

· 临床论著 ·

替加环素治疗血液疾病并发感染的疗效

谷月丽

【摘要】 目的 探讨替加环素治疗血液疾病并发感染的疗效。**方法** 本院2011年1月至2015年1月收治的血液疾病并发感染者共80例,按用药情况分为更换替加环素组(36例)和初始即联合其他抗菌药物组(44例)。两组患者治疗后进行疗效评价,治疗过程观察患者肝肾功能,同时记录其症状、体征的变化和药物不良反应等。**结果** 80例患者中发生粒细胞缺乏者26例(32.50%),中性粒细胞缺乏时间为2~65 d,平均 (18.5 ± 16.5) d。68例(85.00%)患者发热,发热持续时间1~52 d,平均 (10.5 ± 8.5) d。共检测出41株菌株,其中27株(65.85%)革兰阴性菌、13株(31.71%)革兰阳性菌和1株(2.44%)真菌。1株肺炎克雷伯菌对替加环素耐药,耐药率为33.33%,1株凝固酶阴性葡萄球菌对替加环素耐药,耐药率为16.67%,其余菌株均对替加环素敏感。80例患者治愈2例,好转55例(总有效率为71.25%),无效13例,死亡10例。更换替加环素组和初始即联合其他抗菌药物组总有效率分别为72.22%和70.45%,总有效率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.265, P > 0.05$)。不良反应轻,主要为消化道不适等症状。**结论** 替加环素以抗菌谱广、抗菌活性强的特点,可作为血液疾病继发感染者替补方案或经验治疗的选择,具有良好的疗效和安全性。

【关键词】 替加环素; 血液疾病; 感染

Effect of tigecycline in treatments on patients with blood diseases complicated with infection Gu Yueli.

Department of Blood Internal Medicine, Shangqiu The First People's, Shangqiu 476100, China

Corresponding author: Gu Yueli, Email: guyueli44@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of tigecycline in treatments on patients with blood disease complicated with infection. **Methods** Total of 80 cases with blood diseases and infection in our hospital from January 2011 to January 2015 were divided into changed tigecycline group (36 cases) and originally combined using tigecycline and other antibiotics group (44 cases). The curative efficiency, liver and renal function, symptom and adverse effects were determined, respectively. **Results** There were 26 (32.50%) cases with agranulocytosis for 2-65 d, with the mean time of (18.5 ± 16.5) d. While 68 (85.00%) cases were with fever; the fever time were 1-52 d, with the average of (10.5 ± 8.5) d. Total of 41 strains were detected, including 27 (65.85%) strains of Gram-negative bacteria, 13 strains (31.71%) of Gram-positive bacteria and 1 (2.44%) strain of *fungi*. One strain of *Klebsiella pneumoniae* and one strain of coagulase negative *Staphylococcus* were resistant against tigecycline, with the resistance rate as 33.33% and 16.67%, respectively. Total of 2 patients were cured and 55 cases were improved, with the total effective rate of 71.25%. The total effective rates of tigecycline group and originally combined using tigecycline and other antibiotics group were 72.22% and 70.45%, respectively, with no significant difference ($\chi^2 = 0.265, P > 0.05$). Adverse reaction was mild due to mostly gastrointestinal symptoms. **Conclusions** Tigecycline, with wide antibiotic spectrum and high antimicrobial activities, could be used as a supplement treatment for patients with blood diseases and infection, with good curative effect and safety.

【Key words】 Tigecycline; Blood diseases; Infection

恶性血液病是起源于造血系统组织的一组疾病,主要包括淋巴瘤、白血病和恶性组织细胞疾病等^[1]。恶性血液疾病患者正常的造血功能受到抑

制,广泛浸润肝脏、脾脏及淋巴结等,加之化疗和(或)放疗治疗使患者骨髓造血及免疫功能的抑制,易并发感染,导致病情加重甚至死亡^[2]。临床上各类抗菌药物的广泛应用,导致细菌耐药性逐渐增加,选择敏感有效且不良反应低的抗菌药物十分

