

万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦的急性肾损伤风险：一项倾向性匹配的病例对照研究

左成淳*, 张颖, 王玉珠, 吕迁洲, 潘坤明#, 李晓宇(复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)05-0524-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.05.003



摘要 目的:探讨万古霉素(VAN)联合哌拉西林他唑巴坦(PTZ)、头孢吡肟(FEP)或美罗培南(MEN)治疗时患者急性肾损伤(AKI)发生风险及临床结局的差异。方法:回顾性收集该院2016年1月至2022年12月接受VAN联合PTZ(VAN+PTZ组)、VAN联合FEP或MEN(VAN+FEP/MEN组)治疗>48 h的成年住院患者资料。以VAN+PTZ组为基准,选取共8个协变量,包括性别、年龄>65岁、VAN日剂量>1 g、VAN疗程>7 d、基线血肌酐、合并败血症、休克及联用肾毒性药物,采用倾向性评分匹配(PSM)以1:1的比例分别与VAN+FEP/MEN组进行匹配,以平衡基线特征。结局指标包括AKI发生率、严重程度(根据KDIGO分期)、住院期间全因死亡率以及AKI患者的肾功能结局。结果:共纳入VAN+PTZ组121例,VAN+FEP/MEN组3 326例。经PSM后,每组各匹配119例,基线特征均衡。PSM匹配后,两组患者AKI发生率的差异无统计学意义[21.8%(26/119) vs. 18.5%(22/119), $P=0.518$];两组患者住院期间死亡率一致,均为4.2%(5/119),差异无统计学意义($P=1.000$);两组患者AKI严重程度分期、肾功能好转或恢复率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。VAN+PTZ组监测VAN谷浓度的AKI患者比例高于VAN+FEP/MEN组,差异有统计学意义[76.9%(20/26) vs. 45.5%(10/22), $P=0.025$]。结论:与VAN+FEP/MEN相比,VAN+PTZ可能不会增加AKI发生风险,两种方案AKI的严重程度及临床结局相似。在治疗药物监测下,VAN+PTZ可作为临床抗感染治疗的安全选择之一。

关键词 万古霉素;哌拉西林他唑巴坦;美罗培南;头孢吡肟;急性肾损伤

Risk of Acute Kidney Injury Associated with the Combination of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: a Propensity Score-Matched Case-Control Study

ZUO Chengchun, ZHANG Ying, WANG Yuzhu, LYU Qianzhou, PAN Kunming, LI Xiaoyu (Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital FuDan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the risk of acute kidney injury (AKI) and differences in clinical outcomes in patients treated with vancomycin (VAN) combined with piperacillin-tazobactam (PTZ), cefepime (FEP) or meropenem (MEN). **METHODS:** Retrospective data on adult inpatients who received VAN combined with PTZ, FEP or MEN for more than 48 hours from Jan. 2016 to Dec. 2022 were collected. Taking VAN+PTZ as the reference, 8 covariates were selected, including gender, age >65 years, VAN daily dose >1 g, treatment duration of VAN >7 d, baseline serum creatinine, sepsis, shock, and concomitant nephrotoxic medications. A 1:1 propensity score matching (PSM) was performed between VAN+PTZ and VAN+FEP/MEN group to balance baseline characteristics. Outcomes included AKI incidence, AKI severity (according to KDIGO criteria), in-hospital all-cause mortality, and renal outcomes in patients with AKI. **RESULTS:** A total of 121 patients were enrolled in the VAN+PTZ group and 3,326 cases were enrolled in the VAN+FEP/MEN group. After PSM, 119 patients were included in each group, with balanced baseline characteristics. No statistically significant differences were found in AKI incidence between two groups [21.8% (26/119) vs. 18.5% (22/119), $P=0.518$]. The in-hospital mortality was consistent between two groups [4.2% (5/119)], with no significant difference ($P=1.000$). There were no significant differences in the grading of AKI severity or the rates of improvement/recovery in renal function ($P>0.05$). The proportion of AKI patients with VAN trough concentration was higher in the VAN+PTZ group than that in VAN+FEP/MEN group

