

· 论 著 ·

替加环素对患者肝功能影响的临床回顾性研究

宋淑萍 徐秋萍 苏伟 杨娜 郭丰

[摘要] 目的 分析替加环素对患者血清胆红素、肝功能、凝血功能的影响,为合理使用替加环素提供临床依据。方法 回顾性分析使用替加环素治疗的175例患者资料,观察患者在使用替加环素注射液后,胆红素、肝功能及凝血功能的变化情况。结果 替加环素注射液主要用于肺部感染、腹腔感染、粒细胞感染的患者。总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)在替加环素治疗期间最高值及停药后3 d均明显高于治疗当天(t 分别=-5.45、-4.48; -4.73、-4.23; -2.68、-2.96; -2.70、-3.21; -4.33、-3.73, P 均<0.05),而治疗期间TBIL、DBIL、AST、ALT最高值与停药后3 d无明显差异(t 分别=-0.98、-1.03、-0.64、-1.39、-0.51, P 均>0.05)。凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)在治疗期间最高值明显高于治疗当天(t 分别=-3.79、-2.50, P 均<0.05),而停药后3 d PT、INR与治疗当天、治疗期间最高值无明显差异(t 分别=-1.48、-1.28; 1.53、1.07, P 均>0.05)。结论 临床使用替加环素应高度警惕高胆红素血症、肝功能异常、凝血功能异常的发生,加强用药监测及指导合理用药,提高用药安全性。

[关键词] 替加环素; 胆红素; 肝功能; 凝血功能

Retrospective research about effect of tigecycline on liver function SONG Shuping, XU Qiuping, SU Wei, et al. Department of Intensive Care Unit, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of tigecycline on serum bilirubin, liver function and coagulation function, so as to provide clinical reference for rational use of tigecycline. **Methods** Data of 175 patients treated with tigecycline were analyzed retrospectively. The changes of bilirubin, liver function and coagulation function were observed. **Results** Tigecycline was mainly used in pulmonary infection, abdominal infection and agranulocytosis-associated infection. The highest levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) during treatment and 3 days after withdrawal were higher than those of the day of treatment (t = -5.45, -4.48; -4.73, -4.23; -2.68, -2.96; -2.70, -3.21; -4.33, -3.73, P <0.05), while the differences in TBIL, DBIL, ALT, AST, ALP between the highest levels during treatment and 3 days after withdrawal were not statistically significant (t = -0.98, -1.03, -0.64, -1.39, -0.51, P >0.05). The highest levels of prothrombin time (PT) and international standardization ratio (INR) during treatment were higher than those of the day of treatment (t = -3.79, -2.50, P <0.05). Compared to the day of treatment and the highest levels during the treatment, the PT and INR levels at 3 days after withdrawal had no obvious change (t = -1.48, -1.28; 1.53, 1.07, P >0.05). **Conclusion** The occurrence of hyperbilirubinemia, abnormal liver function and coagulation function should be alerted when using tigecycline, and it is necessary to strengthen drug monitoring and guide the rational use of tigecycline.

[Key words] tigecycline; bilirubin; liver function; coagulation function

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.08.004

基金项目:浙江省自然科学基金面上项目(Y15H150007)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院重症医学科

替加环素作为首个应用于临床的甘氨酸四环素类广谱抗生素,对革兰阳性、阴性需氧菌,厌氧菌,特别是泛耐药致病菌均具有非常高的抗菌活性^[1]。其主要用于治疗成年患者复杂皮肤、软组织感染,复杂

腹腔内感染,社区获得性肺炎以及泛耐药鲍曼不动杆菌所致的院内获得性肺炎^[2,3]。

但是,替加环素常见不良反应如恶心、呕吐、胰腺炎、低血糖^[4],加上丙氨酸氨基转移酶、胆红素、碱性磷酸酶、门冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶等血清水平的升高,限制了其临床应用人群,特别是部分已存在肝功能损伤的重症感染患者。当前对替加环素导致肝功能异常的系统性回顾性分析较少。本次研究旨在观察患者在使用替加环素注射液后肝功能变化情况,以期获得更好的临床决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以浙江大学医学院附属邵逸夫医院2018年1月至8月期间使用替加环素治疗的住院患者为研究对象,共175例。排除:①妊娠期或哺乳期妇女;②使用替加环素未满72 h;③使用替加环素前胆红素已升高;④对替加环素或四环素类药物过敏。175例使用替加环素的患者中,22例患者因用药未满72 h,48例患者因用药前胆红素已升高均被剔除,剩余105例纳入研究。其中男性64例、女性41例;年龄22~98岁,平均(61.30±17.61)岁;使用替加环素的疗程为4~60 d,平均(12.88±8.31)d。

