

临床问题 2: 8 岁以下儿童是否可以使用新型四环素类药物治疗?

附表 1 纳入研究基线特征与治疗措施

研究 ID	研究类型	国家	样本量	疾病诊断	患儿特征	治疗组方案
多西环素						
Todd 2015	队列研究	美国	暴露组: 58; 非暴露组: 213	落基山斑疹热	<p>暴露组: 8 岁之前牙齿钙化期间接受了多西环素治疗, 并且牙科检查时至少有 1 颗暴露的牙齿完全萌出。治疗的平均年龄为 4.5 岁 (范围 0.2-7.9 岁, 标准差= 2.4)。牙科检查时的平均年龄为 9.8 岁 (范围 8.1-15.6 岁, 标准差 = 1.7)。</p> <p>非暴露组: 牙科检查时的平均年龄为 11.8 岁 (范围 8.0-16.9, 标准差 = 2.2)。</p>	<p>暴露组: 8 岁前共接受了 107 个疗程的多西环素治疗。平均持续时间为 7.3 天 (范围 1-10 天, 标准差= 2.8)。多西环素的平均剂量为 2.3 毫克/千克 (范围 0.3-2.9 毫克/千克, 标准差= 0.40), 与推荐剂量 2.2 毫克/千克/次 (最大剂量 100 毫克/次) 基本一致。治疗方案通常为口服 (98%) , 频率通常为每日 2 次 (97%) 。</p> <p>非暴露组: 从未接受过多西环素治疗。</p>
Volovitz 2007	队列研究	以色列	暴露组: 31; 非暴露组: 30	哮喘	<p>暴露组: 平均年龄为 10.4 岁 (范围 8-16, 标准差=2.1) , 首次接受多西环素治疗时平均年龄为 4.1 岁 (范围 2-7.7 岁) 。牙科检查的时间在用药后 2 - 12 年 (平均间隔 6.3 年)</p> <p>非暴露组: 平均年龄为 10.0 岁 (范围 8-13.5, 标准差=1.5) 。</p>	<p>暴露组: 平均接受疗程次数为 2 次; 首日剂量为 4 毫克/千克, 每日两次, 随后连续 9 天, 每次 2 毫克/千克的单次剂量。疗程 10 天。</p> <p>非暴露组: 从未接受过多西环素治疗。</p>
Lochary 1998	队列研究	美国	暴露组: 10; 非暴露组: 20	落基山斑疹热	<p>暴露组: 暴露时的年龄为 5.1 岁 (范围: 4.3-8.3 岁) , 牙科检查时的年平均年龄为 13.7 岁 (范围 11-19 岁) ,</p> <p>非暴露组: 从医院牙科服务患者库中选取, 需匹配暴露组年龄及牙齿发育阶段等条件, 每名研究对象均配对两名对照组成员。</p>	<p>患儿 1: 100 毫克, 每天 2 次, 持续 10 天。</p> <p>患儿 2: 第 1 天 30 毫克, 口服, 12 小时/次, 1 天 2 次。第 2 天, 15 毫克, 口服, 每 12 小时。</p> <p>患儿 3: 50 毫克立即静脉注射; 25 毫克静脉注射, 每 12 小时。第 2-8 天, 25 毫克, 口服, 1 天 2 次。</p> <p>患儿 4: 37.5 毫克, 1 天 2 次, 持续 10 天。</p> <p>患儿 5: 第 1 天 83 毫克/天。第 2 天 42 毫克/天。</p>

