

替加环素致严重肾功能不全患者凝血功能异常的回顾性分析^Δ

沈莉*,方伟#,张尧,潘洋,周泽伟(重庆大学附属三峡医院药学部,重庆 404000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)22-2766-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.22.14



摘要 目的 分析替加环素对严重肾功能不全患者凝血功能的影响,为临床安全用药提供参考。方法 回顾性分析2021年1月至2022年10月我院肾病学科收治的使用替加环素治疗的严重肾功能不全合并感染患者的临床资料。比较患者用药前3 d,用药1~5、6~10、11~15、16~20 d后及停药5 d后和/或对症处理后的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、血小板(PLT)、纤维蛋白原(FIB)水平。结果 共纳入14例患者,有9例患者发生了凝血功能异常,发生率为64.29%。与用药前3 d比较,患者用药6~10、11~15 d后FIB水平及用药1~5、6~10、11~15 d后PLT水平均显著降低,用药1~5、6~10 d后PT及用药1~5、6~10、11~15 d后APTT均显著延长,用药1~5、6~10 d后INR均显著升高($P<0.05$);而用药16~20 d及停药5 d后和/或对症处理后FIB、PT、INR、APTT、PLT与用药前3 d比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 严重肾功能不全患者需谨慎使用替加环素;替加环素可导致患者的PT、APTT延长,INR升高,PLT、FIB降低;用药疗程 >14 d时,临床需对患者凝血指标进行动态监测,以降低不良反应的发生风险。

关键词 替加环素;凝血功能异常;肾功能不全;不良反应

Retrospective analysis of coagulopathy in patients with severe renal insufficiency caused by tigecycline

SHEN Li, FANG Wei, ZHANG Yao, PAN Yang, ZHOU Zewei (Dept. of Pharmacy, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the effects of tigecycline on coagulation function in patients with severe renal insufficiency, and to provide a reference for safe clinical drug use. **METHODS** Retrospective analysis was performed for the clinical data of patients with severe renal dysfunction complicated with infection receiving tigecycline admitted to nephrology department of our hospital from January 2021 to October 2022. The levels of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), platelet (PLT) and fibrinogen (FIB) were compared 3 days before medication, with 1-5, 6-10, 11-15 and 16-20 days after medication, 5 days after withdrawal and/or after symptomatic treatment. **RESULTS** Finally, 14 patients were included, and 9 patients developed coagulopathy, with an incidence of 64.29%. Compared with 3 days after medication, the levels of FIB at 6-10 and 11-15 days after medication, and PLT at 1-5, 6-10 and 11-15 days after medication were decreased significantly, while the levels of PT at 1-5 and 6-10 days after medication, APTT at 1-5, 6-10 and 11-15 days after medication were significantly prolonged, and INR increased significantly at 1-5 and 6-10 days after medication ($P<0.05$). Compared with 3 days before medication, there were no statistically significant changes in FIB, PT, INR, APTT and PLT at 16-20 days after medication and 5 days after withdrawal and/or symptomatic treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Patients with severe renal insufficiency should be cautious with tigecycline, which can lead to prolonged PT and APTT, increased INR, and decreased PLT and FIB. If medication time is over 14 days, dynamic monitoring of coagulation function indicators is recommended to reduce the risk of adverse reactions.

KEYWORDS tigecycline; coagulopathy; renal insufficiency; adverse reaction

替加环素作为新一代甘氨酸四环素类广谱抗菌药物,对常见致病菌或多重耐药菌具有良好的抗菌活性,在治疗成人复杂性腹腔感染、皮肤软组织感染和社区获得性肺炎等方面的效果较好^[1]。替加环素常见的不良反应有恶心、呕吐、肝功能异常、皮疹、凝血功能异常等,其中该药说明书提及的凝血系统不良反应主要有活化部

分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)升高、血小板(platelet, PLT)减少^[2]。近年来,有文献报道了替加环素对凝血功能的影响,凝血功能异常可能会导致患者原有疾病病情加重、治疗费用增加、住院时间延长及预后不佳等,最终影响患者的治疗结局^[2]。

严重肾功能不全患者因接受持续性肾脏替代治疗和免疫缺陷、营养不良、留置导管、长期/反复住院史等原因,使得感染耐药菌的风险较高^[3],常需使用替加环素治疗。有研究认为,严重肾功能不全患者感染时应尽量避免使用肾毒性抗菌药物,可选用经肝胆系统排泄的药

^Δ基金项目 重庆市首批临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2020]68号)

