

1例替加环素致多重耐药菌感染患者重度低纤维蛋白原血症病例分析

莫双铭¹, 唐钰书², 邹丹^{3*}

¹岳池县人民医院临床药理学室, 四川 广安

²岳池县人民医院肾内科, 四川 广安

³四川大学华西医院临床药理学室, 四川 成都

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月3日; 发布日期: 2025年1月15日

摘要

目的: 为临床治疗多重耐药菌感染患者使用替加环素致重度低纤维蛋白原血症的药学监护和替加环素的安全使用提供参考, 为临床对该现象的识别及处置提供借鉴和帮助。方法: 通过研究1例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺部感染患者使用替加环素治疗后出现低纤维蛋白原血症, 分析替加环素与低纤维蛋白原血症相关性, 并结合相关文献分析替加环素致重度低纤维蛋白原血症的危险因素和可能机制。结果: 报道1例卒中相关肺部感染病例, 该患者耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、COVID-19感染, 慢性肾功能不全3期。本例患者重度低纤维蛋白原血症与替加环素存在合理时间相关性, 且排除其他疾病及其他药物因素, 考虑该患者重度低纤维蛋白原血症为替加环素引起。医师采纳临床药师意见, 患者纤维蛋白原恢复。结论: 临床使用替加环素过程中, 应严密监测患者的凝血指标及纤维蛋白原水平, 尤其对于肾功能不全、初始纤维蛋白原水平不高及大剂量长疗程替加环素治疗患者, 避免凝血障碍及出血事件等。替加环素致低纤维蛋白原血症时, 临床药师及时给予停用替加环素建议, 并建议在必要时输注人纤维蛋白原和血浆制品纠正, 同时对低纤维蛋白原血症患者进行药理学监护, 包括患者肝肾功、凝血指标、纤维蛋白原水平、合并用药及不良反应等。规范抗菌药物使用, 提高治疗的安全性及有效性。

关键词

替加环素, 低纤维蛋白原, 凝血功能障碍, 药学监护

A Case Report of Severe Hypofibrinogenemia in a Patient with Multi-Drug Resistant Bacteria Infection Caused by Tigecycline

*通讯作者。

文章引用: 莫双铭, 唐钰书, 邹丹. 1例替加环素致多重耐药菌感染患者重度低纤维蛋白原血症病例分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 345-352. DOI: 10.12677/acm.2025.151048

Shuangming Mo¹, Yushu Tang², Dan Zou^{3*}

¹Clinical Pharmacy Room, The Peoples's Hospital of Yuechi County, Guang'an Sichuan

²Department of Nephrology, The Peoples's Hospital of Yuechi County, Guang'an Sichuan

³Clinical Pharmacy Room, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 3rd, 2025; published: Jan. 15th, 2025

Abstract

Objective: To provide a reference for the pharmaceutical care and the safe use of tigecycline in hypofibrinogenemia caused by tigecycline, and to provide reference and help for the clinical identification and treatment of this phenomenon. **Methods:** By studying a case of a patient with a pulmonary infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* who developed hypofibrinogenemia after treatment with tigecycline, the correlation between tigecycline and hypofibrinogenemia was analyzed. Additionally, the risk factors and possible mechanisms for severe hypofibrinogenemia induced by tigecycline were explored in conjunction with relevant literature. **Results:** A case of pulmonary infection was reported, which was resistant to *Acinetobacter baumannii* and COVID-19 infection. CKD 3. There is a reasonable time correlation between the patient's low fibrinogen and tigecycline. Excluding the disease and drug factors, it is considered that the patient's low fibrinogen is caused by tigecycline. Doctors adopted the advice of clinical pharmacists, and patients recovered fibrinogen. **Conclusion:** In the process of using tigecycline, we should closely monitor the coagulation index and fibrinogen level of patients, especially those with renal insufficiency and patients treated with tigecycline in large doses and long course, so as to avoid coagulation disorders and bleeding events. The clinical pharmacist intervened in time when the hypofibrinogenemia was caused by tigecycline, and suggested that human fibrinogen should be infused when necessary, and at the same time, the patient should be supervised by the pharmacy, including liver and kidney function, coagulation index, fibrinogen level, combined medication and adverse reactions. The use of antimicrobial agents should be standardized to enhance the safety and efficacy of treatment.

