

替加环素致老年患者低纤维蛋白原血症危险因素分析及预测模型建立



秦 艳¹, 周怡佳^{1, 2}, 沈 赞¹, 陈 喆¹, 叶岩荣¹, 邹 烨¹

1. 复旦大学附属中山医院药剂科 (上海 200032)

2. 上海健康医学院药学院 (上海 201318)

【摘要】目的 分析老年患者应用替加环素后发生相关低纤维蛋白原血症的危险因素, 并建立替加环素致低纤维蛋白原血症的列线图模型。**方法** 回顾性收集复旦大学附属中山医院 2022 年 1 月至 2023 年 12 月接受替加环素治疗的老年患者的临床资料。根据用药后患者是否发生低纤维蛋白原血症分为低纤维蛋白原血症组和正常纤维蛋白原组。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析老年患者应用替加环素期间发生低纤维蛋白原血症的独立危险因素, 并构建列线图模型, 评估不良反应的发生风险。**结果** 研究共纳入 261 例老年患者, 其中 136 例 (52.1%) 发生低纤维蛋白原血症。单因素分析结果显示, 体重、用药天数、给药剂量、基线纤维蛋白原、红细胞计数、血红蛋白以及联用糖肽类药物是危险因素 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 基线纤维蛋白原、用药天数与给药剂量均为老年患者发生低纤维蛋白原血症的独立危险因素 ($P < 0.05$)。列线图模型受试者工作特征曲线下面积 (95%CI) 为 0.774 8 (0.712, 0.827), 灵敏度与特异度分别为 66.67% 和 82.22%, 校准曲线的平均绝对误差为 0.039, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, 风险预测值与实测值差异无统计学意义。**结论** 替加环素致老年患者低纤维蛋白原血症的独立危险因素为基线纤维蛋白原、用药天数、给药剂量; 在此基础上建立的列线图模型对于评估不良反应的发生具有较好的预测价值。

【关键词】 替加环素; 低纤维蛋白原血症; 危险因素; 列线图; 老年人; Logistic 回归; 不良反应; 受试者工作特征曲线

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

Risk factor analysis of tigecycline-induced hypofibrinogenemia in elderly patients and the establishment of its prediction model

QIN Yan¹, ZHOU Yijia^{1,2}, SHEN Yun¹, CHEN Zhe¹, YE Yanrong¹, ZOU Ye¹

1. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Corresponding authors: ZOU Ye, Email: zou.ye@zs-hospital.sh.cn; YE Yanrong, Email: ye.yanrong@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】Objective To analyze the risk factors of tigecycline induced hypofibrinogenemia in elderly patients, and establish a nomogram model of tigecycline-induced hypofibrinogenemia. **Methods** Clinical data of elderly patients treated with tigecycline were retrospectively collected

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202407098

基金项目: 上海市临床重点专科项目 (shslczdk06504)

通信作者: 邹烨, 副主任药师, Email: zou.ye@zs-hospital.sh.cn

叶岩荣, 主任药师, Email: ye.yanrong@zs-hospital.sh.cn

from Zhongshan Hospital, Fudan University from January 2022 to December 2023. Patients were divided into hypofibrinogenemia group and non-fibrinogenemia group according to whether they developed hypofibrinogenemia after treatment. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the independent risk factors for hypofibrinogenemia in elderly patients during tigecycline application, and a nomogram model was constructed to evaluate the risks of adverse reactions. **Results** A total of 261 elderly patients were included in the study, and 136 (52.1%) had hypofibrinogenemia. The results of univariate analysis showed that weight, days of medication, dosage, baseline fibrinogen, red blood cell count, hemoglobin and combination with glycopeptides were risk factors ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that baseline fibrinogen, days of medication and dosage were all independent risk factors for hypofibrinogenemia in elderly patients ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (95%CI) of the nomogram model was 0.774 8 (0.712, 0.827), the sensitivity and specificity were 66.67% and 82.22%, respectively. The average absolute error of calibration curve was 0.039, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that there was no significant difference between the predicted risk value and the measured value. **Conclusion** The baseline fibrinogen, days of medication, dosage are independent risk factors of tigecycline induced hypofibrinogenemia in elderly patients. The nomogram model established on this basis shows good predictive value for assessing the occurrence of adverse reactions.

