

替加环素用于治疗多重 / 广泛耐药细菌感染的研究进展

覃秋艳

河池市第一人民医院 广西河池 546300

【摘要】近年来随着广谱抗生素、免疫抑制剂、侵入性治疗的广泛应用,多重耐药菌、甚至广泛耐药菌比例不断上升,给临床抗感染治疗带来了巨大困难。替加环素于 2011 年进入我国市场,为临床有效抗感染治疗带来了新的希望。随着国内外科研人员及临床医生不断探索,近些年对替加环素的认识又有了新的突破。本文对替加环素的药动药效学、体外抗菌活性、临床研究、联合用药、用药剂量以及不良反应等方面进行综述。

【关键词】替加环素;耐药细菌;细菌感染;临床研究

【中图分类号】R978.11

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2022) 08-094-02

近年来耐药菌的检出率逐年增高,尤其是产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBsL) 和 AmpC 酶肠杆菌属及泛耐药的肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的抗生素选择已成为世界抗感染治疗面临的严峻挑战。临床迫切需要能克服现有耐药机制的新型抗菌药物^[1]。替加环素是首个应用于临床的甘氨酸类抗生素,目前被批准用于复杂性腹腔感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染及社区获得性肺炎的治疗。笔者就国内外关于替加环素的最新报道进行归纳整理,更新有关替加环素的相关知识,以期临床合理应用替加环素提供依据。

1 药动药效学

替加环素是在米诺环素 9 位分子上添加叔丁基甘氨酸胺基团而得到的一种新型抗菌药物,在增加药物脂溶性的同时增强了四环素的抗外排泵及抗核糖体作用,因此较其他四环素类药物而已抗菌谱更广,抗菌活性更强^[2]。替加环素药动学几乎不受年龄、性别、食物的影响,主要在肝脏代谢,通过胆汁 / 粪便排泄消除,代谢过程对细胞色素 P450 无明显影响,目前未报道替加环素具有明显的药物相互作用,但是其与华法林合用时会降低后者的清除率。

2 体外抗菌活性

替加环素是一类广谱的抗菌药物,其抑菌机制是通过与细菌核糖体 30S 亚基结合,从而抑制细菌蛋白质的合成。体外试验显示替加环素对 MDR 革兰阴性菌、阳性菌、厌氧菌均具有良好的抗菌活性^[3]。体外实验证明替加环素对于艰难梭菌的最低抑菌浓度 (MIC) 约为 0.03-0.06 $\mu\text{g/mL}$,可能是治疗艰难梭菌感染的新选择。2019 年中国 CHINET 监测提示肠杆菌科细菌以及不动杆菌属对替加环素的耐药率均较低,分别为 2.1%, 3.5%, 针对碳青霉烯类耐药的肠杆菌属及不动杆菌属,常规药敏试验结果往往显示对替加环素敏感^[4]。张冀霞等^[5]对全国 11 个城市 15 家医院收集的 938 株菌进行替加环素体外药敏实验,研究显示按照 FDA 折点标准,多重耐药革兰阳性球菌对替加环素耐药率为 0%, ESBL 阳性肠杆菌科细菌对替加环素耐药率为 0.7% (3/176), 碳青霉烯类药物不敏感肠杆菌科细菌对替加环素的耐药率为 3.2% (4/125), 碳青霉烯类药物不敏感鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药率为 19.8% (23/116)。

3 临床研究

2018 年中国 HAP 指南中指出,应根据患者年龄、疾病严重程度及药物敏感性等综合评估,选择恰当的抗感染药物;替加环素可作为产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科、高产 AmpC 酶肠杆菌科、产碳青霉烯酶肠杆菌科以及不动杆菌属的次选抗感染药物^[6]。有多篇临床研究^[7-10]表明,替加环素用于多重耐药菌感染疗效确切,可有效改善患者临床症状,降低 CRP、WBC 水平,可降低不良反应发生率。

4 联合用药

王佳等^[11]纳入 10 篇关于替加环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦钠治疗 MDR/XDRAB 所致的肺炎疗效的随机、对照试验 (RCTs), 结果显示替加环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦钠组明显高于单用头孢哌酮 / 舒巴坦钠组;联合用药组细菌清除率也显著高于单用头孢哌酮 / 舒巴坦钠组。

