

替加环素单药与联合方案治疗多重耐药菌感染 疗效对比的系统评价

钟雪 冯婉玉*

(北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

摘要: **目的** 替加环素是一种广谱的新型四环素类抗生素, 长期单独使用可能存在耐药菌出现增多的问题。本文将系统性评价以替加环素为基础的联合治疗方案与替加环素单药方案治疗多重耐药菌感染疗效的对比。**方法** 通过检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、CNKI、维普、万方等数据库及手工检索会议论文, 寻找有关替加环素单药和联合治疗方案比较的随机对照研究、队列研究、病例丛和个案报道。检索日期截止到2016年12月31日。英文数据库的检索词为“tigecycline”、“tygacil”、“monotherapy”以及“combination”。中文数据库的检索词为“替加环素”、“单药”及“联合”。相关综述研究也一并手工检索。**结果** 仅1篇符合筛选条件的相关RCT研究。最终纳入9项对比研究(含1510个事件)和22项非对比性研究(含26个事件)。对比研究显示基于替加环素的联合治疗方案与替加环素单药治疗方案相比疗效上无显著差异。然而26例个案报道中23例显示替加环素联合的治疗方案临床效果会更佳。此外, 研究还显示, 与替加环素组合的治疗方案中最常见的抗菌药物是多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类。**结论** 替加环素为基础的联合方案似乎更优于单药方案, 常见有效的联合药物为多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类。未来需要进行更多的前瞻性、随机对照、双盲研究来探索联合治疗方案和单药治疗方案疗效对比以及何种药物与替加环素的联合会更适宜。

关键词: 替加环素; 联合治疗; 单药治疗; 系统评价

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Tigecycline-based combination treatment versus monotherapy for multidrug resistant infectious diseases: A systematic review

Zhong Xue¹ and Feng Wan-yu¹

(Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044)

Abstract **Objective** Tigecycline (TGC) is a novel glycylcycline that exhibits broad-spectrum antibacterial activities. However, there have been an increasing number of bacterial strains resistant to TGC, partly due to the long-term TGC monotherapy. We systematically reviewed the clinical efficacy of TGC alone or in combination with other antibiotics. **Methods** PubMed, Embase, the Cochrane Library, and relevant references and conference proceedings were searched for randomised controlled trials, cohort studies, case series, and case reports, according to a set of inclusion criteria, up to December 2016. **Results** Only one RCT was found in our review. Nine comparative studies (1510 episodes) and 22 non-comparative studies (26 episodes) were finally included for this review. Comparative studies showed no significant differences between TGC-based combinations and TGC monotherapy. However, 23 out of 26 cases demonstrated better clinical efficacy of TGC combination therapy. Additionally, utilization of TGC plus colistin, or a carbapenem, or an aminoglycoside, or a fluoroquinolone seemed more frequently among the combination

收稿日期: 2017-04-25

作者简介: 钟雪, 女, 生于1988年, 主管药师, 主要从事抗感染与慢病管理, E-mail: bhdzxhongxue@126.com

*通讯作者, E-mail: renminyaojike@sina.com

regimens. **Conclusion** Tigecycline-based combination regimens appear to be superior to monotherapy regimens. Common and effective combination drugs are polymyxin, carbapenems, aminoglycosides, and fluoroquinolones. In the future, it requires more prospective, randomized, comparative clinical trials to provide solid evidences with respect to the effectiveness of TGC-based combination and TGC monotherapy.

