

# 替加环素致急性胰腺炎的系统评价

张鑫<sup>1,2</sup>, 马雪辰<sup>2,3</sup>, 钟晗<sup>2</sup>, 张在丽<sup>2</sup>

1. 西宁市第一人民医院临床药学科 (西宁 810000)
2. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部 (上海 200120)
3. 西宁市第三人民医院临床药学科 (西宁 810000)

**【摘要】目的** 系统分析替加环素致急性胰腺炎的临床特点, 为替加环素安全使用提供依据。**方法** 检索 PubMed、Embase、Elsevier、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 时间截至 2022 年 4 月 30 日, 对纳入所有包含替加环素致急性胰腺炎的病例报道进行统计分析。**结果** 纳入了 25 篇报道的 30 例患者, 来自 8 个国家, 中位年龄 50 岁 (范围 9~87 岁)。30 例患者使用替加环素治疗的中位时间为 9 d (范围 3~56 d), 出现不良反应症状的中位时间为 8 d (范围 2~28 d), 3 例患者再次使用替加环素治疗 3~28 d 后导致急性胰腺炎复发。不良反应主要临床症状包括恶心、呕吐 (67.8%), 腹痛腹胀 (89.2%), 血清淀粉酶和血清脂肪酶中位数分别为  $539.05 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  (范围  $102\sim 21\ 000 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ )、 $879 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  (范围  $156\sim 4\ 089 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ), CT 检查中 70.8% 表现为胰腺局限性或弥漫性肿大、胰周炎性改变, 25.0% 表现为急性胰腺炎。停用替加环素后症状缓解的中位时间为 3 d (范围 1~10 d), 血清淀粉酶或脂肪酶恢复的中位时间为 5 d (范围 1~43 d)。**结论** 临床应用替加环素时应警惕其引起的急性胰腺炎, 若使用期间患者临床症状表现为恶心呕吐、腹胀腹痛, 应监测血清淀粉酶、脂肪酶水平及腹部 CT, 排查是否引起急性胰腺炎。

**【关键词】** 替加环素; 急性胰腺炎; 药品不良反应; 病例报道; 系统评价

## Systematic review of tigecycline-induced acute pancreatitis

Xin ZHANG<sup>1,2</sup>, Xue-Chen MA<sup>2,3</sup>, Han ZHONG<sup>2</sup>, Zai-Li ZHANG<sup>2</sup>

1. Clinical Pharmacy, The First People's Hospital of Xining, Xining 810000, China
  2. Department of Pharmacy, Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200120, China
  3. Clinical Pharmacy, The Third People's Hospital of Xining, Xining 810000, China
- Corresponding author: Zai-Li ZHANG, Email: zhangzaili@renji.com

**【Abstract】Objective** To systematically review and analyze the clinical characteristics of tigecycline-induced acute pancreatitis, and provide a basis for the safe application of tigecycline.**Methods** Databases of PubMed, Embase, Elsevier, CNKI, WanFang Data and VIP data (from inception to April 30, 2022) were searched for case reports published about acute pancreatitis caused by tegacyclin, which were statistically analyzed. **Results** 25 literatures were included involving 30 patients, from 8 countries, the median age was 50 years (rang 9-87). The

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202307011

基金项目: 上海市卫生健康委员会青年科研项目 (20194Y0007); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题 (320.6750.2020-04-31)

通信作者: 张在丽, 硕士, 主管药师, Email: zhangzaili@renji.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

median duration of treatment with tigecycline was 9 days (range 3-56 d), the median duration of symptom onset was 8 days (range 2-28 d), and 3 patients developed acute pancreatitis after 3-28 days of retreatment with tigecycline. Symptoms included nausea, vomiting (67.8%) and abdominal distension and abdominal pain (89.2%). The median levels of amylase and lipase were 539.05 (range 102-21 000)U·L<sup>-1</sup> and 879 (range 156-4 089)U·L<sup>-1</sup>. Computed tomography (CT) scans showed localized or diffuse enlargement of the pancreas and inflammatory changes around the pancreas in 70.8% of cases and acute pancreatitis in 25.0% of cases. The median duration of recovery of symptoms was 3 days (range 1-10 d), and the time for recovery of amylase and lipase to the normal range was 5 days (range 1-43 d) after the withdrawal of tigecycline in all patients. **Conclusion** Clinicians should be alert to the acute pancreatitis caused by tegacyclin, if the clinical symptoms of the patient are nausea and vomiting, abdominal distension and abdominal pain, serum amylase, lipase levels and abdominal CT should be monitored to check whether acute pancreatitis is caused when using tigecycline.

