

替加环素致凝血功能异常的临床回顾分析



李巧¹, 倪敏², 颜玉颖¹, 蒋凌晨³, 沈甫明^{1,2}

1. 南京医科大学药学院 (南京 211166)
2. 上海市第十人民医院药学部 (上海 200072)
3. 中国药科大学基础医学与临床药学院 (南京 211198)

【摘要】目的 探讨替加环素对凝血功能的影响, 为临床合理使用替加环素提供参考。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集上海市第十人民医院 2019 年 6 月至 2023 年 12 月使用替加环素的患者病历资料, 对患者的基本信息、使用替加环素前后的凝血功能指标和血栓弹力图参数等数据进行统计分析。**结果** 41 例患者在使用替加环素后活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间较用药前均显著延长, 纤维蛋白原水平明显下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。用药后血栓弹力图的凝血因子激活时间、血凝块形成速率参数、最大切角、弹力图最大振幅以及凝血综合指数等参数与用药前相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 对于使用替加环素后疑似出现凝血异常的患者, 临床上应将常规凝血功能指标和血栓弹力图相结合对患者的凝血全貌进行综合评估。

【关键词】 替加环素; 凝血异常; 凝血功能指标; 血栓弹力图

Clinical retrospective analysis of coagulation abnormalities caused by tigecycline

LI Qiao¹, NI Min², YAN Yuying¹, JIANG Lingchen³, SHEN Fuming^{1,2}

1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
2. Department of Pharmacy, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China
3. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Corresponding author: SHEN Fuming, Email: fumingshen@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of tigecycline on coagulation function and to provide a reference for the clinical rational use of tigecycline. **Methods** The data of patients treated with tigecycline in Shanghai Tenth People's Hospital between June 2019 and December 2023 by retrospective analysis. Statistical analysis was performed by collecting data on patients' basic information, routine coagulation parameters and thromboelastogram (TEG) parameters before and after the use of tigecycline. **Results** Activated partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time were prolonged and fibrinogen levels were decreased with the use of tigecycline in 41 patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in levels of coagulation factor activation time, clot

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407052

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (编号: 82003638)

通信作者: 沈甫明, 教授, 主任药师, 博士研究生导师, Email: fumingshen@126.com

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

formation rate parameter, maximum angle of tangency, maximum amplitude of elastography and coagulation index after treatment with tigecycline($P>0.05$). **Conclusion** For patients with suspected coagulation abnormalities after tigecycline administration, a comprehensive assessment of coagulation should be made by combining routine coagulation indexes with TEG.

【Keywords】 Tigecycline; Coagulation abnormalities; Coagulation indexes; Thromboelastogram

近年来,微生物耐药问题日益严峻,多重耐药菌(multiple drug resistant organism, MDRO)检出率不断升高,给临床治疗带来了极大的挑战。替加环素是在米诺环素的C9位增加了N-叔丁基甘氨酸氨基,从而克服由细菌主动外排及核糖体保护介导的耐药性^[1],体外实验^[2]也显示替加环素对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)、碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)、超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌等MDRO表现出较好抗菌活性,使其成为治疗MDRO所致难治性感染中的重要一环。

替加环素最常见不良反应为腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应,部分病例报告显示替加环素可能引起凝血功能障碍^[3-4],主要表现为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)延长,纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)水平下降。虽然及时停药或对症治疗后大多能予以纠正,但停药或减量可能会延误抗感染治疗^[5]。另一方面,重症患者因长期制动,抗凝治疗为其基础治疗方案之一,当凝血功能出现障碍时,抗凝治疗如何调整同样关系到患者的愈后。因此研究替加环素对患者凝血功能的影响至关重要。

临床常用的凝血功能检测项目包括APTT、PT、TT、Fib,使用血浆标本进行检测,只能反映血浆中凝血因子参与的凝血阶段,不能反映整体凝血情况,也未考虑到血小板在凝血过程中的作用。血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)是一种动态分析血栓形成和纤维蛋白溶解全过程的曲线图,可反映促凝和抗凝因子的最终平衡状态,能较全面地反映患者体内的凝血功能状态^[6-7],进而对患者的凝血功能进行整体评估。本研究以上海市第十人民医院(以下简称“我院”)使用替加环素的患者为研究对象,结合常规凝血功能指标与TEG参数,

