

基于真实世界数据的住院患者环孢素相关急性肾损伤发生情况及相关因素分析^Δ

窦亚晴^{1,2*}, 劳家辉³, 王雪², 孙彦莹², 黄欣², 李汉兵¹, 李晓^{2#} [1. 浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)临床药学科, 济南 250014; 3. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)健康医疗大数据中心, 济南 250014]

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)12-1584-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.11



摘要 **目的** 分析住院患者环孢素(CsA)相关急性肾损伤(AKI)的发生情况,挖掘其影响因素并构建风险预测模型。**方法** 采用单中心回顾性研究方法,纳入2018年1月—2024年7月于山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)接受CsA治疗的住院患者的临床资料,根据其AKI发生情况将其分为AKI组和非AKI组,采用单因素分析及多因素Logistic回归分析筛选CsA相关AKI的独立因素,构建风险预测模型并评估其性能。**结果** 共纳入439例患者,其中54例发生CsA相关AKI,发生率为12.30%。合并肺部细菌感染、巨细胞病毒血症、呼吸衰竭、肾功能不全、消化道出血和接受经外周中心静脉置管术与CsA相关AKI的发生呈正相关(比值比分别为763.750、16.944、41.933、236.806、17.537、212.789, $P < 0.05$),尿酸、前白蛋白、钙水平则与之呈负相关(比值比分别为0.983、0.967、0.058, $P < 0.05$)。根据上述因素所建预测模型经Hosmer-Lemeshow检验拟合的 χ^2 为10.254($P > 0.05$),十折交叉验证的平均曲线下面积(AUC)为0.885;受试者操作特征曲线的AUC为0.883,最佳截断值(0.1)下的敏感度、特异性分别为84.3%、80.4%。**结论** 合并肺部细菌感染、巨细胞病毒血症等6个因素为CsA相关AKI发生的正相关因素,尿酸、前白蛋白、钙水平则为负相关因素;基于上述因素构建的风险预测模型具有良好的预测性能,可辅助临床开展早期风险评估与个体化干预。

关键词 环孢素;急性肾损伤;危险因素;预测模型;真实世界研究

Analysis of the incidence and associated factors of cyclosporine-associated acute kidney injury in hospitalized patients based on real-world data

DOU Yaqing^{1,2}, LAO Jiahui³, WANG Xue², SUN Yanying², HUANG Xin², LI Hanbing¹, LI Xiao² (1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China; 3. Healthcare Big Data Center, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the incidence of cyclosporine (CsA)-associated acute kidney injury (AKI) in hospitalized patients, identify influencing factors, and construct a risk prediction model. **METHODS** A single-center retrospective study was conducted, enrolling clinical data from hospitalized patients treated with CsA at the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital from January 2018 to July 2024. The patients were classified into AKI group and non-AKI group based on the occurrence of CsA-related AKI. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to identify independent risk factors for CsA-related AKI, and a risk prediction model was constructed and its performance was evaluated. **RESULTS** A total of 439 patients were included, of whom 54 developed CsA-related AKI, with an

incidence rate of 12.30%. The occurrence of CsA-associated AKI was positively correlated with concurrent bacterial pulmonary infection, cytomegalovirus viremia, respiratory failure, renal insufficiency, gastrointestinal bleeding, and peripheral central venous catheterization (odds ratios of 763.750, 16.944, 41.933, 236.806, 17.537 and 212.789,

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82504560, No.825045-61);国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心创新药物上市后临床研究科研专项(No.WKZX2024CX501220)

* **第一作者** 主管药师。研究方向:临床合理用药。E-mail: 1315966792@qq.com

通信作者 副主任药师。研究方向:临床药学、药物毒理学。E-mail: lixiao1688@163.com

respectively; $P < 0.05$); while uric acid, prealbumin, and calcium levels were negatively associated with it (odds ratios of 0.983, 0.967 and 0.058, respectively; $P < 0.05$). The prediction model constructed based on the above factors yielded a χ^2 value of 10.254 ($P > 0.05$) in the Hosmer-Lemeshow test. The average area under the curve (AUC) from 10-fold cross-validation was 0.885. The AUC of the receiver operating characteristic curve was 0.883, with a sensitivity of 84.3% and a specificity of 80.4%, respectively, at the optimal cutoff value of 0.1. **CONCLUSIONS** Six factors, including concurrent bacterial pulmonary infection and cytomegalovirus viremia, are positively associated with the occurrence of CsA-related AKI; while uric acid, prealbumin, and calcium levels are negatively associated. The Logistic regression model constructed based on these factors demonstrates good predictive performance and can assist clinic in conducting early risk assessment and personalized interventions.