**【Keywords】** Tigecycline; Acute pancreatitis; Adverse drug reaction; Case report; Systematic review

替加环素 (tigecycline) 是一种半合成甘氨酸环素, 是米诺环素的衍生物, 通过与致病菌 mRNA 中的 30S 核糖体亚基可逆结合抑制细菌蛋白质的合成<sup>[1]</sup>。替加环素在二甲胺四环素 D 环上增加了 9-叔丁基乙酰氨基, 产生空间位阻克服了外排泵和核糖体保护两种耐药机制, 故抗菌谱广泛, 包括革兰阳性菌、革兰阴性菌 (铜绿假单胞菌、奇异变形杆菌除外) 和厌氧菌。2005 年替加环素首次在美国上市, 于 2011 年在我国上市, 主要用于治疗耐药菌引起的感染<sup>[2]</sup>。近年来我国耐药形势日益严峻<sup>[3]</sup>, 替加环素在临床中被广泛应用, 其安全性备受关注<sup>[4-5]</sup>, 2014 年一项替加环素的 III、IV 期临床试验结果表明, 其导致急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 的发生率为 < 1%<sup>[6]</sup>。截止 2021 年 10 月, 既往已报道 97 例替加环素所致不良反应 (ADR), 以纤维蛋白原降低、胰腺炎为主<sup>[4]</sup>。2008 年法国首次报道了替加环素致 AP 的案例<sup>[7]</sup>, 2017 年国内首次报道了替加环素相关 AP 的案例<sup>[8]</sup>。本文收集自 2008 年以来国内外公开发表的替加环素相关 AP 的文献报道, 分析总结该 ADR 发生的临床特点和一般规律, 为替加环素临床安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入所有包含替加环素相关 AP 患者临床信息的中英文病例报道。排除综述、临床研究、临

