

替加环素对凝血功能影响的回顾性分析[△]

刘 莲^{1*}, 王晓剑², 郭明星², 刘冉佳², 何超然², 赵 莹², 崔向丽^{2#} (1. 北京卫生职业学院药学系, 北京 102433; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院药学部, 北京 100050)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0761-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.027



摘要 目的:探讨替加环素对患者凝血功能及肝功能的影响。方法:收集2019年1月至2022年6月首都医科大学附属北京友谊医院55例使用替加环素抗感染治疗患者的临床资料,记录患者用药前(T_0)、用药7d(T_7)和用药结束时(T_f)的凝血功能指标水平,包括外周血纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-Dimer)和血小板计数(PLT);记录患者 T_0 、 T_7 和 T_f 的肝功能指标水平,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB);对凝血功能和肝功能指标进行统计学分析。结果:使用替加环素治疗后,患者的FIB水平呈逐渐降低趋势, T_7 、 T_f 的FIB水平低于 T_0 ,差异均有统计学意义($P<0.05$);APTT延长, T_7 、 T_f 的APTT长于 T_0 ,差异均有统计学意义($P<0.05$);D-Dimer水平呈降低趋势, T_f 的D-Dimer水平低于 T_0 ,差异有统计学意义($P<0.05$),提示替加环素对凝血功能有影响。使用替加环素治疗后,患者的 T_7 、 T_f 的ALT水平低于 T_0 ,差异有统计学意义($P<0.05$),呈降低趋势; T_7 、 T_f 的ALP、AST、TBIL和ALB水平与 T_0 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示替加环素对肝功能无影响。结论:替加环素可引起FIB水平降低、APTT延长、D-Dimer水平降低,用药期间需严密监测患者的凝血功能,预防出血。

关键词 替加环素;凝血功能障碍;纤维蛋白原

Retrospective Analysis on Effect of Tigecycline on Coagulation Function[△]

LIU Lian¹, WANG Xiaojian², GUO Mingxing², LIU Ranjia², HE Chaoran², ZHAO Ying², CUI Xiangli² (1. School of Pharmacy, Beijing Health Vocational College, Beijing 102433, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of tigecycline on coagulation function and liver function. **METHODS:** Clinical data of 55 patients receiving anti-infective treatment with tigecycline in Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from Jan. 2019 to Jun. 2022 were collected. Levels of coagulation function indicators including peripheral blood fibrinogen (FIB), activated partial thrombin time (APTT), international normalized ratio (INR), D-dimer and platelet count (PLT) were recorded before medication (T_0), 7 d after medication (T_7) and at the end of medication (T_f). The levels of liver function indicators in T_0 , T_7 and T_f were recorded, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL) and albumin (ALB). The coagulation function and liver function indicators were statistically analyzed. **RESULTS:** After treatment with tigecycline, the FIB level of patients showed a decreasing trend, and the FIB level of T_7 and T_f was lower than that of T_0 , with statistically significant difference ($P<0.05$); the APTT of T_7 and T_f was longer than that of T_0 , the difference was statistically significant ($P<0.05$); the D-dimer level showed a decreasing trend, and the D-dimer level of T_f was lower than that of T_0 , with statistically significant difference ($P<0.05$), suggesting that tigecycline had some effects on coagulation function. After treatment with tigecycline, ALT levels of T_7 and T_f were lower than those of T_0 , the difference was statistically significant ($P<0.05$), showing a decreasing trend; the levels of ALP, AST, TBIL and ALB in T_7 and T_f were not significantly different from those in T_0 , without statistically significant differences ($P>0.05$), suggesting that tigecycline had no effect on liver function. **CONCLUSIONS:** Tigecycline may cause a decrease in FIB levels, prolongation of APTT, and a decrease in D-dimer levels, and patients' coagulation needs to be closely monitored during administration to prevent bleeding.

