

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research依拉环素致老年患者凝血功能异常的相关
因素研究Research of relative factors for the coagulation abnormalities induced by
eravacycline in elderly patients高学营^{1a}, 李嘉欣^{1a}, 李月元^{1a},
焦红梅^{1a}, 李虹^{1a}, 周双^{1b},
付志方^{1a}(1. 北京大学第一医院 a. 老年病内科;
b. 药学部, 北京 100034)GAO Xue - ying^{1a}, LI Jia - xin^{1a},
LI Yue - yuan^{1a}, JIAO Hong - mei^{1a},
LI Hong^{1a}, ZHOU Shuang^{1b},
FU Zhi - fang^{1a}(1. a. Department of Geriatrics; b.
Department of Pharmacy, Peking
University First Hospital, Beijing 100034,
China)基金项目: 北京大学第一医院青年临床研究专
项基金资助项目(2018CR11)作者简介: 高学营(1990 -), 女, 主治医师, 主要
从事老年危重症、心血管疾病方面的
工作和研究

通信作者: 付志方, 副主任医师

Tel: (010) 83575009

E - mail: fuzhifang2004@126. com

摘要:目的 分析依拉环素注射液致老年患者凝血功能异常的相关因素。
方法 纳入因感染应用依拉环素注射液治疗的老年患者(年龄 ≥ 65 岁),按是否出现凝血酶原时间(PT)延长3秒以上和/或纤维蛋白原下降至 $\leq 1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 分为凝血功能异常组和凝血功能正常组。收集一般资料、用药情况、用药前的续贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理与慢性健康状况评分II(APACHE II)、营养风险筛查2002评分(NRS2002)、用药前后的肝肾功能、凝血功能、炎症指标等。统计治疗后凝血功能异常的发生情况,比较凝血功能正常组与凝血功能异常组间基础疾病、基线肝肾功能及凝血功能、用药前SOFA、APACHE II和NRS2002评分等,并进行logistic回归分析。**结果** 共纳入84例患者。依拉环素治疗1周时,发生凝血功能异常的患者共33例,发生率为39.29%(33例/84例)。凝血功能正常组和凝血功能异常组合并慢性肝病的比例分别为6.00%(3例/51例)和24.24%(8例/33例),联用抗栓药物的比例分别为68.00%(34例/51例)和45.45%(15例/33例),基线白细胞总数分别为8.30(4.55, 12.41)和11.40(7.08, 13.88) $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,总胆红素(TBIL)分别为14.00(10.80, 19.83)和23.50(14.70, 46.90) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素(DBIL)分别为5.98(3.69, 9.60)和9.50(6.20, 25.05) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,C反应蛋白(CRP)分别为57.91(22.43, 97.33)和69.20(33.87, 86.54) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,白细胞介素-6(IL-6)分别为43.11(22.26, 106.98)和91.12(24.30, 181.60) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,PT分别为12.90(11.95, 15.00)和14.40(12.80, 15.70) s,活化部分凝血活酶时间(APTT)分别为31.50(28.35, 34.00)和34.10(30.70, 37.95) s,国际标准化比值(INR)分别为1.13(1.05, 1.29)和1.27(1.13, 1.36),凝血功能异常组的上述指标与凝血功能正常组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。回归分析显示,TBIL与依拉环素致老年患者凝血功能异常相关,比值比(OR)为1.04($P < 0.05$)。依拉环素注射液疗程 > 1 周的患者有62例,治疗结束时发生凝血功能异常者共27例,发生率为43.55%(27例/62例),其中,凝血功能正常组和凝血功能异常组合并慢性肾病的比例分别为29.41%(10例/35例)和59.26%(16例/27例),联用抗栓药物的比例分别为70.59%(24例/35例)和40.74%(11例/27例),基线APACHE II评分分别为(14.82 $\pm$ 6.62)和(19.68 $\pm$ 6.38)分,NRS2002评分分别为4.00(3.00, 4.00)和5.00(3.50, 7.00)分,CRP分别为57.62(21.48, 83.29)和88.11(49.11, 149.80) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,IL-6分别为26.45(13.58, 78.82)和99.32(43.79, 191.57) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,APTT分别为30.30(28.10, 33.15)和33.90(28.90, 36.40) s,血小板水平分别为176.50(120.25, 225.50)和132.00(81.00, 195.00) $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,凝血功能异常组的上述指标与凝血功能正常组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。回归分析显示,NRS2002评分与依拉环素致老年患者凝血功能异常相关,OR值为2.04($P < 0.05$)。凝血功能异常的发生率随着用药时间延长而增加,凝血功能正常组和异常组的依拉环素注射液剂量分别为(0.78 $\pm$ 0.14)和(0.84 $\pm$ 0.17) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论 老年患者使用依拉环素注射液可能发生凝血功能异常,总胆红素水平和 NRS2002 评分是相关危险因素,治疗期间应严密监测凝血功能。