床试验、临床观察类文献、文献摘要和重复报道的文献。

### 1.2 文献检索策略

以“tigecycline”“pancreatitis”“pancreatic necrosis”“amylase”“lipase”为关键词, 检索 PubMed、Embase、Elsevier 外文文献数据库; 以“替加环素”“胰腺炎”“胰腺坏死”“淀粉酶”“脂肪酶”为关键词, 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据 (WanFang Data) 和维普中文科技期刊数据库 (VIP) 等中文文献数据库, 检索时限均为建库至 2022 年 4 月 30 日, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "tigecycline" AND "pancreatitis"  
#2 "tigecycline" AND "pancreatic necrosis"  
#3 "tigecycline" AND "amylase"  
#4 "tigecycline" AND "lipase"  
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
```

框1 文献检索策略

#### Box 1. Retrieval Strategy of Literature

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究员独立检索, 采用 EndNote 软件筛选文献, AP 诊断标准参照《中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)》<sup>[9]</sup>, 当意见不同时, 阅读原文并讨论解决分歧, 仍不能解决的由第三位研究员进行判断和仲裁; 针对未进行关联性评价的文献, 采用国家药品不良反应监测中心关联性评价标准<sup>[10]</sup>

对其进行评价。仔细阅读文献后，提取对患者特征（国籍、性别、年龄、感染类型、合并用药和药物剂量）、临床表现（实验室检查和影像学检查）及转归等有效信息。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用乔安娜·布里格斯研究所（JBI）的病例报告质量评价工具<sup>[11]</sup>对所纳入的文献进行质量评价，由两位研究者独立评价并交叉核对结果。

### 1.5 统计学分析

使用 Microsoft Excel 软件对数据进行录入统计，对患者特征及 ADR 的特点和规律进行描述性分析，对纳入研究的主要结果进行叙述性综合。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

通过数据库共检索得到 437 篇文献资料，经逐层筛选后共纳入 25 篇报道（中文 11 篇，外文 14 篇），病例 30 例，具体文献筛选过程见图 1。

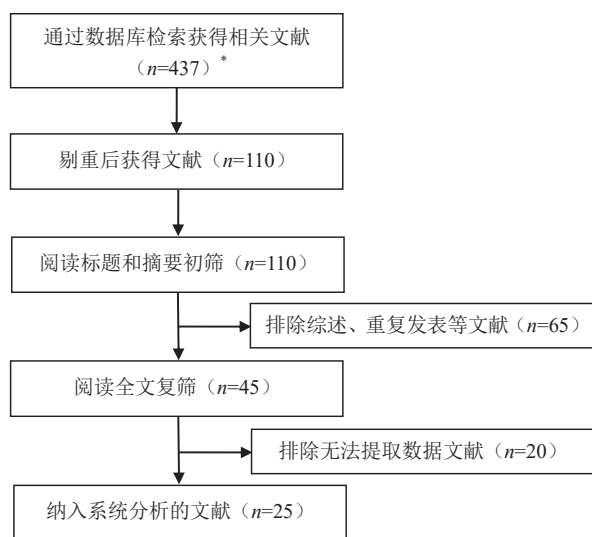


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：\*所检出的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=88)、Embase (n=71)、Elsevier (n=67)、CNKI (n=65)、VIP (n=70)、WanFang Data (n=76)

### 2.2 纳入研究的偏倚风险评价结果

JBI 关于病例报告的质量评价工具包括 8 个条目，从患者的病史、临床表现、诊断、治疗等方面评价案例报告的质量，每个条目均采用是、否、不清楚及不适用进行判定，依据该质量评价工具本文纳入的 30 例病例中 8 个条目均判定为“是”。

### 2.3 病例一般情况

30 例患者中，14 例（46.7%）来自中国，6 例（20.0%）来自美国，4 例（13.3%）来自法国，2 例（6.7%）来自比利时，西班牙、意大利、土耳其、墨西哥各 1 例（各 3.3%），其中男性患者 19 例（63.3%）、女性患者 11 例（36.7%），中位年龄 50 岁（9~87 岁，1 例男性患者未提供年龄）。按 WHO 年龄分段统计，占比最高的是青年，其次是老年、中年、儿童。见表 1。

### 2.4 感染类型、合并用药及药物剂量等情况

由表 2 可知，患者使用替加环素的感染性疾病包含肾移植术后预防供体感染（23.3%）、骨关节感染（23.3%）、皮肤软组织感染、肺部感染和腹腔感染等。引起感染的病原菌主要为多重耐药菌，包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、多重耐药鲍曼不动杆菌（MDR-AB）、产超广谱 β-内酰胺酶（ESBLs）的大肠埃希菌、产 ESBLs 的阴沟肠杆菌等。替加环素的给药剂量中，17 例患者给予负荷剂量 100 mg，24 例患者给予维持剂量 50 mg，q12h，2 例给予高维持剂量 100 mg，q12h。11 例患者合用药物中可能存在导致 AP 的药物<sup>[12]</sup>。见表 2。所有报道均指出，患者使用替加环素期间无 AP 高危因素（胆结石、酒精或高三酰甘油血症等）。

### 2.5 临床表现

由表 3 可知，30 例患者使用替加环素治疗时间的中位数为 9 d（范围 3~56 d），出现 ADR 症

表1 29例患者年龄与性别分布[n(%) ]

Table 1. Age and gender distribution of 29 patients [n(%)]

性别	年龄				总例数
	<18岁（儿童）	18~44岁（青年）	45~59岁（中年）	≥60岁（老年）	
男性	1	8	3	6	18 (62.1)
女性	0	2	4	5	11 (37.9)
合计	1 (3.4)	10 (34.5)	7 (24.1)	11 (37.9)	29 (100.0)

表2 患者基本信息及替加环素使用情况

Table 2. Information of patients and usage of tegacyclin

纳入研究	国家	性别	年龄 (岁)	感染类型	病原菌	替加环素 维持剂量 (mg/q12h)	合用药物
Gilson 2008 <sup>[7]</sup>	法国	男	35	慢性骨髓炎合并 窦道形成	产ESBLs的阴沟肠杆菌	50	亚胺培南、阿米卡星
Hung 2009 <sup>[12]</sup>	美国	女	69	复杂性皮肤软组织 感染	艰难梭菌、类白喉菌 属、表皮葡萄球菌	50	美罗培南、万古霉素、 克林霉素
Marshall 2009 <sup>[13]</sup>	美国	女	55	皮肤软组织感染	粪肠球菌、人葡萄球 菌、MDR-PA	未提及	二氢吗啡酮、泮托拉唑
Lipshitz 2009 <sup>[14]</sup>	美国	女	64	人工髋关节置换 术后感染	未提及	50	泮托拉唑、二氢吗啡酮、 左旋甲状腺素
Prot-Labarthe 2010 <sup>[15]</sup>	法国	男	9	败血症	产ESBLs的阴沟肠杆菌	50	多黏菌素E、阿米卡星、 利福平
Otero 2010 <sup>[16]</sup>	墨西哥	女	27	肺部感染	未提及	50	阿米卡星、奥司他韦
Marot 2012 <sup>[17]</sup>	比利时	男	64	脚趾关节感染	MRSA	50	未提及
Marot 2012 <sup>[17]</sup>	比利时	男	58	骨坏死合并感染	凝固酶阴性葡萄球菌	50	他克莫司、万古霉素、 哌拉西林他唑巴坦
