中图分类号:R969.3　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)04－0114－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.04.028

万古霉素相关急性肾损伤及肾功能未恢复危险因素分析*

徐红艳[1,2],马　菲[1,2],邓琴香[1,2],黄　健[1,2],徐丙发[1,2△]

(1. 安徽医科大学药学院,安徽 合肥　230061;　2. 安徽医科大学第三附属医院,安徽 合肥　230061)

摘要:目的　探讨患者发生万古霉素相关急性肾损伤(VA－AKI)及VA－AKI患者肾功能未恢复的危险因素。**方法**　选择医院2017年1月至2022年12月收治的使用万古霉素患者的临床资料,统计VA－AKI发生率及治疗药物监测(TDM)情况。分别采用单因素分析及多因素Logistic回归分析评估患者发生VA－AKI及肾功能未恢复的危险因素。**结果**　共纳入158例患者,43例发生VA－AKI(27.22%);有145例患者需进行TDM,其中61例(42.07%)实际进行。多因素Logistic回归分析显示,合并心脏病[*OR*=0.036,95%*CI*(0.004,0.308),*P*=0.002],合并肿瘤[*OR*=0.103,95%*CI*(0.012,0.910),*P*=0.041],行外科手术[*OR*=0.060,95%*CI*(0.011,0.324),*P*=0.001]及联用袢利尿剂[*OR*=0.090,95%*CI*(0.022,0.378),*P*=0.001]是患者发生VA－AKI的独立危险因素;VA－AKI 3期[*OR*=24.788,95%*CI*(2.567,239.343),*P*=0.006]是VA－AKI患者肾功能未恢复的独立危险因素。**结论**　合并心脏病、合并肿瘤、行外科手术、联用袢利尿剂是患者发生VA－AKI的独立危险因素;VA－AKI 3期是患者肾功能未恢复的独立危险因素。

关键词:万古霉素;急性肾损伤;危险因素;肾功能恢复;Logistic回归分析

Analysis of Risk Factors for Vancomycin－Associated Acute Kidney Injury and Failure to Recover Renal Function

XU Hongyan[1,2], *MA Fei*[1,2], *DENG Qinxiang*[1,2], *HUANG Jian*[1,2], *XU Bingfa*[1,2]

(1. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China　230061;　2. The Third Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China　230061)

Abstract: Objective　To investigate the risk factors for vancomycin－associated acute kidney injury (VA－AKI) and failure to

*基金项目:安徽医科大学第三附属医院基础与临床合作研究提升计划培育项目[2022sfy016]。

第一作者:徐红艳,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)15551656317@163.com。

△通信作者:徐丙发,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zcandxbf@163.com。

levels of serum C－reactive protein, Parkinson disease protein 7 and neurotrophin－3 and neurological function in patients with acute cerebral infarction[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(1):349－354.

[6] 刘飞祥,樊巧玲,谭　峰,等. 左归丸含药血清调节Runx2激活ALP、OPN蛋白促进BMSCs增殖和分化的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(5):653－657.

[7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志,2014,47(6):428－433.

[8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:91－99.

[9] 徐珊瑚,林　阁,朱银花,等. 蒙特利尔认知评估量表在帕金森病伴轻度认知功能障碍患者中的应用研究[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(3):251－254.

[10] FERNANDO I, CARTER G. A case report using the mental state examination scale (MSES): a tool for measuring change in mental state[J]. Australas Psychiatry, 2016, 24(1):76－80.

[11] 米国新,冯　涛,刘　卓. 帕金森病患者日常生活活动能力的调查[J]. 中国康复理论与实践,2012,18(3):265－266.

[12] 汤湘江,雒晓东. 帕金森病中医生存质量量表的初步评价[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(6):966－971.

[13] WALLER S, WILLIAMS L, MORALES－BRICEÑO H, et al. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease[J]. Aust J Gen Pract, 2021, 50(11):793－800.

[14] RYMAN SG, POSTON KL. MRI biomarkers of motor and non－motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 73(1):85－93.

[15] 朱　斌,王　策,徐青青. 地黄饮子联合认知康复治疗帕金森病轻度认知障碍临床研究[J]. 新中医,2021,53(17):38－41.

[16] 刘　宏,仲丽丽,于　颖,等. 左归丸含药血清对阿尔茨海默病细胞模型雌激素受体表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(1):141－143.

[17] 刘雅林,谢兰兰,王丽云,等. 丁苯酞通过SIRT1/NF－κB信号通路抑制阿尔茨海默病大鼠海马神经元凋亡的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(9):1635－1641.