关键词:依拉环素注射液;凝血功能异常;老年人;营养风险筛查 2002 评分

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.001

中图分类号:R978 **文献标志码**:A

文章编号:1001-6821(2026)09-1201-09

Abstract: Objective To investigate relative factors of coagulation abnormalities induced by eravacycline injection in elderly patients. **Methods** Elderly patients (age ≥ 65 years) who received eravacycline for infection were enrolled. The patients were divided into the abnormal coagulation group and the normal coagulation group based on whether there was prolongation of prothrombin time (PT) by more than 3 seconds and/or a decrease in fibrinogen to $\leq 1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$. The clinical data, medication prescribed, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and nutrition risk screening 2002 (NRS2002) score before treatment were recorded. The incidence of coagulation abnormalities after eravacycline injection treatment was statistically analyzed. Comorbidities, baseline liver, kidney function, coagulation function, SOFA, APACHE II and NRS2002 scores were compared between normal coagulation group and abnormal coagulation group. Logistic regression analyses were performed for further exploration. **Results** A total of 84 elderly patients were enrolled. At 1 week of eravacycline injection treatment, 33 patients developed coagulation abnormalities, with an incidence rate of 39.29% (33 cases/84 cases). The proportion of chronic liver disease of normal coagulation group and abnormal coagulation group were 6.00% (3 cases/51 cases) and 24.24% (8 cases/33 cases), respectively; the proportion of combined antithrombotic drugs were 68.00% (34 cases/51 cases) and 45.45% (15 cases/33 cases), respectively; baseline levels of white blood cell count were 8.30 (4.55, 12.41) and 11.40 (7.08, 13.88) $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; total bilirubin (TBIL) levels were 14.00 (10.80, 19.83) and 23.50 (14.70, 46.90) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; direct bilirubin (DBIL) levels were 5.98 (3.69, 9.60) and 9.50 (6.20, 25.05) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; C-reactive protein (CRP) levels were 57.91 (22.43, 97.33) and 69.20 (33.87, 86.54) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; interleukin-6 (IL-6) levels were 43.11 (22.26, 106.98) and 91.12 (24.30, 181.60) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; PT were 12.90 (11.95, 15.00) and 14.40 (12.80, 15.70) s, respectively; activated partial thromboplastin time (APTT) were 31.50 (28.35, 34.00) and 34.10 (30.70, 37.95) s, respectively; international normalized ratio (INR) were 1.13 (1.05, 1.29) and 1.27 (1.13, 1.36), respectively. The differences of above indicators between the two groups were all statistically significant (all $P < 0.05$). Regression analysis showed that TBIL was associated with eravacycline injection-induced coagulation abnormalities in elderly patients, with an odds ratio (OR) of 1.04 ($P < 0.05$). Among the 62 patients who received eravacycline injection for more than 1 week, 27 developed coagulation abnormalities by the end of treatment, with an incidence rate of 43.55% (27 cases/62 cases). The proportion of chronic kidney disease of normal coagulation group and abnormal coagulation group were 29.41% (10 cases/35 cases) and 59.26% (16 cases/27 cases), respectively; the proportion of combined antithrombotic drugs were 70.59% (24 cases/35 cases) and 40.74% (11 cases/27 cases), respectively; baseline APACHE II scores were (14.82 $\pm$ 6.62) and (19.68 $\pm$ 6.38) point, respectively; NRS2002 scores were 4.00 (3.00, 4.00) and 5.00 (3.50, 7.00) point, respectively; CRP levels were 57.62 (21.48, 83.29) and 88.11 (49.11, 149.80) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; IL-6 levels were 26.45 (13.58, 78.82) and 99.32 (43.79, 191.57) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; APTT were 30.30 (28.10, 33.15) and 33.90 (28.90, 36.40) s, respectively; platelet levels were 176.50 (120.25, 225.50) and 132.00 (81.00, 195.00) $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The differences of above indications between the two groups were all statistically significant (all $P < 0.05$). Regression analysis showed that the NRS2002 score was associated with eravacycline-induced coagulation abnormalities in elderly patients, with an OR of 2.04 ($P < 0.05$). The incidence of coagulation abnormalities increases with the prolongation of eravacycline injection treatment. The dosage of eravacycline of normal coagulation group and abnormal coagulation group were (0.78 $\pm$ 0.14) and (0.84 $\pm$ 0.17) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the

difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$) **Conclusion** Coagulation abnormalities may occur in elderly patients treated with eravacycline injection. Total bilirubin level and NRS2002 score are risk factors for coagulation abnormalities. Coagulation indicators should be closely monitored during treatment.

