

· 病例报告 ·

替加环素致低纤维蛋白原血症 1 例及文献复习

樊俏玫, 黄伟, 施政*

(浙江中医药大学附属第一医院 药剂科, 杭州 310006)

【摘要】 本文报道 1 例重症加强护理病房患者使用高剂量替加环素引起低纤维蛋白原血症的病例, 并通过文献检索和综述, 对这些患者的一般情况、原患疾病、药物治疗过程等因素进行分析。结合文献报道, 发现替加环素和低纤维蛋白原血症的发生存在相关性, 可能发生在使用替加环素 5~7 d, 并且纤维蛋白原的下降是持续性的, 一旦停止使用替加环素, 纤维蛋白原在 5 d 内恢复至正常水平。在使用替加环素过程中, 应严密监测患者的凝血功能和纤维蛋白原水平。

【关键词】 替加环素; 高剂量; 凝血功能障碍; 低纤维蛋白原血症

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)03-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.021

Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: a case report and review of literature

FAN Qiao-mei, HUANG Wei, SHI Zheng*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310006, China)

【Abstract】 There are few literature reports about tigecycline associated hypofibrinogenemia. We report a case of life-threatening hypofibrinogenemia in a 63-year-old male patient with severe infections treated with high-dose tigecycline. Through, we believed that tigecycline was associated with hypofibrinogenemia based on literatures. Tigecycline-associated coagulopathy might occur within 7 days after using tigecycline, and the patient got improved within 5 days after tigecycline discontinuation. We suggest that coagulation parameters and fibrinogen should be closely monitored during tigecycline received.

【Key words】 tigecycline; high-dose; coagulation disorders; hypofibrinogenemia

替加环素为甘氨酸环素类抗菌药物, 通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用, 对革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌和厌氧菌, 特别是耐碳青霉烯肠杆菌科细菌和不动杆菌具有良好的抗菌活性。替加环素被批准用于治疗复杂性皮肤和皮肤软组织感染、复杂性腹腔内感染和社区获得性肺炎。临床上多重耐药菌感染发生率逐年升高, 细菌耐药问题日益严峻, 2017 年中国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET) 显示不动杆菌属对美罗培南的耐药率高达 69.3%, 而对替加环素的耐药率仅为 6%^[1]。由于对临床常见耐药菌体外敏感性高, 替加环素超说明书使用现象普遍存在,

对于多重耐药菌引起的重症感染, 为了获得更好的抗菌效果, 可能需要增大替加环素的剂量, 但其安全性研究仍有限^[2]。我们发现 1 例使用高剂量替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌 (multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB) 引起的重症肺炎, 患者出现纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 降低, 消化道出血。现将病例报道如下, 并回顾分析国内外关于替加环素导致凝血功能障碍和纤维蛋白原降低的文献资料。

1 病例介绍

患者, 男, 63 岁, 因“突发胸闷、气急伴大汗

[收稿日期] 2018-09-29

[作者简介] 樊俏玫, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0571)86008512; E-mail: fan_q_m@163.com

[通信作者] *施政, 男, 硕士, 主任药师; 研究方向: 医院药事管理; Tel: (0571)86008512; E-mail: fryszy@163.com

淋漓3 h余”于2017年4月17日收入浙江中医药大学附属第一医院,诊断“左心衰合并急性肺水肿Ⅱ型呼吸衰竭、急性冠脉综合征”。患者合并有高血压3级、慢性阻塞性肺病等基础疾病。急诊予以气管插管接呼吸机辅助通气,收入重症医学科进一步治疗。入科后予以阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集,依诺肝素钠抗凝,阿托伐他汀稳定斑块等对症支持治疗。4月19日患者体温升高,最高体温 39.2°C ,超敏C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) $178\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,白细胞计数 $14\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $49.9\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,谷丙转氨酶 $13\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆红素 $8.7\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者突发高热,炎症指标升高,胸部CT示双肺下叶炎症,予以利奈唑胺 0.6 g 每12小时1次联合美罗培南 1 g 每8小时1次抗感染治疗。治疗过程中患者窦性心动过速,频发室性早搏,予以控制心率治疗。患者体温基本正常,偶有低热,炎症指标较前略有好转。