Mascarello 2012 <sup>[18]</sup>	意大利	男	无	慢性骨髓炎	MRSA、MDR-PA、 MDR-AB	50	阿米卡星、丙泊酚
Mesa 2013 <sup>[19]</sup>	美国	男	50	感染性压疮、骨 髓炎	MDR-AB	50	奥美拉唑、辛伐他汀
Hemphill 2016 <sup>[20]</sup>	美国	男	22	肺囊性纤维化合 并感染	龟分枝杆菌	未提及	阿米卡星、克拉霉素
Davido 2016 <sup>[21]</sup>	法国	男	70	肾盂肾炎	产ESBLs的大肠埃希菌	50	未提及
Davido 2016 <sup>[21]</sup>	法国	女	50	股骨骨髓炎	产ESBLs的大肠埃希菌	50	亚胺培南、阿米卡星
杜春辉2017 <sup>[22]</sup>	中国	男	68	腹腔感染	产ESBLs的大肠埃希菌	50	哌拉西林他唑巴坦
高聪慧2017 <sup>[23]</sup>	中国	女	83	肺部感染	MDR-PA、MRSA、 MDR-AB	50	美罗培南、万古霉素
吴泽扬2017 <sup>[24]</sup>	中国	男	60	败血症	未提及	50	莫西沙星、依替米星
Bernas 2017 <sup>[25]</sup>	西班牙	女	68	败血症	未提及	50	左氧氟沙星
张金花 2017 <sup>[8]</sup>	中国	男	22	慢性支气管炎合 并感染	龟分枝杆菌	50	美罗培南、万古霉素
李远 2018 <sup>[26]</sup>	中国	女	51	肺部感染	MDR-AB、嗜麦芽窄食 单胞菌	100	伏立康唑、膦甲酸钠、 头孢哌酮钠舒巴坦
Lin 2018 <sup>[27]</sup>	中国	女	48	肾移植术后供体 感染	MDR-AB	50	他克莫司、吗替麦考酚酯
Akhter 2018 <sup>[28]</sup>	美国	男	61	免疫抑制治疗合 并感染	支原体、龟分枝杆 菌、非结核分枝杆菌	未提及	环孢素、氯苯吩嗪、 吗替麦考酚酯
李伟杰2019 <sup>[29]</sup>	中国	女	44	肾移植术后预防 供体感染	无	50	他克莫司、吗替麦考酚 酯、头孢曲松他唑巴坦
李伟杰2019 <sup>[29]</sup>	中国	男	50	肾移植术后预防 供体感染	无	50	他克莫司、吗替麦考酚 酯、头孢曲松他唑巴坦

续表2

纳入研究	国家	性别	年龄 (岁)	感染类型	病原菌	替加环素 维持剂量 (mg/q12h)	合用药物
李应辉2020 <sup>[30]</sup>	中国	男	63	足部软组织感染	产ESBLs的大肠埃希菌	100	头孢哌酮舒巴坦
Yazirli 2021 <sup>[31]</sup>	土耳其	男	35	肾移植术后肛周 蜂窝织炎、复杂性 腹腔感染	未提及	未提及	他克莫司、胺碘酮、对乙酰氨基酚、雷尼替丁
Wang 2021 <sup>[32]</sup>	中国	女	87	尿路感染	MDR-KP	50	依替米星
徐刚 2021 <sup>[33]</sup>	中国	男	42	肾移植术后预防 供体感染	无	50	环孢素、吗替麦考酚酯、 头孢哌酮钠舒巴坦
徐刚 2021 <sup>[33]</sup>	中国	男	23	肾移植术后预防 供体感染	无	50	他克莫司、吗替麦考酚酯
徐刚 2021 <sup>[33]</sup>	中国	男	28	肾移植术后预防 供体感染	无	50	他克莫司、吗替麦考酚酯、 头孢哌酮舒巴坦、卡泊芬净
刘东华2022 <sup>[34]</sup>	中国	男	25	肾移植术后预防 供体感染	MDR-AB	50	他克莫司、吗替麦考酚酯、 亚胺培南、卡泊芬净

注：ESBLs：超广谱β-内酰胺酶；MDR-PA：多重耐药铜绿假单胞菌；MRSA：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；MDR-AB：多重耐药鲍曼不动杆菌；MDR-KP：多重耐药肺炎克雷伯杆菌

表3 30例患者不良反应的临床表现

Table 3. Clinical information on the 30 included patients

文献	药物 使用时间 (d)	症状 发生时间 (d)	临床表现	淀粉酶 (U·L <sup>-1</sup> )	脂肪酶 (U·L <sup>-1</sup> )	症状 缓解时间 (d)	酶恢复 时间 (d)	CT表现	Balthazar CT分级*
Gilson 2008 <sup>[7]</sup>	15	13	恶心呕吐	无	1 000	2	43	胰腺水肿	A
Hung 2009 <sup>[12]</sup>	8	3	恶心呕吐，腹痛	926	749	3	5	无	无
Marshall 2009 <sup>[13]</sup>	14	3	恶心呕吐，发 热，纳差	180	156	2	7	无	无
Lipshitz 2009 <sup>[14]</sup>	14	14	恶心呕吐，腹痛	806	1 406	3	5	轻度炎性改 变，腹膜后少 量积液	B
Prot-Labarthe 2010 <sup>[15]</sup>	56	14	腹痛、反复呕吐	无	603	3	5	胰腺和胰周脂 肪炎症	E
Otero 2010 <sup>[16]</sup>	7	7	恶心呕吐，腹 痛，腹胀	255	424	3	12	胰腺肿大，胰 尾低密度影	D
Marot 2012 <sup>[17]</sup>	6	6	恶心，腹痛	750	936	4	18	水肿性胰腺炎	D
Marot 2012 <sup>[17]</sup>	8	7	恶心呕吐，纳差	552	1 660	5	4	AP	D
Mascarello 2012 <sup>[18]</sup>	12	12	恶心呕吐，腹痛	312	382	≤10	≤10	胰腺、胰周炎 症、40%胰腺 坏死	D
Mesa 2013 <sup>[19]</sup>	28	28	恶心，腹痛	715	616	4	无	胰腺弥漫性肿 大水肿，胰周 积液	D

续表3

文献	药物 使用时间 (d)	症状 发生时间 (d)	临床表现	淀粉酶 (U·L <sup>-1</sup> )	脂肪酶 (U·L <sup>-1</sup> )	症状 缓解时间 (d)	酶恢复 时间 (d)	CT表现	Balthazar CT分级*
Hemphill 2016 <sup>[20]</sup>	3	3	恶心, 腹痛	381	268	5	5	AP	D
Davido 2016 <sup>[21]</sup>	6	6	恶心呕吐, 腹痛, 纳差	无	2 460	2	2	水肿性浸润	D
Davido 2016 <sup>[21]</sup>	20	20	恶心, 腹痛	无	1 340	1	1	无	无
杜春辉 2017 <sup>[22]</sup>	7	2	未提及	713	4 089	无	16	无	无
高聪慧 2017 <sup>[23]</sup>	5	5	无法配合描述	247	无	无	3	无	无
吴泽扬 2017 <sup>[24]</sup>	10	10	腹胀、腹痛	432	879	2	5	腹腔积液, 十二指肠及胃 周积液	C
Bernas 2017 <sup>[25]</sup>	5	5	腹痛	406	1 094	死亡	无	无	无
张金花2017 <sup>[8]</sup>	14	10	恶心呕吐, 腹痛	401	732	6	6	胰腺炎表现	C
李远2018 <sup>[26]</sup>	5	4	呕吐, 上腹痛	213	无	5	5	胰腺局部肿 大, 胰周正常	B
Lin 2018 <sup>[27]</sup>	15	15	恶心呕吐, 发 热, 腹痛	424	156	7	无	AP	D
