替加环素临床应用 51 例评价

凌琳, 吴华

作者单位: 合肥市滨湖医院药学部, 安徽, 合肥 230031

通信作者: 吴华, 女, 主任药师, 研究方向为医院药事管理及临床药学, E-mail: 983789880@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81700232)

摘要:目的 评价住院病人替加环素临床应用合理性, 为有效地控制其耐药、完善管控措施提供参考。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 12 月合肥市滨湖医院使用替加环素住院病人 51 例, 从适应证、给药方案、病原学及疗效评估、特殊使用级抗菌药物处方与会诊等方面, 评价用药合理性。结果 替加环素临床合理使用率为 66.67%, 不合理使用率为 33.33%。临床抗感染治愈率 66.67%, 全因死亡率 19.61%, 病原菌清除率为 47.06%, 综合治愈率 56.86%。结论 替加环素临床应用合理性有待提高, 不合理原因主要是联合用药不适宜、给药剂量不适宜、适应证不适宜等, 严格掌握替加环素抗菌谱及正确的联合用药方案, 合理使用替加环素, 遏制细菌耐药的产生。

关键词: 替加环素; 处方不当; 药物评价; 药物利用评审; 药物耐受性

Evaluation of clinical application efficacy of tigecycline and rationality in 51 cases

LING Lin, WU Hua

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Binhu Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230031, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and rationality of tigecycline in our hospital, and provide references for controlling bacterial resistance and improving control measures of this drug. **Methods** The evaluation criterions for drug indications, usage, dosage, clinical efficacy of 51 patients in Binhu Hospital of Hefei from January 2016 to December 2018 were analyzed retrospectively. **Results** The rates of rational use and irrational use were 66.67% and 33.33% respectively. The clinical cure rate was 66.67%, all-cause mortality was 19.61%, the pathogen clearance rate was 47.06% and the comprehensive cure rate was 56.86%. **Conclusion** The rationality of clinical application of tigecycline needs to be improved in our hospital. The cause of irrational usage included irrational combination therapy, inappropriate dosage and indication, etc. To grasp pathogenic bacteria spectra and reasonable combination therapy may contain antibiotic resistance.

Key words: Tigecycline; Inappropriate prescribing; Drug evaluation; Drug utilization review; Drug tolerance

替加环素为甘氨酸环素类新型抗菌药物, 对多重耐药的葡萄球菌属、肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌等敏感的细菌高度有效, 在抗感染治疗中占据重要地位。2017 年 3 月 3 日国家卫生计生委办公发布《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》^[1], 通知中明确提出对替加环素及碳青霉烯类抗菌药物等特殊使用级抗菌药物实施专档管理, 有效控制替加环素耐药。2018 年 9 月 22 日国家卫生计生委发布了《替加环素临床应用评价细则》^[2], 这是首次以国家层面发布的针对某种药物的评价细则, 依据该细则及药品说明书、相关指南对 51 例替加环素进行合理性评价。

1 资料与方法

1.1 资料来源 采用回顾性研究方法, 借助临床信

息系统(Clinical Information System, CIS)和临床药学管理系统(PharmAssist, PAAS), 抽取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月合肥市滨湖医院使用注射用替加环素的住院病人, 共 51 例。

1.2 信息收集方法 首先制订注射用替加环素使用情况点评表, 表格内容包括病人基本信息(姓名、性别、年龄、体重、住院时间等)、临床诊断、药物食物过敏史、辅助检查(用药前后血常规、C 反应蛋白、降钙素原、病原学检测、药敏结果等)、用药情况(单次用药剂量、用药频次、给药途径、溶媒选择、联合用药、用药疗程、用药原因等)、治疗结果、合理性评价结果、用药分析存在问题等。利用医院 CIS 系统查阅病历, 填写相关表格内容, 进行合理性评价。

1.3 用药合理性评价标准 以卫计委发布的《替加

环素临床应用评价细则》与替加环素说明书为主要评价依据,结合相关专家共识、疾病诊疗指南及替加环素相关前沿研究等为参考,从适应证、给药方案、病原学及疗效评估、特殊使用级抗菌药物处方与会诊等方面制定替加环素临床合理应用评价标

