

导致 121 例老年患者急性肾损伤的相关药物分析[△]

刘 将^{1,2*}, 郑旭敏^{1,2}, 涂天琪^{1,2}, 高红梅², 邹古明², 卓 莉², 李文歌^{1,2#} (1. 北京大学医学部中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院肾病科, 北京 100029)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0603-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.021

摘要 目的:了解老年急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者发生 AKI 近 3 个月内口服的药物,为临床预防老年 AKI 提供依据。方法:回顾性分析 2001 年 1 月至 2020 年 6 月于中日友好医院住院并进行肾穿刺活检确诊为 AKI 的老年患者的临床资料、基础病史及近 3 个月内口服药物情况。结果:符合入组标准的老年 AKI 患者共 121 例,其中男性患者 65 例(占 53.7%),女性患者 56 例(占 46.3%);中位年龄为 65(62,69)岁;肾穿刺活检病理结果:急性间质性肾炎 37 例(占 30.6%),亚急性间质性肾炎 84 例(占 69.4%);入院时中位血肌酐水平为 216.0(156.5,323.4) $\mu\text{mol/L}$ 。在排除了服用非甾体解热镇痛药、抗病毒药和抗菌药物等常见肾毒性药物后,患者近 3 个月内常用的口服药分为抗高血压药、抗糖尿病药、调节血脂药、利尿剂、中草药、抗凝血药或抗血小板药、降尿酸药、胃肠道用药及其他(如甲氨蝶呤、依帕司他等)等 9 类;其中,103 例(占 85.1%)服用抗高血压药,44 例(占 36.4%)服用抗糖尿病药,25 例(占 20.7%)服用调节血脂药,25 例(占 20.7%)服用利尿剂,44 例(占 36.4%)服用中药,20 例(占 16.5%)服用抗凝血药或抗血小板药,9 例(占 7.4%)服用降尿酸药,3 例(占 2.5%)服用胃肠道用药,34 例(占 28.1%)服用其他类药物;21 例(占 17.4%)服用 1 类药物,49 例(占 40.5%)同时服用 2 类药物,23 例(占 19.0%)同时服用 3 类药物,19 例(占 15.7%)同时服用 4 类药物,7 例(占 5.8%)同时服用 5 类药物,2 例(占 1.7%)同时服用 6 类药物,中位用药种类数为 2(2,3)类。结论:老年人是药物相关 AKI 的高危人群,虽然服用的是常用药物,但多种常见药物联合应用有发生 AKI 的风险,因此用药期间应注意监测患者肾功能的变化。

关键词 老年人;急性肾损伤;肾脏病理;多药联合应用;基础疾病

Analysis of Related Drugs Leading to 121 Cases of Senile Acute Kidney Injury[△]

LIU Jiang^{1,2}, ZHENG Xumin^{1,2}, TU Tianqi^{1,2}, GAO Hongmei², ZOU Guming², ZHUO Li², LI Wenge^{1,2}
(1. China-Japan Friendship Clinical Medicine College, Peking University, Beijing 100029, China;
2. Dept. of Nephrology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the drugs taken orally within 3 months in the elderly with acute kidney injury (AKI), so as to provide evidence for clinical prevention of AKI in the elderly. **METHODS:** The clinical data, basic medical history and oral medication in recent 3 months of the elderly diagnosed with AKI who underwent renal needle biopsy in China-Japan Friendship Hospital from Jan. 2001 to Jun. 2020 were retrospectively analyzed. **RESULTS:** A total of 121 elderly patients with AKI met the inclusion criteria, including 65 male patients (53.7%) and 56 female patients (46.3%). The median age was 65 (62, 69) years old. The pathological results of renal needle biopsy were acute interstitial nephritis in 37 cases (30.6%) and subacute interstitial nephritis in 84 cases (69.4%). The median serum creatinine level was 216.0 (156.5, 323.4) $\mu\text{mol/L}$ at admission. After excluding the use of common nephrotoxic drugs such as non-steroid anti-inflammatory, antiviral drugs and antibiotics, the commonly used oral drugs were divided into antihypertensive drugs, hypoglycemic drugs, lipid-lowering drugs, diuretics, Chinese herbal medicines, anticoagulants or platelet aggregation inhibitors, uric acid-lowering drugs, gastrointestinal drugs and others (methotrexate and epalrestat). There were 103 cases (85.1%) treated with antihypertensive drugs, 44 cases (36.4%) with hypoglycemic drugs, 25 cases (20.7%) with lipid-lowering drugs, 25 cases (20.7%) with diuretics, 44 cases (36.4%) with traditional Chinese medicine, 20 cases (16.5%) with anticoagulant or platelet aggregation inhibitors, 9 cases (7.4%) with uric acid-lowering drugs and 3 cases (2.5%) with gastrointestinal drugs, and 34 cases (28.1%) with other drugs. According to the number of types of drugs taken at the same time, there were 21 cases (17.4%) took one type of drug, 49 cases (40.5%) took two types of drugs, 23 cases (19.0%) took three types of drugs, 19 cases (15.7%) took four types of drugs, 7 cases (5.8%) took five types of drugs and 2 cases