Keywords

Tigecycline, Hypofibrinogenemia, Coagulation Dysfunction, Pharmaceutical Care

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

替加环素是甘氨酸四环素类抗菌药物，在临床使用中具有良好的有效性和耐受性，目前报道的最常见不良反应为腹泻和恶心、呕吐等胃肠道反应，其他不良反应主要有注射部位疼痛、发热、头痛及对牙齿和骨骼发育的不良影响等[1]-[4]。替加环素药品说明书指出，凝血功能相关不良反应包括 aPTT 及 PT 延长，INR 升高，血小板减少，而低纤维蛋白原血症为上市后报道不良反应，上市后安全性评价均未建立低纤维蛋白原血症与药物暴露因果关系及发生频率。笔者通过查阅替加环素及低纤维蛋白原血症相关文献发现二者存在相关性，尤其肾功能损害患者[5]-[10]。本文通过参与 1 例耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌肺部感染合并 CKD 3 期患者使用替加环素引起重度低纤维蛋白原血症病例，分析其危险因素和可能机制，

对此进行归纳、总结，以期为该类患者的药学监护及替加环素安全使用提供思路。

2. 临床资料

2.1. 患者基本信息

患者(男, 78岁), 因“反复头晕1月余”, 于2024年6月3日收治神经内科。

患者及患者家属诉: 患者于1月前突然开始出现头晕, 伴呕吐, 呕吐共1次, 为胃内容物; 之后患者反复出现头晕, 站立位更明显, 休息后无明显缓解; 伴左耳听力下降、乏力、言语含糊不清、行走不稳, 视力模糊等症状, 偶尔出现胡言乱语。2024年4月13日颅脑平扫MRA示: 右侧大脑后动脉P1段局部重度狭窄, 左侧椎动脉V4段、右侧颈内动脉C6段中-重度狭窄, 基底动脉中度狭窄。2024年4月13日颈部血管彩超: 左侧颈总动脉主干至颈内动脉起始段、右侧颈总动脉分叉处至颈内动脉起始段粥样硬化斑块形成; 右侧椎动脉V2段血流速度减缓。外院给予抗血小板聚集、调脂稳斑、降糖、降压等对症支持治疗。

患者高血压、糖尿病40余年, 平素药物控制; 高尿酸血症5年, 未给予特殊治疗。

入院检查: 体温: 36.7℃, 脉搏: 78次/分, 呼吸: 20次/分, 血压: 144/85 mmHg, 实验室检查: 红细胞计数: $2.75 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白: 71 g/L, 红细胞压积: 0.24 L/L, 平均红细胞GB含量: 25.8 pg, 平均红细胞GB浓度: 295 g/L, BC分布宽度CV: 14.6%, 白细胞计数: $3.46 \times 10^9/L$, 淋巴细胞百分率: 13.6%, 肝功能无异常。