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82204520);上海市卫生健康委员会(No. 20244Y0101);上海市青年医学人才-临床药师项目[No. SHWSRS(2023)_106];吴阶平医学基金会(No. 320.6750.2024-18-12)

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。E-mail: zuo.chengchun@zs-hospital.sh.cn

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

[76.9% (20/26) vs. 45.5% (10/22), $P=0.025$]. CONCLUSIONS: Compared with VAN + FEP/MEN, VAN + PTZ may not increase the risk of AKI, with similar findings observed for both AKI severity and clinical outcomes. VAN + PTZ can be considered a safe therapeutic option for clinical anti-infective treatment when supported by therapeutic drug monitoring.

KEYWORDS Vancomycin; Piperacillin tazobactam; Meropenem; Cefepime; Acute kidney injury

万古霉素(VAN)是治疗革兰阳性球菌感染的重要药物,亦是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的首选方案^[1]。但VAN具有肾毒性,其在合并危险因素时相关急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生风险可高达40%以上^[2]。临床上常将VAN与哌拉西林他唑巴坦(PTZ)、头孢吡肟(FEP)或美罗培南(MEN)等药物联用以覆盖革兰阳性菌与革兰阴性菌混合感染^[3]。

多项研究表明,相较于联用FEP或MEN, VAN联合PTZ可显著提高AKI发生率^[4-6],但该结果仍存在争议^[6-8]。最近的1项纳入70项研究、共76 638例患者的Meta分析^[9]表明, VAN+PTZ与AKI风险增加2倍以上相关。不过,现有证据多源于回顾性研究,难以完全排除疾病严重程度、适应证偏倚等混杂因素的影响。此外,ACORN随机对照试验^[10]发现,在住院患者中,与使用FEP相比,使用PTZ并未显著提高AKI发生率或死亡率。

在中国,VAN与碳青霉烯类抗菌药物联用是最常见的联合方案^[11];而美国等国家则以VAN与PTZ为主^[12]。这种差异的部分原因可能与国内要求PTZ用药前进行皮试,从而增加了其临床应用的复杂性有关。目前,针对中国人群中VAN联合PTZ与VAN联合FEP/MEN的肾损伤风险比较研究仍较有限^[13]。因此,本研究旨在通过比较VAN联合PTZ与VAN联合FEP/MEN的AKI发生率,分析患者临床特征与转归,为临床合理用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究是一项基于倾向性匹配的单中心、回顾性、病例对照研究。纳入2016年1月至2022年12月复旦大学附属中山医院收治的VAN联合PTZ(VAN+PTZ组)、VAN联合FEP或MEN(VAN+FEP/MEN组)患者。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)静脉用VAN联合PTZ、VAN联合FEP或MEN疗程至少48 h。排除标准:(1)慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)5期或规律透析,或基线血清肌酐超过 ≥ 4 mg/dL (353.6 μ mol/L);(2)用药前已出现AKI;(3)曾接受过肾切除术、肾移植手术或孤立肾;(4)VAN给药少于4个单次剂量;(5)血肌酐值缺乏,无法判断AKI。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准(B2019-194R)。

1.2 方法

通过电子病历数据库筛选符合标准的患者,收集数据包括人口统计学信息(年龄、性别)、合并症、血肌酐值及检测时间、白蛋白值,合并用药使用情况,是否监测VAN血药浓度、剂量、疗程以及住院时间等。患者血肌酐基线值是指使用VAN首日或用药前3 d内的血肌酐。记录VAN用药期间和停药后7 d内的AKI发生风险,记录AKI发生时间、肾功能转归

