

459例住院患者替加环素临床应用分析

王志宏*,张亚同,李 朗,杨子贤#(北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1516-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.022



摘要 目的:探讨该院住院患者替加环素的使用合理性,以期为替加环素的临床应用提供合理化建议。方法:提取2018—2021年该院459例使用替加环素的住院患者的病例资料,根据《替加环素临床应用评价细则》、药品说明书及专家共识采取扣分制,分别对患者基本信息、用药情况、联合用药情况、病原学检查进行合理用药统计分析。结果:459例使用替加环素的住院患者年龄为28~103岁,平均用药疗程为(8.33±6.97)d;患者主要分布在重症医学科、急诊科及呼吸科;共检验出肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等642株病原菌;替加环素主要用于治疗重症肺炎、皮肤及软组织感染、腹腔感染。不合理用药问题主要为特殊使用级抗菌药物缺少会诊过程、用法与用量不合理、适应证不适宜及病原学检验缺乏。结论:需进一步加强该院住院患者使用替加环素的管理,多学科协同管理,加强多学科业务学习,促进替加环素的临床合理应用。
关键词 替加环素;合理用药;回顾性分析

Clinical Application of Tigecycline in 459 Inpatients

WANG Zhihong, ZHANG Yatong, LI Lang, YANG Zixian (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center for Geriatrics, Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment for Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the application rationality of tigecycline in inpatients in the hospital, so as to provide reasonable suggestions for this clinical application of tigecycline. **METHODS:** Case data of 459 inpatients received tigecycline in the hospital from 2018 to 2021 were extracted, and point-deduction system was adopted to perform statistical analysis on rational medication in terms of patients' general information, medication situation, drug combined and etiological examination according to the Evaluation Rules for Clinical Application of Tigecycline, the dispensatory and the expert consensus. **RESULTS:** The 459 inpatients received tigecycline were aged 28 to 103 years old, and the average medication duration was (8.33 ± 6.97) days; the patients were mainly distributed in the departments of intensive care medicine, emergency medicine and respiratory medicine; a total of 642 strains of pathogens were detected, including *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Tigecycline was mainly used in the treatment of severe pneumonia, skin and soft-tissue infections, and abdominal cavity infection. Problems of irrational medication mainly were the lack of consultation process for special-use antimicrobial drugs, irrational usage and dosage, inappropriate indications and the lack of pathogenetic testing. **CONCLUSIONS:** It is necessary to further strengthen the management of the application of tigecycline in inpatients and multidisciplinary management, reinforce multidisciplinary vocational learning, and promote the rational application of tigecycline.
KEYWORDS Tigecycline; Rational medication; Retrospective analysis

替加环素作为首个被美国食品药品监督管理局批准的甘氨酸类广谱抗菌药物,因其母核结构C-9位引入大基团侧链导致空间位阻增加,提高了对需氧菌、厌氧菌及非典型病原菌的抗菌活性^[1]。替加环素于2011年12月进入我国市

场,因临床上对其抗菌活性的肯定,使用范围越加广泛,主要用于复杂性腹腔内感染、复杂皮肤及软组织感染、社区获得性肺炎及多重耐药菌感染,但部分患者并未获得预期效果,甚至延误病情,与治疗目的无关的不良反应逐渐增多^[2]。为进一步加强抗菌药物临床应用管理,减少细菌耐药,国家要求强化碳青霉烯类抗菌药物及替加环素等特殊使用级抗菌药物的管理。本研究通过回顾性分析我院住院患者替加环素的使用情

* 主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:coco_wang@126.com
通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。E-mail: yangzixian123@163.com

况,为提高替加环素临床应用合理性提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过我院 PASS 合理用药监测系统和 HIS 系统,提取 2018—2021 年我院使用替加环素的住院患者相关病例信息,共纳入 459 例患者。

1.2 方法

采取回顾性研究方法,利用 Excel、SPSS 21.0 软件对提取的病例进行统计分析。主要包括患者基本信息(性别、年龄、身高和体重等)、用药情况(用药疗程、用药剂量和联合用药)、病原学检查(送检样本、药物敏感试验结果)及临床诊断等信息,进行用药合理性评价。

1.3 用药合理性评价标准

根据《替加环素临床应用评价细则》^[3](以下简称《细则》)相关标准,并结合替加环素的药品说明书、相关临床循证文献及专家共识,从用药过程中的适应证、联合用药方案、病原学检验及用药疗程等方面进行合理性判断。替加环素的用药合理性评价标准见表 1。

