

替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素的系统评价[△]

郝玉佩^{1*}, 孙晶², 周春华¹, 王玲娇¹, 王婧¹, 刘琰¹, 于静^{1#} (1. 河北医科大学第一医院临床药学部, 石家庄 050031; 2. 河北医科大学药学院, 石家庄 050031)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)19-2404-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.19.20



摘要 **目的** 探讨替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素,为临床用药提供参考。**方法** 计算机检索英文数据库(PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science)及中文数据库(中国期刊全文数据库、万方数据库、维普网及中国生物医学文献数据库)中有关替加环素致低纤维蛋白原血症危险因素的研究文献,检索时限为建库起至2022年2月5日,同时补充搜索未公开发表的临床试验数据。采用卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的文献进行质量评价,对符合纳入标准的文献进行数据提取,并采用RevMan 5.3软件进行Meta分析或敏感性分析。**结果** 最终入选8篇文献,中英文文献各4篇,均为病例对照研究,发表时限为2017—2021年,共涉及患者1 374例,其中试验组、对照组分别有706、668例。Meta分析结果显示,替加环素致低纤维蛋白原血症的可能危险因素为:年龄[OR=1.04,95%CI(1.02,1.06), $P=0.000\ 5$]、基线纤维蛋白原水平[OR=0.54,95%CI(0.42,0.69), $P<0.000\ 01$]、腹腔感染(敏感性分析)[OR=9.43,95%CI(4.24,20.95), $P<0.000\ 01$]、单次给药剂量[OR=2.87,95%CI(2.04,4.02), $P<0.000\ 01$]、用药时间[OR=1.10,95%CI(1.00,1.22), $P=0.04$]。**结论** 高龄、低基线纤维蛋白原水平、腹腔感染、单次给药剂量偏高、用药时间偏长是替加环素致低纤维蛋白原血症的可能危险因素,患者若存在上述危险因素时,建议替加环素在用药过程中密切关注低纤维蛋白原血症的发生。

关键词 替加环素;低纤维蛋白原血症;危险因素;Meta分析

Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia: a systematic review

HAO Yupei¹, SUN Jing², ZHOU Chunhua¹, WANG Lingjiao¹, WANG Jing¹, LIU Yan¹, YU Jing¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia by systematic review. **METHODS** The literature about risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia were retrieved from English databases (PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science) and Chinese databases (CNKI, Wanfang Database, VIP, CBM) during the inception to Feb. 5th, 2022. At the same time, the unpublished clinical trial data were additionally searched. After the quality evaluation of the included literature was carried out by adopting the Castle-Ottawa Scale (NOS), data were extracted from the literature that met the inclusion criteria, and Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** Finally, 8 literature were selected, with a total of 1 374 cases, including 706 cases in the trial group and 668 cases in the control group. There were 4 Chinese and 4 English literature, all of which were case control studies published between 2017-2021. Meta-analysis showed that the risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia were age [OR=1.04, 95%CI(1.02, 1.06), $P=0.000\ 5$], baseline fibrinogen level [OR=0.54, 95%CI(0.42, 0.69), $P<0.000\ 01$], abdominal infection (sensitivity analysis)[OR=9.43, 95%CI(4.24, 20.95), $P<0.000\ 01$], dose each time [OR=2.87, 95%CI(2.04, 4.02), $P<0.000\ 01$], medication time [OR=1.10, 95%CI(1.00, 1.22), $P=0.04$]. **CONCLUSIONS** Advanced age, low baseline fibrinogen levels, abdominal cavity infection, relative high dose each time and slightly long medication time are potential risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia. If the above risk factors exist, it is suggested to pay close attention to the occurrence of hypofibrinogenaemia in the course of tigecycline administration.

