

替考拉宁临床应用剂量专家共识

替考拉宁临床应用剂量专家共识组

金黄色葡萄球菌为社区及医院感染的重要病原菌,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)的出现和不断增多给抗感染治疗带来了极大挑战。MRSA 所致感染治疗困难、预后差,发病率和病死率持续居高不下。2005—2014 年中国细菌耐药监测网(CHINET)细菌耐药监测项目显示,我国大型教学医院中 MRSA 占有金黄色葡萄球菌分离株的 45% ~ 69%^[1-40]。美国疾病预防控制中心(CDC)资料显示,2013 年美国 MRSA 感染患者为 80 461 例,其中 11 285 例死亡。

替考拉宁与万古霉素同属糖肽类,是我国临床常用的重要的抗革兰阳性菌感染药物,广泛用于治疗耐药革兰阳性菌所致的各类感染。虽然糖肽类药物已在临床应用多年,但对 MRSA 仍保持高度的抗菌活性,全球范围内仅报道个别 MRSA 菌株耐药,目前,中国大陆及港澳台地区尚未发现 MRSA 耐糖肽类药物的菌株。

虽然 2015 年《中华结核和呼吸杂志》发表的“抗菌药物超说明书用法专家共识”^[11]中也纳入了替考拉宁,但鉴于我国替考拉宁说明书与欧洲说明书比较推荐剂量明显偏低,且临床医生通常忽略负荷剂量的使用,影响了其临床疗效的正常发挥,再者说明书的更新往往落后于临床实践,因此,国内抗感染领域的相关专家参考了国内外文献制定了本共识,为临床提供正确、恰当的替考拉宁给药方案和剂量应用依据。

一、替考拉宁的药学特性及其临床应用现状

1. 替考拉宁的抗菌活性:替考拉宁对多种革兰阳性菌具有高度抗菌活性,对大多数金黄色葡萄球菌的抗菌作用与万古霉素相仿或略优;对临床分离的金黄色葡萄球菌,替考拉宁的 MIC₅₀ 为 1 mg/L, MIC₉₀ 为 2 mg/L^[12]。对凝固酶阴性葡萄球菌的作用也与万古霉素相仿,但部分溶血性葡萄球菌对本品

耐药。对肺炎链球菌、化脓链球菌、无乳链球菌、C 及 G 组链球菌及草绿色链球菌等的抗菌活性优于万古霉素。对肠球菌属的作用与万古霉素相仿或略优, VanB 型和 VanC 型万古霉素耐药肠球菌常对替考拉宁敏感。棒状杆菌 JK 和其他棒状杆菌属、艰难梭菌、单核细胞增多李斯特菌、芽胞杆菌属和痤疮丙酸杆菌等革兰阳性杆菌对本品也高度敏感^[13]。

2. 替考拉宁的药代动力学:替考拉宁口服不吸收,一般采用静脉滴注或肌内注射途径给药。健康人静脉滴注 3 mg/kg 或 6 mg/kg 后 5 min 时的血清浓度分别为 53.4 mg/L 和 111.8 mg/L, 24 h 后的血清浓度分别为 2.1 mg/L 和 4.2 mg/L, 血清蛋白结合率为 90% ~ 95%。稳态期分布容积为 0.6 ~ 1.2 L/kg。替考拉宁组织穿透性好,尤其是在皮肤、骨、腹腔、水疱液、肝、胆、胰、肾、支气管、肺、肾上腺及黏膜组织亦可达有效浓度,可进入白细胞内,不能进入红细胞、脑脊液和脂肪^[14]。替考拉宁绝大部分以原型经肾脏排出,消除半衰期长达 47 ~ 100 h,肾功能不全者消除半衰期进一步延长,血液透析和腹膜透析均不能清除本品。

3. 替考拉宁的药动学/药效学(PK/PD)特性:PK/PD 参数指标能反映抗菌药物的抗菌作用。糖肽类药物的杀菌曲线为相对缓慢的时间依赖型,并具有明显的抗生素后效应(post antibiotic effect, PAE),因此 24 h 药时曲线下面积(AUC)与 MIC 的比值(AUC_{0~24}/MIC)是与糖肽类药物疗效密切相关的 PK/PD 参数^[15]。替考拉宁的 AUC_{0~24}/MIC 与万古霉素相似,治疗一般感染时 AUC_{0~24}/MIC ≥ 125 可达到较好疗效;治疗重症感染时则需要 AUC_{0~24}/MIC ≥ 345。Ahn 等^[16]对比了替考拉宁不同剂量在中性粒细胞减少或缺乏伴发热患者 PK/PD 的达标率,结果表明替考拉宁 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次,继以 400 mg, 1 次/d, 静脉滴注,给药后第 3 天平均血药谷浓度 > 10 mg/L 患者的比例仅为 55.4%, AUC_{0~24}/MIC ≥ 125 的达标率为 66.7%, AUC_{0~24}/MIC ≥ 345 的达标率为 27%。替考拉宁 800 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次,继以 400 mg,

1 次/d, 给药后第 3 天血药谷浓度 >10 mg/L 的达标率为 86.1%, $AUC_{0-24}/MIC \geq 125$ 的达标率提高至 77.3%, $AUC_{0-24}/MIC \geq 345$ 的达标率为 45.2%。由此认为, 替考拉宁 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 $\times$ 3 次, 继以 400 mg, 1 次/d 的剂量不足以有效治疗中性粒细胞减少或缺乏患者伴发金黄色葡萄球菌感染, 如果提高负荷剂量至 800 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 $\times$ 3 次, 可望提高临床疗效。

