

## · 药物警戒与安全用药 ·

## 烧伤患者万古霉素相关急性肾损伤调查及危险因素分析

熊祥樽<sup>1,2</sup> 田小燕<sup>3</sup> 张佳颖<sup>1,2</sup> 廖熠<sup>3</sup> 龙恩武<sup>1</sup> 李文渊<sup>1</sup>

(1. 电子科技大学附属医院/四川省人民医院药学部个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 2. 电子科技大学医学院; 3. 四川大学华西药学院临床药学研究中心)

**摘要 目的:**了解烧伤患者使用万古霉素(VAN)的监测情况及VAN相关急性肾损伤(VA-AKI)的疾病转归情况,探讨其影响因素,提出相关建议,为烧伤患者VAN的使用和监测提供参考。**方法:**采用回顾性研究方法,收集2014年10月~2019年3月四川省人民医院所有接受VAN治疗的烧伤患者的数据。根据KDIGO组织的AKI定义将入组患者分为VA-AKI组(发生VA-AKI)和NO-AKI组(未发生VA-AKI)。采用单因素分析和多因素分析对比两组患者基础生理病理状态、疾病严重程度、感染部位、实验室检查、VAN使用情况、VAN血药浓度监测(TDM)情况、联合用药等多种因素,分析发生AKI的危险因素。**结果:**接受VAN治疗的47例烧伤患者中9例(19.1%)发生了VA-AKI,4例(8.5%)患者在用药期间进行TDM。单因素分析显示,两组患者的年龄分布、基线白细胞计数、基线血肌酐、基线尿酸、基线血清胱抑素C、基线肌酐清除率、基线估算肾小球滤过率及VAN平均日剂量等指标组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析显示,基线估算肾小球滤过率低[优势比( $OR$ ) = 0.952,  $P = 0.024$ ]是VA-AKI的独立危险因素。**结论:**接受VAN治疗的烧伤患者TDM比例较低,应引起重视。对于基线估算肾小球滤过率低的烧伤患者,应更加关注其发生VA-AKI的风险。

**关键词** 烧伤;万古霉素;急性肾损伤;危险因素;药物警戒

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)11-0740-06

## Current Situation Survey and Risk Factors Analysis of Vancomycin-associated Acute Kidney Injury in Burn Patients

Xiong Xiangzun<sup>1,2</sup>, Tian Xiaoyan<sup>3</sup>, Zhang Jiaying<sup>1,2</sup>, Liao Yi<sup>3</sup>, Long Enwu<sup>1</sup>, Li Wenyan<sup>1</sup>

1. Personalized Drug Therapy Key Lab of Sichuan Province, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China; 3. Department of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy, Sichuan University

**ABSTRACT Objective:** To investigate the current situation of the clinical monitoring of burn patients with vancomycin (VAN), as well as to examine the outcomes of VAN associated acute kidney injury (VA-AKI), discuss the risk factors of VA-AKI patients and provide suggestions for preventing and treating VA-AKI for the treatment and monitoring of VAN in burn patients. **Methods:** A retrospective observational study in burn patients who had been treated with VAN was conducted between October 2014 and March 2019 in Sichuan Provincial People's Hospital. Patients were divided into AKI and non AKI groups according to clinical criteria of KDIGO AKI. Univariate analysis and multivariate analysis were used to compare the basic physiological and pathological conditions, severity of disease, infection site, laboratory examination, VAN use, therapeutic drug monitoring (TDM) of VAN, drug combination and other factors in the two groups. Risk factors for acute kidney injury were analyzed. **Results:** Of the 47 burn patients treated with VAN, 9 developed VA-AKI (19.1%), and 4 underwent TDM during the medication (8.5%). Univariate analysis indicated that risk factors of AKI included age, baseline white blood cell count, baseline serum creatinine, baseline uric acid, baseline serum cystatin C, baseline creatinine clearance, baseline estimated glomerular filtration rate and average daily dose of VAN. Logistic regression revealed the baseline glomerular filtration rate [odds ratio ( $OR$ ) = 0.952,  $P = 0.024$ ] as independent risk factors for VA-AKI. **Conclusion:** Burn patients using VAN received insufficient TDM. More attention to the patients with a low baseline glomerular filtration rate should be paid for the risk of VA-AKI.