△ 基金项目:北京市科技计划(No. D171100002817003)

* 硕士研究生。研究方向:急性肾损伤。E-mail:674754301@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:慢性肾脏病诊治。E-mail:wenge_lee2002@126.com

(1.7%) took six types of drugs, the median of medication was 2(2,3). CONCLUSIONS: The elderly are at high risk of drug-related AKI. Although they are taking common drugs, the drug combination of multiple common drugs has the risk of AKI. Therefore, during the medication period, attention should be paid to monitoring the changes in the patients' renal function.

KEYWORDS Elderly; Acute kidney injury; Renal pathology; Drug combination of multiple drugs; Basic medical history

老年人是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的高危人群,随着年龄的增长,肾脏会发生结构和功能改变,从而导致肾脏质量和功能显著下降^[1]。目前,在全球医疗系统中,使用多种药物联合治疗 AKI 变得越来越普遍,尤其对于老年患者,因为其常合并多种慢性病如高血压、糖尿病、心力衰竭和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)等,通常需同时使用多种药物。有调查结果显示,药物诱导的 AKI 病例数占住院 AKI 病例数的 19%^[2]。然而,在老年 AKI 患者中关于多种常用药联合应用的研究仍然较少。本研究回顾性分析在中日友好医院(以下简称“我院”)经肾穿刺活检确诊的 121 例老年 AKI 患者的基础病史和发生 AKI 近 3 个月内的用药情况,探讨老年 AKI 的病因,为临床预防老年 AKI 提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2001 年 1 月至 2020 年 6 月于我院住院的老年 AKI 患者。入组标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)住院期间行肾活检,病理结果为急性间质性肾炎或亚急性间质性肾炎;(3)近 3 个月内未服用通常认为有肾毒性的药物(如抗菌药物、抗病毒药和解热镇痛药等),未静脉用药。排除标准:(1)年龄 < 60 岁;(2)感染、肾前性和肾后性等因素导致的 AKI。

1.2 方法

收集入组患者住院病历中的相关信息:(1)基本信息,包括年龄、性别、基础病史和近 3 个月内服用药物情况。(2)肾脏病理,包括光镜、电镜和免疫荧光检查结果。(3)化验指标,如肾功能检查结果等。

1.3 AKI 诊断标准

AKI 的诊断依赖于患者的病史、临床表现、临床检查、肾功能评估和肾活检。本研究中所有病例诊断的“金标准”为肾活检病理结果,AKI 患者根据光镜下肾间质有无纤维化病理变化诊断为急性间质性肾炎或亚急性间质性肾炎。临床诊断标准参考改善全球肾脏病预后组织的 AKI 诊断标准:血肌酐

在 48 h 内增加 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$);或血肌酐在 7 d 内增加至 ≥ 1.5 倍基线水平;或尿量 < 0.5 ml/(kg·h),持续 6 h^[3]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,非正态分布计量资料以 M(Q25, Q75) 表示,组间比较用秩和检验,计数资料以病例数(百分率)表示。

