·论著·一次研究·

基于机器学习的老年患者万古霉素相关急性肾损伤危险因素分析

郭新宇[1,2]，戴立波[2]，杨宏昕[2]

1. 内蒙古科技大学包头医学院（内蒙古包头 014040）
2. 内蒙古自治区人民医院药学处（呼和浩特 010017）

【摘要】目的 探讨老年患者发生万古霉素相关急性肾损伤（VA-AKI）的危险因素。**方法** 回顾性收集内蒙古自治区人民医院 2021 年 1 月—2024 年 6 月使用万古霉素的老年住院患者临床资料，统计 VA-AKI 发生率及治疗药物监测（TDM）情况。使用 LASSO 回归进行特征选择，重复此过程 10 000 次，在每次迭代中，随机抽取 75% 的训练样本，然后统计每个特征被选中的频率，最终选取在多次迭代中出现频率较高的特征用于模型训练。将数据按照 8∶2 的比例分成训练集和测试集，建立 Logistic 回归、随机森林、极端梯度提升法及支持向量机 4 个机器学习预测模型，在测试集中计算上述预测模型的准确率及受试者操作特征曲线下面积（AUC）。利用最小深度分布对模型特征的重要性进行可视化。**结果** 共纳入 305 例使用万古霉素的老年患者，其中 49 例（16.07%）发生 VA-AKI。LASSO 回归分析选择 7 个特征变量构建 4 个机器学习模型，最终选择随机森林模型作为风险预测模型，其 AUC 值为 0.91，精确度为 0.89，准确率为 0.88，召回率为 0.98，F1 值为 0.93。模型中的预测重要性排名依次为用药后肌酐水平、C 反应蛋白（CRP）水平、白蛋白水平、呼吸衰竭、心功能不全、血药谷浓度时间、给药剂量。**结论** 用药后肌酐水平、呼吸衰竭、血药谷浓度时间、心功能不全、白蛋白水平、CRP 水平、给药剂量是影响患者 VA-AKI 的危险因素。随机森林模型预测老年患者 VA-AKI 发生风险的效能最优，可为老年患者万古霉素合理用药提供参考。

【关键词】万古霉素；急性肾损伤；老年患者；危险因素；机器学习

【中图分类号】R 978.1　　**【文献标识码】**A

Risk factors of vancomycin-related acute kidney injury in elderly patients based on machine learning

GUO Xinyu[1,2], DAI Libo[2], YANG Hongxin[2]

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

2. Department of Pharmacy, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, China

Corresponding author: YANG Hongxin, Email: ny1882@163.com

【Abstract】Objective To explore the risk factors for vancomycin-related acute kidney injury (VA-AKI) in elderly patients. **Methods** Clinical data of elderly inpatients who used

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412129

基金项目：内蒙古自治区上海交通大学科技合作专项“科技兴蒙”上海交通大学行动计划项目（2022XYJG00010120）

通信作者：杨宏昕，主任药师，硕士研究生导师，Email：ny1882@163.com

vancomycin at the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 2021 to June 2024 were retrospectively collected. The incidence of VA-AKI and the situation of treatment drug monitoring (TDM) were statistically analyzed. LASSO regression was used for feature selection, and this process was repeated 10,000 times. In each iteration, 75% of the training samples were randomly selected, and the frequency of each feature being selected was counted. Finally, the features with higher frequency in multiple iterations were selected for model training. The data were divided into training set and test set at an 8∶2 ratio. Four machine learning prediction models, including Logistic regression, random forest, extreme gradient boosting (XGBoost), and support vector machine (SVM), were established. The accuracy and area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of the above prediction models were calculated in the test set. The minimum depth distribution was used to visualize the importance of the characteristics of the model. **Results** A total of 305 elderly patients receiving vancomycin were included, among which 49 cases (16.07%) developed VA-AKI. LASSO regression analysis selected 7 characteristic variables to build 4 machine learning models, and finally selected the random forest model as the risk prediction model. The random forest model has an AUC value of 0.91, an accuracy of 0.89, an accuracy of 0.88, a recall rate of 0.98, and an F1 value of 0.93. The predictor importance ranking was in order of post-treatment creatinine level, C-reactive protein (CRP), albumin(Alb), respiratory failure, cardiac insufficiency, trough concentration time, and dose. **Conclusion** Post-treatment creatinine level, respiratory weakness, trough concentration time, cardiac insufficiency, Alb, CRP, and dosage were the risk factors for VA-AKI. The random forest model is the most effective in predicting the risk of VA-AKI in elderly patients, providing a reference for rational use of vancomycin in elderly patients.

【Keywords】Vancomycin; Acute kidney injury; Elderly patients; Risk factor; Machine learning

万古霉素是 20 世纪 50 年代从东方链霉菌中分离获得的糖肽类抗菌药物，主要用于治疗甲氧西林耐药葡萄球菌属、肠球菌属等革兰阳性菌所致感染。该药的不良反应受很多因素影响，其中血药谷浓度、给药剂量、给药方式、疗程及药物联用等均为其影响因素[1]。此外，万古霉素具有肾毒性，且治疗窗较窄[2]。自 1958 年 Geraci 等[3]首次报道万古霉素相关肾毒性病例以来，万古霉素相关急性肾损伤（vancomycin associated acute kidney injury，VA-AKI）一直备受关注。目前，万古霉素诱发肾毒性的机制尚未明确，但已有研究[4]表明，万古霉素在体内积聚可能导致近端肾小管细胞坏死，或许是其引发肾损伤的重要原因之一。老年患者因其特殊的生理状况，是 VA-AKI 的高危人群[5]。随着我国社会老龄化问题不断加重，老年患者 VA-AKI 的防治问题亟待更多关注，如何为该人群制定有效且安全的用药方案，已成为临床医师与药师合理用药的重要考量。目前，机器学习算法已被广泛应用于疾病预测[6]。Rank 等[7-9]的研究显示，机器学习算法在急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）预测方面的性能优于传统回归模型。基于此，本研究采用机器学习算法，分析老年患者使用万古霉素后发生肾毒性的相关影响因素，并构建 VA-AKI 预测模型，以期实现对高危患者的早期识别，为合理使用万古霉素提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集内蒙古自治区人民医院的信息系统中 2021 年 1 月—2024 年 6 月使用万古霉素的老年住院患者临床资料，纳入标准：①使用万古霉素并开展万古霉素治疗药物监测（treatment drug monitoring，TDM）的住院患者；②年龄≥ 65 岁。排除标准：①透析治疗；②万古霉素非静脉途径给药；③缺乏使用万古霉素前后血清肌酐（serum creatinine，SCr）值。本研究通过内蒙古自治区人民医院伦理委员会批准（伦理批件号：202502502L），并豁免患者知情同意。

