·论著·一次研究·

万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯用药患者急性肾损伤风险列线图模型的构建与验证

储晓晓，邵　欢，李　蓉，王晓丹，郭少波

无锡市第二人民医院药学部（江苏无锡 214000）

【摘要】**目的** 探讨万古霉素（VAN）联合哌拉西林他唑巴坦（PTZ）或碳青霉烯类抗菌药物（CBP）引起急性肾功能损伤（AKI）发生的独立危险因素，构建与验证其发生危险因素的列线图预测模型。**方法** 回顾性收集 2020—2024 年无锡市第二人民医院所有使用 VAN 联合哌拉西林他唑巴坦（VAN-PTZ）或 VAN 联合碳青霉烯（VAN-CBP）并进行血药浓度监测的患者临床资料，同时根据患者是否发生 AKI 进行分组。按照 7∶3 的比例随机分配训练集和内部验证集。通过 LASSO 回归初筛变量后，使用 Logistic 回归模型分析影响 AKI 发生的危险因素，并构建 AKI 风险的列线图模型，分别采用受试者工作特征（ROC）曲线和 Hosmer-Lemeshow 校准曲线评价预测模型的区分度和校准度，同时结合 Shapley 加法解释（SHAP）对相关因素进行分析，评估各变量的贡献价值。**结果** 共纳入 467 例患者，共 95 例（20.34%）发生 AKI，其中 VAN-PTZ 共 128 例，22 例发生 AKI；VAN-CBP 共 339 例，共 73 例发生 AKI。Logistic 回归分析和 LASSO 回归分析结果显示，性别 [女性：OR=8.38，95%CI（3.84，18.28）]、用药前血肌酐值 [OR=1.05，95%CI（1.02，1.07）]、联用肾毒性药物数量 [联用 2 种：OR=7.84，95%CI（3.84，16.02）]、联用利尿剂 [OR=0.41，95%CI（0.22，0.76）] 和 VAN 血药谷浓度 [OR=1.07，95%CI（1.05，1.10）] 为 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 引发 AKI 的独立影响因素。以此为基础构建列线图模型，模型在训练集、验证集的曲线下面积（AUC）分别为 0.889 [95%CI（0.830，0.947）]、0.848 [95%CI（0.741，0.955）]，提示区分度良好。Hosmer-Lemeshow 拟合度检验显示其校准度良好（训练集：P=0.657；验证集：P=0.789）。SHAP 分析将 VAN 血药谷浓度确定为最关键的预测因子。**结论** 性别、用药前血肌酐值、联用肾毒性药物数量、联用利尿剂和 VAN 血药谷浓度是 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 引发 AKI 的独立影响因素，以此为依据构建列线图模型可有效预测 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 用药患者 AKI 风险。

【关键词】万古霉素；急性肾损伤；列线图；预测模型；SHAP 分析；联合用药

【中图分类号】R692　　【文献标识码】A

Construction and verification of a nomogram model for the risk of acute kidney injury in patients treated with vancomycin combined with piperacillin/tazobactam or carbapenems

CHU Xiaoxiao, SHAO Huan, LI Rong, WANG Xiaodan, GUO Shaobo

Department of Pharmacy, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: GUO Shaobo, Email: 535378195@qq.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202505083

基金项目：江苏省药学会-天晴医院药学基金（编号：Q202137）

通信作者：郭少波，主管药师，Email：535378195@qq.com

【Abstract】Objective To explore the independent risk factors for the occurrence of acute kidney injury (AKI) caused by vancomycin (VAN) combined with piperacillin/tazobactam (PTZ) or carbapenem (CBP), and to construct and verify a nomogram prediction model for the risk factors. Methods The clinical data of all patients who received VAN combined with piperacillin tazobactam (VAN-PTZ) or carbapenem (VAN-CBP) in Wuxi Second People's Hospital from 2020 to 2024 and underwent blood drug concentration monitoring were retrospectively collected. The patients were divided into two groups according to whether they developed AKI. Randomly allocate the training set and the internal validation set in a 7:3 ratio. After the initial screening of variables through LASSO regression, the Logistic regression model was used to analyze the risk factors AKI, and a nomogram model of AKI risk was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the Hosmer-Lemeshow calibration curve were respectively used to evaluate the discrimination and calibration of the predictive model. At the same time, combined with SHAP analysis, the relevant factors were analyzed to evaluate the contribution value of each variable. Results A total of 467 patients were included, among whom 95 cases (20.34%) developed AKI. Among them, 128 cases used VAN-PTZ, and 22 cases developed AKI. A total of 339 cases used VAN-CBP, and 73 cases developed AKI. The results of Logistic regression analysis and LASSO regression analysis showed that gender [female: OR=8.38, 95%CI (3.84, 18.28)], baseline creatinine value [OR=1.05, 95%CI (1.02, 1.07)], and the number of combined nephrotoxic drugs [combined use of two nephrotoxic drugs: OR=7.84, 95%CI (3.84, 16.02)], combined use of diuretics [OR=0.41, 95%CI (0.22, 0.76)] and trough plasma concentration of VAN [OR=1.07, 95%CI (1.05, 1.10)] were independent influencing factors for AKI induced by VAN-PTZ or VAN-CBP. Based on this, a nomogram model was constructed, the area under the curve (AUC) of the model in the training set and validation set was AUC=0.889[95%CI (0.83, 0.947)] and 0.848[95%CI (0.741, 0.955)], respectively, indicating good discrimination. The Hosmer-Lemeshow fit test showed good calibration (training set: P=0.657; validation set: P=0.789). SHAP analysis identified VAN blood drug concentration as the most critical predictor. Conclusion Gender, baseline creatinine value, numbers of combined nephrotoxic drugs, combined loop diuretics and trough plasma concentration of VAN are independent influencing factors for AKI induced by VAN-PTZ or VAN-CBP. The nomogram constructed based on these factors can effectively predict the risk of AKI in patients treated with VAN-PTZ and VAN-CBP.

