中图分类号：R969.3　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)10－0079－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.016

肾功能亢进患者哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗方案优化效果评价*

席宇菁，冯琴琴，王全华，吴爽爽，郭建芳，胡宗苗，龚雅欣，杨建婷△

（兵器工业总医院，陕西 西安　710065）

摘要：目的　探讨哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染优化方案治疗肾功能亢进（ARC）患者的效果。**方法**　利用 Cockcroft－Gault（CG）公式法结合 ARC SCORE、ARCTIC SCORE 评分系统识别 ARC 患者，选取医院 2022 年 1 月至 12 月和 2023 年 1 月至 12 月收治的重症感染患者 35 例和 50 例，分别作为对照组和观察组。对照组采用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠常规治疗方案（4.5 g 哌拉西林钠他唑巴坦钠静脉滴注，8 h 1 次）治疗，观察组采用哌拉西林钠他唑巴坦钠优化方案（依据蒙特卡洛模拟将哌拉西林钠他唑巴坦钠初始给药方案优化至安全上限 4.5 g，6 h 1 次，并延长滴注时间至 4 h）治疗。两组患者均治疗 10～14 d。**结果**　两组患者治疗后的体温、感染指标、临床症状评分、临床肺部感染评分均显著降低，且观察组上述指标均显著低于对照组（$P<0.05$）。观察组患者抗感染治疗有效率为 92.00%，病原菌根除率为 68.00%，显著高于对照组的 60.00% 和 42.86%（$P<0.05$）。观察组患者抗菌药物升级至特殊使用级的比例为 46.00%，显著低于对照组的 65.71%（$P<0.05$）。**结论**　利用 CG 公式法结合 ARC SCORE、ARCTIC SCORE 评分系统识别 ARC 患者，可显著提高哌拉西林钠他唑巴坦钠的药物代谢动力学/药物效应动力学（PK/PD）达标率，该剂量优化方案能有效改善患者的临床症状、感染指标及预后。

关键词：肾功能亢进；评分系统；哌拉西林钠他唑巴坦钠；抗感染方案；优化

Efficacy Evaluation of Anti－Infection Optimization Regimen of Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium in the Treatment of Patients with Augmented Renal Clearance

XI Yujing, FENG Qinqin, WANG Quanhua, WU Shuangshuang, GUO Jianfang, HU Zongmiao, GONG Yaxin, YANG Jianting

(Norinco General Hospital, Xi'an, Shaanxi, China　710065)

Abstract: Objective　To investigate the effect of piperacillin sodium and tazobactam sodium anti－infection optimization regimen in the treatment of patients with augmented renal clearance (ARC). **Methods**　ARC patients were identified by using Cockcroft－Gault (CG) formula combined with ARC SCORE and ARCTIC SCORE scoring system. From January to December 2022 and January to December 2023, 35 cases and 50 cases of patients with severe infection were selected as the control group and the observation group respectively. The patients in the control group was treated with routine treatment regimen of piperacillin sodium

*基金项目：兵器工业卫生研究所管理创新及新技术项目［所运营字〔2021〕81 号］。

第一作者：席宇菁，女，硕士，主管药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）xiyujingabc@126.com。

△通信作者：杨建婷，女，博士，副主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）446011643@qq.com。

［7］卢旗旗，阎玺庆，王　瑞. 舍曲林药物不良反应文献分析［J］. 中国合理用药探索，2021，18(2)：17－20.

［8］张　雄，张灵丽，姜蕊琪. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗抑郁症的疗效与安全性的 Meta 分析［J］. 医药导报，2021，40(9)：1253－1260.

［9］倪晓佳，王占璋，卢浩扬，等. 基于液相色谱—二级质谱联用技术精神科药物中毒筛查平台的构建与临床应用［J］. 中国医院药学杂志，2017，37(17)：1671－1674.

［10］HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017［J］. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1－2): 9－62.

［11］Clinical and Laboratory Standards Institute. C62－A Liquid Chromatography－Mass Spectrometry Methods［EB/OL］.（2022－06－21）［2024－02－21］. https://clsi.org/standards/products/clinical－chemistry－and－toxicology/documents/c62/.

［12］Clinical and Laboratory Standards Institute. C50－A Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: General Principles and Guidance: Approved Guideline［EB/OL］.（2007－10－29）［2024－02－21］. https://clsi.org/standards/products/clinical-chem－istry-and-toxicology/documents/c50/.

