DOI:10.16016/j.1000-5404.201903027

替加环素对患者凝血指标影响的临床研究

张 静,张 蓉 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院药剂科

[摘要] **目的** 分析替加环素对感染患者凝血指标的影响,并筛选出凝血指标异常的危险因素。**方法** 利用医院信息系统及美康合理用药监测系统筛选出2016年1月至2017年12月入我院治疗,并使用替加环素的病例,观察使用替加环素后是否发生凝血指标异常,并比较用药前后纤维蛋白原(FBG)、凝血酶原时间(PT)、部分激活凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),血清总胆红素(TBIL)、肾小球滤过率(eGFR)水平的差异。再根据患者是否发生凝血指标异常,利用二分类 Logistic 回归筛选替加环素导致凝血指标异常的危险因素。**结果** 共纳入97例合格病例进行分析,其中男性69例(71.1%),女性28例(28.9%);年龄(56.93±19.31)岁。使用替加环素后,患者 FBG 水平显著降低($P<0.05$);PT、APTT、TT 明显延长($P<0.05$);PLT 水平无明显改变。同时患者 ALT、TBIL 水平用药前后无明显差异;C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)用药后较用药前差异有统计学意义($P<0.05$),WBC 用药前后无统计学差异,总体 WBC、CRP、PCT 用药后低于用药前,患者感染状态较用药前改善;eGFR 值用药前后差异有统计学意义($P<0.05$),用药后患者肾功能好转。Logistic 分析发现,高剂量使用替加环素是发生凝血指标异常的危险因素($P<0.05$,$OR=3.96$)。**结论** 替加环素可引起 FBG 下降,PT、APTT、TT 延长,且高剂量使用的患者更易发生该不良事件。

[关键词] 替加环素;凝血指标;纤维蛋白原;高剂量
[中图法分类号] R446.11; R965.3; R978.14 [文献标志码] A

Effect of tigecycline on coagulation markers: a retrospective study

ZHANG Jing, ZHANG Rong Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of tigecyclin on coagulation markers in the patients taking it, and screen out the related risk factors. **Methods** A retrospective study was carried out on the patients with tigecycline treatment admitted to our hospital from January 2016 to December 2017 based on our hospital information system and the Meikang rational drug use monitoring system. Fibrinogen (FBG) level, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), platelet (PLT) count, glomerular filtration rate (eGFR), and levels of alanine aminotransferase (ALT) and serum total bilirubin (TBIL) were compared before and after tigecycline administration. Finally, according to whether patients had abnormal coagulation indicators, Logistic regression was used to screen out high-risk factors of abnormal coagulation indexes caused by tigecycline. **Results** A total of 97 qualified cases were included in this study, including 69 males (71.1%) and 28 females (28.9%), at a mean age of 56.93±19.31 years. Tigecycline treatment resulted in significantly decreased FBG level ($P<0.05$) and prolonged PT, APTT and TT ($P<0.05$), but no such change was seen in PLT count. At the same time, there were no significant differences in ALT and TBIL levels before and after administration, and CRP and PCT showed significant differences ($P<0.05$), while WBC count showed no significant difference. The total WBC count, and CRP and PCT levels were decreased after administration, indicating the patients' infection status was improved.

[通信作者] 张 蓉,E-mail:Zrcq73@163.com
[网络首发] http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.R.20190429.1018.002.html

The eGFR value was remarkably improved ($P<0.05$), indicating better renal function. Logistic analysis showed that high dose of tigecycline was a risk factor for coagulopathy ($P<0.05$, $OR=3.96$). **Conclusion** Tigecycline may cause decreased FBG, prolonged PT, APTT and TT, and the patients taking high dose tigecycline are prone to this adverse event.

