

替加环素治疗颅内耐药菌感染的研究进展[△]

梅升辉^{1*}, 朱乐亭¹, 杨莉¹, 赵明², 赵志刚^{1#} (1.首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京 100050; 2.首都医科大学化学生物学与药学院, 北京 100069)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-2005-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.45

摘要 目的:关注替加环素治疗颅内耐药菌感染的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对替加环素治疗颅内耐药菌感染的9例病例进行归纳和分析。结果与结论:替加环素治疗颅内耐药菌感染多用于革兰阴性耐药菌感染,给药方式主要为静脉给药,维持剂量多为50 mg, bid,大多与其他抗菌药物联用。由于替加环素较大的表观分布容积和较差的血脑屏障透过能力,导致脑脊液中的药物浓度远低于治疗要求,从药理学上很难解释替加环素在合并用药方案中的有效性。提高替加环素在脑脊液中的药物浓度的给药方式有待进一步研究。

关键词 替加环素;颅内感染;耐药菌

替加环素是一种新型甘氨酸环素,其化学结构与四环素类似,通过与细菌核糖体30S亚基结合,阻断转运核糖核酸(tRNA)进入核糖体的A部位,阻滞氨基酸残基形成肽链,最终导致蛋白翻译过程受阻,达到杀灭细菌或抑制细菌增殖的作用^[1-3]。2005年,美国食品与药品管理局(FDA)批准替加环素用于成人复杂的皮肤及其软组织感染(cSSSIs)、成人复杂的腹腔内感染(cIAIs)和获得性肺炎3种适应证。2013年,我国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准其用于治疗复杂性腹腔内感染。替加环素与核糖体的结合能力比米诺环素、四环素强,抑制细菌蛋白合成的能力是米诺环素的3倍、四环素的20倍,具有良好的临床应用前景^[4-5]。笔者查阅近年来国内外替加环素治疗颅内耐药菌感染的相关文献,对病例进行归纳和分析,以为颅内耐药菌感染的治疗提供参考和思路。

1 替加环素的抑菌作用

替加环素的抗菌谱包括革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌。体外试验^[6-9]和临床试验^[9-10]显示,替加环素对部分需氧革兰阴性菌(如弗氏枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠杆菌、产酸克雷伯菌和肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜水气单胞菌、克氏枸橼酸杆菌、产气肠杆菌、出血败血性巴斯德菌、黏质沙雷菌和嗜麦芽寡养单胞菌等)敏感,而铜绿假单胞菌对替加环素天然耐药。替加环素对多种耐药菌^[7-8, 11-12]显示出强抑菌作用,包括耐万古霉素屎肠球菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌、产广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌等。

2 替加环素的药动学特征

替加环素在人体的稳态表观分布容积为500~700 L(7~9 L/kg),血浆中的药物浓度低。Muralidharan G等^[13]临床试验表明,静脉给予健康受试者替加环素100 mg负荷剂量,50 mg维持剂量,q12 h,给药10 d后采集血样,血浆中的药物峰浓度

为1 173 ng/ml。Rodvold KA等^[14]临床试验中,静脉给予健康受试者替加环素单剂量100 mg,测定不同时间点各组织的药物浓度,并计算0~24 h的药-时曲线下面积(AUC_{0-24h})。结果显示,替加环素在胆汁、胆囊、结肠、肺、关节滑液和脑脊液中的AUC_{0-24h}与血浆中的AUC_{0-24h}之比分别为537.23、2.6、2.0、0.31和0.11,表明替加环素在人体中分布广泛,在胆汁中浓度较高,与其在体内59%通过胆汁排泄相吻合^[3],也提示其透过血脑屏障的能力较差。

3 替加环素在颅内耐药菌感染中的应用

随着抗菌药物的广泛使用,细菌耐药性逐渐增强,而临床可用于耐药菌治疗的药物不足。虽然替加环素对多种耐药菌具有较强的抑制作用,但其表观分布容积大,导致其血药浓度较低,并且透过血脑屏障的能力较差。Kim BN等^[15]研究认为,替加环素不能用于治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌所致脑膜炎的治疗。但是,替加环素的抗耐药活性较强,且在炎症状态下主要负责将上皮细胞分开从而产生细微间隙来促进物质通过的miR-155分子水平升高、血脑屏障的通透性增加,从而使药物透过血脑屏障的能力增加^[16]。因此,仍有部分研究者将替加环素用于颅内耐药菌感染的治疗,各项研究的患者基本情况、治疗方案与转归见表1。