【Keywords】 Tigacycline; Hypofibrinogenemia; Risk factors; Nomogram; Elderly; Logistic regression; Adverse reaction; Receiver operating characteristic curve

替加环素是首个应用于临床的甘氨酸环素类抗生素，作为超广谱抗菌药物对多种耐药菌有效，可作用于绝大多数革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌和厌氧菌，特别是对于多重耐药致病菌有很强的抗菌活性^[1]。近年来，随着替加环素在临床上的广泛应用，替加环素相关低纤维蛋白原血症（hypofibrinogenemia, HFIB）的报道越来越多^[2-7]。HFIB可能会导致危及生命的凝血功能障碍，增加额外的治疗负担以及延长住院时间^[8]。目前相关的危险因素包括高龄、用药时间超过9 d、高剂量使用替加环素、基线纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）水平、肾功能不全和腹腔感染等^[9-13]，不同的研究得出的危险因素结论并不相同。目前，随着老年人口比例的增加，这类人群的用药安全问题需引起高度重视，而老年人群中发生替加环素相关HFIB的情况尚不明确，对相关危险因素的研究较少，缺少有效的不良反应预测模型。因此，本研究旨在探讨老年人群应用替加环素发生HFIB的危险因素，并进一步建立风险预测的列线图模型，为临床保障老年人群合理应用替加环素提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过电子病例系统，回顾性收集2022年1月至2023年12月在复旦大学附属中山医院接受替

加环素治疗的老年患者资料。纳入标准：①年龄 ≥ 60 岁；②使用替加环素疗程 ≥ 3 d。排除标准：①入院时已存在凝血功能障碍等基础疾病；②对替加环素过敏或既往存在四环素类药物过敏史；③凝血指标数据不完善及其他病历资料不全者。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准（伦理审批号：B2023-413）。

1.2 资料收集

收集资料包括：①患者人口统计学特征；②实验室指标：用药前至停药后的实验室检查指标，包括血红蛋白（hemoglobin, HGB）、白细胞计数（white blood cell count, WBC）、红细胞计数（red blood cell count, RBC）、高敏C反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP）、血小板计数（platelet count, PLT）、D-二聚体（D-dimer）、FIB、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、凝血酶时间（thrombin time, TT）、国际标准化比值（international normalized ratio, INR）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、血清总胆红素（serum total bilirubin, TBIL）和血肌酐（serum creatinine, Scr）等；③感染部位、用药时间、用法用量、

合并用药、合并疾病、住院相关指标（住院天数、是否入住 ICU、气管插管及手术治疗）等。

1.3 评估标准

替加环素相关 HFIB 的定义为：用药前，FIB > 2.0 g/L，用药后出现 FIB < 2.0 g/L，且排除其他药物引起的 FIB 下降^[14]。本研究将患者分为 HFIB 组和正常 FIB 组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示，采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以 *n* (%) 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较。采用配对样本的 Wilcoxon 检验比较替加环素使用前与使用期间凝血指标之间的差异。采用单因素分析比较 HFIB 组与正常 FIB 组之间指标的差异，多因素 Logistic 回归分析筛选出替加环素致老年患者 HFIB 的独立危险因素。结合多因素 Logistic 回归分析结果构建预测模型，Bootstrap 法进行内部验证，受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线对模型进行评估，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验对预测准确度进行评估检验水准（ $\alpha=0.05$ ）。

2 结果

2.1 一般情况

研究最终纳入 261 例使用替加环素的老年患

者，中位年龄为 71.0（67.0，78.0）岁，其中，男性 188 例（72.0%），替加环素总体中位疗程为 8.0（5.0，12.0）d。261 例患者中，136 例发生 HFIB（52.1%），所有患者用药后 FIB 随时间的变化，具体见图 1。

2.2 替加环素对凝血功能的影响

老年患者应用替加环素后，凝血功能出现明显异常。与治疗前相比，替加环素治疗期间，APTT、PT 及 TT 显著延长，INR 增加 FIB 和 D-dimer 显著下降（*P*<0.05）。另外，与治疗前相比 PLT 的差异无统计学意义（*P*>0.05）。具体见表 1。

2.3 替加环素相关 HFIB 单因素分析

单因素分析结果显示，HFIB 组与正常 FIB 组中，体重、用药天数、给药剂量、基线 FIB、RBC、HGB 及联合使用糖肽类药物差异有统计学意义（*P*<0.05），具体见表 2。