4. 替考拉宁的适应证: 国内外药品说明书中替考拉宁的主要适应证为敏感菌所致的下呼吸道感染、泌尿道感染、血流感染、感染性心内膜炎、腹膜炎、中性粒细胞减少或缺乏伴发热、骨和关节感染、皮肤软组织感染等。预防手术部位感染时仅限于 MRSA 感染高危手术患者^[17-19]。

5. 替考拉宁说明书标明的剂量: 欧洲替考拉宁药品说明书与中国大陆药品说明书推荐的处方剂量比较, 治疗肺炎、复杂性皮肤软组织感染、复杂性尿路感染等的负荷剂量同为 400 mg/次, 但中国仅为 1 次, 而欧洲连用 3 次。维持剂量欧洲也高出中国 2 倍; 治疗骨和关节感染时欧洲说明书的负荷剂量和维持剂量均高出中国 2 倍; 说明书推荐治疗心内膜炎等特殊严重感染的维持剂量相同, 但欧洲说明书推荐 800 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注或肌内注射 $\times$ 3 次负荷剂量, 而中国说明书没有强调采用负荷剂量^[18-19]。见表 1。

中国替考拉宁说明书推荐的负荷剂量和维持剂

量可能会使替考拉宁 PK/PD 参数达标率较低, 难以获得满意的临床疗效。目前替考拉宁在我国临床实际应用中普遍存在忽视起始负荷剂量或起始负荷剂量及维持剂量偏低的现象。根据病情程度调整给药剂量, 及时给予足够的替考拉宁负荷剂量, 对于尽快达到稳态血药浓度, 提高临床疗效是非常必要的。

二、替考拉宁足剂量治疗方案的重要性

1. 血药谷浓度是调整替考拉宁起始负荷剂量的重要指标: 糖肽类抗菌药物属于水溶性药物, 主要分布于细胞外液, 替考拉宁抗菌作用的强弱与细胞外液中药物浓度呈正比, 而细胞外液中药物浓度又与血药浓度呈平行关系, 因此血药浓度可间接反映感染部位的药物浓度。替考拉宁 PK/PD 的特点是时间依赖性且抗菌作用时间维持较长, 血药谷浓度可反映给药间隔期间药物暴露量是否高于细菌的 MIC 与持续时间。

欧洲替考拉宁说明书(表 2)建议治疗重度感染时替考拉宁的谷浓度应保持在 15 mg/L 以上; 血流感染、重症肺炎及感染性心内膜炎等时甚至建议将替考拉宁血药谷浓度维持在 20 mg/L 或更高。替考拉宁具有血浆蛋白结合率较高、游离浓度低的特点, 能够确保治疗 MRSA 感染早期疗效的替考拉宁最佳剂量为谷浓度 >10 mg/L^[20-26]。中国说明书中提到治疗严重感染时血药浓度不应 <10 mg/L, 与欧洲说明书对比明显偏低。

2. 替考拉宁起始负荷剂量的重要性和临床意

表 1 欧洲与中国替考拉宁说明书中处方剂量对比(均为 2014 年版)

适应证	欧洲		中国	
	负荷剂量	维持剂量	负荷剂量	维持剂量
复杂性皮肤软组织感染 肺炎 复杂的尿路感染	400 mg(6 mg/kg) 1 次/12 h, 3 次	400 mg(6 mg/kg) 1 次/d	400 mg, 1 次	200 mg, 1 次/d
骨及关节感染 (中国包括败血症)	800 mg(12 mg/kg) 1 次/12 h, 3~5 次	800 mg(12 mg/kg) 1 次/d	400 mg(6 mg/kg) 1 次/12 h, 3 次	400 mg, 1 次/d
心内膜炎 (中国包括严重烧伤)	800 mg(12 mg/kg) 1 次/12 h, 3~5 次	800 mg(12 mg/kg) 1 次/d	无	12 mg/kg, 1 次/d

表 2 不同感染欧洲替考拉宁说明书推荐的目标谷浓度(Cmin)

适应证	负荷剂量		维持剂量	
	给药方案	第 3~5 天的目标谷浓度(mg/L)	给药方案	维持治疗中的目标谷浓度(mg/L)
复杂性皮肤软组织感染 肺炎 复杂的尿路感染	400 mg 静脉滴注或肌内注射 (6 mg/kg), 1 次/12 h, 共 3 次	>15	静脉滴注或肌内注射 6 mg/kg, 1 次/d	>15
骨及关节感染	800 mg 静脉滴注(12 mg/kg) 1 次/12 h, 共 3~5 次	>20	静脉滴注或肌内注射 12 mg/kg, 1 次/d	>20
心内膜炎	800 mg 静脉滴注(12 mg/kg) 1 次/12 h, 共 3~5 次	30~40	静脉滴注或肌内注射 12 mg/kg, 1 次/d	>30

义;起始负荷剂量(6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注或肌肉注射 × 3 次)能使多数患者达到治疗需要的相关谷浓度 (≥ 10 mg/L), 较高的负荷剂量(12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注或肌肉注射 × 3 次)则可快速达到稳态血药浓度, 避免延误治疗。对于某些患者, 如新生儿和儿童革兰阳性菌感染、严重脓毒症、骨和关节感染及感染性心内膜炎等, 可能需要更高的负荷剂量^[20-26]。

替考拉宁 6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注或肌肉注射 × 3 次的起始负荷剂量有助于多数患者达到有效谷浓度。Pea 等^[20]对 202 例 MRSA 感染的重症患者进行回顾性分析发现, 给予起始负荷剂量(平均剂量 5.84 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次)的患者用药后第 2 ~ 4 天的血药谷浓度分别为 6.47、10.80 和 11.22 mg/L, 显著高于未给予起始负荷剂量(平均剂量 4.67 mg/kg, 1 次/d)患者的同期血药谷浓度 4.24、6.11 和 8.66 mg/L(均 $P < 0.01$), 同时多因素分析结果显示, 剂量和体重与第 2 天和第 3 天血药谷浓度密切相关。