3.1 革兰阳性耐药菌所致颅内感染

2009年,Jaspan HB等^[17]报道了1例泛耐药屎肠球菌致颅内感染的21月龄女性患儿,其患有难治性急性白血病。在接受14 d的莫罗单抗治疗后,患儿开始发热,细菌培养和药敏试验提示致病菌为耐万古霉素屎肠球菌。在使用利奈唑胺治疗20 d、达托霉素治疗14 d后,患儿血浆中的细菌被清除,但持续发热并呕吐,并发生急性意识障碍。查体提示脑积水,放置引流管,脑脊液培养出耐利奈唑胺屎肠球菌,停用利奈唑胺。由于达托霉素难以进入脑脊液,在取得患者家属知情同意后,制订给药方案为脑室内给予达托霉素2.5 mg, qd,静脉给予达托霉素4 mg/kg, q12 h+替加环素3 mg/kg(负荷剂量),2 mg/kg(维持剂量), tid。前3 d只用达托霉素,第4天开始联用替加环素,使用2 d后,脑脊液细菌培养呈阴性,继续使用达托霉素脑室给药治疗7 d,替加环素的总疗程14 d。在给药0.75、4、7 h

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81301118);多肽及小分子药物北京市重点实验室开放课题计划(No.2014DTYW03);首都医科大学学生科研创新项目(No.XSKY2015181)

*药师,博士。研究方向:药物化学、药物分析与药理学。电话:010-67096857。E-mail:meishenghui1983@126.com

#通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:临床药理学。电话:010-67098036。E-mail:1022zzg@sina.com

表1 各项研究的患者基本情况、治疗方案与转归

研究者	年龄,岁	性别	入院诊断	感染细菌	最低抑菌浓度(MIC),ng/ml	替加环素给药方案	疗程,d	联合用药	转归
Japan HB等 ^[7]	21个月	女	难治性急性白血病	泛耐药屎肠球菌		2 mg/kg, ivgtt, q8 h	14	达托霉素	好转
Lengerke C等 ^[18]	33	男	急性白血病	耐药屎肠球菌	80.0±2.0	50 mg, ivgtt, bid	12	万古霉素	
Pallotto C等 ^[19]	31	女	系统性红斑狼疮	多耐药屎肠球菌	190	50 mg, ivgtt, bid	38	利奈唑胺	死亡
Wadi JA等 ^[20]	26	男	多部位外伤并发脑积水	多药耐药鲍曼不动杆菌		50 mg, ivgtt, bid	21	无	好转
Wadi JA等 ^[21]	32	男	腰椎创伤	产超广谱ESBLs肺炎克雷伯菌		50 mg, ivgtt, bid	14	替考拉宁	好转
Tutuncu EE等 ^[22]	48	男	椎骨骨折	多药耐药鲍曼不动杆菌	380	50 mg, ivgtt, bid	21	奈替米星、美罗培南	好转
	52	男	腰椎间盘突出	多药耐药鲍曼不动杆菌	380	50 mg, ivgtt, bid	21	奈替米星、美罗培南	好转
Ray L等 ^[23]	38	女	卒中	耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌	750	50 mg, ivgtt, bid	18	利福平、妥布霉素、多黏菌素	好转
Tak V等 ^[24]	23	男	颞叶挫伤并继发脑积水	耐药脑膜败血伊莉莎白菌		50 mg, 椎管内给药, bid	21	哌拉西林钠他唑巴坦钠、万古霉素、磺胺甲噁唑	好转

后,患儿脑脊液中替加环素的浓度均 <50 ng/ml,感染得到控制并出院,随访3个月感染并未复发。分析该患儿的给药方案,达托霉素通过扰乱细胞膜对氨基酸的转运,从而阻滞细菌细胞壁肽聚糖的生物合成,改变细胞质膜的性质,还能通过破坏细菌的细胞膜,使其内容物外泄而达到杀菌的目的。达托霉素常用于治疗由革兰阳性敏感菌引起的继发性皮肤及皮肤结构感染。该患儿的感染得到控制,可能为达托霉素与替加环素的协同作用。

