

## 指南与共识

DOI: 10.19538/j.nk2021070107

# 阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识

《阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识》专家委员会

**摘要:**阿魏酸哌嗪具有调节内皮细胞功能、抗凝血、抗血小板聚集、扩张微血管以及抗肾纤维化等多种作用,广泛应用于慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病、急性肾损伤、慢性肾功能不全、肾病综合征的治疗中。基于临床研究证据和专家经验制定本共识,以为阿魏酸哌嗪片在临床上科学、合理应用于肾脏疾病的治疗提供参考。

**关键词:**阿魏酸哌嗪;肾脏疾病;专家共识

**中图分类号:**R692 **文献标识码:**A

**Expert consensus on clinical application of piperazineferulate tablets on kidney diseases.** *Expert Committee on Clinical Application of Piperazineferulate Tablets.*

*Corresponding author: LI Wen-ge, E-mail: wenge\_lee2002@126.com; LI Gui-sen, E-mail: guisenli@163.com; YAO Li, E-mail: liyao\_cmu@163.com; CHENG Qing-li, E-mail: qlcheng64@163.com*

**Abstract:**Piperazineferulate has the activity of regulating endothelial cell function, anti-coagulation, anti-platelet aggregation, dilating microvessels and anti-renal fibrosis, and is widely used in the treatment of chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy, hypertensive nephropathy, acute kidney injury, chronic renal insufficient and nephrotic syndrome. The consensus is developed based on clinical research evidences and expert experiences, which will provide references for the scientifically and rationally clinical use of piperazineferulate tablets in the treatment of kidney diseases.

**Keywords:** piperazineferulate; kidney disease; expert consensus

## 1 前言

肾脏疾病是严重危害人类健康的常见疾病,临床上可表现为蛋白尿、血尿、水肿、高血压、肾功能不全等。其中,各种原因引起的肾脏结构或功能障碍(肾脏损害病史 $\geq 3$ 个月),包括估算肾小球滤过率(eGFR)下降( $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ )和(或)病理损伤、尿液成分异常统称为慢性肾脏病(CKD)。我国CKD发病率已超过10%,且呈上升趋势<sup>[1-2]</sup>。

阿魏酸哌嗪是阿魏酸的合成衍生物,药理作用明确、安全性好,对肾脏疾病具有良好的防治作用,是目前应用较为广泛的肾脏疾病治疗药物之一。阿魏酸哌嗪片是由我国成都亨达药业有限公司与

四川省劳动卫生职业病防治研究所自主研发的新型化学药物,全球首创,此后有多家企业对本品种进行了仿制。为了更科学、合理地将该药用于肾脏疾病患者,现制定阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识,供相关临床医师和药师参考。

## 2 阿魏酸哌嗪的药学特性

**2.1 药效学** 阿魏酸是从中药川芎中提取的一种有效成分,具有抑制血小板聚集、抗氧化、抗菌消炎、抗肿瘤、抗辐射等功能<sup>[3-5]</sup>,但其亲水性较强,难以透过生物膜。阿魏酸哌嗪是由阿魏酸与哌嗪环缩合得到,口服吸收良好,生物活性更加广泛,包括调节内皮细胞功能、抗肾纤维化、抗凝血、抗血小板聚集和扩张微血管等。动物实验研究显示,阿魏酸哌嗪可调节内皮型一氧化氮合酶表达和一氧化氮合成,发挥相应治疗作用<sup>[6-7]</sup>。阿魏酸哌嗪具有较强的抗血小板聚集作用,通过增加血小板内环磷酸腺苷水平抑制血小板聚集<sup>[8-9]</sup>;抑制肾小管上皮细胞向

通信作者:李文歌,中日友好医院,电子信箱:wenge\_lee2002@126.com;李贵森,四川省人民医院,电子信箱:guisenli@163.com;姚丽,中国医科大学附属第一医院,电子信箱:liyao\_cmu@163.com;程庆砾,中国人民解放军总医院第二医学中心,电子信箱:qlcheng64@163.com

