

· 病例报告 ·

替加环素致低纤维蛋白原血症 1 例

张路^a, 赵笛辰^b, 邹羽真^{c*}, 段明辉^a

(中国医学科学院北京协和医院 a. 血液科; b. 内分泌科; c. 药剂科, 北京 100730)

【摘要】 1 例 39 岁男性因下肢感觉减退 1 年余, 腹胀 6 月入院。结合单克隆免疫球蛋白 (IgM λ)、血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平等检查, 多发周围神经病变、肝脾肿大、内分泌腺功能减退、皮肤改变、多浆膜腔积液等临床表现, 确诊为 POEMS 综合征, 予以来那度胺联合地塞米松化疗。治疗期间患者出现医院获得性肺炎, 痰培养回报泛耐药鲍曼不动杆菌, 根据药敏结果调整抗菌方案为替加环素联合哌拉西林/舒巴坦治疗 3 d 后患者体温恢复正常。使用替加环素第 10 天, 患者出现纤维蛋白原 (Fbg) 明显减低, 伴凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 显著延长, 停药后第 3 天纤维蛋白原迅速恢复正常。提示出现替加环素相关的低纤维蛋白原血症。

【关键词】 替加环素; 低纤维蛋白原血症

【中图分类号】 R978.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0082-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.020

A case hypofibrinogenemia resulted from tigecycline

ZHANG Lu^a, ZHAO Di-chen^b, ZOU Yu-zhen^{c*}, DUAN Ming-hui^a

(a. Department of Hematology; b. Department of Endocrinology Science; c. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

【Abstract】 A 39-year-old man was hospitalized due to numbness of low extremities for 1 year and abdominal distension for 6 months. With laboratory tests of monoclonal protein (IgM λ), VEGF levels, and clinical manifestations showing as polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, skin changes, and polyserositis, this patient was diagnosed as POEMS syndrome treating with lenalidomide plus dexamethasone. During hospitalization, the patient developed hospital-acquired pneumonia (HAP). According to drug sensitivity test results which showed pan-resistant *Acinetobacter baumannii* in the sputum culture, the antimicrobial regimen was adjusted as tigecycline combined with piperacillin sulbactam. After 3 days of treatment, the patient's temperature returned to normal. However, on the 10th day of tigecycline administration, fibrinogen (Fbg) was significantly decreased, with prolonged prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT) and thrombin time (TT). On the 3rd day of discontinuance of tigecycline, the fibrinogen level came back to normal within 3 days, suggesting tigecycline related hypofibrinogenemia.

【Key words】 tigecycline; hypofibrinogenemia

1 病历简介

患者, 男, 39 岁, 主诉下肢感觉减退 1 年余、腹胀 6 月。患者 2016 年初出现下肢感觉减退, 同时发现性功能减退及皮肤变黑。2017 年 4 月出现腹胀、腹围增大。外院腹部超声提示“肝脾肿大、腹水”, 予保肝及利尿治疗无明显疗效。2017 年 7 月腹围显

著增大, 伴双下肢水肿及肌力下降, 心电图提示“周围神经源性改变”, 血清蛋白电泳提示 M 蛋白 4.3%, 血免疫固定电泳提示 IgM λ (+), 激素水平检测提示睾酮水平下降及甲状腺功能减低, 疑诊 POEMS 综合征于 2017 年 10 月 15 日收入北京协和医院 (以下简称我院) 血液科病房。患者既往体健, 否认

[收稿日期] 2018-05-25

[作者简介] 张路, 男, 主治医师; 研究方向: 血液系统疾病; Tel: (010)69155760; E-mail: pumczhanglu@163.com

[通讯作者] *邹羽真, 女, 大学本科, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15510577545; E-mail: zyz0650@163.com