KEYWORDS Tigecycline; Coagulation dysfunction; Fibrinogen

△ 基金项目:北京友谊医院科研启动基金项目(No. yygdkgtl2021-3)

* 副教授。研究方向:药物合理应用。E-mail:liulian303@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:xianglicui@ccmu.edu.cn

替加环素是首个被用于临床的甘氨酸环素类抗菌药物,于2005年6月获得美国食品药品监督管理局批准,用于复杂性腹腔感染、皮肤和软组织感染以及社区获得性细菌性肺炎的治疗,其通过抑制细菌蛋白合成发挥抗菌作用,具有较广的抗菌谱,对多重耐药(MDR)细菌,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌、MDR不动杆菌属等均能发挥作用,是我国治疗MDR病原菌感染的常用药物^[1-2]。替加环素在临床使用中具有良好的有效性和耐受性,目前报道的最常见不良反应为腹泻和恶心、呕吐等胃肠道反应,其他不良反应主要有注射部位疼痛、发热、头痛及对牙齿和骨骼发育的不良影响等^[3-4]。替加环素引起肝功能相关的不良反应主要体现在丙氨酸转氨酶(ALT)、胆红素、碱性磷酸酶和天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高,严重者出现肝功能障碍和急性胰腺炎^[5]。同时,部分病例报告显示替加环素可能引起凝血功能障碍,主要表现为出血和凝血参数异常^[6-8]。本研究对首都医科大学附属北京友谊医院(以下检查“我院”)使用替加环素的患者进行回顾性分析,旨在评估替加环素对凝血功能和肝功能的影响,为替加环素的临床合理应用及不良反应监测提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS)数据库,收集2019年1月至2022年6月我院使用替加环素的住院患者临床资料。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;使用替加环素抗感染治疗;连续给药时间 ≥ 3 d。排除标准:妊娠期或哺乳期;严重肝功能不全(Child-Pugh C级);有血友病等先天凝血障碍;替加环素治疗前外周血纤维蛋白原(FIB) < 2 g/L;临床数据不全。

共纳入符合标准的患者55例,其中男性41例(占74.55%),女性14例(占25.45%);年龄27~92岁,平均(61.65 \pm 13.84)岁;肺部感染23例,腹腔感染13例,血行感染4例,多部位感染7例,其他部位感染8例;40.00%的患者属于重症患者,住院期间入住加强监护病房(ICU);55例患者均使用注射用替加环素(国药准字H20123394,规格:50 mg)治疗,52例给药方案为首次静脉滴注100 mg,后续治疗以1次50 mg、12 h为间隔注射,3例给药剂量加倍;用药疗程3~37 d,中位治疗时间为13(8,19)d;36例患者(占65.45%)基于药物敏感试验结果给药,其中肺炎克雷伯菌感染18例、鲍曼不动杆菌感染8例,其他病原菌感染8例,多种致病菌感染2例,19例为经验用药,见表1。

1.2 方法

统计患者的基本信息,包括性别、年龄、感染部位、病原

表1 55例患者的临床资料

项目	内容	病例数(%)
性别	男性	41 (74.55)
	女性	14 (25.45)
年龄/岁	≥ 65	21 (38.18)
	< 65	34 (61.82)
给药剂量	50 mg, 静脉滴注, 每12 h 给药1次	52 (94.55)
	100 mg, 静脉滴注, 每12 h 给药1次	3 (5.45)
给药疗程/d	< 7	9 (16.36)
	7~14	22 (40.00)
	> 14	24 (43.64)
感染部位	肺部感染	23 (41.82)
	腹腔感染	13 (23.64)
	血行感染	4 (7.27)
	多部位感染	7 (12.73)
	其他部位感染	8 (14.55)
病原菌	肺炎克雷伯菌	18 (32.73)
	鲍曼不动杆菌	8 (14.55)
	其他病原菌	8 (14.55)
	多种致病菌	2 (3.64)
	经验用药	19 (34.55)
入住ICU	是	22 (40.00)
	否	33 (60.00)