对于轻中度感染患者, 替考拉宁的标准剂量(起始负荷剂量 6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次; 维持剂量 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注)可达到有效血药浓度 (≥ 10 mg/L)^[21], 而对于感染性心内膜炎、骨或假体感染, 则谷浓度应达到 15 ~ 20 mg/L 或更高^[20]。

替考拉宁更高的起始负荷剂量(12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注或肌肉注射 × 3 次)可快速达到稳态血药浓度, 并可提高血药谷浓度。Wang 等^[22]对替考拉宁 2 种起始负荷剂量治疗多重耐药革兰阳性菌感染的疗效进行比较, A 组 12 例, 替考拉宁剂量为 6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注; B 组 11 例, 替考拉宁剂量为 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 同样继以 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注。结果发现, 治疗后第 2 天和第 3 天, 高负荷剂量组患者达到理想谷浓度 (> 10 mg/L) 的比例为 90% 和 100%, 而低负荷剂量组仅为 18.2% 和 16.7% ($P < 0.001$)。

急性白血病患者化疗后易发生中性粒细胞减少或缺乏伴发热, Pea 等^[23]进行了一项前瞻性药动力学研究, 用于确定替考拉宁对此类患者合适的剂量方案, 以早期达到治疗相关有效血药谷浓度(给药后 24 h 血药谷浓度 > 10 mg/L 和 48 h 血药谷浓度 > 20 mg/L)。33 例因化疗引起的中性粒细胞减少或缺乏伴发热患者(肾功能均正常)分为 2 组, 一组 11 例

给予标准剂量方案的替考拉宁(400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 400 mg, 1 次/d, 静脉滴注); 另一组 22 例接受高负荷剂量方案(第 1 天 800 mg, 12 h 后 400 mg, 静脉滴注; 第 2 天 600 mg, 12 h 后 400 mg, 静脉滴注, 继以 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注)。结果表明, 标准剂量组仅 45% 的患者治疗后 24 h 血药谷浓度 ≥ 10 mg/L, 无一例患者血药谷浓度 ≥ 20 mg/L。而高负荷剂量组的平均血药谷浓度给药后 24 h 均超过 10 mg/L, 治疗 72 h 后 45% (10/22) 的患者血药谷浓度 ≥ 20 mg/L, 无一例患者出现明显肾功能损害。Mimoz 等^[27]进行了一项前瞻性研究, 观察用高负荷剂量替考拉宁(12 mg/kg)治疗的呼吸机相关性肺炎患者(VAP)血药浓度和肺泡上皮细胞衬液中的浓度, 13 例 VAP 患者第 1、2 天给予替考拉宁 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注, 随后 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注。结果显示, 给药后第 4 ~ 6 天替考拉宁的血药谷浓度为 15.9 mg/L, 游离血药谷浓度为 3.7 mg/L, 肺泡上皮衬液中的药物浓度为 4.9 mg/L。可见, 对于 VAP 重症患者, 高负荷剂量替考拉宁可能是必须的, 以确保达到治疗相关的血与肺组织浓度。

替考拉宁个体化的起始负荷剂量能达到理想谷浓度的比例, Niwa 等^[24]对替考拉宁个体化起始负荷剂量的药动力学数据进行分析, 70 例患者纳入研究, 其中 33 例根据年龄、体重、药物体内清除率等给予个体化的起始负荷剂量, 另 33 例患者给予负荷剂量(第 1 天替考拉宁 200 或 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注, 继以 200 mg, 1 次/d, 静脉滴注), 4 例未给予负荷剂量。结果显示, 与较低起始负荷剂量相比, 采用个体化起始负荷剂量治疗的患者达到有效谷浓度的比例更高(88%, 33%, $P < 0.001$), 同时, 治疗后第 3 天个体化负荷剂量组平均谷浓度达到 (13.1 ± 3.1) mg/L, 高于低剂量负荷剂量组的 (9.2 ± 3.8) mg/L ($P < 0.001$)。

替考拉宁起始负荷剂量方案同样适用于新生儿和儿童患者。对于新生儿和儿童, 同样必须给予恰当的起始负荷剂量(根据体重计算)以确保维持有效的治疗药物浓度。欧洲说明书中推荐 2 个月婴儿至新生儿: 第 1 天 16 mg/kg, 之后次日起 8 mg/kg, 1 次/d。2 个月至 12 岁: 首先 10 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注, 3 次; 之后 6 ~ 10 mg/kg, 1 次/d。12 岁以上: 与成人用量相同^[19]。中国说明书关于儿童用药推荐剂量与欧洲相仿^[18]。

Sunakawa 等^[25]对替考拉宁治疗新生儿和儿童

MRSA 脓毒症的药动学、疗效及安全性进行评估。研究共纳入 17 例患儿(包括 9 例新生儿),其中新生儿的剂量为负荷剂量 16 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 继以 8 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注; 其他儿童的给药方案为负荷剂量 10 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 10 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注。研究结果显示, 治疗后第 3、4 和 7 d, 新生儿平均血药谷浓度分别为 15.2、14.7 和 17.8 mg/kg, 其他儿童患者平均血药谷浓度分别为 12.5、12.2 和 13.1 mg/L。