过敏史,个人史、婚育史、家族史均无特殊。

入院检查:血压 90/55 mmHg,体型消瘦,贫血貌,全身皮肤黑硬,体毛粗黑,白甲,心肺查体无特殊,腹部膨隆,移动性浊音阳性,双下肢对称性可凹性水肿,下肢远端肌力 4~5 级。查血肌酐 $\text{SCr } 200 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($59 \sim 104 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$),血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平为 $2491 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (超过 $2000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 高度提示 POEMS 综合征)。结合患者存在多发周围神经病变、肝脾肿大、内分泌腺功能减退、单克隆免疫球蛋白证据、皮肤改变、血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平升高、多浆膜腔积液,根据梅奥诊所标准^[1],患者符合所有强制标准、1 条主要标准和 4 条次要标准,POEMS 综合征诊断明确。予以来那度胺联合地塞米松治疗后患者腹围明显缩小,血肌酐下降至正常范围,1 个疗程结束后复查 VEGF $200 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,提示原发病好转。化疗期间患者出现咳嗽、咳痰、高热(体温最高为 39.5°C),肺部 CT 提示右肺斑片实变影,诊断为医院获得性肺炎。经亚胺培南/西司他汀联合莫西沙星疗效不佳,加用万古霉素 5 d,疗效仍不佳,送检合格痰培养回报泛耐药鲍曼不动杆菌(美罗培南 R,阿米卡星 R,头孢他啶 R,环丙沙星 R,米诺环素 R,复方新诺明 R,替加环素 I,头孢哌酮钠/舒巴坦)。根据药敏结果,于 2017 年 11 月 9 日起使用替加环素(首剂 100 mg,维持剂量 50 mg,每 12 小时 1 次,静脉滴注)联合哌拉西林钠/舒巴坦治疗。11 月 8 日查纤维蛋白原 (Fbg) 基线水平为 $3.11 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($1.80 \sim 3.50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。用药后第 3 天患者体温恢复正常,咳嗽、咳痰症状好转,提示抗感染治疗有效。11 月 10 日 Fbg $2.88 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,较前下降;11 月 19 日(用药第 10 天)复查 Fbg 降至 $0.76 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,同时凝血酶原时间 (PT) 18.3 s ($10.4 \sim 12.6 \text{ s}$),活化部分凝血酶原时间 (APTT) 69.7 s ($22.7 \sim 31.8 \text{ s}$),凝血酶时间 (TT) 23.8 s ($14.0 \sim 21.0 \text{ s}$),均显著延长,无活动性出血表现。考虑是替加环素引起纤维蛋白原降低,停用替加环素,输注人纤维蛋白原 2 g 单次给药。后纤维蛋白原水平持续回升,11 月 20 日 Fbg $1.37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,11 月 21 日 Fbg $1.68 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,11 月 22 日(停药第 3 天) Fbg $1.84 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,恢复至正常范围,同时 PT、APTT、TT 均恢复至正常范围。11 月 23 日复查胸部 CT,提示肺部病变较前亦明显好转。随访 2 月,期

间给予两程来那度胺联合地塞米松化疗,纤维蛋白原水平持续正常(末次为 $2.71 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2 讨论

替加环素是对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 (MRSA)、万古霉素耐药的肠球菌 (VRE)、产广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 的革兰阴性杆菌和鲍曼不动杆菌均敏感的广谱抗生素^[2]。该药物说明书中描述可能导致 APTT 延长、PT 延长、国际标准化比率 (INR) 升高和血小板减少,但并未提及纤维蛋白原减低,截至笔者撰写本文,国内尚无该药导致低纤维蛋白原血症的报道。然而,检索 PubMed/Medline 数据库可见多篇替加环素引起低纤维蛋白原血症的病例报道:2010 年, Pieringer 等^[3]首次报道了 1 例接受替加环素治疗的 54 岁女性出现低纤维蛋白原血症;此后陆续有病例报道^[4-6]提示该药可能引起纤维蛋白原减低。2015 年,一项纳入了 20 例接受替加环素治疗的严重感染患者的研究提示^[7],患者的纤维蛋白原水平在使用替加环素后明显下降 ($P < 0.001$),而停用替加环素后明显回升 ($P < 0.001$)。

本例患者 POEMS 综合征诊断明确,化疗过程中诊断医院获得性肺炎,经验性使用广谱抗生素疗效欠佳,之后根据痰病原学结果调整抗生素为替加环素联合哌拉西林钠/舒巴坦,抗感染疗效满意。但使用替加环素第 10 天出现低纤维蛋白原血症,停药后第 3 天患者纤维蛋白原水平回升至正常范围。用药与纤维蛋白减低的时序关系合理,停药后迅速缓解;原发病持续好转,合并药物因素亦不能解释;结合相关病例报道,根据 Karch 和 Lasagna 评价方法^[8],判断本例替加环素与低纤维蛋白原血症的相关性为很可能。

