

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)17-0026-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.17.005



某院 2019 年至 2024 年注射用替加环素临床应用分析*

谭甲莲, 李建容, 朱启豪, 代 敏, 易珍奎[△]

(重庆中医药学院附属永川医院, 重庆 402160)

摘要:目的 促进注射用替加环素的临床合理使用。方法 采用回顾性分析法, 通过医院信息系统(HIS)和合理用药监测系统(PASS)查阅某院 2019 年至 2024 年 181 例使用注射用替加环素患者的病历资料, 统计注射用替加环素的年销售金额和用药频度(DDDs), 并计算药物利用指数(DUI)、限定日费用(DDC); 统计患者的基本情况(性别、年龄、科室)、病原学检查及药敏试验、适应证、用法用量、联用抗菌药物情况、抗感染疗程、药品不良反应(ADR)发生情况。参照相关临床指南、专家共识及药品说明书评价注射用替加环素的用药合理性。结果 2019 年至 2024 年, 该院注射用替加环素的年销售金额及 DDDs 均呈先升后降再升的趋势, DDC 逐年下降, DUI > 1.0。181 例患者中, 性别比为 2.23:1; 分布科室主要为重症监护病房(58.56%); 年龄 34~98 岁, 老年(≥60 岁)患者居多(80.11%); 175 例(96.69%)进行病原学检查, 送检标本主要为痰液(47.54%), 其中 134 例(76.57%)检出病原菌, 主要为鲍曼不动杆菌(59 例)和肺炎克雷伯菌(45 例); 139 例(76.80%)符合适应证且用药合理, 31 例(17.13%)超适应证用药但合理, 11 例(6.08%)超适应证用药且不合理; 用法用量主要为每 12 h 1 次(q12 h)、静脉滴注(ivgtt), 其中与药品说明书一致的 104 例(57.46%)、合理的超药品说明书 62 例(34.25%)、不合理的超药品说明书 15 例(8.29%); 180 例(99.45%)联用抗菌药物, 其中联用 1 种、2 种、3 种、4 种抗菌药物的分别有 86 例(47.78%)、58 例(32.22%)、26 例(14.44%)、10 例(5.56%), 主要联用美罗培南(63.33%)或头孢哌酮舒巴坦(28.33%); 抗感染疗程为 1~28 d, 其中疗程 < 5 d 的 74 例(40.88%), 5~14 d 的 87 例(48.07%), > 14 d 的 20 例(11.05%); ADR 主要表现为凝血功能障碍(31.49%)和肝功能异常(34.81%)。结论 该院注射用替加环素存在不合理用药情况, 仍需强化多学科协作, 加强其临床合理应用。

关键词: 注射用替加环素; 抗感染治疗; 合理用药

Clinical Application of Tigecycline for Injection in a Hospital from 2019 to 2024

Tan Jialian, Li Jianrong, Zhu Qihao, Dai Min, Yi Zhenkui[△]

(Yongchuan Hospital, Chongqing University of Chinese Medicine, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To promote the clinical rational use of Tigecycline for Injection. **Methods** A retrospective analysis was conducted. The medical records of 181 patients who received Tigecycline for Injection in a hospital from 2019 to 2024 were searched from the hospital information system (HIS) and the prescription automatic screening system (PASS), the annual sales amount and defined daily doses (DDDs) of Tigecycline for Injection were collected, and the drug utilization index (DUI) and defined daily cost (DDC) were calculated. Basic information of the patients (gender, age, department), etiological examination and drug sensitivity test, indications, usage and dosage, combination use of antibiotics, course of anti-infection treatment, and incidence of adverse drug reactions (ADRs) were collected. The rationality of the use of Tigecycline for Injection was evaluated with reference to relevant clinical guidelines, expert consensus, and the drug insert package. **Results** From 2019 to 2024, the sales amount and DDDs of Tigecycline for Injection in the hospital showed a trend of first increasing, then decreasing, and then increasing again, while the DDC decreased year by year, and the DUI was higher than 1.0. Among the 181 patients, the gender ratio was 2.23:1; the main distribution department was the intensive care unit (58.56%); the patients mainly were aged 34-98 years old, with the majority (80.11%) being elderly (≥60 years old); etiological examinations were performed in 175 cases (96.69%), with sputum (47.54%) being the main submitted specimen type, among which 134 cases (76.57%) were detected with pathogens, mainly *Acinetobacter baumannii* (59 cases) and *Klebsiella pneumoniae* (45 cases); a total of 139 cases (76.80%) met the indications and received rational drug use, 31 cases (17.13%) involved off-label drug use but were rationally prescribed, and 11 cases (6.08%) involved off-label drug use with irrational use. The most common usage and dosage regimen was 12-hourly administration (q12 h) via intravenous drip (ivgtt), among which 104 cases (57.46%) were consistent with the drug insert package, 62 cases (34.25%) were off-label drug use but reasonable, and 15 cases (8.29%) were off-label drug use and irrational; a total of 180 cases (99.45%) received combined antibiotic therapy, among which 86 cases (47.78%) received one kind of antibiotic, 58 cases (32.22%) received two kinds of antibiotics, 26 cases (14.44%) received three kinds of antibiotics, and