虽然动物生殖实验并未显示本品有致畸作用, 但除非医生认为有必要, 本品不应用于妊娠或可能妊娠的妇女。

肾功能不全患者给药方案的调整: 欧洲替考拉宁说明书^[19]对于肾功能不全的成人和老年患者推荐前 3 d 不需调整剂量, 应维持血液谷浓度不低于 10 mg/L; 第 4 天开始, 轻中度的肾功能不全患者(肌酐清除率为 30 ~ 80 ml/min)或按常规剂量, 1 次/2 d 或剂量减半, 1 次/d; 严重肾功能不全患者(肌酐清除率 < 30 ml/min), 或需要血液透析者调整为常规剂量的 1/3, 1 次/d; 或按常规剂量给药, 1 次/3 d。替考拉宁不能被血液透析清除。持续腹膜透析的患者第 1 次替考拉宁负荷剂量静脉给药 400 mg (6 mg/kg), 在第 1 周中每袋透析液内按 20 mg/L 的剂量加入本品, 在第 2 周中于交替的透析液袋中仍按 20 mg/L 的剂量给药, 在第 3 周中仅在夜间的透析液袋内按 20 mg/L 的剂量给药。

中国替考拉宁说明书^[18]对于肾功能不全的成人和老年人前 3 d 仍然按常规剂量。第 4 天用量: 轻度肾功能不全者(肌酐清除率为 40 ~ 60 ml/min)或按常规剂量, 1 次/2 d; 或剂量减半, 1 次/d; 严重肾功能不全(肌酐清除率 < 40 ml/min 或血液透析者)或按常规剂量给药, 1 次/3 d; 或按常规剂量 1/3 给药, 1 次/d; 持续腹膜透析者推荐剂量与欧洲说明书相同。

Rosina 等^[28]在老年伴轻度肾功能不全患者中进行了替考拉宁血药谷浓度的研究。替考拉宁剂量为第 1 天 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 继以 3 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 给药后 14 d 的血药谷浓度为 9.4 mg/L; 而替考拉宁剂量为 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注连用 4 d, 继以 3 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 给药后 3 d 血药谷浓度即可达标(≥ 10 mg/L)。

Wolter 等^[26]对替考拉宁在血液透析患者中的药动学和剂量方案进行研究, 9 例血液透析患者和 7 例因急性肾功能衰竭进行持续静脉-静脉血液透

析(CVVHD)的患者给予 800 mg 起始负荷剂量, 后按血药谷浓度调整维持剂量(400 mg)的给药间隔时间。结果发现, 治疗后第 5 天, 上述长期血液透析患者的血药谷浓度为 7.1 mg/L。因此建议, 对于长期血液透析和 CVVHD 患者, 替考拉宁的起始负荷剂量应不低于 800 mg。

三、替考拉宁在各类感染中的应用

1. 下呼吸道感染: Sato 等^[29]对替考拉宁治疗 MRSA 肺炎的剂量和疗效进行研究, 共纳入 48 例患者。替考拉宁剂量为第 1 天 200 或 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注, 此后 200 或 400 mg, 1 次/d, 静脉滴注。结果显示, 45.8% 的患者治愈, 29.2% 患者改善, 平均血药谷浓度分别为 (7.9 ± 4.7) 和 (8.2 ± 4.7) mg/L, 第 1 ~ 3 天平均剂量则分别为 359.4 和 337.8 mg; 其中预后不良患者的平均血药谷浓度仅为 (6.5 ± 3.0) mg/L, 第 1 ~ 3 天平均剂量仅为 297 mg。该研究结果提示, 替考拉宁第 1 ~ 3 天平均剂量为 266.7 mg (第 1 天 400 mg 负荷剂量, 第 2、3 天 200 mg 维持剂量), 显然不能达到有效治疗谷浓度, 而第 1 ~ 3 天平均剂量为 533.3 mg (第 1 天 800 mg 负荷剂量, 第 2、3 天 400 mg 维持剂量) 能确保 MRSA 肺炎患者谷浓度 ≥ 10 mg/L, 且预后更佳。Cepeda 等^[30]进行了一项随机、双盲、多中心临床研究, 用于比较利奈唑胺和替考拉宁治疗严重革兰阳性菌感染的疗效。入选病例包括 50 例下呼吸道感染或肺炎患者, 替考拉宁剂量为 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 400 mg, 1 次/d, 静脉滴注; 利奈唑胺为 600 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注。研究发现, 替考拉宁起始负荷剂量治疗下呼吸道感染或肺部感染的临床有效率和细菌清除率分别为 82.8% (24/29) 和 68.2% (15/22), 利奈唑胺的临床有效率和细菌清除率分别为 83.3% (15/18) 和 83.3% (10/12), 二者的临床有效率和细菌清除率相似 (P 值为 1.00 和 0.44)。

推荐剂量方案: 替考拉宁 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程 14 ~ 21 d; 对于 VAP 患者建议负荷剂量为 8 ~ 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 维持剂量为 8 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注。

2. 中性粒细胞减少或缺乏伴发热: 中性粒细胞减少或缺乏伴发热患者应用抗革兰阳性菌药物的指征为以下之一^[31]: (1) 血液动力学不稳定或有其他严重脓毒症证据; (2) 血培养检出革兰阳性菌, 不必等待最终鉴定和敏感性检测结果; (3) MRSA 或耐青

霉素肺炎链球菌 (PRSP) 定植; (4) 严重黏膜炎, 尤其是应用氟喹诺酮类药物预防者; (5) X 线检查确诊的肺炎; (6) 临床疑有严重导管相关感染 (如经导管输液时发冷或寒颤和导管出入部位周围蜂窝织炎); (7) 皮肤软组织感染。