**KEY WORDS** Burn; Vancomycin; Acute kidney injury; Risk factors; Pharmacovigilance

基金项目:四川省医学科学院·四川省人民医院科研基金项目(编号:2017LY16);个体化药物治疗四川省重点实验室开放课题(编号:2018YB01)

通讯作者:李文渊 Tel:18108266368 E-mail:782020980@qq.com

万古霉素(vancomycin, VAN)是20世纪50年代发现的一种糖肽类抗生素。由于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的产生, VAN作为首选药被广泛应用。随着VAN耐药性的增加, 临床实践指南目前推荐VAN目标谷浓度达 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 浓度提高意味着更高的肾毒性风险<sup>[1,2]</sup>。某些研究中急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率高达40%<sup>[3,4]</sup>。烧伤患者尤其是严重烧伤患者, 由于体表大面积或深度烧伤, 多伴有严重的体液丧失及血容量不足, 可导致全身脏器供血不足并发损伤, 其中肾脏组织损伤是较早出现的并发症, 并成为患者死亡的主要原因之一<sup>[5,6]</sup>。而VAN氧化作用可进一步导致烧伤患者的肾小管缺血, 造成万古霉素相关急性肾损伤(vancomycin associated acute kidney injury, VA-AKI)<sup>[7]</sup>, 加重肾脏损害。因此, 当烧伤患者进行VAN治疗时尤其需要警惕VA-AKI的发生。本研究旨在分析我院烧伤患者万古霉素的使用情况及VA-AKI的发生和转归情况, 探讨此类患者发生AKI的危险因素, 并提出防治建议。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究人群

这是一项在四川省人民医院开展的单中心回顾性研究, 统计了2014年10月~2019年3月所有符合纳入排除标准的患者。患者纳入标准: ①入住烧伤外科或急诊重症监护室(emergency intensive care unit, EICU)的烧伤患者; ②连续接受 $\geq 48\text{ h}$ 的VAN治疗; ③VAN用药前及用药期间分别进行过至少1次血肌酐(SCr)测定。排除标准: ①年龄 $< 18$ 岁; ②病例信息不全; ③慢性肾脏病5期或者接受规律血液透析; ④住院期间SCr测定次数不足而无法判断AKI发生情况; ⑤接受过肾切除手术; ⑥使用VAN前已判断为发生急性肾损害。

### 1.2 调查项目

调查过程中主要收集以下资料: ①基本人口学信息: 性别、年龄等; ②住院基本情况: 烧伤体表总面积(total body surface area, TBSA)、是否有吸入性损伤等; ③基线实验室数据: 使用VAN前的白细胞计数、清蛋白等以及患者接受VAN治疗前后所有SCr检测值; ④基础疾病状况: 低血压、高血压等; ⑤VAN使用情况: 给药天数、平均日剂量等; ⑥合并用药: 所有与VAN同时使用的药物, 包括非甾体抗炎药、血管活性药物等。

### 1.3 研究方法

根据是否发生VA-AKI将所有入选患者分为VA-AKI组(发生VA-AKI)和NO-AKI组(未发生VA-AKI), 并对VA-AKI组患者的AKI发生发展情况、严重程度、处理与转归情况进行分析。

### 1.4 评价标准

AKI的定义采用2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)组织的定义<sup>[8]</sup>: ①48 h内SCr升高 $\geq 0.3\text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ ( $26.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); ②7 d内SCr升高 $\geq$ 基线值的1.5倍。VA-AKI的定义是使用VAN期间或VAN停药7d内发生, 且排除其他疾病因素导致的AKI。

AKI严重程度仍根据KDIGO标准, 按AKI的最高分期(1期、2期、3期)来表示。1期: 发生AKI时SCr上升为基线的1.5~1.9倍, 或SCr上升 $\geq 26.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 2期: SCr上升为基线的2.0~2.9倍; 3期: SCr上升为基线的为3倍, 或SCr $\geq 353.6\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 或需起始肾脏替代治疗<sup>[8]</sup>。

肾脏转归分为3个级别: 恢复、好转、未恢复<sup>[9]</sup>。恢复: 住院期间SCr水平恢复为基线值; 好转: 住院期间SCr水平较发生AKI时下降25%; 未恢复: 患者出院时SCr未达到好转的标准。

### 1.5 统计学分析

采用SAS 9.2统计软件进行数据处理。连续性变量如果符合正态分布, 以 $\bar{x}\pm s$ 描述, 采用独立样本 $t$ 检验; 如果不符合正态分布, 以中位数(四分位间距)描述, 采用秩和检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示, 采用 $\chi^2$ 检验或费舍尔精确检验。VA-AKI独立风险因素分析采用Logistic回归模型, 以向后消去法(backward)将所有变量带入模型进行回归, 计算比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(95% CI)。