*基金项目: 重庆市永川区制度创新项目[2024yc-zdcx20006]。

第一作者: 谭甲莲, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学与临床药学, (电子信箱)sky14896521@163.com。

[△]通信作者: 易珍奎, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为医院药学与临床药学, (电子信箱)yizhenkui@163.com。

10 cases (5.56%) received four kinds of antibiotics, and the main combination agents were meropenem (63.33%) or cefoperazone sulbactam (28.33%). The course of anti-infective therapy ranged from 1–28 d, with 74 cases (40.88%) having a course of shorter than 5 d, 87 cases (48.07%) having a course of 5–14 d, and 20 cases (11.05%) having a course of longer than 14 d. ADRs were mainly manifested as coagulation dysfunction (31.49%) and liver dysfunction (34.81%). **Conclusion** There is an irrational use of Tigecycline for Injection in the hospital, so it is still necessary to strengthen multidisciplinary collaboration to promote its rational clinical use.

Key words: Tigecycline for Injection; anti-infection treatment; rational drug use

随着抗菌药物耐药性危机的恶化,由多重耐药(MDR)或广泛耐药(XDR)微生物[如耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)]引起的感染逐年增多,替加环素正被用作耐药革兰阴性杆菌联合治疗方案^[1-4]。替加环素为美国食品和药物管理局(FDA)于2005年批准的首个半合成甘氨酸环素类抗菌药物^[5-6],通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用^[7],因其母核结构C9位引入大基团侧链导致空间位阻增加,提高了对需氧菌、厌氧菌、非典型病原菌的抗菌活性^[8]。因其有广谱抗菌活性和低耐药率的特点,被广泛用于治疗难治性感染,但部分患者的疗效欠佳,甚至延误病情,与治疗目的无关的药品不良反应(ADR)逐渐增多。为进一步加强抗菌药物的临床应用管理,减少细菌耐药,国家卫生健康委员会相继出台多项文件,强调要加强替加环素的专档管理^[9-11],并于2018年9月发布《替加环素临床应用评价细则》(以下简称《细则》)^[12],为替加环素的临床应用评价提供指导。为此,本研究中回顾性总结了某院2019年至2024年注射用替加环素的临床应用情况,并分析其用药合理性,为其临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采取回顾性分析法,通过医院信息系统(HIS)和合理用药监测系统(PASS)查阅某院2019年至2024年181例使用注射用替加环素患者的病历资料。

1.2 方法

用药情况分析:统计注射用替加环素的年销售金额和用药频度(DDDs),并计算药物利用指数(DUI)、限定日费用(DDC)。DDDs值越大,表明该药使用频率越高。 $DUI = DDDs / \text{实际用药天数}$, $DUI > 1.00$,则临床实际使用日剂量>限定日剂量(DDD),表明用药不合理; DUI 接近1.00,则临床实际使用日剂量接近DDD,表明用药合理^[13]。 $DDC = \text{年销售金额} / DDDs$,DDC反映患者应用该药的平均日费用,代表该药的使用成本,DDC越大,表明患者的经济负担越重。

患者病历资料:统计患者的基本情况(性别、年龄、科室)、病原学检查与药敏试验、适应证、用法用量、联

用抗菌药物情况、抗感染疗程、ADR发生情况。

用药合理性分析:参照《细则》^[12],结合药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[7]、临床指南^[14-16]、专家共识^[17-20]等,评价注射用替加环素的用药合理性。

1.3 统计学处理

采用WPS 12.1.0.26375软件对数据进行描述性分析,计数资料以例或构成比表示。

2 结果

2.1 用药情况

2019年至2024年,该院注射用替加环素的销售金额及DDDs均呈先升后降再升的趋势;DDC呈逐年下降趋势;DUI均大于1.00,且2022年至2024年的DUI接近1.50,表明该院注射用替加环素存在不合理用药现象。其中,由于集中带量采购(简称集采)政策的实施,2022年至2024年药品价格降低,其间销售金额较2019至2021年大幅降低;2024年DDDs继续增加且达峰值。详见表1。