KEYWORDS tigecycline; hypofibrinogenaemia; risk factors; meta-analysis

△基金项目 河北省医学科学研究课题(No.20221434)

*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0311-87156670。E-mail:289348141@qq.com

#通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0311-87156675。E-mail:327239256@qq.com

替加环素(tigecycline)作为米诺环素的半合成衍生物,是一种新型的甘氨酸环素类抗生素,其结构的改变使其不仅保持了对严重的革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和厌氧菌的抗菌活性,还使其免受常见四环素类药物耐

药机制(外排泵和核糖体保护)的影响^[1]。替加环素自2005年被美国FDA批准上市以来,基于其广泛的抗菌作用,已逐渐被批准用于治疗成人复杂性皮肤及其软组织感染、成人复杂性腹腔内感染及社区获得性细菌性肺炎^[2]。替加环素最常见的不良反应包括胃肠道疾病、胰腺炎和肝功能异常等^[3-4]。另外,替加环素说明书也指出其对部分凝血指标,如国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血小板、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)有影响,但尚未记载对纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)的影响风险^[5]。近年来,国内外关于替加环素致FIB降低的报道逐渐增多,但大多为个案报道或回顾性的小样本的危险因素研究,尚缺乏关于替加环素致低FIB血症危险因素的系统分析。因此,本研究对近年来国内外发表的替加环素低FIB血症危险因素的相关研究文献进行Meta分析,探讨替加环素致低FIB血症的相关因素,以期为临床预防替加环素致低FIB血症这一不良反应提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入病例对照研究或队列研究,语种不限。

1.1.2 研究对象 本研究的研究对象为各医疗机构使用替加环素治疗的患者,依据替加环素治疗过程中是否出现低FIB血症,将其分为试验组和对照组。

1.1.3 暴露因素 纳入研究中危险因素的定义基本相似,且纳入文献至少包含1个危险因素。本文主要考察的危险因素包括年龄、基线FIB水平、是否存在腹腔感染以及替加环素的给药剂量、用药时间等。

1.1.4 结局指标 原始数据提供比值比(odds ratio, OR)值和95%置信区间(confidence interval, CI)或通过数据可计算出OR值和95%CI。

1.2 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)缺乏明确诊断标准的文献;(3)无法提取有效数据的文献;(4)无法获取原文的文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索英文数据库(PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science)、中文数据库(中国期刊全文数据库、万方数据库、维普网和中国生物医学文献数据库)中有关替加环素致低FIB血症危险因素的文獻,检索时限为各数据库建库起至2022年2月5日,同时补充搜索未公开发表的临床试验数据。对符合纳入标准的文献采用卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa

scale, NOS)进行质量评价并进行数据提取,并对与之相关的综述、参考文献进行手工检索,以期发现可能符合纳入标准的研究。本研究已经在PROSPERO注册,注册号为CRD42022309097,具体检索策略参见PROSPERO网站(网址www.crd.york.ac.uk/prospéro)。

1.4 文献筛选、数据提取及质量评价

由2位独立研究者严格按照文献的纳入与排除标准筛选文献,提取有效数据,如作者信息、发表年限、研究类型、分组信息、诊断标准、危险因素相关数据等,并交叉核对。如遇分歧,可与第3位研究者进行商议。然后由2名评价者参照NOS量表对符合纳入与排除标准的研究进行质量评价,NOS<3分将被作为低质量研究而排除在外。

1.5 数据处理

应用RevMan 5.3软件对符合纳排标准的研究进行Meta分析。采用 q 检验及 I^2 检验研究各研究间的异质性及其大小。当 $P>0.1$ 且 $I^2<50%$ 时,提示各研究间无统计学异质性,可采用固定效应模型分析;反之,则提示有统计学异质性,需采用随机效应模型分析。同时对纳入文献进行敏感性分析来探究其异质性。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献52篇,经阅读题目、摘要和通读全文,剔除重复文献($n=28$)、与主题不相关的文献($n=5$)、非病例对照或队列研究的文献($n=6$)、无法提取有效数据的文献($n=1$)、试验分组不符合标准的文献($n=4$)后,最终入选8篇文献^[6-13]。包括中英文文献各4篇,均为病例对照研究,发表时间在2017-2021年,共计1 374例患者,其中试验组、对照组分别有706、668例。纳入研究的基本信息见表1。

