

DOI: 10.19538/j.ek2024090601

四环素类抗菌药物儿科临床应用 专家共识(2024年版)

中国药学会儿童药物专业委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组合理用药协作组
中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组
《中国实用儿科杂志》编辑委员会

执笔:张海邻,陈瑞杰,董晓艳,邹映雪,付红敏,陆小霞,田曼,陈莉娜

参与审阅者(按单位首字和姓氏汉语拼音顺序排序):重庆医科大学附属儿童医院(符州,刘恩梅,罗征秀);电子科技大学医学院附属成都市妇女儿童中心医院(艾涛);复旦大学附属儿科医院(李智平,张晓波);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(陆小霞);昆明医科大学附属儿童医院(付红敏);南京医科大学附属儿童医院(田曼,赵德育);四川大学华西第二医院(陈莉娜,刘瀚旻);山东第一医科大学山东省立医院(陈星);上海交通大学医学院附属儿童医院(董晓艳,陆权);山西省儿童医院(韩志英);天津市儿童医院 天津大学儿童医院(邹映雪);温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(陈瑞杰,张海邻,叶继锋);浙江大学医学院附属儿童医院(陈志敏);《中国实用儿科杂志》编辑部(吴洋意)

【摘要】 四环素类抗菌药物对包括肺炎支原体、衣原体在内的多种病原体有较强的抗菌作用,在儿科临床的应用逐渐增多。由于儿童不同于成人的生理特点,亟需一个专门针对儿童四环素类抗菌药物临床应用的指导文件。该共识从四环素类药物的药学特性、作用机制、抗菌活性、耐药现状和耐药机制在儿童感染性疾病中的作用、不良反应及超说明书用药等方面,对该类药物在儿科临床的应用给出了全面建议,以指导临床合理使用。

【关键词】 抗菌药物;四环素类;共识;儿童

中图分类号:R72 文献标志码:C

Expert consensus on clinical application of tetracycline antibiotics in children (2024 Edition) *Pediatric Pharmaceutical Committee of Chinese Pharmaceutical Association; Cooperative Group of Rational Drug Use, Respiratory Group, Pediatrics Society of Chinese Medical Association; Respiratory Group of Professional Committee of Child Allergology, China Maternal and Child Health Association, et al.*

Corresponding author: LU Quan, E-mail: luquan-sh@vip.sina.com; LI Zhi-ping, E-mail: zplifudan@126.com; FU Zhou, E-mail: fu_zhou79@126.com

Abstract Tetracycline antibiotics have strong antibacterial effect on a variety of pathogens including mycoplasma pneumoniae and chlamydia, and their application in children is gradually increasing. Due to the different physiological characteristics of children from adults, there is an urgent need for a special guidance document for the clinical use of tetracycline antibiotics in children. The consensus gives comprehensive recommendations on the clinical application of tetracycline drugs in pediatrics from the aspects of pharmaceutical characteristics, mechanism of action, antibacterial activity, status and mechanism of drug resistance, effects in children with infectious diseases, adverse reactions and off-label drug use, so as to guide clinical rational use.

Keywords antimicrobial drugs; tetracycline; consensus; child

抗菌药物合理应用是社会、卫生行政管理部门和临床医生关注的热点问题。儿童正处于生长

发育期,器官的生理功能尚未发育成熟,抗菌药物的选择和使用有它的特殊性,提高临床医生对抗菌药物的认识是儿童安全、有效使用抗菌药物的关键。四环素类抗菌药物临床应用已有70余年历史,对包括肺炎支原体、衣原体在内的多种病原体

通信作者:陆权,电子信箱:luquan-sh@vip.sina.com;李智平,电子信箱:zplifudan@126.com;符州,电子信箱:fu_zhou79@126.com

有较强的抗菌作用,是成人社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)轻症和门诊患者的一线治疗药物。在儿童呼吸系统感染性疾病中的应用也逐渐增多。但是,广大儿科医生对四环素类抗菌药物的抗菌活性、药效学、药动学、耐药机制、适应证和不良反应等知识了解并不充分,对如何应对超说明书用药也有一定的困惑。基于此,中国药学会儿童药物专业委员会等联合《中国实用儿科杂志》编辑委员会组织儿科药学和临床专家撰写《四环素类抗菌药物儿科临床应用专家共识(2024年版)》,以指导四环素类抗菌药物在儿科的合理使用,减少不良反应,指导儿科临床实践。

1 四环素类抗菌药物分类及作用机制

1.1 分类

1948年发现的金霉素是首个四环素类抗菌药物,随后土霉素、四环素相继被分离发现,统称为第一代四环素类抗菌药物(天然四环素)。其母核为氢化萘四苯,构效关系表明C5~9位取代基的改造可改变其抗菌活性、化学稳定性和药代动力学性质^[1]。第二代四环素类抗菌药物为半合成,通过结构修饰提高药物的稳定性和药理活性,代表药物为多西环素和米诺环素。多西环素、米诺环素抗菌活性较四环素分别增强2~10倍及8~12倍,并避免了四环素类交叉耐药^[2-3]。广义的第三代新型四环素类抗菌药物包括甘氨酰环素类药物替加环素、氨甲基环素类药物奥马环素、氟环素类药物依拉环素等。新型四环素类抗菌药物通过对C7、C9位取代基的改造,实现了减少细菌耐

药、扩大抗菌谱、改善药物渗透性、组织分布及代谢稳定性等目标^[4-6]。临床常用四环素类抗菌药物见表1。

1.2 作用机制

四环素类抗菌药物通过被动扩散和依赖能量的主动转运系统两种方式穿过细菌细胞壁,与细菌核糖体30S亚基的A位结合,阻止氨酰基-tRNA与该位点的结合,从而抑制肽链的增长和影响细菌蛋白合成,达到抑制细菌生长的作用。新型四环素类抗菌药物具有与四环素相似的核糖体结合位点,替加环素、奥马环素、依拉环素与细菌核糖体30S亚基结合位点的亲和力分别是四环素的5倍、2倍和14倍^[5-7]。