[18] 李清瑜,高晶晶,付延津,等. 左归丸联合西曲瑞克调节卵巢储备功能作用研究[J]. 药学学报,2022,57(7):2108－2114.

[19] JIA X, WANG Z, HUANG F, et al. A comparison of the Mini－Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle－aged and older population: a cross－sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1):485.

(收稿日期:2023－04－07;修回日期:2023－09－11)

recover renal function in patients with VA - AKI. **Methods** Clinical data of patients treated with vancomycin in the hospital from January 2017 to December 2022 were collected, the incidence of VA - AKI and therapeutic drug monitoring (TDM) was analyzed. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to evaluate the risk factors for VA - AKI and failure to recover renal function in patients respectively. **Results** A total of 158 patients were included, 43 of whom (27.22%) had VA - AKI, and 145 patients required TDM, 61 of whom (42.07%) underwent it. The multivariate Logistic regression analysis showed that complication with heart disease [*OR* = 0.036, 95%*CI* (0.004, 0.308), *P* = 0.002], complication with tumors [*OR* = 0.103, 95%*CI* (0.012, 0.910), *P* = 0.041], surgery [*OR* = 0.060, 95%*CI* (0.011, 0.324), *P* = 0.001] and combination with loop diuretics [*OR* = 0.090, 95%*CI* (0.022, 0.378), *P* = 0.001] were the independent risk factors for VA - AKI in patients. VA - AKI stage three [*OR* = 24.788, 95%*CI* (2.567, 239.343), *P* = 0.006] was the independent risk factors for failure to recover renal function in patients with VA - AKI. **Conclusion** Complication with heart disease, tumors, surgery and combination with loop diuretics are the independent risk factors for VA - AKI in patients, and VA - AKI stages three is the independent risk factor for failure to recover renal function in patients.

Key words: vancomycin; acute kidney injury; risk factor; renal function recovery; Logistic regression analysis

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的一线药物[1],肾损伤是其最常见的不良反应,临床主要表现为急性肾损伤(AKI),且发展为慢性肾脏疾病及死亡的风险较高[2],同时也增加了患者的经济负担[3]。不同患者的万古霉素相关AKI(VA - AKI)发生率(5%~43%)差异很大[4-5]。VA - AKI潜在危险因素较多,包括种族,肥胖,万古霉素剂量、谷浓度,疾病严重程度等[6-8]。文献报道的合并疾病对VA - AKI的影响有较大差异[7],且肾功能未恢复危险因素的相关报道较少,如何促使相关患者的肾功能恢复仍是一大难题。为此,本研究中分析了患者发生VA - AKI及VA - AKI患者肾功能未恢复的危险因素,为临床防治及管理此类患者提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

VA - AKI的评定标准:VA - AKI定义为在万古霉素治疗期间或停用后48 h内发生的AKI。采用改善全球肾病预后组织(KDIGO)标准[9]进行AKI筛查,指标及要求包括血清肌酐(SCr)在48 h内增加≥0.3 mg/dL(≥26.5 μmol/L),或SCr增至基线的1.5倍,且明确或推断上述情况发生在7 d内;以及尿量减少<0.5 mL/(kg·h),且持续6 h以上。VA - AKI可分为1期、2期、3期[9]。

纳入标准:万古霉素用药疗程≥72 h;基线SCr≤4 mg/dL(353.6 μmol/L)。本研究经安徽医科大学第三附属医院伦理审查委员会批准[批件号:伦研批第2023(23)号]。

排除标准:慢性肾病5期或正接受定期透析;入院时存在AKI;万古霉素非静脉给药;信息缺失。

病例选择与分组:通过医院信息系统调取医院2017年1月至2022年12月使用万古霉素的成年患者158例。其中男99例(62.70%),女59例(37.30%);中位年龄60岁。按接受万古霉素治疗后是否发生VA - AKI分为AKI组(43例)和非AKI组(115例)。

1.2 肾功能预后标准

肾功能恢复分为3个级别:完全恢复,住院期间SCr降至基线水平;部分恢复,住院期间SCr从峰值浓度下降≥25%(但仍高于基线水平);未恢复,直至出院时仍依赖透析或SCr从峰值浓度到出院时下降≤25%。

1.3 数据收集与分析

收集患者的一般资料、实验室指标、合并疾病、万古霉素治疗时长及每日用药总剂量、联用的其他肾毒性药物及住院死亡率等。对于AKI组患者根据KDIGO标准进行分期,并进一步分析病情转归,包括住院死亡率、肾功能恢复情况。根据中国药理学学会发布的指南[10]分析万古霉素的治疗药物监测开展情况。

