

· 论 著 ·

万古霉素联用哌拉西林 / 他唑巴坦致儿童急性肾损伤的系统评价与 meta 分析

陈灿, 潘坤明, 邹烨, 谢煜斐, 沈赞, 戴佩芳, 许青, 李晓宇, 吕迁洲*

(复旦大学附属中山医院 药剂科, 上海 200032)

【摘要】目的: 系统评价儿童患者万古霉素 (vancomycin, VAN) 联用哌拉西林 / 他唑巴坦 (piperacillin/tazobactam, TZP) 与 VAN 联用其他 β -内酰胺类抗菌药物治疗后急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的发生率, 以期为临床治疗提供循证参考。**方法:** 计算机检索 Cochrane 图书馆、Embase、Pubmed、维普中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库, 检索 VAN 联合 TZP 与 VAN 单用或联用其他 β -内酰胺类抗菌药物相比 AKI 发生情况的队列研究, 由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料, 并依据纽卡斯尔-渥太华质量评估量表 (NOS) 对纳入文献进行质量评价, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。**结果:** 共纳入 5 篇回顾性队列研究, 均为高质量文献 (NOS 评分均 ≥ 8 分), 涉及 2 514 例患者, 其中 VAN 联用 TZP 组 1 331 例, VAN 联用其他 β -内酰胺类抗菌药物组 1 183 例。Meta 分析结果显示: 联合应用 VAN 与 TZP 与 VAN 单用或者加用其他 β -内酰胺类抗菌药物相比可能会提高患儿急性肾损伤的发生风险 ($OR=4.90$, $95\%CI:2.80\sim8.43$, $P<0.01$)。**结论:** 联合应用 VAN 与 TZP 可能会提高患儿急性肾损伤的发生风险, 儿科医生在经验性选用此组合时应关注其可能增加的潜在风险。

【关键词】 儿童; 万古霉素; 哌拉西林 / 他唑巴坦; 急性肾损伤

【中图分类号】 R978.1; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0042-006

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.010

Acute kidney injury induced by vancomycin combined with piperacillin/tazobactam among hospitalized children: a systematic review and meta analysis

CHEN Can, PAN Kun-ming, ZOU Ye, XIE Yu-fei, SHEN Yun, DAI Pei-fang, XU Qing, LI Xiao-yu, L V Qian-zhou*

(Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective: To systematically review the risk of acute kidney injury (AKI) development in children using vancomycin based treatment with piperacillin-tazobactam or other kind of β -lactam drugs. **Methods:** Electronical databases were searched including the Cochrane library, Pubmed, Embase, VIP, CNKI and Wanfang data, cohort studies were collected if focused on the risks of AKI vancomycin plus piperacillin/tazobactam versus vancomycin alone or plus other β -lactam. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the quality of included studies according to Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS). Then, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 5 retrospective cohort studies were included, with a high quality ($NOS \geq 8$) and 2 514 patients involved. There were 1 331 cases of vancomycin combined with piperazolin/tazobartan and 1 181 cases of vancomycin alone or plus other β -lactam. The results of meta-analysis showed that, compared with vancomycin alone or plus other beta-lactam, vancomycin plus peracillin/tazobacin might raise the risk of AKI in children ($OR=4.90$, $95\%CI:2.8\sim8.43$, $P<0.01$). **Conclusion:** Coadministration of vancomycin and piperacillin/ tazobactam may increase the risk of AKI in hospitalized children. Pediatricians must be cognizant of the potential added risk of this combination therapy when making empirical antibiotic choices.