2 结果

2.1 老年 AKI 患者的一般资料

符合入选标准的老年 AKI 患者共 121 例,其中男性患者 65 例(占 53.7%),女性患者 56 例(占 46.3%),男女比例为 1.16:1;中位年龄为 65(62,69)岁;病理检查结果:121 例老年 AKI 患者在住院期间均行肾活检,病理检查结果为急性间质性肾炎的有 37 例(占 30.6%),亚急性间质性肾炎 84 例(占 69.4%);入院时中位血肌酐水平为 216.0(156.5~323.4) $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 老年 AKI 患者的基础疾病

121 例老年 AKI 患者的基础疾病方面,既往高血压 103 例(占 85.1%),糖尿病 44 例(占 36.4%),肾病综合征 38 例(占 31.4%),高脂血症 25 例(占 20.7%),CKD 31 例(占 25.6%)。

2.3 老年 AKI 患者近 3 个月内口服药物情况

121 例老年 AKI 患者近 3 个月内使用的口服药物涉及 9 大类:(1)抗高血压药,如硝苯地平(控释剂)、非洛地平、卡托普利、替米沙坦和厄贝沙坦等;(2)抗糖尿病药,如二甲双胍、阿卡波糖、瑞格列奈和利格列汀等;(3)调节血脂药,如阿托伐他汀钙、瑞舒伐他汀、阿昔莫司和依折麦布等;(4)利尿剂,如托拉塞米、呋塞米和螺内酯等;(5)中药(包括中成药、中药汤剂),如通脉颗粒、小柴胡颗粒和人参健脾丸等;(6)抗凝血药或抗血小板药,如阿司匹林、利伐沙班和双嘧达莫等;(7)降尿酸药,如苯溴马隆、非布司他等;(8)胃肠道用药,如泮托拉唑、奥美拉唑等;(9)其他,如甲氨蝶呤、依帕司他等,见图 1。

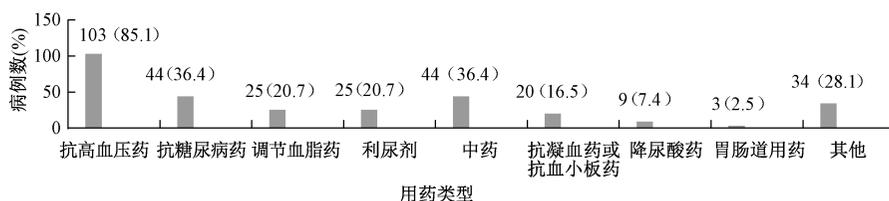


图 1 121 例老年 AKI 患者近 3 个月内口服药物情况[例(%)]

Fig 1 Oral medication in 121 elderly patients with AKI in recent 3 months[cases (%)]

2.4 老年 AKI 患者近 3 个月内口服药物种类数

121 例老年 AKI 患者中,近 3 个月内服用 1 类药物的有 21 例(占 17.4%),服用 2 类药物的有 49 例(占 40.5%),服用

3 类药物的有 23 例(占 19.0%),服用 4 类药物的有 19 例(占 15.7%),服用 5 类药物的有 7 例(占 5.8%),服用 6 类药物的有 2 例(占 1.7%);中位用药种类数为 2(2,3)类,其中男性患

者中位用药种类数为3(2,4)类,高于女性患者的中位用药种类数为[2(2,3)类]。可见,近3个月内服用2类及以上药物人群占比达82.6%,远高于仅服用1类药物人群(17.4%)。近3个月内服用不同种类数药物的老年AKI患者入院时血肌酐水平无明显差异,见表1。通过统计学分析年龄与服药种类数的相关性,发现≥60岁的老年AKI患者服药种类数并没有随着年龄的增长而增多。

表1 近3个月内服用不同种类数药物的老年AKI患者入院时血肌酐水平

Table 1 Median serum creatinine level of elderly patients with AKI admitted with different types of drugs in recent 3 months

用药种类数	病例数	中位血肌酐水平/ $\mu\text{mol/L}$ [M(Q25, Q75)]
1类	21	181.0(132.7, 479.4)
2类	49	236.0(166.5, 362.3)
3类	23	217.7(173.0, 321.0)
4类	19	184.8(133.0, 246.0)
5类	7	236.7(141.7, 241.0)