2 四环素类抗菌药物药代动力学(pharmacokinetics, PK)/药效动力学(pharmacodynamics, PD)特点

2.1 四环素类抗菌药物PK特点

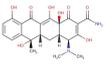
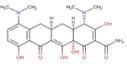
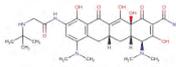
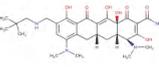
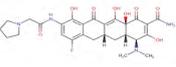
2.1.1 吸收

四环素类抗菌药物主要在胃、十二指肠和空肠吸收^[8]。四环素与食物同服,生物利用度降低50%。米诺环素和多西环素口服生物利用度90%以上,受食物影响小^[9]。奥马环素在空腹状态下口服生物利用度为34.5%,食物会降低奥马环素的吸收速率和程度,给药前4h内食用高脂肪、含乳制品的食物影响更明显^[10]。四环素类抗菌药物可与多价阳离子(铝、钙、铁、镁等)形成络合物而影响吸收,但多西环素和米诺环素与钙离子的结合力较低^[8]。替加环素和依拉环素口服生物利用度低,仅有注射剂型。

2.1.2 分布

四环素类抗菌药物在体液和组织中分布广泛,组织浓度高于血清浓度。四环素体内

表1 临床常用四环素类抗菌药物

分类	第一代四环素	第二代四环素类		第三代四环素类		
				甘氨酰环素	氨甲基环素	氟环素
药物	四环素	多西环素	米诺环素	替加环素	奥马环素	依拉环素
	tetracycline	doxycycline	minocycline	tigecycline	omadacycline	eravacycline
结构式						
分子式	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₇	C ₂₉ H ₃₉ N ₅ O ₈	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₇	C ₂₇ H ₃₁ FN ₄ O ₈
分子量	444.43	444.43	457.48	585.65	556.66	558.56
剂型与规格	片剂:0.25g; 胶囊:0.25g	注射剂:0.1g、0.2g; 片剂:0.05g、0.1g; 胶囊/胶丸:0.1g; 肠溶胶囊:0.1g; 分散片:0.1g; 干混悬剂:0.05g、0.1g	片剂:0.05g、0.1g; 胶囊:0.05g、0.1g	注射剂:0.05g	注射剂:0.1g; 片剂:0.15g	注射剂:0.05g、0.1g

分布良好,但不易透过血脑屏障,血浆蛋白结合率 55%~70%^[11]。多西环素和米诺环素在大多数器官和组织都能达到治疗浓度,表观分布容积(V_d)分别为 53~134 L 和 80~114 L,蛋白结合率分别为 80%~93%和 76%~83%。多西环素和米诺环素的脂溶性分别是四环素的 10 倍和 5 倍^[12],增加了脑脊液渗透率。替加环素 V_d 500~700 L,蛋白结合率 71%~89%,在 0.1~100 mg/L 血药浓度范围内呈现非线性浓度依赖性^[13]。依拉环素 V_d 为 321 L,蛋白结合率 79%~90%,同样在 0.1~100 mg/L 血药浓度范围内具有非线性浓度依赖关系^[14]。奥马环素 V_d 为 190 L,血浆蛋白结合率仅为 20%,且在 0.01~10 mg/L 血药浓度范围内呈非线性浓度依赖性^[7]。

2.1.3 消除 四环素类抗菌药物的消除途径各异。四环素主要经肾小球滤过消除。多西环素不经肝脏代谢,主要通过胃肠道形成螯合物消除,多达 90%以非活性螯合物形式随粪便排出,肾功能不全者不需调整剂量^[15]。米诺环素在肝脏代谢为至少 6 种无活性代谢产物,仅 5%~12%经肾脏排泄,粪便消除占 20%~35%^[16]。替加环素代谢极少,主要以原型及代谢产物经胆汁/粪便消除,葡萄糖苷化和原型的肾脏排泄为次要途径^[17]。奥马环素在体内基本不被代谢,81.1%以原型从粪便排泄,14.4%经尿排泄^[18]。依拉环素通过细胞色素 P450 酶 (CYP)3A4 和黄素单加氧酶 (FMO) 介导的氧化代谢,主要经粪便消除,16%经肾脏排泄^[19]。

2.2 四环素类抗菌药物的 PD 特点 四环素类抗菌药物是时间依赖性抗菌药物,具有较长的抗菌后效应 (post-antibiotic effect, PAE), 与其疗效关联最紧密的 PK/PD 参数是 24h 浓度-时间曲线下面积 (area under the curve, AUC) 与最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的比值。不同病原菌、不同感染部位、不同程度感染,抗菌药物 PK/PD 靶值不同。替加环素在胆管、结肠浓度高,治疗复杂腹腔感染只需 $AUC_{0-24}/MIC > 6.96$,但替加环素在皮肤软组织浓度是血药浓度 60%,治疗皮肤软组织感染需 $AUC_{0-24}/MIC \geq 18$ ^[20]。替加环素对金黄色葡萄球菌 PAE 为 3.4~4.0 h,对大肠埃希菌为 1.8~2.9 h,对肠球菌为 3.8~4.4 h^[21]。米诺环素对金黄色葡萄球菌 AUC_{0-24}/MIC 靶值为 12~36,对鲍曼不动杆菌 AUC_{0-24}/MIC 靶值为 15~20^[22-23]。奥马环素对不同细菌的 PAE 有所差异,

大肠埃希菌为 1.4 h,肺炎链球菌为 3.3h,肠球菌为 2.0~2.1 h^[24]。对金黄色葡萄球菌所致的皮肤软组织感染,奥马环素需 $AUC_{0-24}/MIC \geq 21.9$ ^[25]。

2.3 四环素类抗菌药物在儿童群体的 PK/PD 特点 有关四环素类抗菌药物在儿童群体中 PK/PD 研究十分有限,现有资料显示儿童 PK/PD 特征与成人相似。

2.3.1 多西环素 一项群体药理学模型研究结果表明,多西环素在儿童人群的 PK 参数与成人数据相当,且 2~8 岁儿童和 8~18 岁儿童的清除率和分布容积差异没有统计学意义^[26]。因此 2~8 岁儿童多西环素剂量和 8 岁以上儿童相似,即第 1 天每次 2.2 mg/kg,每日 2 次;随后每次 4.4 mg/kg,每日 1 次或每次 2.2 mg/kg,每日 2 次;日剂量不超过 200 mg。

