

重症患者万古霉素相关急性肾损伤发生现状及相关因素分析^Δ

李洁^{1*}, 张颖², 宋丹骅¹, 潘坤明^{2#}, 李晓宇², 吕迁洲² (1. 同济大学附属同济医院药剂科, 上海 200065; 2. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R969.4; R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2144-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.11



摘要 **目的** 探讨重症患者发生万古霉素相关急性肾损伤(VA-AKI)的现状和转归情况,分析影响重症患者发生VA-AKI和VA-AKI患者肾功能转归的独立危险因素,探究万古霉素用药疗程预测发生VA-AKI的效能,为该药的合理安全使用提供参考。**方法** 回顾性收集2022年1月—2024年12月于复旦大学附属中山医院重症监护病房住院期间接受万古霉素治疗的重症患者资料,根据是否发生VA-AKI,将患者分为VA-AKI组和未发生AKI组。采用多因素Logistic回归分析筛选影响发生VA-AKI及VA-AKI患者肾功能转归的独立危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析万古霉素用药疗程预测发生VA-AKI模型的区分能力。**结果** 共纳入1 484例患者,287例发生VA-AKI,发生率为19.3%,总体中位发生时间为用药后2.5 d。合并高血压、心或肾功能不全、住院期间继发败血症/菌血症、多器官功能衰竭、住院期间接受机械通气、万古霉素用药疗程≥10 d、联用碳青霉烯类药物、他克莫司是发生VA-AKI的独立危险因素($P<0.05$);使用血管加压药是影响VA-AKI患者肾功能转归的独立危险因素($P<0.05$)。万古霉素用药疗程预测发生VA-AKI模型ROC的曲线下面积为0.624,最佳截断值(9.7 d)下的灵敏度、特异度分别为47.4%、74.9%。**结论** 重症患者VA-AKI发生率较高且多发生在用药早期;合并基础心肾疾病、严重感染、需机械通气、长疗程用药及联用碳青霉烯类药物、他克莫司的患者是发生VA-AKI的高危人群;使用血管加压药则会影响VA-AKI患者的肾功能恢复;万古霉素用药疗程≥10 d时预测的急性肾损伤发生风险较高。

关键词 万古霉素;急性肾损伤;重症患者;危险因素;预后

Investigation of the current status and related factors of vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill patients

LI Jie¹, ZHANG Ying², SONG Danfei¹, PAN Kunming², LI Xiaoyu², LYU Qianzhou² (1. Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the incidence and outcomes of vancomycin-associated acute kidney injury (VA-AKI) in critically ill patients, to analyze the independent risk factors for the development of VA-AKI and renal function outcomes in VA-AKI patients, and to evaluate the predictive performance of vancomycin treatment duration for VA-AKI occurrence, so as to provide reference for the rational and safe use of this drug. **METHODS** Clinical data of critically ill patients who received vancomycin during hospitalization in the intensive care unit of Zhongshan Hospital, Fudan University, from January 2022 to December 2024 were retrospectively collected. Patients were divided into the VA-AKI group and the non-AKI group according to the occurrence of VA-AKI. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen for independent risk factors for

VA-AKI development and renal function outcomes in patients with VA-AKI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive performance of vancomycin treatment duration for VA-AKI. **RESULTS** A total of 1 484 patients were enrolled, among whom 287 developed VA-AKI, with an incidence of 19.3%. The overall median time to onset was 2.5 days after vancomycin administration. Complicated hypertension, cardiac or renal insufficiency, hospital-acquired sepsis/bacteremia, multiple organ failure,

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82204520);上海市卫生健康委员会科研项目(No.20244Y0101);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划项目(No.沪卫人事[2024]70号);吴阶平医学基金项目(No.320.6750.2024-18-12);中国医药教育协会“聚火优才”全国药理学服务科研项目(No.CMEAPC2024016);上海市医师协会抗菌药物科学化标杆管理项目(No. 2023LCYS001_S14)

* **第一作者** 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:tilin3955@163.com

