

中国中西医结合学会
中华中医药学会 发布
中华医学学会

中草药相关肾损伤中西医结合诊疗指南

Guidelines for Diagnosis and Management of Herb-induced Kidney Injury with
Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

目次

前 言	3
引 言	6
正 文	9
1. 范围	9
2. 规范性引用文件	9
3. 术语和定义	9
4. 诊断与评估	9
5. 预后	21
6. 预防	23
7. 临床评价流程图	26
附录	27
附录 A. 编制方法	27
附录 B. 证据综合报告	29
附件 C. 引用相关标准	34
附件 D. 缩略词对照表	37
附录 E. 中草药相关肾损伤调查报告表	39
参考文献	41

前 言

1. 起草规则

本指南参照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》、GB / T7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》、《世界卫生组织指南制定手册》、《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》（2022 版）、《中西医结合诊疗方案体例格式》有关规则起草。

2. 制定小组

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

本指南根据临床实践指南工作组的构建方式^[1]，设置指南负责人、执笔人、主审人、讨论专家、证据评价组。

指南负责人：蔡广研（中国人民解放军总医院）

执笔人（按姓氏笔画排序）：陈香美（中国人民解放军总医院），王 涌（中国人民解放军总医院），邓跃毅（上海中医药大学附属龙华医院），刘玉宁（北京中医药大学东直门医院），李明泉（成都中医药大学附属医院），杨洪涛（天津中医药大学第一附属医院），肖小河（中国人民解放军总医院），何娅妮（陆军特色医学中心（大坪医院）），汪年松（上海交通大学附属上海市第六人民医院），倪兆慧（上海交通大学医学院附属仁济医院），郭志勇（海军军医大学第一附属医院），张伟光（中国人民解放军总医院）

主审人：陈香美（中国人民解放军总医院），高 月（解放军军事医学科学院），王喜军（黑龙江中医药大学），果德安（中国科学院上海药物研究所），肖小河（中国人民解放军总医院），李文歌（中日友好医院），李冀军（中国人民解放军总医院）

讨论专家（按姓氏笔画排序）：丁小强（复旦大学附属中山医院），于敏（中国人民解放军总医院），马 路（北京军区北戴河疗养院），王 丹（黑龙江中医药大学附属二院），王 松（杭州中美华东制药有限公司），王小琴（湖北省中医院），王亿平（安徽中医药大学第一附属医院），王伟铭（上海交通大学医学院附属瑞金医院），王会玲（海军特色医学中心），王志忠（中国人民解放军总医院），王利华（山西医科大学第二医院），王铁民（青岛静康中医肾脏病医院），王彩丽（包头医学院第一附院），王超卉（中国人民解放军总医院），方敬爱（山西医科大学第一医院），尹友生（桂林医学院附院），

占永立（中国中医科学院广安门医院），叶朝阳（上海中医药大学附属曙光医院），史伟（广西中医学院第一附属医院），邢昌赢（南京医科大学第一附属医院），吉勤（云南中医学院第一附属医院），吕静（辽宁中医药大学附属医院），庄永泽（中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院），刘虹（湖南湘雅二院），刘文虎（北京友谊医院），刘书馨（大连市中心医院），刘玉宁（北京中医药大学东直门医院），刘加林（贵州省人民医院），刘华锋（广东医学院附属医院），刘旭生（广东省中医院），许艳芳（福建医科大学附属第一医院），那宇（战略支援部队总医院），孙世仁（空军军医大学第一附属（西京）医院），阳晓（中山大学附属第一医院），李平（中日友好医院），李伟（山东中医药大学附属医院），李英（河北医科大学第三医院），李锋（空军军医大学第一附属（西京）医院），李贇（江西省人民医院），李月红（天津市南开医院），李保华（新疆维吾尔自治区中医医院），李惠保（天津同仁堂集团股份有限公司），李冀军（中国人民解放军总医院），杨楠（吉林省中医药科学院），杨定平（武汉大学人民医院），肖枫林（中国人民解放军总医院），吴杰（中国人民解放军总医院），何立群（上海中医药大学附属曙光医院），何泽云（湖南中医药大学一附院），余仁欢（中国中医科学院西苑医院），宋立群（黑龙江中医药大学附属第一医院），张铎（内蒙古中医院），张五星（中国人民解放军总医院），张伟光（中国人民解放军总医院），张岩（中国人民解放军总医院），张佩青（黑龙江省中医研究院），张欣洲（深圳市人民医院），张勉之（天津市公安医院），张琳琪（河南中医学院第一附属医院），陈明（成都中医药大学附属医院），陈志强（河北省中医院），陈泽君（成都市中西医结合医院），陈洪宇（杭州市中医院），邵凤民（河南省人民医院），苗里宁（吉林大学第二医院），林珊（天津医大总医院），罗健华（上海中医药大学附属龙华医院），郑红光（北部战区总医院），赵宗江（北京中医药大学），赵文（深圳市福田区第二人民医院），胡昭（山东大学齐鲁医院），胡文博（青海省人民医院），姜宏卫（河南科技大学一附院），袁发焕（陆军军医大学新桥医院），聂莉芳（中国中医科学院西苑医院），高继宁（山西省中西医结合医院），郭志勇（海军军医大学附属长海医院），涂卫平（南昌大学第二附属医院），谈平（海南省中医院），梁萌（厦门大学附属成功医院），彭文（上海中医药大学附属普陀医院），程小红（陕西省中医

