

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0090-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.021



## 重症感染及严重创伤患者肾功能亢进危险因素分析\*

席宇菁, 隋龙, 陆徽, 杜斐雄, 王维冰, 张东栋, 卢喜卫, 冯琴琴<sup>△</sup>

(兵器工业五二一医院, 陕西 西安 710065)

**摘要:**目的 探讨重症感染及严重创伤患者发生肾功能亢进(ARC)的危险因素。方法 选取医院重症监护室(ICU)及神经外科2022年1月至12月收治的两类患者各100例,根据患者是否存在ARC[内生肌酐清除率(CCr)≥130 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)为存在ARC]分为ARC组和非ARC组。分别采用单因素分析和二元Logistic回归分析筛选影响ARC发生的危险因素,并结合受试者工作特征曲线分析此类危险因素对ARC发生的预测价值。结果 100例重症感染患者中,26例出现ARC,年龄、序贯器官衰竭评分(SOFA)评分是重症感染患者发生ARC的独立危险因素。SOFA评分≤5分时,曲线下面积(AUC)为0.870(0.794,0.945),敏感度为96.2%,特异度为73.0%;年龄≤53岁时,AUC为0.774(0.673,0.875),敏感度为61.5%,特异度为83.8%。100例严重创伤患者中,54例出现ARC,年龄、血清肌酐(SCr)是严重创伤患者发生ARC的独立危险因素。年龄≤53岁时,AUC为0.918(0.862,0.974),敏感度为88.9%,特异度为80.4%;SCr≤62 μmol/L时,AUC为0.765(0.671,0.859),敏感度为72.2%,特异度为69.6%。结论 年龄≤53岁、SOFA评分≤5分的重症感染患者及年龄≤53岁、SCr≤62 μmol/L的严重创伤患者发生ARC的风险较高,其标准剂量无法达到最佳杀菌效果的药物代谢动力学/药效动力学靶标值。

**关键词:**肾功能亢进;重症感染;严重创伤;抗感染方案;危险因素;Logistic回归分析

### Analysis of Risk Factors for Augmented Renal Clearance in Patients with Severe Infection and Severe Trauma

XI Yujing, SUI Long, LU Hui, DU Feixiong, WANG Weibing, ZHANG Dongdong, LU Xiwei, FENG Qinqin

(Ordnance Industry 521 Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710065)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for augmented renal clearance (ARC) in patients with severe infection and severe trauma. **Methods** A total of 200 patients admitted to the intensive care unit (ICU) and neurosurgery department of the hospital from January to December 2022 were selected, with 100 patients in each department. The patients were divided into the ARC group and non-ARC group based on the presence of ARC or not [endogenous creatinine clearance rate (CCr) ≥ 130 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>) was evaluated as the presence of ARC]. The univariate analysis and binary Logistic regression analysis were used to screen the risk factors that affected the occurrence of ARC, and the predictive value of such risk factors for ARC occurrence was analyzed based on the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Among 100 patients with severe infection, 26 had ARC, the age and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were the independent risk factors for ARC in patients with severe infection. When the SOFA score was ≤ five points, the area under the curve (AUC) was 0.870 (0.794, 0.945), the sensitivity was 96.2%, and the specificity was 73.0%; when the age was ≤ 53 years, the AUC was 0.774 (0.673, 0.875), the sensitivity was 61.5%, and the specificity was 83.8%. Among 100 patients with severe trauma, 54 had ARC, the age and serum creatinine (SCr) were the independent risk factors for ARC in patients with severe trauma. When the age was ≤ 53 years, the AUC was 0.918 (0.862, 0.974), the sensitivity was 88.9%, and the specificity was 80.4%; when the SCr was ≤ 62 μmol/L, the AUC was 0.765 (0.671, 0.859), the sensitivity was 72.2%, and the specificity was 69.6%. **Conclusion** The patients with severe infection aged ≤ 53 years, SOFA score ≤ five points and the patients with severe trauma aged ≤ 53 years, SCr ≤ 62 μmol/L have a higher risk of ARC, and the standard dose cannot reach the pharmacokinetic / pharmacodynamic target value with the best bactericidal effect.