探讨替加环素对患者凝血功能的影响,以为临床决策及替加环素的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统收集我院2019年6月至2023年12月入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)使用替加环素的患者资料进行回顾性分析。病例纳入标准:①住院期间使用替加环素超过3d的患者;②使用替加环素前接受凝血功能项目与TEG检测,结果提示APTT值在18.9~38.9s之间;③使用替加环素期间随访凝血功能及TEG,且APTT >38.9 s;④依据国家药品监督管理局颁布的《个例药品不良反应收集和报告指导原则》^[8],对怀疑使用替加环素引起APTT >38.9 s进行因果关系评估,关联性评价结果为肯定有关、很可能有关和可能有关。排除标准:①年龄未满18岁;②患者凝血功能、肝肾功能数据有缺失;③合并肝炎、肝硬化、血友病、血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮等基础疾病。本研究经上海市第十人民医院伦理委员会审查批准(批件号:SHSY-IEC-5.0/23K119/P01),并豁免患者知情同意。

1.2 资料收集

收集患者的住院号、性别、年龄、疗程、用法用量、联合用药等一般资料,以及肝肾功能指标:血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST);用药前后的凝血功能指标:APTT、PT、TT、Fib;用药前后的TEG参数:凝血因子激活时间(R)、血凝块形成速率参数(K)、最大切角(Angle)、弹力图最大振幅(MA)以及凝血综合指数(coagulation index, CI)等临床资料。

1.3 各检验值参考范围

我院设立的常规凝血功能指标检验值参考范围: APTT 为 (28.9 ± 10.0) s, PT 为 (11.3 ± 3.0) s, TT 为 (16.9 ± 3.0) s, Fib 为 2.0~4.0 g · L⁻¹; TEG 参数值参考范围: R 为 4.0~9.0 min, K 为 1.0~3.0 min, Angle 为 53~75°, MA 为 50~70 mm, CI 为 -3~3。对患者使用替加环素前后各项检测指标进行比较。

1.4 统计学分析

使用 Microsoft Excel 软件收集并录入数据, 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验, 服从正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用配对 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示。使用 GraphPad Prism 8.0 软件绘制图形。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

共纳入 41 例患者, 年龄 24~89 岁, 替加环素用法用量: 100 mg+50 mg, q12h; 50 mg, q12h; 200 mg+100 mg, q12h; 100 mg, q12h; 主要用于治疗肺部、皮肤软组织、腹腔感染; 患者的年龄、性别及其他基线资料见表 1。

2.2 用药前后肝肾功能情况

用药后患者 SCr 水平较用药前显著下降 ($P < 0.05$), IBIL 显著上升 ($P < 0.05$); 用药后 BUN、ALT、AST 水平较用药前无显著改变 ($P > 0.05$)。见表 2 与图 1。

2.3 患者用药前后常规凝血功能指标对比

用药后患者的 APTT、PT、TT 值均较用药前显著延长, Fib 水平较用药前明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。41 例患者中, 25 例 (60.98%) 使用替加环素后 PT > 14.3 s, 16 例

表1 患者一般资料[n (%), n=41]

Table 1. General information of the patients [n (%), n=41]

| 临床特征 | 结果 |
|---------------------|------------|
| 年龄 (岁) | |
| <65 | 16 (39.02) |
| ≥65 | 25 (61.98) |
| 性别 | |
| 男 | 28 (68.29) |
| 女 | 13 (31.71) |
| 疗程 (d) | |
| 3~7 | 12 (29.27) |
| >7 | 29 (70.73) |
| 用法用量 | |
| 100 mg+50 mg q12 h | 20 (48.78) |
| 50 mg q12 h | 9 (21.95) |
| 200 mg+100 mg q12 h | 5 (12.20) |
| 100 mg q12 h | 7 (17.07) |
| 感染部位 | |
| 肺部 | 20 (48.78) |
| 皮肤软组织 | 10 (24.39) |
| 腹腔 | 11 (26.83) |
| 抗菌药物联合使用 | |
| TGC+MEM | 14 (34.15) |
| TGC+VA | 5 (12.19) |
| TGC+CSL | 6 (14.63) |
| TGC+PB | 3 (7.32) |
| TGC+TZP | 5 (12.19) |
| TGC+CZA-AVI | 4 (9.76) |
| 其他 | 4 (9.76) |