表1 某院2019年至2024年注射用替加环素使用情况

Tab.1 Use of Tigecycline for Injection in a hospital from 2019 to 2024

年份	销售金额(万元)	DDDs	DDC(元)	DUI
2019年	19.88	206.50	962.58	1.21
2020年	26.32	282.50	931.68	1.12
2021年	23.17	286.00	810.09	1.18
2022年	14.79	251.50	588.22	1.54
2023年	2.17	221.50	98.00	1.44
2024年	4.41	450.50	98.00	1.51

2.2 患者病历资料

患者基本情况:181例患者中,男女性别比为2.23:1;分布科室主要为重症监护病房(ICU, 58.56%);年龄34~98岁,平均(71.26±12.48)岁,老年(≥60岁)患者居多(80.11%),其中高龄(≥80岁)患者49例(27.07%);注射用替加环素的使用率呈先上升再下降的趋势,2021年达峰值。详见表2。

病原学检查与药敏试验:181例患者中,175例(96.69%)进行病原学检查,其中134例(76.57%)检出病原菌。共送检标本284例次,其中痰液占比最高(47.54%)。详见表3。检出病原菌中,革兰阴性杆菌占

表 2 患者基本情况 (n = 181)

Tab. 2 Basic information of patients (n = 181)

项目				项目			
		例数	构成比(%)			例数	构成比(%)
年份	2019年	25	13.81	年龄	34~44岁	5	2.76
	2020年	33	18.23		45~59岁	31	17.13
	2021年	42	23.20		60~79岁	96	53.04
	2022年	30	16.57		80~89岁	40	22.10
	2023年	26	14.36		90~98岁	9	4.97
	2024年	25	13.81	科室	重症监护病房(ICU)	106	58.56
性别	男	125	69.06		外科	38	20.99
	女	56	30.94		内科	37	20.44

注:外科包括肝胆外科、脑外科等科室,内科包括呼吸内科、肿瘤内科等科室。

Note: Surgical departments included Departments of Hepatobiliary Surgery, Neurosurgery, and others; Medical departments included Departments of Respiratory Medicine, Medical Oncology, and others.

表 3 病原学检查送检标本分布 (n = 284)

Tab. 3 Distribution of specimens submitted for etiological examination (n = 284)

标本	例次数	构成比(%)	标本	例次数	构成比(%)
痰液	135	47.54	胆汁	4	1.41
血液	87	30.63	粪便	3	1.06
尿液	25	8.80	脑脊液	3	1.06
分泌物	16	5.63	胸腔积液	2	0.70
胸腔积液+腹腔积液	7	2.46	导管尖端	2	0.70

注:1例患者可能送检多个标本,故送检标本例次数大于患者例数。

Note:One patient may have multiple submitted specimens;therefore, the number of submitted specimen tests exceeds the number of patients.

84.33%,主要为鲍曼不动杆菌(59例)和肺炎克雷伯菌(45例),且多为CRAB或CRE。

适应证:181例患者均有感染指征,主要为肺部感染(140例,77.35%),其次为腹腔感染(38例,20.99%)、复杂性皮肤软组织感染(2例,1.10%)、感染性休克(1例,0.55%)。其中,符合《细则》^[12]适应证且用药合理的139例(76.80%),合理的超适应证用药31例(17.13%),不合理的超适应证用药11例(6.08%)。详见表4。

用法用量:181例患者中,用法用量与药品说明书一致且合理的104例(57.46%);合理的超药品说明书62例(34.25%),不合理的超药品说明书15例(8.29%)。详见表5。

联用抗菌药物情况:181例患者中,180例(99.45%)联用抗菌药物,其中86例(47.78%)联用1种抗菌药物,58例(32.22%)联用2种抗菌药物,26例(14.44%)联用3种抗菌药物,10例(5.56%)联用4种抗菌药物;联用抗菌药物主要为美罗培南(63.33%)或头孢哌酮舒巴坦(28.33%)。详见表6。

表 4 注射用替加环素适应证分布 (n = 181)

Tab. 4 Distribution of indications for Tigecycline for Injection (n = 181)

适应证(合理性)	适应证	例数	构成比(%)
有适应证(合理)	社区获得性肺炎(CAP),重症	57	31.49
	多重耐药鲍曼不动杆菌感染	40	22.10
	复杂性腹腔感染	27	14.92
	耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)	13	7.18
	复杂性皮肤软组织感染	2	1.10
超适应证(合理)	医院获得性肺炎(HAP)	9	4.97
	HAP,重症	15	8.29
	腹腔感染	7	3.87
超适应证(不合理)	CAP	5	2.76
	腹腔感染	4	2.21
	感染性休克	1	0.55
	感染性休克,复杂性尿路感染,CAP	1	0.55

表 5 注射用替加环素用法用量分布 (n = 181)