入院诊断: 1) 椎动脉狭窄; 2) 脑梗死; 3) 高血压; 4) 糖尿病; 5) 左耳听力下降; 6) 高尿酸血症。

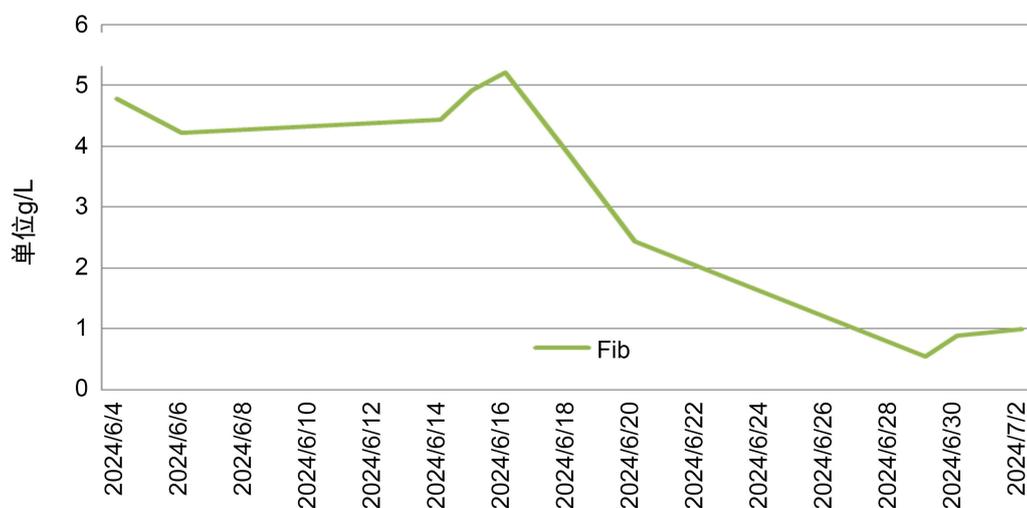
2.2. 治疗经过

患者于2024年6月3日(d1), 入院治疗。6月11日(d9), 患者存在发热(38.0℃), 咳少量白色泡沫痰, 胸部CT示慢性炎性改变, 血常规检查示白细胞计数: $5.01 \times 10^9/L$, 中性分叶核粒细胞百分率: 77.0%, PCT: 0.078 ng/mL; CRP: 9.93 mg/L, IL-6: 10.40 pg/mL, Fib: 4.23 g/L; 新型冠状病毒核酸检测: OF1ab/N基因扩增阳性; 肌酐: 157 $\mu\text{mol}/L$, CKD-EPIcrea: 35.84 ml/min/1.73m², Ccr: 33.94 ml/min。使用哌拉西林/他唑巴坦(4.5 g q12h)抗感染。6月12日(d10), 行气管插管及使用有创呼吸。6月13日(d11), 患者气管插管, 镇静状态, 体温38.6℃, 使用莫诺拉韦(0.8 g q12h)抗病毒。6月15日(d13), 患者体温38.6℃, 血常规检查示白细胞计数: $4.22 \times 10^9/L$, 中性分叶核粒细胞百分率: 77.5%; PCT: 1.470 ng/mL, IL-6: 97.20 pg/mL, CRP: 124.00 mg/L; Fib: 4.23 g/L; 肌酐: 215 $\mu\text{mol}/L$, CKD-EPIcrea: 24.51 ml/min/1.73m², Ccr: 24.78 ml/min。随后停用哌拉西林/他唑巴坦, 升级抗生素为美罗培南(0.5 g q8h)治疗肺部感染。6月17日(d15), 患者体温37.4℃, 痰培养鉴定出耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌。6月18日(d16), 患者体温38.2℃, 胸片提示肺部病变加重, 血常规检查示白细胞计数: $12.94 \times 10^9/L$, 中性分叶核粒细胞百分率: 72.6%; PCT: 1.470 ng/mL, IL-6: 54.30 pg/mL, CRP: 72.70 mg/L; Fib: 4.23 g/L; CKD-EPIcrea: 24.10 ml/min/1.73m², Ccr: 24.78 ml/min。提示该患者各炎症指标虽较前好转但改善不明显, 同时仍间断发热、镇静状态, 感染控制不佳。故临床药师建议在目前美罗培南基础上尝试加用替加环素(50 mg q12h)抗感染。6月28日(d26), 予拔除气管插管, 予鼻导管吸氧3L/分, 体温36.7℃, 目前体温已正常5d。6月29日(d27), Fib报危急值: 0.54 g/L, 予纤维蛋白原1g输注。6月30日(d28), 体温正常, 血常规检查示白细胞计数: $3.9 \times 10^9/L$, 中性分叶核粒细胞百分率: 81.7%; PCT: 3.2 ng/mL, IL-6: 16.30 pg/mL, CRP: 55.6 mg/L; Fib: 0.89 g/L; CKD-EPIcrea: 42.63 ml/min/1.73m², Ccr: 39.00 ml/min。考虑纤维蛋白原降低不排除与替加环素使用有关, 建议停用替加环素及补充纤维蛋白原。7月4日(d32), 患者抗细菌治疗炎症指标明显改善, 患者病情较稳定, 要求出院至康复医院进一步康复治疗, 遂准其出院。