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 308396782@qq.com

通信作者 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: 56127449@qq.com

物,也可选用经肾排泄但本身不具有肾毒性的药物,并根据肾功能调整给药剂量^[4]。虽然替加环素是目前可用于严重肾功能不全且无需调整给药剂量的少数抗菌药物之一,但若用药后出现凝血功能异常,将导致治疗中断而不利于患者预后。为此,本研究回顾性分析了替加环素对严重肾功能不全患者凝血功能的影响,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2021年1月至2022年10月我院肾病学科收治的使用替加环素治疗的严重肾功能不全合并感染患者的临床资料。本研究方案经医院医学伦理委员会审核,审查意见号为2022年科研第(167)号。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)肾小球滤过率低于30 mL/min;(2)采用替加环素进行抗感染治疗(如肺部感染、腹腔感染、胆道系统感染);(3)替加环素使用时间>3 d;(4)使用替加环素前、中、后均检测了凝血功能。

本研究的排除标准为:(1)住院时间<5 d者;(2)严重肝功能不全(Child-Pugh 肝功能分级为C级)者;(3)年龄<18岁者;(4)入院时已存在凝血功能异常者;(5)患有血液系统疾病者。

1.3 给药方法

所有患者均静脉滴注替加环素,用药剂量均根据患者感染部位及感染严重程度分为2种:50 mg,q12 h(首剂100 mg)或100 mg,q12 h(首剂200 mg)。

1.4 观察指标

比较患者用药前3 d,用药1~5、6~10、11~15、16~20 d后及停药5 d后和/或对症处理后的PT、APTT、INR、PLT、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平。

符合以下条件之一即可判定为凝血功能异常:超出FIB正常范围(2~4 g/L),超出PT正常范围(8~12 s)的时间>3 s,超出INR正常范围(0.82~1.15),超出APTT正常范围(31~43 s)的时间>10 s,超出PLT正常范围($125\times10^9\text{ L}^{-1}\sim350\times10^9\text{ L}^{-1}$)^[5]。

1.5 统计学方法

采用GraphPad Prism软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用t检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料

共纳入14例患者,其中9例患者发生了凝血功能异常,发生率为64.29%。有11例患者用药方案为100 mg,q12 h;3例为50 mg,q12 h。1例患者为替加环素单药抗感染治疗,其余均为替加环素联合多种抗菌药物治疗。替加环素用药疗程≤5 d者3例,6~10 d者6例,11~15 d者2例,16~20 d者3例,详见表1。

2.2 替加环素不同用药时间的凝血指标变化情况

与用药前3 d比较,患者用药6~10 d后($P=0.002$)、用药11~15 d后($P=0.009$)FIB水平及用药1~5 d后($P=0.021$)、用药6~10 d后($P=0.000\ 2$)、用药11~15 d后($P=0.004$)PLT水平均显著降低;用药1~5 d后($P=0.010$)、用药6~10 d后($P=0.037$)PT及用药1~5 d后($P=0.021$)、用药6~10 d后($P=0.038$)、用药11~15 d后($P=0.004$)APTT均显著延长;用药1~5 d后($P=0.034$)、用药6~10 d后($P=0.047$)INR均显著升高;而用药16~20 d后及停药5 d和/或对症处理后FIB、PT、INR、APTT、PLT与用药前3 d比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表1 患者一般资料