KEYWORDS cyclosporine; acute kidney injury; risk factors; predictive model; real-world study

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种多因素参与的常见临床综合征,属于广义急性肾脏病及肾功能障碍范畴。从短期来看,AKI与院内死亡率、并发症发生率、住院时长及医疗花费呈正相关;从长期来看,AKI是慢性肾脏病进展、终末期肾衰竭、心血管事件、全因死亡的独立危险因素,与上述事件发生风险增加密切相关^[1]。目前,AKI的诊断标准是基于肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的急剧下降,具体表现为特定时间内血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平的急性升高或尿量(urine output, UO)的明显减少^[2]。

造成AKI的因素有很多,包括严重感染和脓毒症、心肾综合征、肝硬化、妊娠和药物使用等,其中与药物使用相关的AKI约占AKI住院总病例的19%~26%^[3-5]。在众多可导致AKI的药物中,免疫抑制剂环孢素[又称环孢菌素A(cyclosporin A, CsA)]因治疗窗狭窄、肾毒性显著而备受临床关注。CsA是从真菌*Tolypocladium inflatum*的培养液中提取的环状多肽,可作为强效免疫抑制剂用于防治同种异体器官(如肾、肝、心、骨髓)移植后的排斥反应,是移植免疫抑制方案的基石药物^[6]。值得注意的是,CsA所致肾损伤是临床最为关注的副作用之一^[7]。研究显示,在器官移植受者中,CsA相关AKI的发生率为10%~50%,具体风险因移植类型、用药策略及患者基础情况而异^[8]。目前,尽管药物相关AKI风险预测已成为精准医疗的重要研究方向,但现有模型多集中于造影剂、抗菌药物和化疗药物等领域,而针对CsA的相关风险预测研究仍较为缺乏。基于此,本研究立足于真实世界住院患者,采用单中心回顾性设计,系统分析CsA相关AKI的发生情况,通过单因素分析、多因素Logistic回归分析探索其独立影响因素,并据此构建风险预测模型,以期为临床早期识别高危患者、优化用药监测及个体化管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究对象为2018年1月1日—2024年7月31日在山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医

院)接受CsA治疗的住院患者。纳入标准包括:(1)住院期间使用过CsA;(2)住院时间 ≥ 48 h;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)住院期间有2次或2次以上的SCr检测。排除标准包括:(1)入院前已达到慢性肾脏病5期的患者;(2)维持血液透析与腹膜透析的患者;(3)住院期间接受过肾移植或肾切除手术的患者;(4)实验室检查结果显示在住院期间SCr始终在40 $\mu\text{mol/L}$ 以下及其他检测值明显异常且无法判定基线肾功能的患者。

1.2 研究设计

本研究为回顾性研究,所有数据均产生于常规临床诊疗过程,未对患者的治疗决策进行任何干预,符合真实世界数据的基本特征(数据源于真实临床实践,人群异质性高)。本研究方案经山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)医学伦理委员会审核批准[批件号YXLL-KY-2024(105)号],并获豁免患者知情同意许可。

1.3 临床资料收集

根据既往文献^[9-11]并结合临床经验,本研究通过山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)电子病历系统调取纳入患者的如下临床资料(所有相关生理与病理特征变量均在AKI发生之前收集):(1)患者基本信息——包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史、住院天数、是否入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)、合并症等;(2)实验室检查信息——包括单核细胞百分数、球蛋白、白蛋白等;(3)合并用药情况——包括血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)、钾通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、降糖药、抗凝药等;(4)手术类型——包括肺泡灌洗术、心脏手术等;(5)干预措施——包括呼吸机治疗、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)等。