1.2 VA-AKI的评定标准与分组

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（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）标准[10]进行 AKI 筛

查：SCr 水平在 48 h 内升高 ≥ 0.3 mg·dL^{-1}（≥ 26.5 μmol·L^{-1}），或 SCr 水平增至基线值的 1.5 倍及以上，且能明确推断该变化发生在 7 d 内；以及尿量＜ 0.5 mL·kg^{-1}·h^{-1}，且持续 6 h 以上。按接受万古霉素治疗后是否发生 VA-AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组。

1.3 数据收集

收集患者住院期间的人口学基本信息：年龄、性别等；合并基础疾病情况：高血压、糖尿病、肾脏疾病等，并计算其 Charlson 合并症指数（Charlson comorbidity index，CCI）[11]；相关实验室检测数据：SCr、尿素氮、尿酸、降钙素原、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白蛋白水平、血药谷浓度时间等；住院基本情况：30 d 内是否手术、是否机械通气、是否留置导尿管、是否留置胃管、是否接受连续肾脏替代疗法、是否入住重症监护病房（intensive care unit，ICU）等；万古霉素用药情况：单次给药剂量、给药频率、治疗周期、日剂量、用药原因等；合并用药情况：使用袢利尿剂、使用血管活性药物等。其中，血药谷浓度时间通过规定从给药开始算起的抽血时间（如用药前 0.5 h，即给药间隔时间减去 0.5 h），以确保每次抽血时血药浓度均处于其谷值附近，从而准确反映药物的最低有效浓度。

1.4 统计学分析

1.4.1 数据处理

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析，比较发生 VA-AKI 组和未发生 VA-AKI 组的特征差异。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，2 组比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以 n（%）表示，2 组比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

1.4.2 变量选择

缺失值使用 R 语言软件（4.3.3）随机森林 MissForest 程序包进行插补，纳入研究的变量缺失值均未超过 5%。为避免各因素之间共线性问题，使用最小绝对收缩与选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）回归进行特征选择，重复此过程 10 000 次，在每次迭代中，随机抽取 75% 的训练样本，选择系数大于 0的特征保存，然后统计每个特征被选中的频率，最终选取在多次迭代中出现频率 5 000 次以上的特征用于模型训练。

1.4.3 模型建立与验证

采用计算机随机分组方法将所有患者临床数据按照 8∶2 的比例分为训练集及测试集，在训练集中建立 Logistic 回归、随机森林、极端梯度提升法（extreme gradient boosting，XGBoost）及支持向量机（support vector machine，SVM）预测模型，使用 5 折交叉验证对模型进行参数调整[12]，使用准确率、精确率、召回率、F1 值及受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线的曲线下面积（area under the curve，AUC）在测试集中评估模型的性能[13]。其中准确率为模型正确预测的样本数占总样本数的比例，准确率 =（真正例 + 真负例）/ 总样本数；精确率为模型预测为正例的样本中，实际上为正例的比例，精确率= 真正例 /（真正例 + 假正例）；召回率为在所有实际正例中，模型成功识别的比例，召回率 = 真正例 /（真正例 + 假负例）；F1 值为精确率和召回率的调和平均数，F1 值 =2 × 精确率 × 召回率 /（精确率 + 召回率）。绘制最小分裂深度分布图对变量在模型中的预测重要性进行可视化；绘制相关模型的各特征交互作用图，分析不同变量交互作用的重要性和出现频率，若交互作用的位置深度越小，则说明交互作用对模型的早期决策影响越大；选取交互作用影响较大的变量进一步分析，通过绘制热力图分析其交互作用对模型预测的影响。模型建立均使用 R 语言（4.3.3）软件进行。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 305 例使用万古霉素的老年患者，其中 49 例患者发生 VA-AKI，发生率为 16.07%，患者筛选及研究流程见图 1。非 VA-AKI 组与 VA-AKI 组患者的 CCI、糖尿病、肾脏疾病、呼吸衰竭、心功能不全、多脏器功能衰竭、机械通气、用药原因、用药天数、血药谷浓度、用药前 SCr 水平、尿素氮水平、降钙素原水平、用药后 SCr 水平等 14 个变量差异有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 1。

2.2 VA-AKI的危险因素筛选

每次随机抽取 75% 的训练样本进行 10 000 次 LASSO 回归筛选特征因素，单次 LASSO 回归

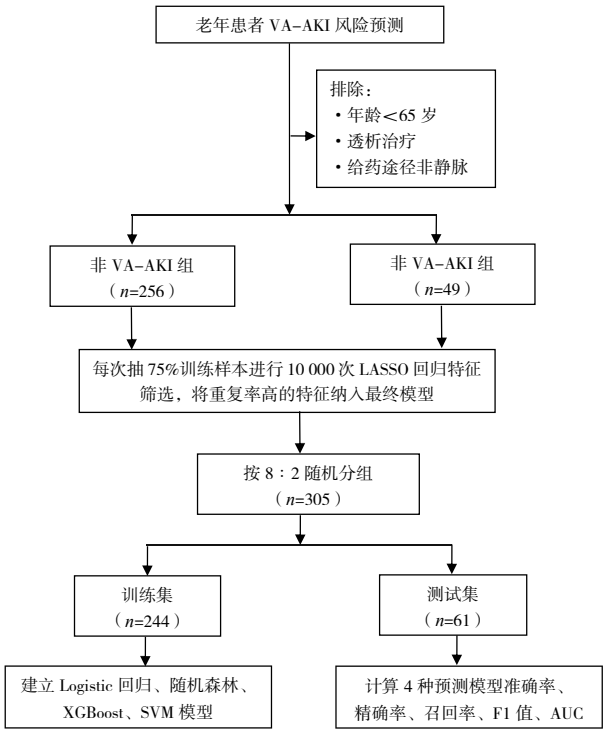

图1 患者筛选及研究流程

Figure 1. Patient screening and research flow chart

特征筛选见图 2。选择系数大于 0 的特征保存，最后采用多次筛选后出现率高的特征进行训练，在 10 000 次 LASSO 回归分析后，用药后 SCr 水平、呼吸衰竭、血药谷浓度时间、心功能不全、白蛋白水平、CRP 水平、给药剂量出现次数在 5 000 次以上，将其确定为潜在危险因素。

