

危重症患者替加环素相关低纤维蛋白原血症的临床特点及危险因素分析

马红玲,陈丽娜,郭小彬,杨宏昕*

内蒙古自治区人民医院 药学处,呼和浩特 010017

【摘要】目的 分析危重症患者替加环素相关低纤维蛋白原血症的临床特点及危险因素。**方法** 收集2019年1月1日至2021年12月31日在内蒙古自治区人民医院ICU接受替加环素治疗的重症感染患者资料,分为低纤维蛋白原血症组(纤维蛋白原 <2.0 g/L)和正常纤维蛋白原组(纤维蛋白原 ≥ 2.0 g/L),比较两组患者的性别、年龄、基础疾病、治疗前纤维蛋白原水平、器官功能、感染指标以及替加环素用法用量、使用疗程、合并用药等差异。采用多因素logistic回归分析危重症患者替加环素相关低纤维蛋白原血症的危险因素。**结果** 共纳入99例患者,低纤维蛋白原血症组37例,正常纤维蛋白原组62例。替加环素治疗后4.5(3.0~7.0)d出现低纤维蛋白原血症,停用替加环素3.5(3.0~5.0)d后纤维蛋白原水平恢复正常。多因素logistic回归分析发现,疗程($P=0.003$)、高剂量(负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,每12 h 1次, $P=0.010$)、替加环素治疗前纤维蛋白原水平($P=0.001$)是危重症患者导致低纤维蛋白原血症的独立危险因素。**结论** 低纤维蛋白原血症多发生于替加环素治疗后4.5(3.0~7.0)d,其与替加环素疗程、剂量、替加环素治疗前纤维蛋白原水平有关,临床应予以重视。

【关键词】 替加环素;低纤维蛋白原血症;危险因素

【中图分类号】 R978.1;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)07-0076-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.015

Analysis of clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenemia in critically ill patients

MA Hong-ling, CHEN Li-na, GUO Xiao-bin, YANG Hong-xin*

Department of Pharmacy, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenemia in critically ill patients. **Methods** The data of patients with severe infections who were treated with tigecycline in the ICU of the Inner Mongolia People's Hospital from January 1, 2019 to December 31, 2021 were collected. They were divided into hypofibrinogenemia group (fibrinogen <2.0 g/L) and normal fibrinogen group (fibrinogen ≥ 2.0 g/L). Differences in sex, age, underlying diseases, pre-treatment fibrinogen levels, organ function, infection index, tigecycline dosage and duration, and concomitant medication were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of tigecycline-related hypofibrinogenemia in critically ill patients. **Results** A total of 99 patients were enrolled, with 37 patients in the hypofibrinogenemia group and 62 in the normal fibrinogen group. The median time of onset of hypofibrinogenemia was 4.5(3.0 to 7.0) days after tigecycline initiation, and the median time of fibrinogen levels returned to normal was 3.5(3.0 to 5.0) days after discontinuation of tigecycline. In multivariate logistic regression analysis, duration of treatment ($P=0.003$), high dose (loading dose 200 mg, maintaining dose 100 mg, every 12 hours, $P=0.010$) and pre-treatment fibrinogen levels ($P=0.001$) were independent risk factors for hypofibrinogenemia. **Conclusion** Tigecycline-associated hypofibrinogenemia usually occurs 4.5 (3.0 to 7.0) days after treatment, and is related to its duration and dosage, as well as pre-treatment fibrinogen levels. They should be given attention in clinical practice.