【Keywords】Vancomycin; Acute kidney injury; Nomogram; Prediction model; SHAP analysis; Drug combination

万古霉素（vancomycin，VAN）作为糖肽类抗菌药物，主要用于治疗革兰阳性菌引发的感染性疾病，尤其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*，MRSA）具有较好疗效。急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）是临床应用 VAN 时可能出现的主要严重不良反应之一，相关报道[1-2]显示其发生率为 16.1%~72.0%。在临床实践中，重症或复杂感染患者常合并多种致病菌感染，单用 VAN 往往难以达到理想治疗效果，需联合其他抗菌药物协同治疗，其中 VAN 联合哌拉西林他唑巴坦（piperacillin-tazobactam，PTZ）或碳青霉烯类抗菌药物（carbapenem，CBP）是临床常见方案。研究[3-5]表明，VAN 联合 PTZ（以下简称“VAN-PTZ”）、VAN 联合 CBP（以下简称“VAN-CBP”）会进一步增加 AKI 的发生风险。

风险预测模型通过收集和分析历史临床数据及相关变量，借助数学、统计学、机器学习等技术手段，构建可对潜在风险进行量化评估与预测的模型，其目的是帮助临床医生提前识别高风险患者，采取针对性干预措施，以降低风险事件发生率或减轻不良影响[6]。目前已有针对 VAN 相关 AKI 预测模型的研究，但针对 VAN-PTZ、VAN-CBP 用药患者的 AKI 风险预测模型构建研究尚未见报道。鉴于临床 VAN 联合用药较为普遍，构建适用于联合用药人群的 VAN 相关 AKI 预测模型，对早期识别 AKI 高风险患者具有重要意义。本研究基于医院临床数据，通过 LASSO 回归初筛

变量后，使用 Logistic 回归模型分析 AKI 发生的影响因素，并构建 AKI 风险列线图模型，旨在为 VAN 联合用药的安全性监测及 AKI 预防工作提供有价值的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 1 月—2024 年 12 月在无锡市第二人民医院接受 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 治疗并进行 VAN 血药浓度监测的住院患者临床资料。纳入标准：①年龄≥ 18 岁；② VAN 疗程≥ 3 d，且与 PTZ 或 CBP（包括亚胺培南西司他丁、美罗培南和比阿培南）联用≥ 48 h，至少进行 1 次 VAN 稳态血药谷浓度测定。排除标准：①明确慢性肾功能不全病史（3 期及以上）者；②肾移植者；③血液透析者；④肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）< 30 mL · min^{-1} 者；⑤在使用 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 前任何时间发生过 AKI 者。本研究经无锡市第二人民医院医学伦理委员会批准（批准号：2023-Y196），并豁免患者知情同意。

1.2 资料收集

通过医院管理信息系统收集患者资料，参考既往研究[5, 7-8]并结合医院实际情况，最终收集的变量包括年龄、性别、感染部位，合并基础疾病、VAN 用药时间、VAN 用药日剂量、VAN 血药谷浓度、实验室指标 [用药前血肌酐（baseline serum creatinine，BSCr）值，用药前肌酐清除率（baseline creatinine clearance rate，BCcr）]、联合用药情况 [非甾体抗炎药（non-steroid anti-inflammatory drug，NSAID）、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）、血管紧张素 II 受体阻滞剂（angiotensin II receptor blocker，ARB）、氨基糖苷类、CBP、PTZ、造影剂等]、Charlson 合并症指数（Charlson Comorbidity Index，CCI）[7]、入住重症监护室、发生休克、抗菌药物联合用药疗程和 VAN 剂量调整。

1.3 结局指标定义与分组

根据 2024 年改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO）更新发布的慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）评估和管理临床实践指南（2024 版指南）[9]，若符合血肌酐值（serum creatinine，SCr）水平较基线值升高 1.5 倍以上或在 48 h 内升高≥ 0.3 mg · dL^{-1}（26.5 μmol · L^{-1}）则诊断为 AKI。根据患者是否发生 AKI，分为发生 AKI 组与未发生 AKI 组。

1.4 统计学分析

利用 R 4.3.2 和 SPSS 25.0 软件进行统计分析。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；呈偏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 精确概率法。采用计算机简单随机抽样法将纳入的病例按照 7∶3 的比例分为训练集和内部验证集。以是否发生 AKI 为结局变量，纳入变量进行 LASSO 回归筛选对结局变量影响较大的自变量。基于 LASSO 回归筛选的自变量，进一步进行多因素 Logistic 回归分析探讨最具价值的自变量并构建列线图。最后模型的区分度和准确度进行验证，绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，计算模型 ROC 曲线下面积（area under the curve，AUC）来评估区分度，AUC 越接近 1，说明模型区分度也就是准确性越高；同时采用 Hosmer-Lemeshow 检验进行校准度检验，并绘制校正曲线进行拟合优度的性能评价，检验水准为 α=0.05，$P > 0.05$ 说明模型校准度良好。为增强模型的可解释性，采用 Shapley 加法解释（Shapley additive explanations，SHAP）分析，SHAP 值用于解释每个变量对模型的贡献程度，根据 SHAP 值的平均绝对值对变量重要性进行排序，变量重要性图能可视化地显示模型预测影响最显著的特征。

2 结果

2.1 患者基线情况

共纳入 467 例患者，其中 VAN-PTZ 用药患者 128 例（27.4%），VAN-CBP 用药患者 339 例（72.6%），共有 95 例（20.34%）患者出现 AKI，其中使用 VAN-PTZ 导致 AKI 22 例；使用 VAN-CBP 导致 AKI 73 例。发生 AKI 与未发生 AKI 的 2 组患者的性别、冠心病、脑梗死、心力衰竭、联合肾毒性药物数量、联合用药包括氨基糖苷类、NSAID 和利尿剂、BSCr、BCcr、VAN 血药谷浓度、VAN 使用时间、发生休克和感染部位等 14 个变量分布差异

均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。对训练集（n=326）和内部验证集（n=141）的临床特征进行比较，结果显示，除使用利尿剂和 VAN 血药浓度水平外，2 组患者的其余指标差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 2。