2011年,Lengerke C等^[18]报道了1例33岁男性急性白血病患者,在接受化疗后耐药屎肠球菌致颅内感染,该菌株只对万古霉素、利奈唑胺和替加环素敏感。在使用万古霉素静脉给药4周后,加用替加环素12 d (50 mg, ivgtt, bid),同时联用头孢他啶。在替加环素第11天给药后的5~9 h收集患者血浆和脑脊液样本,检测替加环素血药浓度为 (36.6 ± 1.4) ng/ml,脑脊液中浓度为 (31.0 ± 4.5) ng/ml,耐药屎肠球菌对替加环素的MIC为 (80.0 ± 2.0) ng/ml,替加环素在脑脊液中的浓度 $<MIC$,达不到治疗要求。替加环素治疗12 d后,患者脑脊液中细菌并未清除,可能与万古霉素较差的血脑屏障透过能力以及替加环素在脑脊液中的浓度太低有关。

2014年,Pallotto C等^[19]报道了1例系统性红斑狼疮并发脑积水的31岁女性患者,患者于5年前诊断出系统性红斑狼疮,进行激素和免疫抑制治疗。3年后病情开始加重,入院前有放置脑室引流管的经历,并一直使用甲泼尼龙琥珀酸钠16 mg/d进行治疗。血液和脑脊液细菌培养及药敏结果提示为多药耐药屎肠球菌感染,该菌株只对利奈唑胺和替加环素敏感,静脉给予利奈唑胺600 mg, bid+替加环素100 mg (负荷剂量), 50 mg (维持剂量), bid。给药14 d后,血液中的细菌清除,但脑脊液中发现奴卡菌,给予对症治疗。替加环素治疗38 d后,给药前及给药后3、8、12 h留取血液和脑脊液样本,测定后发现脑脊液中的药物峰浓度为13.4 ng/ml,远远小于该菌株对替加环素的MIC(190 ng/ml)。患者在给药23 d后血液和脑脊液中的细菌均被清除,但随着患者神经功能紊乱,病情逐渐恶化,住院75 d后死亡。分析该患者的给药方案,利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、耐青霉素肺炎链球菌和厌氧菌均有良好的抗菌作用。该患者血液和脑脊液中的细菌均被清除,可能是利奈唑胺与替加环素的协同作用。

3.2 革兰阴性耐药菌所致颅内感染

2007年,Wadi JA等^[20]报道了1例多药耐药鲍曼不动杆菌致颅内感染的26岁男性患者,因多部位外伤入院,无意识,生命体征正常,肌酐清除率正常,血液和尿液样本未检出细菌,胸部和颈椎X光片提示正常。入院后即予万古霉素+头孢曲

松治疗,后因颅压高放置腰椎引流管,行面部修复手术后出现发热并伴右肺功能丧失,予哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, ivgtt, tid+阿米卡星1 g, ivgtt, qd。脑脊液培养示存在多药耐药鲍曼不动杆菌,7 d后病情恶化,予替加环素50 mg, ivgtt, q12 h。患者发热、头痛和意识混乱症状明显好转,脑脊液培养未见鲍曼不动杆菌后继续替加环素方案,替加环素共使用21 d,停药后出院,感染未复发。

2009年,Wadi JA等^[21]报道了1例超广谱ESBLs肺炎克雷伯菌致颅内感染的32岁男性患者,因腰部枪伤入院,无基础疾病。伤口部位感染致发热,使用头孢曲松钠+甲硝唑+环丙沙星治疗7 d未见好转,患者双下肢截瘫。脑脊液培养显示ESBLs肺炎克雷伯菌感染,该菌株对亚胺培南、厄他培南、左氧氟沙星和环丙沙星敏感;未进行替加环素药敏试验,其敏感性未知;血液细菌培养为阴性。故予亚胺培南+替考拉宁治疗,持续监测脑脊液细菌培养。当ESBLs肺炎克雷伯菌在脑脊液中出现,且对替考拉宁耐药,停用替考拉宁,加用替加环素100 mg (负荷剂量), 50 mg (维持剂量), q12 h, 14 d。在替加环素治疗9 d后,脑脊液细菌培养阴性,继续使用替加环素治疗5 d,患者临床症状明显好转并出院。