1.4 AKI发生及相关性判定

根据2026年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Dis-

case: Improving Global Outcomes, KDIGO)相关指南^[12],若患者用药后出现下列任一情况即可判定为AKI:(1)48 h内SCr水平升高值 $\geq 26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或在连续7 d内SCr水平升高值 $\geq$ 基础值的1.5~1.9倍;(2)UO在6~12 h内持续低于 $0.5\text{ mL}\cdot\text{h/kg}$ 。随后,依据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》中药物与不良反应的因果关系评价标准^[13],评估纳入患者AKI发生与CsA使用的相关性,并将判定结果为“肯定”“很可能”“可能”的病例界定为CsA相关AKI。CsA相关AKI的判定与因果关系评估由2名研究者独立开展;若存在分歧,则由本文通信作者复核后最终确定。

1.5 统计学方法

运用R 4.4.3软件对数据进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料进行正态性验证,其中符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示;计数资料以例数或率表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

(1)单因素分析:根据患者接受CsA治疗后是否发生相关AKI,将其分为AKI组与非AKI组,采用独立样本 t 检验(符合正态分布的计量资料)、两样本Wilcoxon秩和检验(不符合正态分布的计量资料)或Pearson χ^2 检验(计数资料)对各组患者的临床资料进行比较。(2)多因素分析:将上述单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,筛选住院患者CsA相关AKI的独立影响因素,结果以优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。(3)预测模型构建与评估:基于多因素Logistic回归分析筛选出的独立影响因素,构建住院患者CsA相关AKI的风险预测模型。采用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合优度, $P>0.05$ 表示模型拟合良好。采用十折交叉验证评估模型的稳定性与泛化能力,即将原始数据随机分为10等份,依次将其中的1份作为验证集、其余9份作为训练集,重复10次并计算平均曲线下面积(area under the curve, AUC)。通过绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线),以AUC及最佳截断值(Youden指数最大法)下的敏感度、特异性评估模型的区分能力。上述模型评估流程均遵循相关临床预测模型研究标准^[14]。