2.2 变量筛选

使用 LASSO 回归，选择 18 个具有临床意义的变量进行非零系数预测变量的筛选，见图 1。通过 10 折交叉验证选择最佳 λ 值，在保证拟合度的同时纳入最少变量，最终选取 lambda.1se 作

表1 AKI组与非AKI组患者基线人口统计学和临床特征[n（%），$\bar{x} \pm s$，M（P_{25}，P_{75}）]

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in AKI and non-AKI groups [n (%), $\bar{x} \pm s$, M (P_{25}, P_{75})]

变量	未发生AKI组（n=372）	发生AKI组（n=95）	χ^2/t	P
性别			52.452	<0.001
男	197（52.96）	11（11.58）		
女	175（47.04）	84（88.42）		
年龄（岁）	64.68 ± 13.50	66.00 ± 19.49	0.596	0.441
住院时间（d）	29.37 ± 16.79	26.84 ± 12.42	1.886	0.170
合并基础疾病				
糖尿病	111（29.84）	23（24.21）	1.172	0.279
高血压	185（49.73）	38（40.00）	2.872	0.090
冠心病	318（85.48）	71（74.74）	6.282	0.012
脑梗死	69（18.55）	35（36.84）	14.630	<0.001
心力衰竭	32（8.60）	0（0.00）	8.773	0.003
肿瘤	22（5.91）	10（10.53）	2.522	0.112
慢性阻塞性肺疾病	8（2.15）	0（0.00）	0.001	0.369
入住重症监护病房	117（31.45）	38（40.00）	2.494	0.114
联用抗菌药物			1.083	0.298
VAN-CBP	266（71.51）	73（76.84）		
VAN-PTZ	106（28.49）	22（23.16）		
联合肾毒性药物数量（种）			52.731	<0.001
0	199（53.49）	44（46.32）		
1	158（42.47）	25（26.32）		
2	15（4.00）	26（27.37）		
联合肾毒性药物种类				
ACEI/ARB	95（25.54）	26（27.37）	0.132	0.716
升压药	54（14.52）	13（13.68）	0.043	0.836
氨基糖苷类	73（19.62）	35（36.84）	12.62	<0.001
NSAID	60（16.13）	5（5.26）	7.457	0.006
利尿剂	173（46.51）	25（26.32）	12.631	<0.001
BSCr（$\mu mol \cdot L^{-1}$）	71.26 ± 14.56	78.57 ± 14.43	19.168	<0.001
BCcr（$mL \cdot min^{-1}$）	72.98 ± 27.02	74.11 ± 27.64	0.132	0.717
VAN血药谷浓度（$mg \cdot L^{-1}$）	16.80 ± 8.76	26.58 ± 16.00	64.063	<0.001
VAN使用时间（d）	14.00 ± 5.44	11.20 ± 4.91	20.832	<0.001
休克	29（7.80）	0（0.00）	7.896	0.005
Charlson合并症指数	1.00（0.00，2.00）	2.00（0.00，3.00）	3.153	0.076
VAN日剂量（g）	1.95 ± 0.55	2.10 ± 0.64	3.253	0.072
感染部位			0.001	<0.001
血流感染	57（15.32）	0（0.00）		
肺部感染	154（41.39）	25（26.32）		
腹腔感染	19（5.11）	0（0.00）		
骨组织感染	6（1.61）	0（0.00）		
颅内感染	65（17.47）	26（27.37）		
尿路感染	40（10.75）	23（24.21）		
皮肤软组织感染	31（8.33）	21（22.11）		

表2 训练集和内部验证集患者临床特征比较[n（%），$\bar{x} \pm s$，M（P_{25}，P_{75}）]

Table 2. Comparison of clinical characteristics between training and test sets [n (%), $\bar{x} \pm s$, M (P_{25}, P_{75})]

变量	训练集（n=326）	内部验证集（n=141）	$\chi^2/t/Z$	P
年龄（岁）	65.47 ± 14.72	63.73 ± 15.28	−1.161	0.246
住院时间（d）	28.22 ± 15.11	30.31 ± 17.91	1.301	0.194
Charlson合并症指数	1.0（0.0，2.0）	1.0（0.0，2.0）	−0.239	0.811
BScr（μmol・L^{-1}）	72.98 ± 14.62	72.20 ± 15.30	−0.518	0.605
BCcr（ml・min^{-1}）	72.47 ± 26.62	74.89 ± 28.28	0.886	0.376
VAN血药谷浓度（mg・L^{-1}）	19.46 ± 11.72	17.22 ± 10.22	−1.974	0.049
VAN使用时间（d）	13.15 ± 5.12	14.08 ± 6.14	1.704	0.089
性别			0.112	0.292
男	140（42.95）	68（48.23）		
女	186（57.08）	73（51.77）		
合并基础疾病				
糖尿病	93（28.53）	41（29.08）	0.015	0.904
高血压	165（50.61）	79（56.03）	1.157	0.282
冠心病	54（16.56）	24（17.02）	0.015	0.903
脑梗死	67（20.55）	37（26.24）	1.840	0.175
心力衰竭	23（7.06）	9（6.38）	0.070	0.792
肿瘤	25（7.67）	7（4.97）	1.128	0.288
慢性阻塞性肺疾病	7（2.15）	1（0.71）	0.506	0.477
入住重症监护病房	105（32.21）	50（35.46）	0.470	0.493
联合肾毒性药物数量（种）			5.563	0.062
0	181（55.52）	62（43.97）		
1	117（35.89）	66（46.81）		
2	28（8.59）	13（9.22）		
联合肾毒性药物种类				
ACEI/ARB	88（26.99）	33（23.40）	0.661	0.416
升压药	50（15.34）	17（12.06）	0.862	0.353
氨基糖苷类	78（23.93）	30（21.28）	0.389	0.533
NSAID	50（15.34）	15（10.64）	1.814	0.178
利尿剂	127（38.96）	71（50.36）	5.236	0.022
休克	23（7.06）	6（4.26）	1.325	0.250
AKI	68（20.86）	27（19.15）	0.178	0.673
VAN日剂量（g）	1.95 ± 0.56	2.05 ± 0.58	1.722	0.086
感染部位			6.501	0.369
血流感染	39（11.96）	18（12.77）		
肺部感染	119（36.50）	60（42.55）		
腹腔感染	13（3.99）	6（4.26）		
骨组织感染	6（1.84）	0（0.00）		
颅内感染	61（18.71）	30（21.28）		
尿路感染	49（15.03）	14（9.93）		
皮肤软组织感染	39（11.96）	13（9.22）		
VAN日剂量调整（g）			5.31	0.150
1.0	34（10.43）	14（9.93）		
1.5	68（20.86）	18（12.77）		
2.0	172（52.76）	79（56.03）		
3.0	52（15.95）	30（21.28）		
抗菌药物联合用药时间（d）	11.40 ± 4.57	11.70 ± 4.31	0.65	0.520

