

羟乙基淀粉注射液致急性肾损伤的危险因素分析

王伟美, 王立丹, 张媛媛, 李凤蕾, 杜梅, 张晓燕*

衡水市人民医院药学部, 河北 衡水 053000

摘要: 目的 探讨羟乙基淀粉注射液致急性肾损伤(AKI)的危险因素,为临床安全用药提供参考。方法 回顾性分析2015年1月—2019年3月衡水市人民医院86例羟乙基淀粉注射液致AKI和同期使用羟乙基淀粉注射液但未发生AKI的767例患者的临床资料,采用单因素(χ^2 检验)及多因素(Logistic回归)对肾毒性危险因素进行分析。结果 AKI是羟乙基淀粉注射液严重不良反应之一,发生率为10.08%。单因素分析显示,体重指数、低蛋白血症、肌酐清除率、合并肾毒性药物、术中出血量、日剂量和用药时间与羟乙基淀粉肾毒性相关;多因素分析显示,日剂量(≥ 14 mL/kg)、肌酐清除率(< 30 mL/min)、用药时间(≥ 5 d)、术中出血量($> 3\ 000$ mL)、合并肾毒性药物和低蛋白血症($ALB < 30$ mL/L)是羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液致AKI的独立危险因素。所有患者停药或经相关治疗后肾功能均逐渐恢复。结论 日剂量偏大、肾功能不全、长时间用药、术中出血量偏大、合并肾毒性药物和低蛋白血症是羟乙基淀粉致AKI的独立危险因素,临床中重点关注有独立危险因素的患者,以保证临床安全用药。

关键词: 羟乙基淀粉注射液;急性肾损伤;危险因素;Logistic分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)12-2439-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.030

Risk factors for acute kidney injury induced by Hydroxyethyl Starch Injection

WANG Weimei, WANG Lidan, ZHANG Yuanyuan, LI Fenglei, DU Mei, ZHANG Xiaoyan

Department of Pharmaceutical, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of acute kidney injury (AKI) which induced by Hydroxyethyl Starch Injection (HES), to provide a reference for clinical safety medication. **Methods** The 86 non-severe patients with AKI which induced by hydroxyethyl starch injection and 767 patients who were given hydroxyethyl starch injection but not demonstrated AKI from Jan. 2015 to Mar. 2019 in our hospital were respectively analyzed. Single factor (χ^2 test) and multiple factors (Logistic regression) were used to select risk factors that related to AKI. **Results** AKI was one of the serious ADR of hydroxyethyl starch injection, its incidence was 10.08% in this investigation. According to single factor analysis, factors associated with nephrotoxicity were body mass index, hypoproteinemia, creatinine clearance, combined with nephrotoxic drugs, intraoperative blood loss, daily dose and medication time for HES; And multivariate analysis identified independent factors with daily dose (≥ 14 mL/kg), creatinine clearance (< 30 mL/min), medication time (≥ 5 days), intraoperative blood loss ($> 3\ 000$ mL), combined with nephrotoxic drugs and hypoproteinemia ($ALB < 30$ mL/L) for hydroxyethyl starch injection. Renal function of all patients was gradually restored after discontinuation of the drug or related treatment. **Conclusion** Large daily dose, renal insufficiency, long-term medication, intraoperative blood loss, combined with nephrotoxic drugs and hypoproteinemia are independent risk factors for AKI caused by HES. Clinical practice should focus on patients with independent risk factors to ensure clinical safe use of HES.