【Key words】 children; vancomycin; piperacillin/tazobactam; acute kidney injury

[收稿日期] 2017-12-15

[作者简介] 陈灿, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床用药评价与合理用药; Tel:15801878551; E-mail:996555724@qq.com

[通讯作者] *吕迁洲, 男, 主任药师; 研究方向: 临床药学、心血管药理、医院药学; Tel:(021)64041990-2188; E-mail:lv.qianzhou@zs-hospital.sh.cn

万古霉素 (vancomycin, VAN) 作为糖肽类的杀菌剂, 在临床上广泛用于儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗^[1]。然而, 其在发挥强大抗菌疗效的同时, 其肾毒性也不容忽视, 研究显示, 儿童患者中 VAN 相关的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生率已达 22%, 如与其他具有肾毒性的药物合用, 发生的 AKI 风险可能会增加^[1-5]。哌拉西林/他唑巴坦 (piperacillin/tazobactam, TZP) 是一种 β -内酰胺酶抑制剂组合的广谱青霉素类抗菌药物, 罕有文献报道 TZP 与 AKI 的发生的相关性, 据以往案例报道, TZP 致急性间质性肾炎是 TZP 相关 AKI 最可能的原因^[6-9]。TZP 经常与 VAN 联合用于儿童病因不明的中度至重度感染的初始经验性治疗或混合感染的治疗^[10-11]。最近几年, 国外一些研究显示, 此种联合应用可能与 AKI 发生率增加有关^[12-15]。近期发表的一项荟萃分析显示, 成人患者 VAN 联用 TZP 与 VAN 单用或联用其他 β -内酰胺类抗菌药物相比, AKI 发生风险增加^[16], 但目前尚未有针对儿童患者这一特殊人群的循证医学证据, 为探讨儿童群体是否面临同样的风险, 我们对相关文献进行检索, 旨在为儿科医生提供更精确的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型: 国内外公开发表的队列研究; ②研究对象: 住院期间需要针对性或经验性静脉使用 VAN 超过 48 h, 并联合应用 TZP 或者联用其他 β -内酰胺类抗菌药物的患儿 (≤ 19 岁); ③结局指标: 主要结局指标为 VAN 联用 TZP 与单用或者联用其他 β -内酰胺类抗菌药物相比, AKI 发生情况; 无次要结局指标。

1.1.2 排除标准 ①重复发表的文献; ②综述类文章或者个案报道; ③数据报道不完整甚至数据明显错误; ④研究对象为成人患者; ⑤研究对象有潜在的肾功能受损; ⑥原始研究数据无法提取且联系作者后仍无法获取者。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed 数据库、Embase 数据库、Ovid、Medline、中国学术文献总库、万方数字化期刊库、维普数据库,

检索时限均为建库起至 2017 年 10 月。检索采用主题词与自由词相结合的方式, 并根据具体数据库调整, 所有检索策略通过多次预检索后确定。此外, 追溯纳入文献的参考文献, 以补充获取相关文献。中文检索词为“万古霉素”“哌拉西林”“急性肾损伤”“肾毒性”; 英文检索词为“vancomycin”“piperacillin”“acute kidney injury”“nephrotoxicity”。

1.3 资料提取及纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位评价员根据纳入排除标准独立提取资料, 并交叉核对, 如遇分歧, 则通过讨论达成一致, 必要时咨询第三方协助判断。提取内容主要包括:

- ①纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等;
- ②研究设计类型及质量评价的关键要素;
- ③研究对象的基本特征, 包括纳入病例数、平均年龄, 抗菌药物用法用量及用药疗程等;
- ④暴露队列与非暴露队列发生 AKI 例数。

文献质量评价由两名研究者独立完成, 意见不一致时讨论解决或交由第三方协助裁定。采用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表 (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS)^[17] 对纳入本研究的暴露队列和非暴露队列的选择、暴露队列与非暴露队列的可比性、结局事件的评估, 随访充分性与完整性等方面进行方法学质量评价。NOS 满分为 9 分, 其中研究对象的选择 4 分, 可比性 2 分, 结局事件的评估与随访的充分性及完整性 3 分, ≥ 7 分为高质量研究。