医院肾内科），鲁 盈（浙江省立同德医院），童安荣（宁夏回族自治区中医医院），谢院生（中国人民解放军总医院），简桂花（上海市第六人民医院），詹继红（贵州省中医医院），廖蕴华（广西医科大学第一附属医院），熊 飞（武汉市中西医结合医院），樊均明（四川医科大学肾内科），戴恩来（甘肃中医药大学中西医结合学院），魏连波（南方医科大学珠江医院）

证据评价组：尹智炜（中国人民解放军总医院），王聪慧（中国人民解放军总医院），李 爽（中国人民解放军总医院），彭杨芷（中国人民解放军总医院），周学锋（中国人民解放军总医院），谢惠迪（中国人民解放军总医院）

引言

1. 背景信息

中草药相关肾损伤（herb-induced kidney injury, HIKI）是指由中草药（含天然药物及其相关制剂等）所导致的肾脏损伤，属于药源性肾损伤的范畴，是临床常见的中草药不良反应。中草药相关肾损伤临床可表现为血尿、蛋白尿、尿量异常、腰痛、范可尼综合征及急性或慢性肾衰竭等症状。按病理可分为急性肾小管坏死（acute tubular necrosis，ATN）、急性间质性肾炎（acute interstitial nephritis，AIN）、慢性肾小管-间质病变、肾小球疾病等类型。大多数中草药所致的肾损伤表现有一定特征性，但由于个体差异的存在，也可表现出不同的病理类型。

中草药在我国的临床应用已有两千多年历史，广泛运用于各类疾病的防治，其临床疗效已经得到了充分的肯定。近年来，随着国际上对中医药客观疗效的认可，中草药在世界范围内得到了更加广泛的应用。据统计，慢性疾病患者中草药使用比例接近 60%。近年来中药市场在全球迅猛发展，目前全世界有 175 个国家和地区使用中草药治疗疾病^[2]，2012 年美国中药市场价值高达 830 亿美元，较前一年上涨 20% 以上。然而许多中草药缺乏临床毒理学方面的研究，普通民众不了解中草药的毒副作用，部分用药者仍然存在着“中草药服用安全，无毒副作用”的错误观念。与此同时，中草药临床应用引起的不良反应事件数量以及关注度均有跃升。国家药监局《国家药品不良反应检测年度报告（2020）》显示：中草药不良反应事件占药物不良反应事件的 13.4%。

为了科学客观地评判中草药相关肾损伤的总体形势和趋势，建议采取分层比较法统计药源性肾损伤的中药西药等构成比，即：一级分类将导致肾损伤的药物分为中草药（含天然药物和相关制剂）、化学药和生物制品；二级分类将中草药（含天然药物和相关制剂）、化学药、生物制品分别按功效或适应症进行分类比较，如中草药可分为清热解毒、活血化瘀等类别，化学药可分为抗生素、抗肿瘤等类别；三级分类将中草药（含天然药物和相关制剂）、化学药和生物制品的某特定品种进行对比。有关中医方药类别的划分参见《中华人民共和国药典临床用药须知》。

中草药相关肾损伤已成为中草药研发（包括中草药研发失败、增加警示和撤市）的重要问题，受到制药企业、新药研发机构、医疗机构、中草药相关国

家管理部门高度重视，并广受大众关注。科学客观地评判中草药相关肾损伤，明确中草药相关肾损伤的风险因素是从源头上解决中草药治疗肾病安全性问题的关键环节。首先，临床上应遵循辨证论治的基本原则，通过四诊合参，辨明病因、病机，然后确定治则、方药，规避不合理用药，减少中草药相关肾损伤可能造成的毒副作用，肾毒性药物的使用是为数不多的可防控的急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）危险因素之一，临床医生必须能够快速识别中草药相关肾损伤高危患者，熟悉并能迅速识别中草药相关肾损伤的风险信号，以尽量减少肾毒性药物的使用，并调整经肾清除药物的不适当剂量。

其次，一旦出现中草药相关肾损伤表现，应系统评估中草药相关肾损伤因果关系，在避免中草药相关肾损伤发生或进展的同时，也不要推脱责任或夸大中草药的肾毒性。对有肾损伤风险的中草药，要根据其临床治疗价值及肾损伤发生率或报告例次、损伤程度、临床分型、预后情况等，结合患者体质、治疗目的、可替代药物情况等，开展临床和实验室再评价，进一步确证肾损伤危险因素、特点和肾损伤类型，阐明易感人群、风险物质、损伤机制及影响因素，系统考察中草药诱导肾损伤风险与获益情况。针对中草药上市前和上市后的特点及要求，分别制定其风险防控措施，包括密切观察、调整治疗方案或停药、中止临床试验、修改说明书、限制流通和使用、药品撤市等，以实现中草药安全性风险全周期监测与管控。