一项前瞻性研究用于确定替考拉宁治疗中性粒细胞减少或缺乏伴发热的疗效^[32]。15 个月内共入选 76 例中性粒细胞减少或缺乏伴血流感染患者, 发热次数超过 265 例次, 其中 60% 为革兰阳性菌所致血流感染。所有患者均随机和经验性给予哌拉西林 (100 mg/kg, 1 次/8 h, 静脉滴注) 联合阿米卡星 (7.5 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注), 联合或不联合替考拉宁 (10 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 5 次, 继以 10 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注) 治疗。革兰阳性菌所致血流感染时, 含有替考拉宁作为一线治疗药物者退热更快, 且治疗成功率更高 ($P < 0.01$)。17 例对哌拉西林联合阿米卡星初始治疗无效的患者, 加用替考拉宁二线治疗后亦获得较好疗效, 有效率达 70% (12/17)。未观察到感染性休克或急性呼吸窘迫综合征, 2 例后期死亡患者 (死因为脓毒症) 均未接受替考拉宁初始治疗。

推荐剂量方案: 替考拉宁 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程 10 ~ 14 d^[24]。

3. 血流感染和感染性心内膜炎: 血流感染和感染性心内膜炎的病死率达 20% ~ 30%^[29]。一旦诊断明确, 糖肽类药物是 MRSA 所致感染性心内膜炎标准的治疗药物之一^[33]。

Cepeda 等^[30]比较利奈唑胺和替考拉宁治疗 202 例严重革兰阳性菌感染的疗效, 其中包括 59 例革兰阳性菌血流感染。替考拉宁剂量方案为 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 400 mg, 1 次/d, 静脉滴注; 利奈唑胺为 600 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注。结果显示, 替考拉宁组临床有效率和细菌清除率分别为 81.3% (26/32) 和 63.0% (17/27), 利奈唑胺组临床有效率和细菌清除率分别为 81.8% (18/22) 和 78.9% (15/19), 二者的临床有效率和细菌清除率相似 (均 $P > 0.05$)。

Wilson 和 Gaya^[34]对经替考拉宁治疗的 101 例感染性心内膜炎患者进行疗效分析, 其中 58 例为自身瓣膜心内膜炎, 46 例为人工瓣膜心内膜炎。替考拉宁剂量为 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 然后用 400 mg, 1 次/d, 静脉滴注, 平均疗程为 28 d, 合并使用的其他抗菌药物为庆大霉素或利福平, 主要

致病菌为链球菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。治疗前 80 例患者发热, 79% 的患者平均在治疗后 2 天退热。50% 的患者因替考拉宁治疗有效而避免了手术, 总生存率为 75%。多数不良反应轻微, 仅 5 例患者出现肾功能损害。

2012 年英国心内膜炎诊断治疗指南^[35]推荐替考拉宁初始给药剂量为 10 mg/kg, 1 次/12 h, 继以每日 10 mg/kg, 给药间隔时间依据肾功能而定。替考拉宁血药浓度需维持在 ≥ 20 mg/L (但应 < 60 mg/L), 并每周监测血药浓度。

推荐剂量方案: 替考拉宁 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 金黄色葡萄球菌心内膜炎患者的维持剂量应为 12 mg/kg^[18]。

非复杂性血流感染的治疗疗程为 14 d; 复杂性血流感染与感染性心内膜炎的疗程为 4 ~ 6 周。非复杂性血流感染定义为: 细菌血培养阳性, 并符合如下条件: (1) 可排除心内膜炎; (2) 无植入假体; (3) 起始治疗 2 ~ 4 d 后血培养转阴; (4) 起始有效治疗 72 h 内发热得到控制; (5) 无迁徙病灶。复杂性血流感染定义为: 细菌血培养阳性, 不符合上述非复杂性血流感染的标准。

4. 复杂性皮肤软组织感染: 一项大规模流行病学调查数据显示, 住院患者中皮肤软组织感染的发生率和病死率分别为 7.7% 和 2.7%, 其中 9.1% 的感染患者需要入住重症监护病房^[36]。Lang 等^[37]进行了一项开放性、多中心研究, 用于评估替考拉宁治疗皮肤软组织感染的疗效。共入选 64 例皮肤软组织感染患者 (80% 的患者状态欠佳或存在其他并发症), 替考拉宁静脉注射或肌肉注射, 87.1% 的患者起始负荷剂量为第 1 天 400 mg, 1 次/12 h, 静脉滴注, 74.6% 的患者维持剂量为 200 mg, 1 次/d, 静脉滴注。共分离 58 株致病菌, 其中金黄色葡萄球菌 41 株, 凝固酶阴性葡萄球菌 6 株, 链球菌属 11 株。替考拉宁治疗后总有效率为 96.8% (60/62), 细菌清除率为 78.7% (37/47)。不良反应仅见于 4 例患者, 3 例为过敏反应, 1 例为局部反应和血清转氨酶升高。

推荐剂量方案: 替考拉宁 3 ~ 6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 接着 3 ~ 6 mg/kg, 1 次/d, 疗程一般至急性炎症消退后 3 d^[37]。严重烧伤感染患者的治疗方案为 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注^[18]。

5. 骨和关节感染:Le Frock 等^[38]对 342 例经替考拉宁治疗的革兰阳性菌骨髓炎或化脓性关节炎患者进行疗效和安全性评估。替考拉宁剂量为 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程 4 ~ 6 周。最终可评价的患者为 220 例, 结果显示, 急性骨髓炎、慢性骨髓炎和化脓性关节炎患者中临床痊愈率分别为 90%、88.6% 和 82.4%。日平均治疗剂量为 6 mg/kg 的患者, 治疗后第 1 周的血药谷浓度为 10 mg/L, 而日平均治疗剂量为 12 mg/kg 患者的血药谷浓度达到 20 mg/L。34.8% 患者出现药物相关不良反应, 59 例患者中断治疗。发热、寒颤和皮疹是最常见的不良反应, 但多数轻微。