2.3 模型的建立与评估

依据筛查出的潜在危险因素，通过训练集建立 Logistic 模型、随机森林模型、XGBoost 模型及 SVM 模型，绘制各预测模型混淆矩阵（图 3），分别绘制各模型在训练集及测试集预测老年患者 VA-AKI 的 ROC 曲线（图 4、图 5），通过对比训练集和测试集的 ROC 曲线检测过拟合风险。计算各模型在测试集中的评估指标，其中，SVM 的精确度最高，XGBoost 模型的准确率最高，随机森林模型的召回率、F1 值在 4 个预测模型中均为最高，见表 2。各预测模型在测试集中 ROC 曲线的 AUC 见图 5，其中 XGBoost 模型的 AUC 值最低（0.78，图 5-B），Logistic 模型的 AUC 值为 0.88

表1 纳入患者基本资料 [M（P_{25}，P_{75}），$\bar{x}\pm s$，n（%）]

Table 1. Basic characteristic of included patients [M (P_{25}, P_{75}), $\bar{x}\pm s$, n (%)]

项目	总计（n=305）	非VA-AKI组（n=256）	VA-AKI组（n=49）	$t/\chi^2/Z$	P
年龄（岁）	72（67，80）	72（67，80）	74（66.5，82.5）	-0.607	0.544
性别				0.353	0.552
男	175（57.4）	145（56.6）	30（61.2）		
女	130（42.6）	111（43.4）	19（38.8）		
CCI	6（4，8）	6（4，7）	8（6，11）	-4.411	<0.001
合并糖尿病	98（32.1）	76（29.7）	22（44.9）	4.363	0.037
合并心血管疾病	202（66.2）	165（64.5）	37（75.5）	2.248	0.134
合并脑血管疾病	146（47.9）	121（47.3）	25（51.0）	0.232	0.630
合并肾脏疾病	71（23.3）	48（18.8）	23（46.9）	18.298	<0.001
合并血液系统疾病	93（30.5）	73（28.5）	20（40.8）	2.936	0.087
合并消化系统疾病	56（18.4）	46（18.0）	10（20.4）	0.163	0.686
合并肿瘤	60（19.7）	51（19.9）	9（18.4）	0.063	0.802
合并呼吸衰竭	94（30.8）	64（25.0）	30（61.2）	25.312	<0.001
合并心功能不全	82（26.9）	54（21.1）	28（57.1）	27.190	<0.001
合并多脏器功能衰竭	16（5.2）	8（3.1）	8（16.3）	11.886	<0.001
入住ICU	195（63.9）	160（62.5）	35（71.4）	1.422	0.233
30 d内手术	138（45.2）	121（47.3）	17（34.7）	2.624	0.105
机械通气	197（64.6）	158（61.7）	39（79.6）	5.744	0.017
留置中心静脉导管	211（69.2）	172（67.2）	39（79.6）	2.968	0.085
留置导尿管	247（81.0）	203（79.3）	44（89.8）	2.944	0.086
留置胃管	226（74.1）	186（72.7）	40（81.6）	1.727	0.189
连续肾脏替代疗法	73（23.9）	58（22.7）	15（30.6）	1.430	0.232