Tab. 5 Distribution of usage and dosage of Tigecycline for Injection (n = 181)

用法用量(合理性)	用法用量	例数	构成比(%)
与药品说明书一致(合理)	首剂负荷剂量100 mg,维持剂量50 mg,每12 h 1次(q12 h),静脉滴注(ivgtt)	104	57.46
超药品说明书(合理)	100 mg,q12 h,ivgtt	45	24.86
	100 mg,一次性*,ivgtt	8	4.42
	首剂负荷剂量100 mg,维持剂量50 mg,q12 h;100 mg,q12 h,ivgtt	4	2.21
	首剂负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,q12 h,ivgtt	3	1.66
	首剂负荷剂量100 mg,维持剂量50 mg,q12 h;100 mg,一次性*;首剂负荷剂量100 mg,维持剂量50 mg,q12 h;100 mg,q12 h,ivgtt	1	0.55
超药品说明书(不合理)	100 mg,q12 h;50 mg,q12 h;100 mg,q12 h,ivgtt	10	5.52
	50 mg,q12 h,ivgtt	2	1.10
	首剂负荷剂量100 mg,维持剂量50 mg,q12 h;100 mg,q12 h,ivgtt	1	0.55
	首剂负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,q12 h,ivgtt	1	0.55
	首剂负荷剂量100 mg,维持剂量50 mg,q12 h;30 mg,q12 h,ivgtt	1	0.55
	40 mg,q12 h,ivgtt;10 mg,q12 h,鞘内注射;首剂负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,ivgtt	1	0.55

注:*指因患者死亡、出院或转科一次性给予注射用替加环素。

Note:* refers to the one-time administration of Tigecycline for Injection due to patient death,discharge,or transfer to another department.

抗感染疗程:181例患者中,抗感染疗程为1~28 d,平均(6.95±5.34)d。其中,抗感染疗程<5 d的74例(40.88%),包括7例(3.87%)因死亡或放弃治疗仅用药1次;5~14 d的87例(48.07%);>14 d的20例(11.05%)。

ADR:181例患者中,ADR主要表现为凝血功能障碍

表6 注射用替加环素联用排名前6抗菌药物分布($n = 180$)
Tab. 6 Distribution of the top six kinds of antibiotics used in combination with Tigecycline for Injection ($n = 180$)

抗菌药物	例次数	构成比(%)
美罗培南	114	63.33
头孢哌酮舒巴坦	51	28.33
氟康唑	45	25.00
亚胺培南西司他丁	20	11.11
米卡芬净	17	9.44
伏立康唑	12	6.67

(57例, 31.49%)和肝功能异常(63例, 34.81%),其中低纤维蛋白原血症[纤维蛋白原(Fib) < 2 g/L] 26例(14.36%),血小板计数(PLT)下降29例(16.02%),血小板减少症(PLT下降75%)11例(6.08%),满足活化部分凝血活酶时间(APTT) > 50 s、凝血酶原时间(PT) > 17 s、凝血酶时间(TT) > 24 s、国际标准化比值(INR) > 1.5中任意1项^[21]30例(16.57%),氨基转移酶和(或)胆红素异常63例(34.81%)。APTT, PT, TT, INR, PLT均未监测的50例(27.62%), APTT或PT或TT或INR或PLT未监测的45例(24.86%),肝功能未监测的70例(38.67%),肝功能无影响的47例(25.97%),但临床均未上报ADR。

2.3 用药合理性

181例患者中,不合理用药主要体现在联合用药、用法用量、适应证、抗感染疗程不合理。详见表7。

表7 注射用替加环素使用合理性分析($n = 181$)
Tab. 7 Analysis of the rationality use of Tigecycline for Injection ($n = 181$)

不合理类型	例数	构成比(%)
联合用药不合理	23	12.71
用法用量不合理	15	8.29
适应证不合理	11	6.08
抗感染疗程不合理	8	4.42

3 讨论

3.1 替加环素使用情况分析

2019年至2024年,该院注射用替加环素DDD_s的变化趋势与CRAB和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)的检出变化趋势相关。2019年至2021年,CRAB和CRKP的检出量及重症感染患者数量均逐年增加,常规抗菌药物的疗效有限,故该院注射用替加环素的DDD_s呈逐年上升趋势;2022年至2024年,CRAB和CRKP的检出量呈先降后升的趋势,且于2024年达峰值,故该院注射用替加环素的DDD_s也呈先降后升的趋势。2019年至2021年,该院注射用替加环素DDD_s的变化趋势与全国替加环素DDD_s的变化趋势^[22]一致。由于集采政策的执行,注射用替加环素的药品价格下降,故患者的平均日费用