间充质细胞转型,对肾间质纤维化有良好改善作用<sup>[10-12]</sup>;还可清除氧自由基<sup>[11,13-14]</sup>,抑制炎症因子水平<sup>[15-17]</sup>,从而减轻脂质过氧化反应、减缓全身和肾脏局部的细胞损伤。阿魏酸哌嗪可改善嘌呤霉素诱导的足细胞损伤和死亡,增加足细胞标记蛋白(Nephrin、Synaptopodin、WT1)及调节凋亡相关蛋白(Bcl-2、Caspase3)的表达,其作用优于地塞米松和雷公藤甲素<sup>[18]</sup>。此外,还有研究发现阿魏酸哌嗪片可提高体内促红细胞生成素的水平,在防治CKD引起的贫血中具有一定的作用<sup>[19]</sup>。

**2.2 药代动力学** 阿魏酸哌嗪口服后吸收迅速且完全<sup>[20-21]</sup>,在体内不以原形药物存在,解离为阿魏酸和哌嗪,其有效活性成分阿魏酸在体内分布较广,主要从尿、粪中排出,能透过胎盘屏障<sup>[22]</sup>,不易出现体内蓄积。

**2.3 毒理学** 按化合物急性毒性分级,阿魏酸哌嗪属于低毒性化合物,且无明显的胚胎毒作用和致畸效应,无致癌性。

### 3 专家共识形成方法

本共识采用文献研究、专家问卷调查和专家论证会相结合的方法,通过系统检索国内外数据库中关于阿魏酸哌嗪片应用于肾脏疾病的临床研究文献及Meta分析文献进行综合分析,在此基础上结合专家临床经验,通过专家调查和共识讨论等形成本共识方案。专家共识推荐意见的形成采用名义组法,主要考虑6个方面的因素:证据质量、疗效、安全性、经济性、患者可接受性及其他,采用多数计票规则。证据等级分级见表1。

表1 证据等级分级表

证据等级:
I 证据来源于至少1项设计合理、控制偏倚的大型随机对照试验或无异质性的荟萃分析
II 小型随机对照试验或存在可疑偏倚(设计欠缺)的大型随机对照试验或存在异质性的荟萃分析
III 前瞻性队列研究
IV 回顾性队列研究或病例对照研究
V 无对照的病例研究或病例汇报或专家意见

### 4 阿魏酸哌嗪片临床应用的推荐意见

**4.1 慢性肾小球肾炎** 慢性肾小球肾炎患者服用阿魏酸哌嗪后可明显提高临床治疗的总有效率,改

善肾功能,如降低24 h尿蛋白(24 h UPR)、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)的水平,减少尿红细胞,其机制与改善血液流变学指标(降低纤维蛋白原、血栓素B<sub>2</sub>,提高6-酮-前列腺素1 $\alpha$ )有关<sup>[23-28]</sup>。阿魏酸哌嗪可以单用<sup>[23]</sup>,但多数情况下需联合使用血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)<sup>[24-25]</sup>,以及具有肾脏保护作用的相关中成药等<sup>[29]</sup>。

**推荐意见:**阿魏酸哌嗪片联合ACEI或ARB等药物可用于CKD 1~4期慢性肾小球肾炎成人患者的治疗,给药剂量为100~200 mg/次,3次/d,3个月为1个疗程,可根据患者病情调整用药剂量与用药时间(证据等级:IV)。

**4.2 糖尿病肾病** 糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症,阿魏酸哌嗪片单用即可明显降低糖尿病肾病患者24 h尿蛋白排泄率(24 h UAE),改善肾功能(降低BUN和Scr水平),且有明显时效关系<sup>[30]</sup>。阿魏酸哌嗪片也可以联用其它具有肾保护作用的药物如ACEI、ARB<sup>[31-38]</sup>,或相关中成药<sup>[39-40]</sup>。联合用药能更有效地改善患者预后相关指标,如UAE、24 h UPR、尿 $\beta$ 2-微球蛋白、BUN、Scr、空腹血糖及餐后2 h血糖<sup>[41-42]</sup>,其机制与改善患者血液流变学指标和血管内皮功能、抗炎<sup>[43]</sup>、减轻氧化应激、抑制血小板黏附聚集、增加肾血流灌注,从而改善肾微循环障碍等有关<sup>[39]</sup>。