2.3.2 替加环素 一项儿童多剂量梯度、多中心、开放标签的 II 期临床研究结果显示^[27],替加环素在儿童人群的 PK/PD 特征与成人一致,参考成人 AUC_{0-24}/MIC 靶值,8~11 岁儿童每 12h 给予 1.2 mg/kg 的剂量可使 AUC_{0-24}/MIC 达标率达 82%。基于上述研究,2013 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 建议替加环素可用于其他抗菌药物治疗无效的儿童严重感染,>12~17 岁青少年推荐:50 mg,每日 2 次;8~12 岁儿童推荐:每次 1.2 mg/kg,每日 2 次,单次最大剂量 50 mg^[28]。2017 年欧洲药品管理局 (EMA) 批准替加环素用于 ≥ 8 岁儿童,使用剂量与 FDA 批准的剂量相同^[29]。对于 8 岁以下儿童,建议负荷剂量 1.0~2.0 mg/kg 后,维持剂量每次 1.0~2.0 mg/kg,每日 2 次^[30]。近年有研究支持加倍剂量替加环素在多重耐药菌所致严重感染儿童中有一定价值^[31]。

2.3.3 其他 米诺环素和多西环素药理学特征相似^[12]。米诺环素在儿童群体中的 PK/PD 数据缺乏, ≥ 8 岁儿童给药方案:负荷量每次 4 mg/kg,最大剂量 200 mg,维持量每次 2 mg/kg,每日 2 次,单次最大剂量 100 mg。8 岁以下儿童亦可参考以上给药方案^[32]。奥马环素、依拉环素目前没有儿童 PK/PD 相关数据。有报道 1 例 16 岁青少年接受静脉奥马环素 (负荷剂量 200 mg,维持剂量 100 mg,每日 1 次) 治疗大环内酯类耐药肺炎支原体肺炎的成功案例^[33],另有 1 例 16 岁青少年口服奥马环素 (300 mg,每日 1 次) 成功治疗脓肿分枝杆菌肺炎的报道^[34]。奥马环素对 8~17 岁儿童急性细菌性

皮肤和皮肤结构感染和社区获得性肺炎的Ⅲ期研究^[35]可为儿童及青少年奥马环素给药方案、安全性和有效性提供数据。

3 四环素类抗菌药物抗菌谱、抗菌活性、耐药现状和耐药机制

3.1 抗菌谱和抗菌活性 四环素类抗菌药物是广谱抑菌剂,除覆盖常见的革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌外,对非典型病原体包括立克次体、支原体属、衣原体属等也有活性。新型四环素类抗菌药物如替加环素、奥马环素、依拉环素抗菌谱进一步扩大且减少耐药性,尤其对多重耐药菌有良好的抗菌活性,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌(*vancomycin-resistant Enterococci*, VRE)、产超广谱 β 内酰胺酶(extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)的肠杆菌、碳青霉烯类耐药肠杆菌(*carbapenem resistant Enterobacteriaceae*, CRE)、嗜麦芽窄食单胞菌、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(*carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*, CRAB)和多重耐药鲍曼不动杆菌(*multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*, MDRAB)和泛耐药鲍曼不动杆菌(*extensive-drug resistant Acinetobacter baumannii*, XDRAB)等^[36-38]。临床常见四环素类抗菌药物抗菌谱和抗菌活性见表2。

3.2 耐药现状 据中国细菌耐药监测网2021~2022年监测报告^[39-40],在 ≤ 14 岁儿童中,四环素、米诺环素、替加环素、奥马环素对金黄色葡萄球菌具有良好的抗菌活性,细菌敏感率分别为91.0%、98.7%、100.0%、92.3%。替加环素和奥马环素对粪肠球菌、肺炎链球菌也有良好的抗菌作用,细菌敏感率 $>90\%$ 。但四环素和米诺环素对肠球菌耐药率 $>60\%$ 。米诺环素对洋葱伯克霍尔德菌敏感率为40.5%,较往年下降近25%,对嗜麦芽窄食单胞菌敏感率98.1%,与往年基本持平。在 ≤ 14 岁儿童中,米诺环素、替加环素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌敏感率 $>75\%$,四环素和米诺环素对鲍曼不动杆菌敏感率分别为65.4%、82.7%,显著优于成人,奥马环素对肺炎克雷伯菌也有良好抗菌作用,细菌敏感率 $>85\%$,大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌则缺少奥马环素折点标准,因此没有敏感性数据。目前也没有依拉环素药敏折点和药敏监测数据。

3.3 耐药机制 四环素类抗菌药物主要的耐药机制有2种:一是细菌获得外排基因,特别是tet(K)和tet(B),导致外排泵高表达,增加四环素类抗菌药物外排从而减少细胞内药物浓度;另一是携有核糖体保护基因的细菌产生细胞质蛋白,最常见基因型tet(M)和tet(O),阻断四环素类抗菌药物与核糖体结合,从而逃逸药物对细菌蛋白合成的抑制作用^[41]。核糖体保护机制通常在革兰阳性菌中更常见,外排泵机制在革兰阴性菌中常见^[42]。其他,核糖体靶位的修饰和酶的失活这两个次要机制也参与四环素类耐药机制的形成^[43]。新型四环素类是通过C7、C9位结构修饰从而避开外排泵和核糖体蛋白保护这两个主要的耐药机制。

4 四环素类抗菌药物在儿童感染性疾病中的应用

4.1 肺炎(pneumonia) 儿童CAP常见的非病毒病原体包括肺炎支原体、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌等。医院内肺炎包括医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎,常见病原包括金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌科细菌、不动杆菌属细菌和铜绿假单胞菌等^[44]。

四环素类抗菌药物一般不作为儿童肺炎的常规经验性治疗首选药物,8岁及以上儿童轻症CAP可选择多西环素或米诺环素单药经验性治疗,疗程建议10d。重症或有合并其他耐药菌风险患者可选用四环素类抗菌药物联合其他抗菌药物,疗程可酌情延长^[45]。

