

替加环素致不良反应的国内外文献分析^Δ

周煊平^{1*}, 任俊丽¹, 鲁汝淇¹, 郑斌², 彭芳辰^{2#} (1. 山西医科大学药学院, 太原 030607; 2. 山西省人民医院药
学部, 太原 030012)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0241-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.024



摘要 目的: 探讨替加环素致药品不良反应(ADR)发生的特点及规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 检索中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science 和 Embase 等数据库中 2005 年 1 月至 2022 年 8 月发表的替加环素致 ADR 的个案报道, 进行统计分析。结果: 共纳入替加环素致 ADR 相关文献 91 篇, 提取病例 108 例, 其中男性 68 例, 女性 37 例, 性别不详 3 例; 患者年龄主要为 ≥ 60 岁 (61 例, 占 56.48%); 患者原患疾病主要为肺部感染及腹腔感染。替加环素致 ADR 的发生时间为给药后 10 min 至给药后 2.5 个月, 大多数 ADR 发生于给药后 7 d 内 (72 例, 占 66.67%)。替加环素所致 ADR 累及多个器官和(或)系统, 共 219 例次, 其中消化系统损害 (105 例次, 占 47.95%) 最为常见, 其次为血液系统损害 (77 例次, 占 35.16%)。大多数发生 ADR 的患者经停药或积极对症治疗后, 1 周内症状均有好转 (68 例, 占 62.96%)。结论: 替加环素所致 ADR 可累及多个器官和(或)系统, 临床表现多样, 用药期间应加强替加环素致 ADR 的认识与监测, 以减少或避免 ADR 的发生, 保障患者安全用药。

关键词 替加环素; 药品不良反应; 文献分析

Domestic and Foreign Literature of Adverse Drug Reactions Induced by Tigecycline^Δ

ZHOU Xuanping¹, REN Junli¹, LU Ruqi¹, ZHENG Bin², PENG Fangchen² (1. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030607, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) induced by tigecycline, so as to provide reference for clinical rational medication. **METHODS:** Case reports of ADR induced by tigecycline published from Jan. 2005 to Aug. 2022 were retrieved from CNKI, VIP, Wanfang Data, PubMed, Web of Science and Embase. **RESULTS:** Totally 91 studies related to ADR induced by tigecycline were enrolled, including 108 patients, including 68 males, 37 females and 3 unknown gender; patients were mainly aged ≥ 60 years (61 cases, 56.48%); patients' primary diseases were mainly pulmonary infection and abdominal infection. The onset time of ADR induced by tigecycline ranged from 10 min after administration to 2.5 months after administration, with most ADR occurred within 7 d after administration (72 cases, 66.67%). ADR induced by tigecycline had involved multiple organs and (or) systems, totally 219 case-times, with digestive system damage (105 case-times, 47.95%) being the most common, followed by hematologic system damage (77 case-times, 35.16%). Most patients who developed ADR were improved in symptoms within 1 week after drug withdrawal or receiving symptomatic treatment (68 cases, 62.96%). **CONCLUSIONS:** ADR induced by tigecycline can involve multiple organs and/or systems, with diverse clinical manifestations, the awareness and monitoring of ADR induced by tigecycline should be strengthened during medication to reduce or avoid the occurrence of ADR, and to ensure safe medication for patients.

KEYWORDS Tigecycline; Adverse drug reactions; Literature analysis

替加环素是一种新型的广谱活性的静脉注射用抗菌药

物, 为甘氨酸四环素类中的首个药品, 在结构上与四环素类药物相似, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌和多重耐药鲍曼不动杆菌有很强的抗菌活性, 且不受外排泵与核糖体保护等四环素主要耐药机制的影响^[1]。该药于 2005 年末被美国食品药品监督管理局批准上市, 于 2011 年 12 月进入我国市场, 由于其较高的抗菌活性和耐受性, 被广泛用于治疗复杂性皮肤和软组织感染、成人

^Δ 基金项目: 山西省卫生健康委科学研究课题计划项目 (No. 2022157)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学、合理用药。E-mail: zxp01200@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 合理用药、治疗药物监测、药品不良反应监测。E-mail: xsxyjk@sina.com