Key words: eravacycline injection; coagulation abnormality; elderly people; nutrition risk screening 2002 score

依拉环素(eravacycline)是一种新型、全合成、广谱的甘氨酸环素类抗生素,具有较好的药物渗透性、组织分布以及代谢稳定性,在体外对多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有活性^[1],对多种常见多重耐药(multidrug resistance, MDR)菌有效,主要用于治疗成人复杂性腹腔感染^[2-3]。多项真实世界研究显示,依拉环素在治疗肺部感染、腹腔感染、肌肉骨骼感染和皮肤软组织感染方面具有良好的临床疗效,耐受性良好^[4]。最常见的药物不良反应为胃肠道症状,其他药物不良反应包括静脉炎、肝损伤、凝血功能障碍等^[5]。在临床应用中,依拉环素相关的纤维蛋白原降低与凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长逐渐被重视^[6],本研究回顾性分析应用依拉环素治疗的老年患者临床资料,以探讨老年患者应用依拉环素发生凝血功能异常的相关因素。

材料、对象与方法

1 病例选择

2023年9月至2025年9月以本院老年病内科住院并应用依拉环素治疗的老年患者入选为研究对象。本研究经北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准(伦理批号:2026R0029-0001)。

诊断与入选标准 年龄 ≥ 65 岁;应用依拉环素治疗者;应用依拉环素治疗前及治疗期间(治疗1周、2周时)有凝血功能检测者。

排除标准 合并弥漫性血管内凝血、血液系统恶性肿瘤的患者。

2 药品、试剂与仪器

注射用盐酸依拉环素,规格:每支50mg,批号:AT2022B、AT30728、AU2022B、AU7081B、AU7082C、AV1887C、AW1905B、AW1906B、AW1907B、AW4791B,批准文号:国药准字HJ20233135,美国Patheon Manufacturing Services LLC公司生产。

3 分组与治疗方法

推荐治疗剂量为 $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $q12\text{ h}$ 。轻中度肝损伤(Child Pugh A级和B级)患者不调整剂量,重度肝损伤(Child Pugh C级)患者首日不调整剂量,第2天开始调整为 $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd 。

根据应用依拉环素注射液治疗后的凝血功能指标将纳入的患者分为凝血功能正常组和异常组。凝血功能异常的诊断标准为应用依拉环素后PT较治疗前延长3 s以上和/或纤维蛋白原下降至 $\leq 1.5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[7]。重度凝血功能异常定义为应用依拉环素后PT较治疗前延长6 s以上^[8]。

4 观察指标与疗效判定

基线特征 收集患者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、感染部位、病原学结果、依拉环素日剂量、疗程、是否联合应用抗栓药物等,应用依拉环素治疗前,评价患者的序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)^[9]、急性生理与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[10]和营养风险筛查2002评分(nutrition risk screening 2002, NRS2002)^[11],应用依拉环素治疗前后,检测患者的肝肾功能、凝血功能指标、炎症指标等,其中抗栓药物包括抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷,以及抗凝药物如低分子肝素、艾多沙班、利伐沙班。共病定义为存在2种及以上慢性病。

临床疗效判定 根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[12],临床疗效的判定依据包括临床症状体征(如体温、痰液)、实验室指标[如白细胞计数和分类、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、降钙素原(procalcitonin, PCT)],以及影像学指标(如胸片)。临床有效的判定标准为症状体征、实验室和影像学指标好转或恢复正常。临床无效的判定标准为症状体征、实验室和影像学指标无明显好转或恶化。

5 统计学处理

用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料用率(%)表示。对于计量资料,符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料的分析用 χ^2 检验,组内个体小于5个时,用Fisher精确检验。计量资料2组间均数比较用独立样本 t 检验,非正态分布的数据先进行对数转换后再进行比较,对于不适宜进行对数转化的非正态分布资料,组间比较用非参数秩和检验。依拉环素治疗前后化验指标比较用配对样本 t 检验,不适宜进行对数转化的

非正态分布资料应用 Wilcoxon 符号秩和检验。用二元 logistic 回归分析依拉环素使用后发生凝血功能异常的危险因素,用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估相关指标预测发生凝血功能异常的价值。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 84 例患者,其中女性 17 例,男性 67 例,所有入组患者平均年龄(87.04 ± 9.65)岁,平均用药疗程(13.43 ± 8.28)d,平均 APACHE II 评分(16.97 ± 6.66)分,中位 SOFA 评分和 NRS2002 评分分别为 6 分和 4 分。基础合并冠心病患者 45 例,合并心功能不全患者 55 例,合并高血压患者 53 例,合并糖尿病患者 27 例,合并慢性肾病患者 36 例,合并慢性肝病者 11 例,共病人数 70 例,联合应用抗栓药物患者 49 例,见表 1。

依拉环素治疗剂量有 81 例为 50 mg q12 h,2 例为 45 mg q12 h,1 例为 75 mg q12 h,按公斤体重计算平均剂量为(0.83 ± 0.16)mg · kg⁻¹ q12 h。其中有 6 例在治疗过程中因肝功能损伤进展至 Child - Pugh C 级调整为每天 1 次静脉输注,调整剂量后仍纳入分析。

感染部位方面,肺炎 54 例,腹腔感染(包括肠道感染、胆系感染、阑尾炎、腹膜炎等)23 例,肺部感染合并腹腔感染 2 例,泌尿系感染 3 例,菌血症 1 例,心包炎 1 例。病原学方面,碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌(carbapenem - resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 18 例,碳青霉烯耐药的鲍曼不动杆菌(carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 19 例,CRKP 合并 CRAB 4 例,CRAB 合并粪肠球菌 1 例,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)4 例,屎肠球菌 8 例,粪肠球菌 3 例,产气克雷伯菌、大肠埃希菌、皮特不动杆菌、奇异变形杆菌、纹带棒状杆菌各 1 例,22 例未明确病原菌。