表 1 替加环素的用药合理性评价标准

Tab 1 Evaluation criteria for rational medication of tigecycline	
评价项目	不合理表现
适应证不适宜	使用替加环素的适应证不在药品说明书及《细则》的适应证中,且无相关文献支持
给药方案不适宜	使用替加环素的给药方案不在药品说明书“用法用量”项及《细则》的给药方案中,且无相关文献支持
联合用药不适宜	联合用药不符合《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》 ^[4] 中联用用药指征的情况
给药疗程不适宜	使用替加环素的给药疗程不符合药品说明书及临床治疗需要

表 2 不同性别患者的年龄分布(例)

Tab 2 Distribution of agesin patients with different genders(cases)								
项目	18~30 岁	>30~40 岁	>40~50 岁	>50~60 岁	>60~70 岁	>70~80 岁	>80~90 岁	>90~103 岁
性别(男性/女性)	1/1	3/3	7/5	33/10	43/25	61/30	129/58	36/14
合计	2	6	12	43	68	91	187	50

表 3 替加环素的适应证分布

Tab 3 Distribution of Indications for tigecycline			
项目	适应证	病例数	构成比/%
符合适应证	复杂皮肤和皮肤结构感染、重症肺部感染、复杂腹内感染患者、深部软组织感染	321	69.93
超适应证用药	尿路感染、恶性肿瘤	30	6.54
无适应证用药	2 型糖尿病、憋喘等无适应证情况	108	23.53
合计		459	100.00

表 4 替加环素的用法与用量分布

Tab 4 Distribution of usage and dosage of tigecycline		
用法与用量	病例数	构成比/%
50 mg,每 12 h 给药 1 次	425	92.59
100 mg,每 12 h 给药 1 次	24	5.23
50 mg,1 日 2 次	3	0.65
50 mg,1 日 1 次	2	0.44
150 mg,立即执行	2	0.44
50 mg,每 8 h 给药 1 次	1	0.22
100 mg,1 日 2 次	2	0.44
合计	459	100.00

1.4 用药治疗效果评价标准

根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》^[4],对用药治疗前后患者的症状、体征、实验室检查指标,病原学检查、影像学检查进行对比评估,根据不同评估结果分为治愈(实验室检查指标正常或接近正常,体征检查明显改善)、好转(实验室检查指标逐步好转,体征检查有所改善)、无效(实验室检查指标无改善甚至恶化,体征检查与用药前无变化甚至恶化)。临床有效率=(治愈病例数+好转病例数)/总病例数×100%。

2 结果

2.1 患者基本情况

459 份使用替加环素的住院患者中,男性患者 315 例,女性患者 144 例;年龄 28~103 岁,平均年龄为(7.84±13.58)岁;平均体重为(63.2±13.63) kg,平均身高为(171.4±5.15) cm(体重及身高是已筛除卧床患者后的数据);主要就诊科室为急诊科、呼吸科、重症医学科、老年医学科及血液科等。不同性别患者的年龄分布见表 2。

2.2 用药合理性分析

2.2.1 用药疗程:459 例患者的平均住院时间为(28.89±20.57) d,平均用药疗程为(8.33±6.97) d。用药疗程范围在 1~58 d,范围较大。其中,疗程为 5~14 d 的有 238 例(占 51.85%);用药疗程不合理 221 例,包括疗程<5 d 147 例(占 32.03%)和>14 d 74 例(占 16.12%)。

2.2.2 适应证:459 例患者中,有 321 例存在感染相关指征,主要为肺部感染(258 例);超适应证用药 30 例,均为经验用药,见表 3。

2.2.3 用法与用量:459 例患者的替加环素给药途径均为静脉滴注,具体用法与用量见表 4。

2.3 联合用药情况

459 例患者中,替加环素单药治疗 72 例(占 15.69%);替加环素与 1 种其他抗菌药物联合应用 277 例(占 60.35%);替加环素与 2 种其他抗菌药物联合应用 92 例(占 20.04%);替加环素与 2 种以上其他抗菌药物联合应用 18 例(占 3.92%)。加环素联合用药情况见表 5。

2.4 病原学检查

459 例患者中,有 374 例(占 81.48%)用药前进行了病原学检查,共检出病原菌 642 株。送检标本分别来源于痰液、尿液、血液、粪便等。其中,肺炎克雷伯菌检出菌株数排序居首位,其次为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等,见表 6。

