

# 替加环素治疗 107 例粒细胞缺乏合并感染血液病患者的临床观察

胡星星 孙爱宁 郑佳佳 张彤彤 仇惠英 高苏 冯宇峰 吴德沛

**【摘要】** 目的 观察替加环素治疗粒细胞缺乏合并感染血液病患者的疗效和安全性。方法 回顾性分析 107 例使用替加环素治疗粒细胞缺乏并感染血液病患者的临床资料,替加环素初始剂量 100 mg,维持剂量 50 mg,每 12 h 1 次,30~60 min 静脉滴注完毕,患者体温正常 5~7 d 后开始予抗菌药物降阶梯治疗或停药。结果 107 例患者住院期间共分离出病原菌 104 株,其中多重耐药菌株(MDR)60 株,泛耐药菌株(XDR)2 株。全部 107 例患者中,30 例单用替加环素,21 例初始单用替加环素后联合其他抗菌药物,56 例初始即替加环素联合其他抗菌药物,3 组患者治疗有效率分别为 63.3%、61.9%及 62.5%,差异无统计学意义( $P=0.994$ ),替加环素治疗总有效率为 62.6%。39 例分离出 MDR 的患者中,22 例体温得到控制,8 例体温未得到控制,9 例死亡,临床有效率为 56.4%。替加环素起效的中位时间为 3 d。不良反应以恶心(11.2%)、呕吐(8.4%)为主,均可以耐受。结论 替加环素治疗粒细胞缺乏血液病患者耐药菌感染具有较好的疗效,引发的不良反应少,安全可耐受。

**【关键词】** 替加环素; 粒细胞缺乏; 感染; 治疗结果

**Efficacy observation of tigecycline in the treatment of 107 patients with infection due to granulocytopenia** Hu Xingxing, Sun Aining, Zheng Jiajia, Zhang Tongtong, Qiu Huiying, Gao Su, Feng Yufeng, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Sun Aining, Email:ainingsun@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the curative effect and side effect of tigecycline in the treatment of patients with infection caused by granulocytopenia. **Methods** The clinical data of 107 patients who were treated with tigecycline for infection due to granulocytopenia were retrospectively reviewed. The tigecycline was administered by intravenously (30–60 min drip infusion) as the initial dose of 100 mg and maintenance doses of 50 mg, every 12h. The whole treatment course kept for 5–7 d when the body temperature was normal and then the step-down treatment or discontinuation of the drug was adopted. **Results** A total of 104 strains of bacteria were isolated from 107 cases of hospitalized patient, including 60 multi-drug resistant strains (MDR) and 2 extensively-drug resistant strains (XDR). The total effective rate of tigecycline treatment was 62.6%, including 30 cases with tigecycline alone (63.3% of the effective rate), 21 cases with tigecycline as initial treatment followed by combination with other antibiotics (61.9% of the effective rate), and 56 cases with tigecycline in combination with other antibiotics from the beginning of the treatment (62.5% of the effective rate). There was no statistical significant difference between the 3 treatment groups ( $P=0.994$ ). Among the 39 patients with MDR strains, 22 patients' temperature was controlled, 9 patients died, and 8 patients' temperature remained uncontrolled. The clinical effective rate of these patients was 56.4%. The median onset time of tigecycline treatment was 3 days. The adverse drug reactions of nausea (11.2%) and vomiting (8.4%) were tolerable. **Conclusion** Tigecycline is effective in treatment of resistant bacteria infection in patients with granulocytopenia. The side effects of tigecycline were few, safe and generally well tolerated.

**【Key words】** Tigecycline; Agranulocytosis; Infection; Treatment outcome

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.012

基金项目: 卫生公益性行业科研专项(201202017); 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2012AA02A505); 江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102); 江苏省自然科学基金(BK20131168)

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所; 卫生部血栓与止血重点实验室

通信作者: 孙爱宁, Email:ainingsun@hotmail.com

由于疾病本身的特点和由化疗、放疗引起的骨髓抑制、细胞免疫和体液免疫功能低下、皮肤黏膜屏障破坏等因素,感染成为血液病患者最常见的并发症和主要的死亡原因。粒细胞缺乏(粒缺)合并感染是血液病患者死亡的重要原因<sup>[1]</sup>,及时有效地控制感染对提高血液病患者的生存率至关重要。由于细菌培养阳性率低、时间滞后,早期经验性地使用有效抗生素抗感染治疗是降低病死率的关键措施。我们回顾性分析了替加环素治疗粒缺并感染的107例血液病患者的疗效和安全性,现报道如下。