Qiao 2024	队列研究	美国	暴露组: 103	未报道	暴露组: 0-7 岁, 牙科检查时间未说明。	患儿 6: 第 1 天 45 毫克, 口服, 1 天 2 次。第 2-8 天 50 毫克, 口服, 1 天 2 次。
Pöyhönen 2017	队列研究	芬兰	暴露组: 38	中枢神经系统感染	暴露组: 平均年龄为 4.7 岁 (范围 0.6-7.9), 牙科检查时患儿平均年龄为 14.2 岁, 多西环素暴露与牙科检查平均间隔 9.6 年。	患儿 7: 第 1 天 30 毫克, 1 天 2 次。第 2-8 天 30 毫克, 1 天 1 次。
Poloczek 1975	队列研究	德国	暴露组: 282	未报道	暴露组: 1 个月至 12 岁的患儿 (176 例 <2 岁, 牙科检查时间在暴露后 1 年。	患儿 8: 未报道。
Forti 1969	队列研究	美国	暴露组: 25	未报道	暴露组: 治疗时患儿年龄在 4 至 55 天之间。牙科检查时间在暴露后 1 年。	患儿 9: 第 1 天 100 毫克, 1 天 2 次。第 2-6 天 100 毫克, 1 天 1 次。
患儿 10: 第 1 天 50 毫克, 1 天 2 次。第 2 天 25 毫克, 1 天 2 次。						
疗程 2-10 天。						
未报道。						
暴露组: 最初的 2-3 天内剂量为 10 毫克/千克/天 (范围从 8 到 10 毫克/千克天), 之后调整为 5 毫克/千克/天 (范围从 2.5 到 10 毫克/千克/天)。						
暴露组: 第 1 天剂量为 4 毫克/千克, 之后维持剂量为 2 毫克/千克/天。疗程 5-8 天。						
治疗第 1 天剂量为 2 毫克/千克, 随后 6 至 17 天内每日维持剂量为 1 毫克/千克/天。疗程 6-17 天。						

米诺环素

曾 2020	队列研究	中国	暴露组: 76	难治性肺炎支原体肺炎	暴露组: 0.58-14.58 岁, 用药后 6 个月观察牙齿变色	阿奇霉素或环酯红霉素治疗 1-2 个疗程后仍持续发热, 咳嗽症状明显。然后, 使用米诺环素胶囊。
						8 岁以下患儿: 每 12 小时给药者 28 例, 1 天 1 次给药者 5 例; 单次最低剂量为 0.9 毫克/千克, 单次最高剂量为 3 毫克/千克, 其中有 3 例首剂量加倍; 用药疗程为 2-17 天, 疗程中位数为 12 [7,14] 天。
						8 岁即以上儿童: 每 12 小时给药者 21 例, 1 天 1 次给

Cascio 2004	队列研究	意大利	暴露组: 41	布鲁氏菌	<p>暴露组: 暴露时中位年龄为 5 岁(标准差=2.1; 范围 0.5-7.9)。暴露和评估之间的中位间隔为 7.2 年 (标准差=4.6; 范围 1-19)。</p>	药者 22 例; 单次最低剂量为 1 毫克/千克, 单次最高剂量为 2.79 毫克/千克, 其中有 6 例首剂量加倍; 用药疗程为 3-30 天, 疗程中位数为 10 [7,12] 天。
			非暴露组: 82			
替加环素						
Aslan 2022	队列研究	土耳其	暴露组: 91	院内感染和社区感染	暴露组: 中位年龄 8 岁 (范围 7 个月-17.5 岁)。	暴露组: 治疗剂量 1 毫克/千克、1.2 毫克/千克 和 50 毫克, 每天 2 次, 疗程 3-27 天 (中位数 12 天)。
					暴露组: 8 岁以下患儿, 接受替加环素治疗的中位年龄为 5.2 岁 (四分位区间: 4.5-7.4), 牙科检查的中位年龄为 9.1 岁 (四分位区间: 9.0-10.3)。	暴露组: 替加环素治疗的平均日剂量为 2.3 ± 0.6 毫克/千克, 疗程中位数为 12.5 天 (四分位区间: 8.0-19.3)。
Zhu 2021	队列研究	中国	暴露组: 12	未报道		