2 结果

2.1 患者临床信息

本研究共纳入接受CsA治疗的住院患者439例,其具体临床信息见表1。

表1 纳入患者的临床信息及单因素分析结果

临床特征	总体($n=439$)	AKI组($n=54$)	非AKI组($n=385$)
基本信息			
男性/例(%)	222(50.57)	27(50.00)	195(50.65)
女性/例(%)	217(49.43)	27(50.00)	190(49.35)
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	50(62,35)	47(34,58)	50(36,62)
体重指数[$M(P_{25},P_{75})$]/(kg/m^2)	23.44(21.22,25.89)	22.56(21.22,25.06)	23.54(21.16,25.96)
吸烟史/例(%)	13(2.96)	2(3.70)	11(2.86)
饮酒史/例(%)	22(5.01)	4(7.41)	18(4.68)
吸烟饮酒史/例(%)	45(10.25)	4(7.41)	41(10.65)
住院天数[$M(P_{25},P_{75})$]/d	25(13,41)	37.5(18.3,53.5)	23(13,40) ^a
入住ICU/例(%)	38(8.66)	18(33.33)	20(5.19) ^a
合并症/例(%)			
糖尿病	67(15.26)	7(12.96)	60(15.58)
高血压	75(17.08)	9(16.67)	66(17.14)
白血病	160(36.45)	25(46.30)	135(35.06)
骨髓抑制	34(7.74)	7(12.96)	27(7.01)
贫血	141(32.12)	16(29.63)	125(32.47)
电解质紊乱	45(10.25)	16(29.63)	29(7.53) ^a
血小板减少	47(10.71)	8(14.81)	39(10.13)
肺部感染	162(36.90)	24(44.44)	138(35.84)
低蛋白血症	77(17.54)	25(46.30)	52(13.51) ^a
肝损伤	63(14.35)	11(20.37)	52(13.51)
败血症	22(5.01)	6(11.11)	16(4.16) ^a
局部感染	53(12.07)	19(35.19)	34(8.83) ^a
消化道出血	37(8.43)	13(24.07)	24(6.23) ^a
巨细胞病毒血症	39(8.88)	10(18.52)	29(7.53) ^a
心律失常	30(6.83)	7(12.96)	23(5.97)
恶性肿瘤	25(5.69)	6(11.11)	19(4.94)
冠心病	37(8.43)	4(7.41)	33(8.57)
感染性休克	20(4.56)	15(27.78)	5(1.30) ^a
呼吸衰竭	31(7.06)	18(33.33)	13(3.38) ^a
心功能不全	26(5.92)	7(12.96)	19(4.94) ^a
休克	20(4.56)	15(27.78)	5(1.30) ^a
肺部细菌感染	10(2.28)	5(9.26)	5(1.30) ^a
膀胱炎	14(3.19)	4(7.41)	10(2.60)
凝血功能异常	6(1.37)	4(7.41)	2(0.52) ^a
心包积液	16(3.64)	3(5.56)	13(3.38)
凝血功能障碍	7(1.59)	6(11.11)	1(0.26) ^a
肾功能不全	18(4.10)	7(12.96)	11(2.86) ^a
脑卒中	10(2.28)	3(5.56)	7(1.82)
实验室检查指标			
肌酐[$M(P_{25},P_{75})$]/($\mu\text{mol/L}$)	63.00(49.00,79.00)	60.00(48.25,78.75)	64.00(29.00,364.80)
血小板计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	86.50(28.00,187.75)	82.50(31.50,152.25)	86.50(27.75,193.00)
红细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	2.75(2.03,3.60)	2.46(2.10,3.08)	2.82(2.02,3.62)
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	3.75(1.91,6.67)	3.17(1.00,7.25)	3.77(2.01,6.61)
单核细胞百分数[$M(P_{25},P_{75})$]/%	0.065(0.035,0.099)	0.049(0.024,0.090)	0.067(0.037,0.101) ^a
嗜酸粒细胞百分数[$M(P_{25},P_{75})$]/%	0.002(0,0.011)	0(0,0.006)	0.002(0,0.011) ^a
嗜碱粒细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	0.01(0,0.02)	0(0,0.01)	0.01(0,0.02)
嗜酸粒细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	0.010(0,0.040)	0(0,0.025)	0.010(0,0.043) ^a
淋巴细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	0.85(0.44,1.43)	0.55(0.26,1.10)	0.88(0.47,1.47) ^a
中性粒细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	2.275(0.790,4.850)	1.985(0.353,5.275)	2.315(0.858,4.840)
单核细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/ $\times 10^9\text{ L}^{-1}$	0.27(0.09,0.52)	0.16(0.03,0.53)	0.28(0.10,0.52) ^a
球蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/(g/L)	22.9(19.9,26.7)	22.1(19.9,28.1)	23.0(19.9,26.7)
白蛋白与球蛋白比值[$M(P_{25},P_{75})$]	1.58(1.29,1.95)	1.40(1.10,1.93)	1.61(1.31,1.95)
白蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/(g/L)	37.15(32.23,41.10)	34.15(26.93,39.75)	37.50(33.03,41.38) ^a
总蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/(g/L)	60.7(54.8,65.7)	57.3(50.4,61.2)	61.0(55.7,65.8) ^a
尿酸-肌酐比[$M(P_{25},P_{75})$]	0.076(0.058,0.102)	0.079(0.054,0.117)	0.076(0.058,0.102)
总胆红素[$M(P_{25},P_{75})$]/($\mu\text{mol/L}$)	9.9(6.8,15.2)	10.6(7.1,14.2)	9.7(6.6,15.3)
胆碱酯酶[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	5 501(4 039,7 038)	4 063(3 225,5 638)	5 663(4 286,7 127) ^a