通信作者 主管药师,博士。研究方向:药物性肾损伤、临床药学。E-mail:pan.kunming@zs-hospital.sh.cn

invasive mechanical ventilation during hospitalization, vancomycin treatment duration ≥ 10 days, and concomitant use of carbapenems or tacrolimus were independent risk factors for VA-AKI ($P < 0.05$). Concomitant use of vasopressors was an independent risk factor for renal function outcomes in patients with VA-AKI ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the model using vancomycin treatment duration of predict the occurrence of VA-AKI was 0.624. At the optimal cut-off value of 9.7 days, the sensitivity and specificity were 47.4% and 74.9%, respectively. **CONCLUSIONS** Critically ill patients have a relatively high incidence of VA-AKI, which mostly occurs in the early stage of vancomycin therapy. Patients with underlying cardiac-renal diseases, severe infection, requirement for mechanical ventilation, prolonged vancomycin therapy, and concomitant administration of carbapenems or tacrolimus are at high risk for VA-AKI. Concomitant vasopressor use affects renal function recovery in patients with VA-AKI. The predicted risk of acute kidney injury is higher when vancomycin treatment duration is ≥ 10 days.

KEYWORDS vancomycin; acute kidney injury; critically ill patients; risk factors; prognosis

万古霉素是重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及多重耐药革兰氏阳性菌重症感染的一线用药,但其具有明确的肾毒性^[1]。该药也是国内外住院患者发生药物性肾损伤的主要药物之一^[2-3]。ICU重症患者多存在低蛋白血症、血流动力学紊乱、多器官损伤等特殊病理生理状态,这些均会改变万古霉素在患者体内的药动学/药效学特征,导致游离药物浓度升高,增加肾毒性发生风险。此外,重症患者存在的合并多种基础疾病、接受多药联合治疗等多种危险因素,也会使该类人群的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生风险增加^[4-5],其中合并多器官功能障碍的重症 AKI 患者的病死率高达 60%^[6]。有研究认为,万古霉素相关急性肾损伤(vancomycin-associated acute kidney injury, VA-AKI)的发生会显著增加患者病死率、延长住院时间、加重医疗负担^[7],这严重影响患者预后与医疗资源利用效率。

目前,临床针对重症患者的 VA-AKI 防控在完善高危人群筛查、个体化给药调整及肾功能动态监测体系等方面存在不足^[2,8],且国内针对重症患者的大样本、系统性研究较为匮乏,因此开展针对中国重症患者 VA-AKI 的大样本研究,对于实现患者风险分层管理、早期识别高危患者、降低 VA-AKI 发生风险、减少住院不良事件、改善患者预后具有重要的临床价值。此外,除已识别的危险因素外,进一步探索万古霉素用药疗程的早期预警价值亦具有一定的临床意义。为此,本研究探讨了重症患者 VA-AKI 的发生现状,通过多因素 Logistic 回归分析筛选影响 VA-AKI 发生及 VA-AKI 患者肾功能转归的危险因素,探究万古霉素用药疗程预测 VA-AKI 发生的效能,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2022 年 1 月—2024 年 12 月于复旦大学附属中山医院 ICU 住院期间接受万古霉素治疗的患者为研究对象。本研究方案经复旦大学附属中山医院医

学伦理委员会批准,审查编号为 B2024-451(2)。

1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准为:(1)入住 ICU;(2)连续接受万古霉素静脉治疗 ≥ 48 h。

患者的排除标准为:(1)病例信息不全者;(2)慢性肾脏病 5 期或者接受规律血液透析者;(3)住院期间血肌酐(serum creatinine, SCr)测定次数不足而无法判断 AKI 发生情况者;(4)接受肾切除手术者。

1.3 AKI 定义与分组

根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)的相关指南将 AKI 定义为:(1)48 h 内 SCr 升高值 ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$);(2)7 d 内 SCr 升高值 $\geq$ 基础值的 1.5 倍^[9]。VA-AKI 定义:使用万古霉素 2 d 后或者停用万古霉素 2 d 内发生 AKI。记录所有患者住院期间的 SCr,根据是否发生 VA-AKI,将患者分为 VA-AKI 组和未发生 AKI 组。