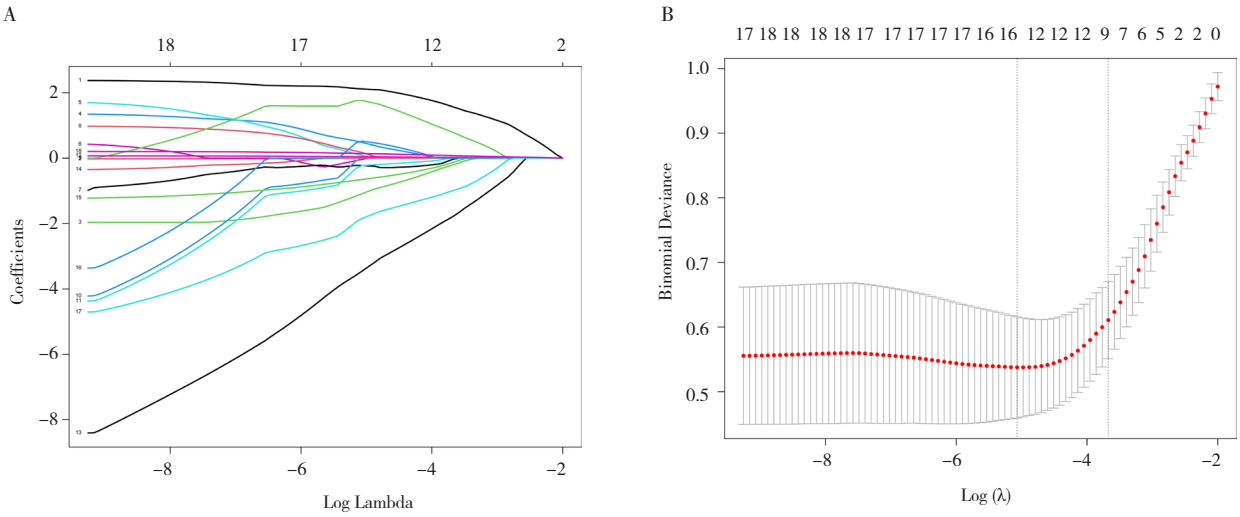

图1 基于LASSO回归筛选预测变量

Figure 1. Screen of predictor variables by LASSO regression

注：A. LASSO回归的系数路径；B. LASSO回归交叉验证结果。

为最佳λ值（λ=0.025），筛选出9个变量为预测变量，包括性别、BSCr、发生感染性休克、VAN血药谷浓度、VAN日剂量、联用肾毒性药物数量、联用利尿剂、合并糖尿病和合并慢性阻塞性肺疾病。

2.3 构建预测模型

以是否发生AKI为因变量，以LASSO回归筛选的9个变量为自变量构建Logistic回归预测模型，结果显示性别、VAN血药谷浓度、BSCr、联用利尿剂和联用肾毒性药物数量是发生AKI的独立影响因素（$P < 0.05$），见表3。

2.4 列线图绘制

根据LASSO-Logistic回归分析结果，纳入性别，VAN血药谷浓度、BSCr、联用利尿剂和联用肾毒性药物数量5个影响因素，构建VAN致AKI风险预测列线图模型，见图2。

2.5 模型验证

首先对VAN相关AKI风险的预测模型进行区分度评估，主要通过ROC曲线来进行，结果显示训练集AUC为0.889[95%CI（0.830，0.947）]，见图3-A；内部验证集AUC为0.848[95%CI（0.741，0.955）]，见图3-B。对训练集和内部验证集进行Hosmer-Lemeshow拟合度检验，结果显示两者构建的模型校准度良好（P=0.657和P=0.789），校准曲线图见图4。结果表明预测模型的预测值与真实值之间具有良好的一致性。

2.6 SHAP分析对模型的解读

模型的SHAP总结图显示了变量对预测模型的影响，见图5。筛选的变量按平均SHAP绝对值从最高到最低排序，依次为：VAN血药谷浓度、

表3 VAN-CBP或VAN-PTZ致AKI风险的多因素分析

Table 3. Multifactor analysis of AKI risk induced by VAN-CBP or VAN-PTZ

变量	β	S.E.	Wald χ^2	OR（95%CI）	P
VAN血药谷浓度	0.114	0.021	29.469	1.070（1.050，1.100）	<0.001
BSCr	0.093	0.018	26.776	1.050（1.020，1.070）	<0.001
联用肾毒性药物数量（种）					
0				1.000	
1	-0.330	0.270	1.230	0.720（0.420，1.220）	0.219
2	2.060	0.360	5.650	7.840（3.840，16.020）	<0.001
联用利尿剂					
否				1.000	
是	-1.959	1.852	1.119	0.410（0.220，0.760）	0.004
性别					
男				1.000	
女	1.908	0.451	17.898	8.380（3.840，18.280）	<0.001