对大环内酯类药物耐药或治疗72h无反应的儿童肺炎支原体肺炎(*mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP),推荐使用米诺环素或多西环素治疗^[46]。网状meta分析显示,米诺环素和多西环素治疗MPP的综合疗效和24h、48h退热率均优于大环内酯类抗菌药物^[47]。

由流感嗜血杆菌、不产酶的肠杆菌和肺炎克雷伯菌感染引起的肺炎,可选择米诺环素或多西环素^[48]。泛耐药肠杆菌科细菌所致的肺炎,替加环素应与碳青霉烯类、氨基糖苷类、多黏菌素等联合应用^[49]。嗜麦芽窄食单胞菌感染引起的肺炎,可选择替加环素、米诺环素、多西环素联合其他抗菌药物治疗^[49]。依拉环素对嗜麦芽窄食单胞菌抗菌作用的体外和体内数据很少。奥马环素与其他四环素类相比,对嗜麦芽窄食单胞菌体外活性有限^[50]。CRE和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染

表2 常见四环素类抗菌药物抗菌谱和抗菌活性

病原菌	四环素	多西环素	米诺环素	替加环素	奥马环素	依拉环素
需氧革兰阳性菌						
粪/尿肠球菌(敏感)	±	±	±	+	+	+
粪/尿肠球菌(VRE)	±	±	±	±	±	±
MSSA、MSCNS、表葡(敏感)	+	+	+	+	+	+
MRSA	±	+	+	+	+	+
MRCNS、表葡(耐药)	±	±	±	+	+	+
链球菌属(A、B、C、F、G组)	0	0	0	+	+	+
肺炎链球菌	±	±	±	+	+	+
产单核李斯特菌	0	0	0	0	0	0
诺卡菌	0	0	±	0	0	0
需氧革兰阴性菌						
大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌(敏感)	±	±	±	+	+	+
大肠埃希菌/肺炎克雷伯菌(产ESBL、KPC、MBL)	0	0	0	+	+	+
鲍曼不动杆菌	±	0	±	+	+	+
铜绿假单胞菌	0	0	0	0	0	0
洋葱伯克霍尔德菌	±	0	±	0	0	0
嗜麦芽窄食单胞菌	0	+	+	+	+	+
布鲁菌属	+	+	+	0	0	0
非典型病原体						
军团菌属	+	+	+	+	+	+
衣原体属	+	++	+	+	+	+
肺炎支原体	++	++	++	+	+	+
螺旋体	+	++	+	0	0	0
立克次体	+	++	+	0	0	0
厌氧菌						
脆弱拟杆菌	±	±	±	+	+	+
痤疮丙酸杆菌	+	+	+	+	+	+
消化链球菌	+	+	+	+	+	+
放线菌属	+	+	+	0	0	0

注:数据来源于桑福德抗微生物治疗指南(第53版)。“++”表示推荐,为一线推荐治疗药物,体外试验活性可信,临床有效、指南推荐;“+”表示有活性,为二线用药,体外试验有活性,与已知有活性药物相比疗效相仿,临床可能有效,临床经验及毒性了解有限,缺乏直接有效证据等原因;“±”表示不确定,抗菌活性及临床疗效不确定,或需与其他药物联合治疗或因耐药而疗效差,与治疗失败有关;“0”表示不推荐,抗菌活性不佳,可能耐药,或药物渗透性不佳,毒性大或缺少治疗有效的证据;MSSA:甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌;MSCNS:甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌;MRSA:甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌;MRCNS:甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌;VSE:万古霉素敏感的肠球菌;VRE:万古霉素耐药肠球菌;ESBL:产超广谱β内酰胺酶;KPC:肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶;MBL:产金属β内酰胺酶

引起的医院内肺炎,替加环素、依拉环素可作为替代选择,疗程一般7d以上,与碳青霉烯类、多黏菌素等联合应用较单药治疗能获得更高的临床治愈率^[51]。针对CRAB、MDRAB感染,可在大剂量舒巴坦或含舒巴坦复合制剂基础上,加用米诺环素或替加环素作为联合疗法组成部分^[51]。奥马环素对鲍曼不动杆菌有良好的抑制活性,在MIC≤8 mg/L时对所有菌株均有抑制作用,对CRAB的MIC₉₀值为4 mg/L^[52],在感染危及生命或无其他抗菌药物可用时,临床应权衡利弊,决定是否选用奥

马环素。依拉环素对CRAB的MIC比替加环素低2~8倍^[38],但由于替加环素和依拉环素的PK特征不同,二者MIC分布差异的临床意义尚不明确,依拉环素上市后治疗CRAB感染疗效亦有待观察。

甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌可选择米诺环素和多西环素。替加环素对MRSA敏感度几乎100%^[43],医院内肺炎病情严重或存在死亡风险、肺炎链球菌菌血症、有MRSA感染风险且无其他替代药物时,可使用替加

环素治疗^[53]。

4.2 皮肤和皮肤软组织感染(skin and soft-tissue infections, SSTIs) MRSA是急性细菌性SSTIs的常见病原。SSTIs尤其是化脓性感染经验性治疗应覆盖MRSA^[54]。口服治疗疑似或确诊MRSA所致的SSTIs,可选择米诺环素或多西环素^[54],疗程一般为7~14 d,具体根据局部恢复情况确定。静脉治疗疑似或确诊MRSA所致的SSTIs,在没有其他替代药物时可选择替加环素^[54]。奥马环素已被FDA批准用于治疗成人急性细菌性SSTIs^[55]。

四环素类抗菌药物不仅能够抑制痤疮丙酸杆菌生长,同时能发挥非特异性抗炎的作用,是治疗痤疮常用抗菌药物。对于中、重度青春期寻常痤疮患者,在联合使用过氧化苯甲酰及非抗菌外用药物的同时,可予第二代四环素类抗菌药物口服治疗^[56]。8岁及以上儿童中、重度寻常痤疮,可予米诺环素每次50~100 mg,每日1次或每日2次;多西环素每次50~100 mg,每日1次或每日2次,或150 mg,每日1次;四环素每次500 mg,每日2次^[57]。为避免增加抗菌药物耐药性,寻常痤疮患者口服抗菌药物一般不超过3~4个月^[57]。四环素类抗菌药物联合外用药物治疗中度至重度玫瑰痤疮患者,平均治疗时间为8~12周,眼型玫瑰痤疮可延长至6个月^[58]。4%米诺环素局部用泡沫剂已于2019年被FDA批准上市用于9岁及以上的中重度痤疮患者^[59],国内有软膏剂型。

