

万古霉素引起肾损伤因素的 Logistic 回归分析

韩程程¹, 苏长海¹, 解沛涛²

(1. 鄂尔多斯市中心医院 药剂科 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2. 内蒙古医科大学 药学院)

摘要:目的:探讨影响应用万古霉素患者肾功能的相关因素。方法:回顾分析鄂尔多斯市中心医院2015-01~2021-01收治的使用万古霉素且进行血药浓度监测的143例住院患者的临床资料, Logistic分析给药剂量、年龄、血肌酐、血药谷浓度等与肾功能损伤的相关性。结果:143例患者中, 26例患者用药后出现急性肾损伤, 发生率为18.2%(26/143)。在多变量分析中万古霉素的用药剂量($P < 0.05$)、血药谷浓度($> 20 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$)、基线血清肌酐水平($P < 0.05$)是万古霉素血药低谷浓度的独立相关因素。结论:患者使用万古霉素出现肾功能损伤与给药剂量、基线血清肌酐、血药谷浓度显著相关, 用药时需仔细评估个体化给药。

关键词: 万古霉素; 血药浓度; 急性肾损伤

中图分类号: R715.4

文献标识码: A

文章编号: 1673-9388(2022)01-0011-04

DOI: 10.19891/j.issn1673-9388.(2022)01-0011-04

LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF INFLUENCING FACTORS OF VANCOMYCIN RENAL FUNCTION

HAN Chengcheng¹, SU Changhai¹, XIE Peitao²

(Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017000 China)

Abstract: **Objective:** To explore the related factors affecting renal function in patients treated with vancomycin. **Methods:** The clinical data of 143 inpatients who used vancomycin and monitored the blood concentration in Ordos Central Hospital from January 2015 to January 2021 were retrospectively analyzed. Logistic analysis was used to analyze the correlation between dosage, age, blood creatinine, blood Valley concentration and renal function injury. **Results:** Among 143 patients, 26 patients had acute renal injury after medication, and the incidence rate was 18.2%(26/143). In multivariate analysis, the dosage of vancomycin ($P < 0.05$), blood trough concentration ($P < 0.05$) and baseline serum creatinine level ($P < 0.05$) were independent related factors of vancomycin blood trough concentration. **Conclusions:** The renal function impairment of patients using vancomycin is significantly related to the patient's dosage, baseline serum creatinine, and blood trough concentration. The individualized administration should be carefully evaluated.

Keywords: vancomycin; blood concentration; acute kidney injury

万古霉素是临床常用的糖肽类抗菌药物,是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)的一线治疗药物,是具有一定抗生素后效应的时间依赖性抗生素,治疗窗口很窄^[1],其主要缺点是剂量依赖性急性肾损伤(acute

kidney injury, AKI),且在不同人群中药动学差异大,因此,对于万古霉素剂量优化的研究从未间断。近年来相关文献报道^[2],当万古霉素谷浓度 $> 15 \text{ mg/L}$ 时,肾毒性发生率达到了29.6%,甚至更高。因此,有必要进行治疗药物监测,以最大限度地提

收稿日期: 2021-10-07; 修回日期: 2021-12-01

作者简介: 韩程程(1990-),女,鄂尔多斯市中心医院药剂科初级中药师。

通讯作者: 苏长海,药理学博士,主任药师, Email: xiepeitao57@163.com 鄂尔多斯市中心医院药剂科, 017000

高临床疗效,同时最大限度地降低肾毒性风险^[3]。影响万古霉素血药浓度和肾功能的因素较多。据报道^[4],万古霉素与其他抗生素合用时,AKI的发生率高达35%,这是ICU常见的情况。此外,住院患者的AKI与死亡率、住院时间和医疗费用的显著增加有关。因此,明确各种因素对肾功能的影响,对改善治疗效果和减少AKI事件都具有重大意义。