3 讨论

AKI是全世界所面临的公共健康问题,每年约有1300万人发生AKI,其中85%在发展中国家,该病致死率高,每年约造成170万人死亡^[4]。AKI是一组复杂的疾病,其特征是短时间内肾小球滤过率突然降低,表现为血清肌酐浓度升高或少尿等,并可引起一系列危及生命的并发症,如容量超负荷、电解质紊乱和尿毒症等^[5-6]。调查结果显示,AKI在住院患者中的发病率约为10%~15%^[7],而在重症监护室患者中的发病率达到50%及以上^[8]。AKI与超额住院费用、住院时间延长有关,AKI造成的经济负担值得医师和医院更多关注,以便加强预防并制定新的诊疗策略^[9]。

3.1 常用口服药物与AKI

本研究中,103例老年AKI患者(占85.1%)在发生AKI近3个月内使用了抗高血压药。老年高血压患者常同时口服多种抗高血压药,最常见的为血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂和钙通道阻滞剂等,前2类药物对出球小动脉的扩张作用大于入球小动脉,是AKI的危险因素之一^[10]。对于有心血管风险的老年高血压患者,多种药物联合降压的强化治疗,可独立增加老年AKI的风险^[11]。一项关于德国疗养院居民中抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)药物使用情况的研究结果显示, RAS阻断会增加糖尿病和CKD患者发生AKI的风险^[12]。利尿剂在老年人群中的使用率也较高,老年人由于心肾等原因导致水肿,大多数患者会使用利尿剂。本研究中,有25例老年AKI患者(占20.7%)使用了利尿剂。利尿剂会引起低血容量,从而导致肾脏灌注不足,是导致AKI的原因之一^[13]。有病例对照研究结果显示,联合应用利尿剂是住院患者发生药物性AKI的危险因素^[14]。且利尿剂的使用会激活交感神经系统和RAS,导致周围血管阻力增加,最终造成肾灌注不足而致AKI^[15]。对于老年患者,心血管风险高,血脂水平高,常需服用调节血脂药。本研究中,有25例老年AKI患者(占20.7%)使用了调节血脂药,大多为他汀类药物,而他汀类药物的使用会增加AKI风险^[16]。苯溴马隆为一种常用的降尿酸药,有病例报告称苯溴

马隆的使用与药物诱导的AKI相关^[17]。本研究中,有9例老年AKI患者(占7.4%)使用了降尿酸药,其中4例(占3.3%)使用了苯溴马隆。利伐沙班是一种新型口服抗凝药,本研究中有20例老年AKI患者(占16.5%)使用了抗凝药或抗血小板药,其中包括利伐沙班。有病例报告指出,使用利伐沙班抗凝治疗与AKI有关^[18]。胃肠道用药也可能是AKI的危险因素,本研究中有3例老年AKI患者(占2.5%)使用了胃肠道用药。关于质子泵抑制剂在儿童中的使用研究结果显示,该类药物增加了医院获得性AKI的发生风险^[19]。还有关于非典型抗精神病药与老年人AKI有关的报道^[20]。本研究中,有3例老年AKI患者(占2.5%)近3个月内服用了抗精神病药。

3.2 服药种类数与AKI

单一药物引起AKI的风险较小,但多种药物同时服用会增加AKI的风险,尤其是对于老年患者。本研究中,同时服用2类及以上药物的老年患者占比达82.6%。一项关于药物所致AKI的研究结果显示,66%的老年AKI患者同时服用2种或2种以上的药物^[21]。本研究中,同时服用2类及以上心血管系统用药的患者有40例,占比达33.1%。有关老年患者多种心血管系统用药联合应用与AKI风险关系的研究结果也发现,同时服用至少2种心血管系统用药(如抗高血压药、抗心律失常药、利尿剂、血小板聚集抑制剂以及调节血脂药等其中至少2种)与AKI风险增加显著相关^[22]。通过分析年龄与服药种类数的相关性,发现≥60岁的老年AKI患者服药种类数并没有随着年龄的增长而增多。从表1可以看出,本研究中老年AKI患者入院时血肌酐水平并没有随着用药种类数增多而升高,说明大多数常用药是安全的,某些常用药会引起肾功能损伤,这需要更多的研究来验证。并且已有研究报道,服药种类数是AKI独立相关的危险因素,与药物的肾毒性无关^[23]。这可能是因为老年人常口服多种药物,虽然没有肾毒性,但大多数药物需要经过肾脏代谢,增加了肾脏负担从而导致肾功能降低。