1.4 统计学方法

应用 RevMan 5.3 统计软件进行 meta 分析。用 OR 及其 95%CI 表示二分类变量。各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$, 若各研究结果间无统计学异质性 ($P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$), 则采用固定效应模型进行 meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性 [$P < 0.1$ 和 (或) $I^2 \geq 50\%$], 则分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 meta 分析, 若存在明显的临床异质性, 则采用亚组分析等方法进行处理, 或仅行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得相关文献 4 663 篇, 通过排除重复文献,

阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的4658篇,最终纳入5篇回顾性队列研究^[18-22],其中VAN+TZP对比VAN单独使用的1篇^[19],VAN+TZP对比VAN+头孢曲松的1篇^[20],VAN+TZP对比VAN+头孢吡肟的2篇^[21-22],VAN+TZP对比VAN+其他 β -内酰胺类药物(包括头孢吡肟,头孢他啶,美罗培南,亚胺培南)的1篇^[20]。

2.2 纳入研究的基本情况与文献质量评价

纳入的5篇研究均为高质量(除了Mc Queen^[19]等的研究NOS量表评分为8分外,其余4篇文献均为9分)回顾性队列研究,各项研究中VAN联用TZP组AKI的发生率为11.60%~54.55%,而VAN单用或者合用其他 β -内酰胺类抗菌药物组的发生率为3.80%~13.16%。研究^[18,20]采用多元线性回归控制年龄,ICU护理水平,合用肾毒性药物情况,VAN谷浓度以及去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺等血管升压药的使用等因素后,静脉VAN联合使用TZP与VAN联用其他 β -内酰胺类抗菌药物相比,与较高的AKI的发生率相关,调整OR值分别为3.40(95%

CI:2.26~5.14)^[18]和4.55(95%CI:1.11~18.7)^[20]。Lecleir等^[21]研究显示VAN+TZP组比VAN+头孢吡肟组的住院时间要长(13 d vs 10 d, $P=0.042$),其他情况详见表1。

纳入文献的NOS量表评分结果均 ≥ 8 分,均属于高质量的研究。

2.3 VAN联用TZP致儿童AKI的meta分析结果

共纳入5项研究^[18-22],涉及2514例患者,其中VAN联用TZP组1331例,VAN单用或联用其他 β -内酰胺类抗菌药物组1183例。随机效应模型meta分析结果显示,联用TZP组AKI发生率显著高于VAN单用或联用其他 β -内酰胺类药物组,差异有统计学意义($OR=4.90$, 95%CI:2.80~8.43, $P<0.01$) (图1)。剔除Downes等^[17]的研究进行敏感性分析,异质性消失($P=0.82$, $I^2=0\%$),固定效应模型meta分析结果显示,VAN联用TZP组AKI发生率仍显著高于单用或联用其他 β -内酰胺类药物组,差异有统计学意义($OR=6.67$, 95%CI:4.12~10.78, $P<0.01$)。

表1 纳入研究基本特征

作者年份	研究对象	AKI 定义	组别	例数 (女/男)	平均年龄 (岁)	用法用量 (mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	平均用药 疗程(d)	需入住 ICU 人数	合并 用药 [#]	发生 AKI 例数
Gao ^[22] 2015	0~12岁并接受最少48h内静脉注射VAN的治疗	RIFLE标准 ^[23]	VAN+CFP	125(54/71)	4.5±3.8	A ^a	NR	NR	NR	15
			VAN+TZP	125(53/72)	4.3±3.9		NR	NR	NR	61
Downes ^[18] 2017	6~18岁并在入院2d内接受VAN+ β^* 或VAN+TZP治疗	KDIGO标准 ^[23]	VAN+ β^*	906(419/487)	7.07	NR	4	197	B ^b	40
			VAN+TZP	1009(447/563)	4.42	NR	4	367	C ^c	117
Mc Queen ^[19] 2016	≤ 19 岁并接受VAN或VAN+TZP治疗 ≥ 48 h	血肌酐值相对于基线值至少升高1倍或0.5 mg·dL ⁻¹	VAN	79(33/46)	5.52±6.10	VAN初始剂量48.7±15.7	VAN:6.53±4.20	41	32	3
			VAN+TZP	106(58/48)	5.88±5.71	VAN初始剂量51.3±16.3	VAN:6.03±3.36	66	64	25
Holsen ^[20] 2017	≥ 2 岁重症患者连续接受VAN+CRO或VAN+TZP治疗 ≥ 48 h	RIFLE标准 ^[24]	VAN+CRO	35(16/19)	9	VAN初始剂量:50	VAN:4	35	7	3
			VAN+TZP	58(33/25)	6.5	VAN初始剂量:45	VAN:3	58	11	15
Le Cleir ^[21] 2016	30d~18岁并接受VAN和TZP或CFP治疗至少72h	RIFLE ^[25] 标准	VAN+CFP	38(20/18)	13	VAN:59, CFP:141	10	NR	1	5
			VAN+TZP	33(21/12)	8	VAN:60, CFP:444	9	NR	1	18