续表1

项目	总计（n=305）	非VA-AKI组（n=256）	VA-AKI组（n=49）	$t/\chi^2/Z$	P
用药原因				15.161	0.002
肺炎	89（29.2）	71（27.7）	18（36.7）		
泌尿系统感染	25（8.2）	20（7.8）	5（10.2）		
经验性用药	51（16.7）	36（14.1）	15（30.6）		
其他[a]	140（45.9）	129（50.4）	11（22.4）		
病原菌标本培养				0.405	0.525
无	103（33.8）	88（34.4）	15（30.6）		
有	195（63.9）	161（62.9）	34（69.4）		
培养结果				7.300	0.199
无	110（36.1）	95（37.1）	15（30.6）		
屎肠球菌	68（22.3）	59（23.0）	9（18.4）		
金黄色葡萄球菌	33（10.8）	29（11.3）	4（8.2）		
鲍曼不动杆菌	16（5.2）	13（5.1）	3（6.1）		
人葡萄球菌	16（5.2）	10（3.9）	6（12.2）		
其他[b]	62（20.3）	50（19.5）	12（24.5）		
剂量（mg）	500（500，1 000）	500（500，1 000）	500（500，1 000）	−0.607	0.874
给药间隔（h）	12（8，12）	12（8，12）	12（8，12）	−0.311	0.756
静滴时间（h）	1（1，1）	1（1，1）	1（1，1）	−1.836	0.066
日剂量（mg）	1 500（1 000，2 000）	1 500（1 000，2 000）	1 500（1 000，2 000）	−0.118	0.906
用药天数（d）	7.10（4.83，11.98）	8.00（5.00，12.10）	5.30（3.00，8.95）	−3.589	<0.001
调整剂量	65（21.3）	58（22.7）	7（14.3）	1.750	0.186
血药谷浓度时间（h）	11.50（7.50，11.50）	11.50（7.50，11.50）	11.50（7.50，11.50）	−0.680	0.497
血药谷浓度（μg·mL^{-1}）	17.72（11.59，25.90）	17.03（11.07，24.69）	20.65（15.04，29.38）	−2.265	0.024
用药前SCr（μmol·L^{-1}）	60.41（44.81，90.32）	57.40（43.95，80.40）	108.30（61.28，226.15）	−5.383	<0.001
尿素氮（mmol·L^{-1}）	9.19（5.63，14.37）	8.48（5.40，12.92）	12.64（9.01，22.70）	−4.228	<0.001
尿酸（μmol·L^{-1}）	175.69（122.05，249.37）	169.00（121.00，236.00）	194.49（124.50，298.89）	−1.698	0.090
降钙素原（ng·mL^{-1}）	0.50（0.20，2.20）	0.42（0.20，1.91）	1.87（0.22，11.00）	−3.228	<0.001
丙氨酸转氨酶（U·L^{-1}）	27.95（13.10，48.50）	28.20（12.28，52.75）	25.30（17.35，39.05）	−0.186	0.853
天冬氨酸转氨酶（U·L^{-1}）	33.12（21.80，52.09）	32.75（21.40，50.02）	34.90（23.65，59.11）	−0.916	0.360
总胆红素（μmol·L^{-1}）	13.17（8.21，20.78）	13.40（8.30，20.96）	12.10（7.05，18.80）	−1.048	0.295
直接胆红素（μmol·L^{-1}）	6.50（3.70，11.72）	6.70（3.80，11.76）	5.25（3.38，11.66）	−1.042	0.297
白蛋白（g·L^{-1}）	32.1±4.53	32.0±4.52	32.7±4.57	−0.995	0.321
总蛋白（g·L^{-1}）	60.3±8.13	60.4±8.39	59.8±6.74	0.505	0.614
白细胞计数（×10^{9}·L^{-1}）	10.47（7.43，14.83）	10.12（7.32，14.67）	11.73（8.27，15.89）	−1.435	0.151
中性粒细胞计数（×10^{9}·L^{-1}）	8.49（5.84，12.74）	8.07（5.66，12.72）	9.77（6.96，13.71）	−1.726	0.084
淋巴细胞计数（×10^{9}·L^{-1}）	0.95（0.63，1.41）	0.97（0.64，1.44）	0.95（0.52，1.28）	−0.540	0.589
血红蛋白（g·L^{-1}）	96.00（82.00，114.00）	96.00（82.00，114.25）	95.00（82.50，110.50）	−0.385	0.700
红细胞计数（×10^{12}·L^{-1}）	3.15（2.74，3.66）	3.14（2.73，3.69）	3.16（2.80，3.61）	−0.309	0.757
红细胞比容（L·L^{-1}）	0.29（0.25，0.34）	0.29（0.25，0.34）	0.29（0.25，0.34）	−0.228	0.819
血小板计数（×10^{9}·L^{-1}）	191.00（98.00，286.00）	200.50（102.00，294.75）	166.00（95.50，245.00）	−1.594	0.111
CRP（mg·L^{-1}）	52.00（22.34，102.91）	51.44（21.83，102.91）	62.39（27.18，104.46）	−0.694	0.488
用药后SCr（μmol·L^{-1}）	63.33（47.92，103.03）	59.33（45.55，81.40）	208.80（107.15，389.47）	−7.507	<0.001
使用袢利尿剂	117（38.4）	100（39.1）	17（34.7）	0.355	0.551
使用血管活性药物	129（42.3）	110（43.0）	19（38.8）	0.320	0.572

注：[a]包括发热、血流感染、中枢神经系统感染、消化系统感染、皮肤软组织感染、导管感染、腹腔感染；[b]包括白色念珠菌、热带念珠菌、粪肠球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、光滑念珠菌、溶血葡萄球菌、烟曲霉菌、纹带棒状杆菌、表皮葡萄球菌、屎肠杆菌、科氏葡萄球菌解脲亚种、星座链球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、草绿色链球菌、大肠埃希菌、肺炎链球菌、鹑鸡肠球菌。