患者住院期间临床药师的主要的药学监护情况见表1, 纤维蛋白原变迁见图1。

Table 1. Main pharmaceutical care status of clinical pharmacists during patient hospitalization**表 1.** 患者住院期间临床药师的主要的药学监护情况

时间	患者病情信息	治疗方案调整	主要的药学监护
6月11日	考虑为卒中并发肺部感染，经验性抗感染治疗。	初始方案为哌拉西林/他唑巴坦(4.5 g q12h)	
6月13日	高热，新型冠状病毒核酸检测：基因扩增阳性。	治疗方案：莫诺拉韦(0.8 g bid) 5天	
6月15日	高热，感染症状加重	停哌拉西林/他唑巴坦，改为美罗培南(0.5 g q8h)	考虑治疗效果不佳，革兰阴性菌感染的可能性大，建议改用碳青霉烯类药物
6月17日	再次高热	血杆菌培养 + 痰、咽一般细菌培养及鉴定出耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌。	
6月19日	高热，胸片提示肺部病变加重		该患者各炎症指标虽较前好转但改善不明显，同时仍间断发热、镇静状态，感染控制不佳。临床药师建议在目前美罗培南基础上尝试加用替加环素(50 mg q12h，首剂加倍)抗感染。
6月28日	体温下降，感染指标下降		
6月29日	纤维蛋白原出现危急值：0.54 g/L	停用替加环素	考虑纤维蛋白原降低不排除与替加环素使用有关，建议停用替加环素及补充纤维蛋白原。
7月4日	体温正常，Fib 恢复(7月2日 Fib: 1.0 g/L)，准许出院		

**Figure 1.** Fibrinogen changes**图 1.** 纤维蛋白原变迁

3. 讨论

3.1. 患者重度低纤维蛋白原发生原因

在上诉治疗过程中，该患者在美罗培南单独应用 4 d 后加用替加环素治疗，美罗培南治疗期间凝血指标及纤维蛋白原处于正常水平，且并未查阅到美罗培南致低纤维蛋白原血症相关报道，排除美罗培南所致。结合患者病情，综合讨论后得出引起低纤维蛋白原血症的原因可能有肝脏疾病、肾功能不全、肺