逐年下降,一定程度减轻了细菌感染患者的医疗负担。注射用替加环素的DUI偏大,可能与部分患者超量使用(日剂量 > 150 mg)和用药疗程偏长(> 14 d)有关。替加环素主要用于治疗肺部感染,治疗时应区分定植菌与致病菌,加强痰液引流、适时拔管、营养支持、稳定循环系统等辅助治疗,以减少其用量。

3.2 患者基本情况分析

本研究结果显示,该院使用注射用替加环素的患者多为ICU老年男性患者。ICU老年患者常合并多种基础疾病、免疫抑制等,且频繁地接受侵入性操作和使用广谱抗菌药物,易发生院内MDR感染。《中国细菌耐药监测研究(CARST)2021—2022年革兰氏阴性菌监测报告》显示^[23],鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌ICU来源菌株的耐药率分别高于非ICU来源菌株约20%和10%~20%。因此,为保证ICU患者合理使用抗菌药物,应进行更严格的管理和培训,同时加强医院感染防控。

3.3 病原学与耐药性分析

该院使用注射用替加环素的患者以肺部感染为主,故送检标本主要为痰液。134例检出病原菌的患者中,鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的检出率共占77.61%,且多为CRAB和CRE。中国细菌耐药监测网(CHINET)《2024年全年细菌耐药监测结果》^[24]显示,2019年至2024年,肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌为主要革兰阴性杆菌,耐药率分别排第2和第3/第4。美国传染病学会(IDSA)指南^[14]和国内多个专家共识^[17-19]建议,将注射用替加环素作为联合抗感染方案之一,且替加环素治疗CRE的作用与CRE是否产碳青霉烯酶无关。

本研究不合理用药的患者中,1例患者经验性予注射用替加环素抗感染治疗后,痰培养结果示铜绿假单胞菌后未及时停药,主要与铜绿假单胞菌由耐药-结节化-细胞分裂(RND)型外排泵TnfxB3-tmexCD3-toprJ1b表达而对替加环素天然耐药有关^[25];1例患者经伏立康唑治疗曲霉感染后仍发热,怀疑耐药菌感染,单用注射用替加环素治疗不合理,宜复查痰培养,经验性予β-内酰胺酶抑制剂复合物或碳青霉烯类抗菌药物,再根据痰培养结果调整抗菌药物。对于未检出病原菌的患者,临床药师应根据感染部位,结合患者的既往住院史及用药史,推测可能的病原菌,制订合理的抗感染治疗方案。

3.4 适应证分析

本研究结果显示,76.80%的患者严格按《细则》^[12]适应证给药。但随着多重耐药菌(MDROs)感染形势的日益严峻,替加环素在西班牙、阿根廷等地已被用于未经批准的适应证,尤其是在医院获得性肺炎(HAP)的治疗中^[26-28]。《抗菌药物超说明书用法专家共识》指出,替加环素超适应证可用于HAP和呼吸机相关性肺炎(VAP)^[29]。此外,《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)》建议,对于存在广泛耐药革兰阴性菌感染风险的患者,可联用多黏菌素或替加环素^[15]。

合理的超适应证用药患者中,24例HAP患者具备高龄、入住ICU、气管插管、合并感染性休克等高危因素,或既往碳青霉烯类抗菌药物抗感染治疗效果不佳,提示存在耐药菌感染风险,故使用替加环素抗感染治疗合理;7例腹腔感染患者先经验性使用碳青霉烯类抗菌药物治疗不佳,后续联用替加环素属合理调整用药方案。

不合理的超适应证用药患者中,主要存在以下3种情况。1)针对社区获得性肺炎(CAP)。5例CAP患者因碳青霉烯类抗菌药物或哌拉西林他唑巴坦治疗效果不佳而经验性使用替加环素,缺乏充分依据。对此,临床药师应结合感染部位,评估病情严重程度,推测可能的病原体(如肠杆菌科、铜绿假单胞菌、不动杆菌、非典型病原体)及其耐药机制[如超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)、头孢菌素酶(AmpC)、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)、新德里金属 β -内酰胺酶(NDM)],从而提出科学、合理的抗感染方案调整建议^[2]。2)针对腹腔感染。1例急性阑尾炎初始治疗使用替加环素和1例腹腔感染合并感染性休克患者经美罗培南治疗1 d后联用替加环素均不合理。《中国腹腔感染诊治指南(2019版)》^[16]不推荐替加环素作为腹腔感染的常规经验性治疗药物;对于重度社区获得性腹腔感染(CA-IAI),推荐碳青霉烯类抗菌药物或哌拉西林他唑巴坦单药治疗,或第3代头孢菌素联合硝咪唑类抗菌药物。2例肝脓肿患者初始治疗选择碳青霉烯类抗菌药物联合替加环素不合理。《细菌性肝脓肿诊治急诊专家共识》^[20]推荐初始经验性治疗应选择碳青霉烯类抗菌药物或广谱青霉素/ β -内酰胺酶抑制剂单药方案。3)针对感染性休克。其中1例患者感染部位未明确即使用替加环素,缺乏合理依据;另1例患者血培养结果示肺炎克雷伯菌(药敏试验结果示美罗培南敏感),联合替加环素亦不必要,仅需适当增加美罗培南剂量。