2010年,Tutuncu EE等^[22]报道了2例多药耐药鲍曼不动杆菌致颅内感染的患者,1例为车祸致椎骨骨折的48岁男性患者,出院后因发热、头痛再次入院,实验室检查指标正常,白细胞计数 $32.4 \times 10^9 L^{-1}$,予万古霉素+美罗培南常规治疗。脑脊液培养示鲍曼不动杆菌,予奈替米星400 mg/d, ivgtt加入治疗方案。3 d后药敏结果示细菌只对替加环素(MIC 380 ng/ml)和奈替米星敏感,停用万古霉素,加用替加环素100 mg (负荷剂量), 50 mg (维持剂量), q12 h。奈替米星和美罗培南持续用药14 d,替加环素持续用药21 d,患者痊愈出院。

另1例为52岁男性患者,曾因腰椎间盘突出行2次手术,术后4 d手术部位感染,未使用抗菌药物,后病情恶化、发热、颈部强直并丧失意识,再次入院。脑脊液有感染迹象,予万古霉素+美罗培南治疗。脑脊液培养示存在鲍曼不动杆菌,予奈替米星400 mg/d治疗。再次药敏试验结果示患者感染多药耐药鲍曼不动杆菌,只对替加环素(MIC 380 ng/ml)和奈替米星敏感,停用万古霉素,加用替加环素100 mg (负荷剂量), 50 mg (维持剂量), q12 h。患者症状好转,给药2周后停用奈替米星,美罗培南、替加环素连续使用3周,患者颅内感染痊愈后出院。

2010年,Ray L等^[23]报道1例耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌致颅内感染的38岁女性患者,因卒中入院,继发血管性水肿,行右侧颅骨切除术后继发各种感染和深静脉血栓。使用万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,7 d后患者高热、呕吐、头

痛和畏光,腰椎穿刺取样培养示革兰阴性菌,替加环素和多黏菌素对该菌株的MIC分别为750 ng/ml和1 000 ng/ml,予替加环素100 mg(负荷剂量),50 mg(维持剂量),q12 h和多黏菌素,同时经验性予妥布霉素+利福平。由于未见明显疗效,替加环素连续使用18 d后停用。虽然患者在第12天脑脊液培养示细菌清除,但临床症状在几周后才逐渐改善。通过监测血浆和脑脊液中替加环素的浓度,未发现在脑脊液中的明显蓄积,MIC 48 ng/ml,脑脊液屏障透过率0~52%,表明替加环素在脑脊液中的浓度较低,达不到临床治疗要求。

2013年,Tak V等^[24]报道1例耐药脑膜败血伊丽莎白菌颅内感染的23岁男性患者,曾因车祸致颞叶挫伤并继发脑积水入院,行开颅减压及手术后出院。出院19 d因持续高热1周再次入院,连续采集脑脊液10 d培养结果示耐药脑膜败血伊丽莎白菌,该菌株只对哌拉西林钠他唑巴坦钠、磺胺甲噁唑、替加环素和万古霉素敏感。予哌拉西林钠他唑巴坦钠+万古霉素+磺胺甲噁唑,同时椎管内给予替加环素,连续治疗21 d后患者脑脊液中的细菌清除,临床症状好转出院。