准,见表1。

1.4 疗效判断 疗效评价参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[3],感染性疾病的治疗反应表现为临床症状和体征部分或完全恢复,影像学 and 实验室检查等非微生物学指标部分或完全恢复或改善,以及

表1 替加环素临床应用评价细则

指标名称		评价依据	评价结果(除非特别指明,均以0为合理,1为不合理)	
一级指标	二级指标			
适应证	疾病诊断	①替加环素适用于病人发生以下感染: A.复杂性腹腔感染:弗劳地柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、粪肠球菌(仅限于万古霉素敏感菌株)、金黄色葡萄球菌(仅限于甲氧西林敏感菌株)、咽峡炎链球菌族(包括咽峡炎链球菌、中间型链球菌和S.constellatus)、脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜梭菌和微小消化链球菌等所致者。 B.复杂性皮肤软组织感染:大肠埃希菌、粪肠球菌(仅限于万古霉素敏感菌株)、金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感及耐药菌株)、无乳链球菌、咽峡炎链球菌族(包括咽峡炎链球菌、中间型链球菌和S.constellatus)、化脓性链球菌和脆弱拟杆菌等所致者。 C.社区获得性肺炎的重症病人。 D.多重耐药鲍曼不动杆菌感染(不包括中枢神经系统和尿路感染)。 E.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染(不包括中枢神经系统和尿路感染) ②替加环素禁用于: A.对替加环素有过敏史的病人; B.对四环素类抗生素过敏的病人 ③替加环素不适宜用于下列情况: A.治疗轻症感染;B.预防用药。	0 出现①且无②和③ 1 未出现①或出现②或③ 2 无法判断	
联合用药	用药指征	①治疗广泛耐药革兰阴性菌感染; ②单一使用本药不能有效控制的多种病菌混合感染; ③重症感染; ④联合用药后降低疗效; ⑤联合用药后增加毒性。	0 符合①或②或③且不出④或⑤ 1 其他 2 未联合用药	
用法用量	给药途径	①静脉滴注。	0 符合① 1 其他	
	溶媒的选择	①静脉滴注:50 mg 应该以 5.3 mL 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液或者乳酸林格氏注射液进行配制,配制的替加环素溶液浓度为 10 mg/mL。轻晃药瓶直至药物溶解。从药瓶中抽取 5 mL 溶液加入含 100 mL 液体的静脉输液袋中。静脉输液袋中药物的最高浓度应为 1 mg/mL。	0 符合① 1 其他	
	滴注时间	①静脉滴注:30~60 min	0 符合① 1 其他	
	给药剂量和给药间隔	①替加环素的推荐给药方案为首剂负荷量 100 mg,维持量 50 mg q12h; ≥8 岁儿童:8~11 岁,每 12 小时 1.2 mg/kg,最大剂量为每 12 小时输注 50 mg;12~17 岁,每 12 小时 50 mg; ②肝功能不全:轻至中度肝功能损害(Child Pugh 分级 A 和 B 级)病人无需调整剂量。根据重度肝功能损害病人(Child Pugh 分级 C 级)的药代动力学特征,替加环素的剂量应调整为 100 mg,然后每 12 小时 25 mg; ③治疗 HAP 或 VAP 时,可增加剂量,维持剂量可达 100 mg q12h;治疗考虑是 CRE、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)引起的重症感染可考虑剂量加倍; ④肾功能不全:肾功能损害或接受血液透析病人无需对替加环素进行剂量调整; ⑤老年人:一般不必调整用量。	0 符合① 1 其他	
	治疗时间	①疗程一般 5~14 d,具体疗程应根据感染的严重程度及部位和病情进展情况进行调整,并在病程加以说明。	0 符合① 1 其他	
病原学及疗效评估	病原学及疗效评估	①使用抗菌药物前有相应病原学送检,指细菌培养(含院外有效病原学证据); ②治疗中应对疗效进行评估的动态实验室检查,如血常规、降钙素原及细菌培养等。	0 符合①、② 1 其他	
特殊使用级抗菌药物处方与会诊	处方医师权限	①特殊使用级抗菌药物管理,处方由具有高级职称的医生开具,须有信息化支持; ②紧急情况下未经会诊同意或需越级使用的,仅限 24 h 内,并有相应病程记录;	0 符合①或② 1 其他	
	会诊记录	①及时请院内或院外特殊使用级抗菌药物会诊专家进行会诊,并有会诊记录;	0 符合① 1 其他	
	专档管理	①按照“国卫办医发[2017]10 号”文件规定进行专档登记;	0 符合① 1 其他	
培训考核	培训考核	①对授予特殊使用级抗菌药物处方及会诊权限的医师有定期培训及考核并有记录。	0 符合① 1 其他	
	临床疗效及疗效监测措施	症状	①医疗记录显示症状明显改善	0 符合① 1 其他
		体征	①体征恢复正常或明显改善,例如:体温等	0 符合① 1 其他
实验室检查	实验室检查	①恢复正常或明显改善,如血常规中白细胞计数及分类	0 符合① 1 其他	
	病原学检查	①细菌培养结果阴性	0 符合① 1 其他	