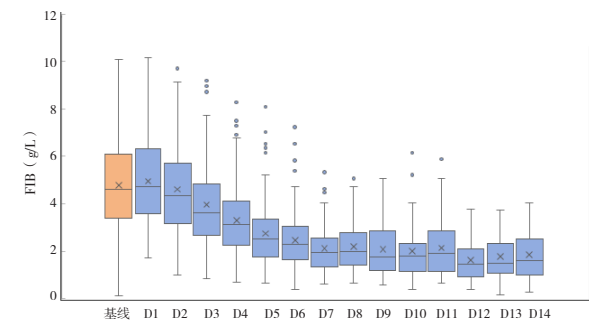


图1 使用替加环素治疗的患者其FIB随时间的变化值
Figure 1. The changing value of FIB over time during the treatment of tigecycline

表1 替加环素治疗前与治疗期间凝血指标比较[*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]

Table 1. Comparison of coagulation indexes before and during tigecycline treatment [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]

凝血指标	治疗前	治疗期间	<i>Z</i>	<i>P</i>
FIB (g/L)	4.60 (3.40, 6.08)	2.05 (1.39, 3.16)	-13.083	<0.001
APTT (s)	31.45 (28.30, 34.28)	44.10 (35.35, 53.10)	-13.675	<0.001
PT (s)	13.90 (13.00, 14.95)	16.90 (15.25, 18.70)	-13.685	<0.001
TT (s)	15.20 (14.40, 16.25)	17.70 (16.00, 19.40)	-13.191	<0.001
INR	1.18 (1.10, 1.30)	1.44 (1.30, 1.62)	-13.493	<0.001
D-Dimer (mg/L)	4.50 (2.08, 8.30)	2.96 (1.55, 5.07)	-8.146	<0.001
PLT (×10 ⁹ /L)	177.00 (114.00, 263.50)	171.00 (108.00, 247.00)	-1.320	0.187

表2 替加环素致HFIB单因素分析结果

Table 2. Univariate analysis results of tigecycline-induced HFIB

危险因素	正常FIB组 (<i>n</i> =125)	HFIB组 (<i>n</i> =136)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
体重 [$\bar{x} \pm s$, kg]	64.96 ± 11.25	61.89 ± 10.87	0.743	0.025
用药天数 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), d]	6.00 (4.00, 9.00)	10.00 (7.00, 13.00)	6.501	<0.001
剂量 [<i>n</i> (%)]			6.406	0.011
高剂量组 (维持剂量100 mg, q12 h)	21 (16.8)	41 (30.1)		
正常剂量组 (维持剂量50 mg, q12h)	104 (83.2)	95 (69.9)		