重要。替加环素作为新一代广谱的甘氨酸类抗菌药物,抗菌谱广,抗菌活性强,不易产生耐药性,临床应用于复杂性皮肤软组织感染和腹腔感染^[3]。本文对本院2011年1月至2015年1月收治的血液疾病并发感染者采用替加环素治疗,疗效显著,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

本院2011年1月至2015年1月收治的血液疾病并发感染者共80例,其中男性43例,女性37例;年龄16~78岁,平均(47.5 ± 12.5)岁;急性非淋巴性白血病32例,急性淋巴白血病25例,重型再生障碍性贫血12例,骨髓异常增生综合征4例,非霍奇金淋巴瘤患者3例,多发性骨髓瘤4例。

二、方法

80例患者按用药情况分为更换替加环素组(36例)和初始即联合其它抗菌药物组(44例)。更换替加环素条件为:应用包括碳青霉烯类或根据药敏试验结果抗感染治疗1周后无效;药敏试验结果提示,多耐药或泛耐药菌感染;肝肾功能明显异常。联合用药包括头孢哌酮、阿米卡星、舒巴坦、左氧氟沙星、哌拉西林以及哌拉西林。真菌感染者,加用抗真菌药(伏立康唑/二性霉素B/卡泊芬净)。替加环素用法:首剂100 mg,维持50 mg,1次/12 h,疗程为2~4周。

三、观察指标

按我国卫生部2007年颁布的抗菌药物疗效标准进行评价,分为治愈、好转、无效;治疗过程观察患者肝肾功能,同时记录其症状、体征的变化和药物不良反应等。发热定义为体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$,持续1 h以上;粒细胞缺乏定义为外周血粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

四、统计学处理

所有数据均采用SPSS 18.0进行分析处理。总有效率比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、中性粒细胞缺乏及发热时间

入组80例患者发生粒细胞缺乏者26例(32.50%),中性粒细胞缺乏时间为2~65 d,平均(18.5 ± 16.5) d。68例发热(85.00%),12例未发热,发热持续时间1~52 d,平均(10.5 ± 8.5) d。

二、病原菌分布

共检测出41株菌株,其中27株革兰阴性菌(65.85%)、13株革兰阳性菌(31.71%)和1株真菌(2.44%),见表1。

三、耐药性分析

1株肺炎克雷伯菌对替加环素耐药,耐药率为33.33%,1株凝固酶阴性葡萄球菌对替加环素耐药,耐药率为16.67%,其余菌株均对替加环素敏感。

四、疗效分析

入组的80例患者中治愈2例,好转55例,无效13例,死亡10例,总有效率为71.25%。对不同

表1 病原菌分布及构成比

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	27	65.85
鲍曼不动杆菌	9	21.95
铜绿假单胞菌	7	17.07
大肠埃希菌	4	9.76
肺炎克雷伯菌	3	7.32
洛菲不动杆菌	2	4.88
嗜麦芽窄食单胞菌	2	4.88
革兰阳性菌	13	31.71
凝固酶阴性葡萄球菌	6	14.63
金黄色葡萄球菌	2	4.88
表皮葡萄球菌	2	4.88
屎肠球菌	1	2.44
粪肠球菌	1	2.44
溶血葡萄球菌	1	2.44
真菌	1	2.44
热带假丝酵母菌	1	2.44
合计	41	100.00

表2 不同组别患者替加环素治愈率比较

组别	例数	治愈(例)	好转(例)	无效(例)	死亡(例)	总有效率(%)
更换替加环素组	36	1	25	6	4	72.22
初始即联合其他抗菌药物组	44	1	30	7	6	70.45

注:两组总有效率比较, $\chi^2=0.265$ 、 $P=0.690$

组别患者疗效对比分析, 更换替加环素组和初始即联合其他抗菌药物组总有效率分别为72.22%和70.45%, 两组总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2。

五、不良反应

入组患者中8例 (10.00%) 患者出现恶心、呕吐不良反应; 4例 (5.00%) 出现轻度肾功能不全; 18例 (22.50%) 出现肝功能异常, 包括14例 (17.50%) 转氨酶升高患者和4例 (5.00%) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和谷氨酰转肽酶 (GGT) 均轻度升高。