a: 与AKI组比较, $P<0.05$ 。

续表 1

临床特征	总体(n=439)	AKI组(n=54)	非AKI组(n=385)
实验室检查指标			
前白蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mg/L)	216.15(149.48,262.05)	199.25(110.83,250.95)	217.05(156.33,266.85) ^a
钙[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mmol/L)	2.19(2.08,2.29)	2.11(1.94,2.24)	2.20(2.09,2.29) ^a
尿酸[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](μmol/L)	245.5(177.0,324.5)	220.5(122.8,293.2)	251.0(179.5,335.8) ^a
胱抑素C[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mg/L)	0.93(0.75,1.22)	1.08(0.79,1.48)	0.92(0.74,1.21)
视黄醇结合蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mg/L)	41(29,55)	38(21,50)	42(30,56) ^a
β-微球蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mg/L)	2.15(1.61,3.02)	2.35(1.96,3.17)	2.09(1.57,2.96) ^a
合并用药情况/例(%)			
利尿剂	25(5.69)	12(22.22)	13(3.38) ^a
CCB	14(3.19)	6(11.11)	8(2.08) ^a
ARB	3(0.68)	2(3.70)	1(0.26) ^a
氨基糖苷类抗生素	3(0.68)	2(3.70)	1(0.26) ^a
四环素类抗生素	7(1.59)	2(3.70)	5(1.30)
磺胺类抗菌药	5(1.14)	3(5.56)	2(0.52) ^a
β-内酰胺类抗生素	21(4.78)	6(11.11)	15(3.90) ^a
免疫抑制剂	17(3.87)	7(12.96)	10(2.60) ^a
免疫增强剂	8(1.82)	3(5.56)	5(1.30) ^a
糖皮质激素	47(10.71)	11(20.37)	36(9.35) ^a
非甾体抗炎药	13(2.96)	1(1.85)	12(3.12)
抗精神病药	1(0.23)	1(1.85)	0(0) ^a
抗抑郁药	3(0.68)	2(3.70)	1(0.26) ^a
抗肿瘤药	15(3.42)	1(1.85)	14(3.64)
降糖药	17(3.87)	8(14.81)	9(2.34) ^a
促凝药	12(2.73)	4(7.41)	8(2.08) ^a
抗凝药	15(3.42)	5(9.26)	10(2.60) ^a
抗真菌药	17(3.87)	6(11.11)	11(2.86) ^a
镇静催眠药	19(4.33)	7(12.96)	12(3.12) ^a
β受体阻滞剂	7(1.59)	3(5.56)	4(1.04) ^a
电解质类药(补钾)	22(5.01)	7(12.96)	15(3.90) ^a
镇痛药	15(3.42)	8(14.81)	7(1.82) ^a
麻醉药	14(3.19)	6(11.11)	8(2.08) ^a
钾离子通道阻滞剂	4(0.91)	2(3.70)	2(0.52) ^a
治疗高血压危象药	1(0.23)	1(1.85)	0(0) ^a
肾上腺受体激动剂	15(3.42)	11(20.37)	4(1.04) ^a
抗胆碱药	4(0.91)	2(3.70)	2(0.52) ^a
生长抑素类	7(1.59)	3(5.56)	4(1.04) ^a
手术类型/例(%)			
肺泡灌洗术	10(2.28)	4(7.41)	6(1.56) ^a
经外周中心静脉置管术	11(2.51)	5(9.26)	6(1.56) ^a
干预措施/例(%)			
呼吸机治疗	13(2.96)	10(18.52)	3(0.78) ^a
CRRT	4(0.91)	4(7.41)	0(0) ^a

2.2 单因素分析结果

本研究中,AKI组患者有 54 例(12.30%),非 AKI 组患者有 385 例(87.70%)。单因素分析结果(表 1)显示,共 58 个变量组间比较的差异具有统计学意义($P<0.05$),包括住院天数、入住 ICU、合并电解质紊乱、单核细胞百分数、合并使用利尿剂、接受肺泡灌洗术、接受呼吸机治疗等。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果

在单因素分析基础上,本研究以是否发生 CsA 相关 AKI 为因变量(若发生,赋值 1;若未发生,则赋值 0),以单因素分析中 $P<0.05$ 的各潜在变量(含部分基础信息、实验室检查指标、合并用药情况等)为自变量进行多因

素 Logistic 回归分析,以排除混杂因素干扰并明确各潜在变量与 CsA 相关 AKI 的独立关联。结果(表 2)显示,在 58 个潜在变量中,共筛选出 9 个 CsA 相关 AKI 的独立影响因素($P<0.05$)。其中,呈正相关的有 6 个,包括合并肺部细菌感染、巨细胞病毒血症、呼吸衰竭、肾功能不全、消化道出血和接受经外周中心静脉置管术;呈负相关的有 3 个,包括尿酸、钙、前白蛋白水平。其余 49 个因素(如凝血功能异常、单核细胞计数等)与 CsA 相关 AKI 的关联无统计学意义($P>0.05$)。