2.5 用药治疗效果

459 例患者中,治愈 276 例(占 60.13%),好转 35 例(占 7.63%),无效 148 例(占 32.24%);临床有效率为 67.76%。

3 讨论

病例情况分析发现,我院使用替加环素的住院患者中老年

表 5 替加环素联合用药情况		
Tab 5 Tetracycline combination medication		
联合用药	病例数(%)	具体药品(例)
二联用药	277(60.35)	替加环素+阿米卡星(7)、替加环素+氨基曲南(4)、替加环素+比阿培南(7)、替加环素+托达霉素(1)、替加环素+伏立康唑(6)、替加环素+氟康唑(7)、替加环素+复方磺胺甲噁唑(3)、替加环素+环丙沙星(4)、替加环素+甲硝唑(1)、替加环素+利奈唑胺(3)、替加环素+卡泊芬净(4)、替加环素+拉氧头孢钠(2)、替加环素+多黏菌素(4)、替加环素+美罗培南(64)、替加环素+米诺环素(1)、替加环素+莫西沙星(2)、替加环素+替考拉宁(4)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠(62)、替加环素+头孢哌酮他唑巴坦(3)、替加环素+头孢他啶(31)、替加环素+依替米星(7)、替加环素+左氧氟沙星(6)、替加环素+亚胺培南西司他汀(17)、替加环素+哌拉西林舒巴坦钠(5)、替加环素+哌拉西林他唑巴坦(17)、替加环素+利奈唑胺(5)
三联用药	92(20.04)	替加环素+阿米卡星+卡泊芬净(1)、替加环素+阿米卡星+亚胺培南西司他汀(5)、替加环素+阿莫西林克拉维酸钾+万古霉素(1)、替加环素+阿奇霉素+阿米卡星(1)、替加环素+氨基曲南+氟康唑(5)、替加环素+氨基曲南+万古霉素(4)、替加环素+比阿培南+氟康唑(2)、替加环素+多黏菌素+两性霉素B脂质体(1)、替加环素+伏立康唑+美罗培南(5)、替加环素+氟康唑+哌拉西林舒巴坦钠(2)、替加环素+更昔洛韦+复方磺胺甲噁唑(1)、替加环素+卡泊芬净+阿米卡星(4)、替加环素+卡泊芬净+头孢哌酮舒巴坦钠(2)、替加环素+拉氧头孢+依替米星(1)、替加环素+美罗培南+氟康唑(17)、替加环素+美罗培南+卡泊芬净(3)、替加环素+氟康唑+甲硝唑(3)、替加环素+莫西沙星+伏立康唑(4)、替加环素+哌拉西林舒巴坦钠+阿米卡星(1)、替加环素+哌拉西林他唑巴坦+氟康唑(1)、替加环素+哌拉西林他唑巴坦+卡泊芬净(2)、替加环素+哌拉西林他唑巴坦+利福平(1)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+奥硝唑(1)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+达托霉素(1)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+伏立康唑(6)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+氟康唑(2)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+环丙沙星(2)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+利奈唑胺(2)、替加环素+依替米星+替考拉宁(2)、替加环素+亚胺培南西司他汀+卡泊芬净(1)、替加环素+亚胺培南西司他汀+氟康唑(3)、替加环素+头孢他啶+利奈唑胺(2)、替加环素+头孢他啶+卡泊芬净(1)、替加环素+头孢他啶+万古霉素(2)
四联及以上用药	18(3.92)	替加环素+伏立康唑+两性霉素B+莫西沙星(1)、替加环素+莫西沙星+阿奇霉素+氟康唑(4)、替加环素+卡泊芬净+更昔洛韦+阿米卡星+复方磺胺甲噁唑(1)、替加环素+哌拉西林舒巴坦+硫酸依替米星+美罗培南(5)、替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠+氟康唑+万古霉素(5)、替加环素+亚胺培南西司他汀+依替米星+万古霉素(1)、替加环素+左氧氟沙星+卡泊芬净+膦甲酸钠(1)