4月30日患者体温再次升高,最高 39.0°C ,超敏C反应蛋白 $116\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,降钙素原(procalcitonin, PCT) $2.35\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,肌酐 $93.7\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆红素 $9.0\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,谷丙转氨酶 $36\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 38.7 s ,国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 3.31 ,纤维蛋白原 $4.4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 46.2 s 。患者胸部CT示双肺下叶炎症,较前进展。痰培养MDRAB,药敏结果对碳青霉烯类耐药、替加环素敏感,患者前期抗感染治疗一度好转,现又加重,考虑鲍曼不动杆菌为致病菌,予以替加环素 100 mg 每12小时1次联合头孢哌酮钠/舒巴坦 2.0 g 每6小时1次抗感染治疗。

5月3日患者体温下降,CRP $97\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,PCT $1.42\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,肌酐 $66\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,凝血功能PT 21.4 s ,INR 1.76 ,纤维蛋白原 $3.4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,APTT 39.2 s 。患者炎症指标下降,凝血功能较前好转。5月6日患者大便隐血试验(OB) $++$,凝血功能APTT 41.4 s ,INR 1.39 ,纤维蛋白原 $1.8\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者消化道少量出血,考虑与阿司匹林和氯吡格雷有关,予以停用,依诺肝素钠在此之前已停用。另外患者感染控制尚可,考虑头孢哌酮钠/舒巴坦对凝血功能的影响,亦予以停用。5月12日患者炎症指标低,临床症状好转,呼吸机参数下调,但患者

大腿内侧皮肤出现少量瘀斑,并且纤维蛋白原持续降低($0.9\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$),同时其他凝血功能指标异常,怀疑纤维蛋白原降低可能与替加环素有关,予以停用。5月16日患者纤维蛋白原水平恢复至正常范围($2\sim 4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。

2 讨论

本案例患者的炎症指标在好转,而纤维蛋白原却持续下降(最低降至 $0.9\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$),停用替加环素后患者的纤维蛋白原水平升高,5 d后恢复至正常水平($2.3\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。虽然之前联用了抗血小板药物和头孢哌酮钠/舒巴坦,但在发现消化道出血后均停用,而患者纤维蛋白原仍持续下降,故可排除联用药物的影响。另外患者炎症指标好转,临床症状改善,而凝血功能异常,排除感染引起的弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。患者发生纤维蛋白原减少和随后恢复的时间与替加环素有很大的关联性。因此,怀疑该患者低纤维蛋白原血症是由替加环素引起的。替加环素最常见的不良反应是胃肠道反应包括恶心、呕吐、腹泻等,其他不良反应有凝血功能障碍(aPTT延长,PT延长,INR增加)、低血糖、肝功能异常(谷丙转氨酶升高,高胆红素血症)等^[3]。但说明书并未记载替加环素对纤维蛋白原的影响。

近年来关于严重凝血功能障碍特别是纤维蛋白原减少的文献国外陆续有报道。最早报道该不良反应的是2010年Pieringer等^[4]报道的1例终末期肾病患者,长疗程使用替加环素39 d出现危及生命的凝血功能障碍,纤维蛋白原低至 $0.3\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。该患者并未常规监测纤维蛋白原含量,在替加环素治疗35 d才发现从原来的 $8.55\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 降至 $0.38\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Rossitto等^[5]报道的自身免疫性肝病患者的替加环素治疗5 d发现胆红素升高和凝血参数异常,第7天凝血功能进一步恶化,INR升高、aPTT延长至无法检测,纤维蛋白原水平 $<0.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Sabanis等^[6]报道1例行血液透析患者使用常规剂量替加环素,治疗10 d患者INR 6.33 、PT $>2\text{ min}$ 、aPTT延长,输注新鲜冰冻血浆,此时纤维蛋白原尽管在正常范围内,但已从原来的 $4.99\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 降至 $2.97\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,第19天纤维蛋白原仅 $0.42\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,患者的谷丙转氨酶和总胆红素也开始升高。Wu等^[7]报道的患者替加环素治疗第7天出现低纤维蛋白原血症