讨 论

血液疾病患者长期接受大剂量放化疗, 使用广谱抗菌药物等, 导致患者易发生感染, 从而影响患者的预后, 甚至严重者可导致死亡^[4-7]。抗菌药物的应用是降低感染发生, 提高疗效, 降低病死率的关键^[8-12]。然而, 抗菌药物的耐药已成为全球问题, 选择一种具有良好耐药性的抗菌药物治疗血液疾病并发感染者成为目前亟待解决的问题。免疫力低下患者易发生多部位、多重细菌感染, 而血液病常伴长时间免疫功能低下, 因此, 感染反复, 耐药菌易诱发, 抗菌药物耐药率上升, 病死率增加, 如何针对此类患者进行拯救性抗感染治疗是血液科医师面临的难题。

替加环素作为一类新型甘氨酸四环素类抗菌药物, 由美国FDA批准用于治疗复杂的成人腹腔内感染、皮肤及皮肤软组织感染, 其抗菌谱广, 抗菌活性强, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌均有效, 尤其是对多重耐药菌, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、鲍曼不动杆菌、耐万古霉素肠球菌等抗菌活性好^[6]。2004-2010年亚太区耐药菌耐药趋势 (TEST) 报告显示, 替加环素对革兰阳性菌抗菌活性为99%以上, 对革兰阴性菌抗菌活性为85%以上^[7]。本研究检测出的41株菌株中27株革兰阴性菌 (65.85%)、13株革兰阳性菌 (31.71%) 和1株真菌 (2.44%), 以革兰阴性菌为主。高苏等^[4]报道显示, 44例血液病粒细胞缺乏患者中18例患者检出病原菌, 其中21株革兰阴性菌, 7株革兰阳性菌和1株真菌, 与本文结果一致。耐药性分析结果显示, 1株肺炎克雷伯菌对替加环素耐药, 耐药率为33.33%, 1株凝固酶阴性葡萄球

菌对替加环素耐药, 耐药率为16.67%, 其余菌株均对替加环素敏感, 提示替加环素对多数病原菌敏感。吴玉红等^[8]对85例血液病继发感染的住院患者病原菌进行检测, 共分离出45株菌株, 以嗜麦芽窄食单胞菌为主 (40%), 中1株产ESBLs⁺的肺炎克雷伯菌对替加环素耐药 (2.2%), 另1株产ESBLs⁺的肺炎克雷伯菌对替加环素中敏 (2.2%), 其余菌株对替加环素均敏感。

替加环素具高效、广谱抗菌特点, 不仅覆盖需氧菌、非典型病原体以及厌氧菌, 而且对除铜绿假单胞菌外等大部分耐药菌株也有良好的抗菌疗效, 尤其适用于多重耐药菌混合感染的目标治疗。碳青霉烯类抗菌药物曾经是治疗鲍曼不动杆菌感染的选择, 但随着临床应用增加, 出现愈来愈多的鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药菌的出现限制临床用药的选择, 同时增加住院时间及住院费用^[13-17]。替加环素是首个被批准的新型静脉注射用甘氨酸四环素类抗菌药物, 具有广谱抗微生物活性, 对革兰阳性菌和革兰阴性菌 (除铜绿假单胞菌外) 和甲氧西林敏感金葡菌均敏感。替加环素是治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的新选择, 但其对疗效仍无定论。目前国内对替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌疗效的研究尚少^[18-21]。