续表2

危险因素	正常FIB组 (n=125)	HFIB组 (n=136)	t/Z/ χ^2	P
实验室指标				
WBC [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	10.67 (6.51, 13.79)	9.44 (6.75, 12.68)	-0.879	0.379
RBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}/L$)	3.21 $\pm$ 0.74	2.75 $\pm$ 0.63	2.597	<0.001
HGB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	94.00 (83, 113.00)	82 (69.25, 94.75)	-5.181	<0.001
hs-CRP [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	112.66 (50.85, 158.60)	112.66 (50.93, 129.10)	-1.067	0.286
基线FIB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	4.99 (3.89, 6.59)	4.01 (2.99, 5.22)	-4.090	<0.001
TBIL [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	13.20 (7.95, 24.05)	14.25 (8.03, 21.05)	0.194	0.846
总蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	58.60 $\pm$ 8.79	57.13 $\pm$ 7.49	0.066	0.145
白蛋白 [$M(P_{25}, P_{75})$]	33.00 (29.50, 37.00)	33.00 (29.00, 37.00)	-0.033	0.974
ALT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	31.00 (17.00, 54.00)	24.00 (15.00, 45.75)	-1.831	0.067
ALP [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	99.00 (71.00, 138.50)	98.50 (70.25, 137.00)	0.118	0.906
γ -谷氨酰转氨酶 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	60.00 (27.00, 109.00)	44.00 (26.00, 93.75)	-1.263	0.207
Scr [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	80.00 (52.00, 148.5)	79.50 (54.00, 156.00)	0.057	0.955
估算肾小球滤过率 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	71.00 (43.50, 95.00)	69.00 (47.00, 95.00)	-0.227	0.820
透析 [$n(\%)$]	21 (16.8)	33 (24.3)	2.212	0.137
入住ICU [$n(\%)$]	85 (68.0)	102 (75.0)	1.571	0.210
接受手术治疗 [$n(\%)$]	51 (40.8)	52 (38.2)	0.179	0.672
接受气管插管 [$n(\%)$]	83 (66.4)	88 (64.7)	0.083	0.774
合并用药 [$n(\%)$]				
抗血小板药物	6 (4.8)	4 (2.9)	0.613	0.646
抗凝药物	60 (48.0)	74 (54.4)	1.072	0.301
抗血小板联合抗凝	2 (1.6)	3 (2.2)	0.000	1.000
糖肽类	20 (16.0)	36 (26.5)	4.237	0.040
碳青霉烯类	73 (58.4)	89 (65.4)	1.372	0.242
多黏菌素类	41 (32.8)	36 (26.5)	1.255	0.263
合并疾病 [$n(\%)$]				
心脏疾病	32 (25.6)	46 (33.8)	2.102	0.147
慢性阻塞性肺病	7 (5.6)	8 (5.9)	0.010	0.922
呼吸衰竭	22 (17.6)	33 (24.3)	1.739	0.187
肝功能不全	22 (17.6)	14 (10.3)	2.924	0.087
肾功能不全	26 (20.8)	38 (27.9)	1.795	0.180
高血压病	53 (42.4)	66 (48.5)	0.986	0.321
糖尿病	34 (27.2)	31 (22.8)	0.676	0.411
恶性肿瘤	37 (29.6)	34 (25.0)	0.696	0.404

2.4 替加环素相关HFIB多因素Logistic回归分析

将单因素分析中差异有统计学意义的指标（基线 FIB、体重、用药天数、给药剂量、RBC 及联合使用糖肽类药物），采用前向纳入法进行多因素 Logistic 回归分析。研究结果显示基线 FIB、用药天数以及给药剂量为替加环素致 HFIB 的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。具体见表 3。

2.5 列线图模型建立

本研究在多因素 Logistic 回归分析结果的基础上，建立替加环素致 HFIB 的列线图模型（图 2）。ROC 曲线结果表明，用药天数的临界值为 6.5 d，基线 FIB 的临界值为 4.46 g/L；ROC 曲线下面积（95%CI）为 0.774 8（0.712, 0.827），灵敏度为

66.67%，特异度为 82.22%，表明该列线图的区分准确度良好（图 3）。通过 Bootstrap 法进行内部验证，结果显示一致性指数 C-index 为 0.774，校准曲线的平均绝对误差为 0.039，表明列线图模型具有较好的校准度（图 4）。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示，风险预测值与实测值差异无统计学意义（ $\chi^2=14.625$, $P=0.067$ ），模型的预测准确度较高。

2.6 患者的转归情况

在对 136 例发生 HFIB 的患者进行研究后发现，72 例患者在停止使用替加环素后，FIB 水平恢复至正常范围，疾病转归中位时间为 4.5（3.0, 8.0）d。此外，有 3 例患者在替加环素治疗期间补充人 FIB 后，FIB 也恢复至正常范围。26 例患者死亡，有 35 例患者 FIB 水平未恢复即自动出院。

表3 替加环素相关HFIB多因素Logistic回归分析结果
Table 3. Multivariate logistic regression analysis results of tigecycline-induced HFIB

参数	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
用药天数	0.144	0.031	21.106	1.155	1.086, 1.228	<0.001
给药剂量	1.058	0.345	9.396	2.882	1.465, 5.669	0.002
基线FIB	-0.347	0.084	17.179	0.707	0.600, 0.833	<0.001