2 凝血功能正常组与凝血功能异常组基线特征比较

2.1 依拉环素治疗 1 周时凝血功能正常组与凝血功能异常组基线特征比较

依拉环素疗程≤1 周的患者有 22 例,其中 6 例因凝血异常药物不良反应结束治疗,平均疗程为(5.91 ± 1.15)d。依拉环素治疗 1 周时(包括疗程≤1 周患者),PT 较治疗前延长 3 s 以上的患者有 16 例,纤维蛋白原≤1.5 g · L⁻¹的患者有 24 例,同时

存在纤维蛋白原下降和 PT 延长的患者有 7 例,凝血功能异常(PT 延长和/或纤维蛋白原下降)的患者共

表 1 入组患者的一般资料

Table 1 General characteristics of enrolled patients

Item	Characteristics
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	87.04 ± 9.65
Gender (male/female)	17/67
BMI (kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	22.21 ± 3.85
Dosage (mg · kg ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	0.83 ± 0.16
Medical history (n, %)	
Coronary heart disease	45 (53.57)
Heart failure	55 (65.48)
Hypertension	53 (63.10)
Diabetes	27 (32.14)
Chronic kidney disease	36 (42.86)
Chronic liver disease	11 (13.10)
Multimorbidity	70 (83.33)
Combined with antithrombotic drugs (n, %)	49 (58.33)
SOFA [point, $M (P_{25}, P_{75})$]	6.00 (3.25, 9.00)
APACHEII (point, $\bar{x} \pm s$)	16.97 ± 6.66
NRS2002 [point, $M (P_{25}, P_{75})$]	4.00 (4.00, 5.00)
Duration (d, $\bar{x} \pm s$)	13.43 ± 8.28
White blood cell [$\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$]	9.76 (6.33, 13.46)
Hemoglobin (g · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	91.11 ± 16.61
Platelet [$\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$]	151.00 (98.25, 212.75)
ALT [IU · L ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	23.00 (13.00, 36.75)
AST [IU · L ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	28.50 (22.00, 44.75)
ALP [IU · L ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	84.50 (62.25, 153.50)
GGT [IU · L ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	37.00 (20.00, 84.75)
TBIL [$\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$]	15.40 (11.33, 30.15)
DBIL [$\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, $M (P_{25}, P_{75})$]	7.60 (4.13, 13.37)
eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $M (P_{25}, P_{75})$]	60.13 (33.44, 81.08)
CRP [mg · L ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	62.68 (27.81, 107.45)
IL - 6 [pg · ml ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	56.52 (23.71, 144.27)
PCT [ng · ml ⁻¹ , $M (P_{25}, P_{75})$]	0.53 (0.18, 1.04)
PT [s, $M (P_{25}, P_{75})$]	13.40 (12.50, 15.50)
APTT [s, $M (P_{25}, P_{75})$]	32.10 (28.70, 36.10)
INR [$M (P_{25}, P_{75})$]	1.17 (1.09, 1.35)
Fibrinogen (g · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	3.30 ± 1.18

BMI: Body mass index; SOFA: Sequential organ failure assessment; APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; NRS2002: Nutrition risk screening 2002; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: γ - glutamyl transferase; TBIL: Total bilirubin; DBIL: Direct bilirubin; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; CRP: C - reactive protein; IL - 6: Interleukin - 6; PCT: Procalcitonin; PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio.

33例,凝血功能异常的发生率为39.29%(33例/84例)。其中,重度凝血功能异常患者4例,发生率为4.76%(4例/84例)。凝血异常的33例患者中有24例患者有血浆输注,无活动性出血事件发生。

与凝血功能正常组相比,凝血功能异常组患者合并慢性肝病的比例更高,更少联合应用抗栓药物,基线白细胞总数、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、CRP、IL-6、PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)水平均升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。凝血功能正常组和异常组的依拉环素剂量分别为(0.81 ± 0.17)和

(0.86 ± 0.15) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组间患者的年龄、性别、BMI、SOFA评分、APACHE II评分、NRS2002评分、血红蛋白、血小板、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、PCT、基线纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平、合并冠心病、心功能不全、高血压、糖尿病、慢性肾病及共病比例的比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。按依拉环素剂量分层,分为剂量 $\leq 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组与剂量 $> 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,不同剂

表2 依拉环素治疗1周时凝血功能正常组与异常组基线资料及化验指标的比较

Table 2 Comparison of general characteristics and baseline laboratory parameters between normal and abnormal coagulation function groups after 1 week of eravacycline treatment