**Key words:** augmented renal clearance; severe infection; severe trauma; anti-infective regimen; risk factor; Logistic regression analysis

美国食品和药物管理局(FDA)批准的药物剂量是基于健康受试者或非重症人群,然而重症患者病理生理指标如液体复苏、低蛋白血症、肝肾功能不全、肾功能亢进等的改变均会影响抗菌药物的分布与清除,加

大制订危重症患者精准抗感染治疗方案的难度,因此,优化特殊病理生理患者抗感染治疗方案是个体化治疗的核心内容<sup>[1]</sup>。危重症患者常伴有肾功能不全,特别是脓毒症继发的急性肾损伤,临床对于肾功能不全时抗

\*基金项目:兵器工业卫生研究所管理创新及新技术项目[所运营字[2021]81号]。

第一作者:席宇菁,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xijuyingabc@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:冯琴琴,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)13279340619@126.com。

菌药物剂量的调整非常谨慎,但近年来危重症领域提出的与其相反的肾功能亢进(ARC)症状则常被忽视。国外研究显示,重症监护室(ICU)ARC发病率为30%~85%,仅15%的医师能识别并作出相应的抗感染方案调整<sup>[2-3]</sup>。ARC指肾小球滤过率估计值(eGFR)增加,增强了对循环溶质的清除功能,常见于脓毒症、严重创伤、烧伤及重大术后的患者<sup>[4]</sup>。在ARC状态下, $\beta$ -内酰胺类、糖肽类、氨基苷类等抗菌药物经肾清除增强,标准剂量无法达到最佳杀菌效果的药物代谢动力学/药物效应动力学靶标,长期处于亚治疗浓度会诱发细菌的耐药性进而导致抗菌治疗失败<sup>[5-8]</sup>。识别ARC的发生风险有助于优化抗感染治疗方案。本研究旨在探讨重症感染、严重创伤患者发生ARC的危险因素,为早期识别ARC及优化临床抗感染治疗方案提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

通过检索医院合理用药监测系统(PASS),以2022年1月至12月入住我院ICU或神经外科的重症感染及严重创伤患者各100例为研究对象。排除妊娠期或哺乳期,<18岁,血清肌酐(SCr) > 115  $\mu\text{mol/L}$ ,急性肾功能不全(48 h内SCr升高26.5  $\mu\text{mol/L}$ ,7 d内SCr升高超过正常值的1.5倍,尿量 < 0.5 mL/(kg·h)并持续6 h以上),行连续肾脏替代治疗及透析患者。

### 1.2 方法

采用Cockcroft-Gault(CG)公式计算患者的内生肌酐清除率(CCr), $\text{CCr} \geq 130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 定义为ARC(+),纳入ARC组;反之为ARC(-),纳入非ARC组。

### 1.3 观察指标

记录患者基础特征(年龄、性别、体质量),实验室指标[白蛋白(Alb)、SCr、CCr、尿素氮(BUN)],医源性操作(机械通气、血管活性药物、利尿剂),输注血液制品(红细胞、血小板),序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、入院诊断、基础疾病、病原菌清除情况、临床疗效、住院时间等。

### 1.4 统计学处理

使用Excel和SPSS 22.0等统计学软件分析。ARC与非ARC组行单因素分析,计量资料如符合正态分布,以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 $t$ 检验;反之,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行独立样本秩和检验。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两组间有差异的因素行二元Logistic回归模拟分析,采用受试者工作特征(ROC)找出危险因素切割点,以及其对ARC的预测价值。

## 2 结果

### 2.1 重症感染患者

#### 2.1.1 ARC特征及单因素分析

100例患者中,26例出现ARC。两组年龄、SCr、血管活性药物使用情况、SOFA评分均有显著差异( $P < 0.05$ ),提示为影响ARC发生的危险因素。详见表1。

#### 2.1.2 ARC多因素Logistic回归分析

对2.1.1项有统计学意义的4个因素进一步评估,发现年龄、SOFA评分是重症感染患者发生ARC的独立危险因素。详见表2。

#### 2.1.3 独立危险因素对ARC的预测分析

SOFA评分 $\leq 5$ 分时,敏感度为96.2%,特异度为

表1 重症感染患者ARC特征及单因素分析

Tab. 1 Characteristics and univariate analysis for ARC in patients with severe infection