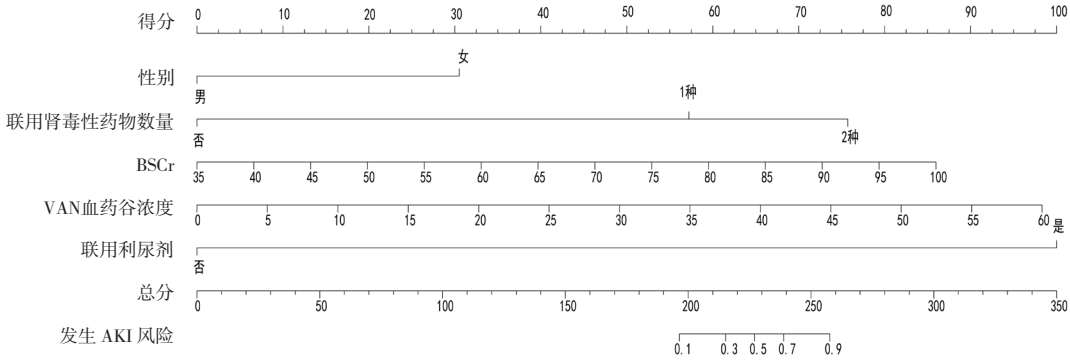

图2 VAN-CBP或VAN-PTZ相关AKI风险预测列线图

Figure 2. A nomogram to predict the risk of AKI associated with VAN-CBP or VAN-PTZ

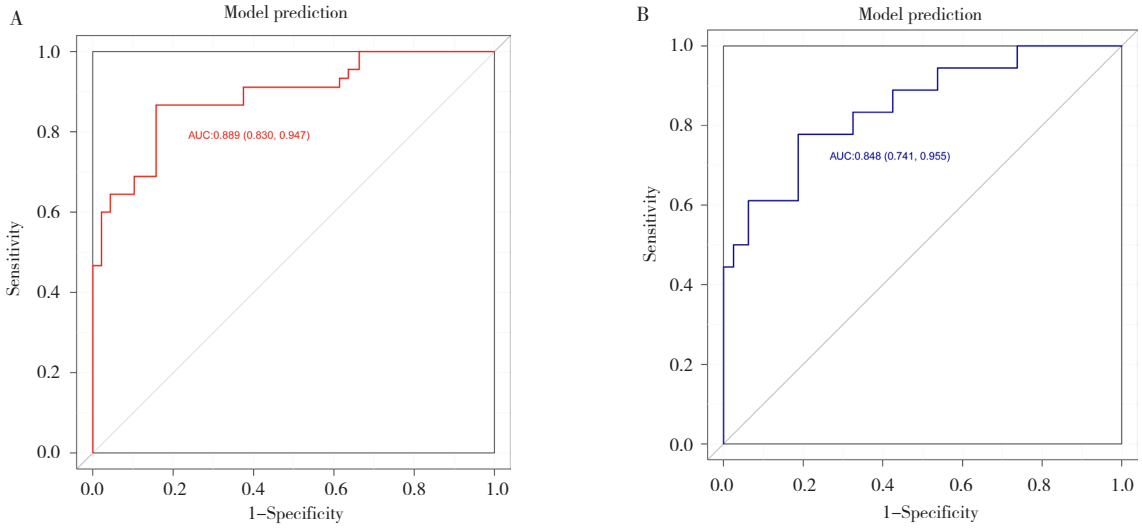

图3 预测模型预测VAN-CBP 或 VAN-PTZ相关AKI风险的ROC曲线

Figure 3. ROC curve of the predictive model for AKI risk associated with VAN-CBP or VAN-PTZ

注：A.训练集；B.内部验证集。

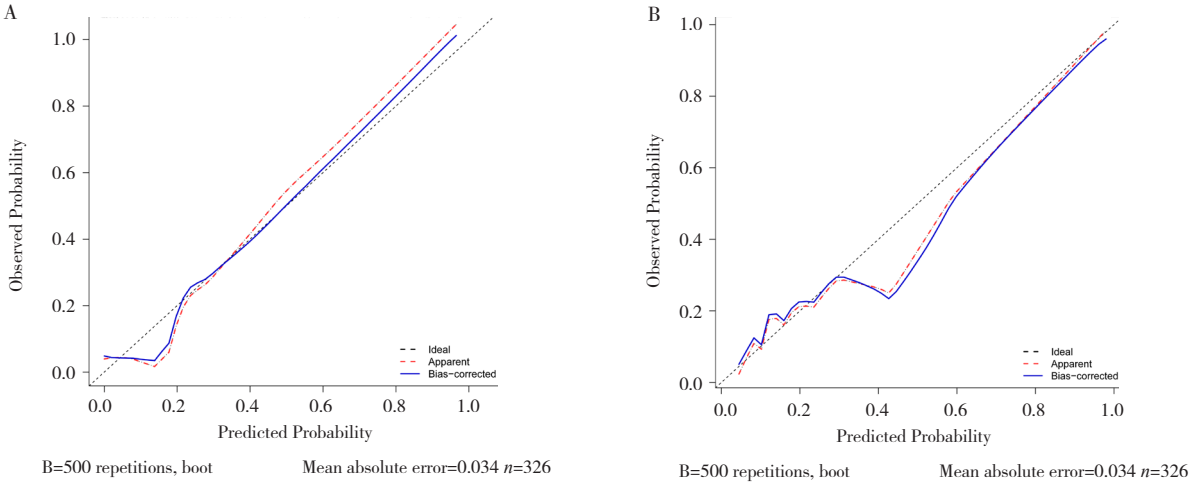

图4 预测模型预测VAN-CBP 或 VAN-PTZ相关AKI风险的校正曲线

Figure 4. Calibration curve of the predictive model for AKI risk associated with VAN-CBP or VAN-PTZ