1.2 方法 借助医院大数据平台,收集患者性别、年龄、感染诊断、替加环素用量、用药疗程以及接受替加环素治疗当天、治疗期间最高值及停药后3 d外周血总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)的数值,评估替加环素对患者胆红素、肝功能、凝血功能的影响。收集患者治疗当天白细胞计数(white blood cell, WBC),超敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),前降钙素原(procalcitonin, PCT)的数值,以评估替加环素治疗期间的感染状态。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较采用重复测量资料的方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料用例(%)表示。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 使用替加环素的患者科室分布见表1

表1 使用替加环素的患者科室分布

科室	<i>n</i>	构成比/%
ICU	37	35.24
血液科	36	34.29
呼吸科	12	11.43
普外科	12	11.43
肛肠外科	3	2.86
泌尿外科	2	1.90
脑外科	1	0.95
肾内科	1	0.95
肝病感染科	1	0.95

由表1可见,105例患者分布在全院9个科室,居前4位的科室分别为ICU 37例、血液科36例、呼吸科12例、普外科12例。

2.2 使用替加环素的患者感染部位分布见表2

表2 使用替加环素的患者感染部位分布

感染源	<i>n</i>	构成比/%
肺部感染	59	56.19
腹腔感染	19	18.10
粒缺伴感染	7	6.67
血流感染	5	4.76
皮肤软组织感染	2	1.90
其他	13	12.38

由表2可见,在感染部位中,以肺部感染最多59例(56.19%),其次为腹腔感染19例(18.10%)、其他感染13例(12.38%)、粒缺伴感染7例(6.67%)。

2.3 用法用量 参照替加环素药品说明书,用法用量符合说明书、专家共识及指南规定:首剂100 mg,然后每12小时50 mg,特殊人群进行计量调整,给药途径为静脉输注。常规用量55例,加倍剂量50例,加倍剂量的患者,均经我院感染科会诊后才使用。

2.4 患者基础感染情况 WBC均值:(9.24±10.25)×10⁹/L, hs-CRP均值:(116.52±87.16)mg/L, PCT均值:(3.91±9.12)ng/ml。

2.5 患者使用替加环素前后胆红素、肝功能及凝血功能变化见表3

表3 使用替加环素前后胆红素、肝功能及凝血功能指标变化

指标	治疗当天	治疗期间最高值	停药后3 d
TBIL/ $\mu\text{mol/L}$	11.06 $\pm$ 4.35	21.72 $\pm$ 19.55*	26.03 $\pm$ 33.71*
DBIL/ $\mu\text{mol/L}$	4.44 $\pm$ 2.55	11.67 $\pm$ 15.44*	15.19 $\pm$ 25.86*
AST/U/L	31.30 $\pm$ 38.46	48.47 $\pm$ 52.69*	54.62 $\pm$ 56.60*
ALT/U/L	25.80 $\pm$ 28.63	38.70 $\pm$ 39.40*	51.11 $\pm$ 68.82*
ALP/U/L	120.02 $\pm$ 99.03	185.19 $\pm$ 116.67*	196.79 $\pm$ 150.66*
GGT/U/L	84.83 $\pm$ 98.77	108.23 $\pm$ 109.99	131.28 $\pm$ 159.37*
PT/s	15.74 $\pm$ 3.61	19.62 $\pm$ 8.62*	16.89 $\pm$ 2.06
INR	1.28 $\pm$ 0.43	1.81 $\pm$ 1.98*	1.37 $\pm$ 0.22

注:*,与治疗当天比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,替加环素使用前后TBIL、DBIL、AST、ALT、ALP、GGT、PT、INR比较,差异有统计学意义(F 分别=12.83、10.58、5.11、6.10、10.81、2.75、8.26、3.71, P 均 <0.05)。进一步两两比较,TBIL、DBIL、AST、ALT、ALP在治疗期间最高值及停药后3 d均明显高于治疗当天(t 分别=-5.45、-4.48; -4.73、-4.23; -2.68、-2.96; -2.70、-3.21; -4.33、-3.73; P 均 <0.05),而治疗期间最高值与停药后3 d无明显差异(t 分别=-0.98、-1.03、-0.64、-1.39、-0.51, P 均 >0.05),GGT在停药后3 d明显高于治疗当天(t =-2.18, $P<0.05$)。PT、INR在治疗期间最高值明显高于治疗当天(t 分别=-3.79、-2.50, P 均 <0.05),而停药后3 d与治疗当天、治疗期间最高值无明显差异(t 分别=-1.48、-1.28; 1.53、1.07, P 均 >0.05)。

3 讨论

替加环素因能克服获得性的核糖体保护tet(M)和主动外排tet(A.E)这两个细菌对四环素类药物耐药的主要机制^[5],从而广泛应用于临床。但是近年来,由于多重耐药菌的泛滥以及重症患者本身疾病程度的严重性,临床医生在选择替加环素作为抗感染药物时,其不良反应成为进一步治疗的最大障碍。