情况、患者是否死亡。

AKI诊断和分期标准依据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)急性肾脏损伤临床实践指南(2012年版)^[14], AKI的定义为48 h内血清肌酐绝对值升高 ≥ 26.5 μ mol/L (0.3 mg/dL);或7 d内血清肌酐升高至基线水平的1.5倍以上。AKI分期根据KDIGO指南^[14],分为1期(血肌酐值上升至基线值的1.5~1.9倍)、2期(血肌酐值上升至基线值的2.0~2.9倍)、3期(血肌酐值上升至基线值 ≥ 3.0 倍,或血肌酐值 ≥ 353.6 μ mol/L)。肾功能好转是指血肌酐值下降至达到AKI诊断数值的75%。肾功能恢复是指住院期间血肌酐下降至基线值及以下。AKI恢复在AKI发生3 d内(不包括第3日)定义为快速恢复,在AKI发生3~7 d恢复为中速恢复,在AKI发生7 d后恢复为恢复延迟。合并用药的定义是联合用药超过48 h。

1.3 研究结局

主要终点为VAN联合PTZ、VAN联合FEP或MEN治疗期间的AKI发生率。次要终点包括AKI严重程度、AKI恢复时间及患者临床结局(住院期间死亡率、30 d内死亡率、住院时间等)。

1.4 统计学方法

本研究采用倾向评分匹配(PSM)方法来平衡研究组与对照组之间的基线特征差异。PSM使用R软件(版本4.5.2)完成,主要借助MatchIt和dplyr包进行数据处理与匹配操作。具体匹配过程如下:对VAN+PTZ组与VAN+FEP/MEN组进行1:1最近邻匹配。匹配时考虑了性别、年龄 >65 岁、VAN日剂量 >1 g、VAN疗程 >7 d、基线血肌酐、合并败血症、休克、合并使用肾毒性药物共8个协变量。倾向评分通过Logistic回归模型计算,匹配过程中设置卡钳值为0.02,确保匹配对之间的倾向评分差异最小化[标准均值差(SMD)绝对值 <0.1]。匹配后数据通过match.data()函数提取,用于后续分析。

统计分析使用R软件(版本4.5.2)、IBM SPSS 27.0软件。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验比较;非正态分布的连续变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行比较。分类变量以频数(%)表示,并通过 χ^2 检验或Fisher精确检验进行比较。采用Graphpad Prism 8.0进行生存分析(Kaplan-Meier)比较VAN用药方案组别之间的AKI发生率及发生时间,并进行Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入患者6 641例,排除3 194例不符合要求的患者,研究流程图见图1。纳入研究的3 447例患者中,VAN+PTZ组