复杂性腹腔感染以及社区获得性肺炎^[2-3]。随着临床应用增多,替加环素致药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)的个案报道逐渐增多。本研究通过对国内外替加环素致 ADR 的个案进行回顾性分析,为后续合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“替加环素”和“不良反应”等为中文检索词,以“tigecycline”“adverse reaction”“case”“induced”和“related”等为英文检索词,对中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed、Web of Sciene 和 Embase 等数据库进行文献检索,检索时限为 2005 年 1 月至 2022 年 8 月。纳入标准:(1)国内外公开发表的替加环素相关 ADR 个案报道;(2)患者基本信息、临床表现等资料相对完整;(3)文献综述中所提及的个案报道能追溯到的原始文献。排除标准:(1)文献综述等非病例报道文献;(2)描述不详、重复发表或含重复病例的文献。共纳入 91 篇文献,其中中文文献 49 篇,英文文献 42 篇,提取病例 108 例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,对文献中的有效信息进行提取,包括患者性别、年龄、原患疾病、病原菌、用药剂量与疗程,ADR 的发生时间、累及器官和(或)系统、临床表现、预后与转归等信息,进行汇总与统计分析。根据国际通用诺氏评估量表对 ADR 进行关联性评价,总分≥9 分,表示该药与 ADR 的因果关系为“肯定”;总分为 5~8 分,表示因果关系为“很可能”;总分为 1~4 分,表示因果关系为“可能”;总分≤0 分,表示因果关系为“可疑”。

2 结果

2.1 患者的性别与年龄分布

108 例使用替加环素发生 ADR 的患者中,男性 68 例,女性 37 例,3 例性别不详;患者年龄分布于 9~90 岁,其中≥60 岁患者有 61 例,所占比例最高(占 56.48%),提示大多数患者为老年患者,见表 1。

表 1 不同年龄段发生 ADR 患者的性别分布

Tab 1 Distribution of genders of patients developed ADR in different age groups					
年龄/岁	男性/例	女性/例	性别不详/例	合计/例	构成比/%
<18	1	1	2	4	3.70
18~<45	14	5	0	19	17.59
45~<60	14	9	0	23	21.30
≥60	38	22	1	61	56.48
年龄不详	1	0	0	1	0.93
合计	68	37	3	108	100.00

2.2 原患疾病与病原菌

108 例患者的原患疾病大多为肺部感染,其次为腹腔感染,见表 2。21 例患者由 2 种以上病原菌引发感染,单个病原菌感染的患者有 58 例,29 例患者病原菌不详;其中,鲍曼不动杆菌感染最多(36 例次),其次为肺炎克雷伯菌感染(19 例次),还有葡萄球菌感染(13 例次)、大肠埃希菌感染(9 例次)、嗜麦芽窄食单胞菌感染(7 例次)、肠球菌感染(5 例次)、

铜绿假单胞菌感染(4 例次)、龟分枝杆菌感染(2 例次)、阴沟肠杆菌感染(2 例次)以及其他菌感染(10 例次)。

表 2 发生 ADR 患者的原患疾病分布

Tab 2 Distribution of primary disease in patients with ADR		
原患疾病	例次数	构成比/%
肺部感染	45	39.82
腹腔感染	14	12.39
皮肤软组织感染	11	9.73
术后感染	11	9.73
骨关节感染	9	7.96
血流感染	9	7.96
泌尿系统感染	4	3.54
其他	10	8.85
合计	113	100.00

2.3 替加环素的用法与用量

108 例使用替加环素的患者均为静脉滴注方式给药,详细记录用药剂量的有 96 例。53 例患者给予替加环素首剂负荷剂量,其中 47 例按照药品说明书推荐剂量给药,即 50 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂加倍);5 例给予 100 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂加倍);1 例为 25 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 100 mg)。43 例患者首剂未给予负荷剂量,其中 1 例给予 100 mg,每 12 h 给药 1 次,在第 5 日减量至 50 mg,每 12 h 给药 1 次;1 例给予 50 mg,每 12 h 给药 1 次,在第 6 日调整剂量至 100 mg,每 12 h 给药 1 次。108 例患者中,有 66 例抗感染治疗联合使用多种抗菌药物,42 例单独使用替加环素。

2.4 替加环素致 ADR 的发生时间分布

108 例使用替加环素患者的 ADR 发生时间为给药后 10 min 至给药后 2.5 个月,其中 72 例患者(占 66.67%)的 ADR 发生时间为给药后 7 d 内,见表 3。

表 3 替加环素致 ADR 的发生时间分布

Tab 3 Distribution of occurrence time of ADR induced by tigecycline		
ADR 发生时间(给药后)/d	病例数	构成比/%
<1	6	5.56
1~7	66	61.11
>7~14	23	21.30
>14~28	7	6.48
>28	6	5.56
合计	108	100.00