注: * 其他 β -内酰胺类药物,包括头孢他啶,头孢吡肟,美罗培南,亚胺培南/西司他丁; [#]指联用肾毒性药物的患儿例数; ^aVAN 20 mg·kg⁻¹ q12h; 哌拉西林 100 mg·kg⁻¹, 他唑巴坦 12.5 mg·kg⁻¹ q8h; CFP 40 mg·kg⁻¹ q12h; ^b入院0~2d 134位患者合用2种及以上肾毒性药物; ^c入院0~2d 225位患者合用2种及以上肾毒性药物; CRO: 头孢曲松; CFP: 头孢吡肟; NR: 未报告; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes Group; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of Renal Function, End-Stage Kidney Disease

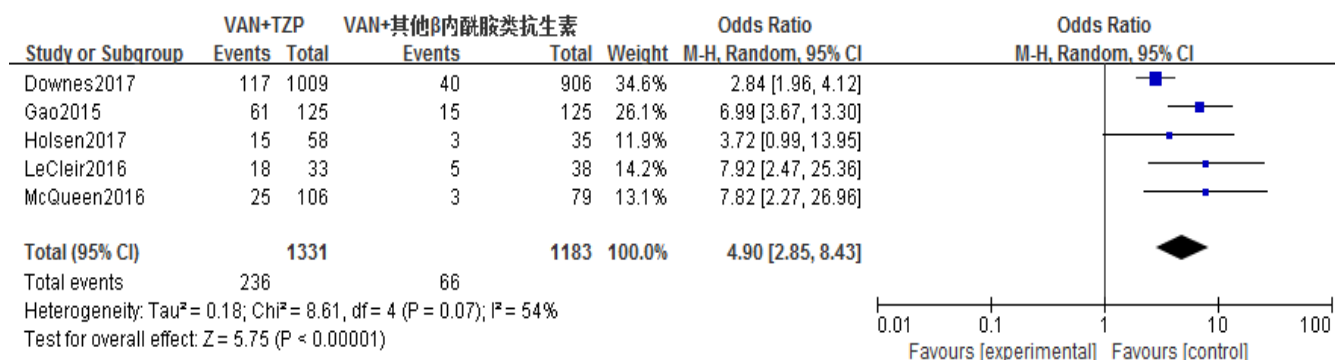


图1 AKI 发生率 meta 分析结果森林图

3 讨论

儿童作为一个特殊的群体, 因其一些生理特征如表观分布容积, 肾小球滤过率以及肝脏和肾脏的代谢清除与成人存在着差异, 可能会影响药物在体内的代谢, 导致不同年龄人群药物体液浓度也不相同。有些患儿体液中具有肾毒性的药物浓度较高, 容易发生 AKI; 或者与成人患者相比, 有些患儿的体液中的肾毒性物质较少从而发生 AKI 的风险也减少^[26-27]。诸多研究^[18,28-29]显示, 与未发生 AKI 相比, 发生 AKI 患儿的住院时间更长, 病死率更高。