表1 纳入研究的基本信息

第一作者	发表年份	试验组例数	对照组例数	对照来源	危险因素	NOS评分
邓胜 ^[6]	2020	115	65	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	①②	7
黄浩 ^[7]	2020	83	155	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	③④	7
孙露 ^[8]	2017	59	62	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	①⑤⑥	7
张青贵 ^[9]	2020	41	31	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	①②	7
Campany-herrero ^[10]	2020	32	30	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	③	6
Hu ^[11]	2020	71	56	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	①②③⑦	6
Liu ^[12]	2021	90	58	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	①⑤⑦	7
Zhang ^[13]	2020	215	211	同期住院使用替加环素后FIB正常的患者	⑧	7

①:用药时间;②:腹腔感染;③:单次给药剂量;④:总剂量;⑤:年龄;⑥:原发疾病(凝血功能异常/出血);⑦:基线FIB水平;⑧:肾衰竭

2.2 纳入研究质量评价结果

利用NOS对8篇纳入的文献进行质量评价。结果显示,6篇^[6-9,12-13]为7分,2篇^[10-11]为6分,均为高质量文献,详见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 用药时间对替加环素致低FIB血症的影响 用药时间对替加环素致低FIB血症的影响方面,共纳入5项研究^[6,8-9,11-12],各研究间存在统计学异质性($P=0.01$, $I^2=70%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,用药时间在2组间的差异有统计学意义[OR=1.10, 95%CI(1.00, 1.22), $P=0.04$],表明用药时间长的患者发生替加环素致低FIB血症的风险高于用药时间短的患者,详见图1。

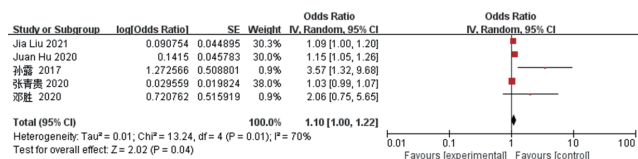


图1 用药时间对替加环素致低FIB血症影响的Meta分析森林图

2.3.2 腹腔感染对替加环素致低FIB血症的影响 腹腔感染对替加环素致低FIB血症的影响方面,共纳入3项研究^[6,9,11],各研究间存在统计学异质性($P<0.00001$, $I^2=93%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,腹腔感染在2组间的差异无统计学意义[OR=4.35, 95%CI(0.75, 25.18), $P=0.10$],详见图2。

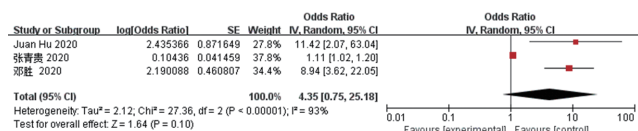


图2 腹腔感染对替加环素致低FIB血症影响的Meta分析森林图

2.3.3 单次给药剂量与替加环素致低FIB血症的关系 单次给药剂量对替加环素致低FIB血症的影响方面,共纳入3项研究^[7,10-11],各研究间无统计学异质性($P=0.34$, $I^2=7%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,单次给药剂量在2组间差异有统计学意义[OR=2.87, 95%CI(2.04, 4.02), $P<0.00001$],表明单次给药剂量大的患者发生替加环素致低FIB血症的风险高于单次给药剂量小的患者,详见图3。

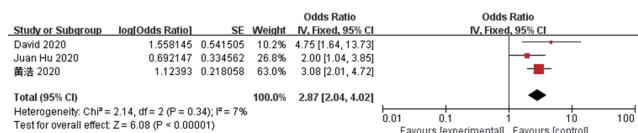


图3 单次给药剂量对替加环素致低FIB血症影响的Meta分析森林图

2.3.4 年龄对替加环素致低FIB血症的影响 年龄对替加环素致低FIB血症的影响方面,共纳入2项研究^[8,12],各研究间无统计学异质性($P=0.80$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,年龄在2组间

的差异有统计学意义[OR=1.04, 95%CI(1.02, 1.06), $P=0.0005$],表明高龄患者发生替加环素致低FIB血症的风险高于年龄较小的患者,详见图4。