Key words Tigecycline; Combination; Monotherapy; Systematic review

美国感染性疾病学会宣布抗生素耐药已成为威胁人类生命的主要原因之一^[1]。近年来随着耐药菌增多,临床对于多重耐药菌或泛耐药菌感染可选择的药物有限,耐药菌的感染与控制给人类带来巨大的挑战^[2-3]。有限的药物促使研究人员不断研发新型抗生素或是新的治疗策略^[4]。替加环素是甘氨酸四环素类抗生素,是在米诺环素9位分子上添加叔丁基甘氨酸胺基团改造而成的^[5-6]。体外研究结果显示,替加环素具有超广谱抗菌活性,对革兰阳性或革兰阴性需氧菌、非典型致病菌以及厌氧性细菌,特别是临床上的多重耐药菌(MDR),如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)均具有非常高的活性。2005年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市用于治疗成人复杂性腹腔感染和复杂性皮肤和软组织感染,2008年批准用于治疗社区获得性肺炎^[7]。替加环素成为抗感染领域治疗多重耐药菌的最后一道防线。然而,近些年不断有文献报道替加环素的敏感性下降,耐药菌不断出现。一些研究显示替加环素长期单药治疗使用是产生耐药的危险因素^[8],暗示替加环素不宜长期单独使用。一些报道显示替加环素的耐药是由于外排泵介导引起的,而替加环素又是这些外排泵的底物^[9-10]。更重要的是在前期研究中发现替加环素对于肺炎克雷伯菌的防耐药突变浓度相对较高。说明在目前说明书中推荐的剂量下,替加环素不适宜单药治疗,单一使用新药很易耐药,药物浓度很容易落在耐药突变选择窗中,不可避免的会在用药过程中产生耐药菌株富集扩增的现象^[11-12]。Zhao等^[13]曾经建议采用作用机制不同的抗生素联合减少细菌耐药突变。联合给药策略一直是临床治疗严重感染的方法。当两种不同作用机制的抗菌药物联合应用,并同时处于各自的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)之上时,细菌需要同时发生两种耐药突变才能生长。因此不同作用机制的药物联合应用提供了一种缩小突变选择窗的途径。已经有部分文献评价过替加环素与其他抗菌药物联合治疗方案的疗效^[14-15]。尽管有些研究显示替加环素联合的方案有较好的协同作用,但是联合方案对耐

药菌出现的延缓作用及临床疗效并没有准确的定论和推荐^[16-17]。本文通过对近些年国内外发表的人体内替加环素单药与联合治疗严重感染疗效的文献进行系统评价分析,比较替加环素单药与联合方案疗效优劣,并总结探索与替加环素联合的最佳药物。

1 资料与方法

1.1 检索策略

依据PICOS模式制定检索策略,计算机检索PubMed、EMbase、the Cochrane Library、CNKI、维普和万方等数据库及手工检索会议论文,查找研究替加环素单药或联合治疗方案疗效的相关文献,文献检索时间限定为从建库到2016年12月31日。英文数据库检索词:“tigecycline”、“tygacil”、“monotherapy”和“combination”,中文数据库检索词:“替加环素”、“单药”和“联合”。运用逻辑运算符制定检索式,并手检纳入文献的参考文献。

1.2 文献筛选与数据提取

由两位研究者根据既定好的纳入排除标准独立筛选文献及提取数据。纳入标准:(1)严重感染患者;(2)包含替加环素联合治疗方案;(3)文献中报道临床结局或实验室结果;(4)文献类型为RCT、队列研究、病案报道。排除标准:(1)替加环素联合方案的体外研究;(2)替加环素联合方案的动物研究;(3)重复发表文献;(4)仅使用替加环素单药治疗方案的研究;(5)数据不完整(无明确临床结局或实验室结果)。制定文献数据提取表,提取文献中以下数据:发表年限、患者人数、患者特征(年龄、性别、APACHE II评分、感染类型、致病菌种类)、抗生素治疗方案、结局(临床总有效率、微生物清除率、不良反应类型及发生率)。由两位研究者独立提取数据,如有分歧通过第三方介入共同决议。

1.3 质量评价

队列研究质量的评估采用Newcastle-OttawaScale(NOS)评价标准:(1)暴露队列的代表性;(2)非暴露队列的选择;(3)暴露的确定;(4)研究开始前没有研究对象发生结局事件;(5)基于设计或分析所得的队列的可比性;(6)结局事件的评估;(7)为观察到结局发生,随访是否充分;(8)随访的完整性。NOS评价