Item	Normal coagulation ($n = 51$)	Abnormal coagulation ($n = 33$)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	86.20 $\pm$ 9.56	88.33 $\pm$ 9.94
Gender (male/female)	12/39	5/28
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	22.79 $\pm$ 4.25	21.32 $\pm$ 3.10
Dosage ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	0.81 $\pm$ 0.17	0.86 $\pm$ 0.15
Medical history (n , %)		
Coronary heart disease	23(46.00)	22(66.67)
Heart failure	31(60.78)	24(72.72)
Hypertension	29(58.00)	23(69.70)
Diabetes	16(32.00)	10(30.30)
Chronic kidney disease	20(40.00)	16(48.48)
Chronic liver disease	3(6.00)	8(24.24) *
Multimorbidity	39(78.43)	30(90.91)
Combined with antithrombotic drugs (n , %)	34(68.00)	15(45.45) *
SOFA [point, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.50(2.75, 7.25)	7.00(3.50, 9.00)
APACHE II (point, $\bar{x} \pm s$)	16.97 $\pm$ 7.49	17.21 $\pm$ 5.52
NRS2002 [point, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.00(4.00, 5.00)	5.00(4.00, 6.00)
White blood cell [$\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.30(4.55, 12.41)	11.40(7.08, 13.88) *
Hemoglobin ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	92.82 $\pm$ 17.07	88.82 $\pm$ 16.01
Platelet [$\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	166.50(115.00, 216.75)	137.00(78.50, 185.50)
ALT [$\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	21.50(12.75, 33.00)	24.00(11.00, 57.50)
AST [$\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	29.50(20.75, 45.25)	27.00(22.50, 51.50)
ALP [$\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	92.00(62.75, 166.25)	77.00(54.00, 127.50)
GGT [$\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	47.50(22.00, 87.75)	24.00(13.50, 91.00)
TBIL [$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.00(10.80, 19.83)	23.50(14.70, 46.90) *
DBIL ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$)	5.98(3.69, 9.60)	9.50(6.20, 25.05) *
eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	56.82(32.35, 78.38)	70.32(34.95, 86.54)
CRP [$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	57.91(22.43, 97.33)	69.20(33.87, 86.54) *
IL-6 [$\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	43.11(22.26, 106.98)	91.12(24.30, 181.60) *
PCT [$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.48(0.15, 1.24)	0.59(0.18, 1.00)
PT [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.90(11.95, 15.00)	14.40(12.80, 15.70) *
APTT [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	31.50(28.35, 34.00)	34.10(30.70, 37.95) *
INR [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.13(1.05, 1.29)	1.27(1.13, 1.36) *
Fibrinogen ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	3.48 $\pm$ 1.10	3.02 $\pm$ 1.26

Compared with normal coagulation group, * $P < 0.05$.

量组比较,凝血功能异常的发生率在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 依拉环素疗程大于1周患者治疗结束时凝血功能正常组与异常组基线特征的比较

依拉环素疗程>1周的患者有62例,其中8例因凝血异常药物不良反应结束治疗,平均疗程为(14.20 ± 6.10)d。用药结束时,PT较治疗前延长3s以上的患者有15例,纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者有17例,同时存在纤维蛋白原下降和PT延长的患者

有5例,凝血功能异常(PT延长和/或纤维蛋白原下降)的患者共27例,凝血功能异常的发生率为43.55%(27例/62例)。其中重度凝血功能异常患者6例,发生率为9.68%(6例/62例)。凝血功能异常的27例患者中有22例患者有血浆输注,无活动性出血事件发生。因肝功能进展调整剂量的6例,调整剂量后凝血功能无改善。

如表3所示,与凝血功能正常组相比,凝血功能异常组患者合并慢性肾病的比例显著升高,联合应用

表3 依拉环素疗程大于1周患者治疗结束时凝血功能正常组与异常组基线资料及化验指标的比较

Table 3 Comparison of general characteristics and baseline laboratory parameters between normal and abnormal coagulation function groups at the end of eravacycline treatment among patients with duration longer than 1 week

Item	Normal coagulation($n=35$)	Abnormal coagulation($n=27$)
Age (year, $\bar{x}\pm s$)	86.29 $\pm$ 9.25	86.44 $\pm$ 11.36
Gender (male/female)	8/27	5/22
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $\bar{x}\pm s$)	23.12 $\pm$ 3.81	21.94 $\pm$ 4.39
Dosage ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	0.78 $\pm$ 0.14	0.84 $\pm$ 0.17
Medical history (n , %)		
Coronary heart disease	16(47.06)	17(62.96)
Heart failure	25(71.43)	17(62.96)
Hypertension	22(64.71)	17(62.96)
Diabetes	14(41.18)	7(25.93)
Chronic kidney disease	10(29.41)	16(59.26)*
Chronic liver disease	2(5.88)	6(22.22)
Multimorbidity	29(85.29)	23(85.19)
Combined with antithrombotic drugs (n , %)	24(70.59%)	11(40.74%)*
SOFA [point, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.00(2.00, 7.00)	7.00(4.00, 10.00)
APACHEII (point, $\bar{x}\pm s$)	14.82 $\pm$ 6.62	19.68 $\pm$ 6.38*
NRS2002 [point, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.00(3.00, 4.00)	5.00(3.50, 7.00)*
White blood cell [$\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	9.10(5.39, 12.62)	11.02(6.79, 13.09)
Hemoglobin ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	92.56 $\pm$ 18.48	87.81 $\pm$ 14.96
Platelet [$\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	176.50(120.25, 225.50)	132.00(81.00, 195.00)*
ALT [$\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	23.00(12.00, 33.00)	19.00(9.00, 43.00)
AST [$\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	25.50(18.00, 38.75)	35.00(24.00, 65.00)
ALP [$\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	92.00(57.25, 158.50)	84.00(68.00, 192.00)
GGT [$\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	48.00(22.00, 106.00)	45.00(20.00, 98.00)
TBIL [$\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.50(11.20, 30.25)	17.80(11.90, 37.90)
DBIL [$\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.40(3.25, 13.10)	7.80(5.80, 22.72)
eGFR [$\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	67.35(42.29, 78.96)	69.75(20.01, 88.00)
CRP [$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	57.62(21.48, 83.29)	88.11(49.11, 149.80)*
IL-6 [$\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	26.45(13.58, 78.82)	99.32(43.79, 191.57)*
PCT [$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.40(0.12, 0.89)	0.65(0.23, 1.20)
PT [s , $M(P_{25}, P_{75})$]	13.50(12.20, 14.90)	13.1(12.50, 15.50)
APTT [s , $M(P_{25}, P_{75})$]	30.30(28.10, 33.15)	33.90(28.90, 36.40)*
INR [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.14(1.07, 1.29)	1.20(1.09, 1.35)
Fibrinogen ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)	3.56 $\pm$ 1.04	3.31 $\pm$ 1.32