注: MEM. 美罗培南; VA. 万古霉素; CSL. 头孢哌酮舒巴坦钠; PB. 硫酸多粘菌素B; TZP. 哌拉西林钠他唑巴坦钠; CZA-AVI. 头孢他啶阿维巴坦。

(39.02%) 用药后 Fib < 2 g · L⁻¹, 10 例 (24.39%) 用药后 TT > 19.9 s。患者用药前后常规凝血功能指标比较见表 3 与图 2。

表2 患者用药前后肝肾功能指标的对比[M (P₂₅, P₇₅)]

Table 2. Comparison in indexes of liver and kidney function before and after treatment [M (P₂₅, P₇₅)]

| 观察指标 | 用药前 | 用药后 | Z | P |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|--------|-------|
| SCr (μmol · L ⁻¹) | 57.10 (38.50, 87.85) | 44.50 (34.45, 72.75) | -2.929 | 0.003 |
| BUN (mmol · L ⁻¹) | 8.90 (6.33, 11.36) | 9.70 (6.71, 14.32) | -1.594 | 0.111 |
| IBIL (μmol · L ⁻¹) | 9.50 (7.10, 14.40) | 13.25 (8.30, 16.95) | -2.650 | 0.008 |
| ALT (U · L ⁻¹) | 33.30 (23.15, 80.65) | 33.40 (20.85, 53.65) | -1.004 | 0.315 |
| AST (U · L ⁻¹) | 42.90 (34.90, 86.00) | 41.70 (26.50, 58.80) | -1.380 | 0.168 |

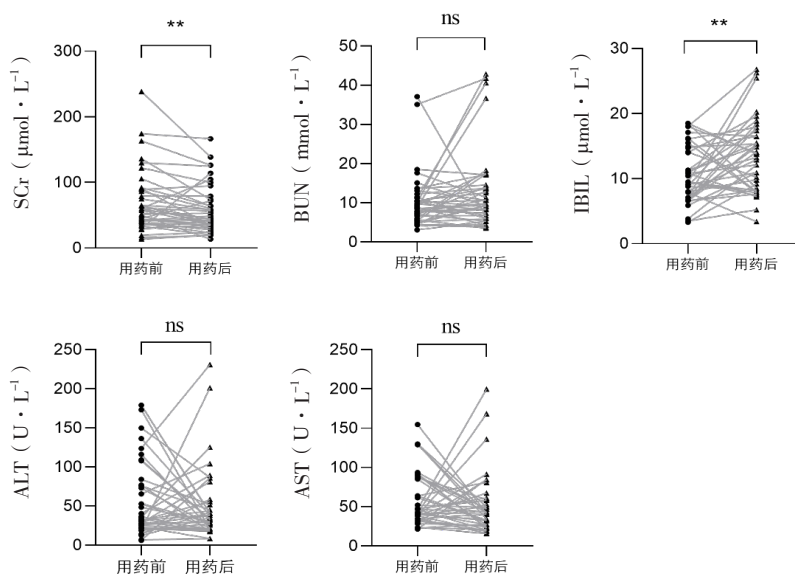


图1 患者用药前后肝肾功能指标变化情况

Figure 1. Changes in indexes of liver and kidney function before and after treatment

注: SCr. 血肌酐; BUN. 尿素氮; IBIL. 间接胆红素; ALT. 丙氨酸转氨酶; AST. 天冬氨酸转氨酶; 与用药前比较, ^{ns} $P>0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

表3 患者用药前后凝血功能指标对比[$M(P_{25}, P_{75})$]Table 3. Comparison of coagulation indexes before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

| 观察指标 | 用药前 | 用药后 | Z | P |
|--------------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|
| APTT (s) | 29.50 (27.10, 32.90) | 43.60 (39.70, 49.80) | -5.579 | <0.001 |
| PT (s) | 13.20 (12.40, 14.60) | 14.80 (13.85, 16.20) | -4.917 | <0.001 |
| Fib ($g \cdot L^{-1}$) | 4.46 (3.10, 5.21) | 2.35 (1.76, 2.99) | -5.390 | <0.001 |
| TT (s) | 16.10 (15.70, 16.95) | 18.20 (17.00, 19.80) | -4.996 | <0.001 |