3.5 用法用量分析

34.25%的患者注射用替加环素用法用量与药品说明书不一致但合理。1)45例患者用量为100 mg、q12 h,符合超药品说明书剂量推荐。《细则》指出,使用替加环素治疗HAP或VAP时,可增加剂量,维持剂量可达100 mg、q12 h;治疗CRE和CRAB所致重症感染时,可考虑剂量加倍^[12]。目前已有多项临床研究显示,替加环素治疗HAP或VAP的临床疗效良好,尤其是大剂量的临床疗效优于小剂量^[30-32]。2)3例患者因培养出CRAB,首剂负荷剂量使用200 mg、维持剂量100 mg、q12 h合理。当感染危及生命、无其他可替代品种选择的情况下,经全面评估使用获益大于风险时,超药品说明书用药可被

接受,但超药品说明书用药具有一定风险,故用药时必须提供理论支持、循证医学证据,请相关专家会诊,做好全过程用药监护,防范医疗纠纷^[33]。

8.29%的患者注射用替加环素用法用量与药品说明书不一致且不合理。1)1例鲍曼不动杆菌(MDR-AB,药敏试验结果示美罗培南中介)感染患者,替加环素首剂负荷剂量使用200 mg、维持剂量100 mg、q12 h不合理。对于最低抑菌浓度(MIC) > 1 mg/L的不动杆菌感染应加量[200 mg、每日1次(qd)或100 mg、q12 h]或联合治疗,加量可能增加患者消化道不良反应,联合治疗宜根据体外药敏试验选择MIC值较低的药物^[34]。该患者未做替加环素药敏试验,直接联用替加环素重症抗感染剂量不合理。2)10例患者50 mg、q12 h治疗方案未使用首剂负荷剂量不合理。替加环素为时间依赖性抗菌药物,血药浓度低于MIC时无法抑制细菌生长,予负荷剂量可使血药浓度在1个半衰期内迅速达到稳态浓度,缩短药物达到有效血药浓度的时间,使药物立即发挥治疗作用,且缩小细菌突变选择窗,避免诱导细菌耐药^[21]。3)1例患者静脉联合鞘内注射替加环素治疗颅内感染不合理。替加环素因血脑屏障穿透性低且不常规用于颅内感染,《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)》^[35]推荐替加环素可静脉滴注联合鞘内或脑室内注射给药,鞘内给药替加环素用量可达1~10 mg、q12 h,但静脉滴注用量仍应首剂负荷剂量100 mg、维持剂量50 mg、q12 h,且可用至首剂负荷剂量200 mg、维持剂量200 mg、q12 h。该患者鞘内注射替加环素剂量合理,静脉滴注替加环素剂量偏小。

3.6 联合用药分析

替加环素在临床应用中常面临耐药性与疗效不足的挑战,联合用药策略被视为提升其抗菌效果、延缓耐药发生的重要途径。研究表明,与单药治疗相比,替加环素联合方案可提高老年感染患者的细菌清除率,并降低耐药发生率,且联合用药有助于扩大抗菌谱,实现对铜绿假单胞菌或肠杆菌科等其他混合感染病原体的有效覆盖^[36]。但亦有证据指出,在严重感染情形下,单用替加环素可能降低疗效,并提高患者的病死率,故应避免将其作为最后的“救命药”使用^[37]。本研究中存在1例单用替加环素及3例替加环素联用抗真菌药治疗严重感染判定为不合理的情况。

针对广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)感染,《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[18]推荐采用两药甚至三药联合治疗方案,其中两药联合治疗方案建议以替加环素为基础,联用含舒巴坦(或舒巴坦)的复合制剂、碳青霉烯类、多黏菌素E、喹诺酮类或氨基苷类抗菌药物中的任意1种。碳青霉烯类抗菌药物对革兰阳性菌、阴性需氧菌及厌氧菌的抗菌活性均良好,且与替加环素