Compared with normal coagulation group, * $P<0.05$.

抗栓药物的比例显著降低,基线 APACHE II 评分、NRS2002 评分、CRP、IL-6、APTT 水平均显著升高,基线血小板水平显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。凝血功能正常组和异常组的依拉环素剂量分别为 (0.78 ± 0.14) 和 (0.84 ± 0.17) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者其他基线资料在统计学上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。按依拉环素剂量分层,分为剂量 $\leq 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组与剂量 $> 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,凝血功能异常的发生率在不同剂量组比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 依拉环素致凝血功能异常相关因素的多因素分析

以依拉环素治疗 1 周时是否发生凝血功能异常作为因变量,将年龄、性别、BMI、疗程、慢性肾病、慢性肝病、是否应用抗栓药物、SOFA 评分、APACHE II 评分、NRS2002 评分、血小板、ALT、AST、ALP、GGT、总胆红素、eGFR、PT、APTT 和 FIB 纳入模型,进行二元 Logistic 回归分析,变量筛选用向前法,总胆红素进入最终的回归方程。总胆红素的比值比(odds ratio, OR)为 1.04 [95% 置信区间(confidence interval, CI) 1.00 ~ 1.08] ($P < 0.05$),表明总胆红素水平越高,发生凝血功能异常的风险越高。ROC 曲线分析显示,总胆

红素预测发生凝血功能异常的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.70 (95% CI 0.58 ~ 0.82) ($P < 0.05$),以总胆红素 21.95 作为界值时,应用依拉环素致凝血功能异常的灵敏度和特异度分别为 60.60% 和 80.00%,见图 1A。

以依拉环素疗程 > 1 周的患者疗程结束时是否发生凝血功能异常作为因变量,同样纳入上述协变量,进行二元 Logistic 回归分析,NRS2002 评分进入最终的回归方程。NRS2002 评分的 OR 值为 2.04 (95% CI 1.16 ~ 3.56) ($P < 0.05$),表明 NRS2002 评分越高,发生凝血功能异常的风险越高。ROC 曲线分析显示,NRS2002 评分预测发生凝血功能异常的 ROCAUC 为 0.70 (95% CI 0.55 ~ 0.85) ($P < 0.05$),以 NRS2002 评分 4.5 分作为界值时,应用依拉环素致凝血功能异常的灵敏度和特异度分别为 64.00% 和 77.80%,见图 1B。

4 患者的临床疗效评价

依拉环素治疗后,有 53 例患者感染控制,临床有效率为 63.09% (53 例/84 例)。剩余 31 例患者中,有 20 例患者死亡,另外 11 例患者因感染控制不佳或药物不良反应停药。凝血功能正常组的临床有效率为 64.71% (33 例/51 例),无效率为 35.29% (18 例/51 例);凝血功能异常组的临床有效率为 63.64% (21 例/33 例),无效率为 36.36% (12 例/33 例);2 组间有效率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