[**Key words**] tigecycline; coagulation markers; fibrinogen; high dose

Corresponding author: ZHANG Rong, E-mail: Zrcq73@163.com

替加环素是应用于临床治疗的第一个甘氨酰四环素类抗生素,与细菌核糖体30s亚基的A位点结合,阻止细菌转录从而抑制蛋白质合成[1]。由于替加环素具有强大的抗菌活性,在耐药菌治疗中表现出强大优势,我国"耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识"[2]、"中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识"[3]、"中国产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识"[4]均推荐替加环素在耐药菌中的治疗。但在临床应用中发现患者使用替加环素后可引起凝血指标的改变,同时在一些个案及病例报道中也发现替加环素会导致凝血指标异常[5-9]。因凝血功能异常可导致患者病情加重,住院时间延长,预后不佳,除入住ICU的患者外,有必要对所有使用替加环素的患者进行分析,探索替加环素对凝血指标的影响,筛选出高危因素,对重点患者进行重点监测。因此本研究对我院2016-2017年入院并使用替加环素的病例进行回顾性分析,探讨替加环素对凝血指标的影响,并根据结果筛选凝血指标异常的危险因素。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,借助医院信息系统(hospital information system, HIS)和美康合理用药监测系统(PASS),从我院2016年1月至2017年12月出院患者中筛选出使用替加环素的病例。排除标准:①住院时间<4 d;②严重肝功能不全患者(Child-Pugh C级);③妊娠或哺乳期妇女;④已经存在凝血功能异常的患者或存在血友病等先天凝血障碍疾病;⑤用药前2周或用药期间使用其他影响凝血指标的药物;⑥缺乏用药前后凝血功能检测指标;⑦其他病历资料不全。

1.2 观察指标

主要安全性观察指标为患者使用替加环素前7 d至停药后住院期间的凝血功能相关指标,包括纤维蛋白原(FBG)、凝血酶原时间(PT)、部分激活凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT);除合并血液系统疾病的患者外,患者接受替加环素治疗前7d及给药期间的血小板(PLT)。次要安全性观察指标为患者使用替加环素前7d及替加环素治疗时的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)、肾小球滤过率(eGFR)等。

1.3 凝血指标及其他次要观察指标异常评价标准

参照我院检验值范围及"全国临床检验操作规程",将FBG低于正常值(即FBG<2 g/L),或PT、TT高于正常值3 s,或APTT高于正常值10 s(即PT>17 s,APTT>50 s,TT>24 s)[18]定义为凝血指标异常,同时关注血小板低于正常值(PLT<100×10^9/L)发生的情况。

进行Logistic回归分析时,将年龄<65岁定义为正常年龄组,≥65岁为老年组;替加环素使用剂量≤100 mg/d(首日150 mg)定义为低剂量组,>150 mg/d为高剂量组;替加环素使用时间≤10 d为短疗程治疗组,替加环素使用时间>10 d为长疗程治疗组;ALT≤50 IU/L为ALT正常组,ALT>50 IU/L为ALT异常组;TBIL≤20 μmol/L为TBIL正常组,TBIL>20 μmol/L为TBIL异常组;eGFR<90 mL/(min·L)为肾功能异常组,eGFR≥90 mL/(min·L)为肾功能正常组。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件,服从正态分布的计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,前后数据对比采用配对t检验。不服从正态分布的计量资料用M(P_{25}-P_{75})表示,前后比较采用Wilcoxon符号秩检验,计数资料以百分比表示,组间比较用卡方检验或Fisher确切概率法检验。采用多因素Logistic回归分析筛选凝血指标异常的危险因素。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基本情况

在研究时间段内筛选出使用替加环素的病例共447例,纳入有效病例97例。其中男性69例(71.1%),女性28例(28.9%);科室分布为重症医学科30例(30.9%)、神经外科15例(15.5%)、血液科14例(14.4%)、急诊科10例(10.3%)、神经内科10例(10.3%)、呼吸科6例(6.2%)、消化科5例(5.2%)、心外科2例(2.1%)、骨科1例(1.0%)、普外科1例(1.0%)、心内科1例(1.0%)、胸外科1例(1.0%)、肿瘤科1例(1.0%);年龄(56.93±19.31)岁,替加环