### 病例和方法

1. 病例:回顾性分析我院血液科2014年1月至10月收治的107例使用替加环素抗感染的血液病患者,纳入标准:不同程度的免疫功能低下及粒缺状态,同时合并感染且经广谱抗生素抗感染治疗无效。广谱抗生素抗感染治疗遵循《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》<sup>[2]</sup>。患者应用替加环素的原因:粒缺持续时间>7 d;广谱抗生素抗感染下,体温控制不佳,病原学监测未找到阳性菌;药敏结果提示,多重耐药或泛耐药。患者一般资料见表1。

表1 107例粒细胞缺乏合并感染的血液病患者一般资料

一般资料	例数	构成比(%)
性别		
男	62	57.9
女	45	42.1
年龄(岁)		
<18	7	6.5
18~59	92	86.0
≥60	8	7.5
中性粒细胞绝对计数( $\times 10^9/L$ )		
<0.2	79	73.8
0.2~0.5	28	26.2
疾病类型		
急性白血病	90	84.1
骨髓增生异常综合征	9	8.4
多发性骨髓瘤	3	2.8
淋巴瘤	2	1.9
重型再生障碍性贫血	2	1.9
噬血细胞综合征	1	0.9

2. 病原菌培养及药敏分析:所有患者均进行了血培养及导管血培养及其感染部位病原学检测,采用药敏纸片扩散法,依据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2000年标准对主要病原菌进行药敏

分析。

3. 定义:发热:参照文献<sup>[2]</sup>,单次口腔温度 $\geq 38.3\text{ }^\circ\text{C}$ 或 $\geq 38.0\text{ }^\circ\text{C}$ 持续超过1 h。粒缺:外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 或预计48 d后ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 。多重耐药菌(multi-drug resistant, MDR):对临床上使用3类或3类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。广泛耐药菌(extensively-drug resistant, XDR):对除黏菌素和替加环素外其他抗菌药物全耐药的细菌。血流感染(blood stream infection):病原微生物和毒素侵入血循环,在血液中繁殖,释放毒素和代谢产物,并诱导细胞因子释放,引起的全身感染、中毒和全身炎症反应。导管相关血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI):带有血管内导管或者拔除血管内导管48 h内患者出现的血流感染,并伴有发热、寒战或低血压等表现,除血管导管外不存在其他明确的感染源。

4. 治疗方案:107例患者中,30例单用替加环素,21例初始单用替加环素后联合其他抗菌药物,56例初始即替加环素联合其他抗菌药物。联合用药包括碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠、丁胺卡那霉素、左氧氟沙星、乳酸环丙沙星、万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、伏立康唑、米卡芬净钠、醋酸卡泊芬净。替加环素初始剂量100 mg,维持剂量50 mg,每12 h 1次,静脉滴注,维持30~60 min,患者体温正常5~7 d后开始予抗菌药物降阶梯治疗或停药。并发皮肤感染以及腹腔内感染的治疗持续时间一般为5~14 d。

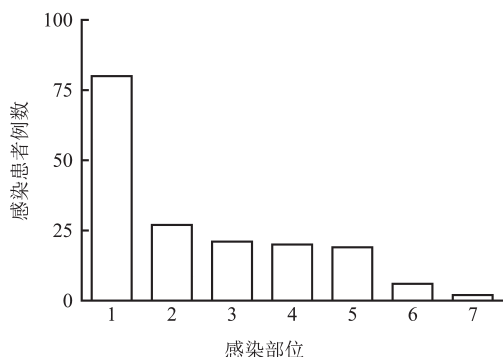
5. 疗效判定:依照卫生部2004年颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》对临床疗效进行判定:①痊愈:患者临床症状和体征全部消失,并且实验室检查无异常;②显效:患者临床症状和体征明显改善,并且实验室检查结果明显好转;③有效:患者临床症状和体征有所改善,并且实验室检查结果有所好转;④无效:患者临床体征和症状没有任何改善,甚至有恶化趋势。总有效=痊愈+显效+有效。依照患者的病原学检查结果对其细菌清除效果进行判定,共分为清除、未清除、替换以及再感染4种情况。

6. 统计学处理:采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床特征:107例患者在应用替加环素前均