1.4 AKI 分期与肾功能转归

收集患者住院期间发生 AKI 时的 SCr 最高峰值,根据 KDIGO 发布的《急性肾损伤临床实践指南》进行 AKI 分期——1 期:发生 AKI 时的 SCr 为基础值的 1.5~1.9 倍或者 SCr 升高值 ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$;2 期:SCr 为基础值的 2.0~2.9 倍;3 期:SCr 为基础值的 3 倍或者 SCr ≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$ ^[9]。

肾功能转归分为:完全恢复、部分恢复、未恢复。完全恢复:住院期间 SCr 恢复至基线水平;部分恢复:住院期间 SCr 较发生 AKI 时的 SCr 最高峰值下降 $\geq 25\%$,但未达到基线水平;未恢复:出院时 SCr 未达到部分恢复标准^[10]。将完全恢复与部分恢复归为肾功能改善。

1.5 收集资料

收集资料包括——(1)人口学基本信息:性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI);(2)住院基本情况:住院时长、支付方式(医保支付和自费支付);(3)合并基础疾病情况:高血压、糖尿病、冠心病、瓣膜性心脏

病等;(4)住院期间操作或继发疾病:住院期间操作包括接受手术治疗、接受机械通气,继发疾病包括败血症/菌血症、多器官功能衰竭、心功能衰竭、休克;(5)实验室指标:基线SCr、白蛋白、尿酸;(6)万古霉素平均日剂量、治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)情况以及用药疗程;(7)合并用药情况:血管加压药(如肾上腺素、米力农、多巴胺、加压素)、抗感染药物(磺胺类抗菌药物、替加环素、多黏菌素类药物、氨基糖苷类药物、头孢菌素类药物、碳青霉烯类药物、亚胺培南西司他丁、哌拉西林他唑巴坦、喹诺酮类药物、三唑类药物、棘白菌素类药物)、利尿剂(祥利尿剂、氢氯噻嗪、螺内酯)等;(8)医疗费用:治疗费用、耗材费等;(9)患者的死亡情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数Wilcoxon秩和检验。分类变量以例数或率表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

本研究分别对重症患者发生VA-AKI、VA-AKI患者肾功能转归构建多因素Logistic回归模型,筛选两类结局的独立影响因素:均将基线资料中 $P<0.1$ 的变量及研究者认为具有临床意义的变量纳入模型,采用向前条件逐步回归法筛选,结果以比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)检验纳入变量的多重共线性,以 $VIF<10$ 表示各变量间不存在多重共线性,模型稳定^[11]。

根据影响因素分析结果,以万古霉素用药疗程为检验变量、发生VA-AKI为结局变量,构建万古霉素用药疗程预测重症患者发生VA-AKI的模型:采用R 4.5软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过约登指数最大化法(Youden指数最大化)确定最佳截断值,采用曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度及特异度评估模型的区分能力。

2 结果

2.1 纳入患者一般资料

共纳入患者1 484例,287例患者发生VA-AKI,发生率为19.3%。VA-AKI组患者的住院时长,合并高血压、心功能不全、肝肾功能不全、非转移性肿瘤,接受机械通气以及继发败血症/菌血症、多器官功能衰竭、心功能衰竭的患者比例,基线SCr,尿酸,万古霉素平均日剂量、用药疗程, TDM比例,使用血管加压药、替加环素、头孢菌素类药物、碳青霉烯类药物、哌拉西林他唑巴坦、喹诺酮类药物、三唑类药物、棘白菌素类药物、氢氯噻嗪、他克莫司、质子泵抑制剂、酚磺乙胺、辅酶、多烯磷脂酰胆碱