序号	年龄/岁	性别	诊断疾病	给药方案	替加环素用药时长/d	合用抗菌药物	是否出现凝血功能异常及出现异常后的干预措施
1	69	男	慢性肾衰竭尿毒症期	100 mg,q12 h	12	头孢哌酮钠舒巴坦钠	未干预
2	64	女	慢性肾衰竭尿毒症期	100 mg,q12 h	10	头孢哌酮钠舒巴坦钠	出现,给予维生素K1注射液,输注冷沉淀凝血因子、注射用重组人白介素、冰冻血浆
3	71	女	慢性肾衰竭尿毒症期	100 mg,q12 h	5	无	停药
4	67	男	慢性肾衰竭尿毒症期	100 mg,q12 h	16	阿米卡星	出现,给予升血小板胶囊、氨肽素片、冰冻血浆、悬浮红细胞
5	78	女	慢性肾衰竭尿毒症期、肺部感染、慢性心力衰竭	100 mg,q12 h	17	美罗培南	出现,给予维生素K1注射液、悬浮红细胞
6	68	男	慢性肾衰竭尿毒症期、高血压、2型糖尿病	50 mg,q12 h	5	美罗培南、阿米卡星	未干预
7	79	男	慢性肾衰竭、慢性心力衰竭、高血压、2型糖尿病	100 mg,q12 h	7	氟康唑、美罗培南	未干预
8	72	女	慢性肾衰竭尿毒症期、肺部感染、2型糖尿病、高血压、慢性心力衰竭	50 mg,q12 h	14	头孢哌酮钠舒巴坦钠、卡泊芬净	出现,给予冰冻血浆、悬浮红细胞
9	57	男	慢性肾衰竭尿毒症期、2型糖尿病、高血压、慢性心力衰竭	50 mg,q12 h	7	卡泊芬净、阿米卡星	出现,给予复方皂矾丸、升血小板胶囊、维生素K1注射液、注射用重组人白介素-11、人纤维蛋白原、冷沉淀凝血因子
10	49	男	慢性肾衰竭尿毒症期	100 mg,q12 h	7	头孢哌酮钠舒巴坦钠、氟康唑	出现,给予维生素K1注射液、聚桂醇注射液、云南白药胶囊、冰冻血浆、悬浮红细胞
11	76	女	慢性肾衰竭尿毒症期、慢性心力衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病、2型糖尿病	100 mg,q12 h	10	阿米卡星	出现,给予维生素K1注射液
12	57	女	慢性肾衰竭尿毒症期、慢性乙型病毒性肝炎	100 mg,q12 h	18	美罗培南	出现,给予维生素K1注射液、注射用重组人白介素-11、重组人血小板生成素、冰冻血浆、悬浮红细胞、单采少白细胞血小板、冷沉淀凝血因子
13	58	男	2型糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、慢性丙型肝炎、肾功能不全、慢性心力衰竭、肝功能不全	100 mg,q12 h	5	头孢哌酮钠舒巴坦钠、氟康唑	未干预
14	79	女	慢性肾衰竭尿毒症期、肝硬化伴食管胃底静脉曲张、慢性心力衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病	100 mg,q12 h	6	美罗培南、卡泊芬净	出现,给予注射用重组人白介素-11、维生素K1注射液、人纤维蛋白原、悬浮红细胞、单采少白细胞血小板、冷沉淀凝血因子

表2 替加环素使用者不同用药时间的凝血指标变化情况
($\bar{x} \pm s, n=14$)

指标	用药前3 d	用药1~5 d后	用药6~10 d后	用药11~15 d后	用药16~20 d后	停药5 d后和/或对症处理后
FIB/(g/L)	4.32±0.46	3.25±0.41	2.26±0.26 ^a	1.89±0.43 ^a	1.81±0.54	2.37±0.56
PT/s	13.80±0.47	17.19±1.12 ^a	16.97±1.55 ^a	15.70±1.99	14.40±1.21	15.12±2.06
INR	1.29±0.06	1.55±0.10 ^a	1.55±0.13 ^a	1.59±0.21	1.31±0.11	1.36±0.19
APTT/s	30.61±1.64	51.39±8.45 ^a	35.91±1.68 ^a	45.67±6.62 ^a	38.15±5.85	35.25±5.34
PLT/($\times 10^9 L^{-1}$)	191.30±24.83	152.90±18.11 ^a	74.68±10.81 ^a	51.13±13.25 ^a	42.00±16.37	120.30±25.32

a:与用药前3 d比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

替加环素可通过与细菌核糖体 30S 亚单位结合,阻止氨基酸转运核糖核酸分子进入核糖体 A 位而抑制细菌的蛋白质合成,临床上主要用于耐药鲍曼不动杆菌及耐药肠杆菌科细菌所致的呼吸道、皮肤软组织及腹腔等感染的治疗,常与头孢哌酮钠舒巴坦钠和碳青霉烯类、氨基糖苷类抗菌药物等联用^[6]。

严重肾功能不全患者感染耐药菌的风险较高^[3]。由于部分抗菌药物具有肾毒性,且多数抗菌药物需经肾排泄,严重肾功能不全时机体清除抗菌药物的能力降低,故严重肾功能不全患者感染耐药菌时,可供选用的抗菌药物品种有限。替加环素给药后约 59% 经胆道/粪便排泄,33% 经尿液排泄,肾功能损伤对替加环素药动学参数无显著影响,且血液透析也不会清除该药,故肾功能损伤或接受血液透析治疗的患者无需调整剂量^[4],使用较为方便。近年来,随着耐药菌感染发生率的升高,替加环素的不良反应报道也越来越多。有文献指出,使用替加环素后,患者的凝血系统不良反应主要为 PT、APTT 延长,PLT、FIB 降低,INR 升高^[7]。而凝血功能异常可导致严重肾功能不全患者不能继续使用替加环素,不利于患者治疗。