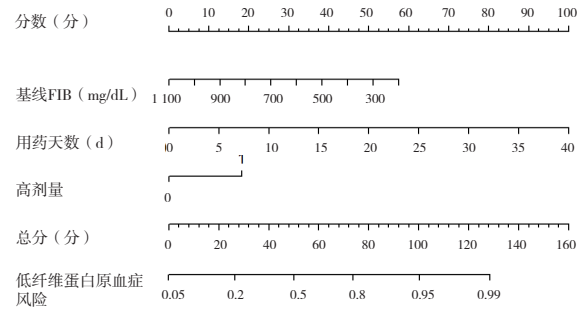


图2 替加环素致HFIB风险的列线图模型
Figure 2. Nomogram model of tigecycline-induced HFIB

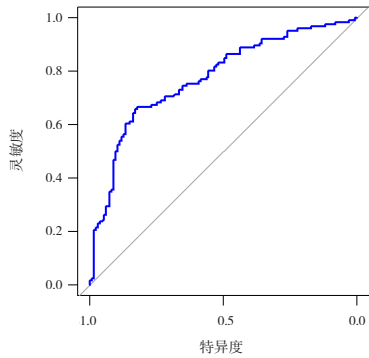


图3 列线图模型的ROC曲线
Figure 3. ROC curve of the nomogram model

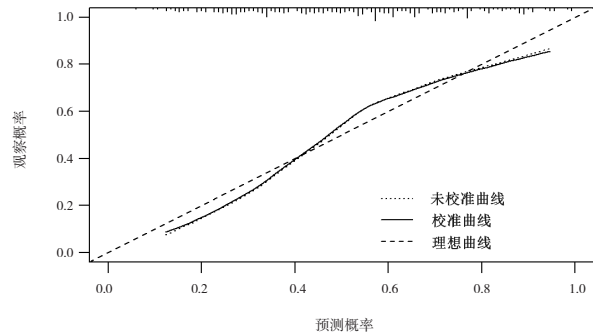


图4 列线图模型的校准曲线
Figure 4. Calibration curve of the nomogram model

3 讨论

国内外研究中, 替加环素致 HFIB 的中位发生率为 53.25%^[2, 3, 10, 15-17]。本研究中, 老年患者替加环素相关 HFIB 的发生率为 52.1%, 与既往研究结果相似^[10, 15]。目前, 替加环素致 HFIB 的不良反应发生机制尚不明确。有研究认为, FIB 水平降低的原因可能是由于替加环素阻碍了肝细

胞在合成 FIB 过程中的某些未知步骤, 从而导致 FIB 的合成受阻^[18]。另有研究认为, 替加环素可以降低白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的水平, 而这两种细胞因子在 FIB 合成过程中起到重要作用, 从而抑制可能会影响 FIB 的生成^[19-21]。

本研究中多因素 Logistic 回归分析结果表明, 基线 FIB 是替加环素致 HFIB 的独立危险因素, 与先前研究结果一致^[10, 22-23]。另有研究认为, 患者本身较高的 FIB 基线值也是一种保护因素^[23]。本研究结果还显示, HFIB 组患者的基线 FIB 水平显著低于正常组, 基线 FIB 是影响替加环素致老年患者 HFIB 的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, 基线 FIB 的临界值为 4.46 g/L, 当基线 FIB 低于临界值时, 患者发生 HFIB 的风险显著增加。因此, 替加环素治疗前后均需对患者的 FIB 水平进行监测, 若 $FIB \leq 1.2$ g/L, 则需考虑输注 FIB, 若 $FIB \leq 1.2$ g/L 且伴有大量出血, 则需考虑停药^[15]。本研究中, ROC 曲线分析替加环素用药天数的临界值为 6.5 d, 即当替加环素用药天数 > 6.5 d 时, 患者发生 HFIB 的风险显著增加。有研究显示用药时间 ≥ 9 d 是替加环素导致 HFIB 的危险因素^[13, 24], 也有研究报道用药时间 ≥ 6 d 是其相关危险因素^[25], 与本研究的结果类似。因此, 在临床实践中, 对于长期接受替加环素治疗的老年患者, 在用药期间应加强凝血指标的监测, 预防和减少 HFIB 或其他凝血功能不良反应的发生。

多项研究表明, 高剂量使用替加环素是影响替加环素致老年患者 HFIB 的独立危险因素。Liu 等^[13] 研究显示, 在高剂量组应用替加环素后, FIB 降低程度大于正常剂量组。杨钰华等^[26] 研究表明, 替加环素高剂量给药导致凝血功能异常的风险增加。因此, 临床治疗期间, 应根据患者药敏试验结果及临床特征谨慎选择用药剂量, 确保患者的用药安全, 避免不良反应的发生。本研究在替加环素相关 HFIB 的独立危险因素 (基线 FIB、用药时间及给药剂量) 基础上, 构建了列线图模型, 对替加环素致老年患者 HFIB 的危险

