 37(3): 1049-1064.
- [9] 王银辉,范 菁,林 彬. 低蛋白血症对重症患者抗菌药物剂量调整的研究进展[J]. 抗感染药学, 2022, 19(6): 773-777.
- [10] 《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[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.
- [11] 詹晓娟,秦中辉. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠在耐碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者抗感染中的疗效分析[J]. 中国医学工程, 2022, 30(6): 75-78.
- [12] HEFFERNAN AJ, SIME FB, KUMTA N, et al. Multicenter Population Pharmacokinetic Study of Unbound Ceftriaxone in Critically Ill Patients [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2022, 66(6): e0218921.
- [13] ROBERTS JA, ABDUL - AZIZ MH, LIPMAN J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. Lancet Infectious Diseases, 2014, 14(6): 498-509.
- [14] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL - E), Carbapenem - Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR - *P. aeruginosa*) [J]. Clinical Infectious Diseases, 2021, 72(7): e169-e183.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等 3 个技术文件的通知. [A/OL]. (2018-09-18)[2023-06-23]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201809/1cca49874d3140d5bfc41f1a0bca9b18.shtml>.
- [16] YAGHOUBI S, ZEKIY AO, KRUTOVA M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review [J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2022, 41(7): 1003-1022.
- [17] SINGH RSP, MUKKER JK, DEITCHMAN AN, et al. Role of Divalent Metal Ions in Atypical Nonlinear Plasma Protein Binding Behavior of Tigecycline [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 105(11): 3409-3414.
- [18] NATION RL, THEURETZBACHER U, TSUJIBT. Concentration-dependent plasma protein binding: Expect the unexpected [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 122: 341-346.
- [19] DE PASCALE G, LISI L, CIOTTI GMP, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections [J]. Annals of Intensive Care, 2020, 10(1): 94.
- [20] 金 刚,周倩倩,王文昊,等. 替加环素治疗老年泛耐药鲍曼不动杆菌肺部术后感染的临床分析[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2021, 14(4): 469-471.
- [21] 梁碧怡,杨惠霞,黄小梅,等. 3 种第三代四环素类抗菌药物 ADE 信号的挖掘与分析[J]. 中国药房, 2024, 35(9): 1123-1128.
- [22] 沈 莉,方 伟,张 尧,等. 替加环素致严重肾功能不全患者凝血功能异常的回顾性分析[J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2766-2769.
- [23] 万凌燕. 1 例替加环素致肝受损的病例分析[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(3): 141-144.
- [24] 张捷青,叶晓芬,吕迁洲,等. 1 例替加环素致患者急性胰腺炎的临床分析[J]. 抗感染药学, 2023, 20(3): 247-249.
- [25] ZHANG L, MAO W, LIU D, et al. Risk factors for drug-related acute pancreatitis: an analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1231320.
- [26] 左成淳,许 青,李晓宇,等. 替加环素肝功能异常风险的回顾性观察研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(18): 2146-2153.

(收稿日期: 2025-01-09; 修回日期: 2025-08-30)