1.4 数据处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料,呈正态分布时以$\overline{X} \pm s$表示,行t检验;非正态分布时以$M(P_{25}, P_{75})$表示,行秩和检验。计数资料以率(%)表示,行χ^2检验、拟然比χ^2检验或*Fisher*确切概率法。采用单因素分析预测VA - AKI发生、肾功能未恢复的影响(危险)因素,对于其中$P \leq 0.05$的潜在危险因素采用多因素Logistic回归分析评估独立危险因素,计算比值比(*OR*)及95%置信区间(*CI*)。均采用双侧检验,$P \leq 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VA - AKI发生的危险因素

两组患者一般资料及临床特征比较见表1(WBC为白细胞计数,NEUT%为中性粒细胞百分比,Alb为白蛋白,ALT为丙氨酸氨基转移酶,ICU为重症监护室)。万古霉素与其他肾毒性药物联用情况见表2,有145例患者需进行TDM,其中61例(42.07%)实际进行。

其中联用的药物,氨基苷类包括阿米卡星,头孢菌素类包括头孢替安、头孢哌酮他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦,碳青霉烯类包括亚胺培南西司他丁、美罗培南、比阿培南,血管活性药物包括去甲肾上腺素、异丙肾上腺

表1 两组患者的一般资料及临床特征比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data and clinical characteristics between the two groups

项目		AKI组(n=43)	非AKI组(n=115)	χ^2/Z值	P值
性别[例(%)]	男	29(67.44)	70(60.87)	0.578	0.447
	女	14(32.56)	45(39.13)		
年龄	<60岁	11(25.58)	36(31.30)	0.491	0.484
	≥60岁	32(74.42)	79(68.70)		
实验室指标	基础SCr(μmol/L)	65.45(54.00,74.70)	59.00(43.40,70.40)	-1.471	0.141
[$M(P_{25},P_{75})$]	估算肌酐清除率(mL/min)	93.00(84.30,104.00)	97.00(88.40,106.20)	-1.547	0.122
	WBC($\times10^9$/L)	10.90(7.70,16.10)	10.01(7.40,12.70)	-2.496	0.013
	NEUT%(%)	85.30(75.10,92.00)	78.60(67.50,85.30)	-2.645	0.008
	Alb(g/L)	31.20(24.80,37.90)	32.80(29.60,35.80)	-1.905	0.057
	ALT(U/L)	23.20(16.10,36.20)	26.50(13.40,46.80)	-0.301	0.764
合并疾病	心脏病	14(32.56)	3(2.61)	26.201	0.000
[例(%)]	高血压	19(44.19)	45(39.13)	0.704	0.401
	糖尿病	4(9.30)	16(13.91)	0.257	0.612
	贫血	7(16.28)	17(14.78)	0.054	0.816
	低蛋白血症	18(41.86)	26(22.61)	5.773	0.016
	肿瘤	8(18.60)	6(5.22)	6.946	0.008
病情严重程度	进入ICU	26(60.47)	5(4.35)	62.496	0.000
[例(%)]	行外科手术	31(72.09)	27(23.48)	31.837	0.000

表2 万古霉素治疗时间、剂量及与其他肾毒性药物的联用情况[例(%)]

Tab. 2 Treatment time, dosage and combination with other nephrotoxic drugs of vancomycin [case (%)]

项目		AKI组(n=43)	非AKI组(n=115)	χ^2值	P值
治疗时间	<7 d	14(32.56)	30(26.09)		
	7~<14 d	21(48.84)	57(49.57)	0.927	0.629
	≥14 d	8(18.60)	28(24.35)		
每日总剂量	<4 g/d	42(97.67)	115(100.00)	0.264	0.608
	≥4 g/d	1(2.33)	0(0)		
联用药物	氨基苷类	3(6.98)	1(0.87)	2.579	0.108
	头孢菌素类	18(41.86)	20(17.39)	10.259	0.001
	碳青霉烯类	13(30.23)	31(26.96)	0.167	0.683
	哌拉西林他唑巴坦	7(16.28)	7(6.09)	4.026	0.045
	血管活性药物	14(32.56)	2(1.74)	26.349	<0.001
	袢利尿剂	27(62.79)	10(8.70)	51.068	<0.001