［13］中华医学会检验医学分会，卫生计生委临床检验中心. 液相色谱－质谱临床应用建议［J］. 中华检验医学杂志，2017，40(10)：770－779.

［14］中国医师协会检验医师分会临床质谱检验医学专业委员会. 液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证［J］. 检验医学，2019，34(3)：189－196.

［15］国家药典委员会. 中华人民共和国药典（四部）［M］. 北京：中国医药科技出版社，2015：363－367.

（收稿日期：2024－04－02；修回日期：2024－12－12）

and tazobactam sodium for injection (4.5 g piperacillin sodium and tazobactam sodium for intravenous drip, once every 8 hours), while the patients in observation group was treated with the optimized scheme of piperacillin sodium and tazobactam sodium (according to Monte Carlo simulation, the initial administration scheme of piperacillin sodium and tazobactam sodium was optimized to the upper limit of safety of 4.5 g, once every 6 hours, and the infusion time was extended to 4 hours). Both groups of patients were treated for 10 - 14 days. **Results** After treatment, the body temperature, infection index, clinical symptom score and clinical pulmonary infection score of the two groups were significantly decreased, and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The effective rate of anti - infection treatment in the observation group was 92.00%, and the eradication rate of pathogenic bacteria was 68.00%, which were significantly higher than 60.00% and 42.86% in the control group ($P < 0.05$). The proportion of antibiotics upgraded to special grade in the observation group was 46.00%, which was significantly lower than 65.71% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Using CG formula method combined with ARC SCORE and ARCTIC SCORE scoring system to identify ARC patients has a significant impact on the pharmacokinetics / pharmacokinetics (PK / PD) compliance rate of piperacillin sodium and tazobactam sodium cleared by kidney. The optimized treatment plan of piperacillin sodium and tazobactam sodium can improve the therapeutic effect, optimize the clinical symptoms, infection indicators and prognosis of patients.

Key words: augmented renal clearance; scoring system; piperacillin sodium and tazobactam sodium; anti - infection regimen; optimization

肾功能亢进(ARC)是指危重症患者估算肾小球滤过率(eGFR)增加,对循环溶质的清除能力增强,常见于脓毒症、严重脑创伤、烧伤及术后患者[1]。注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠因其超广谱、耐β-内酰胺酶等特性,广泛用于社区或院内获得病原体的治疗。对于重症患者常见的病原体肠杆菌科及铜绿假单胞菌,哌拉西林钠他唑巴坦钠以最低抑菌浓度(*MIC*)为16 μg/mL,抗生素浓度高于*MIC*的时间占给药间隔的50%(50%fT>*MIC*)作为其药物代谢动力学/药物效应动力学(PK/PD)靶标,可达到目标杀菌效果。ARC为超生理清除状态,会使哌拉西林钠他唑巴坦钠过度清除而无法达到PK/PD靶标,可通过加大给药剂量及延长滴注时间来改善[2-3]。在无法进行血药浓度监测指导最佳剂量的条件下,可根据国外蒙特卡洛模拟确定调整的安全剂量上限[4-5]。ARC的识别也是临床的一大挑战,评价肾功能的"金标准"是以外源性示踪剂菊粉测定eGFR,但其操作复杂、价格昂贵,临床应用较少。24 h尿肌酐清除的测定可作为替代方式,8 h和24 h尿采集测定结果有很好的关联性,但均因时间相对固定而限制其应用。临床常用的eGFR计算公式(CG、MDRD、CKD-EPI)会低估eGFR,尤其是在肌酐清除率(CCr)升高时[6]。目前国外研究已构建了针对重症感染、严重创伤患者简单可行的ARC床旁评分识别系统[7-8],利用公式法结合评分系统,能更准确快捷地识别ARC患者。本研究旨在优化哌拉西林钠他唑巴坦钠初始给药方案,并进行临床效果评价。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:国内研究多采用公式法估算CCr确定ARC,最常使用Cockcroft-Gault(CG)公式,CCr临界值为130 mL/(min·1.73 m^2)[9]。国外研究多采用24 h尿CCr确定(但尿液采集时间需要固定,不利于初始方案的制订),故采用2013年UDY等[7]开发的针对脓毒症或严重创伤且血清肌酐(SCr)≤110 μmol/L的重症监护病房(ICU)患者的ARC评分系统[7]:年龄≤50岁(6分),外伤(3分),序贯器官衰竭(SOFA)评分≤4分(1分)。≥7分为ARC高风险,敏感度为100%,特异度为71%。2016年BARLETTA等[8]开发了仅针对创伤且SCr≤115 μmol/L的ICU患者的ARC评分系统:SCr<62 μmol/L(3分),男性(2分),年龄<56岁(4分),年龄56~75岁(3分);≥6分为ARC高风险,敏感度为84%,特异度为68%。