*通信作者:杨宏昕,本科,主任药师,研究方向:合理用药与临床药物评价。E-mail:ny1882@163.com

[Key words] tigacycline; hypofibrinogenemia; risk factors

替加环素是首个甘氨酸环素类抗菌药物,抗菌谱广,对多种耐药菌有效,临床应用广泛。Kadoyama等^[1]总结了248例与替加环素相关的不良反应,最常见的是恶心、呕吐、ALT、AST、胆红素、碱性磷酸酶水平升高以及肝功能障碍。相关研究显示,患者对替加环素的耐受性良好、安全^[2]。国外仅有少数病例报道替加环素可引起凝血功能障碍,主要表现为出血和凝血参数异常^[3-4]。近年来,国内有关替加环素引起的凝血功能障碍报道逐渐增多,崔红霞和于苏文^[5]回顾性分析发现,某三级综合医院2012—2018年应用替加环素的患者凝血功能异常发生率高达41.8%。本文回顾性分析内蒙古自治区人民医院危重症患者替加环素相关低纤维蛋白原血症的临床特点及危险因素,为其安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性选取2019年1月1日至2021年12月31日在该院ICU接受替加环素治疗的重症感染患者。

纳入标准:①符合重症感染诊断标准,并接受替加环素治疗(治疗时间>3 d);②年龄>18岁;③替加环素治疗前纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平 ≥ 2.0 g/L^[6]。排除标准:①在替加环素治疗期间接受抗凝治疗或外源性FIB治疗的患者;②妊娠期、哺乳期患者;③病历资料不完整的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将替加环素治疗后出现低纤维蛋白原血症患者纳入低纤维蛋白原血症组(FIB<2.0 g/L),其余患者纳入正常纤维蛋白原组(FIB ≥ 2.0 g/L)。如果连续2 d FIB水平<2.0 g/L,则诊断为低纤维蛋白原血症。

1.2.2 观察指标 通过医院电子病历系统,记录研究人群的基本信息,包括性别、年龄、合并基础疾病、治疗前FIB水平、器官功能(心功能、呼吸功能、肾功能、肝功能)、感染指标(白细胞计数、中性粒细胞比值、降钙素原、C反应蛋白)以及治疗方案(负荷剂量

100 mg,维持剂量50 mg,每12 h 1次;负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,每12 h 1次)、替加环素治疗疗程、联合使用头孢哌酮钠舒巴坦钠或其他抗菌药物使用情况。

1.2.3 统计分析 应用SPSS Statistics 25.0软件进行统计分析。正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,根据需要采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。单因素分析和多因素分析采用logistic回归模型,确定替加环素相关低纤维蛋白原血症的独立危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集ICU 127例重症感染患者资料,纳入本研究患者99例,其中低纤维蛋白原血症组37例(37.4%),正常纤维蛋白原组62例(62.6%)。两组患者年龄、性别及合并基础疾病比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 低纤维蛋白原血症的临床特点

37例患者的低纤维蛋白原血症发生在替加环素治疗开始后4.5(3.0~7.0) d,最低FIB值为0.69 g/L,见图1。停用替加环素治疗后,4例患者FIB水平未恢复到正常范围,7例患者数据不完整,其余26例患者的FIB水平在3.5(3.0~5.0) d内恢复正常。

2.3 低纤维蛋白原血症的危险因素

单因素分析结果显示,两组总胆红素、直接胆红素水平、替加环素治疗前FIB水平、治疗方案和疗程比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

对低纤维蛋白原血症组和正常纤维蛋白原组间存在显著差异的指标($P < 0.05$)进一步进行多因素logistic回归分析。结果发现,治疗疗程($P = 0.003$)、高剂量(负荷200 mg,维持100 mg,每12 h 1次, $P = 0.010$)、替加环素治疗前FIB水平($P = 0.001$)是发生低纤维蛋白原血症的独立危险因素,见表3。

表 1 两组患者一般资料比较

| 项目 | 低纤维蛋白原血症组(n=37) | 正常纤维蛋白原组(n=62) | χ^2/t 值 | P值 |
|------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 69.56 \pm 14.90 | 67.11 \pm 15.99 | -0.758 | 0.451 |
| 性别[男性,n(%)] | 26(70.3) | 39(62.9) | 0.558 | 0.516 |
| 合并基础疾病[n(%)] | | | | |
| 慢性阻塞性肺疾病 | 9(24.3) | 11(17.7) | 0.623 | 0.430 |
| 高血压 | 13(35.1) | 20(32.3) | 0.086 | 0.769 |
| 糖尿病 | 6(16.2) | 12(19.4) | 0.153 | 0.695 |
| 冠心病 | 8(21.6) | 20(32.3) | 2.664 | 0.237 |
| 心律失常 | 2(5.4) | 7(11.3) | 0.389 | 0.533 |
| 肿瘤 | 3(8.1) | 7(11.3) | 0.027 | 0.870 |
| 自身免疫性疾病 | 1(2.7) | 2(3.2) | 0.000 | 0.999 |
| 脑血管病 | 10(27.0) | 23(37.1) | 1.057 | 0.304 |
| 慢性肝病 | 16(43.2) | 19(30.6) | 3.470 | 0.125 |
| 慢性肾衰竭 | 10(27.0) | 16(25.8) | 0.018 | 0.894 |