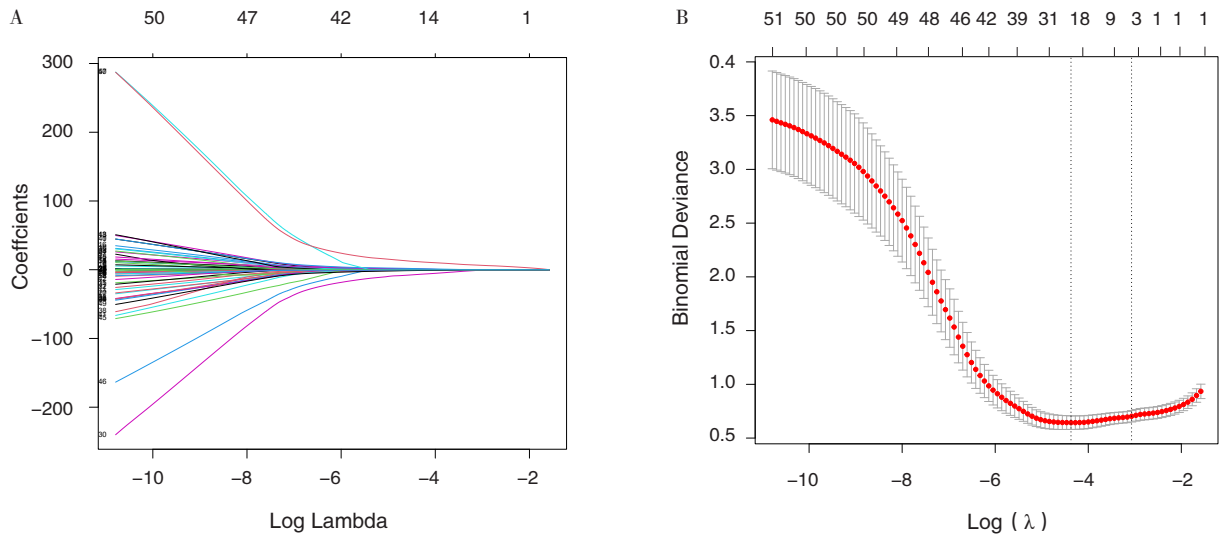

图2 LASSO回归特征筛选

Figure 2. LASSO regression feature screening

注：A. LASSO回归的系数路径；B. LASSO回归交叉验证结果。

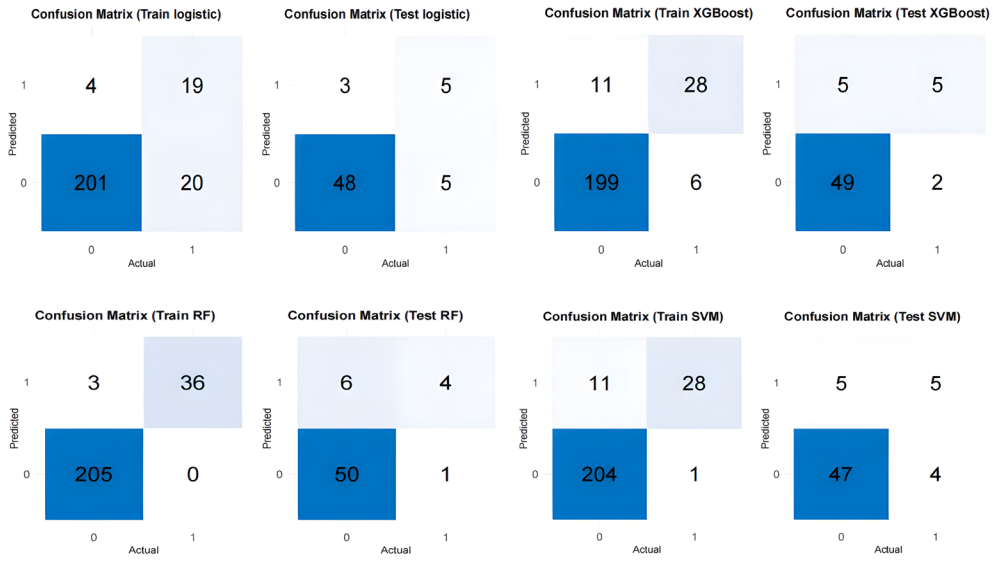

图3 各模型混淆矩阵

Figure 3. Confusion matrices of each model

表2 各模型预测老年患者VA-AKI的效果评价

Table 2. Evaluation of the effect of each model in predicting VA-AKI in elderly patients

预测模型	精确度	准确率	召回率	F1值
Logistic	0.62	0.87	0.50	0.56
随机森林	0.89	0.88	0.98	0.93
XGBoost	0.60	0.90	0.75	0.67
SVM	0.90	0.85	0.92	0.91

（图 5-A），SVM 模型的 AUC 值为 0.90（图 5-D），随机森林模型的 AUC 值最高（0.91，图 5-C）。虽然 XGBoost 模型的准确率最高，但是其 ROC 曲线、精确度等均不如随机森林模型，最终将随机森林模型确认为最优模型。在随机森林模型中，树的深度是一个重要的超参数，通常一个特征的深度越小，说明这个特征越重要。模型中的预测重要性排名依次为用药后 SCr 水平、CRP 水平、白蛋白水平、呼吸衰竭、心功能不全、血药谷浓度时间、给药剂量，见图 6。不同变量交互作用的重要性和出现频率见图 7，CRP 水平和用药后 SCr 水平的交互作用对模型的影响最大。选取交互作用影响较大的变量 CRP 水平和用药后 SCr 水平进行进一步分析对模型预测的影响，结果表明，当用药后 SCr 水平、CRP 水平越高时，发生 VA-AKI 的概率越大，见图 8。

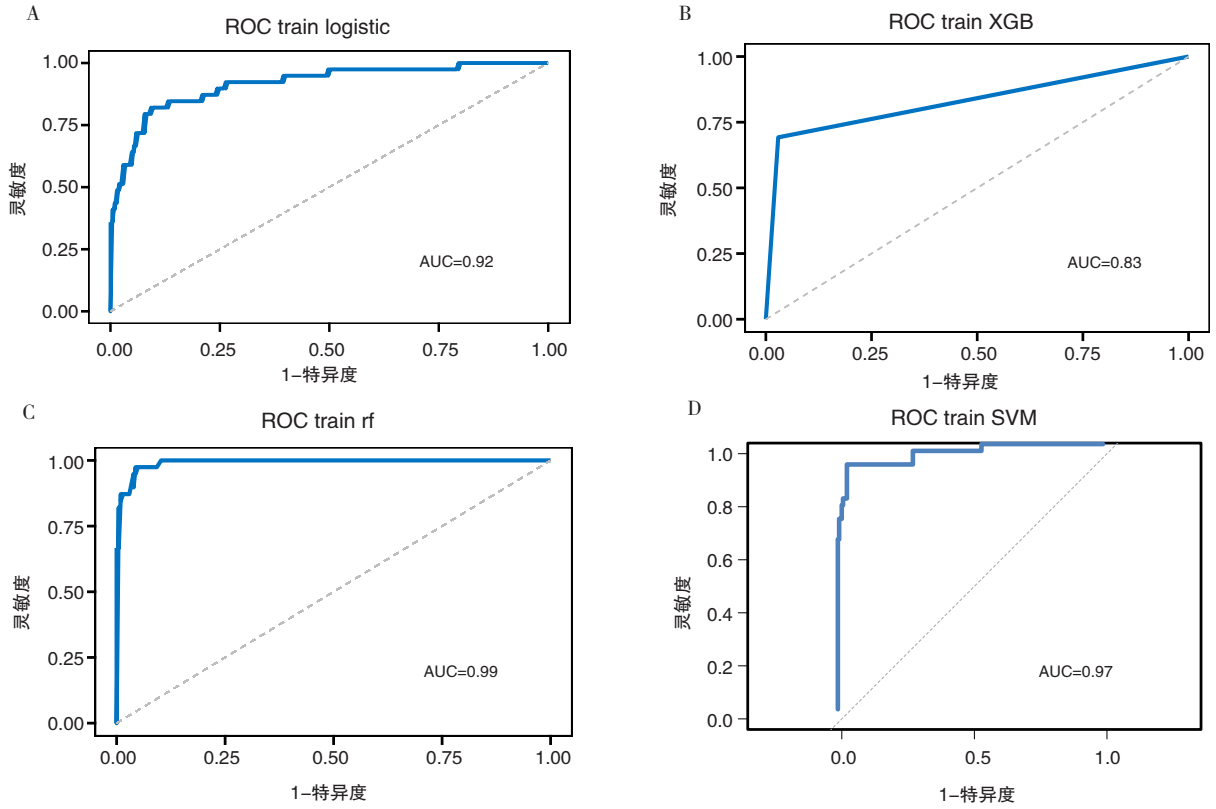

图4 各模型预测老年患者VA-AKI的ROC曲线（训练集）

Figure 4. Subject ROC curve of each model predicting VA-AKI in elderly patients (train set)