Key words: Hydroxyethyl Starch Injection; acute kidney injury; risk factors; Logistic analysis

羟乙基淀粉注射液(Hydroxyethyl Starch Injection, HES)是临床常用的血容量扩充剂之一,广泛用于失血性休克、术后血容量补充、血栓闭塞性等疾病等。近年来随着HES在临床的大量应用,其用

药安全性越来越受关注,其中以急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)最为突出。国外1项研究显示与其他液体相比,静脉内使用HES与AKI风险的显著增加呈正相关^[1]。欧洲药物警戒评估委员

收稿日期: 2019-06-24

第一作者: 王伟美,女,硕士,药师,研究方向为医院药学,临床药学。Tel: 18333819996 E-mail: Merry131225@sina.com

*通信作者: 张晓燕,女,本科,副主任药师,研究方向为临床药学、卫生统计。Tel: 13932867117 E-mail: hszhangxiaoyan@163.com

会(PRAC)认为HES具有增加肾脏损伤发生率和死亡率的风险,不宜用于脓毒症、烧伤和重症患者^[2]。中国食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)于2014年2月26日发布第60期《药品不良反应信息通报》中建议:含羟乙基淀粉类药品在特定健康条件的患者中存在着死亡率升高、肾损害及过量出血等风险,伴有肾功能损害、肝功能损害、凝血机制障碍等高危因素病人使用本品的风险会增加^[3]。AKI现已成为限制HES临床应用的主要因素。因此,了解HES致AKI的相关危险因素,对合并高危因素的患者尽量慎用或予以重点监控,是降低AKI发生率的有效措施。在国内数据库仅检索到HES致AKI的个案报道和文献分析^[4-5],但对其致AKI的危险因素研究较少。本研究采用回顾性分析方法,分析羟乙基淀粉注射液致AKI的相关危险因素,为降低AKI风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从衡水市人民医院 HIS 系统中调取 2015 年 1 月—2019 年 3 月使用羟乙基淀粉注射液的住院患者的临床资料。纳入标准:(1)用药时间超过 48 h;(2)适应症符合说明书要求。排除标准:(1)患有严重肾功能不全(血肌酐 >2 mL/dL 或 $132.6 \mu\text{mol/L}$)或少尿、无尿的患者;(2)严重充血性心力衰竭、严重凝血功能障碍、颅内出血、液体负荷过重(水分过多)或液体严重缺失(脱水)、严重高钠或高氯血症者;(3)对淀粉及 HES 过敏者;(4)临床资料、数据不完整者。

根据是否发生急性肾功能损伤(AKI)分为非AKI组和AKI组。依据美国肾脏病基金会2012年发布的改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)的AKI临床指南标准^[6],符合以下情况之一的即可诊断为AKI:(1)48 h内血肌酐升高 $26.5 \mu\text{mol/L}$;(2)血肌酐超过基础值的1.5倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在7天以内;(3)尿量减少 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,且持续6 h以上。本研究获得衡水市人民医院伦理委员会审查支持。

1.2 方法

采用自制 Excell 2010 数据表,由2位研究者独立提取数据,并交叉核对,遇到有分歧的数据时由第3位研究者进行仲裁。提取数据包括患者一般情况(性别、年龄、体质量指数、合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症)、原患疾病、用药前生化指标(肝

功能、血清肌酐、血清白蛋白)、治疗情况(是否手术、术中出血量)、羟乙基淀粉注射液用药情况(日剂量、用药时间)、是否合并肾毒性药物等。

肌酐清除率(Ccr)采用 Cockcroft-Gault 公式计算^[7]: $\text{Ccr} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} / [0.818 \times \text{血肌酐} (\mu\text{mol/L})]$,女性则 $\text{Ccr} \times 0.85$ 。羟乙基淀粉注射液致AKI危险因素与赋值见表1。

表1 羟乙基淀粉注射液致AKI可能的危险因素与赋值
Table 1 Possible risk factors and assignment of AKI caused by HES