的患者比例,各项医疗费用均显著高于未发生AKI组($P<0.05$)。结果见表1。

表1 患者的一般资料

项目	总例数 (n=1 484)	是否发生VA-AKI		χ^2/Z	P
		VA-AKI组 (n=287)	未发生AKI组 (n=1 197)		
性别/例(%)				0.770	0.380
女	440(29.6)	79(27.5)	361(30.2)		
男	1 044(70.4)	208(72.5)	836(69.8)		
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/岁	59(47, 66)	59(48, 66)	58(47, 67)	-0.408	0.683
BMI[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(kg/m ²)	22.7(20.4, 25.0)	22.8(20.5, 25.3)	22.6(20.4, 25.0)	-4.208	0.225
住院基本情况					
住院时长[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/d	20.9(13.8, 34.8)	25.3(15.9, 42.3)	20.0(13.7, 32.7)	-4.506	<0.001
支付方式/例(%)				0.930	0.335
医保	653(44.0)	119(41.5)	534(44.6)		
自费	831(56.0)	168(58.5)	663(55.4)		
合并基础疾病/例(%)					
高血压	251(16.9)	66(23.0)	185(15.5)	9.368	0.002
糖尿病	89(6.0)	21(7.3)	68(5.7)	1.099	0.294
冠心病	166(11.2)	34(11.8)	132(11.0)	0.156	0.693
瓣膜性心脏病	774(52.2)	135(47.0)	639(53.4)	3.735	0.053
心功能不全	92(6.2)	32(11.1)	60(5.0)	14.995	<0.001
房颤	176(11.9)	27(9.4)	149(12.4)	2.047	0.153
脑梗死	59(4.0)	15(5.2)	44(3.7)	1.458	0.227
肝功能不全	71(4.8)	28(9.8)	43(3.6)	19.307	<0.001
肾功能不全	26(1.8)	15(5.2)	11(0.9)	24.954	<0.001
转移性肿瘤	88(5.9)	21(7.3)	67(5.6)	1.227	0.268
非转移性肿瘤	318(21.4)	45(15.7)	273(22.8)	6.985	0.008
住院期间操作或继发疾病/例(%)					
接受手术治疗	1 419(95.6)	269(93.7)	1 150(96.1)	3.040	0.810
机械通气	312(21.0)	84(29.3)	228(19.0)	9.368	<0.001
败血症/菌血症	395(26.6)	117(40.8)	278(23.2)	36.470	<0.001
多器官功能衰竭	11(0.7)	6(2.1)	5(0.4)	—	0.010
心功能衰竭	21(1.4)	10(3.5)	11(0.9)	14.995	0.002
休克	25(1.7)	9(3.1)	16(1.3)	—	0.061
实验室指标					
基线SCr[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(mg/dl)	76(60, 98)	81(65, 109)	75(60, 96)	-3.368	0.001
白蛋白[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(g/L)	37(34, 40)	37(32, 41)	37(34, 40)	-4.458	0.101
尿酸[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(μmol/L)	254.9(171.5, 360.0)	317.5(219.7, 420.7)	240.0(164.9, 349.0)	-18.644	<0.001
万古霉素平均日剂量/例(%)				70.717	<0.001
≤1 g	65(4.4)	27(9.4)	38(3.2)		
>1~2 g	747(50.3)	189(65.9)	558(46.6)		
>2 g	672(45.3)	71(24.7)	601(50.2)		
TDM/例(%)	574(38.7)	194(67.6)	380(31.7)	125.438	<0.001
万古霉素用药疗程[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/d	6.0(3.5, 11.0)	9.0(4.0, 15.0)	5.5(3.5, 10.0)	-6.526	<0.001
合并用药/例(%)					
血管加压药	275(18.5)	89(31.0)	186(15.5)	36.705	<0.001
磺胺类抗菌药物	8(0.5)	4(1.4)	4(0.3)	—	0.080
替加环素	21(1.4)	10(3.5)	11(0.9)	—	0.002
多黏菌素类药物	3(0.2)	2(0.7)	1(0.1)	—	0.178
氨基糖苷	7(0.5)	2(0.7)	5(0.4)	—	0.888
头孢菌素类药物	221(14.9)	55(19.2)	166(13.9)	5.122	0.024
碳青霉烯类药物	895(60.3)	209(72.8)	686(57.3)	23.272	<0.001
亚胺培南西司他丁	26(1.8)	5(1.7)	21(1.8)	0	0.989
哌拉西林他唑巴坦	31(2.1)	11(3.8)	20(1.7)	5.29	0.021
喹诺酮类药物	13(0.9)	6(2.1)	7(0.6)	—	0.035
三唑类药物	25(1.7)	12(4.2)	13(1.1)	—	0.001
棘白菌素类药物	61(4.1)	21(7.3)	40(3.3)	9.282	0.020

ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;NSAIDs:非甾体抗炎药;—:Fisher精确概率检验。

续表 1

项目	总例数 (n=1 484)	是否发生 VA-AKI		χ^2/Z	P
		VA-AKI 组 (n=287)	未发生 AKI 组 (n=1 197)		
合并用药/例(%)					
袢利尿剂	867(58.4)	173(60.3)	694(58.0)	0.504	0.478
氢氯噻嗪	20(1.3)	10(3.5)	10(0.8)	—	0.001
螺内酯	695(46.8)	139(48.4)	556(46.4)	0.365	0.545
ARB	89(6.0)	17(5.9)	72(5.9)	0.003	0.953
ACEI	39(2.6)	6(2.1)	33(2.8)	0.402	0.526
他克莫司	63(4.2)	31(10.8)	32(2.7)	37.622	<0.001
质子泵抑制剂	1 131(76.2)	242(84.3)	889(74.3)	12.901	<0.001
酚磺乙胺	7(0.5)	4(1.4)	3(0.3)	—	0.040
NSAIDs	70(4.7)	13(4.5)	57(4.8)	0.028	0.868
辅酶	60(4.0)	18(6.3)	42(3.5)	4.555	0.033
多烯磷脂酰胆碱	96(6.5)	29(10.1)	67(5.6)	7.773	0.005
前列地尔	36(2.4)	10(3.5)	26(2.2)	1.684	0.194
医疗费用[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]千元					
治疗费用	3.6(2.8,6.5)	6.2(3.6,12.7)	3.3(2.7,5.6)	-10.771	<0.001
耗材费	57.4(29.6,78.9)	63.6(31.2,97.2)	56.2(29.2,75.6)	-3.472	<0.001
药费	29.4(19.2,57.2)	52.1(28.7,110.4)	26.8(18.1,48.6)	-10.367	<0.001
手术费	12.8(10.5,16.3)	14.0(10.5,21.1)	12.7(10.4,15.9)	-3.847	<0.001
总费用	118.8(86.6,167.3)	163.4(109.7,263.8)	111.4(83.4,151.7)	-9.456	<0.001

2.2 重症患者发生 VA-AKI 的独立危险因素分析

多因素 Logistic 回归模型分析结果(表 2)显示,合并高血压、心功能不全、肾功能不全、继发败血症/菌血症、继发多器官衰竭、接受机械通气、万古霉素用药疗程延长、联合使用碳青霉烯类药物或他克莫司是重症患者发生 VA-AKI 的独立危险因素($P<0.05$)。

表 2 VA-AKI 发生的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	OR	95%CI	P
合并高血压	1.64	1.16~2.32	0.005
合并心功能不全	1.82	1.11~2.98	0.017
合并肾功能不全	5.41	2.31~12.64	<0.001
继发败血症/菌血症	1.55	1.14~2.10	0.005
继发多器官衰竭	6.76	1.91~23.97	0.003
接受机械通气	1.65	1.20~2.26	0.002
万古霉素用药疗程延长	1.06	1.04~1.08	<0.001
联合使用碳青霉烯类药物	1.68	1.24~2.28	0.001
联合使用他克莫司	3.82	2.19~6.65	<0.001

2.3 万古霉素用药疗程预测重症患者发生 VA-AKI 模型评估

ROC 曲线结果(图 1)显示,所得预测模型的 AUC 为 0.624(95%CI 为 0.585~0.662, $P<0.001$);根据 Youden 指数最大法确定的最佳截断值为 9.7 d;在该最佳截断值下,当用药疗程 ≥ 10 d 时,患者发生 VA-AKI 的风险显著升高,此时模型的预测灵敏度为 47.4%,特异度为 74.9%,提示模型具有一定的区分能力^[11]。