纳入标准:符合ARC诊断标准;年龄18~65岁;因创伤或其他原因所致严重感染;可配合治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:2025032516260000162606),患者家属签署知情同意书。

排除标准:妊娠期;SCr>115 μmol/L;急性肾功能不全[SCr 48 h内升高26.5 μmol/L,7 d内升高超过正常值的1.5倍;尿量<0.5 mL/(kg·h)持续6 h以上];行连续肾脏替代治疗或正接受透析。

病例选择与分组:选取医院2022年1月至12月收治的重症感染患者35例和2023年1月至12月收治的同病种患者50例,分别作为对照组和观察组。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1(BMI为体质量指数)。

1.2 方法

利用CG公式估算法结合2种ARC评分系统[7-8]识别ARC患者。两组均给予镇静、补液、吸氧、支气管扩张、祛痰、营养支持等对症治疗。在此基础上,对照组患者采用常规方案治疗:注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠

表 1 两组患者一般资料比较

Tab1. Comparison of the patients' baseline data between the two groups

组别	性别（男 / 女，例）	感染来源（创伤 / 非创伤，例）	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	BMI（$\bar{X} \pm s$，kg / m²）
对照组（n = 35）	24 / 35	19 / 16	54. 11 ± 13. 78	22. 39 ± 1. 13
观察组（n = 50）	32 / 16	20 / 30	52. 36 ± 10. 21	22. 56 ± 1. 13
χ^2 / t 值	0. 191	1. 692	0. 675	- 0. 693
P 值	0. 662	0. 193	0. 502	0. 490

（珠海联邦制药股份有限公司中山分公司，国药准字 H20054307，规格为 2. 25 g）4. 5 g，溶于 250 mL 5% 葡萄糖注射液，静脉滴注，每 8 h 1 次。依据国外研究的蒙特卡洛模拟，针对 ICU 常见的肠杆菌科及铜绿假单胞菌，哌拉西林钠他唑巴坦钠的 MIC = 16 μg / mL，ARC 患者常规方案治疗无法实现 50%fT > MIC[4-5]。因此，观察组患者采用优化方案治疗：注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4. 5 g，溶于 100 mL 0. 9% 氯化钠注射液，静脉滴注，6 h 1 次，延长滴注时间至 4 h。患者依据实际情况治疗 10 ~ 14 d。

1. 3 观察指标及疗效判定标准

临床症状评分：包括发热、气促、咳嗽咳痰症状，均根据症状程度分为无（0 ~ 1 分）、轻（1 ~ 2 分）、中（2 ~ 3 分）、重（3 ~ 4 分）4 个级别。评分越高表明症状越严重。

体温：采用多参数监护仪监测并记录患者治疗前后的鼻咽温，测 3 次，取平均值。

临床肺部感染（CPIS）评分，体温，36 ~ 38 ℃（0 分），> 38 ~ 39 ℃（1 分），> 39 ℃或 < 36 ℃（2 分）；血液白细胞计数（WBC），4 × 10⁹ / L ~ 11 × 10⁹ / L（0 分），> 11 × 10⁹ / L ~ 17 × 10⁹ / L（1 分），> 17 × 10⁹ / L 或 < 4 × 10⁹ / L（2 分）；分泌物，无痰或少许痰（0 分），中大量非脓性痰（1 分），中大量脓性痰（2 分）；氧合指数，> 33 kPa（0 分），≤ 33 kPa（2 分）；胸部 X 线检查浸润影，无（0 分），斑片状（1 分），融合片状（2 分）；气管吸取物培养或痰培养，无致病菌生长（0 分），有致病菌生长（1 分），2 次培养到同种致病菌或革兰染色与培养一致（2 分）。CPIS 评分 < 6 分为轻度，6 ~ 9 分为中度，10 ~ 12 分为重度。

感染指标：抽取患者空腹静脉血 6 mL，以离心半径 10 cm、2 000 r / min 离心 5 min，分离，得血清，- 80 ℃保存。采用全自动血液细胞分析仪检测 WBC 和中性粒细胞计数（NEU），采用全自动化学发光测定仪测定降钙素原（PCT）水平。

