



· 综述 ·

质子泵抑制剂相关性肾损伤的研究进展

孙 勋 文介夫 (益阳市中心医院肾内科 湖南益阳 413000)

摘要:肾脏疾病的发病率逐年升高,目前已成为影响人类健康和生存质量的重要原因之一。随着人们生活质量及就诊率的不断提高,质子泵抑制剂的使用率也随之增长。研究发现大部分质子泵抑制剂使用者缺乏明确临床指征,长期使用可能对肾脏功能造成不同程度的影响,临床上对其产生的副作用也十分关注。因此,本文通过整合分析近年来相关文献,综述质子泵抑制剂相关性肾损伤的最新进展。

关键词:质子泵抑制剂 慢性肾脏病 肾损伤

中图分类号: R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2019) 03-332-02

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是临床常用抑制胃酸分泌作用药物,包括奥美拉唑,兰索拉唑,泮托拉唑等,在医院各科室均有应用,广泛用于消化性溃疡、胃食管反流性疾病、外科手术围手术期等情况。近年来, PPIs 对人体各器官及系统的不良反应已有一些报道, PPIs 相关的副作用及安全问题引起了临床医师的广泛关注,尤其是对肾功能的影响,但其肾损伤相关的具体机制尚不清楚。本文就 PPIs 引起的肾损伤相关理论进行简述。

1 质子泵抑制剂的作用机制

质子泵是一种 $H^+/K^+ - ATP$ 酶,主要存在于胃壁细胞分泌小管的细胞膜;作为胃分泌 H^+ 的最终共同途径,其能借助 ATP 降解供能,特异性地将 H^+ 泵入胃腔,使胃保持酸性状态。PPIs 作为苯并咪唑类衍生物,可通过胃壁细胞膜聚积在分泌小管中,转化为次磺酰胺类化合物,同时与 $H^+/K^+ - ATP$ 酶的巯基共价结合,形成二硫键。在此过程中,质子泵活性受到抑制,导致中枢或外周无法有效介导的胃酸分泌。

PPIs 主要通过细胞色素 P450 (CYP) 系统中 CYP-2C19 和 CYP-3A4 成为活性代谢物,口服生物利用度波动在 30%~90%,而雷贝拉唑则是通过非酶途径代谢,其中大部分物质随尿液排出,只有 0~1% 的有活性的部分在尿液中重吸收^[1]。

CYP-2C19 酶系统的基因多态性是影响 PPIs 代谢重要因素之一。其多态性主要发生在该酶的第 4 或第 5 外显子,不同种的突变率不同,其中白种人突变率为 16%~25%,亚洲人为 36%~47%,非裔美国人为 10%^[2],而且当 CYP 突变时,其代谢率会明显减少。这表明 PPIs 在这类人群中代谢低,血药浓度高,可能导致不良反应的发生。

2 质子泵抑制剂对肾脏损伤的流行病学

PPIs 所引起的肾损伤表现多样,目前研究最广泛的是急性间质性肾炎 (Acute interstitial nephritis, AIN), AIN 无特异性表现,临床上主要表现为急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI)。PPIs 能够通过 AIN 进展为慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD),或慢性间质性肾炎 (Chronic interstitial nephritis, CIN),最终可发展至终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD),其中的具体机制目前尚未明确。据统计,目前估计全球 25%~70% 使用处方 PPIs 的患者并不具备临床用药指征^[3],而超疗程用药者约占 30%~50%^[4]。近年来,多项有关 PPIs 致肾脏损伤的研究报道发现, PPIs 可引起 AIN,即 PPIs 相关性急性间质性肾炎 (PPIs-AIN),有学者进一步研究发现 PPIs-AIN 可能是诱发 AKI 的重要因素^[5-6]。可见,即使 AIN 患者在停用 PPIs 后其肾脏功能能够恢复正常,但仍有部分患者病情可能发展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD),甚至 ESRD^[5]。这表明 PPIs 也可能与慢性肾脏病患者的肾功能恶化有关。

2.1 质子泵抑制剂导致急性肾损伤的机制

据相关资料显示,目前约 1%~3% 的 AKI 是源于 AIN,研究表明,长期使用 PPI 可导致 AIN,其中奥美拉唑所致 AIN 最多,推测可能与 PPI 或者 PPI 的代谢产物沉积在肾小管间质,转化为半抗原或激活 T 细胞,诱导免疫反应的发生有关。而 PPI 相关的

AIN 症状不明显,发生过敏反应三联征 (包括发热、皮疹、关节痛) 的患者不足 10%。2013 年的一项纳入了 854 例 18 岁以上肾病患者的巢式病例对照研究结果显示 PPIs 与 AKI 呈正相关关系^[1]。另外,一项大样本队列研究亦发现,与未使用 PPIs 患者相比,使用 PPIs 患者因 AKI 住院的短期风险上升超过两倍^[7]。