素用药天数(13.11±10.92)d,中位数 10 d;出现凝血指标异常 54 例(55.7%)。

2.2 替加环素对凝血功能的影响

2.2.1 替加环素对血浆 FBG 的影响 患者用药前 1 周内患者 FBG 为 4.22 g/L,用药后不同时间,患者 FBG 呈下降趋势。经配对样本 Wilcoxon 符号秩检验,与用药前比较,用药 1~3 d、4~6 d、7~10 d 及 10 d 以上,FBG 均显著下降($P<0.001$),见表 1。用药前 97 例患者 FBG 均正常,用药后 32 例患者出现 FBG 异常,出现 FBG 异常的平均时间为用药 6 d,中位时间为 6 d。

表 1 替加环素使用后对 FBG 的影响

时间	n	$M(P_{25}-P_{75})/g\cdot L^{-1}$
用药前	97	4.22(3.34-4.98)
用药 1~3 d	70	3.72(2.90-4.44)[a]
用药 4~6 d	52	2.52(1.82-3.10)[a]
用药 7~10 d	38	2.12(1.52-3.18)[a]
用药大于 10 d	25	2.11(1.38-2.78)[a]

a:$P<0.001$,与用药前比较

2.2.2 替加环素对血浆 PT 的影响 患者用药前 1 周内 PT 水平为 12.10 s,用药后不同时间,患者 PT 水平总体呈上升趋势,在用药后 4~6 d 内达到高值。经配对样本 Wilcoxon 符号秩检验,与用药前比较,用药 1~3 d、4~6 d、7~10 d 及 10 d 以上,PT 均显著上升($P<0.001$),见表 2。用药前 97 例患者 PT 均正常,用药后 22 例患者出现 PT 异常,出现 PT 异常的平均时间为用药 5 d,中位时间为 4 d。

表 2 替加环素使用后对 PT 的影响

时间	n	$M(P_{25}-P_{75})/s$
用药前	97	12.10(11.20-13.30)
用药 1~3 d	70	13.60(12.30-15.14)[a]
用药 4~6 d	52	14.30(13.01-16.36)[a]
用药 7~10 d	38	13.25(12.25-15.20)[a]
用药大于 10 d	25	13.55(12.95-16.00)[a]

a:$P<0.001$,与用药前比较

2.2.3 替加环素对血浆 APTT 的影响 患者用药前 1 周内患者 APTT 水平为 32.40 s,用药后不同时间,患者 APTT 水平总体呈延长趋势。经配对样本 Wilcoxon 符号秩检验,与用药前比较,用药 1~3 d、4~6 d、7~10 d 及 10 d 以上,APTT 均显著延长($P<0.001$),见表 3。用药前 97 例患者 APTT 均正常,用药后 40 例患者出现 APTT 异常,出现 APTT 异常的平均时间为用药 5 d,中位时间为 4 d。

表 3 替加环素使用后对 APTT 的影响

时间	n	$M(P_{25}-P_{75})/s$
用药前	97	32.40(25.55-36.20)
用药 1~3 d	70	40.55(34.35-48.85)[a]
用药 4~6 d	52	47.25(38.25-58.34)[a]
用药 7~10 d	38	44.15(37.12-56.35)[a]
用药大于 10 d	25	50.30(37.10-61.30)[a]

a:$P<0.001$,与用药前比较

2.2.4 替加环素对血浆 TT 的影响 用药前 1 周内患者 TT 水平为 16.80 s,用药后不同时间,患者 APTT 水平呈延长趋势。经配对样本 Wilcoxon 符号秩检验,与用药前比较,用药 1~3 d、4~6 d、7~10 d 及 10 d 以上,APTT 均显著延长($P<0.05$),见表 4。用药前 97 例患者 APTT 均正常,用药后 11 例患者出现 APTT 异常,出现 APTT 异常的平均时间为用药 7 d,中位时间为 6 d。

表 4 替加环素使用后对 TT 的影响

时间	n	$M(P_{25}-P_{75})/s$
用药前	97	16.80(15.70-18.95)
用药 1~3 d	70	17.68(16.00-20.40)[a]
用药 4~6 d	52	19.20(18.10-21.54)[a]
用药 7~10 d	38	20.01(18.28-20.95)[a]
用药大于 10 d	25	18.90(16.75-20.66)[a]

a:$P<0.05$,与用药前比较

2.2.5 替加环素对血浆 PLT 的影响 本研究中,排除血液科 14 例患者的血小板值进行分析以减少疾病对该研究的影响。用药前血小板水平为 209.00×10^9/L,与用药前相比,用药 1~3 d、4~6 d、7~10 d 及大于 10 d 的 PLT 水平变化不显著,见表 5。用药后共 7 例出现 PLT 异常,出现 PLT 异常的平均时间为用药 6 d,中位时间为 5 d。