临床问题3：新型四环素类药物在儿童支原体肺炎治疗的使用建议

附表2 纳入研究基线特征与治疗措施

研究 ID	研究类型	国家	样本量	疾病诊断	年龄, 岁	治疗组方案	对照组方案
Chen 2024	Cohort	中国	48	MRMP	>8	多西环素: 口服, 2.2mg/kg, 1 次/12h。	阿奇霉素: 静脉滴注, 10mg/kg, 每日 1 次。
Lee 2021	Cohort	Korea	132	MRMP and MSMP	Median (IQR): 5 (4, 8)	多西环素	大环内酯类
陶 2021	Cohort	中国	45	RMPP	3岁 5 个月-12	多西环素: 静脉滴注, 2mg/kg, q12h。	左氧氟沙星: 静脉滴注, 8mg/kg, q12h, 最大剂量为 250mg/12h。
许 2017	RCT	中国	105	MRMP	8-14	多西环素: 口服, 2mg/(kg·d), 首日剂量加倍。	阿奇霉素: 口服, 10mg/(kg·d)。
叶 2016	RCT	中国	72	MRMP	≥8	多西环素: 口服, 4mg/(kg·d), 治疗 3d。	1. 阿奇霉素: 口服, 10mg/(kg·d), 治疗 3d。 2. 阿奇霉素+甲强龙: 口服阿奇霉素 10mg/(kg·d)联合甲强龙注射 4mg/(kg·d), 治疗 3d。
Lung 2013	Cohort	中国	48	MRMP: 34; MSMP: 14 109	MRMP and MSMP ≤18	多西环素: 首次剂量 4mg/kg/d, 之后 2mg/kg/d, 连用 9 天; 严重患者 4mg/kg/d 连用 10 天。	1. 大环内酯类 2. 左氧氟沙星: 5mg/kg/d, 连用 10 天。
			48				
			48				
Ishiguro 2017	Cohort	Japan	MRMP: 59; MSMP: 50	MRMP and MSMP ≤18	米诺环素: 2-4 mg/kg/day, 连用 2-4 天。	1. 阿奇霉素: 10mg/kg/day, 连用 3 天。 2. 克拉霉素: 10-15mg/kg/day, 连用 3-7 天。 3. 妥舒沙星: 12mg/kg/day, 连用 3-7 天。	
			57				
张 2016	RCT	中国	57	MRMP	8-14	米诺环素: 2 次/d, 0.1g/次, 2 周。	克拉霉素: 口服, 0.25g/次, 3 次/d, 2 周。

Kawai 2013	Cohort	Japan	150	MRMP	0-15	米诺环素: 4mg/kg, 每日 2 次。	1. 阿奇霉素: 10mg/kg, 每日 1 次。 2. 克拉霉素: 15mg/kg, 每日 2 次。 3. 妥舒沙星: 12mg/kg, 每日 2 次。
Okada 2012	Cohort	Japan	176	MRMP	<15	1. 米诺环素: 4mg/kg/d, 每日 2 次。 2. 多西环素: 4mg/kg/d, 每日 2 次。	1. 大环内酯类 (阿奇霉素或克拉霉素) 2. 妥舒沙星: 12mg/kg/d, 每日 2 次。

IQR, interquartile range; MRMP, macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*; MSMP, macrolide-susceptible *Mycoplasma pneumoniae*; RCT, randomized controlled trial; RMPP, refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