存在协同抗菌效应。替加环素联合喹诺酮类抗菌药物(如左氧氟沙星、莫西沙星)则可覆盖非典型病原体,进一步拓宽抗菌谱^[33]。2024年发布的IDSA指南^[14]亦指出,对于血液或泌尿系统外的CRE感染,替加环素可作为可选治疗方案之一。Macesic等^[2]认为,治疗CRAB及CRE感染的联合治疗方案中,替加环素仍有重要地位。基于上述依据,替加环素联合碳青霉烯类抗菌药物、头孢哌酮舒巴坦、硫酸黏菌素、喹诺酮类或氨基苷类抗菌药物进行抗感染治疗,可视为合理选择;若合并真菌感染,亦可根据病原学证据联用抗真菌药物。但需注意,替加环素与头孢哌酮舒巴坦钠、伏立康唑等药物联用时,可能增加老年患者的肝功能损伤风险,临床应加强监测。

然而,本研究中仍存在23例联合用药不合理现象,主要表现为以下2类。1)抗菌谱重叠所致联合不当。6例替加环素同时联用碳青霉烯类和硝咪唑类抗菌药物,因碳青霉烯类抗菌药物对厌氧菌具有较强的抗菌活性,无须联用硝咪唑类抗菌药物治疗厌氧菌;9例替加环素联用万古霉素或利奈唑胺亦属抗菌谱重叠,因替加环素自身具备抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)活性。2)同类药物重复使用。2例患者使用替加环素联合米诺环素治疗,二者同属四环素类抗菌药物,属重复用药,缺乏合理联用依据。

3.7 感染疗程分析

本研究中74例注射用替加环素疗程<5 d的患者中,73例提前停药,原因包括患者死亡、家属放弃治疗、转科治疗,或根据药敏试验结果调整抗感染治疗方案等,均非无指征缩短疗程,故视为合理,反之1例仅用替加环素治疗1 d不合理;20例疗程>14 d的患者中,7例患者未根据病情及时停用替加环素,属不合理用药。抗感染疗程过短,可能导致病原体清除不彻底、治疗失败或感染复发;疗程过长,可能增加耐药选择压力及ADR风险。故抗感染疗程应根据感染部位、严重程度和患者的临床及细菌学检测结果决定。治疗复杂性皮肤软组织感染或复杂性腹腔感染,推荐疗程为5~14 d;治疗CAP,推荐疗程为7~14 d;糖尿病足可延长至28 d,伴骨髓炎可延长至42 d。

3.8 ADR分析

替加环素无法被细胞色素P450代谢,也不诱导或抑制其表达,故联用其他药物不易产生药物相互作用,其引起的凝血功能异常主要表现为低纤维蛋白原血症、APTT,PT,TT延长、血小板减少等^[38]。替加环素导致Fib水平降低,可能是由于替加环素破坏肠道菌群而抑制维生素K合成,维生素K合成又影响凝血酶原前体蛋白转化为凝血酶原,或与血浆白蛋白等结合后形成抗原刺激免疫系统产生抗体,破坏Fib。且患者年龄、Fib基线水平、肾功能损伤、用药剂量、疗程是Fib

降低的危险因素。有研究对替加环素致血小板减少症的危险因素进行分析发现,高龄、营养不良、延长替加环素使用疗程、肾功能损伤是替加环素相关血小板减少症的独立危险因素,故此类患者临床使用替加环素期间应重点监测其对凝血系统的影响^[14]。但部分患者使用注射用替加环素后未监测凝血指标(27.62%)或肝功能(38.67%),临床应关注,尤其是替加环素联用氟康唑或伏立康唑的患者。

3.9 小结

该院注射用替加环素的使用合理率有待提升,各科室应加强对《细则》^[12]、抗菌药物临床应用相关文件的学习,严格掌握适应证,规范使用替加环素;医院可借助前置审方系统严格管控超适应证用药,优化给药剂量,规范联合用药,及时干预长疗程用药,避免滥用导致细菌耐药发生。

参考文献

- [1] Doi Y. Treatment Options Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S565-S575.
- [2] Macesic N, Uhlemann A C, Peleg A Y. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Lancet, 2025, 405(10474): 257-272.
- [3] Zha L, Pan L L, 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.
- [4] Yaghoubi S, Zekiy A O, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(7): 1003-1022.
- [5] Pankey G A. Tigecycline[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(3): 470-480.
- [6] Livermore D M. Tigecycline: what is it, and where should it be used?[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(4): 611-614.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室, 中国人民解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知: 国卫办医发[2015]43号[A/OL]. 2015-08-27. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/201508/9f7136d6fb034339a7c9348c72a8a1fd.shtml>.
- [8] Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline[J]. Expert Opin Drug Metab & Toxicol, 2011, 7(11): 1459-1470.
- [9] 国家卫生和计划生育委员会办公厅, 国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知: 国卫办医发[2017]10号[A/OL]. 2017-02-27. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201703/d60bb3cd95ea427d8cf9724b31b27669.shtml>.
- [10] 国家卫生健康委员会办公厅. 关于持续做好抗菌药物临床