疗效评价：统计患者抗感染治疗有效（治愈 + 好转）率、病原菌根除率、升级抗菌药物（至特殊使用级）比例、抗菌药物使用频度（DDDs）及住院时间。

1. 4 统计学处理

采用 SPSS 22. 0 统计学软件分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示，采用独立样本 t 检验；反之以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用独立样本秩和检验。计数资料以率（%）表示，采用 χ^2 检验。P < 0. 05 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	抗感染治疗有效［例（%）］	病原菌根除［例（%）］	升级抗菌药物［例（%）］	住院时间［$M(P_{25}, P_{75})$，d］	DDDs（$\bar{X} \pm s$）
对照组（n = 35）	21(60. 00)	15(42. 86)	23(65. 71)	28(24, 29)	42. 89 ± 31. 57
观察组（n = 50）	46(92. 00)	34(68. 00)	23(46. 00)	26(19, 28. 5)	32. 59 ± 24. 09
χ^2 / Z / t 值	8. 328	3. 873	4. 209	- 1. 739	1. 733
P 值	0. 004	0. 049	0. 040	0. 082	0. 087

3 讨论

ARC 在重症患者中发病率为 30% ~ 65%，仅 15% 的医师能识别此类患者并调整其抗感染方案[10]。肾脏超滤现象使抗菌药物处于亚治疗浓度，而无法达到最佳 PK / PD 靶目标，特别是经肾清除的万古霉素、β - 内酰胺类抗生素，及时识别 ARC 是预防亚治疗风险的起点[11-13]。常规 CCr 公式计算可能低估清除率，24 h 尿 CCr 测量时间固定。因此，需结合国外研究建立的 2 种

表 3 两组患者体温、感染指标、CPIS 评分及临床症状评分比较

Tab. 3 Comparison of body temperature, infection index, CPIS score and clinical symptom score between the two groups

组别	体温（$\bar{X} \pm s$，℃）		WBC（$\bar{X} \pm s$，× 10⁹ / L）		NEU（$\bar{X} \pm s$，× 10⁹ / L）		PCT（$\bar{X} \pm s$，ng / mL）		CPIS 评分（$\bar{X} \pm s$）		发热评分［$M(P_{25}, P_{75})$］		气促评分［$M(P_{25}, P_{75})$］		咳嗽咳痰评分［$M(P_{25}, P_{75})$］	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n = 35）	37. 82 ± 0. 71	37. 17 ± 0. 49*	14. 72 ± 3. 50	10. 34 ± 3. 22*	12. 75 ± 3. 48	8. 50 ± 3. 21*	0. 55 ± 0. 41	0. 16 ± 0. 09*	7. 50 ± 2. 04	4. 83 ± 2. 12*	1. 5(1, 2)	0(0, 1)*	3(1, 3)	1(1, 2. 25)*	3(2, 3)	2(1, 2)*
观察组（n = 50）	38. 06 ± 0. 53	36. 78 ± 0. 48*	17. 35 ± 5. 19	8. 87 ± 2. 61*	14. 68 ± 4. 61	6. 74 ± 2. 47*	0. 67 ± 0. 70	0. 17 ± 0. 15*	8. 43 ± 1. 97	3. 55 ± 2. 20*	2(1, 3)	0(0, 0)*	3(2, 3)	1(1, 2)*	3(3, 3)	2(1, 2)*
t / Z 值	- 1. 509	2. 906	- 1. 980	1. 906	- 1. 612	2. 360	- 0. 432	- 0. 254	- 1. 676	2. 116	- 1. 558	- 2. 701	- 1. 482	- 0. 074	- 1. 01	- 0. 546
P 值	0. 136	0. 005	0. 052	0. 061	0. 112	0. 021	0. 669	0. 801	0. 099	0. 038	0. 119	0. 007	0. 138	0. 941	0. 312	0. 585

注：与本组治疗前比较，*P < 0. 05。

Note: Compared with those before treatment in this group, *P < 0. 05.