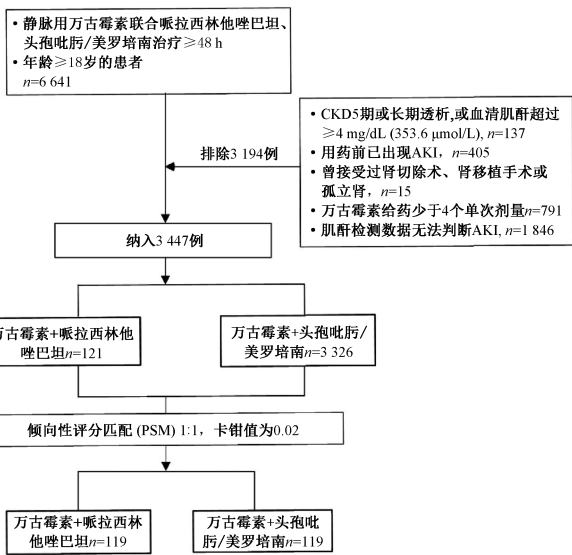


图1 研究流程图

表1 PSM前后VAN+PTZ组和VAN+FEP/MEN组患者人口学及临床特征

项目	PSM前			PSM后		
	VAN+PTZ组(n=121)	VAN+FEP/MEN组(n=326)	P	VAN+PTZ组(n=119)	VAN+FEP/MEN组(n=119)	P
一般情况						
年龄/[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	58.0 (48.0, 67.0)	60.0 (49.60)	0.297	58.0 (48.0, 67.0)	58.0 (48.0, 67.0)	0.827
年龄>65岁/例(%)	37 (30.6)	1 128 (33.9)	0.446	36 (30.3)	38 (31.9)	0.779
性别(男)/例(%)	84 (69.4)	2 251 (67.6)	0.687	83 (69.7)	80 (67.2)	0.676
VAN使用情况						
日剂量>1g/例(%)	103 (85.1)	2 872 (86.3)	0.700	102 (85.7)	108 (90.8)	0.227
VAN疗程[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	9.0 (5.5, 13.2)	6.5 (4.0, 10.5)	<0.001	9.0 (5.5, 13.2)	9.0 (5.5, 13.2)	0.816
疗程>7d/例(%)	80 (66.1)	1 474 (44.3)	<0.001	78 (65.5)	78 (65.5)	1.000
实验室指标						
基线肌酐/[mg/dL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	64.0 (50.0, 83.5)	72.0 (56.4, 92.0)	0.002	64.0 (50.0, 85.0)	66.0 (53.0, 80.0)	0.819
白蛋白/[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	36.0 (32.0, 39.0)	36.0 (33.0, 39.0)	0.781	36.0 (32.0, 39.0)	36.0 (33.0, 39.0)	0.710
合并症/例(%)						
败血症	31 (25.6)	930 (28.0)	0.573	31 (26.1)	26 (21.8)	0.448
休克	3 (2.5)	76 (2.3)	0.756	3 (2.5)	1 (0.8)	0.622
肾功能不全	2 (1.7)	75 (2.3)	0.660	2 (1.7)	2 (1.7)	1.000
肝功能不全	11 (9.1)	235 (7.1)	0.395	11 (9.2)	5 (4.2)	0.120
糖尿病	19 (15.7)	363 (10.9)	0.099	19 (16.0)	12 (10.1)	0.178
高血压	23 (19.0)	802 (24.1)	0.196	23 (19.3)	25 (21.0)	0.747
合并用药/例(%)						
还原型谷胱甘肽	34 (28.1)	811 (24.4)	0.351	34 (28.6)	33 (27.7)	0.885
肾毒性药物	82 (67.8)	2 570 (77.3)	0.015	82 (68.9)	82 (68.9)	1.000
非甾体抗炎药	6 (5.0)	331 (10.0)	0.378	6 (5.0)	2 (1.7)	0.281
血管加压药	6 (5.0)	0 (0.0)	0.069	6 (5.0)	10 (8.4)	0.300
祥利尿剂	27 (22.3)	1 355 (40.7)	<0.001	27 (22.7)	39 (32.8)	0.082
氨基糖苷类	1 (0.8)	15 (0.5)	0.551	1 (0.8)	0 (0.0)	1.000
肾素-血管紧张素系统抑制剂	9 (7.4)	273 (8.2)	0.761	9 (7.6)	10 (8.4)	0.811
造影剂	0 (0.0)	51 (1.5)	0.262	0 (0.0)	3 (2.5)	0.247

注:血管加压药包括肾上腺素、米力农、多巴胺、加压素。

表2 PSM后两组患者VAN相关AKI发生率、严重程度及死亡率比较[例(%)]

组别	AKI发生情况				透析	死亡
	AKI 1期	AKI 2期	AKI 3期	合计		
VAN+PTZ组(n=119)	21 (17.6)	2 (1.7)	3 (2.5)	26 (21.8)	3 (2.5)	5 (4.2)
VAN+FEP/MEN组(n=119)	15 (12.6)	4 (3.4)	3 (2.5)	22 (18.5)	1 (0.8)	5 (4.2)
χ^2	1.178	0.684	0.000	0.418	1.017	0.000
P	0.278	0.683	1.000	0.518	0.622	1.000

PTZ组患者在AKI分期、用药至AKI发生的时间,住院期间死亡率、30d内死亡率、肾功能好转或恢复情况、入住加强监护病

房(ICU)率、肾毒性药物合并使用率方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究的AKI患者以轻度(1期)为主,3期