4 结语

笔者对近年来替加环素治疗颅内耐药菌感染的9例病例进行归纳发现,除Jaspan HB^[7]、Lengerke C^[18]、Pallotto C^[19]报道的病例为革兰阳性耐药菌感染,其余均为革兰阴性耐药菌感染,可能与院内感染多由革兰阴性菌导致有关。替加环素治疗颅内耐药菌感染还存在较多问题,如(1)脑脊液中的药物浓度问题。患者经静脉给药后,其脑脊液中药物浓度较低,远低于致病菌的MIC,不能达到治疗要求。Tak V等^[24]报道的病例为替加环素椎管内给药,但并未测定脑脊液中的药物浓度,不能对替加环素椎管给药和静脉滴注后脑脊液中药物浓度进行比较。(2)替加环素治疗颅内耐药菌感染的疗效问题。9例病例中仅1例^[20]使用替加环素单药治疗,其他均为联合用药,替加环素对颅内耐药菌感染的疗效较难判定。另外,患者的年龄、基础疾病、感染的耐药细菌种类、耐药情况等均增加了替加环素疗效评估的不确定性。

综上所述,替加环素联合其他抗菌药物静脉给药在治疗颅内耐药菌感染时,由于替加环素较大的表观分布容积和较差的血脑屏障透过能力,导致脑脊液中的药物浓度远低于治疗要求,从药理学上很难解释替加环素在合并用药方案中的有效性。为了应对日益严重的耐药形势,尤其是耐药革兰阴性菌,如何提高替加环素在脑脊液中的药物浓度的给药方式,有效、安全地进行颅内耐药菌感染的治疗,还有待进一步研究。

参考文献

[1] Harms JM, Bartels H, Schlunzen F, et al. Antibiotics acting on the translational machinery[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(8):1 391.

[2] Hirata T, Nomura W, Imanishi M, et al. Effects of linking 15-zinc finger domains on DNA binding specificity and multiple DNA binding modes[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(9):2 197.

[3] FDA. Tygacil (tigecycline) for injection[EB/OL]. (2013-09-30) [2015-04-05]. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm228387.htm>.

[4] 孙桂凤,陈嶝,孙钊.新一代抗菌药物替加环素的研究进

展[J].药品评价,2014,11(12):21.

[5] 常晓飞,何爱咏.某院骨科2006—2010年鲍曼不动杆菌耐药及治疗情况分析[J].*中南药学*,2012,10(2):154.

[6] Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): S315.

[7] Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Variation in potency and spectrum of tigecycline activity against bacterial strains from US medical centers since its approval for clinical use: 2006-2012[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2014, 58(4):2 274.

[8] Gupta S, Aruna C, Nagaraj S, et al. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant gram-negative blood culture isolates from critically ill patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(5):1 293.

[9] 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(5):S354.

[10] Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5):S341.

[11] Tugal D, Lynch M, Hujer AM, et al. Multi-drug-resistant Klebsiella pneumoniae pancreatitis: a new challenge in a serious surgical infection[J]. *Surg Infect: Larchmt*, 2015, 16(2):188.

[12] De Pascale G, Montini L, Pennisi M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R90.

[13] Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, et al. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2005, 49(1): 220.

[14] Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(6):1 221.

[15] Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant acinetobacter species [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(4): 245.

[16] Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents[J]. *Pediatr Drugs*, 2013, 15(2):93.

[17] Jaspan HB, Brothers AW, Campbell AJ, et al. Multi-drug-resistant Enterococcus faecium meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treat-

愈疡散的临床应用研究进展^Δ

周娟*,彭琳娜,郭秀春[#](河南大学中药研究所,河南开封 475004)

中图分类号 R256.3;R975⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-2008-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.46

摘要 目的:为愈疡散的临床合理应用提供参考。方法:查阅近年来国内相关文献,对愈疡散的药理机制和临床应用进行归纳和总结。结果:愈疡散的给药方式包括口服、外敷、灌肠等,其具有治疗胃部溃疡、炎症、褥疮的作用,可止血、促愈合,还可作为减轻化疗引起的胃肠道不良反应的辅助用药等;愈疡散辨证加减与西药联用的临床效果明显优于单用西药疗法,但其药理机制有待进一步明确。结论:根据患者疾病的发病机制,运用愈疡散辨证加减法调配合理的组方,进一步明确其药理机制是愈疡散临床应用的研究方向。