表 5 替加环素使用后对 PLT 的影响

时间	n	$M(P_{25}-P_{75})/10^9\cdot L^{-1}$
用药前	83	209.00(131.00-209.00)
用药 1~3 d	63	177.33(126.00-277.67)
用药 4~6 d	45	191.00(113.00-306.75)
用药 7~10 d	32	171.25(106.62-306.75)
用药大于 10 d	21	167.00(84.25-362.25)

2.2.6 停药后凝血功能影响 在可获得随访资料的病例中,6 例患者停药后凝血功能未恢复,20 例患者在停药平均 4.65 d(1~11 d,中位时间 3.50 d)凝血功能好转或恢复正常,其余患者无随访资料。

2.3 替加环素对其他次要观察指标的影响

将给药前 3 d 及给药 10 d 或停药时(用药天数小于 10 d)的 WBC、CRP、PCT、ALT、TBIL、eGFR 进行配

对符号秩检验,发现用药前后 WBC、ALT、TBIL 值无统计学差异。用药前后 CRP、PCT 有统计学差异($P<0.05$),且用药后 CRP、PCT 值小于用药前。用药前后 eGFR 值差异有统计学意义($P<0.001$),用药后 eGFR 呈上升趋势。见表 6。

2.4 凝血指标异常的危险因素分析

以是否出现凝血指标异常为结局,将纳入病例分为凝血指标异常组及凝血指标正常组。分别对两组患者的年龄、性别、使用替加环素日剂量、使用替加环素天数、用药前或用药时是否出现 ALT、TBIL、eGFR 异常进行检验,其中年龄、性别、使用疗程、ALT 异常、TBIL 异常、肾功能异常在两组人群中均无统计学差异,替加环素日剂量在两组中有统计学差异($P<0.05$)。进一步进行二分类 Logistic 回归分析,采用向前逐步回归法,筛选出替加环素日剂量在两组中有统计学差异($P<0.05$),高剂量使用替加环素的患者较低剂量使用者发生凝血指标异常的风险增加($OR=3.955$,95%CI 1.551-10.084),见表 7、8。

3 讨论

替加环素于 2005 年经美国 FDA 批准用于治疗成人复杂性皮肤及其软组织感染(cSSSIs)和成人复杂性腹腔内感染(cIAI),2009 年批准用于治疗社区获得性细菌性肺炎(CAP)[11-13]。我国于 2011 年批准其上市,主要用于复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、社区获得性细菌性肺炎[14]。目前国内外研究显示,替加环素的主要不良反应为恶心、呕吐、厌食、腹泻、消化不良等,并且呈剂量依赖性[15-16]。随着药品使用量的增加以及对药物安全性的关注,一些严重的或潜在严重的不良反应正在被人们认识。2010 年 PIERINGER 等[6]首次报道了 1 例 54 岁女性患者,使用替加环素治疗过程中出现国际标准化比率(INR)和 APTT 明显升高,以及严重的低纤维蛋白原血症。随后越来越多的研究者对该不良反应进行了报道。

本研究结果显示,纳入病例发生凝血指标异常的发生率高达 55.7%,其中 FBG 异常发生率为 33.0%,PT 异常发生率 22.7%,APTT 异常发生率 41.2%,TT 异常发生率 11.3%。APTT 及 PT 异常发生率明显高于文献报道的 3.5%和 3.2%[17]。可能原因如下:①该研究中患者均因感染使用替加环素而感染会引发炎症反应,炎症与凝血功能可相互影响,导致凝血指标异常发生率增高[18];②本研究的患者多为重症感染或耐药菌感染,同时需使用多种药物治疗,虽然已排除使用凝血系统的药物,但其他药物或操作的影响仍不能完全摒弃;③本研究排除病例较多,无法判断该部分患者凝血指标异常的发生率,可造成阳性病例集中统计。