3.3 基础疾病与AKI

高血压是老年人常见的慢性病,本研究中既往患有高血压的老年AKI患者有103例(占85.1%)。长期高血压可对肾脏造成一系列的损害,可表现为肾动脉及肾小球小动脉内膜增厚和管腔狭窄、肾小球硬化、肾间质纤维化和肾小管萎缩。本研究中,有44例老年AKI患者(占36.4%)既往患有糖尿病。糖尿病影响全球数亿人,可致全身多器官损害,尤其是肾脏。目前,糖尿病患者发生AKI的机制研究较少,糖尿病患者中, Toll样受体与糖尿病引起的急性心肌梗死后AKI有关;糖尿病也可通过增加涉及肿瘤坏死因子 α 介导的炎症反应而增加AKI的易感性;也有动物实验报道,糖尿病可增加AKI的易感性^[24-25]。本研究中,有38例老年AKI患者(占31.4%)既往患有肾病综合征。肾病综合征引起AKI是多因素的,可继发于血管内容量耗竭、急性肾小管坏死、间质性肾炎和感染等,约20%~30%的肾病综合征患者肾功能会有中度改变^[26]。一项单中心研究对119例患有AKI的肾病综合征患者进行了研究,发现56%的肾病综合征患者发生AKI由感染诱发^[27]。此外,肾病综合征患者白蛋白水平降低,而大多数药物发挥作用需与白蛋白结合,如果在白蛋白减少的同时,患者还使用了

多种药物,就会增加 AKI 风险。本研究中,既往患有 CKD 的老年 AKI 患者有 31 例(占 25.6%)。AKI 与 CKD 相互联系,且在 CKD 基础上发生的 AKI 一般较为严重且难以恢复,肾脏在分子和组织水平的变化可能导致 CKD 患者的 AKI 易感性增加^[28]。本研究中,既往患有高脂血症的老年 AKI 患者有 25 例(占 20.7%)。高胆固醇血症可致肾脏血管显著收缩,从而致肾小球滤过率降低,这可能增加 AKI 发生风险。高甘油三酯血症也是急性胰腺炎患者早期 AKI 的独立危险因素,通过增加氧化应激而增加 AKI 的风险^[29]。药物不是老年 AKI 的唯一危险因素,年龄>60 岁和有高血压、CKD、糖尿病及血管疾病等病史都是可能的危险因素^[15,30]。因此,以上常见基础疾病会增加 AKI 的发生风险。

从本研究中可以发现,老年人常同时患有多种疾病,服药种类较多且复杂,如同时服用多种抗高血压药、抗糖尿病药等。本研究将老年 AKI 患者近 3 个月内的用药分为 9 大类,均为老年人常用药物,并且除外通常认为有肾毒性的抗菌药物、解热镇痛药等^[31-32],发现 121 例老年 AKI 患者中近 3 个月内服用 2 类及以上药物者占比达 82.6%,远高于仅服用 1 类药物者的 17.4%。大多数老年 AKI 患者同时服用抗高血压药、抗糖尿病药、调节血脂药、降尿酸药和利尿剂等老年人常用药,这些药物虽未被证实有肾毒性,但当其联合应用时可能增加 AKI 发生风险。一旦老年人发生 AKI,其可能需要更多药物来治疗各种并发症,这可能会使肾功能进一步恶化^[33]。

综上所述,老年人是药物相关 AKI 的高危人群,虽然其使用的药物多为常用口服药物,但联合用药有发生 AKI 的风险,因此,用药期间应注意监测肾功能改变。本研究可为临床预防老年 AKI 提供参考依据,老年人易合并多种基础疾病,需服用多种常见药物,多种慢性病且联合应用多种药物更易导致 AKI,应关注老年患者的肾功能,以便及时调整治疗方案,早期识别危险因素,及时干预,避免过多用药,降低老年 AKI 风险。

参考文献

- [1] Rosner MH, La Manna G, Ronco C. Acute kidney injury in the geriatric population[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 193: 149-160.
- [2] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818.
- [3] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [4] Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 457-467.
- [5] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1949-1964.
- [6] Santoro A. Acute kidney injury in elderly patients[J]. *G Ital Nefrol*, 2019, 36(3): 2019-vol3.
- [7] Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, et al. Clinical decision support for in-hospital AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 654-660.
- [8] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423.