Akhter 2018 <sup>[28]</sup>	28	28	恶心呕吐, 腹痛	21 000	1 835	2	无	胰腺炎, 胰周 脂肪密度增加	D
李伟杰 2019 <sup>[29]</sup>	6	6	腹胀, 腹痛	823	1 532	2	5	AP	D
李伟杰 2019 <sup>[29]</sup>	5	5	腹痛	102	434.4	4	4	胰腺肿胀, 周 围渗出	D
李应辉2020 <sup>[30]</sup>	10	10	腹痛	301	无	死亡	无	胰头及体部边 缘见片絮状渗 出	D
Yazirli 2021 <sup>[31]</sup>	3	3	腹痛, 纳差	1 026	1 819	6	14	胰腺水肿, 胰 周积液	E
Wang 2021 <sup>[32]</sup>	6	6	呕吐, 腹痛腹胀	939	2 552.6	6	11	AP表现	C
徐刚2021 <sup>[33]</sup>	11	11	腹胀, 腹痛	526.1	487.2	8	6	胰周少量渗 出, 腹腔及盆 腔积液	D
徐刚2021 <sup>[33]</sup>	9	9	恶心呕吐, 腹痛 腹胀	1 250.8	无	3	6	胰腺肿胀, 胰 周渗出、积液	D
徐刚2021 <sup>[33]</sup>	11	11	恶心, 腹痛	977.4	无	3	3	无明显异常	A
刘东华2022 <sup>[34]</sup>	9	4	腹痛	1 188	699	2	5	急性水肿性胰 腺炎	D

注: \*Balthazar CT分级评分是根据胰腺形态、炎症、渗出、积液、坏死情况进行评估, 分为A~E级, 分别对应0~4分, 评分越高胰腺坏死程度越高<sup>[36]</sup>

状的中位时间为8 d(范围2~28 d),3例患者再次使用替加环素治疗3~28 d后导致AP复发。1例患者因处于持续镇静中无法配合描述症状,28例患者的主要临床症状包括恶心、呕吐(67.8%),腹痛腹胀(89.2%)。

## 2.6 检验指标与影像学检查结果

出现ADR后所有患者均检测了血清淀粉酶或血清脂肪酶,其中血清淀粉酶水平的中位数为 $539.05 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (范围 $102 \sim 21\,000 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ),血清脂肪酶水平的中位数为 $879 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (范围 $156 \sim 4\,089 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ );24例患者进行了腹部CT检查,主要表现为胰腺局限性或弥漫性肿大、胰周炎性改变17例(70.8%),AP 6例(25.0%),胰腺正常1例(4.2%)。

## 2.7 ADR的治疗措施与转归

所有患者均停用了替加环素,并给予流质饮食和临床观察,5例患者停药后给予了抑酸、抑酶、营养支持等治疗,2例患者死于原发病及其并发症,其余患者症状缓解的中位时间为3 d(范围1~10 d),血清淀粉酶或脂肪酶恢复的中位时间为5 d(范围1~43 d)。

## 2.8 ADR关联性评价

30例患者中19例在原文献中进行了ADR的关联性评价,其中12例采用Naranjo's评估量表<sup>[37]</sup>判定,结果为3例“肯定有关”(≥9分),9例“很可能有关”(5~8分);7例采用我国国家药品不良反应监测中心的关联性评价标准<sup>[10]</sup>判定,结果均为“很可能有关”;本文对其余11例患者采用国家药品不良反应监测中心的关联性评价标准<sup>[10]</sup>进行判定,结果均为“很可能有关”。

## 3 讨论

AP是一种在全球范围内常见的消化系统急症,发病率为(4.9~73.4)/10万<sup>[9]</sup>。近年来,其发病率呈上升趋势<sup>[38]</sup>。AP病因众多,在我国,胆结石是AP的主要病因,其次为高三酰甘油血症<sup>[39]</sup>及过度饮酒。其他病因包括药物、内镜逆行胰胆管造影术后、高钙血症、感染、遗传、自身免疫性疾病等<sup>[9]</sup>。药物引起的胰腺炎很少见(<5%)<sup>[40-42]</sup>,预后一般较好,死亡率低<sup>[43]</sup>,这与本研究结果一致。替加环素所致AP一般为轻度。目前,药物相关急性胰腺炎(DIAP)无特异性诊断指标,其判定标准与一般ADR相似,即通过排除其他诱因、

去激发或再激发来评估。

替加环素是一种新型四环素类抗菌药,其有效性与安全性相比四环素具有优势<sup>[44]</sup>,国内药品说明书推荐用于复杂性腹腔感染、复杂性皮肤软组织感染或社区获得性肺炎,标准剂量为首剂100 mg,维持剂量50 mg, q12h。对于严重感染、多重耐药或广泛耐药革兰阴性杆菌感染患者,建议替加环素给药方案的负荷剂量为200 mg,维持剂量为100 mg, q12h<sup>[45-46]</sup>,本文纳入的30例患者中,17例患者给予负荷剂量100 mg,24例患者给予维持剂量50 mg, q12h,2例给予维持剂量100 mg, q12h,给予负荷剂量或高维持剂量,替加环素致AP的诱导时间无明显差异。已有国外研究报道四环素<sup>[47]</sup>与米诺环素<sup>[48]</sup>导致AP的案例,但目前暂无国内相关病例报道。依据国外研究,四环素导致AP的诱导时间为4个月至2年,当患者存在肝功能不全时发生时间缩短至8~17 d。本文纳入的30例患者中无肝功能异常患者,出现症状的中位时间为8 d(范围2~28 d),提示替加环素与四环素相比,较早引起AP。30例患者主要为轻症AP,临床症状主要为恶心呕吐,腹部不适,实验室检查中,所有患者的血清淀粉酶或血清脂肪酶检测值高出上限,影像学特征主要为胰腺肿胀或胰周有渗出液。因此还需收集更多临床资料,分析给药方案与ADR的相关性,并评估替加环素相关AP的风险因素

对30例患者给予停药观察或对症治疗后,2例患者死于原发病及其并发症,28例患者临床症状与血清酶得到缓解。研究表明,患者所使用的其他药物(如辛伐他汀、奥美拉唑、丙泊酚、对乙酰氨基酚等)也可能导致DIAP<sup>[33]</sup>,但案例中患者AP发生后并未停用以上药物,且目前尚无报道表明替加环素与上述药物合用时会产生协同作用导致AP发生。关于替加环素或其他四环素类药物致AP的机制尚未明确,目前报道了3种不同的机制<sup>[6,49-50]</sup>,即产生毒性代谢产物;胆汁中药物蓄积;导致高三酰甘油血症。

本研究所纳入文献均来源于公开发表的病例报道,因数据局限性无法进行风险因素分析评估替加环素导致AP的发生率。本文分析评估了30例文献病例的临床信息,提示临床医生应警惕替加环素引起的AP,尤其是存在胰腺炎高危因素的患者,若在使用替加环素期间出现恶心呕吐、

腹胀腹痛等症状, 或血清淀粉酶、脂肪酶水平上升, 应积极行腹部 CT 检查, 排查是否引起 AP, 提高替加环素临床使用的安全性, 从而更好地服务患者。

## 参考文献

- Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(Suppl 5): S303-S314. DOI: 10.1086/431672.
- 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌学与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(36): 2850-2860. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210219-00438.