危险因素	赋值
性别	男=0,女=1
年龄	≥ 65 岁=0, <65 岁=1
体质量指数	$\geq 25 \text{ kg/m}^2$ =0, $<25 \text{ kg/m}^2$ =1
合并糖尿病	有=0,无=1
合并高血压	有=0,无=1
合并高脂血症	有=0,无=1
血清白蛋白水平	$<30 \text{ mL/L}$ =0, $\geq 30 \text{ mL/L}$ =1
肾功能	$>30 \text{ mL/min}$ =0, $\leq 30 \text{ mL/min}$ =1
肝功能	$\geq 60 \text{ U/L}$ =0, $<60 \text{ U/L}$ =1
原患疾病	失血性休克=0,术后血容量补充=1,血栓闭塞性疾病=2,其他=3
合并肾毒性药物	有=0,无=1
手术	有=0,无=1
术中出血量	$\geq 3000 \text{ mL}$ =0, $<3000 \text{ mL}$ =1
日用药剂量	$\geq 14 \text{ mL/kg}$ =0, $<14 \text{ mL/kg}$ =1
累积用药时间	$\geq 5 \text{ d}$ =0, $<5 \text{ d}$ =1

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析处理,计数资料采用构成比(%)表示,采用 χ^2 检验进行统计学分析。有统计学差异的单因素纳入 Logistic 回归进行多因素分析,计算比值比(OR)及95%置信区间(95%CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入病例853例,发生AKI的86例,发生率为10.08%;轻度肾损伤46例,占53.49%(46/86),中度肾损伤33例,占38.37%(33/86),重度肾损伤7例,占8.14%(7/86);49例停药后肾功能逐渐恢复,占56.98%(49/86),33例经予以保肾治疗后肾功能逐渐恢复,占38.37%(33/86),4例予以血液透析后肾功能逐渐恢复,占4.65%(4/86),无死亡病例。

2.2 单因素分析

根据AKI诊断标准,将纳入病例分为非AKI

组(767例)和AKI组(86例),对各危险因素进行单因素分析,见表2。结果显示,2组患者在性别、年龄、原患疾病、合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症、肝功能异常、手术等因素无统计学差异($P>0.05$);在体质量重指数、低蛋白血症、肌酐清除率、合并肾毒性药物、手术术中出血量、羟乙基淀粉注射液日剂量和用药时间方面存在显著性差异($P<0.05$)。

2.3 多因素分析

将单因素分析具有统计学差异的因素带入

Logistic回归进行多因素分析,见表3。结果显示低蛋白血症($<30\text{ mL/L}$)、肌酐清除率($<30\text{ mL/min}$)、合并肾毒性药物、术中出血量($\geq 3\ 000\text{ mL}$)、日剂量($\geq 14\text{ mL/kg}$)和用药时间($\geq 5\text{ d}$)是羟乙基淀粉注射液引起AKI的独立危险因素。

3 讨论

国内HES说明书的内容较为简单,仅指出少尿或无尿的肾功能衰竭、接受透析治疗病人、颅内出血和严重高钠或高氯血症等患者禁用,对其引起AKI的相关说明则较少。目前,关于HES引起AKI

表2 AKI组与非AKI组的单因素分析

Table 2 Single factor analysis of AKI group and no-AKI group

相关因素		AKI组	非AKI组	χ^2 值	P值
性别	男	51	425	0.689	0.492
	女	35	342		
年龄	≥ 65 岁	49	347	1.682	0.078
	< 65 岁	37	420		
体质量指数	$\geq 25\text{ kg/m}^2$	49	347	2.057	0.042
	$< 25\text{ kg/m}^2$	37	420		
合并糖尿病	是	42	364	0.239	0.803
	否	44	403		
合并高血压	是	47	387	0.741	0.462
	否	39	380		
合并高脂血症	是	42	327	1.087	0.268
	否	44	440		
肝功能异常	是	26	211	0.758	0.454
	否	60	556		
低蛋白血症	$< 30\text{ mL/L}$	47	321	2.277	0.021
	$\geq 30\text{ mL/L}$	39	446		
肌酐清除率	$< 30\text{ mL/min}$	46	281	2.783	0.005
	$\geq 30\text{ mL/min}$	40	486		
合并肾毒性药物	是	21	106	2.485	0.011
	否	65	661		
原患疾病	失血性休克	33	278	0.298	0.767
	术后血容量补充	31	286		
	血栓闭塞性疾病	17	152		
	其他	5	51		
手术	是	58	576	1.532	0.118
	否	28	191		
术中出血量	$\geq 3\ 000\text{ mL}$	37	243	3.054	0.002
	$< 3\ 000\text{ mL}$	21	333		
日剂量	$\geq 14\text{ mL/kg}$	55	324	3.684	0.000
	$< 14\text{ mL/kg}$	31	443		
用药时间	$\geq 5\text{ d}$	45	318	2.362	0.024
	$< 5\text{ d}$	41	449		