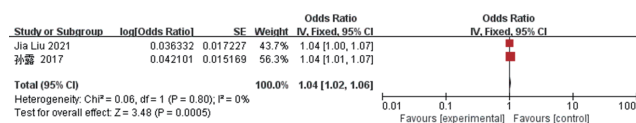


图4 年龄对替加环素致低FIB血症影响的Meta分析森林图

2.3.5 基线FIB水平对替加环素致低FIB血症的影响 基线FIB水平对替加环素致低FIB血症的影响方面,共纳入2项研究^[11-12],各研究间无统计学异质性($P=0.64$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,基线FIB水平在2组间差异有统计学意义[OR=0.54, 95%CI(0.42, 0.69), $P<0.00001$],表明基线FIB水平越低的患者发生替加环素致低FIB血症的风险越高,详见图5。

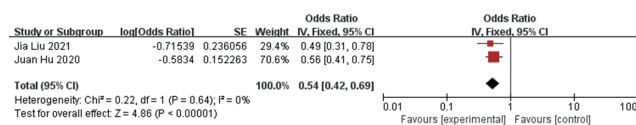


图5 基线FIB水平对替加环素致低FIB血症影响的Meta分析森林图

2.4 亚组分析

对用药时间与替加环素致低FIB血症的关系进行亚组分析。将用药时间按是否按照二分类变量管理进行亚组分析。当用药时间按照二分类变量管理时,各研究间无统计学异质性($P=0.45$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,用药时间(是否>14 d)在2组间的差异有统计学意义[OR=2.72, 95%CI(1.34, 5.53), $P=0.006$]。当用药时间未按照二分类变量管理时,各研究组间存在中度异质性($P=0.43$, $I^2=66%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,2组间差异有统计学意义[OR=1.08, 95%CI(1.01, 1.16), $P=0.03$]。

2.5 敏感性分析

2.5.1 腹腔感染 对腹腔感染因素进行敏感性分析。结果发现,张青贵等^[9]的研究是造成研究异质性的主要来源,剔除该研究之后再次进行Meta分析。结果发现,各研究间无统计学异质性($P=0.80$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,腹腔感染在2组间差异有统计学意义[OR=9.43, 95%CI(4.24, 20.95), $P<0.00001$],表明腹腔感染的患者发生替加环素致低FIB血症的风险高于非腹腔感染的患者,详见图6。

2.5.2 单次给药剂量 对单次给药剂量因素进行敏感性分析。结果显示,分别逐一剔除单项原始研究后,各结局指标均未发生显著变化,提示所得结果较稳健。

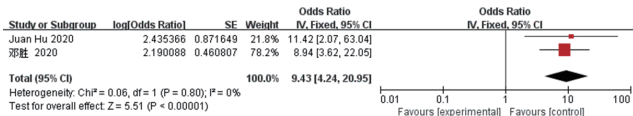


图6 腹腔感染对替加环素致低FIB血症影响的敏感性分析森林图

2.5.3 其余指标 考虑个别指标,如总剂量、原发疾病以及肾衰竭仅个别文献报道,因此未纳入此次Meta分析。其余指标纳入文献较少,无法采用剔除文献的方式进行敏感性分析,故分别采用固定效应模型/随机效应模型进行Meta分析。结果发现,两模型结果基本一致,表明本研究的合并分析结果可靠,详见表2。

表2 敏感性分析结果

危险因素	固定效应模型		随机效应模型	
	合并OR值	95%CI	合并OR值	95%CI
单次给药剂量	2.87	2.04~4.02	2.86	2.00~4.10
年龄	1.04	1.02~1.06	1.04	1.02~1.06
基线FIB水平	0.54	0.42~0.69	0.54	0.42~0.69

3 讨论

有研究指出,替加环素在治疗过程中引起凝血功能障碍的发生率远高于说明书中提到的<2%^[14],尤其是在替加环素治疗过程中出现的、频率未知但危及生命的低FIB血症,更容易被临床忽视^[15]。故本文分析了替加环素致低FIB血症的危险因素,初步探究了暴露因素与替加环素致低FIB血症的关系。

在文献报道的替加环素致低FIB血症的8个危险因素基础上,本文对可纳入Meta分析的5个危险因素进行了分析,结果如下:

(1)与患者本体属性相关的危险因素有年龄[OR=1.04, 95%CI(1.02, 1.06), P=0.000 5]、基线FIB水平[OR=0.54, 95%CI(0.42, 0.69), P<0.000 01]。其中,年龄越大的患者发生替加环素致低FIB血症的风险大约是年龄较小的患者的1.04倍,可能是替加环素常用于治疗危及生命的多重耐药菌感染。而随着年龄的增大,多重耐药菌的感染风险也随之增大,但身体各项功能随之降低,可能造成高龄患者在使用替加环素治疗后更容易发生低FIB血症^[12]。基线FIB水平可能是替加环素致低FIB血症的保护因素。本研究显示,基线FIB水平越低的患者发生替加环素致低FIB血症的风险是基线FIB水平越高的患者的54%^[11-12]。其中,Hu等^[11]的研究结果显示,42名患者(共计51人)的FIB水平在停用替加环素后恢复,因此涉及低FIB血症的病例很可能是由替加环素引起的。

(2)与感染部位相关的危险因素有腹腔感染[OR=4.35, 95%CI(0.75, 25.18), P=0.10]。推测其涉及的机制可能是与替加环素所致肠道菌群失调影响了回肠末端

维生素K的合成有关,但具体机制仍有待进一步研究^[16]。

(3)在替加环素用药方面,单次给药剂量偏高[OR=2.87, 95%CI(2.04, 4.02), P<0.000 01]、用药时间偏长[OR=1.10, 95%CI(1.00, 1.22), P=0.04]为可能的危险因素。本研究表明,单次给药剂量越高的患者发生替加环素致低FIB血症的风险大约是单次给药剂量越低的患者的2.87倍。此外,虽然目前尚无替加环素用于感染性疾病治疗的疗程规定,需根据患者综合情况评估,但本研究结果显示,低FIB血症患者的替加环素用药时间显著长于非低FIB血症患者。另外,以用药时间是否按照二分类变量管理进行亚组分析后发现,无论用药时间是否按照二分类变量管理,用药时间均可能为替加环素致低FIB血症的危险因素。因此,随着替加环素的给药时间的延长以及单次给药剂量的增大,患者的FIB水平可能降低得越明显,且目前对于增加剂量的超说明书给药方案是否改善预后仍存在争议^[17-18]。故临床在应用替加环素时,有效性和安全性都应该考虑在内,且在使用过程中建议严密监测血浆FIB水平的变化,以便及时调整用药方案^[11]。

此外,黄浩等^[7]的回顾性研究发现,替加环素总剂量及单次给药剂量均是FIB水平降低的独立危险因素,但其余研究均未发现替加环素总剂量与FIB水平降低之间的独立因果关系。这可能与替加环素总剂量为单次给药剂量与FIB水平降低的中间变量,它的存在是否可独立影响FIB水平仍需大量研究证实。孙露等^[9]的回顾性研究发现,原发疾病(凝血功能异常/出血)是FIB水平降低的独立危险因素,这与本研究所得到的基线FIB水平越低的患者(存在凝血功能异常)发生替加环素致低FIB血症的风险是FIB水平较高患者的54%的结果是一致的。Zhang等^[13]的回顾性研究发现,肾衰竭是低FIB血症的独立危险因素,可能因为肾功能不全时替加环素的代谢物在体内积累而引起了FIB水平降低,这与Akalay等^[19]报道的替加环素用于终末期肾病患者感染时可能出现严重凝血障碍和低FIB血症的结论一致。但也有研究发现,替加环素在肾功能不全患者体内的药理学未发生明显变化,因此不需要调整剂量,不会造成积累而引起FIB降低^[20]。综上,肾功能受损是否是替加环素致FIB血症的独立危险因素仍存在争议。

本研究共纳入9项病例对照研究,有一定的论证强度,提示本研究结果可在一定程度上指导临床用药工作,但也存在诸多局限:(1)目前由于整体文献报道较少,部分指标所纳入的文献偏少,对结果造成一定的偏倚;(2)目前多项研究报道的其他因素,由于研究数据较少或某些其他原因如结果不完整而无法纳入本次Meta