临床问题4：替加环素相对于其他药物治疗儿科感染的使用建议

附表3 纳入研究基线特征与治疗措施

Study ID	Study design	Country	Age, years	Sample size	Department	Disease	Infected part	Treatment
Aslan 2022	A retrospective chart review	Turkey	Range: 7 months - 17.5	91	Paediatric	Malignity,Neurological diseases,Genetic/metabolic diseases and others	Sepsis (52), Febril neutropenia (19), Skin and soft tissue infection (12), Intraabdominal infection (10), Lower respiratory tract infection (7), Central nervous system infection (2), Central venous catheter infection (1)	2x1 mg/kg/dose; 2×50 mg/kg/dose; 2x1.2 mg/kg/dose;at least 2 days (at least four doses).
Zhu 2021	A retrospective chart review	China	NR	12	NR	NR	Severe pneumonia (7), febrile neutropenia (3), and abdominal infections (2)	Mean daily dose of 2.3mg/kg of body weight (standard deviation, 0.6),the median duration was 12.5 days (interquartile range [IQR], 8.0 to 19.3).
Chen 2020	A retrospective chart review	China	Range: 4-51 months	13	NR	Carbapenem-resistant gram-negative bacteria in children after liver transplantation	Complicated intra-abdominal infection, ventilator-associated pneumonia, and bloodstream infection	2 mg/kg every 12 hours;The mean duration of TGC therapy was 10.1 (range 3-20) days.
Ozkaya-P arlakay 2020	A retrospective chart review	Turkey	Mean (range): 6.1 (14 days-18)	36	NR	Multidrug resistant bacteremia	Bacteremia (24), Sepsis (4), Pneumonia (4), Skin and soft tissue infection (2), Meningitis (2)	Patients received tigecycline therapy with a median of 13 days (2–32 days) (mean: 14.53 ± 7.6 days).1 mg/kg/day in 2 doses

桂 2019	队列研究	中国	Mean (range): 2.3 (7 days-8)	50	NR	重症感染	肺部感染 17 例, 肺部+血液感染 16 例, 肺部+中枢感染 1 例, 肺部+泌尿道感染 1 例, 血液感染 8 例, 血液+腹腔感染 2 例, 血液+中枢感染 2 例, 血液+肠道感染 1 例, 泌尿道感染 1 例, 泌尿道+肠道感染 1 例 替加环素静脉滴注单用或联合其他抗生素 (头孢菌素类、糖肽类、碳青霉烯类、抗真菌药等), 每 12 h 一次。负荷量为 1.92-4.68 (2.43±0.81) mg/kg, 维持量为 0.50-2.34(1.67±0.40)mg/kg。替加环素使用疗程为 3-27 (10.70±5.95) d。 Model 1: Loading dose 2 mg/kg, Maintenance dose 1 mg/kg Model 2: Loading dose 1.5 mg/kg, Maintenance dose 1 mg/kg Model 3: No loading dose, Maintenance dose 1 mg/kg Model 4: No loading dose, Maintenance dose 2 mg/kg Model 5: Loading dose 3 mg/kg, Maintenance dose 1.5 mg/kg Model 6: Loading dose 2.5 mg/kg, Maintenance dose 1 mg/kg. The median duration of tigecycline therapy was 10 days (range, 2-47 days), and the median duration of antibiotic treatment with other drugs prior to receiving tigecycline was 8 days (range, 2-27 days).
Ye 2018 [Lin 2018/ Song 2018/ 叶 2019] [Lin 2018/ Song 2018/ 叶 2019]	Cohort	China	Median (range): 4.1 (0.1 -14.9)	110	NR	NR	Blood(46), Catheter-related(5), Brain(1), Abdomen(9), Skin and soft tissue(9), Urinary tract(1), Lower respiratory tract(69), HAP(26), VAP(40), CAP(3)