有关研究报道,药物诱导的急性间质性肾炎 (drug-induced acute interstitial nephritis, DI-AIN) 占有肾活检病例的 0.5%~3.0%,占肾活检证实的间质性肾炎病例的 70%~90%,占因 AKI 行肾活检病例的 5%~27%^[8]。随着 PPIs-AIN 发生率的逐渐升高, PPIs 目前已成为仅次于抗生素导致 DI-AIN 的病因^[9]。既往研究表明, PPIs-AIN 是 AKI 的一个重要但易被忽视的原因^[10]。

2.2 质子泵抑制剂导致慢性肾损伤的机制

PPIs-AIN 患者在确诊后应及时停药并给予相应治疗处理,以促进肾功能的恢复,但仍有部分患者会进展为 CKD。据报道称,基线水平量使用 PPI 可使 CKD 发生风险增加至 20%~50%^[11];长期应用 PPI 可增加 CKD 进入 ESRD 的发生率^[12]。学者认为, PPIs 所诱发的低镁血症能够解释 PPIs 和 CKD 进展的关系,其可能作用机制为镁缺乏通过介导内皮细胞功能障碍、炎症和氧化应激增加肾功能快速衰退,从而引发 CKD^[13]。同时,也有证据显示肾脏的 $H^+/K^+ - ATP$ 酶与胃肠道 $H^+/K^+ - ATP$ 酶亚单位有着高度同源性,说明 PPIs 在抑制胃型 $H^+/K^+ - ATP$ 酶的同时,也对肾脏 $H^+/K^+ - ATP$ 酶产生抑制,从而影响到肾脏 Na^+ 、 K^+ 的转运及 H^+ 的分泌,促使肾脏的酸碱微环境发生改变,进而引起肾脏的慢性病变^[14]。另一方面,可能原因为临床医生对 PPIs 副作用的认知不足,加上 PPIs 相关性 AIN 缺乏特异性临床表现,亦可能是患者发现肾损伤后未及时行肾活检明确诊断,错过有效的治疗时机,导致肾功能无法恢复,最终发展成 CKD。

3 小结

目前,临床上认为药物相关性肾损害的频发原因主要在于 PPIs 的大范围使用,其具体作用机制尚未明确,推测可能与免疫因素有关。为进一步有效防止肾损害的发生,关键在于肾活检确诊,一旦医师检查发现患者有非过敏或病因不明的肾功能障碍,应及时撤药,在停药后定期监测肾功能,并给予及时有效的治疗方法。由此可见,临床上需对使用 PPI 的患者引起重视,同时严密监测 PPI 使用者的肾功能变化,减少或避免肾脏功能的损害。

参考文献

- [1] Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13(Suppl 3):27-36.
- [2] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors[J]. *BMJ*, 2008, 336(7634): 2-3.
- [3] 袁洪. 湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则 (试行) [J]. *中南药学*, 2016, 14(7):673-683.
- [4] Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review[J]. *Clin Nephrol*, 2007, 68(2):65-72.

(下转第 334 页)



不少菌株的耐药性问题显著,必须要及时关注这一问题,帮助降低疾病的病死率以及发生率^[19]。刘长明等认为降钙素原的检测能够帮助医生寻找更加有效治疗感染的方法,且这一指标也是评价患者病情变化情况的主要指标^[20]。

综上所述,当前感染性疾病呈现出新的病种和特点,主要治疗方法为药物治疗。每种药物都有不同优缺点,应当结合病情的实际特点,选择针对性的药物治疗,提高治疗有效性。

参考文献

[1] 杨娟,赖圣杰,余宏杰. 感染性疾病流行现状、防控挑战与应对[J]. 中华疾病控制杂志,2017(7).

[2] 方刚. 新生儿抗感染治疗抗生素使用合理性分析[J]. 临床合理用药杂志,2018.

[3] 唐毅敏,赵敏. 药师参与会诊指导感染性疾病合理用药及其病例汇总分析[J]. 实用医药杂志,2017(03):54-57.

[4] 张莉,姜利,娄然, et al. ICU多重耐药菌感染的防治策略[J]. 中国医师进修杂志,2017,40(1):1.

[5] 杨芳博,龚慧,刘艺平. 免疫增强剂在感染预防和治疗中作用的评价[J]. 中南药学,2017(04):105-108.

[6] 丁瑛雪,李巍,崔红, et al. 新生儿重症感染性肺炎的病因与抗感染治疗[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(5):340.

[7] 苏丹,姜玲,宁丽娟, et al. 临床药师参与236例感染性病例的会诊分析[J]. 安徽医药,2017(10).

[8] 徐莉莉. 肺炎抗感染治疗效果不佳时应考虑的几个问题[J]. 中国医刊,2011,46(6):13-15.