国内的一项针对住院儿童患者的研究^[22]显示, VAN 和 TZP 联用, 肾毒性发生率提升了约 7 倍, 高于之前成人的研究结果, 提示在儿童中联用 VAN 与 TZP 可能存在更高的风险。本系统评价中 5 项研究^[18-22]的 meta 分析结果显示, 在儿童患者中 VAN 联用 TZP 与 VAN 单用或者联用其他 β-内酰胺类抗菌药物相比, 确实会使 AKI 发生风险增加; 另有两项研究^[18,20]采用多元线性回归控制年龄, 合用肾毒性药物等因素后的结果也提示, 静脉 VAN 联合使用 TZP, 与较高的 AKI 发生率相关 (与 VAN 联用其他 β-内酰胺类药物相比)。此外, 有一项研究^[21]结果提示 VAN+TZP 组的患儿住院时间更长。

VAN 的肾毒性是其常见不良反应之一, 推导测其毒性发生机制之一是 VAN 导致的氧化应激, 补体介导的炎症, 并进一步致肾小管累积性的坏死^[30]。目前不认为 TZP 是一个具有肾毒性的药物, 但是一项纳入 1 200 名成人重症患者的大型随机对照研究显示, 与接受美罗培南治疗的患者相比, 接受 TZP 治疗的患者肾功能恢复速度较慢^[31]。TZP 增加 VAN 肾毒性的潜在机制尚未明确^[32],

可能的解释是 VAN 相关的细胞坏死和 TZP 相关的急性间质性肾炎之间的相互作用或者因为 TZP 致使的清除率降低, 导致 VAN 在体内蓄积而发生 AKI^[12-13,33]。

本文首次系统评价了儿童群体中 VAN 联用 TZP 治疗后 AKI 的发生情况。虽然纳入的研究均为观察性研究, 但是观察性研究的数据对于发现不良事件来说是最有用的数据, 而且在进行文献筛选时对这些研究的评估很重要^[34-35]。

本文在进行 meta 分析时, 纳入的 5 项研究间存在异质性, 剔除 Downes 等^[18]的研究后进行 meta 分析, 各研究间的异质性消失, 但结果未发生显著性变化。分析异质性来源, 可能是 Downes 等^[18]的研究中的 AKI 的定义采用的为 KDIGO 标准, 与其他研究采用的 RIFLE 标准或自定义标准相比, KDIGO 标准在对 AKI 的诊断上, 血肌酐变化值时间窗界定相对严格, 从而可能使识别出 AKI 发生率偏低^[36]。这也是本研究的不足之处, 可能会导致无差异的误分类偏倚, 但整体分析时在效应量上可能显示不出显著的差异^[16]。

综上, 接受 VAN 和 TZP 联合治疗的儿童患者发生 AKI 的风险增加, 临床医生在处方该组合时应警惕其可能发生的风险, 对于潜在 AKI 发生风险高的患者, 权衡利弊可选用其他与 TZP 抗菌谱相近的 β-内酰胺类抗菌药物。未来还可针对 TZP 高剂量和常规剂量分别与 VAN 联合应用对于儿童患者 AKI 发生风险的影响展开研究。

【参考文献】

- [1] Mckamy S, Hernandez E, Jahng M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children[J]. J Pediatr, 2011, 158(3):422-426.