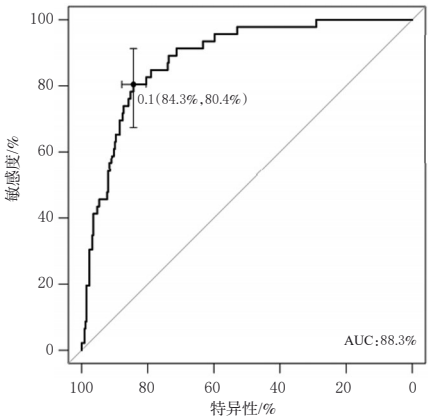
表 2 CsA 相关 AKI 独立影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

变量名称	系数	Wald χ^2 值	OR(95%CI)	P
合并消化道出血	2.864 33	4.361 62	17.537(1.257~309.427)	0.037
合并巨细胞病毒血症	2.829 94	8.328 68	16.944(2.615~132.012)	0.004
合并呼吸衰竭	3.736 06	3.982 66	41.933(1.061~2 176.188)	0.046
合并肺部细菌感染	6.638 24	12.639 67	763.750(24.675~43 837.752)	<0.001
合并肾功能不全	5.467 24	5.898 19	236.806(3.532~29 986.585)	0.015
接受经外周中心静脉置管术	5.360 30	4.937 31	212.789(2.281~30 986.533)	0.026
前白蛋白	-0.033 19	5.771 10	0.967(0.939~0.992)	0.016
尿酸	-0.016 81	9.704 12	0.983(0.971~0.993)	0.002
钙	-2.840 31	13.048 67	0.058(0.011~0.260)	<0.001

注:OR>1 者为正相关因素(其数值越大,AKI 风险越高);OR<1 者为负相关因素(其水平升高,AKI 风险降低)。

2.4 CsA 相关 AKI 风险预测模型的构建与评估结果

以是否发生 CsA 相关 AKI 为因变量、以多因素 Logistic 回归分析所得 9 个独立影响因素为自变量,构建预测模型,具体系数见表 2。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示, χ^2 为 10.254($P>0.05$),表明该模型拟合优度良好,预测概率与实际观测结果无显著差异;十折交叉验证结果显示,平均 AUC 为 0.885,提示模型具有良好的稳定性和泛化能力;由 ROC 曲线(图 1)可知,模型的 AUC 为 0.883(95%CI 为 0.832~0.934);根据 Youden 指数最大法确定的最佳截断值为 0.1,此时模型的敏感度为 84.3%、特异性为 80.4%,提示模型具有良好的区分能力^[14]。



对角线(参考线):随机猜测(AUC=50%)。

图 1 CsA 相关 AKI 风险预测模型的 ROC 曲线

3 讨论

AKI是临床常见的器官功能障碍综合征,发病机制复杂且患者预后不佳,药物相关性AKI更是住院患者肾功能损伤的主要诱因之一。CsA作为器官移植及自身免疫性疾病治疗中不可或缺的强效免疫抑制剂,其治疗窗狭窄且肾毒性显著^[6-7]。然而,目前针对CsA这一高肾毒性免疫抑制剂的专项预测研究仍较为缺乏。因此,本研究基于真实世界临床数据,系统分析CsA相关AKI发生的影响因素,为临床识别高风险人群及优化用药监测提供参考。

3.1 影响因素分析

本研究共纳入439例接受CsA治疗的住院患者,其中CsA相关AKI的发生率为12.30%(54/439)。通过进一步的单因素分析和多因素Logistic回归分析,本研究共筛选出9个独立影响因素,其中呈正相关的有6个,分别为合并肺部细菌感染、巨细胞病毒血症、呼吸衰竭、肾功能不全、消化道出血和接受经外周中心静脉置管术;呈负相关的有3个,分别为尿酸、前白蛋白、钙水平。