4.3 腹腔感染(intra-abdominal infections, IAI)

儿童腹腔感染包括腹腔脏器感染及脏器内外腔隙感染,相关的疾病有阑尾炎、消化道穿孔、胆管感染、腹膜炎等^[60]。病原学以革兰阴性菌为主,包括肠杆菌科细菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等,革兰阳性菌以屎肠球菌、链球菌常见^[61]。

对于重症腹腔感染,替加环素一般不推荐单独使用,但若是由产金属 β -内酰胺酶(MBL酶)的CRE分离菌株引起的非危重腹腔感染的儿童,可尝试进行单药治疗^[62]。针对CRE和CRAB引起的腹腔感染,替加环素可作为多药联合治疗的选择之一,与头孢哌酮-舒巴坦、碳青霉烯类、氨基糖苷类、多黏菌素等联合^[63]。根据感染程度、部位及全身状况,疗程5~14 d^[60]。针对MDRAB、XDRAB感染,可选择米诺环素或替加环素与其他抗菌药联合治疗^[49]。依拉环素对常见病原体引起的成人腹腔感染较替加环素有更好的疗效和耐受性,但

儿童数据缺乏。

4.4 血流感染(blood stream infections, BSIs) 儿童BSIs以葡萄球菌属等革兰阳性菌感染常见,革兰阴性菌以肠杆菌科细菌和肺炎克雷伯菌多见,其次是嗜麦芽窄食单胞菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等^[64]。

米诺环素、替加环素等对CRE和CRAB具有良好的抗菌活性,但以上药物常规剂量下血药浓度低,单药治疗的失败率较高,不推荐作为首选药物。针对CRE引起的中重度BSIs,可使用米诺环素、多西环素、替加环素联合碳青霉烯类、多黏菌素、氨基糖苷类等的两药联合方案,必要时可予三药联合方案,疗程通常为2周^[65]。对于CRAB、MDRAB或XDRAB所致的BSIs,可采用以舒巴坦或含舒巴坦的复合制剂为基础,联合米诺环素或替加环素的联合方案^[66]。针对嗜麦芽窄食单胞菌所致的BSIs,可使用以SMZ-TMP为基础,联合加倍剂量替加环素、米诺环素^[51,67]。

4.5 泌尿系统感染(urinary tract infections, UTIs)

儿童UTIs病原以革兰阴性菌为主,首位病原菌为肠杆菌科细菌,其次是肺炎克雷伯杆菌。革兰阳性菌以粪肠球菌、屎肠球菌多见^[64]。解脲脲原体、沙眼衣原体、生殖支原体等非典型病原体也有一定比例。

四环素类抗菌药物尿药浓度低,一般不推荐作为尿路感染首选治疗药物。对VRE引起复杂性尿路感染,可以选择替加环素^[68]。针对CRE和CRAB引起的复杂性尿路感染以及尿路感染来源的全身脓毒症,在无更好选择的情况下,也可选择替加环素联合多黏菌素、氨基糖苷类等其他药物^[45]。针对非典型病原体引起的UTIs,四环素类抗菌药物是一线治疗药物选择:解脲脲原体感染可选择米诺环素或多西环素连续用药10~14 d;沙眼衣原体感染可选择多西环素连用7 d或米诺环素连用10~14 d;生殖支原体感染可选择多西环素连用7 d,之后阿奇霉素序贯治疗5 d^[69]。

4.6 其他 感染性疾病 急性Q热是胞内菌伯氏立克次体感染引起的人畜共患疾病。多西环素是首选治疗药物,疗程2周。慢性Q热可采用多西环素联合羟氯喹治疗,疗程取决于病情恢复情况以及IgG滴度下降情况^[70]。恙虫病是由恙虫病东方体感染引起的自然疫源性疾病。恙虫病东方体专性细胞内寄生,只有进入细胞内的抗菌药物才有

效,四环素类是推荐治疗药物之一。多西环素能迅速控制恙虫病东方体,已成为首选治疗药物,疗程7~10 d,若每日只给单次剂量或疗程不足可导致复发^[71]。

奴卡菌病是罕见但严重的机会性感染,常发生在免疫缺陷或有慢性结构性肺病的人群。约75%有肺部病变,也可导致四肢、脑、纵隔等肺外损害。米诺环素和奥马环素对奴卡菌属均有效^[72],米诺环素对奴卡菌抗菌活性最佳,是磺胺类药物过敏患者的替代口服药物。替加环素对大多数诺卡菌有活性^[73]。疗程通常需要6~12个月。

布鲁菌病是由布鲁氏菌感染引起的人畜共患传染病,目前推荐的治疗方案包括多西环素、利福平、喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物的二联或三联组合方案。磺胺类过敏的8岁以上儿童可用多西环素替代,疗程6周^[74]。体外实验证明替加环素和米诺环素可抑制布鲁氏菌^[75-76]。米诺环素和利福平组合方案可安全应用于8岁以下儿童患者^[77]。

鼠疫是由鼠疫耶尔森菌感染引起、在啮齿动物等宿主动物间流行的一种自然疫源性疾病,分为肺鼠疫、腺鼠疫、咽鼠疫和败血性鼠疫等类型。一线治疗药物是氨基糖苷类、喹诺酮类等,四环素类可作为替代药物。儿童鼠疫可选用多西环素治疗^[78],其中腺鼠疫和咽鼠疫亦可选米诺环素^[79]。对于儿童暴露前后的预防,多西环素和米诺环素可作为一线药物^[79]。对于新生儿肺鼠疫和败血症型鼠疫,或暴露后预防,多西环素可作为二线治疗药物^[79]。