美国骨和关节协作组对 90 例替考拉宁治疗骨和关节感染的疗效进行研究, 替考拉宁起始负荷剂量为 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 维持剂量骨髓炎患者为 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注; 化脓性关节炎患者为 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注。从骨髓和关节液中分离的致病菌主要为金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌。替考拉宁总有效率达 91.8% (90/98), 37 例急性骨髓炎患者在治疗未获得痊愈或改善, 随后的 6 个月随访期中痊愈率高达 90%; 30 例慢性骨髓炎患者在治疗未获痊愈或改善, 随后的 6 个月随访期中痊愈率达到 88%; 所有化脓性关节炎患者均痊愈, 随后 1 个月随访观察中未发现复发或治疗失败的病例。不良反应轻微, 且多数病例治疗未中断^[39]。

推荐剂量方案: 化脓性关节炎: 替考拉宁 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程 4 周; 急性骨髓炎: 替考拉宁 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程 6 周或更长; 慢性骨髓炎: 替考拉宁 12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 ~ 12 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程至外周血白细胞、C 反应蛋白、降钙素原及 ESR 正常^[40]。

6. 泌尿系统感染: 导尿管相关尿路感染出现全身症状, 且尿液镜检白细胞增多时需全身应用抗菌药物治疗。根据临床具体情况, 如有革兰阳性球菌感染的可能, 给予经验治疗或目标治疗时均可选用包括替考拉宁在内的糖肽类药物。

推荐剂量方案: 替考拉宁 6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 继以 6 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注, 疗程 10 ~ 14 d。

7. 艰难梭菌感染 (CDI): 替考拉宁治疗 CDI 的临床及细菌学疗效与万古霉素相仿。文献系统综述了成人艰难梭菌感染的抗菌药物治疗, 比较了万古霉素 (500 mg, 3 ~ 4 次/d, 口服, 疗程 10 d) 与替考拉宁 (400 mg, 2 次/d, 口服, 疗程 10 d) 的疗效。结果显示, 细菌学疗效替考拉宁显著优于万古霉素 (2 项研究, 110 例患者, 87% 和 62%; RR 值为 1.43, $P = 0.002$)。复发率万古霉素与替考拉宁相比差异无统计学意义 (共 110 例患者; RR 值 0.44, $P = 0.15$)。

推荐剂量方案: 替考拉宁 400 mg, 1 次/12 h, 口服, 疗程 10 d。

8. 预防手术部位感染: Nehrer 等^[41]对替考拉宁预防髋关节置换术后感染进行研究, 111 例患者于手术前单次静脉注射 10 mg/kg 替考拉宁, 术后随访 14 个月未发现假体深部感染。2 例患者出现浅表伤口感染, 分离获得的致病菌为表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属细菌, 无需要再次手术。手术期间替考拉宁浓度平均为 6.2 mg/kg, 骨皮质中平均为 7.1 mg/kg, 均超过 MRSA 的 MIC。Periti 等^[42]对替考拉宁预防骨科手术革兰阳性菌感染进行回顾性分析, 研究共包括 4 个临床对照研究, 共 2 233 例患者进入疗效评估。替考拉宁 400 mg 于麻醉诱导期静脉推注, 结果发现, 经替考拉宁预防的患者术后早期伤口感染率为 1.1%, 随访期感染率为 0.2%, 药物相关不良反应为 1.0%。因此, 对于存在革兰阳性菌感染风险的骨科手术患者, 替考拉宁预防性使用是恰当的选择。

推荐剂量方案: 替考拉宁 12 mg/kg 麻醉诱导期单剂静脉注射。

9. 特殊人群的应用: (1) 儿童和新生儿革兰阳性菌感染: Fanos 等^[43]对数项替考拉宁治疗新生儿革兰阳性菌感染的临床研究进行回顾性分析, 173 例新生儿经替考拉宁 ($10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起始负荷剂量, 继以 $8 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 维持剂量静脉滴注或肌肉注射) 治疗, 临床有效率和细菌清除率分别为 80% ~ 100% 和 83% ~ 100%, 不良反应少见。Debbaq 等^[44]对替考拉宁治疗儿童严重革兰阳性菌感染进行回顾性分析, 166 例儿童患者纳入最终评估, 主要为骨关节炎和导管相关血流感染。金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌为主要致病菌。替考拉宁治疗后痊愈或改善率为 93%, 平均疗程为 10 d, 不良反应发生率为 6%。推荐剂量方案: 新生儿首日替考拉宁 16 mg/kg 静脉滴注或肌肉注射, 继以 8 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注或肌肉注射; 儿童替考

拉宁 10 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注或肌内注射 × 3 次, 继以 10 mg/kg, 1 次/d, 静脉滴注或肌内注射, 疗程视不同感染而定, 一般为 7~14 d。(2) 老年患者革兰阳性菌感染: MRSA 是老年患者重症感染的常见致病菌, 并且持续 MRSA 血流感染将导致高病死率。Lin 等^[45] 比较万古霉素和替考拉宁治疗老年患者持续 MRSA 血流感染的疗效, 结果发现, 替考拉宁治疗后 MRSA 相关病死率和 30 d 病死率分别为 28.6% 和 50%, 与万古霉素相似。推荐剂量方案: 根据感染部位和感染严重程度, 给予替考拉宁 6~12 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次, 并根据肌酐清除率调整维持剂量。

四、替考拉宁的推荐剂量: 见表 3。

五、小结

替考拉宁的血药谷浓度与临床疗效密切相关, 起始负荷剂量方案能确保快速达到治疗相关血药浓度。对于多数患者, 替考拉宁起始负荷剂量方案 (6 mg/kg, 1 次/12 h, 静脉滴注 × 3 次), 继以 6 mg/kg, 1 次/d 的维持剂量静脉滴注, 可能达到有效治疗谷浓度 (≥ 10 mg/L)。更高的负荷剂量 (12 mg/kg, 1 次/12 h × 3 次) 对某些患者是必须的, 如心内膜炎、血流感染、VAP、中性粒细胞减少或缺乏伴发热、骨和关节感染等。外科手术前单次静