- [9] Silver SA, Long J, Zheng Y, et al. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients[J]. *J Hosp Med*, 2017, 12(2): 70-76.
- [10] Ma M, Wan X, Gao M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes[J]. *Aging: Albany NY*, 2020, 12(7): 5858-5877.
- [11] Dieter BP, Daratha KB, McPherson SM, et al. Association of acute kidney injury with cardiovascular events and death in systolic blood pressure intervention trial[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 49(5): 359-367.
- [12] Dörks M, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F, et al. Combined use of drugs inhibiting the renin-angiotensin system: prescribing patterns and risk of acute kidney injury in German nursing home residents[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 1035-1042.
- [13] Patschan D, Patschan S, Buschmann I, et al. Loop diuretics in acute kidney injury prevention, therapy, and risk stratification[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4): 457-464.
- [14] Yu C, Guo D, 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: 9742754. doi: 10.1155/2020/9742754.
- [15] Wang C, Pei YY, Ma YH, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin Med J: Engl*, 2019, 132(14): 1660-1665.
- [16] Coste J, Karras A, Rudnichi A, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease and the risk of acute kidney injury[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(12): 1583-1590.
- [17] Ye X, Wu J, Tang K, et al. Benzbromarone as a possible cause of acute kidney injury in patients with urolithiasis: Two case reports[J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(15): e15214.
- [18] Fujino Y, Takahashi C, Mitsumoto K, et al. Rivaroxaban-related acute kidney injury in a patient with IgA vasculitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(1): e227756.
- [19] Li Y, Xiong M, Yang M, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospital-acquired acute kidney injury in children[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1438.
- [20] Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(4): 242-248.
- [21] Handler SM, Cheung PW, Culley CM, et al. Determining the incidence of drug-associated acute kidney injury in nursing home residents[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(10): 719-724.
- [22] Chao CT, Tsai HB, Wu CY, et al. Cumulative Cardiovascular Polypharmacy Is Associated With the Risk of Acute Kidney Injury in Elderly Patients[J]. *Medicine: Baltimore*, 2015, 94(31): e1251.
- [23] Soares DB, Mambrini JVM, Botelho GR, et al. Drug therapy and other factors associated with the development of acute kidney injury in critically ill patients: a cross-sectional study[J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5405.
- [24] Ohno K, Kuno A, Murase H, et al. Diabetes increases the susceptibility to acute kidney injury after myocardial infarction through augmented activation of renal Toll-like receptors in rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(6): H1130-H1142.
- [25] Xiao YD, Huang YY, Wang HX, et al. Thioredoxin-interacting

protein mediates NLRP3 inflammasome activation involved in the susceptibility to ischemic acute kidney injury in diabetes [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016; 2386068. doi: 10.1155/2016/2386068.

- [26] Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease [J]. Kidney Int, 2018, 94(5): 861-869.
- [27] Yaseen A, Tresa V, Lanewala AA, et al. Acute kidney injury in idiopathic nephrotic syndrome of childhood is a major risk factor for the development of chronic kidney disease [J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 323-327.
- [28] He L, Wei Q, Liu J, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms [J]. Kidney Int, 2017, 92(5): 1071-1083.
- [29] Wu C, Ke L, Tong Z, et al. Hypertriglyceridemia is a risk factor for acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis [J].

Pancreas, 2014, 43(8): 1312-1316.

- [30] Safadi S, Hommos MS, Enders FT, et al. Risk factors for acute kidney injury in hospitalized non-critically ill patients: a population-based study [J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(3): 459-467.
- [31] Shukla A, Rai MK, Prasad N, et al. Short-term non-steroid anti-inflammatory drug use in spondyloarthritis patients induces sub-clinical acute kidney injury: biomarkers study [J]. Nephron, 2017, 135(4): 277-286.
- [32] Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly [J]. Drugs Aging, 2017, 34(10): 729-741.
- [33] Formica M, Politano P, Marazzi F, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy [J]. Blood Purif, 2018, 46(4): 332-336.