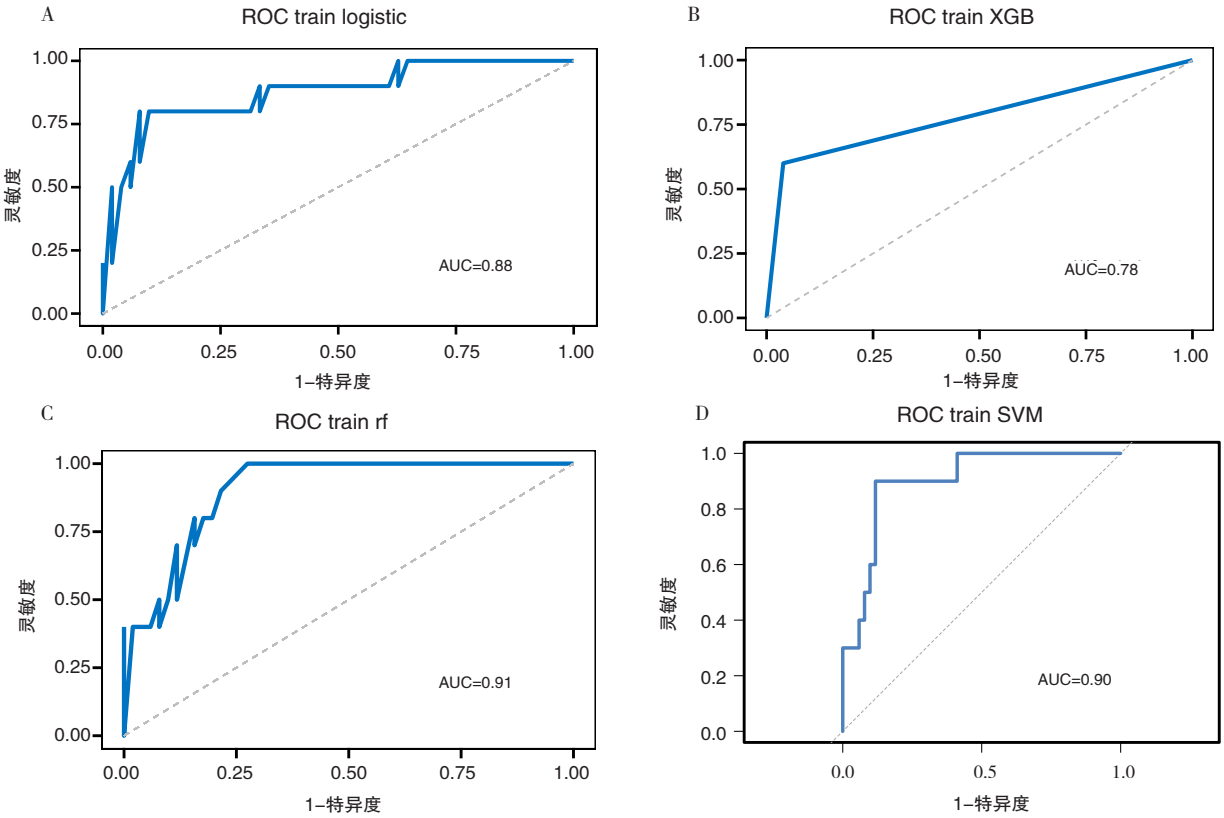

图5 各模型预测老年患者VA-AKI的ROC曲线（测试集）

Figure 5. Subject ROC curve of each model predicting VA-AKI in elderly patients (test set)

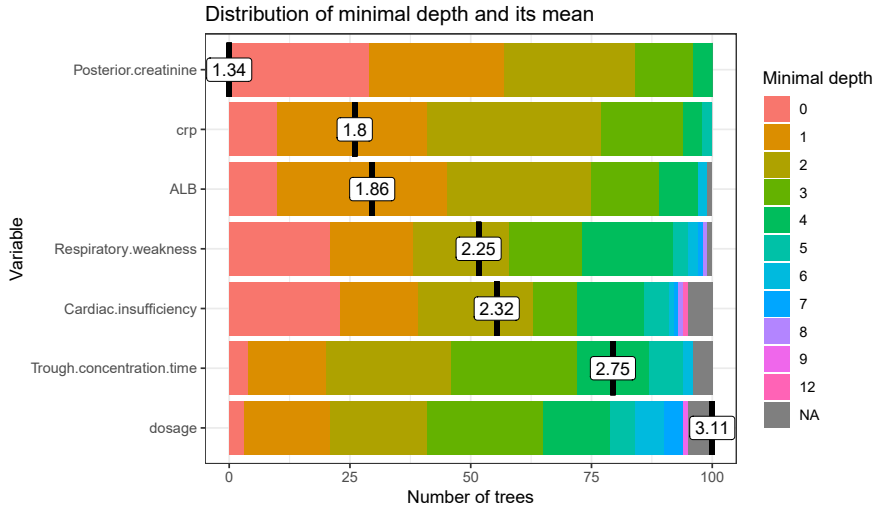

图6 随机森林模型特征相对重要性示意图

Figure 6. Schematic diagram of relative importance of features in the random forest model

注：posterior creatinine. 用药后肌酐；respiratory weakness. 呼吸衰竭；trough concentration time. 血药谷浓度时间；cardiac insufficiency. 心功能不全；Alb. 白蛋白（albumin）；dosage. 剂量。