2.4 VA-AKI 患者的分期及肾功能转归情况

287 例 VA-AKI 患者的总体中位发生时间为万古霉素用药后 2.5 d。287 例患者中,以 1 期患者最多;199 例患者为肾功能改善,其中 144 例为完全恢复,55 例为部分恢复;3 期患者的肾功能改善比例最高(71.1%),中位好转时间为 6.4 d。结果见表 3。

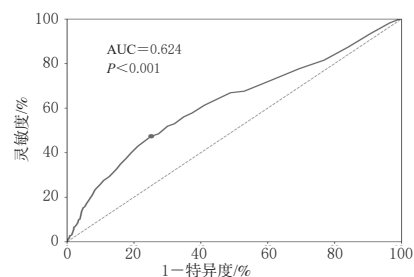


图 1 万古霉素用药疗程预测重症患者发生 VA-AKI 模型的 ROC 曲线

表 3 VA-AKI 患者的分期及肾功能转归结果

项目	1 期	2 期	3 期	总计
发生 VA-AKI/例(%)	187(65.1)	55(19.2)	45(15.7)	287(100)
VA-AKI 发生时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	3.0(1.0,6.7)	2.5(0.8,7.4)	1.2(0.8,3.7)	2.5(0.9,6.6)
肾功能改善/例(%)	130(69.5)	37(67.3)	32(71.1)	199(69.3)
肾功能改善时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	4.0(2.3,7.0)	5.7(3.0,9.5)	6.4(2.6,12.7)	4.1(2.9,8.8)

2.5 VA-AKI 患者肾功能转归的独立危险因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,联合使用血管加压药[OR=2.554, 95%CI(1.118, 5.834), $P=0.026$]是影响 VA-AKI 患者肾功能转归的独立危险因素。

2.6 VA-AKI 发生对重症患者死亡结局的影响

VA-AKI 组 30、90 d 内的死亡患者比例均显著高于未发生 AKI 组($P<0.05$)。结果见表 4。

表 4 患者死亡情况[例(%)]

组别	n	30 d 死亡	90 d 死亡
未发生 AKI 组	1 197	13(1.1)	21(1.8)
VA-AKI 组	287	19(6.6) ^a	21(7.3) ^a

a: 与未发生 AKI 组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究结果显示,重症患者的 VA-AKI 发生率为 19.3%。合并高血压、心或肾功能不全,住院期间接受机械通气,住院期间继发败血症/菌血症、多器官功能衰竭,万古霉素用药疗程 ≥ 10 d,联合使用碳青霉烯类药物、他克莫司是重症患者发生 AKI 的独立危险因素;联合使用血管加压药是影响 VA-AKI 患者肾功能转归的独立危险因素。

既往研究结果显示,不同人群的 VA-AKI 发生率为 5%~43%^[1]。近期一项针对重症患者的小样本研究($n=106$)结果显示,VA-AKI 发生率为 26%^[12]。而本研究并未显示出较高的 VA-AKI 发生率,这可能与万古霉素使用过程中进行及时干预、对患者的器官功能进行常规动态监护有关。本研究中,67.6% 的 VA-AKI 患者进行了 TDM,根据早期 TDM 监测结果进行剂量调整或停药,可降低 VA-AKI 发生率^[12]。本研究发现,VA-AKI 组 30、90 d 内的死亡患者比例均显著高于未发生 AKI 组。既往荟萃分析结果显示,AKI 的发生可导致重症患者死亡比例

增加^[13],这与本研究结果一致,且AKI严重程度与死亡比例上升有关^[14]。此外,本研究结果显示,发生VA-AKI后,患者的住院时间延长,住院总费用和药费等显著增加。

本研究结果显示,合并高血压、心或肾功能不全是重症患者发生VA-AKI的独立危险因素。Chen等^[15]研究显示,VA-AKI患者存在多种共病,包括心肌梗死、充血性心力衰竭、肾脏疾病等。Liu等^[16]研究也显示,与未发生AKI组比较,VA-AKI组中合并高血压、充血性心力衰竭患者比例更高。心脏损伤会刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致肾功能衰竭;心功能不全也会导致血液的重新分配,引起肾脏的血流灌注不足,最终引发AKI。万古霉素主要通过肾小球过滤排出体外,任何原因导致的肾功能下降都会使万古霉素浓度升高。已有研究表明,万古霉素谷浓度 ≥ 15 mg/L是导致肾毒性发生的独立危险因素^[17]。因此,对于高血压患者需避免血压大幅波动造成肾脏灌注紊乱;对于心功能不全患者需优化容量管理,维持肾脏有效血流灌注;对于肾功能不全患者需规避联用其他肾毒性药物,降低肾损伤风险。