标准总分为9分。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照规定检索词检索各数据库，初步检出国内外相关文献728篇，手工检索相关文献37篇；删除重复文献后剩余484篇；阅读文献的题目与摘要后剩余57篇；排除找不到原文文献11篇，研究中仅涉及替加环素单药治疗的文献2篇，研究中相关数据不完整的文献13篇；最后共纳入文献31篇(包含1536个事件)，其中8篇队列研究^[18-25]，1篇病例丛报道和22个病例报道(包含26个事件)^[15,26-46]。检索中仅发现1篇关于替加环素单药和联合疗效对比的RCT研究，由于RCT研究过少，不纳入本次研究。文献检索及筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

本次系统评价纳入2001—2014年发表的31篇相关文献，大部分被纳入的文献集中发表在2009—2014年。发表国家分布于：美国(9篇)、中国台湾(5篇)、希腊(3篇)、意大利(3篇)、瑞士(2篇)、英国(1篇)、比利时(1篇)、华沙(1篇)、墨西哥(1篇)、黎巴嫩(1篇)、

西班牙(1篇)、德国(1篇)、土耳其(1篇)、法国(1篇)。8篇队列研究和1篇病例丛报道中患者的特征信息详见表1。常见的病原菌为鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌。9项研究中替加环素的给药指征包含：FDA批准的适应症(3篇)、菌血症(5篇)、呼吸机相关性肺炎(4篇)、医院获得性肺炎(2篇)、泌尿系感染(2篇)、其他感染(1篇)，1篇文章可能包含多个感染类型。此外纳入的22篇病例报道中共涉及26名患者，患者平均年龄51.6岁(12~79岁)。所有患者均罹患严重感染性疾病，APACHE II评分22.6分(通过仅有5名患者数据计算得到)。常见的感染类型中菌血症和医院获得性肺炎同居首位，各占30.8%；其次为结肠炎11.5%，细菌性心内膜炎7.7%和感染性休克7.7%。病例报道中25名患者(96.2%)为单一病原菌感染，1名患者(3.8%)为多种病原菌感染。26例病例报道研究中每名患者的感染特征见表2。