## 2 结果

### 2.1 入选患者一般资料

共纳入符合标准的烧伤患者47例, 男43例, 女4例; 年龄中值为43岁(四分位间距为11); 应用万古霉素后发生AKI者9例(VA-AKI组), 未发生AKI者38例(NO-AKI组)。47例中行VAN治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的患者共4例。

VA-AKI组与NO-AKI组患者的性别、民族、身高、体重、体重指数(BMI)、TBSA、是否有吸入性损伤、基础疾病、住院基本情况、住院科室、VAN用药原因, 以及基线实验室数据中清蛋白、ALT、AST、血

糖、尿素、渗透压等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组患者年龄分布,以及基线白细胞计数、血肌酐、尿酸、血清胱抑素 C、肌酐清除率、肾小球滤过率 (eGFR) 等指标的差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 见表 1。

### 2.2 VA-AKI 的发生率、严重程度、应对处理情况及转归

#### 2.2.1 VA-AKI 的发生率 47 例烧伤患者中发生

VA-AKI 9 例,发生率为 19.1%。

2.2.2 VA-AKI 的严重程度 66.7% (6/9) 的患者最高分期为 1 期, 11.1% (1/9) 的患者为 2 期, 22.2% (2/9) 的患者为 3 期。

2.2.3 VA-AKI 的处理与转归 发生 VA-AKI 后, 44.4% (4/9) 的患者没有接受任何针对性的处理, 其中 3 例分期为 1 期, 1 例为 2 期; 4 例患者中 3 例患者肾功能恢复, 1 例未恢复。接受处理的患者中 1

表 1 VA-AKI 组与 NO-AKI 组患者一般资料与基线指标数据比较 [n (%), 中位数 (四分位间距)]

项目	合计值 (n=47)	NO-AKI 组 (n=38)	VA-AKI 组 (n=9)	P
性别				1.000 <sup>a</sup>
男	43 (91.5)	35 (92.1)	8 (88.9)	
女	4 (8.5)	3 (7.9)	1 (11.1)	
年龄段 (岁)				0.011 <sup>a</sup>
<45	25 (53.2)	22 (57.9)	3 (33.3)	
≥45 且 <60	19 (40.4)	16 (42.1)	3 (33.3)	
≥60	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (33.3)	
民族				0.666 <sup>a</sup>
汉族	38 (80.9)	30 (79.0)	8 (88.9)	
其他	9 (19.1)	8 (21.1)	1 (11.1)	
身高 (m) <sup>d</sup>	1.70 (0.09)	1.70 (0.06)	1.65 (0.08)	0.076
体重 (kg) <sup>d</sup>	70.0 (15.0)	65.0 (5.0)	70.0 (10.0)	0.061
BMI (kg · m <sup>-2</sup> ) <sup>d</sup>	24.2 (3.2)	24.2 (3.1)	22.9 (4.1)	0.481
TBSA (%) <sup>d</sup>	0.60 (0.33)	0.60 (0.38)	0.53 (0.55)	0.139
吸入性损伤	29 (61.7)	24 (63.2)	5 (55.6)	0.716 <sup>a</sup>
基础疾病				
高血压	5 (10.6)	4 (10.5)	1 (11.1)	1.000 <sup>a</sup>
糖尿病	4 (8.5)	4 (10.5)	0 (0.0)	0.574 <sup>a</sup>
慢性肝病	1 (2.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	1.000 <sup>a</sup>
脑血管病	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0.192 <sup>a</sup>
贫血	7 (14.9)	5 (13.2)	2 (22.2)	0.605 <sup>a</sup>
休克	8 (17.0)	6 (15.8)	2 (22.2)	0.639 <sup>a</sup>
基线实验室数据 <sup>b</sup>				0.001
白细胞计数 (×10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	13.9 (8.6)	13.0 (6.2)	21.8 (5.8)	0.004
清蛋白 (g · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	30.9 (6.3)	30.8 (6.2)	32.8 (5.4)	0.800
ALT (U · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	29.0 (34.0)	29.0 (34.0)	26.0 (9.0)	0.646
AST (U · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	45.0 (39.0)	43.0 (32.0)	59.0 (38.0)	0.164
血糖 (μmol · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	8.0 (3.8)	7.6 (3.7)	9.2 (2.3)	0.351
SCr (μmol · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	61.9 (30.7)	54.0 (22.5)	90.5 (26.1)	
肌酐清除率 (ml · min <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	146.7 (81.3)	159.9 (78.7)	78.1 (35.5)	<0.001
eGFR (ml · min <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	118.0 (30.0)	122.0 (23.3)	79.3 (32.5)	0.002
尿素 (mmol · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	5.5 (2.7)	5.2 (2.6)	7.0 (2.0)	0.052
尿酸 (μmol · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	185.0 (246.0)	151.5 (172.0)	354.0 (198.0)	<0.001
渗透压 (mOsm · kg <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	279.0 (16.0)	277.5 (16.0)	285.0 (7.0)	0.159
血清胱抑素 C (mg · L <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	0.73 (0.26)	0.72 (0.22)	1.05 (0.41)	0.020
住院基本情况				1.000 <sup>a</sup>
住院时长 (d) <sup>d</sup>	55.0 (65.0)	62.0 (60.0)	47.0 (60.0)	0.213
是否接受气管插管呼吸机治疗	35 (74.5)	28 (73.7)	7 (77.8)	
VAN 用药原因 <sup>c</sup>				0.605 <sup>a</sup>
局部感染	40 (85.1)	7 (77.8)	33 (86.8)	
菌血症	7 (14.9)	5 (13.2)	2 (22.2)	