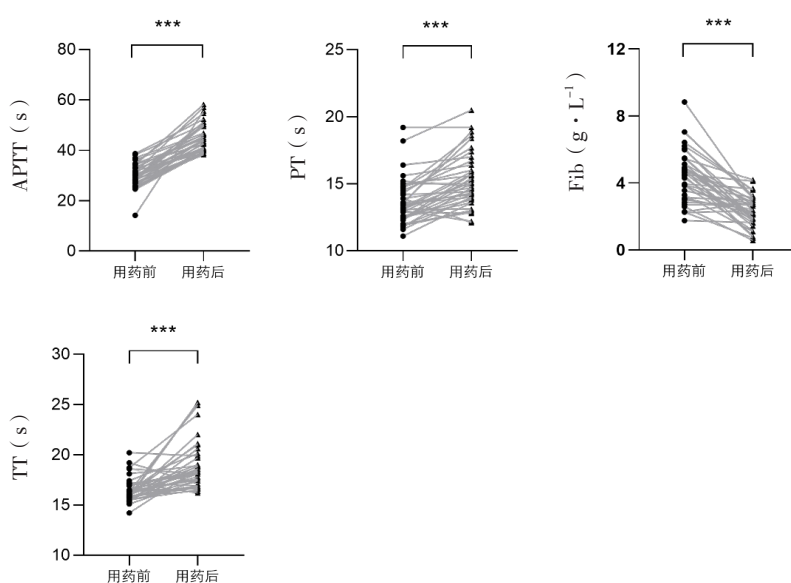


图2 用药前后凝血功能指标变化情况

Figure 2. Changes of coagulation indexes before and after treatment

注: APTT. 活化部分凝血活酶时间; PT. 凝血酶原时间; TT. 凝血酶时间; Fib. 纤维蛋白原; 与用药前比较, ^{***} $P<0.001$ 。

2.4 患者用药前后TEG参数对比

患者用药前后, TEG 各项参数如 R、K、Angle 角、MA 和 CI 均无明显改变 ($P > 0.05$)。41 例患者中, 13 例 (31.71%) 用药后 $R < 4 \text{ min}$,

11 例 (26.83%) $K < 10 \text{ min}$, 16 例 (39.02%) $\text{Angle} > 75^\circ$, 18 例 (43.90%) $\text{MA} > 70 \text{ mm}$, 19 例 (46.34%) $\text{CI} > 3$ 。患者用药前后 TEG 参数比较见表 4 与图 3。

表4 患者用药前后TEG参数对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of TEG parameters before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | 用药前 | 用药后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-----------|---------------|---------------|----------|----------|
| R (min) | 4.45 ± 1.07 | 4.72 ± 1.44 | -1.222 | 0.229 |
| K (min) | 1.23 ± 0.47 | 1.33 ± 0.51 | -1.189 | 0.241 |
| Angle (°) | 74.73 ± 5.90 | 73.40 ± 5.01 | 0.359 | 0.722 |
| MA (mm) | 71.93 ± 11.67 | 69.17 ± 11.69 | 1.616 | 0.114 |
| CI | 3.39 ± 2.27 | 2.79 ± 2.34 | 1.597 | 0.118 |