指标	非ARC组(n=74)	ARC组(n=26)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别(男/女,例)	55/19	15/11	2.534	0.111
年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	64.27 $\pm$ 12.48	52.65 $\pm$ 9.39	4.329	0.000
体质量( $\bar{X} \pm s$ ,kg)	65.9 $\pm$ 5.59	67.88 $\pm$ 5.09	-1.544	0.126
Alb( $\bar{X} \pm s$ ,g/L)	30.05 $\pm$ 6.38	30.64 $\pm$ 5.58	-0.416	0.678
SCr( $\bar{X} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	65.08 $\pm$ 16.93	52.57 $\pm$ 11.13	3.503	0.001
BUN( $\bar{X} \pm s$ ,mmol/L)	11.05 $\pm$ 4.99	9.46 $\pm$ 3.62	1.492	0.139
使用机械通气	是 64(86.49)	22(84.62)		
[例(%)]	否 10(13.51)	4(15.38)	0.000	1.000
使用血管活性药物	是 56(75.68)	8(30.77)		
[例(%)]	否 18(24.32)	18(69.23)	16.840	0.000
使用利尿剂	是 50(67.57)	14(53.85)		
[例(%)]	否 24(32.43)	12(46.15)	1.572	0.210
使用血液制品	是 17(22.97)	6(23.08)		
[例(%)]	否 57(77.03)	20(76.92)	0.000	0.991
SOFA[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,分]	7(5,8)	3.5(3,4)	-5.640	0.000
合并基础疾病	有 47(63.51)	18(69.23)		
[例(%)]	无 27(36.49)	8(30.77)	0.276	0.599
临床疗效	有效 25(33.78)	14(53.9)		
[例(%)]	无效 49(66.22)	12(46.1)	3.255	0.071
住院时间[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,d]	12(8,18)	16(11,21)	-1.684	0.092
病原菌清除	是 19(25.68)	11(42.31)		
[例(%)]	否 55(74.32)	15(57.69)	2.534	0.111

表2 重症感染患者ARC多因素Logistic回归分析

Tab. 2 Multivariate Logistic regression analysis for ARC in patients with severe infection

危险因素	$\beta$	SE	Wald	P值	OR(95%CI)
年龄	-0.089	0.031	8.283	0.004	0.914(0.860,0.972)
SCr	-0.047	0.029	2.601	0.107	0.954(0.902,1.010)
使用血管活性药物	-0.301	0.737	0.167	0.683	0.740(0.174,3.138)
SOFA评分	-0.745	0.256	8.458	0.004	0.475(0.287,0.784)
常量	10.564	2.711	15.185		

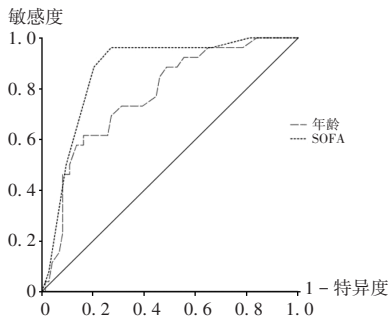


图1 SOFA评分和年龄预测ARC的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of SOFA score and age in prediction of ARC

73.0%, AUC为0.870(0.794, 0.945);当年龄 $\leq 53$ 岁时, 敏感度61.5%, 特异度为83.8%, AUC为0.774(0.673, 0.875)。详见图1。

## 2.2 严重创伤患者

### 2.2.1 ARC特征及单因素分析

100例患者中, 54例出现ARC。两组年龄、SCr及性别均有显著差异( $P < 0.05$ ), 提示为影响ARC发生的危险因素, 详见表3。

### 2.2.2 ARC多因素Logistic回归分析

对2.2.1项有统计学意义的3个因素进一步评估,

表3 严重创伤患者ARC特征及单因素分析

Tab. 3 Characteristics and univariate analysis for ARC in patients with severe trauma