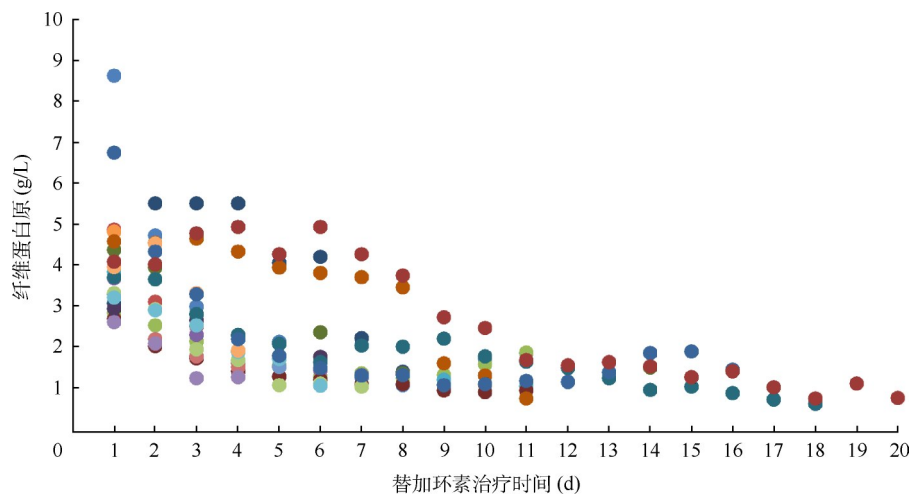


图 1 替加环素治疗不同时间纤维蛋白原水平

3 讨论

3.1 低纤维蛋白原血症发生时间及处理措施

本研究共纳入 99 例患者,其中 37 例(37.4%)发生低纤维蛋白原血症,中位发生时间为 4.5(3.0~7.0)d,与文献报道基本一致^[7-9]。Leng 等^[7]研究发现,FIB、延长活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)和凝血酶原时间(prothrombin time,PT)在替加环素治疗后 3~4 d 有明显变化,停药后凝血指标水平逐渐恢复正常,FIB 基线水平与停药后 4 d 比较差异无统计学意义。Hu 等^[6]研究发现,重症感染患者低纤维蛋白原血症发生在替加环素治疗后的 6.0(4.0~8.0)d,停用替加环素后的 3.5(3.0~

5.0)d,FIB 水平恢复至正常水平。替加环素诱导的凝血功能障碍无特定的治疗方法,但可以通过停用替加环素逆转,发生严重出血时可以输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀或人纤维蛋白原等止血治疗。本研究中,停用替加环素治疗后,4 例患者 FIB 水平未恢复至正常范围,7 例患者数据不完整,其余 26 例患者的纤维蛋白原水平在 3.5(3.0~5.0)d 内恢复正常。临床药师监护患者用药时,应重点监护患者用药的第 3~7 天。

3.2 低纤维蛋白原血症相关危险因素分析

本研究多因素 logistic 回归分析提示,高剂量(负荷 200 mg,维持剂量 100 mg,每 12 h 1 次)、治疗疗程、治疗前 FIB 基线水平是患者发生低纤维蛋白原血