2.5 替加环素致 ADR 累及器官和(或)系统、临床表现、治疗与转归

替加环素致 ADR 累及的器官和(或)系统以消化系统和血液系统为主,消化系统损害的临床表现以胰腺炎为主,血液系统损害多表现为低纤维蛋白原血症、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)延长和国际标准化比值(INR)升高,见表 4。发生 ADR 的 108 例患者中,大多数患者经停药、对症治疗后逐渐好转;68 例患者在 1 周内好转,10 例患者在 2 周内逐渐好转,7 例患者在 2 周后好转,4 例患者好转时间未知,7 例患者转归不详,12 例患者最终死亡。12 例死亡患者中,有 10 例患者因原发疾病过重最终死亡;2 例患者的 ADR 经对症治疗后未好转,其中 1 例为肝损伤,1 例为重症皮疹。

表 4 替加环素致 ADR 累及的器官和(或)系统及临床表现

Tab 4 Organs and(or) systems involved by ADR induced by tigecycline and clinical manifestations

累及器官和(或)系统	例次数	构成比	临床表现(例次)
消化系统	105	47.95	胰腺炎(30)、淀粉酶升高(26)、恶心(16)、呕吐(16)、腹泻(2)、胆红素升高(5)、丙氨酸转氨酶(ALT)升高(3)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高(3)、碱性磷酸酶(ALP)升高(2)和皮肤黄染(2)
血液系统	77	35.16	低纤维蛋白原血症(21)、APTT 延长(17)、INR 升高(12)、PT 延长(10)、血小板减少(8)、弥散性血管内凝血(2)、全血细胞减少(1)、白细胞增多(2)、中性粒细胞减少(2)、类白血病反应(1)和嗜酸性粒细胞增多(1)
内分泌与代谢系统	18	8.22	低血糖(8)、低血钙(8)、胆固醇升高(1)和三酰甘油升高(1)
皮肤及其附件	11	5.02	皮疹(4)、中毒性表皮坏死松解症(3)、皮肤色素沉着(2)、急性泛发性发疹性脓疱病(1)和大疱表皮松解型药疹(1)
精神系统	3	1.37	精神行为障碍(1)、中枢兴奋、失眠(1)和谵妄(1)
泌尿系统	3	1.37	肌酐升高(1)、氮质血症(1)和血清尿素氮升高(1)
耳及迷路系统	1	0.46	左耳听力减退(1)
全身性	1	0.46	药物热(1)
合计	219	100.00	

2.6 ADR 关联性评价

通过诺氏评估量表评估患者 ADR 的关联性,6 例(占 5.56%)关联性评价为“肯定”,83 例(占 76.85%)关联性评价为“很可能”,19 例(占 17.59%)关联性评价为“可能”。

3 讨论

3.1 替加环素致 ADR 的影响因素及特点

本研究纳入的替加环素致 ADR 的个案报道中,男性患者 68 例,女性患者 37 例,男性患者明显较女性多。从年龄分布来看,≥60 岁的老年患者发生 ADR 较为多见(61 例),可能与老年患者自身生理病理特点相关。由于老年患者基础疾病较多、多脏器功能减退以及药物代谢能力减弱,增加了 ADR 发生风险。本研究中,替加环素发生 ADR 的最短时间为给药后 10 min,且给药后 7 d 内发生的 ADR 所占比例最高(占 66.67%)。因此,针对老年人群以及初期使用替加环素治疗的患者,应重点关注可能发生的 ADR,并积极监测相关指标。替加环素多用于肺部感染、腹腔感染,主要针对鲍曼不动杆菌。根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[4],对于广泛耐药鲍曼不动杆菌感染,推荐以替加环素为基础,联合其他种类的抗菌药物治疗。本研究中,大多数患者按照药品说明书推荐剂量使用替加环素负荷剂量 100 mg、维持剂量 50 mg,每 12 h 给药 1 次,首次采用负荷剂量能使血药浓度迅速达到稳态,快速发挥治疗作用。同时,也有部分患者超药品说明书剂量使用负荷剂量 200 mg、维持剂量 100 mg,每 12 h 给药 1 次。研究表明,严重感染的患者使用高剂量替加环素比常规剂量的临床治愈率更高、耐受性更好^[5-6]。临床上对于严重或多重耐药菌感染患者使用常规剂量治疗效果不显著时,常超药品说明书剂量用药,以进一步提高临床治疗效果。但也有文献报道指出,高剂量维持治疗所引起的肝功能损伤加重风险大于推荐剂量,也是患者发生凝血功能异常、低纤维蛋白原血症的独立危险因素^[7-9]。因此,临床上超剂量应用替加环素时,需警惕 ADR 的发生。