- 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4): 377-387. [Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance: results of 2020[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2021, 21(4): 377-387.] DOI: 10.16718/j.1009-7708.2021.04.001.
- 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. [Wang Y, Qiao Y, Yang ZF, et al. Literature analysis of adverse reaction induced by tigecycline[J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2022, 19(2): 109-112.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.02.012.
- Chi W, Lee HJ, Chong YP. Comparison of prospective and retrospective methods of a tigecycline post-marketing surveillance study in the safety outcomes of patients with complicated skin structure infection, complicated intraabdominal infection and community-acquired pneumonia[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 411-420. DOI: 10.1007/s40121-021-00398-7.
- Mcgovern PC, Michele W, Korth-Bradley JM, et al. Pancreatitis in tigecycline phase 3 and 4 clinical studies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(3): 773-778. DOI: 10.1093/jac/dkt427.
- Gilson M, Moachon L, Jeanne L, et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature[J]. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40(8): 681-683. DOI: 10.1080/00365540801938949.
- 张金花. 1 例囊性纤维化患者应用替加环素诱发急性胰腺炎 [J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(1): 75-76. [Zhang JH. Tigecycline induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017, 25(1): 75-76.] DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2017.01.022.
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(7): 730-739. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210622-00297.
- 原国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2012.
- Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 7. DOI: 10.1186/s40779-020-00238-8.
- Hung WY, Kogelman L, Volpe G, et al. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(5): 486-489. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.05.004.
- Marshall SR. Tigecycline-induced pancreatitis[J]. *Hosp Pharm*, 2009, 44(3): 239-241. DOI: 10.1310/hpj4403-239.
- Lipshitz J, Kruh J, Cheung P, et al. Tigecycline-induced pancreatitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(1): 93. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318164939e.
- Prot-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M, et al. Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(9): 890-891. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181e83a85.
- Otero RS, López DE, Ponce AP, et al. Pancreatitis probably induced by tigecycline: a report of a case[J]. *Medicina Interna de Mexico*, 2010, 26(3): 273-275.
- Marot JC, Jonckheere S, Munyentwali H, et al. Tigecycline-induced acute pancreatitis: about two cases and review of the literature[J]. *Acta Clin Belg*, 2012, 67(3): 229-232. DOI: 10.2143/ACB.67.3.2062663.
- Mascarello M, Papa G, Arnez ZM, et al. Acute necrotizing pancreatitis related to tigecycline[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(5): 1296-1297. DOI: 10.1093/jac/dkr597.
- Mesa C, Dajoyag-Mejia MA, Issac R, et al. Tigecycline-