素、多巴酚丁胺，袢利尿剂包括呋塞米、托拉塞米。多因素分析显示，合并心脏病、肿瘤，行外科手术及联用袢利尿剂为患者发生VA－AKI的独立危险因素，详见表3。

2.2 VA－AKI患者肾损伤程度及预后

3期VA－AKI患者的住院死亡率及肾功能未恢复率均显著高于1期、2期患者($P<0.05$)；1期患者肾功能恢复(含完全恢复或部分恢复，下同)率最高(91.67%)。详见表4。

2.3 VA－AKI患者肾功能未恢复的危险因素

将AKI患者按肾功能是否恢复分为恢复组(31例)和未恢复组(12例)。单因素分析和多因素Logistic回归分析显示，VA－AKI 3期是VA－AKI患者的肾功能分期是肾功能未恢复的独立危险因素。详见表5、表6。

表3 患者发生VA－AKI的多因素Logistic回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of patients with VA－AKI

项目	回归系数	Wald	OR(95%CI)	P值
WBC	-0.033	0.491	0.968(0.883,1.061)	0.483
NEUT%	0.032	2.632	1.032(0.993,1.072)	0.105
合并心脏病	-3.338	9.182	0.036(0.004,0.308)	0.002
合并低蛋白血症	-0.662	0.861	0.516(0.127,2.088)	0.353
合并肿瘤	-2.275	4.182	0.103(0.012,0.910)	0.041
进入ICU	-1.689	3.590	0.185(0.032,1.06)	0.058
行外科手术	-2.806	10.719	0.060(0.011,0.324)	0.001
联用头孢菌素类	-0.868	1.601	0.420(0.109,1.611)	0.206
联用哌拉西林他唑巴坦	0.786	0.446	2.195(0.219,22.041)	0.504
联用血管活性药物	-2.444	3.767	0.087(0.007,1.024)	0.052
联用袢利尿剂	-2.406	10.821	0.090(0.022,0.378)	0.001
常量	2.844	3.536	17.178	0.060

表4 VA－AKI患者肾功能恢复情况及预后比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of renal function recovery and prognosis in patients with VA－AKI [case (%)]

项目		VA-AKI分期				χ^2值	P值
		1期(n=24)	2期(n=10)	3期(n=9)	小计(n=43)		
住院死亡		4(16.70)	1(10.00)	5(55.56)	10(23.26)	6.671	0.014
肾功能恢复情况	完全恢复	18(75.00)	4(40.00)	1(11.11)	23(53.49)		
	部分恢复	4(16.67)	3(30.00)	1(11.11)	8(18.60)		
	未恢复	2(8.33)	3(30.00)	7(77.78)	12(27.91)	15.398	0.000

表5 VA－AKI患者肾功能未恢复单因素分析

Tab. 5 Univariate analysis of failure to recover renal function in patients with VA－AKI

项目		恢复组(n=31)	未恢复组(n=12)	χ^2/Z值	P值
年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]		69(61,78)	75(52,94)	-0.948	0.343
合并疾病(例)	高血压	10	9	0.029	0.029
	糖尿病	3	1	0.019	0.893
	贫血	6	1	0.174	0.676
	低蛋白血症	15	3	0.000	0.987
	肿瘤	7	1	0.410	0.522
VA-AKI分期(例)				15.352	0.000
	1期	22	2		
	2期	7	3		
	3期	2	7		

3 讨论

近年来，随着MRSA检出率的上升，万古霉素的应用日益广泛，目前仍无其他药物能替代其在MRSA感染治疗中的地位，但其最主要不良反应AKI应引起重视。轻度的VA－AKI通过减量或停药多可好转。多项研究表明，临床药师协助万古霉素药物管理，有助于识别

表6 VA－AKI患者肾功能未恢复多因素Logistic回归分析

Tab. 6 Multivariate Logistic regression analysis of failure to recover renal function in patients with VA－AKI

项目	回归系数	Wald	*OR*(95%*CI*)	*P*值
VA－AKI 1期	3.312	7.725	27.438(3.038,247.814)	0.201
VA－AKI 2期	1.490	2.112	4.437(0.595,33.099)	0.146
VA－AKI 3期	3.210	7.700	24.788(2.567,239.343)	0.006
高血压	0.895	0.921	2.447(0.394,15.211)	0.337
常量	－2.732	10.119	0.065	0.001