分析,对本次分析的质量和研究成果产生了一定影响;
(3)由于纳入文献少,无法开展发表偏倚分析、亚组分析等。

虽然本文在既往文献研究基础上扩大了样本量,提高了结论的可信度,但由于上述诸多局限,也可能致偏倚的累积。此外,虽然本研究尽量排除了混杂因素的干扰,但文献数量较少造成的偏倚仍不可避免。因此,对上述危险因素与替加环素致FIB血症之间的关系,还需进一步扩大样本量,寻找更高质量的研究加以佐证,以便为临床提供更加有力的证据支持。

综上所述,替加环素的广谱抗菌活性使其成为多重耐药菌治疗的一个重要选择,且在临床上普遍存在超适应症或超剂量使用现象,使得替加环素在应用过程中更容易诱发低FIB血症^[21]。虽报道较少,但该不良反应多为严重不良反应且危及患者生命。因此,在替加环素的使用过程中,建议加强对于高龄、腹腔感染、单次剂量偏大、用药时间偏长及基线FIB水平有异常的患者的监护,并根据实验室检查结果或临床症状及时调整治疗方案。

参考文献

[1] TREML B, RAJSIC S, HELL T, et al. Progression of fibrinogen decrease during high dose tigecycline therapy in critically ill patients: a retrospective analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(20):4702.

[2] HUANG Y T, YU C I, CHEN P Y, et al. Comparison of bleeding risk between colistin-tigecycline and colistin-carbapenem treatment regimens: a retrospective cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14:4949-4955.

[3] WACH J, DINH A, DUTRONC H, et al. Tigecycline-based prolonged salvage therapy in patients presenting with complex bone and joint infection[J]. Med Mal Infect, 2018, 48(1):53-57.

[4] 周峰, 吴小燕, 郭晓辉. 替加环素致胰腺炎的回顾性分析[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(1):59-62.

[5] 赵慧, 任爽, 甄健存. 替加环素致低纤维蛋白原血症回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23):2464-2467.

[6] 邓胜, 彭玲. 替加环素对重症感染患者血浆纤维蛋白原的影响及危险因素分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(2):68-71.

[7] 黄浩, 陈湘平, 陈凤朱, 等. 使用替加环素患者纤维蛋白原降低的回顾分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(5):219-221.

[8] 孙露, 张波, 吴斌, 等. 替加环素对住院患者血浆纤维蛋白原水平的影响及相关因素分析[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(1):31-36.

[9] 张青贵, 方强, 胡娟, 等. 替加环素影响重症感染患者纤

维蛋白原水平的危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(2):99-102.

- [10] 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.
- [11] HU J, XIAO Y H, ZHENG Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenemia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(7):913-922.
- [12] LIU J, YAN Y Y, ZHANG F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia[J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17:325-332.
- [13] ZHANG Q, WANG J E, LIU H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6):1434-1441.
- [14] 崔红霞, 于苏文. 125例替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(8):489-492.
- [15] 秦琰杰, 吕鹏, 王运红, 等. 替加环素致低纤维蛋白原血症的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(9):916-920.
- [16] 胡玲, 章莉. 肠内免疫微生态营养与肠内增强免疫营养在治疗重症肺炎的对比研究[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(3):525-529.
- [17] BAI X R, JIANG D C, YAN S Y. High-dose tigecycline in elderly patients with pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:1447-1454.
- [18] GONG J H, SU D, SHANG J J, et al. Efficacy and safety of high-dose tigecycline for the treatment of infectious diseases: a Meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(38):e17091.
- [19] AKALAY S, VANASSCHE T, DE MUNTER P. Tigecycline-induced life-threatening coagulopathy in a patient with a *Mycobacterium* abscess: a case report and step-by-step diagnostic approach[J]. Acta Clin Belg, 2021, 76(5):410-414.
- [20] BROEKER A, WICHA S G, DORN C, et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study[J]. Crit Care, 2018, 22(1):341.
- [21] FAN Q M, HUANG W, WENG Y Y, et al. Hypofibrinogenemia induced by high-dose tigecycline-case report and review of literature[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(43):e22638.

(收稿日期:2022-04-12 修回日期:2022-07-25)

(编辑:刘明伟)