度进行预测。ROC 曲线下面积 (95%CI) 为 0.774 8 (0.712, 0.827), 表明该列线图模型的区分准确度良好, Bootstrap 验证法和拟合优度检验结果显示模型具有较好的校准度和预测准确度较高, 能为临床筛选 HFIB 的高风险患者提供一定依据, 保障患者的用药安全。

综上所述, 替加环素相关 HFIB 是老年患者接受替加环素治疗后常见的不良反应, 通过本研究确定了该不良反应相关的危险因素为基线 FIB <4.46 g/L、用药天数超过 6.5 d、高剂量 (维持剂量 100 mg, q12h), 并在此基础上构建了列线图模型, 对于老年人群发生替加环素相关 HFIB 具有较好的预测价值, 能够帮助临床筛选出潜在高风险人群, 保障老年患者的用药安全。本研究的不足之处在于该研究是一项单中心回顾性研究, 样本量有限, 研究结果存在一定偏倚; 其次, 老年患者的病情复杂, 往往合并疾病与联用药物较多, 可能会影响本研究结果, 因此有必要开展进一步的临床试验来验证本研究的结论。

参考文献

- 1 Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 41(7): 1003–1022. DOI: [10.1007/s10096-020-04121-1](https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1).
- 2 Firat O, Kara E, Malkan ÜY, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia: a single center, retrospective, controlled study[J]. *Thromb Res*, 2024, 236: 155–160. DOI: [10.1016/j.thromres.2024.03.003](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.03.003).
- 3 Ma C, Ren X, Pang N, et al. Incidence, characteristics, and risk factors of hypofibrinogenemia induced by generic tigecycline: a retrospective study[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024. DOI: [10.1007/s00210-024-03419-7](https://doi.org/10.1007/s00210-024-03419-7).
- 4 刘莲, 王晓剑, 郭明星, 等. 替加环素对凝血功能影响的回顾性分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(6): 761–763, 768. [Liu L, Wang XJ, Guo MX, et al. Retrospective analysis on effect of tigecycline on coagulation function[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China*, 2024, 24(6): 761–763, 768.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.027](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.027).
- 5 蒋孟函, 李富梅, 姚晓蝶, 等. 替加环素致重度低纤维蛋白原血症 1 例分析[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(22): 160–162. [Jiang MH, Li FM, Yao XD et al. Analysis of a case of severe hypofibrinogenemia induced by tigecycline[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2024, 17(22): 160–162.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.22.047](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.22.047).
- 6 徐静, 赵圆圆, 陈知水, 等. 肝移植受者围手术期应用替加环素预防感染的效果及低纤维蛋白原血症发生情况[J]. *器官移植*, 2023, 14(2): 241–247. [Xu J, Zhao YY, Chen ZS, et al. Efficacy of perioperative use of tigecycline in preventing infection and incidence of hypofibrinogenemia in liver transplant recipients[J]. *Organ Transplantation*, 2023, 14(2): 241–247.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7445.2023.02.010).
- 7 李洁, 祝德秋. 替加环素致多重耐药菌感染患者低纤维蛋白原血症的药学监护[J]. *中国药房*, 2023, 34(8): 1010–1013, 1024. [Li J, Zhu DQ. The pharmaceutical care of a multidrug-resistant bacterial infection patient with tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. *China Pharmacy*, 2023, 34(8): 1010–1013, 1024.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.22](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.22).
- 8 Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(4): 844–847. DOI: [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768).
- 9 Zhang Q, Zhou S, Zhou J, et al. Tigecycline treatment cause a decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1650–1655. DOI: [10.1128/AAC.04305-14](https://doi.org/10.1128/AAC.04305-14).
- 10 Hu J, Xiao YH, 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. DOI: [10.1007/s00228-020-02860-w](https://doi.org/10.1007/s00228-020-02860-w).
- 11 Campañy-Herrero D, Larrosa-García M, Lalueza-Broto P, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia in a real-world setting[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4): 1184–1189. DOI: [10.1007/s11096-020-01072-7](https://doi.org/10.1007/s11096-020-01072-7).
- 12 Li Z, Zeng Q, Xu S, et al. Development and validation of a nomogram for predicting tigecycline-related coagulopathy: a retrospective cohort study[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 423–434. DOI: [10.2147/IDR.S388438](https://doi.org/10.2147/IDR.S388438).
- 13 Liu J, Yan Y, Zhang F. Risk factors for tigecycline-associated hypofibrinogenemia[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 325–332. DOI: [10.2147/TCRM.S302850](https://doi.org/10.2147/TCRM.S302850).
- 14 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程. 第 4 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 100–101.
- 15 Zhang Q, Wang J, Liu H, et al. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1434–1441. DOI: [10.1111/jcpt.13250](https://doi.org/10.1111/jcpt.13250).
- 16 邓胜, 彭玲. 替加环素对重症感染患者血浆纤维蛋白原的影响及危险因素分析[J]. *湖南师范大学学报 (医学版)*, 2020, 17(2): 68–71. [Deng S, Peng L. Effects and risk factors analysis of tigecycline on plasma fibrinogen in patients with severe infections[J]. *J Hunan Normal Univ (Med Sci)*, 2020, 17(2): 68–71.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-016X.2020.02.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-016X.2020.02.021).
- 17 徐文俊, 温小亚, 孙家艳, 等. 替加环素致重症感染患者低纤维蛋白原血症的回顾性分析[J]. *药学与临床研究*, 2022, 30(5): 457–460. [Xu WJ, Wen XY, Sun JY, et al. Retrospective analysis of hypofibrinogenemia induced by tigecycline in patients with severe infection[J]. *Pharmacol Clin Res*, 2022, 30(5): 457–460.] DOI: [10.13664/j.cnki.pcr.2022.05.008](https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2022.05.008).
- 18 Leng B, Xue YC, Zhang W, et al. A retrospective analysis of the effect of tigecycline on coagulation function[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(3): 258–264. DOI: [10.1248/cpb.c18-00844](https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00844).