病原菌部分或完全清除。疗效判断标准分为临床疗效、微生物学疗效及综合疗效3个方面。临床疗效是病人治疗后临床治疗反应结果的最终判断,分为临床治愈和临床无效。临床治愈指感染的症状、体征、影像学检查、实验室检查等非微生物学检查均恢复正常;临床无效指用药72 h病情持续或不完全消失或恶化。微生物学疗效指在治疗结束后微生物学转归情况及敏感性测定情况对细菌清除、敏感及耐药情况的分析和判断。分为细菌清除情况和药物敏感性测定。综合疗效仅评价细菌培养阳性病例,治疗结束后临床治愈且细菌清除或假定清除为痊愈;治疗结束后临床无效或微生物学疗效中两项任一项无效则为无效。

2 结果

2.1 病人基本情况 2016年1月至2018年12月合计使用替加环素共51例,男性38例(75%),女性13例(25%);年龄范围为19~97岁,年龄(73.37±2.37)岁;住院天数(45.31±8.27)d,51例均为治疗用药。

2.2 原患疾病及感染情况 51例病人分布全院7个科室,重症监护病房17例,血液内科15例,老年科8例,呼吸内科5例,干部病房3例,烧伤整形外科、神经外科、胃肠外科各1例。51例病人均合并基础疾病,血液系统疾病16例,心脑血管系统疾病39例,恶性肿瘤2例,人感染H7N9禽流感1例。感染疾病主要为肺部感染,共43例(84.31%),其次为血流感染4例(7.84%)、肛周感染3例(3.92%)、骨髓感染1例(1.96%)、腹腔感染1例(1.96%),肺部感染合并感染病人6例(合并尿路感染5例、合并肛周感染

1例)。

2.3 分离病原菌检出情况 51例使用替加环素病人治疗用药前均微生物送检,送检率为100%。51例送检标本来源于病人痰液、血液、引流液、尿液、分泌物等。51例送检病人中获得56例次病原学阳性结果,10例病人病原学结果为阴性。56例次病原学检查结果中首位为鲍曼不动杆菌,其次为肺炎克雷伯菌。检出的21株鲍曼不动杆菌中有17例为多重耐药菌株、3例全耐药菌株。14株肺炎克雷伯杆菌中有11株为多重耐药菌株。检出菌情况见表2。

2.4 用药情况

2.4.1 合理用药情况 根据研究方法中制订的替加环素临床应用评价细则进行合理用药的评判。51例使用替加环素病人中使用合理的病人有34例(66.67%),不合理使用17例(33.33%),具体不合理使用情况分布见表3。

表3 17例病人替加环素不合理原因分布

不合理项目	例次	构成比/%
首剂未加倍	7	41.18
联合用药方案不合理	6	35.29
疗程不足	2	11.76
适应证不合理	2	11.76
治疗中未对疗效进行评估	2	11.76
治疗广泛耐药革兰阴性菌感染未联合用药	2	11.76