注: <sup>a</sup>fisher 精确检验; <sup>b</sup> 基线实验室数据是患者在 VAN 用药前最后 1 次实验室检查结果; <sup>c</sup> 局部感染定义为患者痰、尿或粪便标本中培养出病原微生物, 菌血症定义为血液标本中培养发现病原微生物; <sup>d</sup> 以中位数 (四分位间距) 表示。

例(11.1%)进行VAN剂量调整或增加肾损害支持性治疗,分期为1期,肾功能未恢复。3例(33.3%)患者停用VAN,改用其他抗菌药,其中2例分期为1期,1例为3期;2例患者肾功能恢复,1例未恢复。11.1%(1/9)的患者接受肾脏替代疗法,分期为3期,肾功能未恢复。见表2。

表2 VA-AKI分期、处理方式及转归[n(%)]

项目	结果
分期	
1期	6(66.7)
2期	1(11.1)
3期	2(22.2)
处理方式	
未作调整	4(44.4)
调整剂量或其他保护性措施 <sup>a</sup>	1(11.1)
停用/替换VAN	3(33.3)
肾脏替代疗法	1(11.1)
转归	
恢复	5(55.6)
未恢复	4(44.4)

注:<sup>a</sup>其他保护性措施包括加用肾脏保护药,对VAN进行TDM,调整患者出入量等(不包括肾脏替代疗法)。

2.3 VAN血药浓度监测情况

47例患者中仅有4例患者在使用VAN期间进行了TDM,总体监测率为8.5%。见表3。

表3 VAN患者用药后TDM监测情况

科室	TDM例数	科室总例数	TDM比例(%)
EICU	4	8	50.00
烧伤外科	0	39	0

2.4 VAN药物相关因素及合并用药情况

从表4可知,VA-AKI组VAN平均日剂量更高(33.33 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> vs . 28.57 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, P=

表4 VAN药物相关因素以及合并用药情况[n(%),中位数(四分位间距)]

项目	合计值(n=47)	NO-AKI组(n=38)	VA-AKI组(n=9)	P
VAN平均日剂量(mg · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	28.57(6.66)	28.57(4.10)	33.33(3.71)	0.039
VAN给药天数(d) <sup>a</sup>	6.0(4.0)	6.0(4.0)	6.0(5.0)	0.605
VAN总剂量(mg · kg <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	184.6(136.9)	176.6(151.3)	206.9(86.2)	0.660
TDM	4(8.5)	2(5.3)	2(22.2)	0.161
合并用药				
非甾体抗炎药	36(76.6)	30(79.0)	6(66.7)	0.419 <sup>b</sup>
血管活性药物类	6(12.8)	4(10.5)	2(22.2)	0.322 <sup>b</sup>
利尿药	34(72.3)	27(71.1)	7(77.8)	1.000 <sup>b</sup>
青霉素类	14(29.8)	12(31.6)	2(22.2)	0.704 <sup>b</sup>
头孢菌素类	21(44.7)	18(47.4)	3(33.3)	0.711 <sup>b</sup>
氨基糖苷类	4(8.5)	4(10.5)	0(0.0)	0.574 <sup>b</sup>
碳青霉烯类	36(76.6)	29(76.3)	7(77.8)	1.000 <sup>b</sup>
硝酸酯类药物	1(2.1)	1(2.6)	0(0.0)	1.000 <sup>b</sup>
β-受体阻断药	1(2.1)	1(2.6)	0(0.0)	1.000 <sup>b</sup>
质子泵抑制剂	41(87.2)	32(84.2)	9(100.0)	0.579 <sup>b</sup>
联用可能影响AKI发生药物种数	5.0(1.0)	5.0(2.0)	4.0(2.0)	0.543 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup>以中位数(四分位间距)表示;<sup>b</sup>fisher精确检验。