**推荐意见:**糖尿病肾病各期患者均可服用阿魏酸哌嗪<sup>[31-33]</sup>,早期服用获益更为明显<sup>[38]</sup>。对于糖尿病肾病处于CKD G1~G2期或老年患者给药剂量为100 mg/次,3次/d;对于糖尿病肾病处于CKD G3期以上糖尿病肾病成年患者给药剂量为150~200 mg/次,3次/d,一般3个月为1个疗程,治疗后进行评估并根据病情需要调整用药(证据等级:II)。

**4.3 高血压肾病** 阿魏酸哌嗪对高血压肾病的患者具有良好的肾保护作用,可以降低患者的尿蛋白、BUN、Scr、胱抑素(Cys-C)、尿 $\beta$ 2-微球蛋白水平,减少夜尿次数。其作用机制是通过松弛血管平滑肌,降低血压;通过抑制炎症因子表达,减轻肾组织的损伤。对于严重高血压患者临床上通常需联合使用钙拮抗剂(CCB)<sup>[44]</sup>、ACEI或ARB等降压药物。

**推荐意见:**对于高血压肾病的患者,首先需合理选择降压药物,严格控制血压水平;在此基础上,高血压肾损害处于CKD 2或3期时可给予阿魏酸哌

嗪片治疗。给药剂量为100~200 mg/次,3次/d,一般3个月为1个疗程,治疗后应进行评估并根据病情需要调整用药(证据等级:IV)。

4.4 急性肾损伤 阿魏酸哌嗪联合基础治疗、相关中成药等可以明显降低急性肾损伤患者Scr、BUN及肾损伤标志物Cys-C、 $\beta_2$ 微球蛋白、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平,提高临床治疗的有效率<sup>[45-46]</sup>。

推荐意见:阿魏酸哌嗪片联合基础治疗方案可用于伴高凝状态的急性肾损伤患者的治疗,给药剂量为100~200 mg/次,3次/d,可根据患者病情和疗效调整用药剂量与用药时间(证据等级:IV)。

4.5 慢性肾功能不全 阿魏酸哌嗪片联合厄贝沙坦<sup>[47]</sup>、羟苯磺酸钙<sup>[48]</sup>、中成药<sup>[49]</sup>等可提高慢性肾功能不全患者临床治疗的总有效率,降低Scr、Cys-C的水平。

推荐意见:阿魏酸哌嗪片联合基础治疗方案可用于伴高凝状态的非透析慢性肾功能不全患者的治疗,给药剂量为100~200 mg/次,3次/d,建议3个月为1个疗程,可根据患者病情和疗效调整用药剂量与用药时间(证据等级:IV)。

4.6 肾病综合征 阿魏酸哌嗪片具有抑制血小板黏附聚集、增加肾血流灌注、改善肾微循环障碍、改善血液流变学指标<sup>[50]</sup>,及继发脂质代谢紊乱等作用<sup>[51]</sup>,可以用于肾病综合征患者的治疗<sup>[52]</sup>。

推荐意见:肾病综合征患者尤其是在症状缓解患者的维持治疗阶段推荐服用阿魏酸哌嗪片,给药剂量为100~200 mg/次,3次/d,3个月为1个疗程,可根据患者病情调整用药剂量与用药时间,合并高凝状态或脂质代谢紊乱患者用药疗程至少为6个月(证据等级:IV)。

## 5 注意事项

不良反应:临床应用阿魏酸哌嗪片通常无明显的不良反应,个别患者可能会出现轻微不适,包括恶心、呕吐、肠胃不适、眩晕、食欲减退等,一般不影响继续治疗,必要时可对症处理。超量服用(500 mg/次,3次/d)有引起低血压的报道,使用过程中需严格按说明书或医嘱用药<sup>[53]</sup>。

使用禁忌:(1)对阿魏酸哌嗪类药物过敏者禁用。(2)本品禁与阿苯达唑类和双羟萘酸噻嘧啶类药物合用。

其他注意事项:(1)妊娠期、哺乳期妇女慎用。

(2)具有出血倾向和活动性出血(如消化道出血)的患者慎用或禁用。(3)用药期间需定期监测凝血功能和肝功能,以减少或避免不良反应的发生。

## 6 结论与展望

阿魏酸哌嗪片在临床应用已30余年,在糖尿病肾病、高血压肾病、肾小球肾炎等肾脏疾病中积累了较丰富的临床应用经验,对降低蛋白尿、改善肾功能有肯定疗效。然而,现有文献以中文文献居多,部分文献存在样本量小、观察时间较短等问题,后续亟待开展多中心大样本随机对照试验或真实世界的队列研究以进一步评估阿魏酸哌嗪片在治疗各种肾脏疾病中疗效及安全性。

《阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识》专家委员会成员名单:

专家委员会(按姓氏笔画排序):丁国华(武汉大学人民医院);于为民(山西白求恩医院);王晋文(昆明市延安医院);王彩丽(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院);王惠明(武汉大学人民医院);毛永辉(北京医院);白云凯(昆明医科大学第一附属医院);邢昌赢(江苏省人民医院);庄永泽(联勤保障部队第九〇〇医院);刘加明(新疆石河子市人民医院);闫铁昆(天津医科大学总医院);许钟镐(吉林大学白求恩第一医院);孙脊峰(中国人民解放军空军军医大学唐都医院);孙晶(山东省立医院);李文歌(中日友好医院);李贵森(四川省人民医院);杨向东(山东大学齐鲁医院);吴小燕(武汉大学中南医院);吴广礼(白求恩国际和平医院);吴永贵(安徽医科大学第一附属医院);何娅妮(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院);张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院);陆晨(新疆维吾尔自治区人民医院);林洪丽(大连医科大学附属第一医院);周巧玲(中南大学湘雅医院);胡文博(青海省人民医院);姚丽(中国医科大学附属第一医院);徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院);梁馨苓(广东省人民医院);程庆砾(中国人民解放军总医院第二医学中心)

专家委员会组长(按姓氏笔画排序):李文歌(中日友好医院);李贵森(四川省人民医院);姚丽(中国医科大学附属第一医院);程庆砾(中国人民解放军总医院第二医学中心)