本研究结果显示,接受机械通气以及继发败血症/菌血症、多器官功能衰竭是重症患者发生VA-AKI的独立危险因素,且三者常呈链式出现:机械通气可引起呼吸机相关肺炎,进而引发败血症,最终导致多器官功能衰竭。AKI会引起血流动力学、体液和免疫变化,导致肺、心、脑、肝、肠道、免疫系统等远处器官功能障碍。一旦AKI合并其他器官功能障碍,患者的死亡比例可达45%~60%^[7]。本研究结果显示,万古霉素用药疗程 ≥ 10 d可使AKI的发生风险增加。Van Hal等^[1]在分析治疗持续时间时发现,与万古霉素较短的疗程比较,治疗时间较长(7~14 d)可使患者的肾毒性发生率增加6%~45%。因此,基于本研究数据,重症患者使用万古霉素第7天时可再行TDM并对用法用量评估,以降低万古霉素用药疗程 ≥ 10 d患者的AKI发生风险,但需更多的前瞻性研究进一步验证。

碳青霉烯类药物与万古霉素联合用于重症患者后,患者的AKI发生率为3.6%~27.7%^[18]。既往研究认为,万古霉素与哌拉西林他唑巴坦联用可导致肾毒性发生风险升高,这促使碳青霉烯类药物被推荐作为联用的替代选择^[19-20]。而本研究中,联合使用碳青霉烯类药物为重症患者发生VA-AKI的独立危险因素。重症患者往往因感染严重或存在耐药菌,需要使用较大剂量的碳青霉烯类药物^[21](如美罗培南6 g/d),这可能导致该类人群的AKI发生风险增加。已有案例提示,相比低剂量美罗培南(1.5 g/d或3 g/d),高剂量美罗培南(6 g/d)与万古霉素

联用可能增加AKI风险^[18]。建议对于重症且联用美罗培南,尤其是大剂量的患者,应密切监测肾功能变化,并在早期经验性治疗的同时尽快明确病原菌,及时实施降阶梯治疗,尽可能缩短疗程。

使用血管加压药是影响VA-AKI患者肾功能转归的独立危险因素。脓毒症、休克患者为ICU的主要群体,这类患者常存在血压下降、心输出量低、急性循环衰竭等情况,导致肾血流量下降;同时大量液体复苏也可能导致肾脏缺血再灌注损伤,降低肾小球滤过率^[22]。本研究发现,近70%的患者肾功能改善。既往荟萃分析结果显示,万古霉素导致的肾毒性通常是可逆的,仅约3%的患者需要短期透析,无长期透析患者^[1]。尽管多数患者肾功能可恢复,但该类肾损伤仍可能会造成患者住院时间延长、医疗费用升高,因此临床应积极防控AKI的发生。

本研究存在的局限性为:(1)本研究为单中心回顾性研究。(2)AKI的诊断基于SCr,未纳入尿量诊断标准,重症患者的液体复苏、肌肉状态等会干扰SCr检测结果,可能造成部分肾损伤漏判。(3)未纳入亚组研究数据,如碳青霉烯类药物的使用剂量。(4)本研究未能广泛开展万古霉素TDM,缺乏对不同群体的重症患者(如老年患者、肥胖患者、血液替代治疗患者等)代谢特征的系统分析与数据积累;部分患者虽开展了TDM,但存在监测频次不足、监测时间点不规范等问题,影响数据完整性与准确性。