2.2 AKI发生率、严重程度分期及死亡风险

PSM后,VAN+PTZ组、VAN+FEP/MEN组患者AKI发生率分别为21.8%(26/119)、18.5%(22/119),差异无统计学意义($P=0.518$);两组患者AKI严重程度分期的差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者透析率、死亡率的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。VAN+PTZ组与VAN+FEP/MEN组患者AKI未发生率的趋势线重叠度高,未发生率的差异无统计学意义(log-rank $P=0.515$),见图2。

2.3 AKI患者转归特征

对于发生AKI的患者,与VAN+FEP/MEN组相比,VAN+

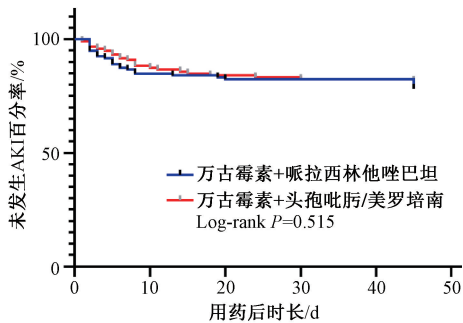


图2 两组患者用药后AKI未发生率比较

表3 两组AKI患者AKI严重程度、恢复情况及临床结局比较

项目	VAN+PTZ组(n=26)	VAN+FEP/MEN组(n=22)	χ^2	P
AKI分期/例(%)				
1期	21 (80.8)	15 (68.2)	1.007	0.316
2期	2 (7.7)	4 (18.2)	1.199	0.392
3期	3 (11.5)	3 (13.6)	0.048	1.000
用药至AKI发生的时间/[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	5.0 (2.7, 8.0)	6.0 (2.7, 11.8)	-1.018	0.309
肾功能好转或恢复/例(%)	16 (61.5)	9 (40.9)	2.032	0.154
AKI恢复/例(%)				
快速恢复(<3 d)	1 (3.8)	1 (4.5)	0.015	1.000
中速恢复(3~7 d)	1 (3.8)	3 (13.6)	1.534	0.320
慢速恢复(>7 d)	3 (11.5)	1 (4.5)	0.804	0.614
用药期间进行VAN谷浓度监测/例(%)	20 (76.9)	10 (45.5)	5.035	0.025
合并肾毒性药物/例(%)	21 (80.8)	19 (86.4)	0.269	0.710
入住ICU/例(%)	15 (57.7)	17 (77.3)	2.056	0.152
住院期间死亡/例(%)	3 (11.5)	4 (18.2)	0.422	0.687
30 d内死亡/例(%)	3 (11.5)	3 (13.6)	0.048	1.000
平均住院时间/[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	34.8 (23.6, 44.3)	27.0 (14.8, 48.2)	-1.366	0.172

0.05)。在发生AKI的患者中,两组肾功能恢复情况和死亡率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。PSM前,VAN+FEP/MEN组样本量(3326例)高于VAN+PTZ组(121例),可能与PTZ需要皮试的临床使用限制有关,也能反映国内实际用药情况的特征,增加了研究结果的临床参考价值。

VAN联合PTZ作为最受关注的抗菌药物组合,其是否导致更高的AKI风险至今仍存在争议^[15-16]。依据文献,目前主要存在2种可能机制:其一,VAN、PTZ可能协同诱导氧化应激,增强对肾小管细胞的直接毒性^[17];其二,PTZ可能通过竞争性抑制肾小管有机阴离子转运系统,导致血清肌酐一过性升高,表现为其他肾功能标志物(如胱抑素C和血尿素氮)未见异常的“假性肾毒性”^[18-19]。因此,若血肌酐升高伴随其他肾损伤标志物持续上升,需高度警惕实质性肾损伤的可能。动物实验提示PTZ可能对VAN相关AKI有保护作用^[20]。本研究中,VAN+PTZ组患者AKI发生率为21.8%,部分患者可能存在假性肌酐升高情况,提示实际肾毒性风险可能更低。