通过本研究发现,使用替加环素后可引起 FBG 下降,PT、APTT、TT 延长,而对 PLT 影响不大,除 GIRYES[5]、SABANIS[8]、肖昌钱等[19]报道替加环素可引起血小板降低外,该结果与目前文献报道结果基本一致[6-9,20-21]。其中 ROSSITTO[7]的研究纳入了 45 例使用替加环素的患者,比较用药前后凝血指标的差异,发现高剂量(具体剂量未提及)使用替加环素前 FBG 水平为(563±175)mg/dL,用药 14 d 后 FBG 下降至(289±123)mg/dL

表 6 替加环素对次要观察指标的影响[M(P25-P75)]

时间	WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	CRP/mg·L^{-1}	PCT/ng·L^{-1}	ALT/U·L^{-1}	TBIL/μmol·L^{-1}	eGFR/mL·$min^{-1}\cdot L^{-1}$
用药前	11.40(6.81-15.91)	94.70(42.65-172.00)	0.52(0.20-1.60)	32.15(15.02-58.00)	15.75(11.05-27.30)	98.00(62.57-113.54)
用药后	9.24(6.02-12.53)	69.70(23.25-108.00)[a]	0.38(0.20-1.05)[b]	24.10(15.15-43.90)	19.15(12.58-27.55)	108.16(74.96-125.84)[a]

a:$P<0.001$, b:$P<0.05$,与用药前比较

表 7 替加环素引起凝血指标异常的单因素分析[n(%)]

组别	n	年龄 65 岁以上	男性	高剂量	长疗程	ALT 异常[a]	TBIL 异常[a]	肾功能异常[a]
凝血指标正常组	43	17(39.5)	28(65.1)	11(25.6)	17(39.5)	13(32.5)	14(35.0)	12(30.0)
凝血指标异常组	54	24(44.4)	40(74.1)	28(51.9)	28(51.9)	19(38.0)	24(48.0)	25(50.0)
χ^2		0.236	0.916	6.872	1.460	0.293	1.539	3.672
P		0.627	0.338	0.009	0.227	0.588	0.215	0.055

a:凝血指标正常组 $n=40$,凝血指标异常组 $n=50$

表 8 替加环素致凝血指标异常的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI	
						下限	上限
替加环素日剂量	1.375	0.478	8.287	0.004	3.955	1.551	10.084
常量	-1.651	0.684	5.826	0.016	0.192		

($P<0.001$);INR 值从 1.17(IQR, 0.22)升至 1.33(IQR, 0.20)($P<0.001$);APTT 值从 39 s(IQR,16 s)升至 47 s(IQR, 15 s)($P<0.001$);ZHANG[9] 2015 年的研究纳入了 41 例患者,20 例患者使用替加环素治疗为实验组,同期选择 21 例使用头孢哌酮舒巴坦的患者作为对照组,发现实验组中有 19 名患者出现 FBG 下降,16 名患者 FBG 水平低于 2.0 g/L,与对照组相比,实验组 FBG 下降幅度有统计学差异($P<0.001$);实验组 PT、APTT 延长较对照组有统计学差异($P<0.001$)。在其他个案报告中,所有文献均报道了替加环素引起 FBG 的降低,在 WU[22] 的个案报道中发现替加环素仅引起 FBG 的降低,因此 FBG 水平下降可能是替加环素导致凝血指标异常的一个重要而显著的特征。从本研究用药后不同时间段的凝血指标分析,FBG 的降低以及 APTT 的延长更具有临床意义。结合文献及本研究结果,在使用替加环素的患者中,需重点关注 FBG 及 APTT 水平。