表2 替加环素相关低纤维蛋白原血症危险因素单因素分析

| 项目 | 低纤维蛋白原血症组($n=37$) | 正常纤维蛋白原组($n=62$) | $\chi^2/t/Z$ 值 | P 值 |
|--|---------------------|--------------------|----------------|-------|
| 替加环素治疗前器官功能[$n(\%)$] | | | | |
| 心功能不全 | 20(54.1) | 35(56.5) | 0.054 | 0.816 |
| 呼吸衰竭 | 26(70.3) | 42(67.7) | 0.069 | 0.793 |
| 肾功能 | | | | |
| 急性肾损伤 | 11(29.7) | 17(27.4) | 0.061 | 0.805 |
| 连续肾脏替代治疗 | 6(16.7) | 10(16.1) | 0.005 | 0.945 |
| 肝功能 | | | | |
| 白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 32.3 \pm 5.6 | 33.1 \pm 7.1 | 0.642 | 0.522 |
| 总胆红素[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$] | 18.2(8.6, 36.8) | 11.1(6.2, 23.6) | 2.532 | 0.011 |
| 直接胆红素[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$] | 12.5(4.5, 22.8) | 4.7(2.4, 12.5) | 2.604 | 0.009 |
| 国际标准化比值[$M(P_{25}, P_{75})$] | 1.3(1.2, 1.6) | 1.3(1.2, 1.5) | 1.812 | 0.070 |
| 替加环素治疗前感染指标 | | | | |
| 白细胞计数[$\times 10^9/\text{L}$, $n(\%)$] | | | 0.899 | 0.638 |
| <4 | 4(10.8) | 8(12.9) | | |
| $\geq 4 \sim < 10$ | 8(21.6) | 18(29.0) | | |
| ≥ 10 | 25(67.7) | 36(58.1) | | |
| 中性粒细胞百分比[%, $M(P_{25}, P_{75})$] | 88.8(83.2, 92.2) | 85.9(78.0, 92.3) | 1.443 | 0.149 |
| 降钙素原[$\mu\text{g/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$] | 3.7(0.5, 19.1) | 1.3(0.3, 6.6) | 1.848 | 0.065 |
| C反应蛋白[mg/L , $\bar{x} \pm s$] | 123.3 \pm 85.2 | 136.8 \pm 82.8 | 0.775 | 0.440 |
| 替加环素治疗前纤维蛋白原(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 3.1 \pm 1.5 | 5.0 \pm 1.8 | 5.342 | 0.000 |
| 治疗方案[$n(\%)$] | | | 11.399 | 0.001 |
| 负荷剂量 100 mg, 维持剂量 50 mg, 每 12 h 1 次 | 23(62.2) | 56(90.3) | | |
| 负荷剂量 200 mg, 维持剂量 100 mg, 每 12 h 1 次 | 14(37.8) | 6(9.7) | | |
| 治疗疗程[d, $M(P_{25}, P_{75})$] | 13.0(10.0, 16.0) | 8.5(4.0, 12.2) | 4.063 | 0.001 |
| 联合抗菌药物 | | | | |
| 头孢哌酮钠舒巴坦钠 | 12(33.3) | 28(45.2) | 1.559 | 0.212 |
| 其他 | 25(67.6) | 34(54.8) | 1.559 | 0.212 |

表3 替加环素相关低纤维蛋白原血症的多因素 logistic 回归分析

| 项目 | B 值 | SE 值 | Wald χ^2 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|--|--------|--------|-----------------|--------|----------------|-------|
| 治疗疗程 | 0.212 | 0.072 | 8.689 | 1.236 | 1.074 ~ 1.423 | 0.003 |
| 治疗方案(负荷剂量 200 mg, 维持剂量 100 mg, 每 12 h 1 次) | 2.218 | 0.857 | 6.699 | 9.188 | 1.713 ~ 49.269 | 0.010 |
| 总胆红素 | 0.022 | 0.055 | 0.154 | 1.022 | 0.917 ~ 1.138 | 0.695 |
| 直接胆红素 | -0.028 | 0.094 | 0.090 | 0.972 | 0.808 ~ 1.170 | 0.765 |
| 治疗前纤维蛋白原水平 | -1.003 | 0.270 | 13.835 | 0.367 | 0.216 ~ 0.622 | 0.001 |