本组80例患者中治愈2例, 好转55例, 总有效率为71.25%, 无效13例, 死亡10例。对不同组别患者疗效对比分析, 更换替加环素组和初始即联合其他抗菌药物组总有效率分别为72.22%和70.45%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义。以上结果提示, 无论是初始使用还是更换使用替加环素, 其对血液病继发感染者疗效显著。郭晶等^[9]采用替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染者, 发现临床治疗有效率为65.4%。秦慧等^[3]探讨替加环素治疗免疫力低下合并重症感染的血液病患者疗效, 认为联合用药方式可以考虑作为免疫力低下的血液病患者严重感染时拯救性治疗选择。研究显示, 替加环素引起的不良反应主要为消化道反应, 约为20%~30%, 还可引起血淀粉酶、血胆红素及血尿素氮升高等^[10]。本研究80例患者中10.00%出现消化道不良反应, 5.00%患者出现轻度肾功能不全, 22.50%患者出现肝功能异常。

综上所述, 替加环素以抗菌谱广、抗菌活性强的特点, 可作为血液病继发感染者替补方案或经验治疗的选择, 具有良好的疗效和安全性。

参 考 文 献

- 1 白丽娜. 成人急性白血病患者合并医院感染回顾性分析[D]. 石河子: 石河子大学,2013,6.
- 2 刘林辉. 恶性血液病患者医院感染相关因素分析及预防[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学,2009,3.
- 3 秦慧, 汪延生, 丁士华, 等. 替加环素治疗免疫力低下的血液病重症感染疗效分析[J]. 安徽医学,2014,35(3):278-282.
- 4 高苏, 李正, 仇惠英, 等. 替加环素治疗血液病粒细胞缺乏患者感染疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(4):860-862.
- 5 王辉, 倪语星, 陈民钧, 等. 新型甘氨酸环素类抗菌药物替加环素体外药敏试验操作规程[J]. 中华检验医学杂志,2009,32(11):1208-1213.
- 6 蒋春晖. 替加环素抗耐药菌作用的研究进展[J]. 中国药房,2012,23(42):4013-4015.
- 7 Hawser SP, Bouchillon SK, Hackel M, et al. Trending 7 years of in vitro activity of tigecycline and comparators against Gram-positive and Gram-negative pathogens from the Asia-Pacific region: Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (TEST) 2004-2010[J]. Int J Antimicrob Agents,2012,39:490-495.
- 8 吴玉红, 胡志东, 邢莉民, 等. 替加环素治疗血液病患者继发感染的疗效分析[J]. 中华医学杂志,2014,94(34):2669-2672.
- 9 郭晶, 张民伟, 陈菁, 等. 替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效观察[J]. 实用药物与临床,2014,17(9):1131-1135.
- 10 Stein GE. New drugs to treat skin and soft tissue infections[J]. Curr Infect Dis Rep,2007,9(5):408.
- 11 Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother,2013,57(4):1756-1762.
- 12 Prasad P, Sun J, Danner RL, et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials[J]. Clin Infect Diseases,2012,54(12):1699-1709.
- 13 O'Riordan W, Mehra P, Manos P, et al. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections[J]. Int J Infect Dis,2015,30:67-73.
- 14 Villa L, Feudi C, Fortini D, et al. Genomics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 512 clone highlights the role of RamR and ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(3):1707-1712.
- 15 Villa L, Feudi C, Fortini D, et al. Genomics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 512 clone highlights the role of RamR and ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(3):1707-1712.
- 16 Rossitto G, Piano S, Rosi S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenaemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. Eur J Gastroen Hepat,2014,26(6):681-684.
- 17 Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia[J]. J Clin Oncol,2014,32(14):1463-1471.
- 18 Salem AH, Zhanel GG, Ibrahim SA, et al. Monte Carlo simulation analysis of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, tigecycline, linezolid and vancomycin pharmacodynamics against intensive care unit-isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Clin Exp Pharmacol,2014,41(6):437-443.
- 19 De Pascale G, Montini L, Pennisi M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria[J]. Crit Care,2014,18(3):R90.
- 20 Deng M, Zhu MH, Li JJ, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Chinese university hospital[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(1):297-303.
- 21 Betts JW, Phee LM, Hornsey M, et al. In vitro and in vivo activities of tigecycline-colistin combination therapies against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(6):3541-3546.

(收稿日期: 2015-06-14)

(本文编辑: 孙荣华)

谷月丽. 替加环素治疗血液疾病并发感染的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(2):227-230.