替加环素引起凝血功能障碍和低纤维蛋白血症的主要机制尚不清楚。患者用药后 WBC、CRP、PCT 较用药前下降,eGFR 较用药前上升,ALT、TBIL 值无统计学差异,表明患者用药后感染有所控制,肾功能较前恢复,肝功能指标变化不大,所以不能用患者感染状态及肝肾功能改变来解释 FBG 水平下降及其他指标的延长。现有研究表明[23-24],糖皮质激素、IL-6、IL-1β 可影响 FBG 基因的表达水平,替加环素或其代谢产物是否会影响上述物质水平仍不明确,需进一步研究;另一研究发现[25],发生凝血功能异常的患者血清微小核糖核酸 122(MicroRNAs-122,miR-122)水平明显增加,而 miR-122 水平与 APTT、FBG 水平相关,但仍需进一步验证替加环素是否会影响血清 miR-122 的水平。

目前从个案及病例对照研究得出[7-9,22,26-27],使用替加环素的病例中,女性、肾功能不全、高剂量使用、入住 ICU 可能为发生凝血不良事件的高危因素;≥65 岁与<65 岁人群相比,发生率无统计学差异[9]。但在本研究中,仅发现用药剂量为高危因素,其他观察指标无统计学差异,因此需纳入更多相关指标进行分析。

综上所述,替加环素可引起 FBG 下降,PT、APTT、TT 延长,对 PLT 影响不明显,在临床使用中应对患者凝血指标进行监测,尤其对高剂量使用的患者更应严密监测。本研究受样本例数、研究方法等影响,研究结果可能存在一定偏倚,需进一步设计样本量更大的对照实验进行研究分析。

参考文献:

[1] 孙桂凤, 陈頔, 孙钊, 等. 新一代抗菌药物替加环素的研究进展[J]. 药品评价,2014,11(12):21-27. DOI:10.3969/j.issn.1672-2809.2014.12.004.
SUN G F, CHEN D, SUN Z, *et al*. Progress in the research of tigecycline, a new generation of antibacterials[J]. Drug Eva,2014, 11(12): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2014.12.004.

[2] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2011,5(3):66-72.
Expert committee on the prevention and treatment of mrsa infection. Expert consensus on the prevention and treatment of mrsa infection updated in 2011[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis(Electr Vers),2011,5(3):66-72.

[3] 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]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.
CHEN B Y, HE L X, HU B J, *et al*. Expert consensus on the diagnosis, treatment, prevention and control of acinetobacter baumannii infection[J]. National Med J China, 2012, 92(2): 76-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.

[4] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志,2014,94(24):1847-1856. DOI:10.3760/cma.J.issn.0376-2491.2014.24.003.
ZHOU H,LI G H,CHEN B Y,*et al*. Expert consensus on the strategy for the treatment of infection caused by enterobacteriaceae producing extented—spectrum betalactamases[J]. National Med J China,2014,94(24): 1847-1856. DOI:10.3760/cma.J.issn.0376-2491.2014.24.003.

[5] GIRYES S, AZZAM Z S, ISMAEL-BADARNEH R, *et al*. Severe coagulation disorder and thrombocytopenia associated with tigecycline-case report and review of literature[J]. Curr Drug Saf, 2017, 12(1): 7-9. DOI: 10.2174/1574886311666160920090714.

[6] PIERINGER H, SCHMEKAL B, BIESENBACH G, *et al*. Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline[J]. Ann Hematol, 2010, 89(10):1063-1064. DOI:10.1007/s00277-010-0911-7.

[7] ROSSITTO G, PIANO S, ROSI S, *et al*. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenaemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2014,26(6):681-684. DOI:10.1097/MEG.0000000000000087.

[8] SABANIS N, PASCHOU E, GAVRIILAKI E, *et al*. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: A potentially life-threatening coagulation disorder[J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(10):743-746. DOI:10.3109/23744235.2015.1043942.

[9] ZHANG Q, ZHOU S M, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. Antimicrob Agents Chemother,2015,59(3):1650-1655. DOI:10.1128/AAC.04305-14.

[10] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版.北京:人民卫生出版社,2015.
SHANG H,WANG Y S,SHEN Z Y. National guide to clinical laboratory procedures[M]. 4th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House,2015.

[11] 刘春亮, 王华. 替加环素的研究进展及临床应用[J]. 安徽医药, 2007, 11(7): 648-650. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2007.07.045.
LIU C L, WANG H. Research progress and clinical application of tigecycline[J]. Anhui Med Pharmaceutical J, 2007, 11(7):648-650. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2007.07.045.