本研究首次采用PSM方法评估中国人群VAN联合PTZ的AKI发生风险。PSM通过匹配具有相似倾向评分的个体,可平衡组间协变量。尽管VAN+PTZ组样本量较小,但经PSM后组间基线均衡,有助于减少观察性研究所致选择偏倚与混杂变量分布不均,提高结果的可靠性^[21]。

另有研究指出,透析率与死亡率较血肌酐更能准确地反映肾损伤严重程度^[19]。使用万古霉素治疗后本研究各组间透析率、死亡率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。依据AKI分期,

占比较低($\leq 20\%$);两组均只有1例AKI患者在3d内快速恢复;VAN+PTZ组用药期间进行VAN谷浓度监测的患者占比高于VAN+FEP/MEN组,差异有统计学意义($P=0.025$);VAN+PTZ组AKI患者入住ICU率为57.7%(15/26),VAN+FEP/MEN组为77.3%(17/22),见表3。

3 讨论

本研究首次在中国人群中比较了VAN+PTZ与VAN+FEP/MEN治疗后的AKI发生风险及临床结局。结果显示,PSM后,VAN+PTZ组与VAN+FEP/MEN组患者AKI发生率、AKI严重程度、透析率和死亡率的差异均无统计学意义($P>$

各组有不少于65.0%的AKI患者处于1期(轻度),但其中>50.0%患者需要转入ICU治疗,提示血肌酐未必全面反映AKI的严重程度。

VAN相关AKI多发生于用药后第4~17日^[22],联合用药后中位时间为2~8d,ICU患者进一步缩短至2~3d^[4]。多数患者肾损伤可在1周内恢复,包括继续使用VAN的患者^[2]。多项研究提示,VAN疗程>7d,或PTZ疗程 ≥ 14 d均可增加肾损伤风险^[2,11]。转归方面,高龄、存在合并症及AKI3期是影响VAN相关AKI患者肾功能恢复的主要因素^[23],且AKI3期可能是独立危险因素^[24]。国外研究显示,AKI1期患者在调整VAN剂量后多可完全恢复,而2期及以上患者恢复较为困难^[25]。本研究AKI患者以1期为主,转归情况总体良好。本研究中,VAN+PTZ组患者肾功能好转或恢复率高于VAN+FEP/MEN组(61.5% vs. 40.9%),可能与VAN+PTZ组患者用药期间VAN谷浓度监测率更高有关(VAN+PTZ vs. VAN+FEP/MEN;76.9% vs. 45.5%, $P=0.025$)。

本研究通过PSM平衡了关键协变量,为评估中国人群VAN联合用药相关的AKI风险、严重程度及临床结局提供了重要参考。然而,本研究存在以下局限性:(1)回顾性设计可能存在未被测量的混杂偏倚;(2)研究数据收集未评估长期肾功能,可能低估联合用药的远期影响;(3)由于我国PTZ临床应用需要皮试等限制,本研究目标组(VAN+PTZ)在临床实践中应用相对有限,PSM后样本量较小。在当前数据支持的检验效能下,未能排除存在临床相关但差异无统计学意义的可能

性;(4)研究结果源于单中心数据,向更广泛人群外推时需谨慎。未来需要开展更大样本、多中心、前瞻性队列研究,并纳入更近期的数据加以验证,提升临床指导价值。

综上所述,与 VAN+FEP/MEN 相比,VAN+PTZ 方案未显著增加 AKI 风险。本研究基于中国人群 VAN 联合用药方案特征,为临床抗感染方案的选择提供了循证依据。医务人员可据此适度降低对该联合方案肾毒性的顾虑,拓宽治疗选择。在治疗药物监测下,该联合方案可作为临床抗感染治疗的安全选择之一。后续仍需开展持续性、多中心研究或前瞻性队列研究予以验证,为临床提供更具有统计效能的证据。

参考文献

[1] BROWN N M, GOODMAN A L, HORNER C, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK [J]. JAC Antimicrob Resist, 2021, 3(1): dlaa114.

[2] FILIPPONE E J, KRAFT W K, FARBER J L. The nephrotoxicity of vancomycin [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 459-469.