2.4.2 药物联用情况 51例病人使用替加环素联合用药情况见表4。51例病人中替加环素单药治疗15例,联合使用抗菌药物36例,其中联用1种抗菌药物27例,联用2种抗菌药物9例。共合用药物13

表2 51例使用替加环素病人病原菌检出情况

病原菌	标本来源/例					检出菌株/例	百分比/%	多重耐药菌株/例	全耐药菌株/例
	痰液	血液	引流液	分泌液	尿液				
鲍曼不动杆菌	20	0	0	0	1	21	37.50	17	3
肺炎克雷伯菌	11	2	0	0	1	14	25.00	11	0
嗜麦芽糖寡养单胞菌	3	1	0	0	0	4	7.14	0	0
铜绿假单胞菌	3	0	0	0	0	3	5.36	1	0
大肠埃希菌	2	1	0	1	0	4	7.14	2	0
阴沟杆菌阴沟亚种	0	0	1	0	0	2	3.57	1	0
尿肠球菌	0	0	1	0	0	1	1.79	0	0
金黄色葡萄球菌(MRSA)	1	0	0	0	0	1	1.79	1	0
沃氏葡萄球菌	0	2	0	0	0	2	1.79	0	0
人葡萄球菌亚种	0	1	0	0	0	1	1.79	0	0
表皮葡萄球菌	0	1	0	0	0	1	1.79	0	0
斯氏普罗威登斯菌	1	0	0	0	0	1	1.79	0	0
光滑假丝酵母菌	1	0	0	0	0	1	1.79	0	0
热带假丝酵母菌	1	0	0	0	0	1	1.79	0	0
合计	43	8	2	1	2	56	100	33	3

表4 51例使用替加环素病人联合抗菌药物情况

联合用药名称	例数	构成比/%
头孢哌酮舒巴坦钠	20	55.56
美罗培南	4	13.89
阿米卡星	4	11.11
阿奇霉素	4	11.11
哌拉西林钠舒巴坦钠	2	5.56
左氧氟沙星	2	5.56
利奈唑胺	2	5.56
亚胺培南西司他汀	1	2.78
氨曲南	1	2.78
头孢他啶	1	2.78
米诺环素	1	2.78
莫西沙星	1	2.78
磺胺甲噁唑	1	2.78

种,联合方案中,主要为替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠,用于多重耐药鲍曼不动杆菌的治疗。

2.5 不良反应发生情况 51例使用替加环素病人中有2例发生不良反应,发生率为3.92%。1例为使用替加环素1h后出现恶心呕吐,输液结束后好转,未停药,继续使用7d,出现的轻微不良反应病人可耐受。1例使用替加环素后出现全身多处皮疹,该病人单用替加环素抗感染治疗,考虑为迟发型过敏反应,予以激素等抗过敏治疗后皮疹好转,停用替加环素。

2.6 疗效 根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[2]中疗效评定分类,使用替加环素的51例病人,临床疗效指标中判定为临床治愈病人34例(66.67%)、临床无效病人17例(33.33%),其中死亡10例,全因死亡率19.61%。微生物学疗效指标统计为病原菌清除10例(19.61%),假定清除14例(27.45%),假定未清除10例(19.61%),未清除6例(11.76%),病原菌清除率为47.06%。综合疗效仅评价细菌培养阳性病例,判定为痊愈者29例(56.86%),无效者10例(19.61%)。评判为合理的38例病人中临床治愈31例(60.78%),13例不合理病人中临床治愈3例(5.88%)。

2.7 特殊使用级抗菌药物处方与会诊 51例使用替加环素病人中均有特殊使用级抗菌药物会诊专家进行会诊,其中有2例夜间越级使用,仅使用1次,病程录中有相应记录。自2018年实施替加环素专档管理后,使用替加环素病例均进行专档管理、汇总及分析。