表3 羟乙基淀粉注射液致AKI危险因素Logistic回归分析
Table 3 Logistic regression analysis of risk factors for hydroxyethyl starch chloride injection related AKI

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
体质量指数($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)	1.27	0.87~1.76	0.057
低蛋白血症($< 30 \text{ mL/L}$)	1.64	1.05~2.57	0.036
肌酐清除率($< 30 \text{ mL/min}$)	2.16	1.38~3.21	0.001
合并肾毒性药物	1.78	1.05~3.02	0.031
术中出血量($\geq 3\ 000 \text{ mL}$)	1.84	1.17~2.89	0.013
日剂量($\geq 14 \text{ mL/kg}$)	4.19	2.63~6.69	0.000
用药时间($\geq 5 \text{ d}$)	1.99	1.27~2.84	0.033

的机制尚不清楚。大多数医学专家认为由于HES主要经肾脏排泄,给药后于血中存留时间较长(24 h后体内存留50%,48 h后存留30%),连续用药可产生蓄积作用,可使肾小管内渗透压增高,分子积聚而阻塞肾小管,反射性引起肾小动脉痉挛,肾脏缺血,肾小管坏死,由此引起肾脏损害^[5]。另有报道认为连续较大剂量使用,可使肾小管管腔内压升高,肾小管堵塞,上皮细胞变性,致使肾小球滤过率降低,肾间质水肿,导致肾小球滤过率下降,从而导致少尿或无尿等,出现急性肾功能衰竭^[4]。

目前,关于HES致AKI的相关研究仅局限于个案报道或综述性分析,如赵凡等^[8]报道严重肾功能不全者应禁用HES,高血压、糖尿病、心功能不全者应慎用, >60 岁老年患者使用HES必须先查尿常规、肾功能,正常者方可使用,连续使用不能超过10 d,且在临床应用中应密切关注尿量变化,一旦出现少尿应立即停药,并给予相应的处理。汪正光等^[9]报道合并高血压、合并糖尿病、急性生理学与健康状况评分系统II(APACHE II)评分、出现休克是重症患者使用HES发生AKI的独立危险因素,与HES用量无关。

本研究结果显示,性别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、肝功能异常不是HES发生AKI的危险因素,而HES日剂量($\geq 14 \text{ mL/kg}$)、患者肌酐清除率($< 30 \text{ mL/min}$)、HES用药时间($\geq 5 \text{ d}$)、术中出血量($\geq 3\ 000 \text{ mL}$)、合并肾毒性药物和低蛋白血症是HES发生AKI的独立危险因素。国内HES最大推荐剂量为 $33 \text{ mL/kg}^{[9]}$,司徒伟等^[4]报道HES致急性肾损害呈剂量相关,剂量 $\geq 14 \text{ mL/kg}$ 更容易发生AKI,与本研究结果基本一致。肌酐清除率是评价肾功能的重要指标,当肌酐清除率小于 30 mL/min 提示患者存在肾功能不全,一些具有明显肾毒性的药物要慎用。此外,HES说明书指出当 $\text{ClCr} \geq 30$