($1.60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 2 d 后患者腿部出现瘀斑, 纤维蛋白原持续下降 ($1.41 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 患者其他凝血功能参数均正常。

从这些病例中不难发现替加环素引起低纤维蛋白原血症这一不良反应的一些特点。上述病例中最晚发现 FIB 降低是长疗程使用替加环素 35 d^[4], 该患者在此之前并未及时监测, 往往临床上对于替加环素这一不良反应没有足够的认识, 等发现时, 纤维蛋白原水平已经降至很低。而最早发现的是使用替加环素 5 d^[5], 因此推测, 替加环素引起纤维蛋白原降低可能发生在使用替加环素 5~7 d, 并且该下降过程是持续性, 并非暂时的, 一旦停止使用替加环素, 纤维蛋白原在 5 d 内恢复至正常水平。另外纤维蛋白原降低与凝血功能其他参数的异常并不是同步的, Sabanis 等^[6]报道的患者在使用替加环素 19 d 时 FIB 降至最低 $0.42 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 但 aPTT、INR 等凝血功能参数却在好转, Wu 等^[7]报道的病例在发现 FIB 降低时 ($1.41 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 其他凝血功能参数均正常。因此提示替加环素引起低纤维蛋白原血症的同时其他凝血功能参数可能正常。另外替加环素约 59% 通过胆汁/粪便排泄, 肾脏排泄为次要排泄途径, 肾功能不全时替加环素无需调整给药剂量。以上病例^[4-9]的共同特征患者患有急性或慢性肾功能损伤, 因此推测肾功能不全可能是导致替加环素引起低纤维蛋白原血症这一不良反应的危险因素。见表 1。

孙露等^[10]监测 121 例使用替加环素的住院患者的 FIB 检测结果, 采用二元 Logistic 回归方法分析发现年龄、凝血功能异常/出血和用药时间 > 14 d

是住院患者使用替加环素后出现低纤维蛋白原血症的危险因素。而 Routsis 等^[11]报道 45 例高剂量使用替加环素的 ICU 患者, 其中 6 例患者剂量 75 mg 每 12 小时 1 次, 39 例患者 100 mg 每 12 小时 1 次。替加环素治疗 14 d 后纤维蛋白原由起始的 (5.63 ± 1.75) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 (2.89 ± 1.23) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 认为高剂量使用替加环素是导致纤维蛋白原降低的危险因素。Qian 等^[12]回顾分析 20 例替加环素抗感染治疗患者, 80% 患者使用替加环素 7 d 内纤维蛋白原即发生下降 (> 30%), 增加替加环素用药剂量和 (或) 延长疗程会加剧患者 FIB 水平的下降, 但年龄对用药后 FIB 的下降和停药后恢复没有影响。以上病例均为回顾性分析, 且纳入病例较少, 提示需要加大样本量, 进一步确定高龄患者、超剂量使用替加环素的风险。

替加环素导致纤维蛋白原降低的机制目前并不清楚。与其他广谱抗生素一样, 替加环素可能会通过破坏体内肠道菌群抑制维生素 K 的合成, 或者因为药物效应直接影响维生素 K 的活性, 从而导致凝血功能障碍。但部分报道显示补充维生素 K 并不能改善替加环素引起的凝血功能紊乱。纤维蛋白原是一种由肝脏合成的蛋白质, 半衰期 3~5 d。在相关报道中, 替加环素并未导致肝功能损害, 只有个别病例用药后出现转氨酶或总胆红素的升高, 但最终没有明确出现肝脏损伤, 所以替加环素致肝功能障碍导致合成减少并不能用来解释 FIB 水平下降的现象, 因此, 替加环素或其代谢产物很有可能是在某些分子途经直接阻断纤维蛋白原的合成, 可能与遗传易感性有关^[13]。另外, 纤维蛋白原是急性期反应