指标	非ARC组(n=46)	ARC组(n=54)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别[男/女,例]	17/29	38/16	11.205	0.001
年龄( $\bar{X} \pm s$ , 岁)	65.04 $\pm$ 12.41	43.91 $\pm$ 9.27	-9.514	0.000
体质量( $\bar{X} \pm s$ , kg)	63.91 $\pm$ 5.39	65.59 $\pm$ 5.33	1.563	0.121
Alb( $\bar{X} \pm s$ , g/L)	35.43 $\pm$ 3.65	34.55 $\pm$ 4.31	-1.092	0.277
SCr( $\bar{X} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	69.00 $\pm$ 16.23	54.97 $\pm$ 12.01	-4.956	0.000
BUN[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mmol/L]	5.3(4.2, 6.2)	4.3(3.6, 5.7)	-1.529	0.126
使用机械通气				
是	14(30.43)	12(22.22)		
[例(%)]			0.871	0.351
否	32(69.57)	42(77.78)		
使用血管活性药物				
是	1(2.17)	6(11.11)		
[例(%)]			1.829	0.176
否	45(97.83)	48(88.89)		
使用利尿剂				
是	19(41.30)	19(35.19)		
[例(%)]			0.395	0.530
否	27(58.70)	35(64.81)		
使用血液制品				
是	9(19.57)	17(31.48)		
[例(%)]			1.833	0.176
否	37(80.43)	37(68.52)		
SOFA[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 分]	1(1, 2)	1(0, 2)	-1.092	0.275
合并基础疾病				
有	10(21.74)	6(11.11)		
[例(%)]			2.088	0.148
无	36(78.26)	48(88.89)		
临床结局[例(%)]				
有效	33(71.74)	43(79.64)		
[例(%)]			0.848	0.357
无效	13(28.35)	11(20.37)		
住院时间[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), d]	22(18, 27)	24(16, 29)	-0.689	0.491
病原菌清除[例(%)]				
是	25(54.35)	35(64.81)		
[例(%)]			1.134	0.287
否	21(45.65)	19(35.19)		

表4 严重创伤患者ARC多因素Logistic回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis for ARC in patients with severe trauma

危险因素	$\beta$	SE	Wald	P值	OR(95%CI)
年龄	-0.241	0.058	17.574	0.000	0.786(0.702, 0.880)
性别	-1.100	0.764	2.071	0.150	0.333(0.074, 1.489)
SCr	-0.131	0.038	12.104	0.001	0.877(0.815, 0.944)
常量	22.295	4.856	21.080		

发现年龄、SCr为严重创伤患者发生ARC的独立危险因素。详见表4。

### 2.2.3 独立危险对ARC的预测分析

年龄 $\leq 53$ 岁时, 敏感度为88.9%, 特异度为80.4%, AUC为0.918(0.862, 0.974); SCr $\leq 62 \mu\text{mol/L}$ 时, 敏感度为72.2%, 特异度为69.6%, AUC为0.765(0.671, 0.859)。详见图2。

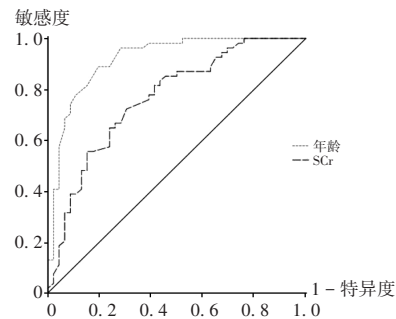


图2 年龄和SCr预测ARC的ROC曲线

Fig. 2 ROC curve of age and SCr in prediction of ARC

## 3 讨论

ARC内源性因素概括为“高排低阻”, 即重症感染、严重创伤等因素引发全身炎症反应综合征(SIRS)和高代谢状态, 介导心血管系统的高动力状态, 增加心输出量, 同时伴随炎症因子的释放, 血管阻力减弱, 肾脏血流量增加, 继而导致CCr水平显著升高。外源性因素包括重症患者中积极的液体复苏及血管活性药物的使用均可增加心输出量及肾血流量, 继而导致CCr升高<sup>[3,9]</sup>。既往对ARC危险因素研究多集中于重症感染患者, 严重创伤为其中一个危险因素<sup>[10-13]</sup>。本研究中单独分析了严重创伤患者发生ARC的高危因素, 发现其早期可能并未合并重症感染, 结合其特异的危险因素, 可在早期识别其发生ARC的风险, 优化初始抗感染方案, 减缓其发展为重症感染的进程。

对于重症感染, 年龄、SOFA评分为其独立危险因素; 对于严重创伤患者, 年龄、SCr为其独立危险因素。ARC易发生于年轻、SOFA评分及SCr较低的患者中, 这与肾功能储备(RFR)相关, 当年龄越小, 疾病危重程度越轻, RFR增强, 肾血流量升高, ARC发生率随之升高。

国外已有针对ARC危险因素临界值的评分系统<sup>[14-16]</sup>,本研究中ARC危险因素(年龄、SOFA评分、SCr)的临界值与国外研究相近,SOFA评分临界值低于国内研究,原因是重症感染及严重创伤患者多处于昏迷状态,格拉斯哥昏迷指数评分普遍偏低,会导致SOFA评分整体升高,故本研究中采用类似国外研究中改良后的SOFA评分(排除格拉斯哥昏迷指数评分部分),故临界值降低。