2.3 抗生素治疗方案

纳入的31篇文献中有9篇文献^[14,18-25]比较了替加环素为基础的联合治疗方案与替加环素单药治疗的疗效。9项研究的临床结局和微生物清除率结

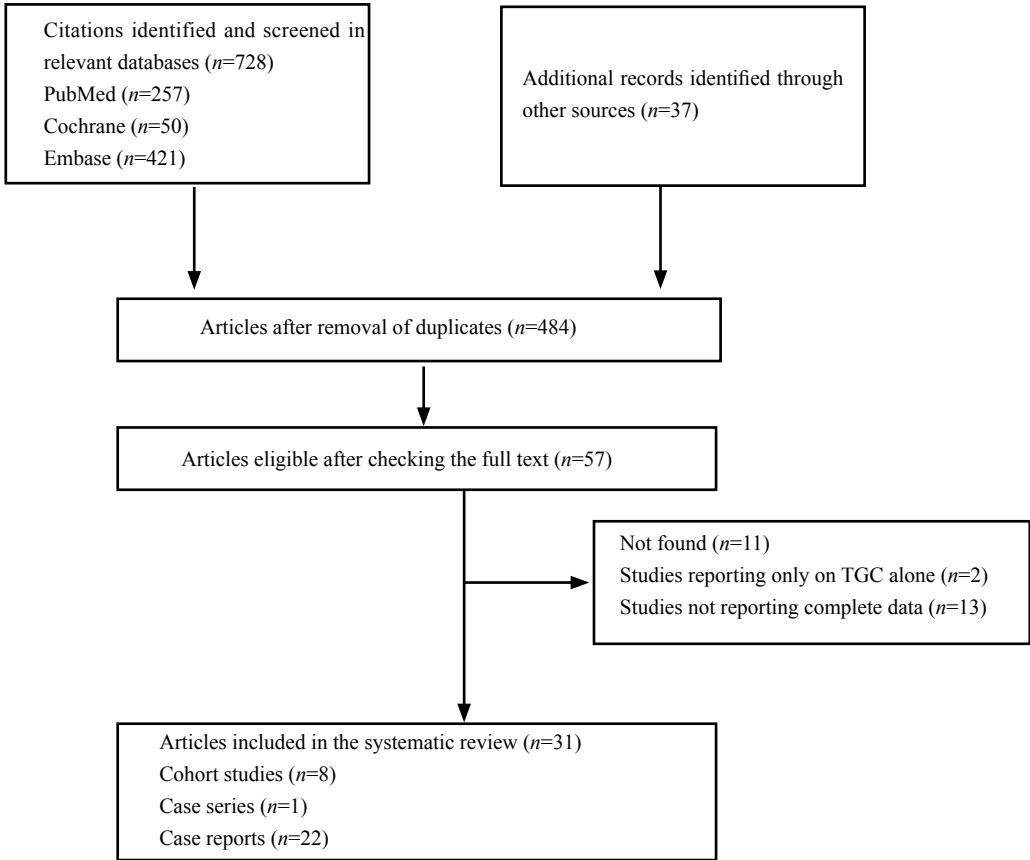


图1 系统评价中选择纳入研究的流程图

Fig. 1 Flow diagram and selection of studies for inclusion in the review

果详见表1。替加环素单药治疗组患者的生存率在10%^[18]~81.3%^[19]；替加环素为基础的联合治疗组患者的生存率13.33%^[18]~88.9%^[20]。就患者的生存率而言，9项研究中有3项研究显示替加环素为基础的联合治疗方案优于替加环素单药治疗方案；有3项研究显示相反结论；剩余研究显示两组在生存率方面无显著性差别。研究中常见的与替加环素联合抗生素为头孢菌素类及相关复合制剂，多黏菌素，碳青霉烯类，氨基糖苷类和氟喹诺酮类(表1)。多黏菌素联合替加环素临床治疗的成功率为61.11%和70.59%，77.3%、88.9%和80%^[14, 20-23]；碳青霉烯类联合替加环素临床治疗的成功率为13.33%、61.11%、77.3%、80%和88.9%^[18, 20-23]；氨基糖苷类联合替加环素临床治疗的成功率为61.11%、63.64%、70.59%、77.3%和88.9%^[20-24]。此外，有1项研究对几组以替加环素为基础的联合治疗方案的死亡率进行了比较^[22]：替加环素联合多黏菌素组死亡率30.4%(7/23)，替加环素联合庆大霉素组死亡率50%(6/12)，替加环素联合多黏菌素和庆大霉素组死亡率57%(4/7)，替加环素联合多黏菌素和美罗培南组死亡率12.5%(2/16)，替加环素联合庆大霉素和美罗培南组死亡率16.6%(1/6)。这项研究显示：与其他替加环素联合方案相比，以替加环素为基础联合多黏菌素和美罗培南的三联治疗方案似乎是治疗产碳青霉烯酶(KPC酶)肺炎克雷伯菌的最有效联合方案。

纳入的22篇病例报道的中26名患者中有6名患者采用以替加环素为基础的三联治疗方案，其余接受以替加环素为基础的二联治疗方案。最常见的联合治疗方案为：替加环素联合多黏菌素($n=7$)，其次为替加环素联合氨基糖苷类或替加环素联合氟喹诺酮类(均为 $n=3$)。26例病例报道中患者总的临床治疗成功率为88.5%，其中有3例报道显示治疗失败。

2.4 不良反应

纳入的31篇文献中大部分未对替加环素的不良反应进行相关说明，仅有8篇文献报道了使用替加环素后的不良反应^[14, 15, 18, 19, 25-28]。在这些研究中，有一项前瞻性、多中心、非干预的研究调查了在治疗严重感染患者中替加环素相关不良反应发生率为6.7%^[19]。8项队列研究中未发现替加环素药物严重不良反应。替加环素常见的不良反应为轻度的恶心、呕吐、腹泻；然而在台北荣民总医院开展的一项回顾性队列研究中发现1名患者在使用替加环素后出现血小板减少^[18]；1项