霍乱是由霍乱弧菌感染引起的急性肠道传染病。可选择多西环素6 mg/kg 单次口服^[80],或每次2~3 mg/kg,每12h 1次,口服,单次最大剂量不超过100 mg,疗程3 d^[81]。

莱姆病是一种经蜱叮咬传播由伯氏疏螺旋体感染所致的人兽共患自然疫源性疾病,常损害皮肤、关节、神经系统和心脏等组织器官,可发生移行性红斑、螺旋体淋巴细胞瘤或慢性萎缩性肢端皮炎、脑神经病变或神经根病等合并症^[82]。抗菌治疗可选择多西环素,疗程因阶段不同或合并症不同而有差异。建议游走性红斑疗程10~21 d,面神经麻痹、颅神经病变疗程14~21 d,关节炎疗程28 d,慢性萎缩性肢皮炎21~28 d,心脏莱姆病14~21 d^[82-83]。

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)是指除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外其他分枝杆菌的统称,NTM分为慢生长分枝杆菌和快生长分枝杆菌。多西环素、米诺环素、替加环素对快生长的NTM有较强的抗菌活性,可推荐用于儿童^[84]。体外研究发现奥马环素和依拉环素对快生长NTM具有良好的抗菌活性^[85],可酌情选用。

5 四环素类抗菌药物的不良反应

四环素类抗菌药物在儿童中的安全性与成人报道相当,对于8岁以下儿童患者,应重点关注胃肠道反应、牙齿永久性染色、牙釉质发育不良、可逆性骨生长抑制等不良反应。

5.1 常见的不良反应 胃肠道不良反应是四环素类抗菌药物最常见的不良反应,如恶心、呕吐、厌食、腹痛、胰腺炎等。儿童应用替加环素引起恶心和呕吐的发生率较高^[31]。口服四环素类滞留于食管会引起药物性食管炎、食管溃疡,建议大量喝水送服,避免服药后立即平卧。四环素类抗菌药物对钙有高亲和力,可沉积在胎儿、新生儿和儿童的生长骨及牙齿中,导致牙齿永久性着色,牙釉质发育不全,以及可逆性骨生长抑制。但与其他四环素类抗菌药物相比,短疗程使用多西环素引起牙齿染色的风险相对低^[86]。由于皮肤组织中药物浓度高,四环素类光敏反应发生率较高,多西环素较常见,用药期间应避免直接暴露于日光,可通过穿防护衣物、使用防晒霜来减少光敏反应的发生^[87]。

5.2 少见的不良反应 四环素类抗菌药物很少引起超敏反应,但米诺环素相对多见^[88]。长期大剂量给予四环素类抗菌药物可引起严重肝损,其机制可能与四环素引起线粒体功能障碍、氧化应激或细胞凋亡有关^[89]。四环素类抗菌药物会抑制蛋白质合成,增加氨基酸代谢引起的氮质血症,原有肾功能不全者可能会进一步加重肾功能损害。多西环素的肝肾毒性较少见^[90]。其他不太常见的不良反应,如替加环素引起剂量依赖性血液系统异常^[91],米诺环素引起剂量相关性眩晕^[92]、药物性狼疮^[93],米诺环素和多西环素引起特发性颅内高压^[94-95]等。

6 四环素类抗菌药物儿童超说明书应用建议

由于四环素类抗菌药物可能导致牙齿染色和

牙釉质发育不良,第一代和第二代四环素类抗菌药物说明书均强调仅适用于8岁及以上儿童。但现有的研究提示,多西环素的钙亲和力较低,短期使用导致牙齿染色的风险较低^[96]。因此,临床若有必要,在权衡利弊后,可在所有年龄段儿童使用,但疗程不超过21 d^[97]。米诺环素治疗8岁以下患儿的用药安全性也得到了越来越多的研究证实,短期应用同样未发生明显的牙齿变色、牙釉质发育不全、皮肤色素沉着和肝肾功能损害等情况^[98],必要时也可短期使用,疗程不超过21 d。第三代四环素如替加环素、奥马环素、依拉环素在儿童应用的研究数据和临床经验尚需积累。在危及生命的感染或无其他抗菌药物可用时,可经临床综合评估后决定是否使用。

临床确需超说明书使用时,应向患儿或家属、监护人告知超说明书用药的理由、治疗方案、预期效果以及可能出现的风险,征得患儿或家属同意并签署知情同意后使用。建议用药前向所属医疗机构药事管理部门备案,并服从相应的管理。

7 总结与展望

本专家共识制定的主要目的是提升儿科医师对四环素类抗菌药物的认识,为临床决策的制定、抗菌药物合理选择等提供参考。鉴于该类药物儿童应用的证据和经验尚不足,超说明书使用的循证证据需要继续积累,临床实践中应结合儿童的实际情况制定个体化的治疗方案。后续需要关注的问题包括:(1)定期评估,防控风险:建立四环素类抗菌药物的临床监测和定期评估制度,临床专家要与药学专家就疗效和出现的可能不良反应保持沟通,关注不合理或不安全用药。(2)开展真实世界研究,从多中心大样本儿科人群中观察四环素类抗菌药物的近期和远期不良反应,并及时总结发布,为儿科临床提供更多的信息。(3)关注四环素类抗菌药物的临床和基础研究,包括不良反应发生和预防、动态监测耐药变迁以及抗感染外的作用(免疫调节、抗炎及阻止病理损伤)等,探讨其可能机制,为未来四环素类抗菌药物在儿科临床应用提供更多的循证证据。

参考文献

[1] 孙广龙,胡立宏.四环素类抗生药的研究进展[J].药学研究,2017,36(1):1-5.