## 参考文献

- [1] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(5):e307-e319.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):905-906.
- [3] Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, et al. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018, 31(6):332-336.
- [4] Chaudhary A, Jaswal VS, Choudhary S, et al. Ferulic acid: a promising therapeutic phytochemical and recent patents advances [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2):115-123.
- [5] Chen Y, Xue F, Han C, et al. Ferulic acid ameliorated placental inflammation and apoptosis in rat with preeclampsia [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(6):524-530.
- [6] Jianzhi S, Qizeng W, Bin L, et al. Piperazineferulate exerts antihypertensive effect and improves endothelial function in vitro and in vivo via the activation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2019, 65(3):119-124.
- [7] Yang YY, Shi LX, Li JH, et al. Piperazineferulate ameliorates the development of diabetic nephropathy by regulating endothelial nitric oxide synthase [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3):2245-2253.
- [8] Hong Q, Ma ZC, Huang H, et al. Antithrombotic activities of ferulic acid via intracellular cyclic nucleotide signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 777(1):1-8.
- [9] Kumar N, Pruthi V. Potential applications of ferulic acid from natural sources [J]. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2014, 4(1):86-93.
- [10] Meng LQ, Tang JW, Wang Y, et al. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to inhibit renal tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(8):1805-1818.
- [11] Shokeir AA, Hussein AA, Soliman SA, et al. Recoverability of renal functions after relief of partial ureteric obstruction of solitary kidney: impact of ferulic acid [J]. *BJU Int*, 2012, 110(6):904-911.
- [12] Bunel V, Antoine MH, Nortier J, et al. Nephroprotective effects of ferulic acid, Z-ligustilide and E-ligustilide isolated from *Angelica sinensis* against cisplatin toxicity in vitro [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(3):458-467.
- [13] Qi MY, Wang XT, Xu HL. Protective effect of ferulic acid on STZ-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4):3706-3718.
- [14] Chaudhary A, Jaswal VS, Choudhary S, et al. Ferulic acid: a promising therapeutic phytochemical and recent patents advances [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2):115-123.
- [15] Yang YY, Deng RR, Chen Z, et al. Piperazine ferulate attenuates high glucose-induced mesangial cell injury via the regulation of p66(Shc) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):374.
- [16] Mir SM, Ravuri HG, Pradhan RK, et al. Ferulic acid protects lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing inflammatory events and upregulating antioxidant defenses in Balb/c mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100(1):304-315.
- [17] Zhou Z, Shi T, Hou J, et al. Ferulic acid alleviates atopic dermatitis-like symptoms in mice via its potent anti-inflammatory effect [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(2):156-164.
- [18] 李怡. 阿魏酸哌嗪对嘌呤霉素造成足细胞损伤影响 [R]. 四川:四川省人民医院, 2020.
- [19] 陈剑平, 王佛长, 刘新辉, 等. 阿魏酸哌嗪片的应用: 中国 CN 110946864 A [P]. 2020-04-03.
- [20] 刘明, 陈束叶, 杨天府, 等. 大鼠对阿魏酸哌嗪的在体肠吸收 [J]. *华西药理学杂志*, 2006, 21(4):350-352.
- [21] 武汉普渡生物制药有限公司. 阿魏酸哌嗪片药动学研究报告 (空腹) [R]. 湖北: 武汉普渡生物制药有限公司, 2021.
- [22] 朱治本, 王捷, 左六一, 等. 3H-阿魏酸哌嗪在大鼠的体内过程 [J]. *重庆医科大学学报*, 1986, 11(3):13-16.
- [23] Qiu H, Fan W, Fu P, et al. General acteoside of rehmanniae leaves in the treatment of primary chronic glomerulonephritis: a randomized controlled trial [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(4):109-115.
- [24] 谢光杰, 易富敢. 贝那普利联合保肾康治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效分析及其价值研究 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(27):49-52.
- [25] 李慧, 钱娜, 乙福强, 等. 保肾康对慢性肾小球肾炎患者肾血流动力学和肾功能的影响 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(20):3105-3108.
- [26] 张旭, 师军华, 胡小茹. 阿魏酸钠治疗重度系膜增生性肾小球肾炎的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(22):5715-5717.
- [27] 王磊, 桑大华. 注射用阿魏酸钠联合氯沙坦钾治疗老年慢性肾小球肾炎的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(4):935-936.
- [28] 桑大华. 前列地尔注射液联合注射用阿魏酸钠治疗老年慢性肾小球肾炎患者的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(22):6580-6581.
- [29] 林静, 郭敏, 郭伟杰, 等. 黄蛭益肾胶囊联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(1):113-117.
- [30] 刘惠莉, 史静, 王少昆. 阿魏酸哌嗪片治疗糖尿病肾病 30 例临床观察 [J]. *宁夏医学杂志*, 2011, 33(9):882-883.
- [31] 冯光勇, 黄伟, 周峰. 阿魏酸哌嗪联合厄贝沙坦对糖尿病肾病疗效及微循环的影响 [J]. *医学综述*, 2017, 23(1):149-149.
- [32] 胡菊兰, 蒋芳, 简怡娟, 等. 替米沙坦联用阿魏酸哌嗪分散片对早期糖尿病肾病治疗的临床观察 [J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(5):48-50.