表 6 使用替加环素患者的病原菌分布情况												
Tab 6 Distribution of pathogenic bacteria in patients received tigecycline												
菌种	送检样本来源/株											合计/株(%)
	痰液	扁桃体拭子	粪便	尿液	胆汁	肺部灌洗液	腹水	腹腔分泌物	肝穿刺液	血液		
肺炎克雷伯菌	83	1	3	9	0	3	1	2	1	37		140 (21.81)
鲍曼不动杆菌	63	0	0	3	0	4	0	0	0	18		88 (13.71)
铜绿假单胞菌	26	2	1	4	0	0	2	0	0	9		44 (6.85)
白假丝酵母菌	28	1	0	6	0	1	0	0	0	3		39 (6.07)
尿肠球菌	22	0	3	3	2	0	2	0	0	13		45 (7.01)
金黄色葡萄球菌	17	0	0	5	1	0	1	0	0	7		31 (4.83)
酵母菌	14	2	0	4	0	1	0	0	0	2		23 (3.58)
嗜麦芽寡养单胞菌	11	1	0	2	2	0	0	0	0	7		23 (3.58)
人葡萄球菌	11	2	0	2	0	0	0	0	1	3		19 (2.96)
表皮葡萄球菌	7	0	1	4	0	0	2	1	0	13		28 (4.36)
头状葡萄球菌	7	0	0	2	0	0	0	0	0	5		14 (2.18)
多重耐药鲍曼不动杆菌	10	0	0	2	0	4	0	0	0	6		22 (3.43)
大肠埃希菌	13	0	2	9	0	1	0	0	0	1		26 (4.05)
多重耐药溶血葡萄球菌	6	1	0	2	0	0	0	0	0	7		16 (2.49)
真菌	9	1	0	4	0	0	0	0	0	5		19 (2.96)
多重耐药肺炎克雷伯菌	5	0	0	2	1	1	1	0	0	8		18 (2.80)
肠道难辨梭菌	1	0	5	1	0	0	0	0	0	3		10 (1.56)
热带假丝酵母菌	4	0	2	1	0	1	0	0	0	3		11 (1.71)
凝固酶阴性葡萄球菌	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3		6 (0.93)
科氏葡萄球菌解脲亚种	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2		4 (0.62)
耐药肠杆菌	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1		3 (0.47)
EB 病毒	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1		2 (0.31)
赫氏埃希菌	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0		2 (0.31)
曲霉菌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1		2 (0.31)
黏质沙雷菌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1		2 (0.31)
马尔摩分枝杆菌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1 (0.16)
霍氏肠杆菌	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2		4 (0.62)

患者(年龄>60岁)居多,共 346 例(占 75.38%),最大年龄 103 岁。老年患者常伴有多种慢性疾病,免疫功能下降,是医院获得性肺炎(HAP)的高发人群。吴晓玲等^[5]报道,对于老年患者,替加环素联合治疗对比单药治疗,细菌清除率有所升高且耐药药发生情况减少。因药物单独使用易产生耐药性,联合用药可减少耐药情况的发生,主要减少铜绿假单胞菌或肠杆菌等其

他混合菌种的产生。但应注意,替加环素与美罗培南、头孢哌酮舒巴坦钠、伏立康唑等合用会增加老年患者的肝损伤。邹靖峰等^[6]的 Meta 分析结果显示,替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠致不良反应发生率与单纯使用头孢哌酮舒巴坦的差异无统计学意义($OR=1.00,95\%CI=0.52\sim1.93,P=0.99$)。联合用药后应进行肝功能检查,及时发现药物引起的肝损害。

替加环素国内外批准的适应证为 18 岁以上敏感菌所致感染如复杂性腹腔感染、复杂性皮肤和软组织感染、社区获得性肺炎的重症患者。替加环素也可用于医院获得性肺炎、继发性菌血症和糖尿病足感染伴骨髓炎^[6]。相关研究指出,超说明书适应证及用法并不会导致药品不良反应事件的发生^[6]。本研究中,替加环素用于治疗泌尿系统相关感染、手部感染、血管导管相关性感染及颅内感染等 30 例超说明书用药,尚未有足量的临床证据,更多为经验用药。Burkhardt 等^[7]研究发现,肺泡巨噬细胞内的替加环素血药浓度高于肺组织细胞中的替加环素血药浓度,并且上皮细胞衬液浓度与血清浓度相当。替加环素的排泄途径主要以原型药经胆汁排泄,对于泌尿系统感染患者并非好的选择,且替加环素在颅内血药浓度不高,对于病原体的清除率并不理想。85 例使用替加环素的患者中,未提及任何病原体感染情况,应加强特殊使用级抗菌药物的管理。