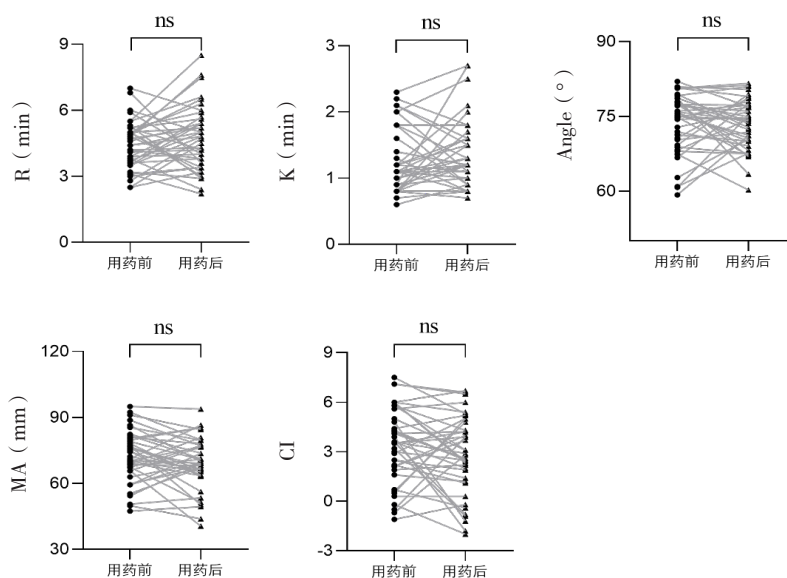


图3 用药前后TEG参数变化情况

Figure 3. Changes of TEG parameters before and after treatment

注: R. 凝血因子激活时间; K. 血凝块形成速率; Angle. 最大切角; MA. 弹力图最大振幅; CI. 凝血综合指数; 与用药前比较, $^{*}P > 0.05$ 。

3 讨论

替加环素作为 MDRO 治疗的重要一环, 它的合理使用影响着重症感染患者的病情发展及预后^[9]。替加环素的临床耐受性良好, 不良反应主要有腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应^[10], 本研究, 所有患者均无明显胃肠道的不良反应, 用药前 4 例患者 SCr 高于正常值, 但用药后 SCr 均有不同程度下降, 可能与患者病情好转相关; 用药后有 16 例患者 SCr 低于正常值下限, 可能由于重症患者因营养不良、制动和机械通气等原因导致肌肉萎缩, 进而引起 SCr 水平下降^[11]。此外, 7 例患者用药后 IBIL 超过正常值上限, 提示替加环素可

能引起胆汁淤积, 与文献报道相一致^[12]。多项研究^[3-4]报道了替加环素可能引起凝血功能障碍, 主要表现为 APTT 、 PT 、 TT 、 Fib 等指标异常, 通常在停用或减少替加环素用量后可得到改善。然而停用或减少替加环素的使用可能导致患者抗感染治疗失败, 延误患者病情。另一方面, 患者因长期制动, 血栓的预防尤为重要, 当患者常规凝血指标参数发生异常时, 血栓的预防与出血倾向之间的平衡存在矛盾, 给临床治疗带来困扰。因此研究替加环素对患者凝血功能的影响具有十分重要的意义。

既往研究^[13-14]表明, 使用替加环素可使患者凝血功能出现异常, 表现为常规凝血功能血指标发

生改变,即 APTT、PT、TT 延长, Fib 水平下降。APTT 与 PT 分别反映了内源性凝血途径和外源性凝血途径的功能, APTT 和 PT 数值的升高提示患者内源性与外源性凝血途径均受到了影响, 血液不易凝固^[15-16]。Fib 是一种在肝脏中合成的具有凝血和止血功能的糖蛋白, 作为纤维蛋白的前体, Fib 在凝血过程中起到关键性的作用; TT 反映的是纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间, Fib 水平的下降与 TT 的延长代表了纤维蛋白形成受阻, 患者易处于低凝状态^[17]。本研究结果也显示, 用药后 APTT、PT 和 TT 较用药前有所延长, Fib 值则明显下降 ($P < 0.05$), 提示患者凝血功能可能存在异常。但上述指标是采用血浆标本进行检测, 只能反映血浆中凝血因子参与的凝血阶段, 不能反映整体的凝血情况, 也未考虑到血小板在凝血过程中的作用。因此, 对于这类患者需要进一步全面评估凝血功能, 为替加环素使用和血栓预防方案的调整提供更直接的依据。

何嘉豪等^[18]研究表明, 常规凝血功能指标与 TEG 检测结果虽然存在一定的相关性, 但两者对凝血异常判定的一致性较弱, 甚至可能相反。TEG 技术从 20 世纪 80 年代开始在临床推广, 现已广泛应用于凝血功能监测和抗凝效果评价^[19], 但使用替加环素出现常规凝血功能指标改变后, 应用 TEG 进行凝血功能再评估, 尚未有相关文献报道。