注：A.训练集；B.内部验证集。

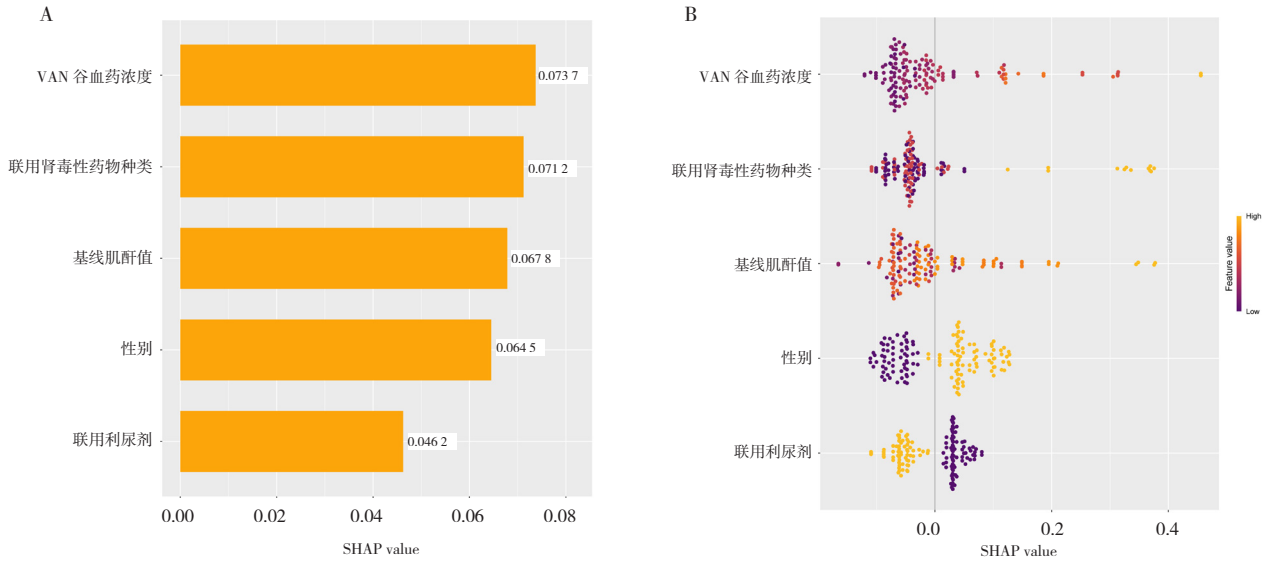

图5 平均SHAP值展示各变量对VAN-CBP 或 VAN-PTZ相关AKI预测结果的贡献

Figure 5. Mean |SHAP| value illustrating the contribution of each variable to the prediction of AKI risk associated with VAN-CBP or VAN-PT

注：A. 条形图；B. 蜂群图。

联用肾毒性药物数量、BSCr、性别、联用利尿剂。根据预测模型，变量的 SHAP 值越大，发生 AKI 风险越高。根据平均 SHAP 绝对值大小，VAN 血药谷浓度以 0.073 7 居首，提示血药谷浓度监测是 AKI 最重要的干预因素。从 SHAP 值分布蜂群图分析，高 VAN 血药浓度、联用肾毒性药物数量及 BSCr 越高，点群明显右偏为正 SHAP，直观验证上述变量升高会显著增加 AKI 发生的概率。

3 讨论

本研究结果显示，在 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 用药患者中 AKI 的发生率为 20.34%，略低于 Aslan 等 [10] 的研究结果。通过 LASSO 回归和 Logistic 回归综合分析本研究得出的列线图整合了 5 个预测因素：性别、VAN 血药谷浓度、联用肾毒性药物数量、联用利尿剂和 BSCr 值。经过验证的列线图是临床医生监测 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 用药患者和评估不同危险因素对 AKI 发生风险的重要工具。

本研究显示，性别为 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 治疗后引发 AKI 的重要预测因素，虽然现在国内外多数研究表明男性 VAN 相关 AKI 发生率高于女性，但还是有研究能为本研究提供一些参考。Wei 等 [11] 在动物模型中证实雌性动物对于肾毒性药物诱导的 AKI 更敏感，但对于缺血-再灌注引起的 AKI 却有更强的抵抗力。同时有 2 项针对激素水平的研究 [12-13] 显示，较高的雌二醇水平和孕酮水平会增加 AKI 发生的概率，其机制可能为雌激素对一氧化二氮代谢途径的影响导致。上述研究与当前多数研究的结果（即女性的 AKI 发生率较低）相矛盾，但 AKI 的发生机制很复杂，所以需要进一步探究性激素对 AKI 的影响。国外一项基于达到最优药代动力学与药效动力学模型的精准 VAN 给药方案研究 [14] 表明，女性的治疗方案较男性需减量 20% 以避免肾毒性发生。该研究还发现 VAN 全身清除率随着 SCr 和血尿素氮水平增加而降低，且在女性中进一步降低。这种药物血药浓度分布与代谢在性别上的差异可能是导致女性 AKI 发生率高的原因之一。性别作为 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 引发 AKI 的危险因素，是多因素交互作用的结果，涉及药物代谢、肾脏敏感性及免疫调节等方面，总体而言临床中女性患者使用该治疗方案时，可能需重点关注。

VAN 血药谷浓度是 VAN-PTZ 或 VAN-CBP 引发 AKI 的重要指标之一，且已由 SHAP 分析结果证实。在临床应用中，负荷剂量是必须考虑的问题。有研究 [15] 建议将 VAN 的最低浓度维持在 15 mg · L^{-1} 以上，以治疗严重感染确保细菌根除并改善患者的预后。然而，本研究结果也表明 VAN 血药谷浓度增加与 AKI 风险增加有关。VAN 血药谷浓度过高可能诱发 AKI 和其他不良反应，也可能增加患者死亡率，而不