mL/min 时,59%的药物经尿排泄;当 $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ 时,51%的药物经尿排泄,说明经尿排泄量减少,体内蓄积量增加,从而增加发生AKI风险。从司徒伟等^[4]报道可知,HES发生AKI的平均用药时间约为5 d,本研究以5 d为临界值,结果也显示用药超过5 d是发生AKI的独立危险因素。术中出血量超过 $3\ 000 \text{ mL}$ 患者休克指数约为2.0,约是正常值的3倍^[10],需要短期内输液大剂量的HES,因此造成AKI的风险增加。低蛋白血症患者免疫力降低,病情恶化,极容易诱发感染;另外,低蛋白血症还造成患者有效血流量下降,导致肾缺血,容易导致急性肾损伤^[11]。此外,同一品种不同厂家生产的HES可能由于不同企业的生产工艺、质量标准不同,导致产品内在质量存在差异,其致肾损害的程度不同^[12]。

药物性肾损伤大多为可逆性,停用肾毒性药物后,肾损伤不严重的患者大多可自愈。本研究中大部分HSE致较轻的AKI停药后肾功能逐渐恢复,中度的AKI患者同时予以相应肾脏保护措施,均恢复较好,重度的AKI需进行血液透析,说明为避免AKI进展性恶化,早期的干预是非常必要的。

本研究显示日剂量偏大、肾功能不全、长时间用药、术中出血量偏大、合并肾毒性药物和低蛋白血症是羟乙基淀粉注射液致AKI的独立危险因素。在临床实践中建议:(1)严格按照说明书推荐的日剂量使用,避免大剂量、长疗程使用羟乙基淀粉注射液;(2)肾功能不全的患者慎用,避免合并肾毒性较大的药物,若必须使用时应定期检测肾功能;(3)术中出血量超过 $3\ 000 \text{ mL}$ 的患者慎用,若必须使用时应先予以输血干预;(4)营养状况较差的患者慎用。总之,应综合考虑,重点关注有独立危险因素的患者,同时兼顾存在多种危险因素的患者,以保证临床安全用药。

参考文献

- [1] Zarychanski R, Abou-Setta A M, Turgeon A F, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2013, 309(7): 678-691.
- [2] PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients [EB/OL]. (2013-10-11) [2018-09-10]. <https://www.medicalnewstoday.com/releases/267468.php>.
- [3] CFDA. 关注含羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液类药

- 品的肾损伤及死亡率增加风险 [EB/OL]. 药品不良反应信息通报, 2014. (2014-02-25)[2018-10-28]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/97075.htmL>.
- [4] 司徒伟, 崔向丽, 刘丽宏, 等. 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液 130/0.4 氯化钠注射液致肾功能损害 15 例临床分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1): 79-82.
- [5] 胡霓霓, 陈琳, 王柯静. 某院羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液临床应用合理性分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1623-1625.
- [6] Emi M, Joyce C, Paul B, et al. Applying new diagnosis criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 55(7): 3278-3283.
- [7] Yan L, You Y, Xin Z L, et al. Retrospective analysis of vancomycin nephrotoxicity in elderly Chinese patients [J]. Pharmacology, 2015, 95(5): 279-284.
- [8] 赵凡, 张维程. 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液的不良反应 [J]. 医药导报, 2014, 33(5): 686-688.
- [9] 汪正光, 张牧城, 汪健蕾, 等. 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液与重症患者急性肾损伤的相关性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(5): 338-341.
- [10] 刘芳年, 陈淑华. 用休克指数估计创伤病人失血量 [J]. 青海医学杂志, 1998, 28(7): 54.
- [11] 陶晓阳, 樊雨良, 王一波, 等. 急诊室急性肾损伤发病情况及其危险因素分析 [J]. 山东医药, 2014, 54(20): 32-34.
- [12] 何冰冰, 柳浦青, 陈锋. 4 种羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液对轻度失血大鼠肾功能的影响 [J]. 医药导报, 2013, 32(10): 1266-1269.