ARC评分系统，以快速识别床旁ARC患者[7-8]。本研究结果显示，相比对照组，观察组患者抗感染治疗有效率、病原菌根除率显著升高，需升级至特殊使用级抗菌药物比例、CPIS评分、住院时间及DDDs明显下降，且还可改善患者的发热症状和NEU，说明快速识别ARC并进行哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗方案优化具有重要意义。

重症患者ARC的发生点及持续时间仍不明确，一项对ICU患者的前瞻性观察性研究发现，有65%的患者在进入ICU后的前7 d至少发生了1次ARC，其中有38%的患者进入ICU首日即发生，进入ICU首日发生ARC可预测患者在ICU住院前7 d内CCr的持续升高[10]。由于不同的监测频率和持续监测时间，ARC的持续时间在不同研究中也各不相同，仅有少数患者的ARC持续时间小于1 d。目前ARC的持续时间无法预测，因此，需持续监测患者的肾功能，且重视药物剂量的调整。本研究中纳入的重症感染患者每天实时监测肾功能，因此实现了哌拉西林钠他唑巴坦钠剂量的动态调整。

本研究的局限性在于，哌拉西林钠他唑巴坦钠很少进行血药浓度监测，剂量调整多依据国外蒙特卡洛模拟研究[4]，但哌拉西林钠他唑巴坦钠常规剂量无法达到靶目标，优化给药方案至4.5 g、每6 h 1次，延长4 h输注可达PK/PD靶目标，且处于药品说明书安全剂量范围内，在无法进行血药浓度监测的情况下可以实施。虽然加大给药剂量、频次（如4.5 g、每4 h 1次，6.75 g、每6 h 1次间歇式给药或18～27 g、24 h持续输注）也可达标，但高于药品说明书的剂量上限。因此，日后研究需针对重症特殊病理生理人群，将血药浓度监测扩展到目前较少常规监测的β-内酰胺类抗菌药物，才能客观真实反映ARC状态下血药浓度变化及PK/PD达标情况，进行个体化的用药调整。

综上所述，本研究中以ARC对抗菌药物PK/PD特点的影响为契机，从抗感染临床药师的角度，探索对特殊病理生理患者抗感染治疗方案的优化模式[14-15]。结果表明，快速识别ARC患者对经肾清除的哌拉西林钠他唑巴坦钠的PK/PD达标率有显著影响，哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗方案优化可提升治疗效果。日后更多研究应基于血药浓度监测，客观反映各类抗菌药物在特殊病理生理状态下具体血药浓度变化及PK/PD特征，以其为基础优化给药剂量和方式，实现个体化精准治疗。

参考文献

[1] 党子龙，刘海洋，张扬帆，等. 肾功能亢进ICU患者的抗菌药物给药方案调整策略研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2023，28(5)：561-571.
[2] 崔红燕，周　鹭，孙闻续，等. 肾功能亢进患者抗菌药物合理应用现状[J]. 中国药房，2022，33(14)：1782-1786.
[3] SILVA CM, BAPTISTA JP, SANTO SI, et al. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance: a systematic review [J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(5): 106569.
[4] CARRIÉ C, LEGERON R, PETIT L, et al. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion[J]. J Crit Care, 2018, 48: 66-71.
[5] CHEN IH, NICOLAU DP. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing[J]. Antibiotics, 2020, 9(7): 393.
[6] WU CC, TAI CH, LIAO WY, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 2531-2541.
[7] UDY AA, ROBERTS JA, SHORR AF, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R35.
[8] BARLETTA JF, MANGRAM AJ, BYRNE M, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(4): 665-671.
[9] 叶　超，王朝晖，王春江. 肾功能亢进及其对抗菌药物的药物代谢动力学/药物效应动力学影响[J/CD]. 中华危重症医学杂志：电子版，2019，12(2)：133-138.
[10] 丁楠楠，洪学军. 重症患者肾功能亢进现象及药物剂量调整的研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2019，39(7)：762-766.
[11] 黄　健，徐红艳，武阿龙，等. 肾功能亢进对不同日剂量美罗培南临床疗效的影响[J]. 中国药业，2023，32(13)：95-99.
[12] MULDER MB, EIDELSON SA, SUSSMAN MS, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Augmented Renal Clearance in Trauma Patients [J]. J Surg Res, 2019, 244: 477-483.
[13] 陈沈珏，李　昕，伍敏益，等. 肾功能亢进患者美罗培南药动学/药效学达标情况及谷浓度影响因素[J]. 医药导报，2024，43(1)：122-126.
[14] 邹　黎，何　瑶，郑姣妮，等. 临床药师对肺部感染伴肾功能亢进患者的药学服务[J]. 保健医学研究与实践，2023，20(7)：82-86.
[15] 侯　佳，张　敏，赵　蕊. 临床药师对重症加强护理病房肾功能亢进患者的个体化药学监护模式探索[J]. 中国合理用药探索，2022，19(2)：41-45.

（收稿日期：2024-09-02；修回日期：2025-02-28）