病例丛研究未发现替加环素相关不良反应^[14]。

3 讨论

3.1 疗效对比

本次系统评价旨在根据现有证据对比以替加环素为基础的联合方案和替加环素单药治疗方案在不同感染患者中的临床结局。本次系统评价纳入的文献中有3项研究显示^[20, 22, 24]：就生存率方面，替加环素联合治疗方案优于单药治疗方案。这3项研究中，1项研究显示替加环素单药治疗的临床有效率为0(0/2)，而替加环素联合治疗方案临床有效率为67.74%(21/31)^[24]；而另2项研究中单药组对比联合组死亡率分别为52.63%(10/19)、29.41%(15/51)和0(4/5)、11.1%(1/9)^[20, 22]。然而，以上的研究存在明显的局限性，首先其中2项研究的样本量较小^[20, 24]，其次缺少单药和联合两组间细菌清除率结果的比较。此外，本次系统评价纳入的文献中还有3项研究显示单药和联合两组间的临床治疗成功率和失败率无显著性差别^[18, 21, 23]。1项研究中单药治疗组的临床治疗成功率为10%(1/10)，联合组为13.3%(2/15)^[18]。剩余两项研究中治疗有效率单药组和联合组分别为1/5(20%)、5/22(23%)^[21]和26/44(59%)、44/72(61%)^[23]。还有3项研究^[14, 19, 29]的结果认为替加环素单药治疗更佳获益。

Guner^[24]研究中单药和联合组的相对危险度(OR)值分别为0.47与0.553。Jenkins^[25]的研究显示单药治疗组和联合组治疗的临床成功率分别为81.3%(273/336)和69.7%(223/320)。Schafer等^[14]的研究显示单药治疗组和联合组治疗的临床成功率分别为5/5(100%)和16/20(80%)。这个结果与近期发表的一项前瞻性非干预研究的结果相似，该研究共纳入了德国137家医院1025名严重感染的患者。Heizmann等^[30]报道替加环素单药治疗多种病原菌感染和所有疾病类型的成功率分别高达90%和80%，其中菌血症和社区获得性肺炎的成功率甚至达到100%，复杂的皮肤及软组织感染的成功率为95%。总体来看，替加环素为基础的联合治疗方案和替加环素单药治疗方案间比较未见明显差异。在理论上，与单药治疗相比，联合治疗可能覆盖更多的病原菌，因此，联合治疗方案更适合复数菌感染的患者，尤其是对于同时感染铜绿假单胞菌的患者，使用抗假单胞菌药物与替加环素联合，可以覆盖到对替加环素天然耐药的铜绿假单胞菌，扩大抗菌谱，提高临床治疗效果。

3.2 最佳联合药物

表1 替加环素单药与联合治疗患者的基本特征与临床结局
Tab. 1 The characteristics and clinical outcome of patients treated with TGC-based combination treatment and monotherapy