- 19 Lei HB, Liu X, Li ZJ, et al. Analysis of the clinical characteristics of tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. *J Chemother*, 2023, 35(4): 292–297. DOI: [10.1080/1120009X.2022.2105488](https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2105488).
- 20 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 JC. Retrospective analysis of hypofibrinogenemia induced by tigecycline[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2020, 40(23): 2464–2467.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.23.13](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.23.13).
- 21 Saliba R, Paasch L, El Solh A. Tigecycline attenuates staphylococcal superantigen-induced T-cell proliferation and production of cytokines and chemokines[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(4): 583–588. DOI: [10.3109/08923970902838672](https://doi.org/10.3109/08923970902838672).
- 22 徐姗姗, 宋智慧, 韩芙蓉, 等. 74 例替加环素对凝血功能影响的分析[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(12): 1181–1185. [Xu SS, Song ZH, Han FR, et al. Effects of tigecycline on coagulation function of 74 patients[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2021, 18(12): 1181–1185.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.2021.12.18](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.2021.12.18).
- 23 胡章海, 杨万枝. 替加环素致低纤维蛋白原血症的危险因素及预测分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(11): 685–690. [Hu ZH, Yang WZ. Risk factors and predictive analysis of tigecycline-induced hypofibrinogenemia[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2022, 41(11): 685–690.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2022.11.10](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2022.11.10).
- 24 游进进, 王婷婷, 赵宇晗, 等. ICU 重症患者替加环素相关性低纤维蛋白原血症的发生率及其危险因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(20): 2284–2289. [You JJ, Wang TT, Zhao YH, et al. Incidence and risk factors of tigecycline associated hypofibrinogenemia in ICU patients[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2023, 43(20): 2284–2289.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.20.09](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.20.09).
- 25 Leng B, Shen C, Gao T, et al. Incidence, characteristics and risk factors of hypofibrinogenemia associated with tigecycline: a multicenter retrospective study in China[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 943674. DOI: [10.3389/fphar.2022.943674](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.943674).
- 26 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 YH, Li J, Song HZ, et al. Analysis of relative factors of blood coagulation abnormality caused by tigecycline[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2022, 41(1): 52–56.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2022.01.12](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2022.01.12).

收稿日期: 2024 年 07 月 15 日 修回日期: 2024 年 10 月 14 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