是有益于感染患者。因此，临床实践中，在确保有效治疗的前提下，以控制 VAN 血药谷浓度为目标，最大限度地降低 AKI 风险，为患者提供更有效的治疗。2020 年的最新指南修订了之前的治疗建议，将严重感染患者的 VAN 血药谷浓度维持在 15~20 mg・L^{-1}，以降低不良反应风险[16]。VAN 血药谷浓度也是预测肾毒性的重要参考指标，多项研究[17-18]结果显示，当 VAN 血药谷浓度≥ 20 mg・L^{-1} 时 AKI 发生率较高，与本研究的结果一致。此外，有研究[19]表明，根据不同谷浓度计算的血浆浓度—时间的 AUC 也可作为更准确的预测因子，在危重和非危重患者中，维持≥ 400 mg・h^{-1}・L^{-1} 的 AUC/ 最小抑制浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）可以降低 AKI 的发生率，并维持更好的临床结局。在危重患者中 VAN 的首剂 AUC 也可作为预测疗效和不良反应的数据[20]。为避免部分复杂感染患者使用 VAN 发生 AKI 风险，医师可将治疗方案中的 VAN 改为替考拉宁或利奈唑胺等替代药物，同时进行严密治疗药物监测，也能降低因 VAN 血药浓度过高导致 AKI 的风险。

联用肾毒性药物数量和联用利尿剂也是发生 AKI 的重要预测因素。目前研究发现 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 导致 AKI 的相似机制包括：①诱导肾小管上皮细胞线粒体损伤导致活性氧过度生成，加剧氧化应激和细胞凋亡[21-22]；②诱导 VAN 血药浓度增加[23-24]；③竞争肾小管分泌途径，导致 VAN 排泄减少，增加肾小管毒性[25-26]。而联用利尿剂发生 AKI 的机制可能包括：①肾脏有效血容量降低，导致肾缺血[22]；②低钾或低镁血症可抑制肾上皮细胞 Na^+-K^+-ATP 酶活性，导致肾小管损伤[27]；③过度利尿导致 VAN 在肾小管滞留时间延长，直接增加其毒性[23]。在这些机制差异的叠加作用下，联用利尿剂或者联用肾毒性药物数量较多会显著增加 AKI 发生率。多项研究[28-30]表明，利尿剂通常作为预测 VAN 相关 AKI 模型中的关键因素。在实际临床应用中不可避免地会联合用药，但需尽量避免联用多种肾毒性药物，若确需选用肾毒性药物，优先选择肾毒性较低的药物作为联合用药方案。

SCr 是评估肾小球滤过率的重要指标，同时也是判断肾损伤的重要指标。BScr 较高的患者药物清除率减慢，而 VAN 主要通过肾脏排泄，易导致血药谷浓度升高，而增加 AKI 的风险。同时 BSCr 越高，AKI 的绝对阈值越易达到。本研究发现 BSCr 是发生 AKI 的重要预测因素，与 Yousif 等[31]的研究结果相似。但也有新的证据表明 SCr 作为肾毒性生物标志的局限性，一项前瞻性研究[32]建议将 SCr 和血清胱抑素 C 作为判定患者肾损伤的联合指标，特别是在肥胖人群中。

本研究对临床用药具有积极的意义：①开发了 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 用药患者相关 AKI 的列线图，尚未见同类研究，且预测时不需要通过复杂的计算，医生通过可视化的列线图能快速评估个体患者使用 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 引发 AKI 的风险，从而做出及时准确的决策；②发现了 BScr 作为预测模型因素参与预测模型的构建，以往的研究常仅局限于联合用药或用药剂量时间等因素方面。研究验证了模型的可靠性，同时利用 SHAP 分析也增强了这个模型的可解释性和各关键变量对模型的贡献价值，该模型支持临床医生量身制定治疗方案，调整 VAN 用量，并对高危患者实施预防措施，这种积极的方法可以改善患者结局，降低 AKI 发生率。

本研究也存在其局限性：①属于单中心研究，样本量较少，同时需要来自不同医疗机构的数据来进行外部验证；②由于其本质上是回顾性研究，缺乏一些重要的预测因素；最近指南推荐 VAN 疗效和肾毒性可以通过 AUC/MIC 值而不仅通过血药谷浓度判定；③缺乏亚组分析，无法进一步判定模型的稳定性。

综上，本研究发现性别、VAN 血药谷浓度、联用肾毒性药物数量、联用利尿剂、BScr 是使用 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 患者相关 AKI 的预测因素，构建了列线图模型，并通过内部验证证实了模型的准确性。个性化预测模型可以为医生提供一个实用而强大的工具，用于早期筛查和识别 VAN-PTZ 和 VAN-CBP 相关 AKI 的危险因素，有助于指导治疗。

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 Xu XY, Li D, Song LR, et al. Nomogram for predicting an individual prospective hemorrhage risk in untreated brainstem

cavernous malformations[J]. J Neurosurg, 2023, 138(4): 910–921. DOI: 10.3171/2022.8.JNS221228.

2 Li L, Zhang L, Li S, et al. Effect of first trough vancomycin concentration on the occurrence of AKI in critically ill patients: a retrospective study of the MIMIC–IV database[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 879861. DOI: 10.3389/fmed.2022.879861.

3 闻超，刘锋，王敏. 万古霉素联合亚胺培南西司他丁钠或美罗培南抗感染治疗的急性肾损伤发生率的回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志，2024, 44(4): 447–450. [Wen C, Liu F, Wang M. Retrospective analysis of acute kidney injury incidence in anti–infection therapy using vancomycin com–bined with imipenem/cilastatin sodium or meropenem[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2024, 44(4): 447–450.] DOI: 10.13286/j.1001–5213.2024.04.13.

4 阚晶晶，陈大宇，刘蕴星，等. 中国人群万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦及其他 β– 内酰胺类药物引起急性肾功能损伤风险分析 [J]. 中国医院药学杂志，2025, 45(10): 1169–1176. [Kan JJ, Chen DY, Liu YX, et al. Risk of acute kidney injury caused by vancomycin combined with piperacillin–tazobactam and other β–lactam antibiotics in a Chinese population[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2025, 45(10): 1169–1176.] DOI: 10.13286/j.1001–5213.2025.10.12.

5 林小青，尹文俊，周凌云，等. 万古霉素联用哌拉西林他唑巴坦致急性肾损伤的研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(9): 975–984. [Lin XQ, Yin WJ, Zhou LY, et al. Research progress of vancomycin combined with piperacillin/tazobactam induced acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(9): 975–984.] DOI: 10.19960/j.issn.1005–0698.202309003.