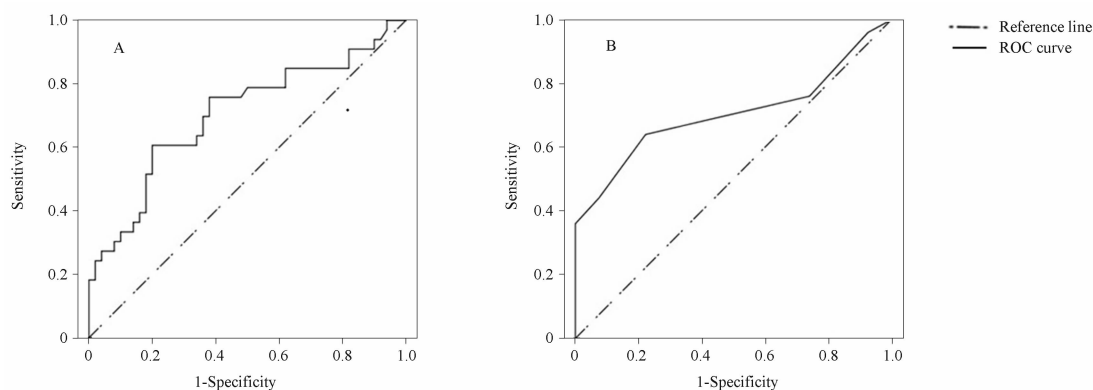


图 1 受试者工作特征曲线(ROC)分析

Figure 1 Receiver operating characteristic (ROC) curve

A: ROC curve analysis of total bilirubin (TBIL); B: ROC curve analysis of nutrition risk screening 2002 (NRS2002).

讨 论

碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(carbapenem -

resistant gram - negative bacilli, CRGNB) 的广泛传播已成为全球公共卫生领域面临的重大问题,中国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET)2024 年监测数据显示,CRKP 的检出率为 10%,CRAB 的检出率高达 52.2%^[13]。依拉环素属于

全合成的四环素类衍生物,通过抑制细菌蛋白质合成、诱导细菌发生膜融合、抑制细菌细胞壁合成等,从而影响细菌的结构和功能^[14]。与传统四环素相比,依拉环素对四环素特异性获得性耐药机制如四环素类药物外排泵的过度表达和核糖体保护蛋白的过量产生表现出强大的活性^[15],对产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)的肠杆菌、碳青霉烯耐药的肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, CRE)、CRAB、MRSA及厌氧菌均具有抗菌活性^[5]。

依拉环素主要的药物不良反应包括消化道反应、肝毒性、肾毒性、皮肤过敏,其他的药物不良反应有PT延长、胰腺炎等,整体耐受性良好^[16]。在早期真实世界多中心临床研究中,依拉环素相关药物不良反应发生率约为9.4%~37.2%,其中超过一半为胃肠道反应,PT延长发生率低于1%^[17-18]。2022年,RAUSCH等^[19]报道了6例移植术后患者应用依拉环素治疗后出现低纤维蛋白原血症,2024年,李伯阳等^[6]基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration adverse event reporting system, FAERS)对依拉环素的相关不良事件进行数据挖掘,发现依拉环素相关低纤维蛋白原血症。此前,Ⅲ期临床试验显示,应用依拉环素治疗的老年患者与年轻患者药物不良反应发生率类似^[20]。而在本研究中,43.55%的患者应用依拉环素治疗后发生PT延长和/或纤维蛋白原下降,且随着治疗时间的延长,凝血功能异常的发生率逐渐增加。发生凝血功能异常的患者中约80%有血浆输注,故发生凝血功能严重异常的比例可能更高,该比例明显高于既往报道,可能原因是本研究纳入的患者绝大多数为超高龄老年人,平均年龄为87.04岁,多为危重症患者,平均APACHE II评分16.97分,中位SOFA评分6分,合并冠心病、心功能不全、高血压、糖尿病、慢性肾病等基础疾病多,感染多为多重耐药菌感染。依拉环素药品说明书显示,未观察到年龄(18~86岁)因素所致的具有临床意义的依拉环素药代动力学差异,但无86岁以上超高龄患者的临床试验数据。超高龄老年人各脏器生理功能发生退化,且合并多种基础疾病,可能影响依拉环素的代谢及排泄,使其药物浓度发生改变,增加凝血功能异常发生风险。

既往研究发现,感染可以通过骨髓抑制、直接破坏、消耗等方式引起血小板水平下降,甚至引起血小板形态和功能发生改变^[21]。本研究显示,依拉环素治疗结束时,与未发生凝血功能异常的患者相比,

凝血功能异常组患者的APACHE II评分、NRS2002评分、CRP、IL-6水平均更高,基线血小板水平更低,提示该组患者病情更重,营养风险更高。

多因素相关分析发现依拉环素疗程1周时,总胆红素水平是引起患者凝血功能异常的相关危险因素,提示依拉环素可能影响肝功能,影响凝血因子合成,引起凝血功能异常。而在疗程>1周患者中,NRS2002评分是依拉环素致老年患者凝血功能异常的相关危险因素。NRS2002评分是目前临床上应用最广泛的营养风险筛查工具之一,包括年龄、营养状态、疾病严重程度3个方面,可以反映患者病情危重程度,也可对重症患者预后进行预测^[11,22]。营养不良是凝血功能异常的高危因素,进食减少导致维生素K摄入不足,肠道功能受损影响维生素K的合成与吸收^[23]。既往研究显示,营养风险高的患者更易出现凝血功能障碍^[24]。本研究亦提示,NRS2002评分是老年患者应用依拉环素治疗时发生凝血功能异常风险的危险因素,NRS2002评分越高,发生凝血功能异常的风险越高。