部感染、DIC、替加环素。为确定引起Fib降低具体因素，临床药师对上诉因素进行关联性分析：(1) 肝能不全。根据研究，肝损伤作用于“凝血瀑布”各个环节而影响凝血级联反应，进而导致Fib水平显著降低、PT及APTT明显延长，纤维蛋白原在肝脏中产生，因此肝病可引起纤维蛋白原缺乏，并与肝实质损害的程度成正比[11][12]。该患者入院时肝功指标正常，凝血指标正常，Fib为5.6 g/L。患者发生重度低纤维蛋白原血症时，肝功指标变化不大且正常，凝血指标正常，排除肝功能不全危险因素。(2) 肾功能不全。健康成人药动学研究结果显示，替加环素给药剂量的59%随胆汁/粪便排泄，33%随尿液排泄，总剂量的22%以原型随尿液排泄，肾功能损伤者药动学无显著变化，替加环素在肾功能受损患者的药动学未发生明显变化，血液透析也无法清除替加环素，可能因为替加环素代谢物在肾功能不全时体内积累而引起Fib降低[13]。该患者CKD 3期，入院时肌酐清除率31.38 ml/min，发生重度低纤维蛋白原血症时肌酐清除率39.00 ml/min，而凝血功能在早期急性肾功能衰竭中的变化为Fib升高，且对于肾功能损害及透析患者，临床替加环素剂量不受影响。替加环素33%经肾排泄且为次要排泄形式，对于CKD患者更容易出现药物不良反应。因此，虽然患者的肾功能损害可能有一定影响，但不作为重要因素考虑。(3) 肺部感染。炎症和应激过程中，白细胞介素IL-6可介导纤维蛋白原mRNA的转录而增加合成，而IL-1和肿瘤坏死因子TNF- α 水平的升高会抑制Fib的合成；另一反面，严重感染可造成凝血功能障碍，重症肺部感染患者Fib呈上升趋势，且有统计学意义[14]，而本文患者Fib水平急剧降低，故排除重症肺炎可能。(4) DIC。该患者PT、aPTT正常，且无皮下出血等临床表现，故DIC可能性低。(5) 替加环素。替加环素药品说明书指出，该药物罕见凝血功能不良反应包括低纤维蛋白原血症，属于上市后报道，尚未明确低纤维蛋白原血症与药物暴露因果关系及发生频率[15]。该患者，重度低纤维蛋白原血症出现替加环素使用期间，停用替加环素后Fib回升，具有合理时间关系。同时，多数相关文献报道，在使用替加环素治疗，Fib降低，停用后，Fib恢复，尤其高剂量、长疗程替加环素及肾功能损害患者更明显[16]-[18]。使用Naranjo评分后，替加环素得分为“5分”，判断为“很可能”。故此重度低纤维蛋白原血症很可能是替加环素引起不良反应。因患者使用抗菌药物时间合适，感染体征及指标好转，故建议停用替加环素。

3.2. 替加环素导致低纤维蛋白原血症危险因素

基于FDA不良事件报告系统数据库的相关记录，替加环素与美罗培南等其他抗菌药物相比，其更容易引发低纤维蛋白原血症[5]。2020~2024年发表的6项涉及750余例回顾性研究显示，替加环素与低纤维蛋白原血症存在相关性[4][19]-[23]。文献报道，低纤维蛋白原血症不良反应中位时间为9 d，Fib水平由 (3.98 ± 2.05) g/L逐渐降低至 (0.87 ± 0.45) g/L ($P < 0.001$)，中位Fib恢复时间为4 d，少数患者发生凝血功能障碍及出血事件；该研究特别指出，对于肾功能不全或(和)替加环素长疗程大剂量使用者，Fib降低更易发生，对于此类患者应密切监护凝血功能及指标[24]。

文献分析发现，首先从剂量来说，替加环素成人常规剂量为50 mg，q12h(首剂加倍)，而越来越多临床资料表明，对于MIC > 1 mg/L的多重耐药病原菌感染，常规剂量较难达标[25][26]，因此，临床实际治疗常使用高剂量治疗(100 mg，q12h，首剂加倍)。然而，对于大剂量使用患者，更容易发生Fib水平降低事件；1项回顾研究提示大剂量替加环素使用组，患者Fib水平大幅降低，平均降幅1.76 g/L，停用替加环素后Fib水平恢复[19]。其次，长疗程替加环素存在相应影响，对于重症感染、多重耐药病原菌感染替加环素并未明确疗程。多项研究显示，替加环素使用疗程与Fib水平降低存在相关性，二者呈明显负相关，>14 d组低纤维蛋白原血症患者多余常规疗程组，提示长疗程用药存在危险因素[27][28]。最后，对于肾功能损害及需要透析患者，替加环素使用剂量为常规剂量。替加环素导致低纤维蛋白原血症报道中，大多数患者存在肾功能不全，1项研究指出，肾功能不全对比肾功能正常组引起低纤维蛋白原血症发生率存在明显差异(17.7% vs 8.1%， $p = 0.004$) [20]；多项病例报道提示，终末期肾病及肾移植患者接受替