为探讨万古霉素肾毒性的影响因素,本文通过回顾性分析静脉应用万古霉素后各因素对肾功能的影响,通过Logistic回归分析万古霉素血药浓度与用量等因素与肾功能损伤的相关性,以期指导临床万古霉素的使用,避免肾损伤的发生。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:(1)鄂尔多斯市中心医院2015-01~2021-01使用万古霉素,且进行血药浓度监测的成人(≥ 18 岁)住院患者;(2)在使用万古霉素前后均测定血肌酐值。

排除标准:排除用药前或后没有血清肌酐测量值的患者。

1.2 治疗方法

通过医院信息系统,收集2015-01~2021-01期间的患者使用万古霉素的信息。记录全部纳入患者的性别、年龄、体质量、合并症,入院时血常规、肝功能、血肌酐、凝血功能、肾功能等实验室资料。将血药谷浓度与给药剂量、年龄、是否为感染休克患者、是否入住ICU、基线血清肌酐进行Logistic回归,分析其相关性。谷浓度:万古霉素给药达稳态后,给药前30 min采集血样测得的万古霉素浓度(一般为第五次给药前半小时采取血样)

1.3 AKI评估标准

(1)AKI:在万古霉素治疗7d内,血肌酐(SCr)升高 $\geq 50\%$,被评估为AKI^[5]。

(2)在临床,肌酐值正常值范围:男性53~106 $\mu\text{mol/L}$;女性44~97 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以($n, \%$)表示,比较采用 χ^2 分析。对万古霉素血药浓度与肾功能指标间的相关性采用多元Logistic回归分析,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

通过筛选共纳入197例患者,依据纳入及排除标准,排除 ≤ 18 岁患者以及用药前后未测血肌酐的患者,共回顾性纳入143例患者,平均年龄为(61 ± 16)岁,男性95例,女性48例(见表1)。

表1 患者特征

Tab. 1 Patient characteristics

患者特征	P
性别,男($n, \%$)	95(66.4)
年龄,岁(范围)	63(49~75)
基线血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	80(56~138)
ICU住院患者($n, \%$)	61(42.7)
万古霉素治疗天数(d)	6(5~9)
感染部位($n, \%$)	
肺部感染	61(42.7)
腹腔感染	11(7.7)
泌尿道感染	5(3.5)
脓毒血症	4(2.8)
其他部位	62(43.3)

注:除非另有说明,否则数值均表示为中位数(四分位数范围)

2.2 肾毒性患者数据

143例患者中有26例发生AKI,其中在AKI患者中,有92.3%用药剂量为2000 mg/d,血药浓度中位数超过20 mg/L为28.9,血清肌酐中位变化为97.2 $\mu\text{mol/L}$ (见表2)。

表2 肾毒性患者特点

Tab. 2 Characteristics of patients with nephrotoxicity

特征	统计值
基线血清肌酐 $\mu\text{mol/L}$	67(55~94)
肾毒性发生时的血清肌酐 $\mu\text{mol/L}$	176.2(125~227)
血药谷浓度 mg/L	28.9(22~51)
用药剂量 mg/d($n, \%$)	
2000	24(92.3)
1000	2(0.77)
血清肌酐较基线的变化 $\mu\text{mol/L}$	97.2(97~146)

2.3 AKI患者与非AKI临床特征比较结果

通过比较分析,万古霉素谷浓度($P<0.05$)、基线血清肌酐水平($P<0.05$)、给药剂量($P<0.05$)急性肾损伤的危险因素具有显著差异(见表3)。

表3 万古霉素AKI患者与非AKI临床特征比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics of patients with acute kidney injury with vancomycin and those without acute kidney injury