Authors/ years, country [reference], type of causative pathogen article	APACHE II score		Regimen		Efficacy		AE	Study quality score
	MT	CT	MT/ <i>n</i>	CT/ <i>n</i>	MT	CT		
Shu-Chen Kuo(2011), China– Taiwan, 18c		NA	TGC (<i>n</i> =10)	TGC+SM(4)	Clinical success 1/10(10%)	Clinical success 2/15(13.3%)	Thrombocytopenia (one patient)	6
				TGC+FEP(3)				
				TGC+SAM(2)				
				TGC+IMP(1)				
				TGC+TZP(2)				
R. Guner(2011), Turkey,19c		NA(all in ICU)	TGC (<i>n</i> =2)	TGC+TZP(2)→ IMP+ SM(1)			NA	6
				TGC+CAZ → AZM+ IMP(2)				
				TGC+AMG(<i>n</i> =22)	Clinical success 0/2(0%)	Clinical success 21/31(67.74%)		
				TGC+SCF(<i>n</i> =9)				
				TGC+COL(<i>n</i> =9)	Crude 30-day mortality 1/5(20%)	Crude 30-day mortality 5/22(22.7%)		
L. E. López- cortés(2014), Spain,20c		NA	TGC (<i>n</i> =5)	TGC+COL(<i>n</i> =4)			NA	8
				TGC+CAM(<i>n</i> =4)				
				TGC+RD(<i>n</i> =2)				
				TGC+AMG(<i>n</i> =1)				
				TGC+COL+ CAM+ AMG(<i>n</i> =3)				
Mario Tumbarello(2012), Italy, 21c	BSI KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	9–62 <i>n</i> =46 30±20	TGC (<i>n</i> =19)	TGC+COL+ AMG(<i>n</i> =2)			NA	6
				TGC+CAM+ RD(<i>n</i> =1)				
				TGC+COL(<i>n</i> =23)	Mortality rate 10/19(52.63%)	Mortality rate 15/51(29.41%)		
				TGC+GEN(<i>n</i> =12)				
				TGC+COL+MEM(<i>n</i> =16)				
Jung-Jr Ye(2011), China–Taiwan, 22c	<i>Pneumonia</i> MDR-A.b	21.7±6.6 24	TGC (<i>n</i> =44)	TGC+CPL(<i>n</i> =29)	Clinical resolution rate 26/44(59.09%)	Clinical resolution rate 44/72(61.11%)	NA	6
				TGC+COL(<i>n</i> =20)				
				TGC+SM(<i>n</i> =9)				
				TGC+CAM(<i>n</i> =11)				
				TGC+AK(<i>n</i> =9)				
Zubair A. Qureshi (2012), USA,23c	<i>Pneumonia</i> KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>	NA 21.3±8.69	TGC (<i>n</i> =5)	TGC+FQN(<i>n</i> =16)			NA	6
				TGC+COL (<i>n</i> =1)				
				TGC+CAM (<i>n</i> =3)				
				TGC+AMG (<i>n</i> =2)				
				TGC+CAM+ FQN(<i>n</i> =1)				
Y-T (2013), China– Taiwan, 24c	Health care- associated infection MDR-A.b	21 22	TGC (<i>n</i> =108)	TGC+AZM+ FQN (<i>n</i> =1)			NA	6
				TGC+ FEP+GEN (<i>n</i> =1)				
				TGC+ FQN(<i>n</i> =1)				
				TGC+ FQN(<i>n</i> =1)				
				TGC+ FQN(<i>n</i> =1)				
Y-T (2013), China– Taiwan, 24c	Health care- associated infection MDR-A.b	21 22	TGC (<i>n</i> =108)	Treated with TGC were less likely to have unfavourable outcomes 'OR' 0.47			NA	6
				Treated with TGC were less likely to have unfavourable outcomes 'OR' 0.553				
				Treated with TGC were less likely to have unfavourable outcomes 'OR' 0.47				
				Treated with TGC were less likely to have unfavourable outcomes 'OR' 0.47				
				Treated with TGC were less likely to have unfavourable outcomes 'OR' 0.47				

续表1

Authors/ years, country [reference], type of causative pathogen article	APACHE II score		Regimen		Efficacy			AE	Study quality score
	MT	CT	MT/n	CT/n	Cure/improvement	Cure/improvement	Drug-related AE/44		
Christrian Eckmann (2011), Germany, 25c	Severely ill patients with cIAI and cSSSI <i>Escherichia</i> <i>Klebsiella</i> species <i>Enterobacter</i> species <i>Proteus</i> species	19±8.2	TGC (n=336)	n=320 TGC±CAZ TGC±CIP TGC+MET TGC+MEM TGC+FEP TGC+VA TGC+PIP TGC+TAZ Most common	Cure/improvement 81.3%(273/336)	Cure/improvement 69.7%(223/320)	6.7% (6.7%)		6

c: cohort; cs: case series; AE: adverse event; NA: not available; VAP: ventilator-associated pneumonia; HAP: hospital-acquired pneumonia; UTI: urinary tract infection; cSSSI: complicated skin and skin structure infection; cIAI: complicated intra-abdominal infection; MDR: multidrug-resistant; CR: carbapenem-resistant; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. TGC: tigecycline; SM: sulbactam; FEP: cefepime; SAM: ampicillin/sulbactam; IMP: imipenem; TZP: piperacillin/tazobactam; CAZ: ceftazidime; AZM: aztreonam; AMG: aminoglycoside; SCF: cefoperazones sulbactam; AK: amikacin; CAM: carbapenem; COL: colistin; RD: rifampin; GEN: gentamicin; MEM: meropenem; CPL: cephalosporins; FQN: fluoroquinolones; CTX: ceftriaxone; CIP: ciprofloxacin; VA: vancomycin; MET: metronidazole; TGC dosage: 100mg loading dose, followed by 50mg every 12h