合并肺部细菌感染是CsA相关AKI的独立正相关因素($OR=763.750$),与既往研究结果基本一致^[15]。笔者推测,其机制可能是细菌感染引发的全身炎症反应与CsA的直接肾毒性产生“协同效应”,从而共同加剧肾小管损伤,诱发AKI。因此,临床应高度重视接受CsA治疗患者的肺部感染防控,及时干预感染灶以降低AKI发生风险。合并巨细胞病毒血症($OR=16.944$)、呼吸衰竭($OR=41.933$)、消化道出血($OR=17.537$)及肾功能不全($OR=236.806$)均是CsA相关AKI的独立正相关因素。笔者推测,其机制可能包括:一方面,病毒直接侵袭与免疫复合物沉积造成直接肾损伤;另一方面,器官衰竭所诱发的肾缺血、缺氧及全身炎症反应,会进一步加剧并最终导致肾损伤,这与“重症状态增加药物肾毒性风险”的观点吻合^[16]。

本研究结果还显示,接受经外周中心静脉置管术与CsA相关AKI的发生呈独立正相关($OR=212.789$)。需要指出的是,该技术本身并不直接损伤肾脏,其与AKI的关联可能通过以下间接机制或混杂效应实现:(1)接受经外周中心静脉置管术的患者大多病情较重,需长期静脉给药,其较为严重的基础疾病和复杂的合并用药可能与AKI的发生有关;(2)经外周中心静脉置管术可能增加患者导管相关感染、血栓形成等并发症发生风险,进而诱发全身炎症反应或肾灌注异常^[17]。

值得注意的是,尿酸($OR=0.983$)、前白蛋白($OR=0.967$)和钙($OR=0.058$)水平与CsA相关AKI的发生呈独立负相关。笔者推测,这可能与CsA的药理作用及研

究人群特征有关:适量的尿酸具有抗氧化应激的作用,可通过清除自由基来辅助减轻CsA诱导的肾小管氧化损伤^[18]。本研究中,AKI组患者的尿酸水平显著低于非AKI组,可能与CsA相关肾损伤早期尿酸排泄减少不明显有关。前白蛋白作为反映机体营养状态的敏感指标,其与CsA相关AKI的负相关关系提示,患者良好的营养状态可能有助于增强机体抗氧化和组织修复能力,从而增强其抵御CsA致肾损伤的能力。钙水平降低与CsA相关AKI发生风险增加有关,其机制尚待探索,但临床应关注接受CsA治疗患者的钙代谢状态。上述保护性关联因素的确切机制仍需更大样本量的前瞻性研究进一步验证。

3.2 预测模型评价

基于多因素Logistic回归分析筛选出的9个独立影响因素,本研究构建了CsA相关AKI的预测模型。Hosmer-Lemeshow检验、十折交叉验证、ROC曲线分析结果显示,该模型拟合优度、稳定性和泛化能力、区分能力均良好,可作为简易风险评估工具协助临床辅助识别CsA相关AKI高危人群。

3.3 临床防控措施建议

基于本研究发现,针对CsA相关AKI的临床防控,笔者提出如下策略:(1)用药前高危因素筛查——对于合并肺部细菌感染、巨细胞病毒血症、肾功能不全、呼吸衰竭、消化道出血等高危因素的患者,临床应充分评估CsA治疗的获益与风险,必要时调整初始剂量或考虑替代治疗方案。(2)用药期间动态监测——临床应定期监测患者钙、尿酸、前白蛋白水平,及时识别异常变化。对于钙水平降低者,临床应及时排查是否存在钙代谢紊乱并给予相应干预;对于前白蛋白降低者,可评估营养状态并考虑营养支持;对于尿酸水平异常降低者,临床应保持警觉,将其作为肾功能变化的辅助预警信号,结合其他指标综合评估CsA相关AKI的发生风险。(3)感染防控——临床应高度重视肺部细菌感染、巨细胞病毒血症等疾病的早期筛查与治疗,避免感染与CsA肾毒性的协同作用。(4)侵入性操作管理——临床应严格把控经外周中心静脉置管术等侵入性操作的适应证,加强术后护理,减少导管相关感染风险。(5)风险评估工具应用——可借助本研究构建的Logistic回归模型进行风险分层评估,以便对高风险患者加强监测与干预。

3.4 研究局限性

本研究存在一定局限性:首先,本研究为单中心回顾性真实世界数据分析,纳入样本量有限(439例),可能存在选择偏倚,结果的外推性需在多中心、更大样本的研究中进一步验证。其次,本研究数据未涵盖CsA血药