- induced acute pancreatitis with rechallenge: a case report[J]. *J Pharm Technol*, 2013, 29(1): 3–8. DOI: 10.1177/875512251302900102.
- 20 Hemphill MT, Jones KR. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient: a case report and literature review[J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(1): e9–e11. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.07.008.
- 21 Davido B, Shourick J, Makhoulfi S, et al. True incidence of tigecycline-induced pancreatitis: how many cases are we missing?[J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2016, 71(10): 2994–2995. DOI: 10.1093/jac/dkw255.
- 22 杜春辉, 赵艳玲, 赵庆国. 注射用替加环素致罕见急性胰腺炎 1 例 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(10): 1311–1312. [Du CH, Zhao YL, Zhao QG. A case of rare acute pancreatitis caused by tegacyclin[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2017, 17(10): 1311–1312.] DOI: 10.14009/j.issn.1672–2124.2017.10.005.
- 23 高聪慧, 王天轶. 替加环素导致淀粉酶升高一例 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16(2): 175–177. [Gao CH, Wang TY. A case of increased amylase caused by tegacyclin[J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 16(2): 175–177.] DOI: 10.7507/1671–6205.201610002.
- 24 吴泽扬, 周晓明, 谷秀, 等. 替加环素致急性胰腺炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(2): 132–133. [Wu ZM, Zhou XM, Gu X, et al. Acute pancreatitis induced by tigecycline[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2017, 19(2): 132–133.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008–5734.2017.02.012.
- 25 Bernas Albeniz A, Aveiga Valencia DA, Etxeberria Zabala L, et al. Acute pancreatitis in ICU secondary to treatment with tigecycline[J]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2017, 64(1): 46–49. DOI: 10.1016/j.redar.2016.05.009.
- 26 李远. 替加环素致急性胰腺炎 1 例 [J]. *医药导报*, 2018, 37(2): 263–264. [Li Y. A case of acute pancreatitis caused by tegacyclin[J]. *Herald of Medicine*, 2018, 37(2): 263–264.] DOI: 10.3870/j.issn.1004–0781.2018.02.031.
- 27 Lin J, Wang R, Chen J. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a renal transplant patient: a case report and literature review[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 201. DOI: 10.1186/s12879–018–3103–z.
- 28 Akhter S, Krishnan P, Kaul P. Tigecycline-associated acute pancreatitis[J]. *Am J Ther*, 2018, 25(6): e749–e750. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000763.
- 29 李伟杰, 丁玉峰. 肾移植术后给予替加环素致急性胰腺炎 2 例 [J]. *医药导报*, 2019, 38(10): 1367–1369. [Li WJ, Ding YF. Two cases of acute pancreatitis caused by tegacyclin after renal transplantation[J]. *Herald of Medicine*, 2019, 38(10): 1367–1369.] DOI: 10.3870/j.issn.1004–0781.2019.10.029.
- 30 李应辉, 陆士奇. 替加环素引起重症急性胰腺炎 1 例并文献复习 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2020, 25(6): 664–666. [Li YH, Lu SQ. One case of severe acute pancreatitis caused by tegacyclin and literature review[J]. *Lingnan Journal of Emergency Medicine*, 2020, 25(6): 664–666.] DOI: 10.3969/j.issn.1671–301X.2020.06.043.
- 31 Yazirli B, Kara E, Inkaya AC, et al. A case report of tigecycline induced acute pancreatitis in a renal transplant patient and review of the literature: should we avoid tigecycline in patients on calcineurin inhibitors?[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13593. DOI: 10.1111/tid.13593.