TEG 的主要参数有 R、K、Angle 角、MA、CI 等, 可以实时监测血液从开始凝固到血小板和纤维蛋白相互交织聚集形成稳固的血凝块, 直至最后血凝块纤溶的整个动态过程, 能够相对准确获得凝血概况^[20]。本研究使用 TEG 对替加环素使用前后患者的凝血功能进行评估, 发现 TGE 各个参数在用药前后及凝血综合状态的 CI 值均无差异性, 提示患者在用药前后整体凝血功能可能并未发生改变。这意味着虽然患者使用替加环素后常规凝血功能指标发生异常, 但患者的整体凝血状况可能是正常的。

目前, 关于替加环素引起凝血功能指标改变的机制尚未明确。有研究表明因替加环素的结构与四环素类抗菌药物相似而易发生胃肠道类不良反应, 即通过破坏肠道菌群的正常生长与代谢使维生素 K 的合成受到抑制, 而维生素 K 的合成又影响着凝血酶原前体蛋白转化为凝血酶原从而造

成 APTT、PT 及 Fib 等指标的异常^[21]。本研究中 TEG 的各个参数在用药前后差异均无差异性, 提示用药前后患者的整体凝血功能并未发生改变。Kujovich 等^[22]发现当机体出现凝血物质合成能力不足时, 内皮细胞等释放的促凝物质代偿性增加, 这种变化导致出凝血系统暂时性地达到一种新的动态平衡, 即“再平衡”状态。另有文献^[23]报道严重肝功能障碍患者的 APTT、PT 有所延长, 血小板计数低下, 提示机体出现了低凝状态, 但不能等同于具有出血风险, 反而可能会伴随着高凝状态和血栓形成的风险, 这可能与凝血“再平衡”相关。基于上述观点推测, 使用替加环素后, 虽然患者促凝物质合成不足, 表现为 APTT、PT 延长和 Fib 的下降, 而机体可代偿性的释放其他促凝因子使凝血达到“再平衡”, 从而导致凝血综合状态未发生改变。

本研究存在以下局限性: ①由于本研究并未纳入使用替加环素后未发生 APTT 延长但其他凝血功能指标 (PT、TT、Fib) 异常的患者, 对于这部分患者的 TEG 凝血状态评估仍需进一步探究; ②本研究的病例数量有限, 仍需扩大样本量进行更深入的研究。

综上所述, 准确了解使用替加环素后患者的凝血状态, 对替加环素的使用和抗凝方案的调整具有重要意义。对于使用替加环素的患者, 建议常规检测凝血功能指标, 如出现异常, 可使用 TEG 进一步综合评估患者的凝血状态, 为临床医师治疗方案的制定提供参考。

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.
- 2 Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, et al. Efficacy and *in vitro* activity of novel antibiotics for infections with carbapenem-resistant gram-negative pathogens[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 884365. DOI: 10.3389/fcimb.2022.884365.
- 3 Guo M, Liang J, Li D, et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline: a real-world study from FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J].