有 374 例患者(占 81.48%)进行了病原学检查,检出的 642 株病原菌中,肺炎克雷伯菌(140 株)、鲍曼不动杆菌(88 株)较多。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》中提出,鲍曼不动杆菌混合感染发生率高达 57%,常与葡萄糖菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌等混合感染^[8]。该共识中提出,院内感染多见部位为肺部。在紧急情况下,临床医师可以越级使用高于权限的抗菌药物,但仅限于 1 d 用量^[4]。

替加环素的半衰期>40 h,且具有抗生素后效应,属时间依赖性抗菌药物,显示出良好药动力学特征。药品说明书中推荐的给药方案为首剂负荷量 100 mg,维持量 50 mg,每 12 h 给药 1 次,并根据肝功能调整剂量。肝功能不全:轻中度肝功能不全患者(Child Pugh 分级为 A、B 级)无需调整剂量;重度肝功能损害者(Child Pugh 分级为 C 级)的剂量应调整为首剂 100 mg,然后每 12 h 给药 25 mg。治疗 HAP 时,可增加剂量,维持剂量可达 100 mg,每 12 h 给药 1 次;治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的重症感染,可考虑剂量加倍。Ramirez 等^[9]开展了一项随机、双盲、多中心对照临床研究,评估高剂量替加环素与高剂量亚胺培南西司他丁治疗 HAP 的有效性,结果显示,替加环素 100 mg、每 12 h 给药 1 次的临床疗效明显高于替加环素 50 mg、每 12 h 给药 1 次和亚胺培南西司他丁 1 g、每 8 h 给药 1 次,且均未发现不良反应增加。对于危重感染,可给予维持剂量 100 mg,每 12 h 给药 1 次。结合《细则》与药品说明书中 50 mg、1 日 2 次的给药方案综合分析,2 例患者未达到符合剂量,用药剂量为 50 mg、1 日 1 次,判定为不合理用药。超剂量使用替加环素的患者中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感

染 21 例,重症肺炎 8 例,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染 5 例,耐碳青霉烯类产酸克雷伯菌感染 4 例,耐碳青霉烯类肠杆菌感染 1 例,耐药溶血葡萄球菌感染 1 例。根据 Ramirez 等^[9]研究中对于超剂量使用替加环素的耐药菌分析及 Falagas 等^[10]研究中对于高剂量替加环素治疗严重细菌感染的有效性和安全性分析,判定为合理。5 例超剂量用药,无相关适应证、多重耐药菌,判定为不合理。

由我院替加环素使用的适应证分析可见,超适应证及无适应证共 138 例(30.07%)。超适应用药主要体现在替加环素用于膀胱癌、肺癌等恶性肿瘤的治疗。赵二虎等^[11]研究发现,替加环素主要是靶向线粒体,使肿瘤细胞线粒体功能异常,进而影响肿瘤的发生、发展,最终发挥抗肿瘤效应。某些肿瘤细胞的氧化磷酸化作用和线粒体的生物合成,会导致产生更多的腺苷三磷酸满足肿瘤细胞的生长代谢^[12-13]。替加环素可以通过抑制线粒体的蛋白合成,进而影响线粒体氧化磷酸化和线粒体生物合成^[14]。有 21 例患者存在急性淋巴细胞白血病(ALL)或慢性粒细胞白血病(CML)。有研究发现,替加环素用于 ALL,可通过减弱线粒体呼吸链复合体 I 和 IV 的活性,同时抑制线粒体的蛋白合成,降低线粒体质量,进而增加肿瘤细胞或肿瘤干细胞的药物敏感性以及诱导其凋亡^[15-16]。Kuntz 等^[17]研究发现,替加环素用于 CML,可抑制线粒体的蛋白合成进而减弱氧化磷酸化作用,在体内外抑制肿瘤的增殖和降低肿瘤细胞的耐药性。本研究中,替加环素的无适应证用药多为用于 2 型糖尿病、哮喘等情况,无法找到相应文献。

关于替加环素的不良反应,有研究发现,随着剂量的增加,其胃肠道不良反应发生率升高,伴随少量肝胆、皮肤、血液系统不良反应/事件发生^[18]。本研究中共发现 1 例可能由替加环素导致的不良反应,表现为恶心呕吐、腹泻。提示使用替加环素期间,应密切观察患者的消化道症状、肝功能、血小板计数等指标的变化趋势。

总之,替加环素作为特殊使用级抗菌药物,临床医师应充分掌握其适应证,经病原学检验后,可与临床药师共同制定用药策略,以促进临床合理用药。同时,应加强临床用药监管,严格用药条件与会诊策略。避免药物滥用导致耐药性的产生,提高重症感染患者的临床疗效,提高治愈率。

参考文献

[1] GIAMARELLOU H, POULAKOU G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(11): 1459-1470.