- 32 Wang PF, Zou H, Zhu JH, et al. Acute pancreatitis caused by tigecycline: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51): e28245. DOI: 10.1097/MD.00000000000028245.
- 33 徐刚, 徐萍, 周艳钢, 等. 替加环素致肾移植术后急性胰腺炎 3 例分析 [J]. *中南药学*, 2021, 19(6): 1265–1268. [Xu G, Xu P, Zhou YG, et al. Tigecycline-induced acute pancreatitis in renal transplant patients: a report of 3 cases[J]. *Central South Pharmacy*, 2021, 19(6): 1265–1268.] DOI: 10.7539/j.issn.1672–2981.2021.06.044.
- 34 刘东华, 邢晓敏, 杨雪, 等. 替加环素致肾移植术后患者急性胰腺炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(3): 155–157. [Liu DH, Xing XM, Yang X, et al. Acute pancreatitis induced by tigecycline in a patient after renal transplantation[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2022, 24(3): 155–157.] DOI: 10.3760/cma.j.enl.14015–20210513–00551.
- 35 Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(6): 648–661. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.11.023.
- 36 Taydas O, Unal E, Karaosmanoglu AD, et al. Accuracy of early CT findings for predicting disease course in patients with acute pancreatitis[J]. *Jpn J Radiol*, 2018, 36(2): 151–158. DOI: 10.1007/s11604–017–0709–9.

- 37 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 38 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726–734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
- 39 Zheng Y, Zhou Z, Li H, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years[J]. *Pancreas*, 2015, 44(3): 409–414. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000273.
- 40 Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention[J]. *Drug Saf*, 2008, 31(10): 823–837. DOI: 10.2165/00002018-200831100-00002.
- 41 Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, et al. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(12): 2183–2188. DOI: 10.1038/ajg.2011.303.
- 42 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1972–1981. DOI: 10.1056/NEJMra1505202.
- 43 Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-induced acute pancreatitis in adults—an update[J]. *Pancreas*, 2019, 48(10): 1263–1273. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001428.
- 44 Listed N. Tigecycline (tygacil)[J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2005, 47(1217): 73–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151368/>.
- 45 Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem–cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1756–1762. DOI: 10.1128/AAC.01232-12.
- 46 Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline—pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(3): 257–267. DOI: 10.1080/14787210.2017.1268529.
- 47 Nicolau DP, Mengedoht DE, Kline JJ. Tetracycline-induced pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*. 1991, 86(11): 1669–1671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1951248/>.
- 48 Gabriel JG, Bhogal S, Kapila A. Minocycline-associated pancreatitis[J]. *Am J Ther*, 2018, 25(5): e556–e557. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000635.
- 49 Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1981, 81(6): 1134–1136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6456964/>.
- 50 Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis[J]. *Hosp Pract (Off Ed)*, 1985, 20(5): 95–102. DOI: 10.1080/21548331.1985.11703057.

收稿日期: 2022年09月30日 修回日期: 2023年04月02日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