菌、是否入住ICU、替加环素的用法与用量及疗程。记录患者在替加环素用药前(T_0)、用药7 d(T_7)和用药结束时(T_f)的凝血功能指标水平,包括FIB、活化部分凝血酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-Dimer)和血小板计数(PLT);记录患者 T_0 、 T_7 和 T_f 的肝功能指标水平,包括ALT、AST、总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件对研究数据进行统计分析。对于连续变量,计数资料非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;对于分类变量,使用例(%)表示。为比较 T_0 、 T_7 以及 T_f 的凝血功能和肝功能指标变化,使用Wilcoxon符号秩检验对数据进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 替加环素对凝血功能的影响

患者使用替加环素治疗后,FIB水平呈逐渐降低趋势, T_7 和 T_f 的FIB水平低于 T_0 ,差异均有统计学意义($P < 0.05$);APTT延长, T_7 和 T_f 的APTT长于 T_0 ,差异均有统计学意义($P < 0.05$);D-Dimer水平呈降低趋势, T_f 的D-Dimer水平低于 T_0 ,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 T_7 和 T_f 的INR、PLT水平与 T_0 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。用药期间,有7例患者出现粪潜血,1例患者出现大出血。

表2 不同治疗阶段患者的凝血功能指标水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

时间	FIB/(g/L)	APTT/s	D-Dimer/(mg/L)	INR	PLT/($\times 10^9/L$)
T_0	3.54 (2.85, 4.89)	31.80 (28.70, 37.50)	1.14 (0.66, 3.15)	1.26 (1.15, 1.48)	171.00 (106.00, 326.00)
T_7	2.42 (1.91, 3.23)*	34.60 (31.50, 43.35)*	1.00 (0.57, 2.92)	1.33 (1.19, 1.46)	229.00 (111.00, 303.00)
T_f	1.80 (1.18, 2.24)*	40.00 (34.50, 50.20)*	0.81 (0.47, 1.35)*	1.34 (1.24, 1.54)	179.00 (108.50, 320.00)

注:与 T_0 比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 替加环素对肝功能的影响

患者使用替加环素治疗后,ALT 水平呈降低趋势, T_7 和 T_f 的 ALT 水平低于 T_0 ,差异均有统计学意义($P<0.05$); T_7 和 T_f 的 ALP、AST、TBIL 和 ALB 水平与 T_0 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 不同治疗阶段肝功能指标的比较 [$M(P_{25},P_{75})$]

时间	ALT/(U/L)	ALP/(U/L)	AST/(U/L)	TBIL/(μ mol/L)	ALB/(g/L)
T_0	29.00 (16.00,75.00)	123.00 (77.00,243.50)	39.40 (23.35,56.35)	19.88 (12.63,39.65)	29.10 (26.40,31.70)
T_7	27.00 (13.50,39.50)*	125.00 (76.75,168.75)	28.85 (20.05,42.43)	20.37 (12.81,36.04)	30.20 (27.00,33.40)
T_f	23.00 (14.00,33.00)*	176.00 (139.50,208.00)	28.40 (20.90,59.15)	19.79 (14.81,31.09)	30.00 (27.30,33.20)

注: T_0 比较,* $P<0.05$ 。

MDR 细菌的优良活性,使用率不断升高,也获得了广泛关注。替加环素所致不良反应的研究与报道越来越多。除了常见的胃肠道反应,关于替加环素致凝血功能及肝功能异常的典型案例也陆续被报道。

本课题组前期报道了 1 例替加环素致凝血功能障碍的典型病例,1 例老年男性患者应用替加环素治疗第 7 日出现出血、PLT 及 FIB 水平明显降低、凝血酶原时间 (PT) 及 APTT 显著延长,且对症治疗不能逆转,考虑凝血功能障碍与替加环素密切相关,停药后,FIB、PLT、PT 及 APTT 水平逐步恢复^[9]。相似案例在国内外也均有报道^[10-11]。随后整理了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中与替加环素相关的凝血功能障碍事件,观察到与替加环素相关的凝血功能障碍的指标变化,如血小板减少、低纤维蛋白原血症、APTT 延长、INR 增加等^[12]。结合前期工作,本研究对我院应用替加环素抗感染的患者进行回顾性分析,深入了解替加环素对凝血功能和肝功能的影响。