- [2] Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM. Doxycycline [J]. *Ther Drug Monit*, 1982, 4(2): 115-135.
- [3] 张雪峥,白雪原,李书至,等.结构修饰性四环素类抗生素研究进展[J].中国抗生素杂志,2016,41(6):411-416.
- [4] Rodvold KA, Burgos RM, Tan X, et al. Omadacycline: a review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(4): 409-425.
- [5] Zhanel GG, Cheung D, Adam H, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent [J]. *Drugs*, 2016, 76(5): 5675-5688.
- [6] Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4): 331-336.
- [7] Zhanel GG, Esquivel J, Zelenitsky S, et al. Omadacycline: an oral and intravenous aminomethylcycline antibiotic agent [J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 285-313.
- [8] Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 15(6): 355-366.
- [9] Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(2): 256-265.
- [10] Tzani E, Manley A, Villano S, et al. Effect of food on the bioavailability of omadacycline in healthy participants [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(3): 321-327.
- [11] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al. Principles and practices of infectious diseases [M]. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 262-266.
- [12] Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(1): 15-20.
- [13] Mukker JK, Singh RP, Derendorf H. Determination of atypical nonlinear plasma-protein-binding behavior of tigecycline using an in vitro microdialysis technique [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(3): 1013-1019.
- [14] Connors KP, Housman ST, Pope JS, et al. Phase I, open-label, safety and pharmacokinetic study to assess bronchopulmonary disposition of intravenous eravacycline in healthy men and women [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2113-2118.
- [15] Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM. Doxycycline [J]. *Ther Drug Monitoring*, 1982, 4(2): 115-135.
- [16] Macdonald H, Kelly RG, Allen ES, et al. Pharmacokinetic studies on minocycline in man [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1973, 14(5): 852-861.
- [17] Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 61(3): 329-338.
- [18] Flarakos J, Du Y, Gu H, et al. Clinical disposition, metabolism and in vitro drug-drug interaction properties of omadacycline [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(8): 682-696.

- [19] Heaney M, Mahoney MV, Gallagher JC. Eravacycline: the tetracyclines strike back [J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(11): 1124-1135.
- [20] Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal and complicated skin and skin structure infections [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3(6): 1059-1070.
- [21] Petersen PJ, Bradford PA, Weiss WJ, et al. In vitro and in vivo activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* and other resistant gram-positive pathogens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2595-2601.
- [22] Noel AR, Attwood M, Bowker KE. The pharmacodynamics of minocycline alone and in combination with rifampicin against *Staphylococcus aureus* studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(7): 1840-1844.
- [23] Alfouzan WA, Novel AR, Bowker KE, et al. Pharmacodynamics of minocycline against *acinetobacter baumannii* studied in a pharmacokinetic model of infection [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 50(6): 715-717.
- [24] Yang HJ, Huang ZW, Chen YC, et al. Pharmacokinetics, safety and pharmacokinetics/ pharmacodynamics analysis of omadacycline in Chinese healthy subjects [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 869237.
- [25] Lepak AJ, Zhao M, Marchillo K, et al. In vivo pharmacodynamics of omadacycline against *Staphylococcus aureus* in the neutropenic murine thigh infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7): e00624-19.
- [26] Thompson EJ, Wu H, Melloni C, et al. Population pharmacokinetics of doxycycline in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(12): e01508-19.
- [27] Purdy J, Jouve S, Yan JL, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(2): 496-507.
- [28] Tygacil: FDA prescribing information, side effects and uses [EB/OL]. (2021-06-01) [2024-01-08]. <https://www.drugs.com/pro/tygacil.html#moreResources>
- [29] Tygacil: EPAR-Summary for the public [EB/OL]. (2015-07-31) [2024-01-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tygacil-epar-summary-public_en.pdf
- [30] Mastrolia MV, Galli L, Martino MD, et al. Use of tigecycline in pediatric clinical practice [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(6): 605-612.
- [31] Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, et al. Use of tigecycline in pediatric patients with infections predominantly due to extensively drug-resistant gram-negative bacteria [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(2): 123-128.
- [32] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南(第3版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 210.
- [33] Xu L, Fang C. Case report: omadacycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in an adolescent patient [J]. *Front Cell Infect Mi*, 2023, 13: 1244398.
- [34] Tucker MK, Droemer L, Condren M. Use of Omadacycline as a component of *Mycobacterium abscessus* eradication in an adolescent with cystic fibrosis [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2023, 28(2): 172-176.
- [35] Cox EM. NDA 209816, NDA 209817, NDA approval [J]. *DHHS*, 2019, 9(2): 119.
- [36] 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.
- [37] Macone AB, Caruso BK, Leahy RG, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 1127-1135.
- [38] Sutcliffe JA, O'Brien W, Fyle 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.
- [39] 李耘, 郑波, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究(CARST) 2021-2022年革兰氏阴性菌监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23): 3525-3544.
- [40] 李耘, 郑波, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究(CARST) 2021-2022年革兰氏阳性菌监测报告 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23): 3509-3524.
- [41] Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(4): a025387.
- [42] Draper MP, Weir S, Macone A, et al. Mechanism of action of the novel aminomethylcycline antibiotic omadacycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1279-1283.
- [43] Heidrich CG, Mitova S, Schedlbauer A, et al. The novel aminomethylcycline omadacycline has high specificity for the primary tetracycline-binding site on the bacterial ribosome [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2016, 5(4): 32.
- [44] 余刚, 张海邻. 儿童下呼吸道混合感染中抗菌药物的联合应用进展 [J]. *世界临床药物*, 2022, 43(10): 155-160.
- [45] 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.
- [46] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)的通知 [EB/OL]. (2023-02-06) [2024-01-08]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7659/202302/8536e7db5cc7443eba13601e58d58861.shtml>
- [47] Cai FQ, Li JL, Liang WJ, et al. Effectiveness and safety of tetracyclines and quinolones in people with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*: a systematic review and network meta-analysis [J].