- [33] 刘童童, 冒慧敏, 杨丽平, 等. 阿魏酸哌嗪联合血管紧张素受体拮抗剂治疗糖尿病肾脏疾病的Meta分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(5):364-370.
- [34] Li D, Li B, Peng LX, et al. Therapeutic efficacy of piperazineferulate combined with irbesartan in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Ther, 2020, 42(11):2196-2212.
- [35] 顾红静. 阿魏酸哌嗪联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾脏疾病的系统评价[D]. 南充: 川北医学院, 2020: 19-20.
- [36] 涂传发, 王丽君, 金都, 等. 阿魏酸哌嗪与贝那普利联用对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率的影响[J]. 药学实践杂志, 2013, 31(1):49-50, 56.
- [37] 刘璨. 阿魏酸哌嗪联合血管紧张素转换酶抑制剂治疗糖尿病肾病患者临床疗效[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(3): 434-435.
- [38] Yang C, Yang W, Chen Y, et al. Improving renoprotective effects by adding piperazine ferulate and angiotensin receptor blocker in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int Urol Nephrol, 2021, Online ahead of print.
- [39] 祝继英, 王明贤, 秦佰焰, 等. 肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15):212-216.
- [40] 金光善. 阿魏酸钠联合归芪固肾饮治疗糖尿病肾病98例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14):196-198.
- [41] 王锋, 汪国贵, 葛卫红, 等. 阿魏酸钠治疗糖尿病肾损害的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(6):652-669.
- [42] 李惠清, 于海英. 阿托伐他汀联合阿魏酸钠治疗糖尿病肾病肾间质纤维化的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4):121-122, 125.
- [43] 王利民, 池文婕, 王玮, 等. 阿魏酸钠联合阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾间质纤维化及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8):837-840.
- [44] 柳亿. 苯磺酸左旋氨氯地平联合阿魏酸哌嗪治疗高血压肾病疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(2):200-201.
- [45] 吴霞, 石帅, 陈庆云, 等. 阿魏酸哌嗪片联合黄芪注射液治疗急性肾衰竭临床研究[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(4): 914-916.
- [46] 张有学, 李乐梅. 研究阿魏酸哌嗪片联合黄芪注射液对急性肾衰竭患者 $\beta_2$ 微球蛋白、NGAL及临床疗效的影响[J]. 中国保健营养, 2019, 29(3):278.
- [47] 蒋红霞. 阿魏酸哌嗪与厄贝沙坦联合治疗对慢性肾衰竭患者血清肌酐、胆红素及胱抑素C水平的影响[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(9):115-117.
- [48] 王娟. 阿魏酸钠与羟苯磺酸钙联合治疗慢性肾功能衰竭疗效分析[J]. 白求恩医学杂志, 2015, 13(5):508-509.
- [49] 李亚秋, 李倩, 张乾, 等. 阿魏酸钠配合中药灌肠治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(7): 77-78.
- [50] 刘金凤, 陈林. 阿魏酸哌嗪治疗原发性肾病综合征疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(4):787-788.
- [51] 许进福, 莫非芳, 程世平. 阿魏酸哌嗪片治疗肾病综合征继发脂质代谢紊乱疗效观察[J]. 中国药房, 2007, 18(11):860-861.
- [52] 焦洁茹, 李嫣然, 陈晓农, 等. 多项临床指标在经他克莫司联合阿魏酸哌嗪治疗的老年原发性肾病综合征患者中的变化及意义[J]. 药品评价, 2019, 18(1):104-106.
- [53] 徐雨, 孙锐, 郭凯龙. 超量服用阿魏酸哌嗪致重度低血压1例[J]. 药品评价, 2015, 12(18):47-48.

## 附录

### 1 慢性肾小球肾炎定义及诊断<sup>[1]</sup>

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)简称慢性肾炎,以蛋白尿、血尿、高血压和水肿为基本临床表现,起病方式各不相同,病情迁延并呈缓慢进展,可有不同程度的肾功能损害,部分患者最终将发展至终末期肾病。

患者尿检异常(蛋白尿、血尿)、伴或不伴水肿及高血压病史达到3个月以上,无论有无肾功能损害均应考虑此病,在除外继发性肾小球肾炎及遗传性肾小球肾炎后,临床上可诊断为慢性肾炎。

### 2 糖尿病肾病定义及诊断<sup>[1]</sup>

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一。无论是1型还是2型糖尿病,30%~40%的患者可出现肾脏损害,而2型糖尿病中约5%的患者在确诊糖尿病时就已存在糖尿病肾病。

1型糖尿病发病后5年和2型糖尿病确诊时,出现持续微量白蛋白尿,就应怀疑糖尿病肾病。如病程更长,临床逐渐出现蛋白尿,甚至出现大量蛋白尿或肾病综合征,同时合并有糖尿病的其他并发症,如糖尿病眼底病变,就应考虑糖尿病肾病。

### 3 高血压肾病定义及诊断

高血压肾病(hypertensive nephropathy)系原发性高血压引起的肾脏结构和功能损害,分为良性高血压肾硬化症和恶性高血压肾硬化症。良性高血压肾硬化症是高血压长期作用于肾脏所致,恶性高血压肾硬化症指在原发性高血压基础上,发展为恶性高血压后引起的肾脏损害。