0.039);两组中VAN给药天数及VAN累计总剂量差异无统计学意义(P>0.05)。两组的TDM监测比例及联合使用肾毒性药物比例差异无统计学意义(P>0.05)。

2.5 VA-AKI的危险因素分析

将表1和表4中所有变量以向后消去法带入多因素Logistic回归分析,探讨相关因素及联用肾毒性药物对烧伤患者VA-AKI发生风险的影响,结果显示基线eGFR低是烧伤患者发生VA-AKI的独立危险因素,OR = 0.952, 95% CI (0.912, 0.993), P = 0.024。

3 讨论

万古霉素致肾毒性主要是由于VAN诱导肾小管近端上皮细胞氧化应激反应,导致近端肾小管发生缺血坏死<sup>[10]</sup>。成人患者VAN-AKI发生率为1%~42.6%<sup>[11]</sup>。严重烧伤可造成全身多脏器的损伤,其中肾脏是重要的靶器官之一,其发病机制与烧伤创面大量液体渗出引起有效血容量不足造成肾缺血、烧伤本身所产生的肾毒性物质(肌红蛋白等)、休克、感染,以及肾毒性药物使用、大量输注库存血等有关<sup>[12]</sup>。因此,当烧伤患者进行VAN治疗时尤其需要警惕VAN进一步导致的烧伤患者的肾小管缺血坏死,进而加重肾脏损害。

烧伤患者的VAN清除率显著增加,药动学参数不同于普通患者,不容易准确预测万古霉素谷浓度,因此推荐烧伤患者进行万古霉素TDM<sup>[13]</sup>。本研究发现,使用VAN的烧伤患者TDM不足比较明显,总体

监测率为 8.5%, 烧伤外科更为严重, 监测率甚至为 0, 需要引起重视。Masuda 等<sup>[14]</sup>的研究显示, 临床药师通过 TDM 监测患者 VAN 谷浓度并同时监测肾功能, 可使肾毒性发生风险降低 45%。在降低 VAN 肾毒性方面, 临床药师应协助医生做好监测工作。一方面可以让临床医生特别是外科医生专注于自己的工作, 另一方面也可以使 VAN 的用药管理更加专业化。

单因素分析发现, VA-AKI 组老年患者所占比例显著高于 NO-AKI 组, 且两组年龄分布差异有统计学意义。这与 KaneGill 等<sup>[15]</sup>的研究结果相似, 其研究发现 VA-AKI 发生率随着年龄增长而增加, 其机制可能与老年人肾血流量降低, 肾小球和肾小管功能减退有关。在用药前实验室检查结果中, 基线血肌酐、尿酸、血清胱抑素 C 水平更高, 且基线肌酐清除率、eGFR 水平较低, 提示医务人员应该对基础肾功能较差且需要进行 VAN 治疗的烧伤患者予以更多关注, 比如建议患者进行 TDM。这与 Liu 等<sup>[16]</sup>的研究结果相近, 其研究发现 VA-AKI 组基线血肌酐更高, 基线肌酐清除率更低, 且差异有统计学意义。另外, VA-AKI 组的基线白细胞计数高于 NO-AKI 组。针对烧伤患者的研究发现, 白细胞计数升高可能由体液渗出导致血液浓缩引起, 也跟烧伤后机体的应激反应有一定关系<sup>[17]</sup>, 可间接反应患者有效血容量不足以及肾缺血, 这类患者使用 VAN 后可能更易发生 AKI。VAN 药物相关因素分析发现, VA-AKI 组 VAN 平均日剂量高于 NO-AKI 组, 与文献<sup>[18, 19]</sup>的结果相近, VAN 的剂量越高, AKI 的发生风险越大, 提示使用高剂量 VAN 的烧伤患者应警惕 VA-AKI 的发生。鉴于中国 AKI 在发生之前或发生过程中肾毒性药物的高暴露量(71.6%, 发达国家只有 20%~50%)<sup>[20]</sup>, 本研究更加深入细致地分析了患者使用 VAN 期间的合并使用药物情况, 但由于样本量的限制, 检验功效有待提高, 合并肾毒性药物对肾功能的影响, 有待进一步的深入研究。