综上所述,重症患者VA-AKI发生率较高且多发生在用药早期;合并高血压、心或肾功能不全,住院期间接受机械通气治疗,住院期间继发败血症/菌血症、多器官功能衰竭,万古霉素用药疗程 ≥ 10 d,联用碳青霉烯类药物、他克莫司是重症患者发生VA-AKI的独立危险因素;使用血管加压药是影响VA-AKI患者肾功能转归的独立危险因素;且万古霉素用药疗程 ≥ 10 d时预测的AKI发生风险较高。临床实践中,应优化给药策略,尽量缩短用药疗程,审慎选择合并用药;重视脏器灌注保护,积极纠正肾脏低灌注,合理管控血管活性药物;动态监测肾功能,必要时开展TDM;加强VA-AKI早期筛查与预防性干预,有助于改善患者预后。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(2): 734-744.

- [2] Liu C, Yan S Y, Wang Y Q, et al. Drug-induced hospital-acquired acute kidney injury in China: a multicenter cross-sectional survey[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(2): 143-155.
- [3] Griffin B R, Wendt L, Vaughan-Sarrazin M, et al. Nephrotoxin exposure and acute kidney injury in adults[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(2): 163-172.
- [4] Wang C H, Zhang C, Li X X, et al. Dose optimization of vancomycin for critically ill patients undergoing CVVH: a prospective population PK/PD analysis[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(11): 1392.
- [5] Rider T R, Silinskie K M, Hite M S, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(10): 1036-1041.
- [6] Lee S A, Cozzi M, Bush E L, et al. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(6): 846-856.
- [7] Barceló-Vidal J, Rodríguez-García E, Grau S. Extremely high levels of vancomycin can cause severe renal toxicity [J]. *IDR*, 2018, 11: 1027-1030.
- [8] Pan K M, Ma L Y, Xiang Q, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury: a cross-sectional study from a single center in China[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175688.
- [9] Palevsky P M, Liu K D, Brophy P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.
- [10] Pan K M, Wu Y, Chen C, et al. Vancomycin-induced acute kidney injury in elderly Chinese patients: a single-centre cross-sectional study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(8): 1706-1718.
- [11] 颜艳, 王彤. 医学统计学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 574, 602.
- [12] González-Delgado D, Vives M, Monedero P, et al. Use of vancomycin and acute kidney injury in critically ill patients with sepsis or septic shock: a retrospective observational cohort study[J]. *Rev Española De Anestesiología Y Reanimación Engl Ed*, 2025, 72(2): 501657.
- [13] Sileanu F E, Murugan R, Lucko N, et al. AKI in low-risk versus high-risk patients in intensive care[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(2): 187-196.
- [14] Hoste E A J, Bagshaw S M, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423.
- [15] Chen J L, Lin J, Weng J Z, et al. Association between trough serum vancomycin concentration and vancomycin-associated acute kidney injury and 30-day mortality in critically ill elderly adults[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 330.
- [16] Liu Y, Yin Y, Liu X Z, et al. Retrospective analysis of vancomycin nephrotoxicity in elderly Chinese patients[J]. *Pharmacology*, 2015, 95(5/6): 279-284.
- [17] Huang M, Wu H, Zhou J, et al. Efficacy of vancomycin on gram-positive bacterial infection in elderly critical patients and risk factors associated with nephrotoxicity[J]. *Arch Iran Med*, 2018, 21(8): 349-355.
- [18] Sakai Y, Karakawa S, Koutaki T, et al. Concomitant administration of vancomycin with a high dose of meropenem may cause acute kidney injury[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2024, 2024: 7956014.
- [19] Pan K M, Li R Y, Li Y L, et al. Vancomycin combined with piperacillin/tazobactam increases the risk of acute kidney injury compared with vancomycin plus other antipseudomonal beta-lactams: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(1): 47-58.
- [20] Zhang T, Cheng H, Li Y, et al. Paediatric acute kidney injury induced by vancomycin monotherapy versus combined vancomycin and meropenem[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(3): 440-446.
- [21] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594.
- [22] Fage N, Asfar P, Radermacher P, et al. Norepinephrine and vasopressin in hemorrhagic shock: a focus on renal hemodynamics[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4103.

(收稿日期: 2026-03-11 修回日期: 2026-08-07)

(本文责编: 陈 宏)