(收稿日期: 2020-11-05)

(上接第 602 页)

异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (2) 治疗急性胃肠炎方面: 与单独应用常规治疗或诺氟沙星相比, 藿香正气口服制剂联合常规治疗或者联合诺氟沙星均可显著提高总有效率, 也可明显改善发热、呕吐症状, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与单独应用诺氟沙星相比, 藿香正气口服制剂联合诺氟沙星可明显改善腹痛和腹泻症状, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 藿香正气口服制剂联合诺氟沙星或常规治疗与单独应用诺氟沙星或常规治疗在不良反应方面的差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。 (3) 治疗功能性消化不良方面, 藿香正气口服制剂与单独应用多潘立酮 (或联合吉法酯) 的临床有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明藿香正气口服制剂治疗功能性消化不良有一定的疗效, 疗效和多潘立酮相当。

本研究纳入的文献质量一般, 存在一定的局限性。主要表现在: (1) 3 篇文献^[15, 17-18]存在发表偏倚, 可能与检索不全、缺少大样本的 RCT 及阴性结果的缺失有关。 (2) 纳入研究中的 RCT 全部为中文文献, 可能会出现种族差异带来的影响。 (3) 纳入研究的文献均未提及胃肠功能紊乱的分型, 而根据中医药理论, 藿香正气口服制剂适用于辨证属于寒湿型的胃肠功能紊乱。未对病证进行分型, 可能会降低藿香正气口服制剂的疗效。

综上所述, 目前的证据支持藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱具有良好的有效性和安全性, 特别是其与西医常规治疗联合应用时。但上述结果需要进一步开展高质量的临床研究加以验证。

参考文献

- [1] 张声生, 韩英, 孙增涛, 等. 胃肠型感冒诊断与疗效评价专家共识 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(8): 563-565.
- [2] Kim YJ, Park KH, Park DA, et al. Guideline for the antibiotic use in acute gastroenteritis [J]. Infect Chemother, 2019, 51(2): 217-243.
- [3] 胡丽萍. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(1): 165-166.
- [4] 张淑荣. 藿香正气散临床应用规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1726-1731.
- [6] Teschke R, Wolff A, Frenzel C, et al. Herbal traditional Chinese medicine and its evidence base in gastrointestinal disorders [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4466-4490.
- [7] 黄秋云, 王惠颖. 抗疫古方藿香正气散 [J]. 福建中医药, 2020, 51(5): 12-13.
- [8] 阎博华, 蒋志伟, 曾洁萍, 等. 藿香正气口服液与金蒿解热颗粒联合使用对社区人群预防性干预 COVID-19 的大样本前瞻性临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 2993-3000.
- [9] 苏燕婷, 文黛薇, 蔡棱砥. 初探“肺肠共治”在消化道为首发或伴消化道症状新冠肺炎的应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 216-220.
- [10] 高月. 基于临床的中药安全性及合理用药策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 140-143.
- [11] 吴嘉瑞, 梁秉中, 张冰. 中药不良反应再认识 [J]. 中国药物警戒, 2006, 3(1): 40-42, 49.
- [12] 张妍, 门鹏, 董环, 等. 醒脑静注射液辅助治疗全身性疾病所致意识障碍的循证评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1103-1106.
- [13] 熊俊, 陈日新. 系统评价/Meta 分析方法学质量的评价工具 AMSTAR [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 1084-1089.
- [14] 江华, 门鹏, 李潇潇, 等. 生脉注射液治疗慢性心力衰竭有效性及安全性的循证评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(11): 31-34.
- [15] 于丹丹, 廖星, 谢雁鸣, 等. 藿香正气丸联合西药治疗急性胃肠炎的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2914-2925.
- [16] 赵宏杰, 郭利平, 杨丰文, 等. 藿香正气方治疗胃肠型感冒有效性和安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1495-1499.
- [17] 陈垚, 张瑾. 藿香正气丸联合诺氟沙星治疗急性胃肠炎的系统评价 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(16): 52-55, 58.
- [18] 刘颖, 刘珍清, 卢建秋. 藿香正气软胶囊治疗功能性消化不良的 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2553-2554.

(收稿日期: 2020-11-26)