表2 替加环素与其它抗生素联合治疗的26例患者感染特征
Tab. 2 Infection characteristics of 26 patients treated with TGC in combination with other antimicrobials

Characteristic	Number of cases(%)	Treatment success(%)
organisms		
<i>K. pneumoniae</i>	10(38.5)	7(70)
<i>P. aeruginosa</i>	3(11.5)	3(100)
<i>C. difficile</i>	3(11.5)	3(100)
<i>A. baumannii</i>	2(7.7)	2(100)
<i>E. faecium</i>	2(7.7)	2(100)
<i>S. marcescens</i>	1(3.8)	1(100)
<i>Vibrio vulnificus</i>	1(3.8)	1(100)
<i>S. choleraesuis</i>	1(3.8)	1(100)
<i>M. abscessus</i>	1(3.8)	1(100)
<i>A. Xylosoxidans</i>	1(3.8)	0(0)
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. marcescens</i>	1(3.8)	1(100)
Type of infection		
HAP	6(23.1)	6(100)
Bacteraemia	6(23.1)	3(50)
Colitis	3(11.5)	3(100)
HAP + bacteraemia	2(7.7)	2(100)
Endocarditis	2(7.7)	2(100)
Septic shock	2(7.7)	2(100)
Pancreatitis	1(3.8)	1(100)
Osteomyelitis	1(3.8)	1(100)
Meningitis	1(3.8)	1(100)
Pelvic abscess	1(3.8)	1(100)
Cholangitis	1(3.8)	1(100)

HAP: hospital-acquired pneumonia

在本次研究中，替加环素二联治疗方案中常见的联合药物为多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类。包含上述药物的二联方案临床治疗成功率约大于60%，显著优于其他二联组合方案(表1~2)。此外，一项研究比较了以替加环素为基础的不同联合方案组间患者的死亡率，作者发现替加环素、多黏菌素和碳青霉烯类三联方案与其他替加环素二联治疗方案相比似乎是最有效的^[22]。

3.3 不良反应

总体上，替加环素常见的不良反应与之前的报道类似，如恶心、呕吐及腹泻^[31-33]。本次纳入研究的31篇文献中所有患者使用替加环素后安全性良好，与替加环素III期研究中报道的胃肠道不良反应发生率20%相比，研究中恶心、呕吐等不良反应的发生率较少。这种现象可能与纳入研究的患者均为严重感染或是呼吸机辅助通气的患者有关，在这类患者

中药物相关的胃肠道不良反应较难发现。同时，纳入的研究大多数为回顾性的研究，不良反应等数据的收集可能存在缺失。

4 研究的限制性

本研究存在一些不足之处，首先，因目前缺少关于替加环素联合和单药治疗的随机对照研究，本次纳入的文献均为回顾性研究，这也限制了收集完整详细的数据。其次，本次纳入的文献研究中样本量较小，结果可能存在一定的偏倚。此外，缺乏有关替加环素不同联合方案间的比较。

5 结论

总而言之替加环素为基础的联合方案更优于单药方案，常见有效的联合药物为多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类。替加环素安全性良好，不良反应少。针对替加环素联合治疗方案和单药治疗方案的更多前瞻性、随机对照临床试验有待进一步开展，从而为临床治疗方案的选择提供更多证据支持。

参考文献

[1] Spellberg B, Blaser M, Guidos R J, *et al.* Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(Suppl 5): S397-S428.

[2] Livermore D M. Bacterial resistance: Origins, epidemiology, and impact[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(Suppl 1): S11-23.

[3] Furtado G H, Nicolau D P. Overview perspective of bacterial resistance[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2010, 20(10): 1273-1276.

[4] Kristinsson K G, Monnet D L. Increasing multidrug resistance and limited treatment options: situation and initiatives in Europe[J]. *Euro Surveill*, 2008, 13(47): 19043.