- E Clin Med, 2024, 71: 102589.
- [48] Maesen FP, Davies BI, van den Bergh JJ. Doxycycline and minocycline in the treatment of respiratory infections: a double-blind comparative clinical, microbiological and pharmacokinetic study [J]. J Antimicrob Chemother, 1989, 23 (1): 123-129.
- [49] Guan X, He L, Hu B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (Suppl 1): S15-S25.
- [50] Biagi M, Tan X, Wu T, et al. Activity of potential alternative treatment agents for *Stenotrophomonas maltophilia* isolates nonsusceptible to levofloxacin and/or trimethoprim-sulfamethoxazole [J]. J Clin Microbiol, 2020, 58 (2): e01603-19.
- [51] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections [J]. Clin Infect Dis, 2023, 18: ciad428.
- [52] Dong D, Zheng YG, Chen QQ, et al. In vitro activity of omadacycline against pathogens isolated from Mainland China during 2017-2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39 (8): 1559-1572.
- [53] Lin S, Liang L, Zhang C, et al. Preliminary experience of tigecycline treatment in critically ill children with ventilator-associated pneumonia [J]. J Int Med Res, 2020, 48 (1): 300060518760435.
- [54] Duane TM, Huston JM, Collom M, et al. Surgical infection society 2020 updated guidelines on the management of complicated skin and soft tissue infections [J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22 (4): 383-399.
- [55] Chambers HF. Omadacycline—the newest tetracycline [J]. New Engl J Med, 2019, 380 (6): 588-589.
- [56] Layton AM, Ravenscroft J. Adolescent acne vulgaris: current and emerging treatments [J]. Lancet Child Adolesc, 2023, 7 (2): 136-144.
- [57] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne [J]. Pediatrics, 2013, 131 (Suppl 3): S163-S186.
- [58] Chiriac A, Wollina U. Rosacea in children: a review [J]. Eur J Pediatr, 2023, 182 (10): 4323-4328.
- [59] Paik J. Topical minocycline foam 4%: a review in acne vulgaris [J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21 (3): 449-456.
- [60] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心. 中国儿童腹腔感染诊治专家共识 [J]. 中华小儿外科杂志, 2022, 43 (7): 577-587.
- [61] 甄明慧, 周莹, 周娟娟, 等. 郑州大学附属儿童医院 2015-2021 年腹水病原菌的分布特点及耐药分析 [J]. 中国热带医学, 2023, 3 (5): 516-522.
- [62] Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, et al. Treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in children [J]. J Pediatr Inf Dis Soc, 2020, 9 (1): 56-66.
- [63] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50 (2): 133-164.
- [64] 付盼, 王传清, 俞慧, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2022 年儿童细菌耐药监测 [J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18 (5): 341-348.
- [65] Sy CL, Chen PY, Cheng CW, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55 (3): 359-386.
- [66] Seok H, Choi WS, Lee S, et al. What is the optimal antibiotic treatment strategy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)? A multicentre study in Korea [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 24: 429-439.
- [67] 范洪伟. 桑福德抗微生物治疗指南 (53 版) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024: 89.
- [68] Esposito S, Biasucci G, Pasini A, et al. Antibiotic resistance in paediatric febrile urinary tract infections [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2022, 29: 499-506.
- [69] 中华医学会男科学分会. 非淋菌性尿道炎诊疗指南 (2022 版) [J]. 中华男科学杂志, 2022, 28 (5): 456-461.
- [70] Cherry CC, Kersh GJ. Pediatric Q fever [J]. Curr Infect Dis Rep, 2020, 22 (4): 1196.
- [71] 姜天俊, 江佳富, 齐文杰, 等. 恙虫病临床诊疗专家共识 [J]. 中国人兽共患病学报, 2024, 40 (1): 1-6.
- [72] Pham J, Benefield RJ, Baker N, et al. In vitro activity of omadacycline against clinical isolates of *Nocardia* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68 (5): e0168623.
- [73] Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87 (4): 403-407.
- [74] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 布鲁氏菌病诊疗方案 (2023 版) [EB/OL]. (2023-12-14) [2024-05-01]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>
- [75] Aliskan H, Can F, Demirbilek M, et al. Determining in vitro synergistic activities of tigecycline with several other antibiotics against *Brucella melitensis* using checkerboard and time-kill assays [J]. J Chemother, 2009, 21 (1): 24-30.
- [76] Liu ZG, Di DD, Wang M, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis* isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18 (1): 43.
- [77] Casio A, Scarlata F, Giordano S, et al. Treatment of human brucellosis with rifampin plus minocycline [J]. J Chemother, 2003, 15 (3): 248-252.
- [78] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 鼠疫病诊疗方案 (2023 版) [EB/OL]. (2023-12-14) [2024-05-01].

- <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>
- [79] Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Derderian S, et al. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2021, 70(3): 1-27.
- [80] Williams PCM, Berkley JA. Guidelines for the management of paediatric cholera infection: a systematic review of the evidence[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2018, 38(S1): S16-S31.
- [81] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 霍乱诊疗方案(2023版)[EB/OL]. (2023-12-14) [2024-05-01]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>
- [82] Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16090.
- [83] 郝琴, 王磊, 田秀君. 莱姆病防治专家共识[J]. *中国人兽共患病学报*, 2022, 38(9): 749-756.
- [84] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌诊断与指南指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(11): 918-946.
- [85] Zhang TT, Du J, Dong DD, et al. In Vitro antimicrobial activities of tigecycline, eravacycline, omadacycline, and sarecycline against rapidly growing mycobacteria[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0323822.
- [86] Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, et al. Dental staining after doxycycline use in children[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2887-2890.
- [87] Goetze S, Hiernickel C, Elsner P. Phototoxicity of doxycycline: a systematic review on clinical manifestations, frequency, cofactors, and prevention[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017, 30(2): 76-80.
- [88] Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2000, 4(1): 73-96.
- [89] Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(5): 483-487.
- [90] Hakeam HA, Al Duhailib Z. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(3): 846-847.
- [91] Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline[J]. *Arch Dermatol*, 1997, 133(10): 1224-1230.
- [92] Fanning WL, Gump DW. Distressing side-effects of minocycline hydrochloride[J]. *Arch Intern Med*, 1976, 136(7): 761-762.
- [93] Lawson TM, Amos N, Bulgen D, et al. Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(3): 329-335.
- [94] Lochhead J, Elston JS. Doxycycline induced intracranial hypertension[J]. *BMJ*, 2003, 326(7390): 641-642.
- [95] Fraser CL, Biousse V, Newman NJ. Minocycline-induced fulminant intracranial hypertension[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(8): 1067-1070.
- [96] Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain spotted fever[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(5): 1246-1251.
- [97] Green M, Sack D, Alam N, et al. Cholera[EB/OL]. [2024-05-01]. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/451.html>
- [98] 曾娜, 王小洁, 孙华君. 米诺环素治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的用药安全性分析[J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(2): 137-139.

(2024-07-12收稿)