因素	非AKI	AKI	P
年龄(岁)(n, %)			
< 60	52(44.4)	8(30.8)	0.597
≥ 60	65(55.6)	18(69.2)	
性别 男(n, %)	82(70.1)	13(50)	0.066
给药剂量(mg/d)	498.48 ± 46.28	271.75 ± 29	< 0.01
血药浓度(mg/L)	12.35 ± 1.16	16.19 ± 3.18	0.027
血肌酐(μmol/L)	194.43 ± 17.98	33.89 ± 6.65	0.013
钾(K)mmol/L	0.59 ± 0.057	0.69 ± 0.137	0.333
钠(Na)mmol/L	7.28 ± 0.71	8.66 ± 1.69	0.557
纤维蛋白原(Fib)	1.78 ± 0.17	1.58 ± 0.31	0.368
凝血酶原国际标准化比值(INR)	0.45 ± 0.043	0.27 ± 0.053	0.575
血红蛋白g/L	28.44 ± 2.65	31.03 ± 6.09	0.337
线红细胞压积fL	8.66 ± 0.81	10.89 ± 2.14	0.41
感染休克(n, %)	44(37.6)	9(34.6)	0.775
白蛋白(g/L)	7.04 ± 0.67	6.81 ± 1.34	0.965
疗程(d)	4.85 ± 0.45	5.73 ± 1.12	0.938
尿素氮(BUN)	9.52 ± 0.91	5.23 ± 1.03	0.097
TBIL(总胆红素)	29.19 ± 2.77	19.28 ± 3.78	0.73
血浆凝血酶原时间(pT)	3.331 ± 0.32	3.15 ± 0.62	0.415
丙氨酸转氨酶(ALT)	34.52 ± 6.77	388.71 ± 36.89	0.061

注:除非另有说明,则数值均表示为标准差±标准误差

2.4 肾毒性独立危险因素 Logistic 分析结果

通过 Logistic 分析(见表4)结果显示,给药剂量($P < 0.05$)、基线血清肌酐($P < 0.05$)、血药浓度是其独立危险因素,当血药浓度 > 20 mg/L,与肾毒性显著相关($P < 0.05$)。

表4 肾毒性独立危险因素的 Logistic 分析

Tab. 4 Logistic analysis of independent risk factors for nephrotoxicity

因素	OR	P
年龄	0.095	0.095
给药剂量		0.005
基线血清肌酐	2.359	< 0.01
感染休克	0.714	0.491
万古霉素血药谷浓度(mg/L)		
< 10	1.565	0.740
10 ~ 20		
> 20	0.136	0.002
住ICU患者	1.135	0.946
术后患者	1.802	0.989

3 讨论

万古霉素自1958年问世以来,作为治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)最常用的糖肽类抗生素,已经应用了60余年^[6],万古霉素不良反应受很多因素影响,谷浓度、给药剂量、给药方式、疗程、药物联用等均是其影响因素^[1,7]。万古霉素诱发肾毒性的机制还未明确。有研究结果表明^[8],万古霉素引起肾损害可能与万古霉素积聚引起近端肾小管细胞坏死有关。如何有效、安全用药是临床医师和药师合理运用处方药物的重要考量因素。

本研究结果显示,应用万古霉素的143名患者中出现万古霉素相关性肾损伤26例,比例为18.2%。通过多因素 Logistic 回归分析,发现基线血清肌酐、血药浓度、用药剂量均是其危险因素。有文献报道^[9,10],谷浓度与AKI的发生呈正相关,即过高的谷浓度会增加肾毒性风险。有文献报道^[11],单独用万古霉素的肾毒性发生率为5%~7%。在本研究中发现,肾毒性的发生率为18.2%。这一结果也表明了,即便医生开始有意识地对万古霉素血药浓度进行监测,然而对万古霉素的应用依然缺乏足够的认识,导致万古霉素肾毒性的发生率偏高。