- 应用管理有关工作的通知:国卫办医发[2018]9号)[A/OL]. 2018-05-10. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/201805/20112ed1ba8847509c2e1c7dd89a96f7.shtml>.
- [11] 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知:国卫办医发[2019]12号[A/OL]. 2019-03-29. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/201903/95eb0c98dcdd4432b81e444cb521e65b.shtml>.
- [12] 国家卫生健康委员会办公厅. 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:国卫办医函[2018]822号[A/OL]. 2018-09-21. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/201809/217ca16e26ed4f3eb8a1005a2a45b6b5.shtml>.
- [13] 冯志平,于思源. 综合性医院特殊使用级抗菌药物临床应用合理性评价[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(7):1-2.
- [14] Tamma P D, Heil E L, Justo J A, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial - Resistant Gram - Negative Infections [J / OL]. Clin Infect Dis, 2024; ciae403. 2024-08-07. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.
- [15] 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.
- [16] 吴秀文,任建安. 中国腹腔感染诊治指南(2019版)[J]. 中国实用外科杂志,2020,40(1):1-16.
- [17] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2021,101(36):2850-2860.
- [18] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学,2012,2(8):3-8.
- [19] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(1):82-92.
- [20] 中华医学会急诊医学分会. 细菌性肝脓肿诊治急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2022,31(3):273-280.
- [21] 秦艳,黄婕芸,邹烨,等. 479例老年患者替加环素应用合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2024,24(11):1381-1385.
- [22] 国家卫生健康委员会全国抗菌药物临床应用监测网. 2021年全国抗菌药物临床应用监测报告[EB/OL]. (2023-01-13)[2025-05-10]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzUxMDExOTY2NA==&mid=2247495188&idx=1&sn=cafa105f05f8a88737f672ae736789dc&chksm=f905758bce72fc9d7410cb429a2c3a46b41b3c65bbc14a3a9c343e7c270a68e1495fb5119408&scene=27.
- [23] 李耘,郑波,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021—2022年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(23):3525-3544.
- [24] 中国细菌耐药监测网. CHINET 2024年全年细菌耐药监测结果[EB/OL]. (2025-03-15)[2025-05-10]. <https://www.chinets.com/Document/Index?pageIndex=0#>.
- [25] Su W Y, Wang W J, Li L, et al. Mechanisms of tigecycline resistance in Gram - negative bacteria: A narrative review [J]. Eng Microbiol, 2024, 4(3):100165.
- [26] Conde - Estévez D, Grau S, Horcajada J P, et al. Off - label prescription of tigecycline: clinical and microbiological characteristics and outcomes [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(5):471-472.
- [27] Curcio D, Fernández F, Vergara J, et al. Late onset ventilator - associated pneumonia due to multidrug - resistant Acinetobacter spp.: experience with tigecycline [J]. J Chemother, 2009, 21(1):58-62.
- [28] Kuo S C, Wang F D, Fung C P, et al. Clinical experience with tigecycline as treatment for serious infections in elderly and critically ill patients [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2011, 44(1):45-51.
- [29] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华结核和呼吸杂志编辑委员会,中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(6):410-444.
- [30] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high - dosage tigecycline regimens versus imipenem - cilastatin for treatment of hospital - acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4):1756-1762.
- [31] Ni W T, Li G B, Zhao J, et al. Use of Monte Carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase - producing Klebsiella pneumoniae [J]. Infect Dis (Lond), 2018, 50(7):507-513.
- [32] De Pascale G, Montini L, Pennisi M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug - resistant bacteria [J]. Crit Care, 2014, 18(3):R90.
- [33] 鲁涛,周秋云,王洁,等. 注射用替加环素临床应用分析[J]. 药学与临床研究,2019,27(6):467-470.
- [34] 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.
- [35] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专业委员会,北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(1):2-15.
- [36] 吴晓玲,王桦,汪琦,等. 替加环素治疗高龄老年院内获得性肺炎的疗效及安全性分析[J]. 临床肺科杂志,2016, 21(3):464-467.
- [37] Bai X R, Liu J M, Jiang D C, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy versus combination therapy for the treatment of hospital - acquired pneumonia (HAP): a meta - analysis of cohort studies [J]. Journal of Chemotherapy, 2018, 30(3):172-178.
- [38] 徐银丽,祁慧,江翔国,等. 替加环素治疗对重症患者凝血功能的影响[J]. 中国药物应用与监测,2020,17(1):6-9.

(收稿日期:2025-05-15;修回日期:2026-07-05)