曾应用碳青霉烯类及氟喹诺酮类抗菌药物,且均在抗感染无效基础上换用替加环素。所有患者均使用中心静脉置管且发生粒缺,其中11例(10.3%)患者使用替加环素前接受了免疫抑制治疗,9例(8.4%)患者既往合并糖尿病,3例(2.8%)合并肺结核。感染部位的分布见图1。



1:肺部;2:胃肠道;3:导管;4:血流感染;5:皮肤软组织;6:口腔;7:腹腔

图1 107例粒细胞缺乏合并感染血液病患者感染部位分布

2. 病原学检查:107例血液病患者共分离出病原菌104株,其中咽拭子培养44株、导管培养21株、痰培养19株、血培养15株、分泌物培养5株,病原菌分布见图2。革兰阴性菌占72.1%(75株),革兰阳性菌占27.9%(29株)。其中MDR 60株,XDR 2株。主要病原菌药敏分析结果显示,产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌11株,对丁胺卡那霉素及亚胺培南/西司他丁钠的敏感性最高,达90.9%,其次对哌拉西林钠/他唑巴坦钠敏感性为78.6%。肺炎克雷伯菌19株,对亚胺培南/西司他丁钠的敏感性最高,达88.9%,其次为丁胺卡那霉素、哌拉西林钠/他唑巴坦钠,敏感性均为77.8%,其中8株为MDR,3株对亚胺培南耐药,3株对亚胺培南中敏,余均敏感。鲍曼不动杆菌4株,其中1株为XDR,1株为MDR。革兰阳性菌对万古霉素敏感性最高,达96.4%,其次为替考拉宁和利奈唑胺,敏感性均达92.9%,对青霉素、环丙沙星的敏感性均小于50.0%。

3. 疗效评估:全部107例患者中67例治疗有效,总有效率为62.6%,患者体温恢复至正常的中位时间为3 d。单用替加环素、初始单用替加环素后联合其他抗菌药物、初始即替加环素联合其他抗菌药物3组患者有效率分别为63.3%、61.9%及62.5%,组间比较差异无统计学意义( $P=0.994$ )。2例分离出XDR的患者均死亡,病死率为100%。39例分离出MDR的患者中,22例发热得到控制,8例发热未得

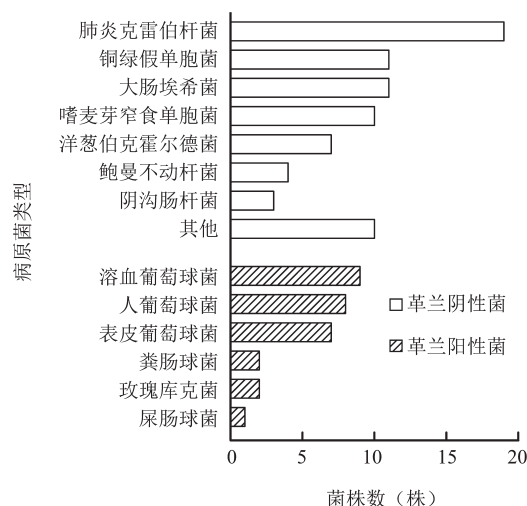


图2 粒细胞缺乏合并感染血液病患者检出的104株病原菌分布情况

到控制,9例死亡,替加环素治疗有效率为56.4%。

4. 不良反应:治疗过程中,12例(11.2%)患者出现恶心,其中9例(8.4%)伴呕吐。3例(2.8%)出现腹泻,1例(0.9%)出现腹痛伴腹胀,经对症处理后均好转,患者均可耐受。2例(1.9%)出现全身皮疹及皮肤瘙痒,停药后好转。

## 讨 论

血液病患者粒缺合并感染的临床表现往往不典型,感染部位不明显或难以发现,常常也无病原学阳性培养结果,出现临床表现后应尽早经验性应用抗菌药物,积极控制感染,避免病情迅速进展。粒缺合并感染是危及患者生命的严重并发症,粒缺合并感染常见的病原微生物是革兰阴性菌,其次为革兰阳性菌、不典型细菌、真菌等<sup>[3-5]</sup>。采用疗效高、不良反应少的抗菌药物抗感染治疗,是提高疗效、降低病死率的关键措施。