[12] 程仕虎, 王睿. 新一代四环素类药物替加环素的研究进展[J]. 科学技术与工程, 2007, 7(16): 4123-4130. DOI:10.3969/j.issn.1671-1815.2007.16.033.
CHENG S H, WANG R. Research development of tigecycline: A new glycylcycline antimicrobial agent[J]. Sci Tech Engineering, 2007, 7(16):4123-4130. DOI:10.3969/j.issn.1671-1815.2007.16.033.

[13] 蒋春晖. 替加环素抗耐药菌作用的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(42): 4013-4015.
JIANG C H. Advances in research on the effects of tigecycline on resistant bacteria[J]. China Pharmacy, 2012, 23(42): 4013-4015.

[14] 钟雪, 陈东科, 许宏涛, 等. 替加环素研究新进展[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(11): 870-875. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2015.11.015.
ZHONG X, CHEN D K, XU H T, *et al*. New advance in the study of tigecycline[J]. Chin J Antibiotics, 2015, 40(11): 870-875. DOI:10.3969/j.issn.1001-8689.2015.11.015.

[15] MURALIDHARAN G, MICALIZZI M, SPETH J, *et al*. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005,49(1):220-229. DOI:10.1128/AAC.49.1.220-229.2005.

[16] 薛峰. 替加环素对患者凝血功能影响的临床回顾分析[D]. 济南: 山东大学, 2016.
XUE F. Clinical retrospective analysis of tigecycline treatment effect on patients' coagulation function[D]. Jinan: Shandong University, 2016.

[17] ELLIS-GROSSE E J, BABINCHAK T, DARTOIS N, *et al*. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 5): S341-S353. DOI:10.1086/431675.

[18] LEVI M. The coagulant response in sepsis and inflammation[J]. Hamostaseologie, 2010, 30(1): 10-12, 14-6.

[19] 肖昌钱, 韩奇. 替加环素致血小板减少2例[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 125-127. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.
XIAO C Q, HAN Q. 2 cases of thrombocytopenia caused by tigecycline[J]. Herald Med, 2018, 37(1): 125-127. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.

[20] 潘虹, 董亮, 张秀红. 替加环素致1例凝血功能障碍[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(3): 233-234. DOI:10.13664/j.cnki.pcr.2018.03.022.
PAN H, DONG L, ZHANG X H. One case of coagulation dysfunction caused by tigecycline[J]. Pharmaceutical Clin Res,2018,26(3):233-234. DOI:10.13664/j.cnki.pcr.2018.03.022.

[21] WU X Q, ZHAO P, DONG L, *et al*. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. Med(Baltimore), 2017, 96(49): e9124. DOI:10.1097/MD.0000000000009124.

[22] WU P C, WU C C. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia: A case report and review of the literature[J]. IDCases, 2018, 11: 56-57. DOI:10.1016/j.idcr.2018.01.003.

[23] 黄梅娟, 薛加玲, 于维松. 替加环素相关凝血功能障碍文献概述[J]. 中国药师, 2017, 20(11): 2046-2048, 2095.
HUANG M J, XUE J L, YU W S. Summary of the literatures on coagulation disorders associated with tigecyclin[J]. China Pharmacist, 2017, 20(11): 2046-2048,2095.

[24] FISH R J, NEERMAN-ARBEZ M. Fibrinogen gene regulation[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(3): 419-426. DOI:10.1160/TH12-04-0273.

[25] WANG H J, DENG J, WANG J Y, *et al*. Serum miR-122 levels are related to coagulation disorders in sepsis patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(6): 927-933. DOI:10.1515/cclm-2013-0899.

[26] ROUTSI C, KOKKORIS S, DOUKA E, *et al*. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections[J]. Int J Antimicrob Agents,2015,45(1):90-93. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.014.

[27] MCMAHAN J, MOENSTER R P. Tigecycline-induced coagulopathy[J]. AJHP, 2017, 74(3): 130-134. doi:10.2146/ajhp150894.

(**收稿**:2019-03-01;**修回**:2019-04-25)

(编辑 张 维)