[2] 李昱霖,梁志欣,王彬,等. 替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 111-114.

[3] 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: 国卫办医函〔2018〕822 号[EB/OL]. (2018-09-21)[2022-12-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.

- [4] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,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[EB/OL]. (2015-08-27) [2022-12-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [5] 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.
- [6] 邹靖锋,刘媛,邹梦林,等. 替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗多重耐药/泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效的Meta分析[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(9):588-593.
- [7] BURKHARDT O, RAUCH K, KAEVER V, et al. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(1): 101-102.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] FALAGAS M E, VARDAKAS K Z, TSIVERIOTIS K P, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 1-7.
- [11] 赵二虎,王雪,季娟丽,等. 替加环素在肿瘤治疗领域的研究进展[J]. 生物工程学报,2021,37(9):3031-3041.
- [12] MAYEVSKY A. Mitochondrial function and energy metabolism in cancer cells: past overview and future perspectives[J]. *Mitochondrion*, 2009, 9(3): 165-179.
- [13] AMINZADEH-GOHARI S, WEBER D D, VIDALI S, et al. From old to new—repurposing drugs to target mitochondrial energy metabolism in cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 211-223.
- [14] SUN J T, LI G F, LIU Y W, et al. Targeting histone deacetylase SIRT1 selectively eradicates EGFR TKI-resistant cancer stem cells via regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in lung adenocarcinoma[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(1): 33-46.
- [15] SKRTIĆ M, SRISKANTHADEVAN S, JHAS B, et al. Inhibition of mitochondrial translation as a therapeutic strategy for human acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(5): 674-688.
- [16] FARGE T, SALAND E, DE TONI F, et al. Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7): 716-735.
- [17] KUNTZ E M, BAQUERO P, MICHIE A M, et al. Targeting mitochondrial oxidative phosphorylation eradicates therapy-resistant chronic myeloid leukemia stem cells[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1234-1240.
- [18] 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.

(收稿日期:2022-10-13 修回日期:2023-04-06)

(上接第1515页)

- [13] YAO Y T, FANG N X, LIU D H, et al. Ulinastatin reduces postoperative bleeding and red blood cell transfusion in patients undergoing cardiac surgery: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(7): e19184.
- [14] GAO H, LYU Y, YANG Y, et al. Perioperation ulinastatin intervention protects liver function in hepatectomy: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 774-787.
- [15] ZHANG Z F, YANG N, ZHAO G, et al. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(18): 2600-2606.
- [16] 潘珍,陈春泉. 乌司他丁对严重烧伤患者重要脏器保护作用的Meta分析[J]. 中国药师,2012,15(5):700-704.
- [17] 卢欣颖. 乌司他丁对于百草枯中毒治疗效果的Meta分析[D]. 南宁:广西医科大学,2018.
- [18] 王心慧,薛静静,周亮,等. 我院住院患者乌司他丁应用情况分析评价[J]. 实用药物与临床,2017,20(5):581-585.
- [19] 林荣芳,王长连,黄品芳,等. 乌司他丁临床应用调查分析与合理性评价[J]. 海峡药学,2013,25(7):180-181.
- [20] LI J, LI M J, LI L R, et al. Real-world safety of ulinastatin: a post-marketing surveillance of 11,252 patients in China[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 51.
- [21] SONG J, PARK J, KIM J Y, et al. Effect of ulinastatin on perioperative organ function and systemic inflammatory reaction during cardiac surgery: a randomized double-blinded study[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(4): 334-340.
- [22] ZHU K, WANG J P, SU J G. Prophylactic ulinastatin administration for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3036-3056.
- [23] 李银平. 关于乌司他丁临床使用问题的研讨—重症医学专家座谈纪要[J]. 中国危重病急救医学,2011,23(11):703-704.
- [24] 吴铁军,韩承河,孙运波,等. 乌司他丁注射液在急危重症综合救治中应用的专家共识[J]. 泰山医学院学报,2021,42(5):358-361.
- [25] LIU Y, WANG Y L, ZOU S H, et al. Effect of high-dose ulinastatin on the cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response in patients undergoing open-heart surgery[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(12): 1476-1478.

(收稿日期:2022-12-12 修回日期:2023-02-20)