替加环素是一种甘氨酸环素类抗生素,是半合成四环素米诺环素的衍生物,作为一种新型的广谱活性的静脉注射用抗生素,于2005年6月经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。替加环素的作用机制为替加环素键接合到30S核蛋白体的亚单位上而抑制细菌蛋白体的翻译,并可阻止氨基乙酰信使RNA分子进入蛋白体的A位,从而阻止氨基酸基结合进入延长的肽键。替加环素具有以下2个显著特征,使其成为了现有抗微生物制剂的替代选择之一。首先,具有广泛的抗菌活性,可覆盖大多数革兰阳性和革兰阴性需氧和厌氧菌(铜绿假单胞菌除



外);其次,对肝肾具有优越的安全性,肾功能不全、轻中度肝损伤或老年患者无须调整使用剂量。

替加环素具有超广谱抗菌活性,对革兰阳性或革兰阴性需氧菌、非典型致病菌以及厌氧菌,特别是对耐药致病菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)、耐万古霉素肠球菌(VRE)和对糖肽类抗生素敏感性降低的葡萄球菌均具有非常高的活性。另外替加环素对产ESBLs的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌以及大部分脆弱拟杆菌在内的多数肠杆菌属也具有活性。尤其适用于MDR混合感染的目标治疗。对铜绿假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌效果差。本研究中,我们共分离出病原菌104株,其中XDR 2株,MDR 60株。本组67例患者感染得到控制,临床总有效率为62.6%,体温恢复正常所需的中位时间为3 d。2例分离出XDR的患者均死亡,病死率为100%。39例分离出MDR的患者中,8例体温未得到控制,9例死亡。对替加环素无效的原因可能有:①患者基础血液病病情危重,免疫功能极其低下;②合并真菌感染,抗生素未予覆盖;③由于我院并未常规进行替加环素药敏试验,因此不能排除替加环素耐药。

本研究中初始单用替加环素、初始单用后联合其他抗菌药物、初始即联合其他抗菌药物3组有效率比较差异无统计学意义( $P=0.994$ ),说明不同的用药方式并不影响替加环素的疗效,但在临床实践中,由于替加环素对铜绿假单胞菌天然不敏感,且对真菌不覆盖,因此仍推荐联合其他能覆盖铜绿假单胞菌的抗菌药物联合抗细菌治疗,根据感染控制情况及药敏结果预防性抗真菌治疗。

Ⅲ期临床试验已证实替加环素最常见的不良事件是胃肠道反应,如恶心、呕吐(20%~45%)<sup>[6]</sup>,2004年第一季度至2009年底FDA不良事件报告系统数据库中公布的数据显示,替加环素常见不良反应有恶心、呕吐、胰腺炎、肝脏衰竭、低血糖,以及血清丙氨酸氨基转移酶、胆红素、碱性磷酸酶、门冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶升高;少见不良反应有胆汁阻塞、黄疸、国际标准化比值升高、恶性大疱性多形红斑<sup>[7]</sup>。本研究中不良反应包括恶心(11.2%)、呕吐(8.4%)、腹痛(0.9%)、腹泻(2.8%)、过敏(1.9%),其发生率均低于有关文献报道<sup>[8]</sup>。

综上所述,血液病患者粒细胞缺乏并细菌感染

以革兰阴性菌为主,替加环素单药或联合治疗安全性高,针对耐药菌感染的治疗具有确切的疗效。本研究为描述性的临床回顾分析,大部分患者属于联合用药,从而有可能将其他药物的治疗效果误判为替加环素效果;其次,部分患者合并真菌感染,也有可能将抗真菌药物的治疗效果误判为替加环素效果;粒细胞患者随着中性粒细胞、淋巴细胞数量和功能的恢复而使非细菌引起的感染好转也可能是误判的原因之一。本研究病例数偏少,未设对照组,缺乏多中心数据支持,需增加样本量继续观察。

#### 参考文献

- [1] 邓琦, 李青, 林雪梅, 等. 2005-2011年血液系统疾病院内感染流行病学及耐药菌变迁[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(12): 994-999.
- [2] 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 693-696.
- [3] Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, et al. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia [J]. Int J Infect Dis, 2007, 11(6): 513-517.
- [4] Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2008, 25(5): 385-392.
- [5] Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 721-728.
- [6] Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(11): 4658-4666.
- [7] 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.
- [8] Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized, double-blind trial [J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(5): 251-261.

(收稿日期:2015-01-08)

(本文编辑:刘爽)