浓度、基因多态性及时序性临床信息(如容量状态),可能影响模型的完整解释力。第三,预测模型虽经内部交叉验证表现良好,但尚未在独立的外部队列中进行验证,其泛化能力有待进一步确认。最后,本研究并未采用机器学习算法,无法充分挖掘数据中的非线性关系。本课题组未来将开展多中心前瞻性研究,整合血药浓度、基因组学及动态标志物,构建更为精准的风险预测工具。

综上所述,CsA相关AKI的发生受多种因素共同影响,其中合并肺部细菌感染、巨细胞病毒血症等6个因素为正相关因素,尿酸、前白蛋白、钙水平为负相关因素;基于上述因素构建的Logistic回归模型具有良好的预测性能,可辅助临床开展早期风险评估与个体化干预,从而降低CsA相关AKI的发生风险,改善患者预后。

参考文献

- [1] OSTERMANN M, LUMBERTGUL N, JEONG R, et al. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2025, 405 (10474): 241-256.
- [2] YOON S Y, KIM J S, JEONG K H, et al. Acute kidney injury: biomarker-guided diagnosis and management[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(3): 340.
- [3] ZARBOCK A, NADIM M K, PICKKERS P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(6): 401-417.
- [4] TRAKARNVANICH T, NGAMVICHCHUKORN T, SUSANTITAPHONG P. Incidence of acute kidney injury during pregnancy and its prognostic value for adverse clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2022, 101(30): e29563.
- [5] LUMBERTGUL N, CLAIRE-DEL GRANADO R, ACHARYA A, et al. Diagnosis, diagnostic approach and challenges in pregnancy-associated AKI: the ADQI 32 consensus meeting[J]. Nephrol Dial Transplant, 2026, 41(4): 636-648.
- [6] ENGWEYU L R, ANDERSON A S. A comprehensive review of calcineurin inhibitors used for immunosuppression in cardiac transplantation[M]//Pharmacology of Immunosuppression. Cham: Springer International Publishing, 2021: 27-38.
- [7] GUO X H, WEN B X, LI S L, et al. Unveiling hepatic Krüppel-like factor 15 as the key regulator of cyclosporine A metabolism and adverse effects[J]. Drug Metab Dispos, 2025, 53(9): 100136.
- [8] NUR G, CAYLAK E, DEVECI H A, et al. The protective effect of caffeic acid phenethyl ester in the nephrotoxicity induced by α -cypermethrin[J]. Open Med, 2023, 18: 20230781.
- [9] YU C X, GUO D H, YAO C, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with drug-induced acute kidney injury and associated risk factors: a case-control study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9742754.
- [10] SUZUKI K, WATANABE A, KIRYU Y, et al. Self-controlled case series study for acute kidney injury after starting proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blocker in patients with cancer using a large claims database[J]. Biol Pharm Bull, 2024, 47(2): 518-526.
- [11] 郑丽, 刘明, 孙雪林. 罗沙司他致不良反应的文献分析[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2519-2523.
- [12] Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI and AKD Work Group. KDIGO 2026 clinical practice guideline for acute kidney injury (AKI) and acute kidney disease (AKD) [EB/OL]. [2026-01-07]. <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury>.
- [13] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. [2026-01-07]. http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [14] ZHANG X, LIU C A. Model averaging prediction by K-fold cross-validation[J]. J Econometrics, 2023, 235: 280-301.
- [15] SHIVA N, SHARMA N, KULKARNI Y A, et al. Renal ischemia/reperfusion injury: an insight on *in vitro* and *in vivo* models[J]. Life Sci, 2020, 256: 117860.
- [16] 张霏, 劳家辉, 陈照阳, 等. 基于机器学习的艾司奥美拉唑相关急性肾损伤风险预测模型的构建与验证[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(7): 405-411.
- [17] ANNETTA M G, BARBATO G, PISCIAROLI E, et al. Central venous catheter-related thrombosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Vasc Access, 2025, 26(4): 1180-1186.
- [18] CHO M H, KANG H G, AHN Y H, et al. Factors influencing serum uric acid levels and their impact on cardiovascular risk in patients with pediatric chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2026, 41(2): 529-538.

(收稿日期: 2026-01-27 修回日期: 2026-06-17)

(本文责编: 张元媛)