本研究通过 Logistic 回归得出基线 eGFR 低是 VA-AKI 的独立危险因素且差异有统计学意义。已有研究提出, eGFR 是评估肾脏滤过功能最好的指标<sup>[21]</sup>。SCr 存在显著的性别、年龄和种族差异, eGFR 缩小了性别、年龄和种族差异, 且经体表面积标准化, 故在不同地区、不同人群中使用时具有可比性。另外, 研究表明 eGFR 可以作为急性肾损伤后发生肾脏终末事件的替代终点事件<sup>[22]</sup>。基线 eGFR 低可提示烧伤患者肾脏的低灌溉状态或已发生肾损伤<sup>[23]</sup>, 此时使用 VAN 可增加 VA-AKI 的发生风险,

进一步造成肾脏损害。本研究结果提示, 基线 eGFR 低是 VA-AKI 的独立危险因素, 但鉴于样本量比较小( $n = 47$ ), 结果的准确度值得推敲, 需要更大样本量的研究来进一步证实。

综上所述, 本研究中烧伤患者 VA-AKI 的发生率为 19.1%。接受 VAN 治疗的烧伤患者 TDM 比例较低, 需要引起重视。对于基线 eGFR 低的烧伤患者应该更加警惕 VA-AKI 的发生风险。

## 参 考 文 献

- 1 Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients; a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(1):82-98
- 2 Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 37(2):95-101
- 3 Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? [J]. *American Journal of Medicine*, 2010, 123(2):182e1-e7
- 4 Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: Myths and facts [J]. *Netherlands Journal of Medicine*, 2011, 69(9):379-383
- 5 Coca SG, Bauling P, Schiffner T, et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns; a contemporary analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(4):517-523
- 6 Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality [J]. *Burns Journal of the International Society for Burn Injuries*, 2010, 36(2):1-211
- 7 Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 68(9):1243-1255
- 8 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney Inter*, 2012, 2(Suppl):1-138
- 9 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):124-132

(下转第 752 页)

- 10 Buckel WR, Ghobrial S, Tamma PD, et al. Risk factors for non-therapeutic initial steady-state vancomycin trough concentrations in children and adolescents receiving high empiric doses of intravenous vancomycin [J]. *Pediatric Drugs*, 2017, 19(1):43-51
- 11 Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients; incidence, outcomes, and risk factors[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):653-661
- 12 Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, et al. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2008, 47(10):635-654
- 13 Ye Z, Chen Y, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, 71(11):3020-3025
- 14 Masuda N, Maiguma T, Komoto A, et al. Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin[J]. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 53(4):284
- 15 KaneGill S L, Sileanu FE, Muragan R, et al. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6):860-869
- 16 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
- 17 Johansson J, Steinvall I, Herwald H, et al. Alteration of leukocyte count correlates with increased pulmonary vascular permeability and decreased PaO<sub>2</sub>: FiO<sub>2</sub>-ratio early after major burns. [J]. *Journal of Burn Care & Research*, 2015, 36(4):484
- 18 Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity [J]. *Clinical Therapeutics*, 2014, 36(7):1098-1101
- 19 Sinclair EA, Yenokyan G, McMunn A, et al. Factors associated with acute kidney injury in children receiving vancomycin. [J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2014, 48(12):1555-1562
- 20 Yang L, Xing G, Wang L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2015, 386(10002):1465-1471
- 21 王学晶. 临床实验室应关注估算肾小球滤过率的报告 [J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(12):888-891
- 22 Grams ME, Sang Y, Coresh J, et al. Candidate surrogate end points for ESRD after AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(9):2851-2859
- 23 郭松雪, 周晗磊, 有传刚, 等. 烧伤后急性肾损伤研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(8):508-511

(2019-07-20 收稿 2019-09-24 修回)