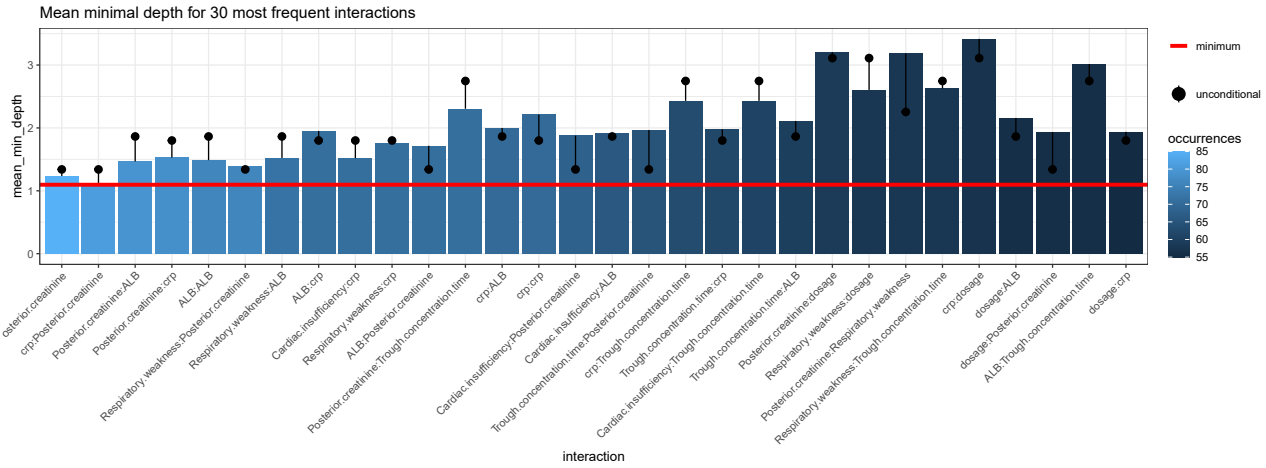

图7 随机森林模型各特征交互作用图

Figure 7. Interactions graph of each feature in the random forest model

注：posterior creatinine. 用药后肌酐；respiratory weakness. 呼吸衰竭；trough concentration time. 血药谷浓度时间；cardiac insufficiency. 心功能不全；Alb. 白蛋白（albumin）；dosage. 剂量。

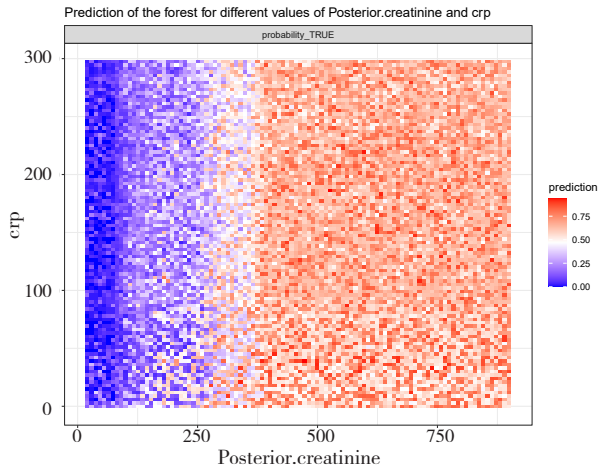

图8 交互作用对预测结果影响热力图

Figure 8. Heatmap of the influence of interaction on prediction results

3 讨论

本研究结果显示，应用万古霉素的 305 例老年患者中，出现 VA-AKI 49 例，发生率为 16.07%。为避免各因素之间共线性问题，变量筛选采用 LASSO 回归分析并重复 10 000 次，最终选取在多次迭代中出现频率 5 000 次以上的特征用于模型训练，即用药后 SCr 水平、CRP 水平、白蛋白水平、呼吸衰竭、心功能不全、血药谷浓度时间、给药剂量 7 个变量作为机器学习模型的输入特征，确保纳入模型变量的简洁性和准确性。

在模型性能评估中，确定随机森林模型为最优模型。模型中的预测重要性排名依次为用药后 SCr 水平、CRP 水平、白蛋白水平、呼吸衰竭、

心功能不全、血药谷浓度时间、给药剂量。CRP和用药后SCr的交互作用对模型的影响最大。当用药后SCr水平、CRP水平越高时，发生VA-AKI的概率越大。

研究[14]显示，患者的体重、肾功能情况和联合用药等因素会影响万古霉素在体内的药动学参数，其中最重要的是患者的肾功能情况。临床主要通过SCr、血尿素氮、尿蛋白等指标观察并评估肾功能，本研究中AKI组用药后SCr水平显著高于非AKI组，用药后SCr水平是VA-AKI的独立危险因素。徐丽等[15]的研究表明，在大多数AKI患者发病过程和疾病发展中均伴有炎症反应的加重现象。而CRP作用机制主要通过促进受损肾组织纤维化、加重炎症程度及破坏受损肾小管上皮细胞增殖[16]。Pegues等[17]的研究表明，CRP水平较高会促进肾缺血再灌注损伤引起的AKI。因此，接受万古霉素治疗的患者应密切监测SCr及CRP水平变化。

Pan等[18]的研究显示，发生VA-AKI的患者血清白蛋白谷值显著低于未发生VA-AKI的患者，该研究首次证明较低的血清白蛋白谷值与VA-AKI存在显著相关性。然而，本研究结果显示，VA-AKI组和非VA-AKI组患者的白蛋白水平无显著差异，但VA-AKI组患者的白蛋白水平均值略高于非VA-AKI组，推测这一差异可能与本研究纳入的VA-AKI患者样本量较少有关，后续将进一步收集更多患者的病历资料，以完善该研究。此外，本研究结果显示，合并呼吸衰竭的患者发生VA-AKI的风险较高，与Liu等[19]的研究结论一致。同时，合并心功能不全也是老年患者发生VA-AKI的危险因素之一。国内一项前瞻性研究[20]发现，219例入住ICU的急性心功能不全患者中，并发AKI的发生率高达37.0%。血药谷浓度时间取决于药物的代谢速度与排泄速度，肾功能受损的患者药物达到稳定血药浓度的时间会延长。与肾功能正常的患者相比，建议对肾功能受损的患者推迟初始TDM的时间[1]。另外，随着万古霉素给药剂量的增加，患者的血清万古霉素谷浓度水平升高；血清万古霉素浓度越高，患者发生VA-AKI的可能性也会逐渐增加[21]。

本研究仍存在一定的局限性：①研究设计为回顾性病例对照研究，无法全面收集可能影响患者VA-AKI的所有因素，例如缺失了体重这一重要指标，导致无法计算肌肝清除率，可能影响本研究结果的准确性；②纳入的样本量相对较少，且未开展外部验证，因此未来有必要收集更多的样本量，并开展多中心研究对现有结论予以验证。

综上所述，用药后SCr水平、呼吸衰竭、血药谷浓度时间、心功能不全、白蛋白水平、CRP水平、给药剂量是影响患者VA-AKI的危险因素。随机森林模型预测老年患者VA-AKI发生风险的效能最优，可为老年患者万古霉素合理用药提供参考。为降低VA-AKI的发生风险，临床在使用万古霉素前，应充分评估患者是否存在诱发VA-AKI的相关危险因素；尤其针对老年患者，临床医师需加强与临床药师的协作，积极开展TDM，通过动态调整用药方案，降低VA-AKI的发生风险，保障患者用药安全。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of america, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa036.