[3] MEFFORD B, WALLACE K L, DONALDSON J C, et al. Effect modification of dosing strategy (AUC or trough) on AKI associated with vancomycin in combination with piperacillin/tazobactam or cefepime and meropenem [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68(5): e0108523.

[4] 张鑫, 万齐华, 钟晗, 等. 万古霉素联合哌拉西林-他唑巴坦致急性肾功能损伤研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(3): 355-360.

[5] CHEN A Y, DENG C Y, CALVACHI-PRieto P, et al. A large-scale multicenter retrospective study on nephrotoxicity associated with empiric broad-spectrum antibiotics in critically ill patients [J]. Chest, 2023, 164(2): 355-368.

[6] KOMERDELJ I A, BUCKLEY M S, D'ALESSIO P A, et al. Vancomycin with concomitant piperacillin/tazobactam vs. cefepime or meropenem associated acute kidney injury in general ward patients: a multicenter propensity score-matched study [J]. J Pharm Pract, 2024, 37(1): 80-87.

[7] BUCKLEY M S, HARTSOCK N C, BERRY A J, et al. Comparison of acute kidney injury risk associated with vancomycin and concomitant piperacillin/tazobactam or cefepime in the intensive care unit [J]. J Crit Care, 2018, 48: 32-38.

[8] HAMMOND D A, SMITH M N, PAINTER J T, et al. Comparative incidence of acute kidney injury in critically ill patients receiving vancomycin with concomitant piperacillin-tazobactam or cefepime: a retrospective cohort study [J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(5): 463-471.

[9] 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 anti-pseudomonal beta-lactams: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2025, 80(1): 47-58.

[10] QIAN E T, CASEY J D, WRIGHT A, et al. Cefepime vs piperacillin-tazobactam in adults hospitalized with acute infection: the ACORN randomized clinical trial [J]. JAMA, 2023, 330(16):

1557-1567.

[11] PAN K M, CHEN C, CHEN Z Z, et al. Vancomycin associated acute kidney injury: a longitudinal study in China [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 632107.

[12] GOODMAN K E, COSGROVE S E, PINELES L, et al. Significant regional differences in antibiotic use across 576 US hospitals and 11 701 326 adult admissions, 2016-2017 [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(2): 213-222.

[13] 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.

[14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(1): 1-138.

[15] 戴红因, 脱鸣富, 陈赫军, 等. 万古霉素联合哌拉西林钠他唑巴坦钠致重症感染成年患者急性肾损伤的临床特征及危险因素研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(8): 460-466.

[16] CÔTÉ J M, DESJARDINS M, MURRAY P T. Does vancomycin-piperacillin-tazobactam cause pseudo-AKI, true nephrotoxicity, or both? [J]. Chest, 2023, 164(2): 273-274.

[17] WATKINS R R, DERESINSKI S. Increasing evidence of the nephrotoxicity of piperacillin/tazobactam and vancomycin combination therapy-what is the clinician to do? [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(12): 2137-2143.

[18] MIANO T A, HENNESSY S, YANG W, et al. Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(9): 1144-1155.

[19] CÔTÉ J M, KANE-GILL S L, MURRAY P T. A ray of hope in the discord: is adding piperacillin-tazobactam to vancomycin truly more nephrotoxic? [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(9): 1208-1210.

[20] PAIS G M, LIU J J, AVEDISSIAN S N, et al. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(5): 1228-1236.

[21] 方积乾. 真实世界研究的统计方法(一): 倾向性匹配和逆概率加权 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2023, 29(5): 578-580.

[22] 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): 734-44.

[23] FORNI L G, DARMON M, OSTERMANN M, et al. Renal recovery after acute kidney injury [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6): 855-866.

[24] 徐红艳, 马菲, 邓琴香, 等. 万古霉素相关急性肾损伤及肾功能未恢复危险因素分析 [J]. 中国药业, 2024, 33(4): 114-118.

[25] 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.

(收稿日期:2025-10-30 修回日期:2026-01-27)