VA－AKI危险人群、提高万古霉素有效使用率、减少万古霉素治疗的平均时间和医疗费用[11－15]。有研究表明，VA－AKI在成年患者中的发生率为5%～43%[4]。本研究中为27.2%，多数患者因SCr检测不足而被排除，且非VA－AKI组患者数较少导致本研究中VA－AKI发生率偏高；合并心脏病、肿瘤、外科手术及联用袢利尿剂是患者发生VA－AKI独立危险因素；VA－AKI 3期是VA－AKI患者肾功能未恢复的独立危险因素。研究表明，除上述因素外，种族、合并慢性肾脏病、肥胖、感染严重程度、万古霉素血药谷浓度＞18.75 mg/L均是发生VA－AKI的危险因素[11,16－17]。WOMBLE等[16]的研究表明，特定种族（如非裔美国人）的VA－AKI患病风险比白种人更高，但目前缺乏关于亚洲人的调查研究，本研究具有区域局限性，并未将种族因素纳入研究。PAN等[11]在一项纵向研究中发现，合并心脏病及慢性肾脏病是患者发生VA－AKI的危险因素。KIM等[17]的研究结果表明，发生VA－AKI的危险因素包括肥胖、感染的严重程度及如实体器官肿瘤和脑血管疾病等合并症，与本研究结果基本一致。由于纳入患者治疗药物监测信息不全，万古霉素谷浓度未纳入本研究。这提示万古霉素治疗药物监测工作仍需加强。

有研究发现，联用血管活性药物、哌拉西林他唑巴坦及袢利尿剂是VA－AKI发生的危险因素[18－19]。本研究结果显示，联用袢利尿剂是VA－AKI发生的独立危险因素，但未发现血管活性药物及哌拉西林他唑巴坦与VA－AKI之间的相关性。这可能是因为患者联用血管活性药物疗程较短，临床医师选择联用抗菌药物时规避了哌拉西林他唑巴坦。对于使用万古霉素治疗且合并多种发生VA－AKI危险因素的患者，需使用利尿剂时，建议优先考虑氢氯噻嗪、螺内酯等。

VA－AKI 3期是VA－AKI患者肾功能未恢复的独立危险因素。研究显示，影响VA－AKI患者肾脏恢复的因素包括年龄、合并症、VA－AKI分期等[20－21]。SAITO等[22]的研究结果表明，大多数VA－AKI 1期的患者，在调整万古霉素给药方案后肾功能完全恢复；而当VA－AKI进展到2期或3期，发生严重的肾损伤后，调整万古霉素给药方案后肾功能也难以恢复，与本研究结果一致。本研究可能由于样本量较少而未发现年龄与肾功能未能恢复具有相关性。因此，当患者早期发生VA－AKI时应及时减少剂量、停止用药，避免VA－AKI进展到3期，有利于患者肾功能的恢复。

综上所述，合并心脏病、肿瘤，行外科手术及联用袢利尿剂是患者发生VA－AKI的独立危险因素。VA－AKI 3期是VA－AKI患者肾功能未恢复的独立危险因素。因此在使用万古霉素前应评估患者是否存在发生VA－AKI的危险因素，且对于此类人群，临床医师应加强与临床药师的合作，开展治疗药物监测及SCr检测，以减少VA－AKI事件的发生，防止进入VA－AKI 2期、3期。

参考文献

[1] MU F, CUI C, TANG M, et al. Analysis of a machine learning－based risk stratification scheme for acute kidney injury in vancomycin[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027230.

[2] LI ZL, LIU YX, JIAO Z, et al. Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Chinese ICU Neonates: Initial Dosage Recommendations[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 603.

[3] YANG L, XING G, WANG L, et al. Acute kidney injury in China: a cross－sectional survey[J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1465－1471.

[4] ALJEFRI DM, AVEDISSIAN SN, RHODES NJ, et al. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta－analysis[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(11): 1881－1887.

[5] HAYS WB, TILLMAN E. Vancomycin－Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Adolescent and Young Adult Patients[J]. J Pharm Pract, 2020, 33(6): 749－753.

[6] KIM JY, YEE J, YOON HY, et al. Risk factors for vancomycin－associated acute kidney injury: A systematic review and meta－analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(9): 3977－3989.

[7] MASICH AM, KALARIA SN, GONZALES JP, et al. Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Patients with Sepsis or Septic Shock[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(3): 211－220.

[8] 李 燕，王学彬，陈礼治，等. 万古霉素血药浓度与临床疗效及急性肾损伤的关系[J]. 第二军医大学学报，2021，42(3)：281－286.

[9] OSTERMANN M, BELLOMO R, BURDMANN EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. Kidney Int, 2020, 98(2): 294－309.

[10] HE N, SU S, YE Z, et al. Evidence－based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363－S371.

[11] PAN KM, CHEN C, CHEN ZZ, et al. Vancomycin Associated Acute Kidney Injury: A Longitudinal Study in China[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 632107.