3.2 替加环素致 ADR 的主要临床表现及发生机制

本调查中发现,胰腺炎为替加环素的消化系统常见 ADR。发生胰腺炎的患者多伴有恶心、呕吐等症状以及血清淀粉酶和脂肪酶水平升高,在停药后给予禁食、抑酸、抑酶和补液等对症治疗后均有好转。替加环素是四环素衍生物,二者具有结构相似性,其诱导胰腺炎的机制尚不明确,普遍认为替加环素引起胰腺炎的机制与四环素类药物相似,主要包括:四环素类药物

在体内产生有毒代谢物的累积;四环素类药物通过抑制肝细胞内 30 S 核糖体亚基在 mRNA 中的翻译转录,抑制蛋白质的合成,使有缺陷的蛋白质累积造成堵塞,进而抑制三酰甘油的释放,导致胰腺炎的发生;胆汁中具有较高的药物浓度^[10-12]。除了胰腺炎,替加环素也可导致肝损伤的发生,其中 1 例较严重的 ADR 为胆汁淤积型肝损伤,1 例 82 岁 ICU 患者因“感染性休克”使用替加环素后出现 ALP、ALT、胆红素水平异常及皮肤黄染,用药 12 d 后停药进行保肝治疗,停药后总胆红素、AST、ALP、ALT 和直接胆红素水平先后升至最高,高峰过后 ALP 水平迅速降低,胆红素及氨基转移酶水平稳中有降,停药后第 16 日患者死亡^[13]。有研究发现,替加环素致药物性肝损伤发病率为 10.3%,常见为胆汁淤积型。替加环素在胆汁中的浓度远高于血清中的浓度,主要以原型或代谢物形式经胆道排泄,通过肝脏排至胆汁的药物和代谢物可引起胆汁淤积型肝损伤。ALT 基线水平异常、入住 ICU 以及延长用药疗程(>14 d)为发生药物性肝损伤的独立危险因素^[14-15]。长期使用替加环素以及自身病情严重的患者更容易发生肝损伤,用药期间应定期监测肝功能,一旦发生 ADR 应立即停药,避免进一步加重肝功能损害。

血液系统损害也是替加环素的 ADR 之一,主要表现为 APTT、PT 延长,INR 升高,血小板减少症以及低纤维蛋白原血症。其中,低纤维蛋白原血症为药品说明书中未记载的严重 ADR,容易被忽视。本研究中,大多数患者使用替加环素治疗后出现纤维蛋白原水平降低,APTT 和 PT 延长,停药及给予纤维蛋白原、新鲜冰冻血浆或输注冷沉淀等对症治疗后均有好转。替加环素导致低纤维蛋白原血症可能与以下几种机制相关:替加环素破坏肠道菌群,影响维生素 K 的形成,导致维生素 K 依赖性凝血功能障碍。纤维蛋白原受细胞因子的调节,替加环素可抑制白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的水平,干扰纤维蛋白原生成。此外,替加环素引起的低纤维蛋白原血症可能与遗传易感性有关,微 RNA 在纤维蛋白原基因的转录后调控中发挥着重要作用^[16-17]。有研究结果表明,替加环素致低纤维蛋白原血症与患者年龄、基线纤维蛋白原、肾功能损害以及用药疗程与剂量相关。Campany-Herrero 等^[18]的研究中,接受高剂量(100 mg,每 12 h 给药 1 次)替加环素治疗的患者,血浆纤维蛋白原浓度显著降低。Liu 等^[19]的研究结果显示,患者年龄≥82 岁、基线纤维蛋白原≤3.5 g/L、用药疗程≥9 d 是替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素。Zhang 等^[20]的回顾性分析结果表明,肾功能损害可增加替加环素引起低纤维蛋白

原血症的风险。本研究纳入的低纤维蛋白原血症个案报道中,大多数患者患有肾病,用药疗程>7 d,与上述文献报道情况相似。因此,针对长疗程、大剂量使用替加环素的高龄、严重肾功能损害以及用药前凝血功能异常的患者,应密切监测纤维蛋白原水平以及凝血相关指标,尽早识别相关 ADR。

替加环素也可致低血钙、低血糖等 ADR。替加环素引起的低血钙目前被认为与其结构中含有羟基、烯醇羟基及羧基,在中性条件下能与金属离子形成不溶性螯合物,与钙离子或镁离子形成不溶性的钙盐或镁盐,导致血钙水平降低有关^[21]。低血糖多有大汗、心率加快和乏力等症状,其中 2 例患者出现恶心、腹泻等消化道症状^[22-23]。替加环素相关低血糖可能是多种因素作用所致,包括替加环素可引起胰岛素敏感性增加、促进胰岛素的释放,抑制糖异生,增加外周组织对葡萄糖的利用以及间接影响肝肾功能,而消化道不适引起的身体热量流失可能也是引起低血糖的因素之一。对于饮食较差、热量摄入较少和有消化道症状的患者,应警惕低血糖的发生。