2 Mangin O, Urien S, Mainardi JL, et al. Vancomycin pharmacokinetic and pharmacodynamic models for critically ill patients with post-sternotomy mediastinitis[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(9): 849-861. DOI: 10.1007/s40262-014-0164-z.

3 Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, et al. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report[J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1958, 33(7):172-181. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13542649/.

4 何笑荣，金鹏飞，赵紫楠，等. 万古霉素诱发的肾毒性及其危险因素研究进展[J]. 临床药物治疗杂志，2017, 15(11): 5-8, 19. [He XR, Jin PF, Zhao ZN, et al. Advances in study of vancomycin-induced nephrotoxicity and its risk factors[J]. Clinical Medication Journal, 2017, 15(11): 5-8, 19.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.002.

5 潘坤明，马凌云，向倩，等. 老年人群万古霉素相关急性肾损伤现状调查及其风险因素[J]. 中国新药杂志，2017, 26(15): 1848-1856. [Pan KM, Ma LY, Xiang Q, et al. Current situation survey and risk factors of vancomycin-associated acute kidney

injury in older patients[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2017, 26(15): 1848-1856.] https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChVQZXJpb2RpY2FsQ0hJMjAyNTA2MjISD3pneHl6ejIwMTcxNTAyMhoId3RtcDVnam4%3D.

6 Topol EJ. High-performance medicine:the convergence of human and artificial intelligence[J]. Nat Med, 2019, 25(1): 44-56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7.

7 Rank N, Pfahringer B, Kempfert J, et al. Deep-learning-based real-time prediction of acute kidney injury outperforms human predictive performance[J]. NPJ Digit Med, 2020, 3: 139. DOI: 10.1038/s41746-020-00346-8.

8 Tseng PY, Chen YT, Wang CH, et al. Prediction of the development of acute kidney injury following cardiac surgery by machine learning[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 478. DOI: 10.1186/s13054-020-03179-9.

9 Verwijmeren L, Bosma M, Vernooij LM, et al. Associations between preoperative biomarkers and cardiac surgery-associated acute kidney injury in elderly patients: a cohort study[J]. Anesth Analg, 2021,133(3): 570-577. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005650.

10 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. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.020.

11 王海萍, 孙晶, 王荣. 肾脏衰老与老年肾脏疾病的研究进展[J]. 老年医学研究, 2021, 2(5): 51-55. [Wang HP, Sun J, Wang R. Research progress of renal aging and senile renal disease[J]. Geriatrics Research, 2021, 2(5): 51-55.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-9058.2021.05.010.

12 樊丽娟, 张智琪, 程晓军, 等. 机器学习辅助处方合理性预测模型在围手术期合理用药管理中的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(11): 1219-1228. [Fan LJ, Zhang ZQ, Cheng XJ, et al. Application of a machine learning-assisted prescription rationality prediction model in perioperative rational drug use management[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(11): 1219-1228.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409026.

13 郝云涛, 丁玲玲, 万艳波, 等. 急性 STEMI 患者 pPCI 术后 6 个月内 MACE 的影响因素分析及风险预测 Nomogram 模型构建[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2): 108-118. [Hao YT, Ding LL, Wan YB, et al. Analysis of the influencing factors of MACE within 6 months after pPCI in acute STEMI patients and construction of risk prediction nomogram model[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(2): 108-118.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202310106.

14 陈冰, 杨婉花. 群体药代动力学在万古霉素治疗药物监测的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 713-717. [Chen B,Yang WH. Application of population pharmacokinetics in the therapeutic drug monitoring of vancomycin[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2011, 27(9): 713-717.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2011.09.018.

15 徐丽, 孙鹏. 脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(6): 503-505, 519. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20230615.

16 Mohamed W, Asimakopoulos G. Preoperative C-reactive protein as a predictor of postoperative acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. Perfusion, 2021, 36(4): 330-337. DOI: 10.1177/0267659120947684.

17 Pegues MA, McCrory MA, Zarjou A, et al. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(11): F1358-F1365. DOI: 10.1152/ajprenal.00476.2012.

18 Pan KM, 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. DOI: 10.1111/bcp.13594.

19 Liu Y, Yin Y, Liu XZ, et al. Retrospective analysis of vancomycin nephrotoxicity in elderly Chinese patients[J]. Pharmacology, 2015, 95(5-6): 279-284. DOI: 10.1159/000381783.

20 梁子安, 禤晓燕, 马春成, 等. 脑钠肽在鉴别肾性与肾前性急性肾损伤的应用价值探讨[J]. 中外医学研究, 2015, 13(12): 8-10. [Liang ZA, Xuan XY, Ma CC, et al. The value of brain natriuretic peptide on differential diagnosis between prerenal acute renal injury and renal acute kidney Injury[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2015, 13(12): 8-10.] DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.12.004.

21 谢伟蓉, 汤敏婷, 朱文洪, 等. ICU 重症患者万古霉素相关急性肾损伤危险因素分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(8): 1062-1065. [Xie WR, Tang MT, Zhu WQ, et al. Risk factors of vancomycin-related acute kidney injury in critically ill patients in ICU[J]. China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine, 2022, 17(8): 1062-1065.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.08.021.

收稿日期：2024 年 12 月 30 日 修回日期：2025 年 09 月 04 日
本文编辑：杨 燕 冼静怡