3 讨论

替加环素作为新一代甘氨酸环素类广谱抗菌药物,主要作用机制为抑制细菌蛋白合成发挥杀菌

作用。替加环素批准适应证为复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染和社区获得性细菌性肺炎的治疗。2018年9月18日国家卫生健康委员会医政医管局下发了《替加环素临床应用评价细则》(简称细则),从细则中可以看出替加环素作为特殊使用级抗菌药物,应用于治疗复杂严重或多重耐药菌的腹腔、皮肤及肺部感染。

3.1 适应证 本次回顾性调查分析中,51例不合理使用替加环素中适应证不适宜的有2例,分别为:①1例病人使用替加环素治疗铜绿假单胞菌引起的肺部感染,替加环素抗菌谱中对铜绿假单胞菌天然耐药,在已使用替加环素的病例中有出现继发铜绿假单胞菌二重感染的病例^[4],FDA在2011年和2013年二次替加环素发布警告称,静脉治疗经FDA核准和未经核准的适应证时可增加死亡风险^[5],分析中发现存在铜绿假单胞菌感染的病人使用替加环素会增加病人的死亡率^[6-8],因此使用替加环素治疗铜绿假单胞菌感染为不合理;②另1例病人使用替加环素治疗尿路感染,替加环素的体外血浆蛋白结合率范围大约为71%~89%,血清浓度低,大部分经肝脏排泄,尿路浓度约为血清浓度25%^[9],分布浓度低,用于治疗尿路感染不合理。2例疗程不足的病人,均为使用替加环素治疗3d后症状好转而降阶梯治疗。其中1例病人为重症肺炎,初始治疗使用哌拉西林钠舒巴坦钠联合左氧氟沙星治疗5d后无明显好转而调整为替加环素继续抗感染治疗,治疗3d后症状好转而降阶梯使用头孢哌酮舒巴坦钠联合阿米卡星继续治疗,后病人病情反复感染未得到控制,因此评判该病人因疗程不足而使用不合理,另1例与此例类似。

3.2 联合用药 从替加环素联合用药角度分析,替加环素在治疗多重耐药菌引起的重症感染中各指南及共识均推荐联合用药,《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[10]中对MDR/XDR鲍曼不动杆菌的联合方案中推荐以替加环素为主,联合舒巴坦制剂、碳青霉烯、多粘菌素、氨基糖苷等;《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关肺炎诊断和治疗指南(2018年)》^[11]中对CRE肠杆菌科细菌感染引起的HAP/VAP治疗方案推荐替加环素联合磷霉素、氨基糖苷类、碳青霉烯类药物使用。从表4可知,51例病人中替加环素联合用药36例,联合使用的药物13种,联合用药频次较高的为头孢哌酮舒巴坦钠、阿奇霉素和美罗培南。51例使用替加环素病人中,不合理为21例,其中有6例的不合理原因为联合用药不适宜,其中4例为替加环素联合阿奇霉素不适宜,均为重症监护病房病人,病程记录使用阿奇霉

素目的为兼顾非典型病原体,而替加环素抗菌谱覆盖肺炎支原体、衣原体,二者联用属于重复用药,使用不合理;另2例联合用药不适宜的为替加环素联合利奈唑胺经验性针对革兰阳性球菌的治疗,替加环素的抗菌谱对需氧及兼性需氧革兰阳性菌如:金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感及耐药菌株)、粪肠球菌(仅限万古霉素敏感菌株)、无乳链球菌、咽峡炎链球菌族、化脓性链球菌^[12]均有效,因此与利奈唑胺联合治疗革兰阳性球菌属重复用药,联用不合理。分析原因可能与部分医师对替加环素的抗菌谱掌握不全面有关。21例不合理病例中有2例为治疗广泛耐药的鲍曼不动杆菌仅使用替加环素单药治疗,未联合用药。《替加环素临床应用评价细则》中明确规定:治疗广泛耐药革兰阴性菌感染不宜单药治疗,各指南共识^[10-11,13]对于泛耐药革兰阴性菌的治疗方案均为替加环素的联合治疗。