本研究入组患者均为老年人,且多数为超高龄老年人,依拉环素实际使用剂量均值为 $(0.83 \pm 0.16) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}, q12 \text{ h}$ 。依拉环素平均剂量在凝血功能异常组与正常组比较,在统计学上差异无统计学意义,但在凝血功能异常组有增高趋势,且凝血功能异常发生率随着用药时间延长而增加,提示凝血功能异常的发生可能与药物累积剂量增加有关。但本研究有一定的局限性,为单中心回顾性研究,样本量较少,未监测依拉环素的血药浓度,未来可以开展大样本前瞻性研究,进一步明确依拉环素相关凝血功能异常与治疗剂量、血药浓度间的相关性,以指导高龄老年患者精准用药,保证治疗效果的同时最大程度上减少药物不良反应的发生。

本研究提示:老年危重症患者使用依拉环素时可能发生凝血功能异常,治疗期间应严密监测凝血指标,及时发现凝血功能异常与出血倾向,预防出血事件的发生。

参考文献:

- [1] SUTCLIFFE J A, O'BRIEN W, FYFE C, et al. Antibacterial activity of eravacycline (TP-434), a novel fluorocycline, against hospital and community pathogens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(11): 5548-5558.
- [2] TAMMA P D, HEIL E L, JUSTO J A, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2024: ciae403. 2024-08-07 [2026-02-02]. <https://>

- pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/39108079/.
- [3] ZENG M, XIA J, ZONG Z, *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem – resistant gram – negative bacilli [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(4): 653—671.
- [4] 国家卫生健康委临床抗微生物药物敏感性折点研究和标准制定专家委员会, 中国医院协会临床微生物实验室专业委员会, 欧洲临床微生物与感染病学会药敏委员会华人药敏试验委员会. 依拉环素体外药物敏感性试验规范(2025) [J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(6): 693—700.
- [5] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组, 中华预防医学会医院感染控制分会, 中国药理学学会临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(30): 2281—2296.
- [6] 李伯阳, 胡静. 基于 FAERS 数据库的新型四环素类药物不良事件信号挖掘研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(11): 1229—1238.
- [7] 宋景春, 郭军, 张磊, 等. 重症凝血病标准化评估中国专家共识(2025 版) [J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(9): 1055—1069.
- [8] T/CMEAS 019 – 2024, 凝血障碍诊断规范[S]. 2024: 1—11.
- [9] VINCENT J. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units; Results of a multicenter, prospective study [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(11): 1793—1800.
- [10] KNAUS W, DRAPER E, WAGNER D, *et al.* APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818—29.
- [11] KONDRUP J, RASMUSSEN H H, HAMBERG O, *et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3): 321—336.
- [12] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844—856.
- [13] 全国细菌耐药监测网. 2024 年全国细菌耐药监测报告 [EB/OL]. 2025 – 11 – 19 [2026 – 02 – 02]. <https://data.carss.cn/home/index>.
- [14] SOLOMKIN J S, RAMESH M K, CESNAUSKAS G, *et al.* Phase 2, randomized, double – blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community – acquired complicated intra – abdominal infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 1847—1854.
- [15] GROSSMAN T H, STAROSTA A L, FYFE C, *et al.* Target – and resistance – based mechanistic studies with TP – 434, a novel fluorocycline antibiotic [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2559—2564.
- [16] HOBBS A L V, GELFAND M S, CLEVELAND K O, *et al.* A retrospective, multicentre evaluation of eravacycline utilisation in community and academic hospitals [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 29: 430—433. 2021 – 11 – 14 [2026 – 02 – 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34788691/>.
- [17] KUNZ COYNE A J, ALOSAIMY S, LUCAS K, *et al.* Eravacycline, the first four years: Health outcomes and tolerability data for 19 hospitals in 5 U. S. regions from 2018 to 2022 [J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(1): e0235123. 2023 – 11 – 29 [2026 – 02 – 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38018984/>.
- [18] SOLOMKIN J S, GARDOVSKIS J, LAWRENCE K, *et al.* IGNITE4: Results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline *vs.* meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(6): 921—929.
- [19] RAUSCH E, VEMURI K, ANDERMAN T M, *et al.* Eravacycline associated hypofibrinogenemia; A case series of transplant patients with mycobacterium abscessus infections and review of literature [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(12): ofac591.
- [20] SOLOMKIN J, EVANS D, SLEPAVICIUS A, *et al.* Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra – abdominal infections in the investigating gram – negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 224—232.
- [21] FOGAGNOLO A, CAMPO G C, MARI M, *et al.* The underestimated role of platelets in severe infection a narrative review [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 424.
- [22] 刘新平, 赵新英, 丁梅, 等. NRS2002 评分预测 ICU 成人重症患者预后的临床研究 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(10): 1629—1631.
- [23] SURESH KUMAR V C, RAMESHWAR LAL SUMAN. Prevalence and clinical manifestations of vitamin K deficiency in complicated severe acute malnutrition [J]. *Int J Contemp Pediatr*, 2020, 7(1): 57—60.
- [24] 胥子玮李, 王剑. 血栓弹力图在早期诊断营养不良病人凝血功能障碍中的作用. [J]. *肠外与肠内营养*, 2012, 19(2): 83—85. (本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026 – 02 – 02)