纤维蛋白原在血浆中的正常浓度为 $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[9],低纤维蛋白原血症会引起凝血功能异常 (TT, APTT, PT 指标延长),严重时可能出现出血而危及生命^[5]。低纤维蛋白原血症可见于先天性疾病和获得性疾病,前者包括遗传性异常纤维蛋白原血症、先天性低纤维蛋白原血症等;后者包括肝脏疾病(如肝硬化)、弥散性血管内凝血、某些肿瘤及药物^[10]等。就本患者而言,患者既往无出血性疾病病史,来诊时纤维蛋白原水平正常,考虑低纤维蛋白原血症为获得性。结合其没有肝脏疾病病史,出现低纤维蛋白原血症时临床情况(不论是基础疾

病,还是肺部感染)都趋于好转,故当时考虑该情况可能与新加药物(替加环素)有关,遂在肺部感染得到控制的前提下停用可疑药物。

替加环素引起低纤维蛋白原血症和凝血异常的具体机制尚不完全清楚^[7],有学者推测可能与干扰肠道菌群及维生素K合成有关^[5]或是直接干扰凝血瀑布^[6]。需要进一步积累病例数量,深入研究,增强对其潜在机制的了解。替加环素对于国内医务人员来说属于相对较新的药物,希望本病例报道能够提高临床工作中对该药潜在的引起低纤维蛋白原血症和凝血异常的重视,建议用药时密切监测凝血指标。

【参考文献】

- [1] Kyle R A, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 3-9.
- [2] Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(2): 335-342.
- [3] 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.
- [4] Rossitto G, Piano S, Rosi S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(6): 681-684.
- [5] Sabanis N, Paschou E, Gavrilaki E, et al. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: a potentially life-threatening coagulation disorder[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2015, 47(10): 743-746.
- [6] Wu X, Zhao P, Dong L, et al. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9124.
- [7] Zhang Q, Zhou S, Zhou J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1650-1655.
- [8] Karch F E, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review[J]. *JAMA*, 1975, 234(12): 1236-1241.
- [9] Collen D, Tytgat G N, Claeyss H, et al. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans[J]. *Br J Haematol*, 1972, 22(6): 681-700.
- [10] Yin Z, Xu J, Li Y, et al. Transient hypofibrinogenemia due to allopurinol[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014(8): 1231-1233.
- [11] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: acute lymphoblastic leukemia (2017. V5) [EB/OL]. (2017-10-27) [2018-10-19]. <http://www.nccn.org/>.
- [12] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas (2017. V6) [EB/OL]. (2017-11-15) [2018-10-19]. <http://www.nccn.org>.
- [13] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer (2018. V2) [EB/OL]. (2018-03-28) [2018-10-19]. <http://www.nccn.org>.
- [14] Wiffen P. Evidence-based pharmacy[M]. Oxon: Radcliffe Medical Press Ltd, 2001.
- [15] 林夏, 杨克虎, 陈耀龙, 等. 中国临床实践指南的现状与思考[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(5): 497-500.
- [16] Al-Jazairi A S, Alharbi R. Assessment of evidence-based practice among hospital pharmacists in Saudi Arabia: attitude, awareness, and practice[J]. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39(4): 712-721.
- [17] Emily G T. Implementing evidence-based guidelines: the role of ambulatory care pharmacists[J]. *N C Med J*, 2015, 76(4): 247-250.
- [18] 丁泓帆, 杨楠, 邓围, 等. WHO 指南制定的基本原则和方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(4): 471-477.
- [19] IOM (Institute of Medicine). Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- [20] 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价 (AGREE II) 工具实例解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(4): 316-319.
- [21] Morgano G P, Davoli M, Moja L, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. *Recent Prog Med*, 2015, 106(6): 249-279.
- [22] Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 3.
- [23] Brozek J L, Akl E A, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1109-1116.
- [24] 宋再伟, 谈志远, 李幼平, 等. 应用德尔菲法确定大剂量甲氨蝶呤临床用药指南的临床问题与结局指标[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(2): 134-138.
- [25] 丁泓帆, 常晓楠, 杨楠, 等. WHO 指南评审原则与方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(4): 478-481.
- [26] Jaeschke R, Guyatt G H, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive[J]. *BMJ*, 2008, 337: 744.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第75页)

(本文编辑: 杨昕)