研究显示,在正常人群中,万古霉素用1 g, q12 h的剂量下几乎不产生肾毒性和耳毒性,除非将其

与有肾毒性的药物联用或大剂量给药^[6],而日剂量为2 g时,肾毒性发生率为0%~7%^[12,13]。目前,万古霉素在临床使用过程中,绝大多数的临床医生基本上是按照说明书的要求给予标准剂量1 g,q12 h(即日剂量为2000 mg),通常导致了万古霉素的实际使用浓度低于有效浓度下限^[14,15]。本研究中也发现,在26例AKI患者中,有24例(92.3%)患者用药剂量为1 g,q12 h,万古霉素个体差异较大,因此医生经验性给药很难减少急性肾损伤的发生率。

基线血清肌酐水平是万古霉素肾毒性的危险因素,有研究显示,较低的基线血清肌酐水平与肾毒性有关^[6],与本研究一致。因此,临床应用万古霉素时需要关注患者的基线血清肌酐。

本次研究存在一定的局限性,缺失了比较重要的“体质量”这一数据,因此,没有进行肌酐清除率的计算。然而,在应用万古霉素的患者中,ICU患者的比例较高(42.7%),ICU患者病情复杂,情况危急,取得这些患者体质量这一数据比较困难。因此,对于无法取得体质量的患者进行万古霉素肾毒性的影响因素研究是十分必要的。

4 结论

综上所述,通过Logistic回归分析,发现患者使用万古霉素出现肾功能损伤与给药剂量、基线血清肌酐、血药浓度显著相关。这就要求临床医师和药师更审慎地评估患者的初始给药剂量,应该考虑基线血清肌酐、给药剂量、血药浓度的独立影响因素,并根据血药谷浓度和肾功能情况及时调整药物剂量。

参考文献

- [1]Michael J, Rybak, Jennifer L, et al.Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections[J].American Journal of Health-System Pharmacy, 2020; **11**(11): 1-31
- [2]Boss JA, Nappi J, Rudisille, et al.Relationship between vancomycin through concentration stand nephrotoxicity: a prospective multi-center trial[J].Antimicrob Agents Chemother, 2011; **55**(12): 5475-5479
- [3]Pai M, Neely M, Rodvold KA, et al.Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014; **22**(77): 50-57
- [4]Alexander H, Flannery, Pharm D, et al, Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis[J].Critical Care Medicine, 2020; **48**(6): 912-918
- [5]Harlan G, Joshua T, Linda W, et al, Disparate outcomes observed within kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury stage 1[J].Kidney Int, 2019; **95**(4): 905-913
- [6]胡佳丽, 张菁. 万古霉素肾毒性的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013; **13**(5): 8-11
- [7]龚卫卫, 曹季平. 不同剂量万古霉素对MRSA感染病人细菌清除的影响以及血药浓度的相关性分析[J]. 抗感染药学, 2020; **17**(8): 1107-1111
- [8]何笑荣, 金鹏飞, 赵紫楠. 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, 2020; **15**(11): 8-11
- [9]Zonozi R, Wu A, Shin J, et al. Elevated vancomycin trough levels in tertiary health system: frequency, risk factors, and prognosis[J]. Mayo Clin Proc, 2019; **94**(1): 17-26
- [10]Stevens, Paul E. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Annals of Internal Medicine, 2013; **158**(11): 825-830
- [11]Cantu TG, Yamana NA, Leoiman. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value[J]. Clin Infect Dis, 1994; **18**(4): 533-543
- [12]Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination[J]. Am J Med, 2010; **123**(2): 182
- [13]李建军, 张虎, 吴薇, 等. 万古霉素血药浓度与肾功能指标间的关系[J]. 中国当代医药, 2020; **27**(27): 8-11
- [14]王晨玉, 黄元楷, 席晓宇. 我国临床药师工作开展方式的文献研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021; **41**(16): 1595-1600
- [15]朱永红, 黄蓉蓉, 陈伯华. 万古霉素初始谷浓度影响因素及相关性研究[J]. 中国药业, 2020; **29**(4): 56-59
- [16]Jin, Ri L, Hyo J, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity[J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2018; **40**(1): 1328-1334