叶 2019	队列研究	中国	Median (range): 0.68 (40 days-14.3)	27	ICU	VAP 患儿 (机械通气患儿)	脓毒症 3 例和导管相关性感染 2 例	替加环素: 模式 1(首剂量 2 mg/kg, 维持量 1 mg/kg, 每 12 小时 1 次), 模式 2(首剂量 1.5 mg/kg, 维持量 1 mg/kg, 每 12 小时 1 次)和模式 3(无首剂量, 维持量 1 mg/kg, 每 12 小时 1 次)。
Lin 2018	Cohort	China	Median (range): 9 (8 months 25days-15)	37	Department of hematologi c	Hematologic Malignancies	Bloodstream infection, lower respiratory tract infection, complicated skin and soft tissue infection, and catheter-related infection	There were four dosage models: model 1, a maintenance dose of 2 mg/kg q12 h, without a loading dose, model 2, a loading dose of 2 mg/kg, followed by 1 mg/kg q12 h, model 3, a maintenance dose of 1 mg/kg q12 h, without a loading dose, and model 4 a loading dose of 1.5 mg/kg, followed by 1 mg/kg q12 h.
Song 2018	Cohort	China	Median (IQR): 7.5 months (6 months - 4)	22	NR	Eighteen patients had undergone open-heart surgery for congenital heart disease, two patients suffered from large area burns and multiple irrigation and debridement procedures for skin and soft tissue infections, one patient had received multiple exploratory laparotomy and debridement procedures because of intestinal volvulus complicated by	Nosocomial infections (95%) and for community-acquired infections (5%). Nosocomial pneumonia was most common, followed by bacteremia, cSSTI, dAI, and meningitis	Initial dose of 1.5 mg/kg and then 1.2 mg/kg every 12 h, the median duration of treatment was 17 days (IQR, 12 – 20 days). Tigecycline was reconstituted with 0.9% sodium chloride and administrated at a concentration of 0.5 – 1 mg/ml for intravenous infusion.

贾 2018 队列研究 中国 Mean: 12.56 30

血液科,
ICU, 小儿
内科, 新生
儿科, 肾移
植, 感染
科, 急诊外
科, 烧伤
科, 神经外
科和呼吸
内科

bowl perforation and intra-abdominal infection, and one patient had undergone a decompressive craniectomy for cerebral arteriovenous malformation and spontaneous intracerebral hemorrhage.

肺部感染 15 例, 腹腔感染 4 例, 血流
感染 6 例, 皮肤软组织感染 1 例, 血
液病儿童预防感染 1 例, 肺部感染合
并后血流感染 2 例, 腹部感染合并腹
腔感染 1 例

替加环素单用或联合其他抗生素
(头孢哌酮舒巴坦、碳青霉烯类
抗生素和抗真菌药物), 静脉滴
注给药。

1. 年龄小于 1 岁的患儿给予 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的负荷剂量, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的维持剂量 (其中 1 例因疗效较
差调整剂量为负荷剂量 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 维持剂量 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的
给药剂量), Q12h。

2. 8 岁儿童给予负荷剂量 50 mg ,
维持剂量 25 mg 的给药剂
量, Q12h。

3. 年龄 12~17 岁的儿童, 其中 5
例给予每 12 小时 50 mg 的给药剂
量, 17 例给药剂量为首剂量
 100 mg , 维持剂量 50 mg ; 另有 1
例首剂量 200 mg , 维持剂量
 100 mg 。

							4. 疗程 3-4 天 10 例; 5-14 天 15 例; 超过 14 天以上 5 例。最长用药达 31 天。
Iosifidis 2017	Case series	Greece	Median (range): 8 (2.5 months-14)	13	NR	NR	A loading dose (1.8-6.5 mg/kg; median, 4 mg/kg) was given to all but 1 case. Maintenance dose was given at 1-3.2 mg/kg q12 h (median, 1.4 mg/kg q12 h). More specifically, the maintenance dose given every 12 hours was 1-1.4 mg/kg in 7 children and 2-3.2 mg/kg in 6 children. The median duration of tigecycline administration was 12.5 days (2-26 days).
Purdy 2012	A Multicenter, Open-Label, Ascending-Dose Study	Global	Mean: 10	58	NR	Community-acquired pneumonia (CAP), complicated intraabdominal infection (cIAI), or complicated skin and skin structure infections (cSSSI)	Community-acquired pneumonia (CAP), complicated intraabdominal infection (cIAI), or complicated skin and skin structure infections (cSSSI) 0.75 mg/kg; 1 mg/kg; 1.25 mg/kg Tigecycline for a minimum of 3 consecutive days to a maximum of 14 consecutive days.

HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia; CAP, community-acquired pneumonia