- [2] Le J, Ny P, Capparelli E, et al. Pharmacodynamic characteristics of nephrotoxicity associated with vancomycin use in children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015, 4(4):109-116.
- [3] Totapally B R, Machado J, Lee H, et al. Acute kidney injury during vancomycin therapy in critically ill children[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(6):598-602.
- [4] Seixas G T, Araujo O R, Silva D C, et al. Vancomycin therapeutic targets and nephrotoxicity in critically ill children with cancer[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(2):e56-e62.
- [5] Knoderer C A, Nichols K R, Lyon K C, et al. Are Elevated vancomycin serum trough concentrations achieved within the first 7 days of therapy associated with acute kidney injury in children[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2014, 3(2):127-131.
- [6] Liu T J, Lam J P. Piperacillin-tazobactam-induced acute interstitial nephritis with possible meropenem cross-sensitivity in a patient with osteomyelitis[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2012, 69(13):1109.
- [7] Pill M W, O'Neill C V, Chapman M M, et al. Suspected acute interstitial nephritis induced by piperacillin-tazobactam[J]. *Pharmacotherapy*, 1997, 17(1):166-169.
- [8] Peyko V, Smalley S, Cohen H. Prospective comparison of acute kidney injury during treatment with the combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin versus the combination of cefepime or meropenem and vancomycin[J]. *J Pharm Pract*, 2016, 57(2):191-195.
- [9] Sutton J D, Mynatt R P, Kaye K S, et al. Nephrotoxicity comparison of two commercially available generic vancomycin products[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9):5470-5474.
- [10] Zheng H A, Truong J, Carroll F, et al. Do formulation differences between the reference listed drug and generic piperacillin-tazobactam impact reconstitution[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3):1767-1769.
- [11] Yang H, Zhang C, Zhou Q, et al. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plos One*, 2015, 10(1):274-289.
- [12] Gomes D M, Smotherman C, Birch A, et al. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):662-669.
- [13] Meaney C J, Hynicka L M, Tsoukleris M G. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):653-661.
- [14] Burgess L D, Drew R H. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):670-676.
- [15] Rutter W C, Cox J N, Martin C A, et al. Nephrotoxicity during vancomycin therapy in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(2): 2089-2116.
- [16] Giuliano C A, Patel C R, Kale-Pradhan P B. Is the combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin associated with development of acute kidney injury? A meta-analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(12):1217-1228.
- [17] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605.
- [18] Downes K J, Cowden C, Laskin B L, et al. Association of acute kidney injury with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam treatment among hospitalized children[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(12):1732-1739.
- [19] McQueen K E, Clark D W. Does combination therapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity versus vancomycin alone in pediatric patients?[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2016, 21(4):332-338.
- [20] Holsen M R, Meaney C J, Hassinger A B, et al. Increased risk of acute kidney injury in critically ill children treated with vancomycin and piperacillin/tazobactam[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(12):1-7.
- [21] Lecleir L K. Piperacillin-tazobactam versus cefepime incidence of acute kidney injury in combination with vancomycin and tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(8):1000-1005.
- [22] 高璇, 李静, 李智平. 住院儿童单独使用万古霉素或联合哌拉西林/他唑巴坦治疗后的肾毒性比较[J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(6):743-748.
- [23] Kellum J A, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1):204.
- [24] Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis L L, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10):1028-1035.
- [25] Hoste E A, Kellum J A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(6):531-537.
- [26] Chen N, Aleksa K, Woodland C, et al. Ontogeny of drug elimination by the human kidney[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(2):160-168.
- [27] Routledge P A. Pharmacokinetics in children[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 34 (Suppl.):S19-S24.
- [28] 耿海云, 陈朝英, 涂娟, 等. 儿童住院患者急性肾损伤的发病情况[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(8):595-600.
- [29] Sutherland S M, Ji J, Sheikh F H, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013(8):1661-1669.
- [30] Drouet M, Chai F, Barthélémy C, et al. Influence of vancomycin infusion methods on endothelial cell toxicity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2):930-934.
- [31] Jensen J U S. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in

(下转 64 页)

（上接 46 页）

- critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial[J]. BMJ, 2012, 2(2):000635.
- [32] Filippone E J, Kraft W K, Farber J L. The nephrotoxicity of vancomycin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3):459-469.
- [33] 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.
- [34] Agbabiaka T B, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review[J]. Drug Saf, 2008, 31(1):21-37.
- [35] Hill A B. The environment and disease: association or causation?[J]. Proc R Soc Med, 1965(85):295-300.
- [36] Sutherland S M, Byrnes J J, Kothari M, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(4):554-562.