3.3 给药方案 从替加环素给药方案分析,替加环素初次给药需要首剂加倍,21例不合理病例中有7例为首剂未加倍。替加环素为时间依赖性抗菌药物,并具有中至长时间的抗生素后效应(PAE),C_{max}及AUC均随给药剂量线性增加^[14],半衰期40h以上。对于半衰期较长的药物,从第一剂给药到达稳态血药浓度所需的时间较长,因此增加首剂给药剂量可以使血药浓度迅速达到有效治疗浓度,能够更快地起到杀菌作用同时抵御细菌耐药性的产生。

3.4 疗效判定 从疗效方面分析,本调查中临床治愈率66.67%,对于重症感染病人治愈率较高。分析10例死亡的病人,合理使用替加环素的为9例,不合理使用的为1例,不合理原因为首剂未加倍。10例死亡病人平均年龄81.53岁,科室分布为1例血液内科,余9例均为重症监护病房,死亡原因大部分为高龄病人原发疾病进展迅速同时伴感染控制不佳。51例使用替加环素病人主要分布在血液内科、老年科和重症监护病房,使用比例与疾病的严重程度呈正相关^[15]。血液内科使用替加环素的15例均为粒缺伴发热的免疫缺陷的病人,初始抗感染治疗无效后调整使用替加环素继续治疗。从表2可知,51例使用替加环素的细菌培养结果前3位为鲍曼不动杆菌(21例)、肺炎克雷伯菌(14例)和嗜麦芽糖寡养单胞菌(4例),在本调查分析中替加环素主要针对鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌的病原菌治疗,泛耐药的3例均为鲍曼不动杆菌,替加环素治疗后均好转。

综上所述,我院2016年1月至2018年12月替加环素使用合理率有待提高,全院各科室特别是重点科室应加强《替加环素临床应用评价细则》的学

习,对细则里的每一项做到理解并熟知。严格把握适应证,对替加环素抗菌谱熟悉掌握,积极学习更新各项指南共识,对多重耐药及泛耐药菌的治疗及时掌握,正确合理使用替加环素,遏制细菌耐药的发展。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委办公厅.关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知:国卫办医发[2017]10号[A].(2017-02-27).<http://www.whlpa.com>.
- [2] 国家卫生健康委员会医政医管局.关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知:国卫办医函[2018]822号[A].(2018-09-18).<http://www.nhc.gov.cn>.
- [3] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组.抗菌药物临床试验技术指导原则[J].中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.
- [4] 陈子晞,王弋.替加环素致铜绿假单胞菌二重感染五例[J].实用药物与临床,2014,17(6):809-810.
- [5] FDA Drug Safety Communication.Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections[N].2013 September 27.
- [6] CAI Y, WANG R, LIANG B, et al.Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease[J].Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(3):1162-1172.
- [7] TASINA E, HAIDICH AB, KOKKALI S, et al.Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis[J].Lancet Infect Dis, 2011, 11(11):834-844.
- [8] YAHAV D, LADOR A, PAUL M, et al.Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis[J].J Antimicrob Chemother, 2011, 66(9):1963-1971.
- [9] RAY L, LEVASSEUR K, NICOLAOU D P, et al.Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with Acinetobacter baumannii cerebritis[J].Annals of Pharmacotherapy, 2010, 44(3):582-586.
- [10] 陈佰义,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.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.
- [12] VOUILAMOZ J, MOREILLON P, GIDDEY M, et al.In vitro activities of tigecycline combined with other antimicrobials against multiresistant gram-positive and gram-negative pathogens[J].J Antimicrob Chemother, 2008, 61(2):371-374.
- [13] 董薇,谢筱琪,康焰.替加环素合理用药指南解读[J].中国循证医学杂志,2016,16(1):30-32.
- [14] FALAGAS ME, VARDAKAS KZ, TSIVERIOTIS KP, et al.Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J].Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(1):1-7.
- [15] 万小旭,刘丹,王佳贺.老年病人鲍曼不动杆菌感染的临床分布特点及耐药性分析[J].安徽医药,2017,21(3):538-541.

(收稿日期:2019-03-29,修回日期:2019-05-11)