[5] Noskin G A. Tigecycline: A new glycylicycline for treatment of serious infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(Suppl 5): S303-S314.

[6] Pankey G A. Tigecycline[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(3): 470-480.

[7] Stein G E, Babinchak T. Tigecycline: an update[J]. *Diagn Microb Infect Dis*, 2013, 75(4): 331-336.

[8] Sun Y, Cai Y, Liu X, *et al.* The emergence of clinical resistance to tigecycline[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2013, 41(2): 110-116.

[9] Pages J M, Lavigne J P, Leflon-Guibout V, *et al.* Efflux pump, the masked side of beta-lactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4817.

[10] Hasdemir U O, Chevalier J, Nordmann P, *et al.* Detection and prevalence of active drug efflux mechanism in various multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from

- Turkey[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(6): 2701-2706.
- [11] Cai Y, Li R, Liang B, *et al.* *In vitro* antimicrobial activity and mutant prevention concentration of colistin against *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2010, 54(9): 3998-3999.
 - [12] Cui J C, Liu Y N, Chen L A. Mutant prevention concentration of tigecycline for carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Antibiot*, 2010, 63(1): 29-31.
 - [13] Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: A general strategy derived from fluoroquinolone studies[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(Suppl3): S147-156.
 - [14] Schafer J J, Goff D A, Stevenson K B, *et al.* Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(7): 980-987.
 - [15] Stanzani M, Tumietto F, Giannini M B, *et al.* Successful treatment of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis after allogeneic bone marrow transplantation with a combination of colistin and tigecycline[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 56(Pt 12): 1692-1695.
 - [16] Karageorgopoulos D E, Kelesidis T, Kelesidis I, *et al.* Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: A review of the scientific evidence[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(1): 45-55.
 - [17] Fishbain J, Peleg A Y. Treatment of *Acinetobacter* infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(1): 79-84.
 - [18] Kuo S C, Wang F D, Fung C P, *et al.* Clinical experience with tigecycline as treatment for serious infections in elderly and critically ill patients[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011, 44(1): 45-51.
 - [19] Eckmann C, Heizmann W R, Leitner E, *et al.* Prospective, non-interventional, multi-centre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients with complicated infections: new insights into clinical results and treatment practice[J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(4): 275-284.
 - [20] Qureshi Z A, Paterson D L, Potoski B A, *et al.* Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2012, 56(4): 2108-2113.
 - [21] Lopez-Cortes L E, Rodriguez Bano J. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Analysis of a multicentre prospective cohort--authors' response[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(11): 3167-3168.
 - [22] Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, *et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(7): 943-950.
 - [23] Ye J J, Lin H S, Kuo A J, *et al.* The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Infect*, 2011, 63(5): 351-361.
 - [24] Guner R, Hasanoglu I, Keske S, *et al.* Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy[J]. *Infection*, 2011, 39(6): 515-518.
 - [25] Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: Successful treatment with tigecycline and daptomycin[J]. *J Hosp Med*, 2007, 2(5): 343-344.
 - [26] Schutt A C, Bohm N M. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(12): 2108-2112.
 - [27] Taccone F S, Rodriguez-Villalobos H, De Backer D, *et al.* Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline[J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2006, 25(4): 257-260.
 - [28] Cobo J, Morosini M I, Pintado V, *et al.* Use of tigecycline for the treatment of prolonged bacteremia due to a multiresistant VIM-1 and SHV-12 beta--lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clone[J]. *Diagn Microb Infect Dis*, 2008, 60(3): 319-322.
 - [29] Lee Y T, Tsao S M, Hsueh P R. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2013, 32(9): 1211-1220.
 - [30] Heizmann W R, Loschmann P A, Eckmann C, *et al.* Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria[J]. *Infection*, 2015, 43(1): 37-43.
 - [31] Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, *et al.* Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections[J]. *Int J Surg*, 2005, 3(1): 35-47.
 - [32] Oliva M E, Rekha A, Yellin A, *et al.* A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections[J]. *BMC Infect Dis*, 2005, 5: 88.
 - [33] Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, *et al.* The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Analysis of pooled clinical trial data[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(Suppl 5): S354-S367.