关键词 愈疡散;溃疡;临床应用

愈疡散是临床应用较为广泛的散剂之一,可根据患者的症状加减,也可根据病情改变用药途径。临床常用的复方愈疡散为活血愈疡散、生肌愈疡散、建中愈疡散、乌贝愈疡散和消痰愈疡散等^[1-5],用于治疗溃疡、炎症、出血、烧伤、胃肠道反应等疾病^[6-10],通过药物的相互作用,达到配伍使用的协同作用,以更好地发挥疗效。愈疡散联合西药的疗效优于单用西药^[11],其中药配方具有灵活性和可调节性,适用于较多患者,具有疗效好、治愈率高、复发率低等优点。笔者查阅近年来国内相关文献,对愈疡散的药理机制和临床应用的研究进展进行归纳和总结,以期愈疡散的临床合理使用提供参考。

1 药理机制

湿、热、毒为感染性溃疡形成的重要因素和主要病理基础,其治疗的组方选药以清热解毒祛腐、活血化瘀生肌为主。愈疡散中的有效成分能杀灭或抑制大鼠皮肤组织中某些病原微生物,下调炎症因子白细胞介素(IL)8、肿瘤坏死因子(TNF) α 的水平,上调表皮生长因子(EGF)的水平^[12-14]。IL-8属于化学趋化性细胞因子,具有激活中性粒细胞的功能,其生物学效应与血浆源性过敏毒素C5a、细胞源性白三烯B4等化学

趋化因子相似,内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞及平滑肌细胞等均可产生和释放IL-8。TNF- α 能提高中性粒细胞的吞噬能力,增加过氧化物阴离子的产生,增强细胞介导的细胞毒效应功能,刺激细胞脱颗粒和分泌髓过氧化物酶,对创面愈合也有着重要作用。EGF作为重要的生长因子,是由53个氨基酸残基构成的单链多肽,对多种细胞具有较强的有丝分裂作用,对炎性细胞、成纤维细胞、表皮细胞及血管内皮细胞有趋化作用,可促进DNA、RNA和羟脯氨酸合成,完善胶原蛋白的构建,加快创面愈合速度。

2 临床应用

2.1 抗溃疡

消化性溃疡主要发生在胃和十二指肠,发病率近10%,疼痛具有自然缓解和反复发作的特点,发病机制尚未完全明确,可能与胃肠黏膜攻击因子(胃酸、胃蛋白酶等)和防御因子(胃黏膜血流量、前列腺素等)之间的失衡有关。愈疡散对治疗消化性溃疡、胃溃疡、十二指肠溃疡和口腔溃疡有明显的临床疗效。雒焕文^[15]的观察了败蒲愈疡散治疗消化性溃疡的临床疗效,治疗组患者($n=90$)给予自拟败蒲愈疡散(组方为败酱草、

ment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(4):379.

[18] Lengerke C, Haap M, Mayer F, et al. Low tigecycline concentrations in the cerebrospinal fluid of a neutropenic patient with inflamed meninges[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2011, 55(1):449.

[19] Pallotto C, Fiorio M, D'Avolio A, et al. Cerebrospinal fluid penetration of tigecycline[J]. *Scand J Infect Dis*, 2014, 46(1):69.

[20] Wadi JA, Al Rub MA. Multidrug resistant Acinetobacter nosocomial meningitis treated successfully with parenteral tigecycline[J]. *Ann Saudi Med*, 2007, 27(6):456.

[21] Wadi JA, Selawi F. Extended-spectrum beta-lactamase Klebsiella pneumoniae meningitis treated with tigecycline[J]. *Ann Saudi Med*, 2009, 29(3):239.

[22] Tutuncu EE, Kuscu F, Gurbuz Y, et al. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(3):e224.

[23] Ray L, Lévassieur K, Nicolau DP, et al. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with Acinetobacter baumannii cerebritis[J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(3):582.

[24] Tak V, Mathur P, Varghese P, et al. Elizabethkingia meningoseptica: an emerging pathogen causing meningitis in a hospitalized adult trauma patient[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(3):293.

^Δ 基金项目:河南省科技攻关重点项目(No.122102310272)
* 硕士研究生。研究方向:中药学。电话:0371-23880680。E-mail:zhoujuan0947@qq.com
[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:中药活性成分研究与分析。电话:0371-23880680。E-mail: guoxiuchun@henu.edu.cn

(收稿日期:2015-07-29 修回日期:2016-04-12)

(编辑:陶婷婷)