本研究存在一定局限:1)严重创伤患者ARC的危险因素分析中,未涉及不同创伤部位及不同创伤机制对ARC的影响<sup>[17]</sup>。2)ARC的识别是临床的一大挑战,评价肾功能的“金标准”是以外源性示踪剂——菊粉测定eGFR,因其复杂、昂贵,并不多见。24h尿肌酐的测定可作为替代,8h与24h尿采集测定结果关联性很好,但均因时间相对固定而限制其应用。本研究中利用CG公式<sup>[18]</sup>法估算CCr,但在ARC状态下仍会造成低估,因此未来需要寻求更简易精确的eGFR测量工具及大样本全面评估ARC的危险因素。3)重症患者ARC的持续时间未知,一些对ICU患者肾功能评估的研究中发现,ARC的发生伴随对机体的严重打击,由于不同的监测频率和监测持续时间,ARC的持续时间在不同研究中也各不相同,仅少数患者的ARC持续时间短于1d,单个时间点的结果难以反映CCr的持续变化<sup>[2]</sup>。因此持续监护患者的肾功能非常有必要。

综上所述,本研究中证实了年龄、SOFA评分、SCr是重症感染及严重创伤患者ARC发生的高危因素,并确定了其临界值对ARC的预测价值,可以帮助临床早期筛查识别ARC患者,优化抗感染治疗方案。临床药师应以此类患者为契机,探索对特殊病理生理患者合理用药的干预模式,实现个体化精准治疗。

### 参考文献

[1] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-444.

[2] 丁楠楠,洪学军. 重症患者肾功能亢进现象及药物剂量调整的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(7):762-766.

[3] 崔红燕,周鹭,孙闻续,等. 肾功能亢进患者抗菌药物合理应用现状[J]. 中国药房,2022,33(14):1782-1786.

[4] 黄健,徐红艳,武阿龙,等. 肾功能亢进对不同日剂量美罗培南临床疗效的影响[J]. 中国药业,2023,32(13):95-99.

[5] MAHMOUD SH, SHEN C. Augmented renal clearance in critical illness: an important consideration in drug dosing[J]. *Pharmaceutics*,2017,9(3):36.

[6] CLAUS BOM, HOSTE EA, COLPAERT K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome

in critically ill patients receiving antimicrobial therapy [J]. *Journal of Critical Care*,2013,28(5):695-700.

[7] CARRIE C, LEGERON R, PETIT L, et al. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin - tazobactam administered by continuous infusion[J]. *Journal of Critical Care*,2018,48:66-71.

[8] CHEN IH, NICOLAU DP. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing[J]. *Antibiotics*,2020,9(7):393.

[9] 叶超,王朝晖,王春江. 肾功能亢进及其对抗菌药物的药物代谢动力学/药效动力学影响[J]. 中华危重症医学杂志:电子版,2019,12(2):133-138.

[10] 周冉,张圣雨,王春艳,等. ICU使用万古霉素的患者发生肾功能亢进的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(24):2549-2552.

[11] 夏岚,叶倩倩,吴安华,等. 肾功能亢进及低蛋白血症对万古霉素谷浓度的影响[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(9):940-946.

[12] 唐莲,严晓薇,彭秋菊,等. 肾功能亢进患者万古霉素血药浓度监测与临床疗效分析[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(15):68-71.

[13] 钟晗,崔敏,张在丽,等. 肾功能亢进在重症患者中的发生率及对万古霉素应用的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(1):57-59.

[14] UDY AA, ROBERTS JA, SHORR AF, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients[J]. *Critical Care*,2013,17(1):R35.

[15] BARLETTA JF, MANGRAM AJ, BYRNE M, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system[J]. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*,2017,82(4):665.

[16] MOLINA KC, HALL ST, BARLETTA JF, et al. Utilization of augmented renal clearance in trauma intensive care scoring system to improve vancomycin dosing in trauma patients at risk for augmented renal clearance [J]. *Surgical Infections*,2020,21(1):43-47.

[17] MULDER MB, EIDELSON SA, SUSSMAN MS, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with augmented renal clearance in trauma patients[J]. *Journal of Surgical Research*,2019,244:477-483.

[18] WU CC, TAI CH, LIAO WY, et al. Augmented renal clearance is associated with inadequate antibiotic pharmacokinetic / pharmacodynamic target in Asian ICU population: a prospective observational study [J]. *Infect Drug Resist*,2019,12:2531-2541.

(收稿日期:2023-11-13;修回日期:2024-03-27)