5 用药剂量

替加环素的常规剂量为首剂 100mg 后每 12 小时 50mg。但是,依照这一给药剂量用药后,峰浓度为 0.87mg/L,远低于肠杆菌、不动杆菌或厌氧菌的 MIC 值 (2-4mg/L), 这可能就是导致其在重症肺炎的治疗中,常规剂量无法使临床需求得到有效满足的原因之一。因此,临床建议将替加环素的剂量增加到 100mg, 实践证明其具有确切的疗效、较高的安全性^[12-13]。

6 不良反应

替加环素最常见恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,发生率为 6%-35%, 此外报道有皮肤变态反应、高磷血症、低血糖、贫血、凝血功能障碍、肝功能异常、坏死性胰腺炎等^[14]。刘巧珍^[15]等采用回顾性分析方法,对 67 例使用替加环素的出院患者病历进行统计分析,67 例患者中,出现不良反应 24 例 (35.82%), 其中发生恶心、呕吐、腹胀、腹泻等胃肠道不适 13 例,凝血功能异常 4 例,肝功能异常 5 例,1 例用药后出现血淀粉酶和尿淀粉酶升高,停药后恢复正常。2 例用药后出现二重感染,1 例 (合并肝功异常) 用药 11d 粪便培养检出铜绿假单胞菌;1 例用药 9d 痰培养结果示铜绿假单胞菌感染,2 例患者均未改变治疗方案,最终死亡。

7 小结

替加环素是一种广谱的抗菌药物,它为临床多重 / 广泛耐药细菌感染的治疗提供了另一种可能,但是目前大多数国内外的指南均未将其推荐为一线治疗药物,故在重症耐药菌感染时,只有在缺乏有效药物得情况下作为备选治疗方案,且需要进一步研究用药剂量、联合用药等有关问题,确保患者治疗安全有效。

参考文献

- [1] 毛艳艳. 替加环素对多重耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎患者血清 PCT、CRP 及 WBC 水平的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(6):912-913
- [2] ZHANEL G G, HOMENUIK K, NICHOL K, et al. the glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines [J]. Drugs, 2004, 64(1):63-88
- [3] 王辉, 俞云松, 王明贵, 等. 替加环素体外药敏试验操作规程专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7):584-587

(下转第 96 页)

伤,但是其同样也存在一定不足,会导致残石率增加,甚至有部分病患需要开展三期手术才可将结石完全清除。因此在临床治疗时,需要结合病患机体状况以及自身意愿合理选择。

2.4 小儿肾结石

微通道经皮肾镜取石术在初次应用时则是治疗小儿上尿路结石,当前在我国已经被广泛应用,并且对其治疗效果以及安全性均获得充分认可。小儿上尿路结石开展微通道经皮肾镜取石术是最常见的并发症即为出血,由于儿童血容量低,出血耐受性不佳,同时其肾周组织、皮下组织和皮肤薄弱,穿刺后针头调整难度较大,需要重视进针点和方向是否准确。在卞少华等^[11]人的研究中,其对儿童肾结石分别开展超微通道(F12或F14通道)经皮肾镜取石术与经皮肾镜取石术治疗,结果发现对于直径在2cm以下的结石,后者住院时间以及经皮肾道建立时间相较前者缩短,手术期间出血量较少。因此其认为针对直径在2cm以下的肾结石患儿,选择超微通道经皮肾镜取石术治疗,有利于术后机体恢复。

2.5 孤立肾伴肾结石

在泌尿外科中,孤立肾内结石治疗难度较高,若病患未能及时采取有效措施治疗,肾功能可在短时间内恶化,对生命安全造成威胁。医师需要选择挑选合适的手术方式,尽量让病患通过一次手术即可恢复,同时积极预防并发症出现。在贾锐等^[12]人的研究中,其对孤立肾结石病患分别开展微通道经皮肾镜取石术与输尿管软镜碎石术,结果发现在结石清除率以及手术时间方面,两种手术方式无明显差异。因此其认为微通道经皮肾镜取石术能够取得与输尿管软镜碎石术相同的结石清除效果。

3 小结

微通道经皮肾镜取石术存在结石清除率高、并发症少以及对机体损伤小优势,在临床得到广泛应用。相较于经皮肾镜取石术以及体外冲击波碎石术,微通道经皮肾镜取石术对于直径在1~2cm的单发肾结石可发挥良好效果,能够在确保安全的基础上发挥更高的结石清除效果,而针对直径在2~3cm之间的单发肾结石,其可逐渐替代标准经皮肾镜检查术。对于复杂结石或是存在特殊解剖结构的肾脏合并结石时,选择单通道微通道经皮肾镜取石术存在通道小等不足,而多镜联合或是开展多通道微通道经皮肾镜取石术治疗,能够提升结石清除率,同时不会使手术期间和手术后出血、感染风险