本研究结果显示,应用替加环素后,患者的 FIB 水平在 T_7 已经出现下降趋势,由 T_0 的 3.54 g/L 降至 2.42 g/L,在 T_f 降至 1.80 g/L,已显著低于正常水平下限 (2 g/L)。55 例患者中,有 7 例患者在用药期间出现粪潜血,1 例出现大出血,出血患者中有 5 例用药期间 FIB<2 g/L。此外,患者的 APTT 显著延长,反映出内源性凝血功能受到影响,D-Dimer 水平在 T_f 也出现了明显降低,这些均可能是替加环素致 FIB 水平降低引起的。而患者不同时间段 INR、PLT 水平的差异无统计学意义 ($P>0.05$),与 Zhang 等^[13]、徐姗姗等^[14] 的研究结果基本一致。但是,国内外文献有替加环素致 PLT 水平降低的相关报道^[9,15]。患者 T_7 、 T_f 的 ALP、AST、TBIL 和 ALB 水平与 T_0 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);ALT 水平与 T_0 的差异有统计学意义 ($P<0.05$),但是呈降低趋势,提示替加环素对肝功能无显著影响。在 Zhang 等^[13]、洪东煌等^[16]、Leng 等^[17] 的报道中也未发现使用替加环素后出现肝功能损害。由此推断,替加环素所致凝血功能障碍可能与肝功能的变化并无直接关系。

目前,替加环素引起 FIB 水平降低等凝血功能障碍的机制尚不明确,有研究认为替加环素引起胃肠功能紊乱,并通过破坏肠道菌群使维生素 K 产量减少,导致维生素 K 依赖性凝血障碍。但是,FIB 水平降低后补充维生素 K 并不能改善

义 ($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

MDR 细菌的出现对人类健康造成了严重威胁。替加环素自 2011 年底进入我国市场以来,凭借其广谱抗菌活性及对

替加环素引起的凝血功能障碍,提示替加环素可能不是通过影响维生素 K 合成来降低 FIB 水平^[18]。有研究认为,替加环素抑制白细胞中白细胞介素 6 (IL-6) 的表达,IL-6 通过刺激基因表达来升高 FIB 水平,替加环素可能通过抑制合成 IL-6 而降低 FIB 水平^[19]。还有研究认为,替加环素可能作用于“凝血瀑布”某个环节而影响凝血级联反应,进而导致 FIB 水平显著降低、PT 及 APTT 明显延长^[20]。但其具体作用靶点和机制有待研究。

本研究全面分析了替加环素对患者凝血功能和肝功能指标的影响,患者均经过严格筛选,以满足限制性纳入标准,数据真实可靠。但也有一定的局限性:(1) 由于是回顾性分析,不可避免有些数据的缺失,部分患者被排除;(2) 本研究的患者多为重症感染,需联合其他抗菌药物进行综合治疗,不排除其他药物对检测指标的影响;(3) 受病例数的影响,研究结果可能存在一定偏倚,后期需进一步收集临床资料,加大样本量,对患者进行分类研究。

综上所述,本研究发现,替加环素可引起 FIB 水平降低,APTT 延长,D-Dimer 水平降低,对凝血功能有一定的影响,但对 PLT 和肝功能影响不明显。在临床使用中,应密切监测患者的凝血功能指标,并监测出血情况,根据结果及时调整治疗方案,预防出血风险。

参考文献

- [1] TOWNSEND M L, POUND M W, DREW R H. Tigecycline: a new glycylycine antimicrobial[J]. Int J Clin Pract, 2006, 60(12): 1662-1672.
- [2] PETERSON L R. A review of tigecycline—the first glycylycine [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32 Suppl 4: S215-S222.
- [3] DOAN T L, FUNG H B, MEHTA D, et al. Tigecycline: a glycylycine antimicrobial agent [J]. Clin Ther, 2006, 28(8): 1079-1106.
- [4] KAEWPOOWAT Q, OSTROSKY-ZEICHNER L. Tigecycline : a critical safety review [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(2): 335-342.
- [5] FANG W J, YI D, SUN L L, et al. Analysis of clinical characteristics of tigecycline-induced acute pancreatitis [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1320-1324.

(下转第 768 页)