周茜等^[24]报道了 1 例原研替加环素致中枢兴奋、失眠的病例,患者使用替加环素后出现中枢兴奋、失眠症状,停药当日好转,4 d 后再次使用国产替加环素未再出现兴奋、失眠等症状。有研究结果认为,原研药与仿制药出现 ADR 的差异可能是由于二者在辅料上的不同所致^[25]。熊培^[26]对替加环素原研药与仿制药在安全性方面的差异进行了比较,发现仿制药的不良反应发生率及不良事件发生率较原研药更高。本研究所纳入的病例大多未标明生产厂家,后续临床用药中应关注二者在不良反应方面的差异,对于不同患者实现个体化用药。

替加环素还可导致其他系统相关 ADR,包括左耳听力减退^[27]、氮质血症^[28]等,虽然这些 ADR 发生率低,但后续临床应用中也应引起重视。

综上所述,替加环素所致 ADR 可累及多个器官和(或)系统。本研究通过对替加环素致 ADR 的个案报道文献进行了回顾性研究,总结其致 ADR 发生的规律及特点。临床用药期间,应对 ADR 重点监测,强化安全用药理念。

参考文献

[1] PROJAN S J. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylcycline antibacterial agent[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(9 Pt 2): 219S-223S; discussion 224S-228S.

[2] 肖婷婷,肖永红. 替加环素临床应用剖析[J]. *医药导报*, 2019, 38(5): 544-550.

[3] 卢俊丽,江晓筠,盘红梅. 替加环素对耐药菌的抗菌活性及其临床应用[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(14): 153-155.

[4] 陈伯义,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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 苏丹,徐娜,王君萍. 某院 2013-2015 年替加环素使用安全性分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1058-1063.

[8] 杨钰华,李静,宋惠珠,等. 替加环素致凝血功能异常的相关

因素分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(1): 52-56.

[9] HU J, XIAO Y H, ZHENG Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenaemia in critically ill patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(7): 913-922.

[10] GILSON M, MOACHON L, JEANNE L, et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(8): 681-683.

[11] STEINBERG W M. Acute drug and toxin induced pancreatitis[J]. *Hosp Pract (Off Ed)*, 1985, 20(5): 95-102.

[12] ELMORE M F, ROGGE J D. Tetracycline-induced pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1981, 81(6): 1134-1136.

[13] 俞婷婷,楼炜. 替加环素致肝损伤 1 例[J]. *中国现代应用药*, 2014, 31(8): 1018-1019.

[14] YU Z W, ZHAO Y H, JIN J Y, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120: 59-64.

[15] SHI X, ZUO C, YU L, et al. Real-world data of tigecycline-associated drug-induced liver injury among patients in China: a 3-year retrospective study as assessed by the updated RUCAM[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761167.

[16] LEI H, LIU X, LI Z, et al. Analysis of the clinical characteristics of tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. *J Chemother*, 2022: 1-6.

[17] FISH R J, NEERMAN-ARBEZ M. Fibrinogen gene regulation[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(3): 419-426.

[18] CAMPANY-HERRERO D, LARROSA-GARCIA M, LALUEZA-BROTO P, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia in a real-world setting[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4): 1184-1189.

[19] LIU J, YAN Y Y, ZHANG F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 325-332.

[20] ZHANG Q, WANG J N, LIU H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1434-1441.

[21] 陶宏,沈珠,曹国文,等. 8 例替加环素致低钙血症不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(1): 77-79.

[22] 裴素娟. 替加环素致顽固性低血糖 1 例[J]. *中国药师*, 2016, 19(8): 1561-1562.

[23] 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.

[24] 周茜,龙锐,邱峰. 原研替加环素致中枢神经兴奋、失眠 1 例[J]. *中国现代应用药*, 2018, 35(8): 1251-1252.

[25] MARGOLESE H C, WOLF Y, DESMARAI J E, et al. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(3): 180-182.

[26] 熊培. 替加环素原研药和仿制药的有效性安全性和经济性评价[D]. 成都:电子科技大学,2021.

[27] 彭龙希,赵滨,李正翔,等. 替加环素致单侧听力下降不良反应 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(19): 2080-2081.

[28] ESTEBAN-MOLINA A, ROYO-ÁLVAREZ M, ARAUJO-AGUILAR P, et al. Azotemia induced by tigecycline[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2022, 40(8): 461-463.

(收稿日期:2022-10-12 修回日期:2022-11-19)