6 莫航沣，陈亚萍，韩慧，等. 临床预测模型研究方法与步骤[J]. 中国循证医学杂志，2024, 24(2): 228–236. [Mo HF, Chen YP, Han H, et al. Methods and procedures of clinical predictive model[J]. Chinese Journal of Evidence–based Medicine, 2024, 24(2): 228–236.] DOI: 10.7507/1672–2531.202308135.

7 汪晓娟，武东，汪小五，等. 万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯类抗菌药物发生急性肾功能损伤的风险对比 [J]. 中国医院药学杂志，2023, 43(16): 1851–1855. [Wang XJ, Wu D, Wang XW, et al. Comparison of acute kidney injury risk associated with vancomycin and concomitant piperacillin–tazobactam or carbapenem[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(9): 1851–1855.] DOI: 10.13286/j.1001–5213.2023.16.14.

8 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.

9 Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, et al. KDOQI US commentary on the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2025, 85(2): 135–176. DOI: 10.1053/j.ajkd.2024.08.003.

10 Aslan AT, Kara E, Köksal G, et al. Comparison of piperacillin–tazobactam and vancomycin (TZP–VAN) with piperacillin–tazobactam and teicoplanin (TZP–TEI) for the risk of acute kidney injury (CONCOMITANT): a prospective observational, multinational, multi–centre cohort study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2025, 65(3): 107446. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2025.107446.

11 Wei Q, Wang MH, Dong Z. Differential gender differences in ischemic and nephrotoxic acute renal failure[J]. Am J Nephrol, 2005, 25(5): 491–499. DOI: 10.1159/000088171.

12 Feng JY, Liu KT, Abraham E, et al. Serum estradiol levels predict survival and acute kidney injury in patients with septic shock—a prospective study[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e97967. DOI: 10.1371/journal.pone.0097967.

13 Pan JJ, Liu WL, Lu GT, et al. Baseline serum estradiol level is associated with acute kidney injury in patients with moderately severe and severe acute pancreatitis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2022, 2022: 2623199. DOI: 10.1155/2022/2623199.

14 Yoon S, Guk J, Lee S G, et al. Model–informed precision dosing in vancomycin treatment[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1252757. DOI: 10.3389/fphar.2023.1252757.

15 Chander S, Kumari R, Wang H Y, et al. Effect of low vs. high vancomycin trough level on the clinical outcomes of adult patients with sepsis or gram–positive bacterial infections: a systematic review and Meta–analysis[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 1114. DOI: 10.1186/s12879–024–09927–4.

16 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]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1361–1364. DOI: 10.1093/cid/ciaa303.

17 Saito S, Sugimoto T, Takenaka K, et al. The association of high vancomycin trough concentration with acute kidney injury during combination therapy of piperacillin/tazobactam and vancomycin[J]. Pract Lab Med, 2022, 29: e00266. DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00266.

18 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin–resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review of 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]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 363–367. DOI: 10.1002/phar.2376.

19 Katip W, Oberdorfer P. A monocentric retrospective study of AUC/MIC ratio of vancomycin associated with clinical outcomes and nephrotoxicity in patients with enterococcal infections[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1378. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091378.

20 Sujjavorakul K, Katip W, Kerr SJ, et al. Predicting the area under the plasma concentration–time curve (AUC) for first dose vancomycin using first–order pharmacokinetic equations[J].

Antibiotics (Basel), 2023, 12(4): 630. DOI: 10.3390/antibiotics12040630.

21 Yang J, Ko YS, Lee HY, et al. Mechanisms of piperacillin/tazobactam nephrotoxicity: piperacillin/tazobactam-induced direct tubular damage in mice[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(7): 1121. DOI: 10.3390/antibiotics12071121.

22 Park HY, Kim BY, Song JY, et al. Effects of AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring on AKI incidence and drug utilization: a propensity score-weighted analysis[J]. J Clin Med, 2025, 14(6): 1863. DOI: 10.3390/jcm14061863.

23 Teran NS, Hudson CS, Phe K, et al. Reduction of vancomycin-associated acute kidney injury with montelukast[J]. J Infect Dis, 2025, 232(1): 191-198. DOI: 10.1093/infdis/jiaf027.

24 Cao L, Li Z, Zhang P, et al. Relationship between vancomycin trough serum concentrations and clinical outcomes in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(8): e0013822. DOI: 10.1128/aac.00138-22.

25 Wen S, Wang C, Duan Y, et al. OAT1 and OAT3 also mediate the drug-drug interaction between piperacillin and tazobactam[J]. Int J Pharm, 2018, 537(1-2): 172-182. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.037.

26 Ashruf OS, Ashruf Z, Orozco Z, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of AKI in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Kidney360, 2024, 5(6): 802-811. DOI: 10.34067/KID.0000000000000410.

27 Avcı B, Bilir ÖA, Özlü SG, et al. Acute kidney injury and risk factors in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(7): 2199-2207. DOI: 10.1007/s00467-024-06290-z.

28 Xu N, Zhang Q, Wu G, et al. Derivation and validation of a risk prediction model for vancomycin-associated acute kidney injury in chinese population[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 539-550. DOI: 10.2147/TCRM.S253587.

29 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. DOI: 10.1111/bcp.15429.

30 Miyai T, Imai S, Kashiwagi H, et al. A risk prediction flowchart of vancomycin-induced acute kidney injury to use when starting vancomycin administration: a multicenter retrospective study[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(12): 920. DOI: 10.3390/antibiotics9120920.

31 Yousif ZK, Koola JD, Macedo E, et al. Clinical characteristics and outcomes of drug-induced acute kidney injury cases[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(11): 2333-2344. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.07.037.

32 Park SI, Yu U, Oh WS, et al. Serum and urinary biomarkers of vancomycin-induced acute kidney injury: a prospective, observational analysis[J]. Medicine, 2024, 103(32): e39202. DOI: 10.1097/MD.0000000000039202.

收稿日期：2025 年 05 月 21 日 修回日期：2026 年 01 月 09 日
本文编辑：杨 燕 冼静怡