Pieringer 等^[8]在 2010 年首次报道了替加环素可导致患者 APTT 延长、INR 升高、FIB 降低,停用替加环素 4~6 d 后上述指标均可恢复。Liu 等^[9]研究显示,使用替加环素治疗期间,有 95.9% 的患者出现 FIB 水平降低,PT、APTT 平均值增加。李颖等^[10]报道,患者使用替加环素 5 d 即可出现 PT、APTT、INR 平均值增加。Leng 等^[11]研究也发现,替加环素用药 3~5 d 后 FIB 显著降低,APTT、PT 平均值显著增加。赵慧等^[12]研究发现,替加环素用药 3~10 d 后患者可发生低 FIB 血症,多数患者在停药或对症治疗 3~7 d 后 FIB 恢复正常,但 PT、APTT 等凝血指标变化与 FIB 降低不具有同步性。替加环素对 PLT 影响的报道较少,有研究认为,使用替加环素前后患者 PLT 比较差异无统计学意义^[13]。本研究中,患者使用替加环素 1~10 d 后 PT、APTT 显著延长,INR 显著升高,PLT 显著降低;用药 6~15 d 后 FIB 显著降低;经对症治疗和/或停药 5 d 后各凝血指标逐渐恢复。由此可见,替加环素所导致的严重肾功能不全患者各凝血指标异常经停药和/或对症处理后均可逐渐恢复至用药前水平,且 PT、APTT、INR 变化出现时间、恢复时间与上述研究报道基

本一致。本研究结果还显示,严重肾功能不全患者 FIB 出现异常的时间稍晚于现有研究报道结果,且其变化不与 PT、APTT、INR、PLT 同步(PT、APTT、INR、PLT 的变化时间更早)。另外,严重肾功能不全患者使用替加环素后 PLT 显著降低,该结果与上述研究报道不同,笔者考虑可能与患者肾功能不全有关。

目前,替加环素导致严重肾功能不全患者凝血功能异常的原因尚不明确,根据本研究得到的结果,笔者推测其可能原因如下:(1)严重肾功能不全。Zhang 等^[13]的回归分析显示,肾功能衰竭是替加环素致 FIB 降低的高危因素;此外,在替加环素导致低 FIB 血症的报道^[14]中,患者大多合并有急、慢性肾功能不全。本研究中,有 9 例患者出现了不同程度的凝血功能异常,提示使用替加环素可导致肾功能不全患者出现 FIB 降低。由此推测,肾功能衰竭可能是替加环素引起凝血功能异常的危险因素。(2)合并用药。杨钰华等^[15]研究显示,采用替加环素联用 ≥ 2 种抗菌药物患者的凝血功能异常发生率与联用 < 2 种抗菌药物治疗方案患者有显著差异,但进一步的 Logistic 回归分析结果显示,合并抗菌药物品种数与凝血功能异常无相关性。头孢哌酮钠舒巴坦钠可导致维生素 K 缺乏及维生素 K 依赖性凝血因子减少,进而引起凝血功能异常^[16],考虑联合头孢哌酮钠舒巴坦钠可能会增加凝血功能异常发生率。但 Hu 等^[17]发现,是否联用头孢哌酮钠舒巴坦钠与 FIB 降低的发生率无关,表明替加环素致凝血功能异常的可能性较大。本研究中,有 13 例患者为替加环素联合多种抗菌药物,其中 9 例患者出现凝血功能异常并进行对症治疗;13 例患者中,有 5 例患者联合使用了头孢哌酮钠舒巴坦钠等其他抗菌药物,其中 3 例患者出现凝血功能异常并进行对症治疗,提示替加环素联合抗菌药物可能是导致严重肾功能不全患者凝血功能异常的原因,当严重肾功能不全患者使用替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠时仍需警惕凝血功能异常的发生。(3)用药疗程。杨钰华等^[15]研究发现,试验组患者使用替加环素(15.4 ± 9.8)d 与对照组使用替加环素(11.1 ± 4.8)d 导致的凝血功能异常存在显著差异。有研究发现,替加环素用药时间越长,APTT、PT 延长越明显,用药时间与 FIB 降低程度呈正相关^[18]。本研究中,有 4 例患者替加环素的疗程 ≥ 14 d,均进行了对症治疗,这与目前多数研究将替加环素的疗程 > 14 d 作为凝血功能异常危险因素的结论一致。此外,本研究中,用药 16~20 d 后各凝血指标较用药前 3 d 无明显差异,与现有研究结论不一致,笔者分析可能与样本量较小、数据差异较大且患者及时进行了对症治疗有关。