在本次回顾性分析中,根据统计结果显示,使用替加环素期间胆红素最高值较用药当天升高,且停药后3 d胆红素也较用药当天升高。查阅其他文献,苏丹等^[6]回顾某三级综合医院2013~2015年使用替加环素的50例患者中,共24例发生不良反应,其中4例出现TBIL升高,6例出现DBIL升高。替加环素致高胆红素血症的可能原因为胆汁内替加环素的浓度远高于血清内浓度(两者浓度之比为39:1),

替加环素的原型及代谢产物主要经胆道排出,经肝脏排至胆汁的药物或代谢产物可造成以胆汁为主要临床症状的肝损伤^[7]。

本次研究在对肝功能的评估过程中发现,ALT、AST、ALP在治疗期间最高值以及停药后3 d均较治疗当天升高,朱曼等^[8]在应用替加环素相关的487例药源性肝损伤病例中,发现具有关联性的药源性肝损伤阳性病例为8例,占1.60%。谭九根等^[9]发现采用替加环素治疗复杂性腹腔感染时不仅存在胃肠道轻度反应,甚至会出现转氨酶的升高。替加环素致肝功能异常的可能原因为替加环素属于四环素类,可能与四环素类药物能提高白细胞介素18水平及致肝细胞凋亡有关^[10]。

在对凝血功能的评估中,本次研究选择了PT及INR两个指标,PT、INR在治疗期间最高值较治疗当天明显升高,但停药后3 d较治疗当天无明显变化,表明使用替加环素可导致凝血功能异常,但停药后凝血功能可恢复。倪文涛等^[11]对2015年9月以前使用替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染患者的Meta分析显示,研究涉及的286例患者中,合并凝血功能障碍的发生率为3.92%,主要为PT、APTT延长,INR升高和血小板下降,结果与本次回顾性研究一致。薛峰等^[12]对151例符合标准的患者进行研究,也发现PT水平随着给药时间呈明显延长趋势。替加环素引起凝血功能障碍的机制,一方面与四环素相似,可影响肠道维生素K的吸收以及直接作用于体内的凝血瀑布^[10],另一方面,替加环素致肝功能损伤会引起凝血酶和凝血因子合成障碍,致凝血功能异常。

本次回顾性分析的不足之处在于:①样本量偏少,数据结果易受抽样误差的影响;②分层较少,未

进行常规剂量、加倍剂量下胆红素升高情况的分析,未进行用药7 d内胆红素情况的分析,停药后多长时间胆红素、肝功能及凝血功能可以恢复正常。这需要进一步的数据采集以及研究。

综上所述,临床使用替加环素应警惕高胆红素血症、肝功能异常、凝血功能异常的发生,加强用药监测及指导合理用药,提高用药安全性。

参考文献

- 1 Boucher HW, Wennersten CB, Eliopoulos GM. In vitro activities of the glycylcycline GAR-936 against gram-positive bacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(8):2225-2229.
- 2 Pankey GA. Tigecycline[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(3):470-480.
- 3 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]. 中华医学杂志, 2012, 92(2):76-85.
- 4 Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. food and drug administration adverse event reporting system[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6):967-970.
- 5 Visalli MA, Murphy E, Projan SJ, et al. AcrAB multi-drug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline(GAR.936) in *Proteus mirabilis*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(2):665-669.
- 6 苏丹,徐珊,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.
- 7 Manmeet SP, Mayra S, Abbasi JA, et al. Drug-induced cholestasis[J]. Hepatology, 2011, 53(4):1377-1387.
- 8 朱曼,田小燕,郭代红,等. 替加环素药源性肝损伤与胰腺炎的主动监测研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(20):4581-4603.
- 9 谭九根,归淑华,谢建平,等. 替加环素对复杂性腹内感染患者的疗效及安全性[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6):112-114.
- 10 傅键炯,石佳娜. 替加环素不良反应类型及其防治策略[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(4):381-391.
- 11 Ni WT, Han YL, Zhao J, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(2):107-116.
- 12 薛峰,吴大玮. 替加环素对患者凝血功能影响的临床回顾性分析[D]. 济南:山东大学, 2016.

(收稿日期 2019-05-20)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第680页)

我国目前签约服务工作还处在摸索阶段,提高乡村医生签约服务岗位胜任力对农村公共卫生事业的发展至关重要。

参考文献

- 1 周冬梅. 乡村医生的角色变迁研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(6):2763-2765.
- 2 李彤,朱继武,张秋. 国家家庭医生签约服务的分析——基于横向对比与动态发展的视角[J]. 中国全科医学, 2018, 21(33):4041-4046.
- 3 李兴春,李华. 我国家庭医生签约服务现状及存在问题研究进展[J]. 中国社区医师, 2018, 3(22):11-13.
- 4 许冬武,姜旭英. 基于岗位胜任力的农村医学人才培养与课程设计[J]. 高等工程教育研究, 2016, 34(3):116-120.
- 5 王焕研,高蕾. 法律视角下家庭医生签约服务双方的权责研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(28):3423-3429.

(收稿日期 2019-04-24)

(本文编辑 蔡华波)