高血压诊断标准参照2018年《中国高血压防治指南》<sup>[2]</sup>:在未使用降压药物的情况下,诊室收缩压

(systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  mmHg。

本病参照人民卫生出版社第2版《肾内科学》中良性高血压肾硬化症诊断标准<sup>[3]</sup>：

(1) 明确高血压病史超过10年；(2) 肾小管功能损害的发生在肾小球功能损害之前，早期患者以夜尿增多、尿浓缩功能减退为主要表现，病情进展至肾脏失代偿后表现为血肌酐增高和肾小球滤过率下降；(3) 肾功能损害进程缓慢；(4) 眼底检查可见高血压导致的视网膜病变典型表现，如动静脉交叉征、出血、渗出等。

兼具以上临床表现与实验室指标特点，在除外其他各种原发、继发性肾脏病后，可进行临床诊断。

#### 4 急性肾损伤定义及诊断<sup>[1]</sup>

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是由各种病因引起短时间内肾功能快速减退而导致的临床综合征，表现为肾小球滤过率 (GFR) 下降，伴有氮质产物如肌酐、尿素氮等潴留，水、电解质和酸碱平衡紊乱，重者出现多系统并发症。AKI 是常见危重病症，涉及临床各科，发生率在综合性医院为 3%~10%，重症监护病房为 30%~60%，危重 AKI 患者死亡率高达 30%~80%，存活患者约 50% 遗留永久性肾功能减退，部分需终身透析，防治形势十分严峻。

在临床上 AKI 分为 1、2、3 期，AKI 3 期以往称为急性肾衰竭，近年来临床研究证实轻度肾功能急性减退即可导致患者的病死率明显增加，故目前趋向将急性肾衰竭改称为急性肾损伤 (AKI)，期望尽量在病程早期识别，并进行有效干预。

按照最新国际 AKI 临床实践指南，符合以下情况之一者即可临床诊断 AKI：(1) 48 h 内 Scr 升高  $\geq 0.3$  mg/dL ( $\geq 26.5$   $\mu$ mol/L)；(2) 确认或推测 7 d 内 Scr 较基础值升高  $\geq 50\%$ ；(3) 尿量减少 [ $< 0.5$  mL/(kg·h)，持续  $\geq 6$  h]。

#### 5 慢性肾功能不全定义及诊断<sup>[1]</sup>

慢性肾功能不全 (chronic renal insufficient,

CRI) 是各种慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 持续进展至后期的共同结局。它是代谢产物潴留，水、电解质及酸碱平衡失调和全身各系统症状为表现的一种临床综合征。

CRI 是指 CKD 引起的 GFR 下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合征。CKD 囊括了疾病的整个过程，即 CKD 1 期至 5 期，部分 CKD 在疾病进展过程中 GFR 可逐渐下降，进展至 CRI。CRI 则代表 CKD 中 GFR 下降至失代偿期的那一部分群体，主要为 CKD 3~5 期。

#### 6 肾病综合征定义及诊断<sup>[1]</sup>

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 的诊断标准：(1) 大量蛋白尿 ( $> 3.5$  g/d)；(2) 低白蛋白血症 (血清白蛋白  $< 30$  g/L)；(3) 水肿；(4) 高脂血症。其中前 2 项为诊断的必备条件。

诊断包括 3 方面：(1) 明确是否为肾病综合征；(2) 确认病因，必须首先除外继发性病因和遗传性疾病，才能诊断为原发性肾病综合征；最好能进行肾活检，作出病理判断；(3) 判定有无并发症。

#### 7 CKD 分期标准<sup>[1]</sup>

CKD 分期标准见表 2。

表 2 CKD 分期标准

分期	特征	GFR [mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]
1	GFR 正常或升高同时伴有血尿或蛋白尿等肾脏损伤	$\geq 90$
2	GFR 轻度降低同时伴有血尿或蛋白尿等肾脏损伤	60~89
3a	GFR 轻到中度降低	45~59
3b	GFR 中到重度降低	30~44
4	GFR 重度降低	15~29
5	终末期肾病 (ESRD)	$< 15$ 或透析

注：CKD，慢性肾脏病；GFR，肾小球滤过率

#### 参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 470-518.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [3] 谌贻璞, 余学清. 肾内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 162-163.

2021-05-22 收稿 2021-06-20 修回