增大,因此其在肾结石治疗方面可发挥重要效果。

参考文献

- [1] 刘聪,陈冰,周文杰,等.微通道经皮肾镜取石术联合负压吸引清石鞘在复杂性肾结石治疗中的应用价值[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(3):14-17.
- [2] 于泓蛟,张慕淳,张湜,等.标准通道与微通道经皮肾镜取石术治疗老年肾结石的疗效与安全性对比[J].中国老年学杂志,2020,40(13):2790-2792.
- [3] 王静,李凡.标准通道经皮肾镜取石术与微创经皮肾镜取石术治疗复杂性肾结石患者疗效研究[J].创伤与急危重病医学,2020,8(2):94-96.
- [4] 杨小杰,李友芳,王茜,等.超声引导下微通道经皮肾镜取石术治疗肾结石的疗效及对机体应激反应的影响[J].疑难病杂志,2019,18(5):477-481.
- [5] 李茂林,周洪益.微通道经皮肾镜碎石术治疗老年肾结石的疗效及安全性分析[J].实用老年医学,2021,35(11):1174-1177.
- [6] 梁俊峰,邢家伟,刘旭,等.超微通道经皮肾镜取石术与输尿管软镜碎石术治疗肾结石的研究[J].腹腔镜外科杂志,2021,26(10):789-792.
- [7] 张宇,姜有涛,李九智,等.微通道经皮肾镜碎石与输尿管软镜碎石治疗孤立肾肾下盏2~3cm结石的比较[J].中国医药导报,2018,15(6):58-62.
- [8] 袁振,单卫民,杜永强,等.微通道经皮肾镜碎石术治疗复杂性肾结石的临床疗效及安全性观察[J].现代生物医学进展,2021,21(3):493-497.
- [9] 兰海河,夏勇,邵林海,等.输尿管软镜钦激光碎石术联合微通道经皮肾镜取石术对上尿路结石患者的治疗效果分析[J].中国药物与临床,2021,21(16):2809-2811.
- [10] 阳旭明,马子芳,资小龙,等.专用超声引导标准通道结合一期微通道经皮肾镜取石术治疗鹿角形肾结石的临床应用[J].国际泌尿系统杂志,2018,38(5):718-722.
- [11] 卞少华,李颖毅,张辉,等.超声引导下经皮肾镜取石术与可视超微通道经皮肾镜取石术治疗儿童肾结石的效果比较[J].现代泌尿外科杂志,2022,27(3):222-225,241.
- [12] 贾锐,杜一鸣,邹锦.经输尿管软镜碎石术与微通道经皮肾镜取石术治疗孤立肾结石的疗效比较[J].贵州医药,2021,45(4):598-599.

(上接第94页)

- [4] 胡付品,郭燕,等.2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
- [5] 张冀霞,王占伟,王启,等.替加环素对临床常见多重耐药菌的体外抗菌活性研究[J].中华检验医学杂志,2013,36(4):308-311.
- [6] 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.
- [7] 吴莹,谢家祺,濮娜.替加环素对多重耐药菌感染所致重症肺炎患者血气分析及炎性因子的影响探讨[J].中国实用医药,2020,15(25):126-128.
- [8] 黄晓丽,苟鑫,封凯旋,凌杰兵,马斌,周溪,罗向阳.替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价及肺功能的影响[J].贵州医药,2020,44(7):1108-1109.
- [9] 詹忠明,曹敏.替加环素治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌肺炎的临床疗效及其安全性[J].临床合理用药,2021,14(1):65-67.
- [10] 袁文云.替加环素注射剂治疗多重耐药菌感染老年危

重症患者的临床价值研究[J].世界最新医学信息文摘,2020,20(5):141-142.

- [11] 王佳,骆霞,王林海,等.替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的meta分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(1):38-42.
- [12] 高金丹,方强,苏群.替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J].中国抗生素杂志,2015,40(8):621-625.
- [13] 许国斌,朱金强,张近波,等.替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌老年重症肺炎的临床疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(7):1649-1651.
- [14] 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.
- [25] 刘巧珍,姬利红.替加环素临床用药合理性调查及不良反应回顾性分析[J].中国药物滥用防治杂志,2021,27(2):234-238.