脉滴注替考拉宁 12 mg/kg 适用于 MRSA 感染高发区的高危患者术后感染的预防。在应用替考拉宁时, 一般无需为了避免不良反应而监测血药浓度, 但对于某些疗效欠佳的患者, 检测血药浓度有助于正确调整药物剂量。

主要执笔人: 上海华山医院 (李光辉); 解放军总医院 (王睿)
专家组成员 (按照姓氏笔画排名): 哈尔滨血液病肿瘤研究所 (马军); 中国医科大学附属第一医院 (马晓春); 北京大学人民医院 (王辉); 浙江大学附属第二医院 (刘进); 解放军总医院 (陈良安); 上海长征医院 (陈德昌); 福建省立医院 (陈愉生); 浙江大学附属第一医院 (肖永红); 天津医科大学总医院 (邵宗鸿); 北京大学医学部药学院 (单爱莲); 重庆医科大学附属第一医院 (周发春); 北京大学第三医院 (贺蓓); 南京军区南京总医院 (施毅); 南京军区福州总医院 (赖国祥); 广州医学院第一附属医院 (黎毅敏)

参 考 文 献

- [1] 汪复. 2005 中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(5): 289-295. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2006.05.001.
- [2] 汪复. 2006 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(1): 1-9. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2008.01.001.
- [3] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(5): 325-333. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2008.05.002.
- [4] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2008 年中国 CHINET 细菌耐药性

表 3 替考拉宁的推荐剂量

适应证	起始负荷剂量		维持剂量		疗程 (d)
	剂量 (mg/kg)	用法	剂量 (mg/kg)	用法	
成人					
肾功能正常	6~12	1 次/12 h, × 3 次	6~12	1 次/d	14~21
轻度肾功能不全患者				1 次/48 h	
重度肾功能不全或透析治疗患者				1 次/72 h	
儿童					
新生儿	16	第 1 天	8	1 次/d	7~14
2 个月以上儿童	10	1 次/12 h, × 3 次	10		
各类感染					
肺部感染	6~12	1 次/12 h, × 3 次	6~12	1 次/d	14~21
呼吸机相关肺炎及重症肺炎	8~12		8~12		14~21 或更长
中性粒细胞减少及缺乏伴发热	6~12		6~12		10~14, 或用至粒细胞恢复
血流感染					非复杂性 14 d, 复杂性 4~6 周
感染性心内膜炎			12		4~6 周
皮肤软组织感染	3~6		3~6		至感染消退后 3 d
严重烧伤感染	6~12		12		至感染消退后 3 d
骨和关节感染	12		6~12		化脓性关节炎: 4 周 急性骨髓炎: 6 周或更长
导尿管相关尿路感染	6		6		10~14
艰难梭菌感染		400 mg 口服		2 次/d	10
预防手术部位感染		麻醉诱导期单剂静脉滴注 12 mg/kg			

注: 轻度肾功能不全: 肌酐清除率 (C_{cr}) 为 10~50 ml/min; 重度肾功能不全: C_{cr} < 10 ml/min 或需透析治疗患者; 替考拉宁使用方法包括静脉滴注及肌内注射; 3.6 和 12 mg/kg 的平均剂量分别相当于成人 200、400 和 800 mg 标准剂量。如患者体重超过 85 kg, 建议按体重 (kg) 给药

- 监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(5): 321-329. DOI: 10.3321/j.issn.1009-7708.2009.05.001.
- [5] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(5): 325-334.
- [6] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5): 321-329.
- [7] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 321-329. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2012.05.001.
- [8] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.
- [9] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 369-378. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2014.05.001.
- [10] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.05.001.
- [11] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.06.005.
- [12] Tascini C, Flammini S, Leonildi A, et al. Comparison of teicoplanin and vancomycin in vitro activity on clinical isolates of *Staphylococcus aureus* [J]. J Chemother, 2012, 24(4): 187-190. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000026.
- [13] Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19: 141-160. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x.
- [14] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2011, 5(3): 66-72. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-1358.2010.02.021.
- [15] 汪复. 实用抗感染治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 100-101.
- [16] Ahn BJ, Yim DS, Lee DG, et al. Teicoplanin dosing strategy for treatment of *staphylococcus aureus* in Korean patients with neutropenic fever [J]. Yonsei Med J, 2011, 52(4): 616-623. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.4.616.
- [17] 何礼贤, 潘瑶, 陈世耀, 等. 替考拉宁治疗革兰阳性球菌感染的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(5): 337-341. DOI: 10.3760/j.issn.0578-4426.2005.05.007.
- [18] 注射用替考拉宁说明书(中国大陆). 2009 年 7 月 7 日核准, 2014 年 8 月 21 日修改.
- [19] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Targocid Art 30 - CHMP Opinion, Summary of product characteristics, labelling and package leaflet [EB/OL]. [2014-01-03]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Targocid_30/WC500143825.pdf.
- [20] Pea F, Brollo L, Viale P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4): 941-945.
- [21] Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin [J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(3): 167-183.
- [22] Wang JT, Liao HI, Wu Lin FL, et al. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 110(5): 416-420. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00862.x.
- [23] Pea F, Viale P, Candoni A, et al. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(6): 405-415.
- [24] Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T, et al. Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(5): 507-510. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.018.
- [25] Sunakawa K, Nonoyama M, Fujii R, et al. Pharmacokinetic and clinical studies on teicoplanin for sepsis by methicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus* in the pediatric and neonate field [J]. Jpn J Antibiot, 2002, 55(5): 656-677.
- [26] Wolter K, Claus M, Wagner K, et al. Teicoplanin pharmacokinetics and dosage recommendations in chronic hemodialysis patients and in patients undergoing continuous veno-venous hemodialysis [J]. Clin Nephrol, 1994, 42(6): 389-397.
- [27] Mimoz O, Rolland D, Adoun M, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(5): 775-779.
- [28] Rosina R, Villa G, Danese A, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in the elderly [J]. J Anti Chem, 1998, 21(Suppl A): 39-45.
- [29] Sato M, Chida K, Suda T, et al. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level [J]. J Infect Chemother, 2006, 12(4): 185-189.
- [30] Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(2): 345-355.
- [31] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427-431. DOI: 10.1093/cid/ciq147.
- [32] Micozzi A, Venditti M, Amadori S, et al. Teicoplanin in the treatment of gram-positive bacteraemia in neutropenic patients [J]. Br J Haematol, 1990, 76(Suppl 2): 19-23.
- [33] Westphal N, Plicht B, Naber C. Infective endocarditis—prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment [J]. Dtsch Arztebl Int, 2009, 106(28-29): 481-489. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0481.
- [34] Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases [J]. J Antimicrob Chemother, 1996, 38(3): 507-521.
- [35] Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(2): 269-289. DOI: 10.1093/jac/dkr450.
- [36] Shen HN, Lu CL. Skin and soft tissue infections in hospitalized and critically ill patients: a nationwide population-based study [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 151. DOI: 10.1186/1471-2334-10-151.
- [37] Lang E, Foldes M, Marghescu S. Teicoplanin in the treatment of skin and soft tissue infections: results of a multicentre study [J]. Infection, 1991, 19(3): 190-194.
- [38] Le Frock J, Ristuccia A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study [J]. J Infect Chemother, 1999, 5(1): 32-39.
- [39] LeFrock JL, Ristuccia AM, Ristuccia PA, et al. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA [J]. Eur J Surg Suppl, 1992, (567): 9-13.
- [40] 中华人民共和国卫生部医政司. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 37-39.
- [41] Nehrer S, Thalhammer F, Schwameis E, et al. Teicoplanin in the prevention of infection in total hip replacement [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 1998, 118(1-2): 32-36.
- [42] Periti P, Mini E, Mosconi G. Antimicrobial prophylaxis in