症的独立危险因素。Zhang 等^[8]研究显示, FIB 下降水平和替加环素剂量相关, 高剂量组(100 mg, 每 12 h 1 次)较标准剂量组(50 mg, 每 12 h 1 次) FIB 水平下降更明显。停用替加环素后, 两组 FIB 水平的改善无显著

性差异。一项 meta 分析显示, 高剂量(100 mg, 每 12 h 1 次)替加环素治疗患者的全因死亡率明显低于低剂量(50 mg, 每 12 h 1 次)组, 尽管高剂量方案可能比低剂量方案更有效, 但低剂量组的维持剂量可能是

正常FIB水平的保护因素^[10]。Zhang等^[9]的另一项研究发现,无论使用标准剂量还是高剂量替加环素治疗,长疗程组(≥ 14 d)的低纤维蛋白原血症患者均多于常规疗程组(< 14 d),认为长疗程(≥ 14 d)是替加环素诱导低纤维蛋白原血症的主要危险因素。本研究中,低纤维蛋白原血症组使用替加环素疗程为13.0(10.0,16.0)d,显著长于正常纤维蛋白原组的8.5(4.0,12.2)d,但略低于文献报道的长疗程(≥ 14 d)。可能与本研究纳入的老年患者占比大有关,虽然年龄并不是低纤维蛋白原血症发生的危险因素,但本研究纳入60岁以上患者75例(75.8%),75岁以上患者43例(43.4%)。因此,在选择替加环素时,应同时考虑其有效性和安全性,在使用过程中,医师和药师应关注药物使用疗程和剂量。虽然本研究发现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)与低纤维蛋白原血症无关联性,但患者肾功能不全时更应避免长疗程、大剂量使用替加环素。

Hu等^[6]在多变量分析中发现,腹腔内感染、起始FIB水平、维持剂量和治疗时间均与低纤维蛋白原血症相关,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠与低纤维蛋白原血症无关,但使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的凝血功能障碍发生率高于未使用头孢哌酮钠舒巴坦钠。徐珊珊等^[11]研究认为,FIB水平下降是应用替加环素患者出现凝血功能异常的关键环节,FIB水平下降程度与替加环素治疗前FIB基线水平呈正相关。本研究也发现,替加环素治疗前FIB基线水平是发生低纤维蛋白原血症的一个独立危险因素,但联合使用头孢哌酮钠舒巴坦钠在两组间比较差异无统计学意义。

综上所述,低纤维蛋白原血症是替加环素治疗过程中少见但危及生命的不良反应,很容易被忽视。本研究发现,高剂量(负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,

每12 h 1次)、治疗疗程、治疗前FIB水平是患者发生低纤维蛋白原血症的独立危险因素,临床应避免过量和长期使用,同时建议使用替加环素治疗的患者应监测INR、PT、APTT和FIB水平的变化以及不良反应,避免发生严重的凝血功能障碍。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Guirao X, Sánchez García M, Bassetti M, et al. Safety and tolerability of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue and intra-abdominal infections: an analysis based on five European observational studies[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(Suppl 2):S37-S44.
- [3] Yılmaz Duran F, Yıldırım H, Şen EM. A lesser known side effect of tigecycline: hypofibrinogenemia[J]. Turk J Haematol, 2018, 35(1):83-84.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Hu J, Xiao YH, 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.
- [7] Leng B, Xue YC, Zhang W, et al. A retrospective analysis of the effect of tigecycline on coagulation function[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2019, 67(3):258-264.
- [8] Zhang Q, Zhou S, Zhou J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(3):1650-1655.
- [9] Zhang Q, Wang J, Liu H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6):1434-1441.
- [10] Shirakawa H, Komai M, Kimura S. Antibiotic-induced vitamin K deficiency and the role of the presence of intestinal flora[J]. Int J Vitam Nutr Res, 1990, 60(3):245-251.
- [11] 徐珊珊, 宋智慧, 韩芙蓉, 等. 74例替加环素对凝血功能影响的分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12):1181-1185.

收稿日期:2023-01-05 本文编辑:任洁