表 1 国外文献报道的关于替加环素引起纤维蛋白原减少的病例特征

文献	年龄 (岁)	性别	肝功能/ 肾功能	替加环素 维持剂量	替加环素 治疗时间(d)	aPTT (s)	INR	FIB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	是否 出血	是否用过 维生素 K	恢复 时间(d)
Pieringer ^[4]	54	女	终末期肾病	-	39	>160	3.08	0.3	否	是	5
Rossitto ^[5]	43	女	自身免疫性肝病/慢性肾病急性加重	25 mg 每 12 小时 1 次	7	无法检测	+	无法检测	直肠出血	是	3
Sabanis ^[6]	74	女	终末期肾病	50 mg 每 12 小时 1 次	19	57	1.71	0.42	上下肢瘀斑	否	4
Wu ^[7]	87	男	慢性肾脏病	50 mg 每 12 小时 1 次	9	正常	正常	1.41	腿部瘀斑	否	5
Giryes ^[8]	70	男	复发性多发性肝脓肿/急性肾损伤	-	8	+	+	0.59	否	是	4
Yilmaz ^[9]	90	女	慢性肾功能不全	-	10	62	1.92	1.15	否	否	5

注: -: 未提及

蛋白,其水平受多种细胞因子的调控。如白介素IL-6可以作用于FIB基因的STAT3位点,增加纤维蛋白原的表达水平;IL-1、IL-4、IL-10、IL-13和肿瘤坏死因子TNF- α 则抑制纤维蛋白原合成^[14]。替加环素已被证实可减少IL-6的含量,从而可能导致纤维蛋白原合成的减少^[15],因此替加环素是否会通过影响其他细胞因子水平间接调控FIB基因的表达水平仍需进一步研究。

综上,替加环素的广谱抗菌活性成为治疗多重耐药菌的一个重要选择,超适应证或超剂量使用现象在临床上普遍存在,但另一方面,替加环素使用过程中出现的常见、甚至严重的副作用不能被忽视。目前已有文献报道替加环素导致危及生命的凝血功能障碍和低纤维蛋白原血症,因此在使用替加环素过程中,应严密监测患者的凝血功能和纤维蛋白原水平,当纤维蛋白原浓度 $<1.20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,应停止使用替加环素,病情严重和发生出血的患者应输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀或FIB以及给予相应的止血治疗。

【参考文献】

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [2] Pascale G D, Montini L, Pennisi M A, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria[J]. Critical Care, 2014, 18(3):1-9.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Sabanis N, Paschou E, Gaviilaki E, et al. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: a potentially life-threatening coagulation disorder[J]. Infect Dis, 2015, 4(10):747-750.
- [7] Wu P C, Wu C C. Tigecycline-associated hypobrinogenemia: a case report and review of the literature[J]. IDCases, 2018, 11:56-57.
- [8] Giryes S J, Azzam Z, Ismael-Badarneh R, et al. Severe coagulation disorder and thrombocytopenia associated with tigecycline: case report and review of literature[J]. Curr Drug Saf, 2017, 12(1):7-9.
- [9] Yilmaz Duran F, Yildirim H, Şen E M. A lesser known side effect of tigecycline: hypofibrinogenemia[J]. Turk J Hematol, 2018, 35(1):83-84.
- [10] 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.
- [11] Routs C, Kokkoris S, Douka E, et al. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1):90-93.
- [12] Qian Z, Suming Z, Jing Z. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(3):1650-1655.
- [13] Fish R J, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(3):419-426.
- [14] Vasse M, Paysant I, Soria J, et al. Down-regulation of brinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13[J]. Br J Haematol, 1996, 93(4):955-961.
- [15] Saliba R, Paasch L, El Solh A. Tigecycline attenuates staphylococcal superantigen-induced T-cell proliferation and production of cytokines and chemokines[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2009, 31(4):583-588.

(本文编辑:郭美晨)