综上所述,严重肾功能不全患者需谨慎使用替加环素;替加环素可导致患者的 PT、APTT 延长,INR 升高,PLT、FIB 降低,当用药疗程 > 14 d 时,需在用药过程中动态监测患者凝血指标变化,及时评估是否需要对症处理,以降低不良反应的发生风险。本研究的局限性为:(1)纳入的样本量较小,数据分析可能存在偏差;(2)联

合用药分析未纳入其他影响凝血功能的药物;(3)未对患者感染严重程度进行亚组分析。因此,本研究所得结论尚需更多大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] 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.
DONG W, XIE X Q, KANG Y. The interpretation of guideline of appropriate use of tigecycline[J]. Chin J Evid Based Med, 2016, 16(1): 30-32.
- [2] 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.
- [3] 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.
Infection Group of Respiratory Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in China: 2018 edition[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(4): 255-280.
- [4] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446.
Infectious Diseases Professional Committee of China Medical Education Association. Expert consensus on the clinical application of the pharmacokinetic/pharmacodynamics theory of antimicrobial drugs [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(6): 409-446.
- [5] 葛卫红,徐航.临床药师工作手册:抗栓治疗[M].北京:人民卫生出版社,2020:51-57.
GE W H, XU H. Clinical Handbook for clinical pharmacist: antithrombotic therapy[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 51-57.
- [6] 王明贵.广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(1):82-92.
WANG M G. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. Chin J Infect Chemother, 2017, 17(1): 82-92.
- [7] 张静,张蓉.替加环素对患者凝血指标影响的临床研究[J].第三军医大学学报,2019,41(15):1485-1490.
ZHANG J, ZHANG R. Effect of tigecycline on coagulation markers: a retrospective study[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(15): 1485-1490.
- [8] PIERINGER H, SCHMEKAL B, BIESENBAACH G, et al. Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline[J]. Ann Hematol, 2010, 89(10):1063-1064.
- [9] LIU J, YAN Y Y, ZHANG F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia[J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17:325-332.
- [10] 李颖,乔逸,王洁,等.注射替加环素导致凝血功能异常4例[J].中国医院药学杂志,2020,40(2):239-240.
LI Y, QIAO Y, WANG J, et al. 4 cases of abnormal coagulation caused by injection of tigecycline[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(2): 239-240.
- [11] LENG B, XUE Y C, ZHANG W, et al. A retrospective analysis of the effect of tigecycline on coagulation function[J]. Chem Pharm Bull, 2019, 67(3):258-264.
- [12] 赵慧,任爽,甄健存.替加环素致低纤维蛋白原血症回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(23):2464-2467.
ZHAO H, REN S, ZHEN J C. Retrospective analysis of hypofibrinogenemia induced by tigecycline[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(23): 2464-2467.
- [13] ZHANG Q, WANG J E, LIU H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6):1434-1441.
- [14] 秦琰杰,吕鹏,王运红,等.替加环素致低纤维蛋白原血症的回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(9):916-920.
QIN Y J, LYU P, WANG Y H, et al. Retrospective analysis of hypofibrinogenemia induced by tigecycline[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(9): 916-920.
- [15] 杨钰华,李静,宋惠珠,等.替加环素致凝血功能异常的相关因素分析[J].中国新药与临床杂志,2022,41(1):52-56.
YANG Y H, LI J, SONG H Z, et al. Analysis of relative factors of blood coagulation abnormality caused by tigecycline[J]. Chin J N Drugs Clin Remedies, 2022, 41(1): 52-56.
- [16] 石姗平,吴雪,农杰昌,等.头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能异常的影响因素分析[J].药物流行病学杂志,2019,28(9):578-580,590.
SHI S P, WU X, NONG J C, et al. Influencing factors of coagulation abnormalities induced by cefoperazone/sulbactam[J]. Chin J Pharmacoevidemiol, 2019, 28(9): 578-580, 590.
- [17] HU J, XIAO Y H, 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.
- [18] 吕鹏,王运红,樊晖晖,等.替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素和可能机制[J].中国医院药学杂志,2021,41(15):1587-1590.
LYU P, WANG Y H, FAN H H, et al. Risk factors and potential mechanisms of hypofibrinogenemia induced by tigecycline[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(15): 1587-1590.

(收稿日期:2023-04-10 修回日期:2023-09-21)

(编辑:陈宏)