- orthopaedic surgery: the role of teicoplanin [J]. J Antimicrob Chemother, 1998, 41(3): 329-340.
- [43] Saqinur R, Croteau D, Bergeron MG. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3027 patients. The ESPRIT Group [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120(6):1120-1130.
- [44] Debbaq R, Paqanini H, Gomez S, et al. Role of teicoplanin in the ambulatory treatment of infections in children due to gram-positive microorganisms [J]. Medicina, 2002, 62 (Suppl 2):48-51.

- [45] Lin SH, Lai CC, Tan CK, et al. Comparative efficacy of vancomycin and teicoplanin in the treatment of hospitalised elderly patients with persistent meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37 (2): 179-181. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.018.

(收稿日期:2016-04-19)

(本文编辑:李文慧)

· 趣闻轶事 ·

从华盛顿之死看医疗技术的历史局限性

邵池

美国的开国元勋、第一任总统、“国父”乔治·华盛顿,生前可谓极殊荣。很多人以为他是寿终正寝,然而恰恰相反,他是在身体健壮毫无征兆的情况下死于急病。

1799 年 12 月 12 日,大雪,67 岁的华盛顿骑马巡视自己的庄园后感染风寒。第 2 天,他出现了咽痛,声音嘶哑;到第 3 天,也就是 12 月 14 日凌晨 2 点左右,他从睡梦中醒过来,感觉呼吸、发声困难。华盛顿首先想到了使用当时很流行的处理措施——放血疗法,因为他曾经用这种方法治好了自己庄园里很多农奴的小病。他的管家为他放出约 1/4 升血后,情况没有改善。待到天亮,华盛顿的两个医生老友 James Craik 和 Gustavus Brown 闻讯赶到,他们试图让华盛顿喝醋、奶油、糖蜜混合物来缓解喉部症状,结果华盛顿根本咽不下去,造成严重呛咳。他们判断华盛顿得了当时被称为“quinsey”的严重疾病:扁桃体周脓肿,于是再次放血。在之后的 12 h 内,华盛顿被放血 4 次,累计放出约 2 000 ml 血。

由于疗效不佳,两位医生又电召来第 3 位医生,开国元勋的下一代中的名医,37 岁的 Elisha Dick。当时喉镜尚未发

明,但 Dick 觉得梗阻部位要更为偏下,大胆提出要对国父试行气管切开术。气管切开术其实历史悠久,在古埃及即有记载,但是在当时的西方医学中仍不是一个成熟的手术(1830 年以后才有较大样本的手术论文),风险太大,故被两位老医生拒绝。经过会诊后,他们又给华盛顿试用了当时治疗喉部疾病常用的干斑螫粉口服、草药茶混合醋漱口、蒸汽吸入;当发现喉部梗阻已无法用药时,又用了药膏擦身以及氯化亚汞和酒石酸氢钾灌肠。但这一切显然是徒劳的。到晚上 6 点,知道大限将至的华盛顿谢绝了医生们继续拯救他的努力。晚 10 点,华盛顿的呼吸突然变得顺畅起来,10 min 后,他安静地去世了。

现在看来,华盛顿所患并非扁桃体周脓肿,而是急性会厌炎。在缺少有效治疗手段的当时,确实是一个有较高病死率的疾病。但是有很多医学史家认为,华盛顿的死,很大程度上是因为过度的放血导致的失血性休克。放血疗法源自两千年前盖伦的体液学说,但是直到 19 世纪,才被西方医学正确认识和扬弃。

(收稿日期:2016-05-09)

(本文编辑:吕小东)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.07.003

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院呼吸科