- Thromb J, 2022, 20(1): 12. DOI: [10.1186/s12959-022-00369-z](https://doi.org/10.1186/s12959-022-00369-z).
- 4 Campany-Herrero D, Larrosa-Garcia 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).
 - 5 伏安, 郭代红, 高奥, 等. 1 177 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. [Fu A, Guo DH, Gao A, et al. Analysis and signal mining in 1 177 reports of adverse drug reactions related to antibacterial-induced coagulopathy[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2023, 43(1): 75-81.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.01.12](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.01.12).
 - 6 李丽宏. 血栓弹力图与凝血四项评价患者凝血功能的对比分析[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(5): 45. [Li LH. Comparative analysis of thromboelastography and coagulation tetralogy in evaluating patients' coagulation function[J]. *Guide of China Medicine*, 2020, 18(5): 45.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2020.05.039](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2020.05.039).
 - 7 缪颖波, 赵强, 宋颖, 等. 血栓弹力图性能规范研究[J]. *检验医学*, 2022, 37(7): 680-683. [Miao YB, Zhao Q, Song Y, et al. Research on performance specification of thromboelastogram[J]. *Laboratory Medicine*, 2022, 37(7): 680-683.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-8640.2022.07.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2022.07.016).
 - 8 国家药品监督管理局. 个例药品不良反应收集和报告指导原则[S/OL]. (2018-12-19) [2020-09-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181221172901438.html>.
 - 9 王莉, 李波, 王泉, 等. 分析急性重症创伤患者凝血功能障碍与病情严重程度及预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(6): 826-828. [Wang L, Li B, Wang X, et al. The relationship between coagulation dysfunction and severity and prognosis of acute severe trauma patients[J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2020, 29(6): 826-828.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.017](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.017).
 - 10 王小华, 刘红, 汪燕燕, 等. 某院 64 例替加环素临床应用回顾性分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(7): 461-466. [Wang XH, Liu H, Wang YY, et al. Retrospective analysis of clinical application of tigecycline in 64 hospitalized patients[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2021, 30(7): 461-466.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.07.007](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.07.007).
 - 11 De Rosa S, Greco M, Rauseo M, et al. The good, the bad, and the serum creatinine: exploring the effect of muscle mass and nutrition[J]. *Blood Purif*, 2023, 52(9-10): 775-785. DOI: [10.1159/000533173](https://doi.org/10.1159/000533173).
 - 12 Yu Z, Zhao Y, Jin J, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120: 59-64. DOI: [10.1016/j.ijid.2022.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.024).
 - 13 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. Four cases of coagulation abnormality caused by tigecycline injection[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2020, 40(2): 239-240.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.02.22](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.02.22).
 - 14 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).
 - 15 Wang D, Lin C, Gu C, et al. Tigecycline-associated coagulopathy: a single center retrospective analysis[J]. *Pharmacology*, 2022, 107(9-10): 524-536. DOI: [10.1159/000525380](https://doi.org/10.1159/000525380).
 - 16 陈晓文, 高杏. 73 例替加环素对重症感染患者凝血功能影响的分析[J]. *中国处方药*, 2022, 20(10): 92-93. [Chen XW, Gao X. Analysis of the effect of tigecycline on coagulation function in 73 patients with severe infection[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2022, 20(10): 92-93.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2022.10.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2022.10.033).
 - 17 Zhang Q, Zhou S, Zhou J. Tigecycline treatment causes 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).
 - 18 何嘉豪, 江倩, 刘春丽. 血栓弹力图与传统凝血功能检测的相关性与一致性分析[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(5): 606-610. [He JH, Jiang Q, Liu CL. Correlation and clinical value of thromboelastography and conventional coagulation tests[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(5): 606-610.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2022.05.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2022.05.016).
 - 19 Whitton TP, Healy WJ. Review of thromboelastography (TEG): medical and surgical applications[J]. *Ther Adv Pulm Crit Care Med*, 2023, 18: 29768675231208426. DOI: [10.1177/29768675231208426](https://doi.org/10.1177/29768675231208426).
 - 20 Karon BS. Why is everyone so excited about

- thromboelastography (TEG)?[J]. Clin Chim Acta, 2014, 436: 143–148. DOI: [10.1016/j.cca.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.05.013).
- 21 张明, 王瑾, 王睿, 等. 替加环素致凝血功能障碍文献分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 285–288. [Zhang M, Wang J, Wang R, et al. Literature analysis of tigecycline-induced blood coagulation dysfunction[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2021, 30(3): 285–288.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2021.03.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2021.03.016).
- 22 Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015: 243–249. DOI: [10.1182/asheducation-2015.1.243](https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.243).
- 23 李鑫, 张芳晓, 章志丹. 严重肝功能障碍的出凝血问题 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(6): 486–489. [Li X, Zhang FX, Zhang ZD. Coagulation and bleeding problems in severe liver dysfunction[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(6): 486–489.] DOI: [10.19538/j.nk2021060107](https://doi.org/10.19538/j.nk2021060107).

收稿日期: 2024年07月23日 修回日期: 2024年10月10日
本文编辑: 沈静怡 周璐敏