加环素治疗出现凝血功能障碍并发生低纤维蛋白原血症[20][28]。基于此,对存在上述危险因素患者接受替加环素治疗,应密切监测患者凝血及Fib水平。

低纤维蛋白原血症是替加环素治疗中不常见的不良反应,容易被忽视,虽报道较少,但多为严重且危及生命。体内Fib水平下降主要见于肝功能障碍、活动性出血、肾功能障碍和药物等情况;体外研究实验中替加环素对纤维蛋白原的影响并非通过与凝血系统的相互作用,超剂量的替加环素可引起肝细胞活力快速降低,因此,推测大剂量的替加环素可能通过影响体内肝脏功能而引起凝血功能异常[19]-[22]。目前尚无研究能够解释替加环素致Fib水平降低的确切机制。但现有的资料多为个案报道和小型回顾性分析,仍存在一定局限性。

3.3. 相关病例监护要点

替加环素在多重耐药菌感染患者中超说明大剂量使用(100 mg, q12h, 首剂加倍)临床中十分常见,对于多重耐药菌治疗疗程相应延长;此外,对于多重耐药菌感染患者早期抗菌药物联合使用可发生AKI,出现血肌酐升高、肾小球滤过率降低、肌酐清除率降低、少尿或无尿临床表现。本例报告中,临床药师参与患者抗感染方案制定及调整,动态监测患者肝肾功、凝血及药物不良反应。该患者CKD 3期,且治疗期间肌酐清除率呈下降趋势,存在肾功能损害加重高危因素,临床应给予关注。在该患者出现低纤维蛋白原血症时,临床药师及时沟通医师,通过停药、输注人纤维蛋白原纠正患者低Fib水平,监护患者并未出现凝血功能障碍及出血事件。在其他可疑药物搜集中,该患者先使用美罗培南4d,后美罗培南联用替加环素使用9d,Fib报危急值,通过时间顺序与Fib变化及文献查阅排除美罗培南药物影响。因此,该病例提醒临床药师及医疗团队注意不能因肾功能不全不调整替加环素药物剂量忽略肾功能下降这一危险因素,注意替加环素导致低纤维蛋白原血症发生,并通过对危险因素分析和对凝血功能监测减少此类事件发生。

4. 小节

低纤维蛋白原血症是替加环素治疗罕见不良反应,报道较少,但较为严重。对于严重感染或合并肾功能损害患者在应用替加环素治疗时,临床药师应严格掌握适应症,用药过程中密切监测凝血及纤维蛋白原水平。一旦发生低纤维蛋白原血症不良反应,应及时沟通医疗团队,确保感染控制下停药或换药,并输注人纤维蛋白原或血浆制品纠正该事件。一般停药4d,患者Fib水平自行恢复,极少数患者出现凝血功能障碍及出血事件;在临床治疗过程中,也应观察患者皮肤、消化道、隐血及相关指标变化,避免不良事件发生,确保临床替加环素治疗的有效性和安全性,提高患者临床治愈率。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

四川省药学会“新质药学启航计划”医院药学高质量发展科研资助项目及编号(scyxh20240717)。

参考文献

- [1] 周焯平,任俊丽,鲁汝淇,等.替加环素致不良反应的国内外文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(2):241-244.
- [2] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[M].北京:人民卫生出版社,2015.