[9] 曾嵘. 抗感染治疗的临床思维[J]. 中国医院用药评价与分

析,2013,13(8):766-768.

[10] 梁振宁. 临床药师参与抗感染治疗用药的实践与体会[J]. 抗感染药学,2016(2):289-294.

[11] 刘又宁. 我国临床抗感染治疗面临的困境与应对策略[C]// 中华医学会全国内科学学术会议. 2011.

[12] 李传杰,蒋劲松,蔡月莲, et al. 细菌感染性疾病抗感染治疗的干预效果观察[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(4):581-583.

[13] 苏定雷,王小琴,顾冰洁, et al. 感染性疾病抗感染治疗前后血清抗核抗体滴度的变化[J]. 医学综述,2011,17(15):2369-2370.

[14] 黄珠. 哌拉西林钠-他唑巴坦钠对新生儿感染性疾病抗感染的临床疗效评价[J]. 抗感染药学,2017(8):1604-1606.

[15] 田超,孟瑶,赵紫楠, et al. 基于随机对照试验的儿童利奈唑胺抗感染治疗有效性和安全性的Meta分析[J]. 儿科药学杂志,2018,24(10):5-9.

[16] 钱素云,杨梅. 喹诺酮类药物能否用于儿童重症感染性疾病? [J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(6):581.

[17] 刘艳平,张丽萍. 早期补充维生素D对早产儿感染性疾病的IL-2、IL-4及免疫球蛋白的影响[J]. 国际检验医学杂志,2018.

[18] 刘景双,刘向群. 肺炎克雷伯杆菌对碳青霉烯类的耐药机制[J]. 临床肺科杂志,2017(6).

[19] 李晨芳,王桦,檀春玲, et al. 老年人呼吸系统多重耐药菌研究[J]. 医学新知杂志,2018.

[20] 刘长明,张颖. 降钙素原在外科手术感染性疾病及抗感染治疗转归监测中的应用[J]. 医学检验与临床,2011,22(6).

(上接第331页)

在近两年,加拿大的许多学者正在对糖尿病肾病患者进行一些关于饮食酸负荷的研究,研究中选取了547例患者,对患者的日常饮食摄入中的酸负荷进行评估,经过研究后发现,不同的酸负荷患者的肾指标也存在差异,会出现不同的结果,这说明酸负荷与糖尿病肾病之间也有着密切的联系。但是这一研究观点在目前还并未有效的完善与证实,需要在日后的研究过程中更加深入研究。

4 结论

总而言之,饮食摄入与糖尿病肾病防治之间有着重要的关系,本文经过对各项因素与糖尿病肾病之间的关联进行讨论分析,研究得出在防治工作中应当注意肥胖、糖化毒素、蛋白质摄入、脂肪、碳水化合物、钠的摄入等因素,同时应当注重膳食模式与饮食酸负荷与糖尿病肾病之间的关系,只有这样才能更好对糖尿病肾病进行防治,减少我国的糖尿病肾病的出现与发生。

参考文献

(上接第332页)

[5] Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis[J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(8): 461-470.

[6] Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study[J]. BMC Nephrol, 2013, 14(1):1-7.

[7] Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study[J]. CMAJ Open, 2015, 3(2):E166-E171.

[8] Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(2):72-79.

[9] Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(4): 558-566.

[1] 高志霞,李华珍. 耳穴贴压联合中医综合干预对糖尿病肾病血液透析患者高血压的影响[J/OL]. 中国民间疗法,2019(06):19-20[2019-03-28].

[2] 崔激平,吴雁翔. 肾衰宁胶囊联合硫酸辛酸治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019(03):781-785.

[3] 李少斌,汤蜜,杨亦彬. 间充质干细胞外泌体在糖尿病肾病治疗中的研究进展[J/OL]. 重庆医科大学学报:1-4[2019-03-28].

[4] 胡秀,李海燕,宋斌,廖祖春,卿伟. 阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾纤维化程度、氧化应激及相关因子水平的影响[J/OL]. 海南医学院学报:1-6[2019-03-28].

[5] 高媛,林琳,满玉洁. 黄芪注射液联合他汀治疗糖尿病肾病的疗效及对微量白蛋白的影响[J/OL]. 当代医学,2019(09):66-68[2019-03-28].

[6] 刘杰,许娜. 前列地尔联合贝那普利对糖尿病肾病患者蛋白尿的影响[J/OL]. 当代医学,2019(09):100-102[2019-03-28].

[10] Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly[J]. Kidney Int, 2015, 87(2): 458-464.

[11] Laza rus B, Chen Y, Wilson F P, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease[J]. JAMA In-tern Med, 2016, 176(2): 238-246.

[12] Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(10):3153-3163.

[13] Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(2):331-342

[14] 袁钢,许晴晴,吴旭. 探讨质子泵抑制剂(PPIs)对痛风活动的影响机制[J]. 内蒙古中医药,2013,32(9):50-51.