- [3] 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.
- [4] 宋淑萍, 苏伟, 郭丰, 等. 替加环素相关不良反应分析[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(26): 131-133.
- [5] Guo, M., Liang, J., Li, D., Zhao, Y., Xu, W., Wang, L., *et al.* (2022) Coagulation Dysfunction Events Associated with Tigecycline: A Real-World Study from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Thrombosis Journal*, **20**, 12-19. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00369-z>
- [6] 梅和坤, 王瑾, 柴栋, 等. 替加环素临床研究现状的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 34(10): 1236-1239.
- [7] 周焯平. 替加环素治疗耐药菌感染的临床疗效及致低纤维蛋白原血症危险因素研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [8] Brandtner, A., Bachler, M., Fries, D., Hermann, M., Ruehlicke, J., Fux, V., *et al.* (2020) Tigecycline Interferes with Fibrinogen Polymerization Independent of Peripheral Interactions with the Coagulation System. *Antibiotics*, **9**, 84-94. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020084>
- [9] 王荧, 乔逸, 杨志福, 等. 替加环素致不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(2): 109-112.
- [10] 伏安, 郭代红, 高奥, 等. 1177例抗菌药物相关凝血障碍不良反应报告分析与风险信号挖掘[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 75-81.
- [11] 杨海华, 周聪, 沈国强, 等. 134例替加环素致药物性肝损伤老年患者临床特征回顾性分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(3): 375-378.
- [12] 左成淳, 许青, 李晓宇, 等. 替加环素肝功能异常风险的回顾性观察研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(18): 2146-2153.
- [13] 沈莉, 方伟, 张尧, 等. 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[J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2766-2769.
- [14] 杜清珍. 重症肺部感染患者血清炎症因子、凝血功能与 SchE 水平变化及意义[J]. 吉林医学, 2021, 42(12): 2975-2976.
- [15] Ohashi, T., Sugiyama, N., Watanabe, T., Uryu, T. and Yoshinaga, Y. (2022) Drug Use Investigation on the Safety and Efficacy of Tigecycline in Japan (All-Case Post-Marketing Surveillance). *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**, 866-874. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.03.003>
- [16] Hu, J., Xiao, Y., Zheng, Y., Lai, Y., Fang, X. and Fang, Q. (2020) Clinical Characteristics and Risk Factors of Tigecycline-Associated Hypofibrinogenemia in Critically Ill Patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 913-922. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02860-w>
- [17] Lei, H.B., Liu, X., Li, Z.J., *et al.* (2022) Analysis of the Clinical Characteristics of Tigecycline-Induced Hypofibrinogenemia. *Journal of Chemotherapy*, **35**, 292-297.
- [18] Qayum, I., Naeem, A., Khan, U.I., Anwar, S. and Abdullah, H.M. (2020) Tazobactam-Piperacillin Associated Transient Neutropenia and Thrombocytopenia. *American Journal of Therapeutics*, **29**, e712-e714. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000001255>
- [19] Campany-Herrero, D., Larrosa-Garcia, M., Lalueza-Broto, P., Rivera-Sánchez, L., Espinosa-Pereiro, J., Mestre-Torres, J., *et al.* (2020) Tigecycline-Associated Hypofibrinogenemia in a Real-World Setting. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **42**, 1184-1189. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01072-7>
- [20] Zhang, Q., Wang, J., Liu, H., Ma, W., Zhou, S. and Zhou, J. (2020) Risk Factors for Tigecycline-Induced Hypofibrinogenemia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **45**, 1434-1441. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13250>
- [21] Liu, J., Yan, Y. and Zhang, F. (2021) Risk Factors for Tigecycline-Associated Hypofibrinogenemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **17**, 325-332. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s302850>
- [22] 刘莲, 王晓剑, 崔向丽, 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): 761-764.
- [23] 许冬玲, 谭永峰. 替加环素致重症感染患者发生低纤维蛋白原血症的危险因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(3): 71-74.
- [24] 李亚, 汪晓娟, 武东, 等. 替加环素致凝血功能异常预测模型构建[J]. 中南药学, 2023, 21(4): 1076-1081.
- [25] 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.
- [26] 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.

- [27] 张静. 基于 FAERS 数据库的替加环素安全性评价及其对凝血指标影响的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 陆军军医大学, 2019.
- [28] Akalay, S., Vanassche, T. and De Munter, P. (2020) Tigecycline-induced Life-Threatening Coagulopathy in a Patient with a Mycobacterium Abscess: A Case Report and Step-by-Step Diagnostic Approach. *Acta Clinica Belgica*, **76**, 410-414. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1747197>