为此，中国中西医结合学会组织全国相关专业专家，融合医学与药学、临床与科研等领域的国内外专家共识、指南和研究进展，起草制定了《中草药相关肾损伤中西医结合诊疗指南》，旨在指导和帮助相关机构及人员有效捕捉和识别中草药相关肾损伤风险信号，科学、客观地评估患者肾损伤与中草药的因果关系，有效减少误判，有针对性地制定中草药相关肾损伤风险防控措施，从而更好地发现、规避和防范中草药相关肾损伤风险，并降低中草药新药研发的失败率及临床使用风险。

本指南主要用于中草药全周期的药源性肾损伤评价与风险管控，包括新药研制和上市使用两个阶段，供中草药研发、生产以及医疗和监管机构使用。其中，药品上市许可持有人须履行好产品第一责任人的主体责任，加强产品的全周期管理，采取切实有效的风险控制措施，确保公众用药安全。本指南中的中草药（含民族药）是指在研和已上市的中草药制剂。临床使用的中草药饮片、

中草药配方颗粒、中草药提取物和民间草药等，以及含中草药的保健品、中草药保健食品及相关辅料等可参考执行。中草药相关肾损伤领域尚有诸多问题亟待深入研究并加以解决，本指南将根据中草药相关肾损伤的研究进展和监管需要不断修订和完善。本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

2. 确定并构建临床问题

本指南通过以下几种方法收集遴选并确定临床问题：（1）回顾现有的中草药相关肾损伤研究进展以及专家共识，分析目前所关注的临床问题及其推荐意见，形成临床问题清单；（2）名义组法^[3]：以会议形式，征集每位专家针对临床问题的意见或者建议，采用名义组法遴选临床问题，根据 PICO 原则^[4]对最终纳入的临床问题进行逻辑构建，形成关注的临床问题清单。

整理收集到的临床问题，向制定小组专家收集意见，选出 10-20 个临床问题，后期通过组织会议审核讨论通过，确定本指南拟解决的 10 个临床问题。

最终确立的临床问题如下：

临床问题 1：哪些中草药会造成中草药相关肾损伤？

临床问题 2：哪些人群容易发生药物性肾损伤？

临床问题 3：中草药相关肾损伤的危险因素有哪些？

临床问题 4：如何早期识别中草药相关肾损伤？

临床问题 5：中草药相关肾损伤的机理是什么？

临床问题 6：如何进行中草药相关肾损伤的临床诊断？

临床问题 7：中草药相关肾损伤的病理特点是什么？

临床问题 8：中草药相关肾损伤的疾病转归如何？

临床问题 9：如何通过合理用药减少中草药相关肾损伤？

临床问题 10：如何进行上市前、后中成药肾损伤的风险防控？

3. 利益声明和基金资助

指南制订成员填写《中草药相关肾损伤中西医结合诊疗指南》利益冲突声明表。若不存在利益冲突，则允许全程参与，若存在利益冲突，则需根据情节判定参与程度。

本项目获得国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目（ZYXCXTD-C-202005）以及国家中医药管理局中西医结合与少数民族医药司项目（ZYZB-2022-798）的资助。

中草药相关肾损伤中西医结合诊疗指南

1. 范围

本指南描述了中草药相关肾损伤的筛查、诊断、预防、预后等问题。

本指南的适用范围：中草药全生命周期的药源性肾损伤评价与风险管控，包括新药研制和上市使用两个阶段，供中草药研发、生产以及医疗和监管机构使用。

2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本指南；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改版）适用于本指南。

GB/T 7714-2015 信息与文献 参考文献著录规则

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则

GB/T 15657-2021 中医病证分类与代码

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1

中草药相关肾损伤 **herb-induced kidney injury**

是指由中药（含天然药物及其相关制剂等）所导致的肾脏损伤，是临床常见的中药不良反应。临床可表现为血尿、蛋白尿、尿量异常、腰痛、范可尼综合征及急性或慢性肾衰竭等症状。按病理可分为急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、慢性肾小管-间质病变、肾小球疾病等类型。

4. 诊断与评估

4.1 中草药相关肾损伤的风险因素

近年来，某些中草药应用中出现的肾损伤问题引起高度重视，因此，明确中草药相关肾损伤的风险因素是从源头上解决中草药治疗安全性问题的关键环节。中草药相关肾损伤的风险因素较为复杂，主要应从药物和机体易感性等方面进行筛选和评价。鉴于中草药相关肾损伤可能造成严重后果，临床医生应该

能够快速识别中草药相关肾损伤高危患者，熟悉并迅速识别中草药相关肾损伤的风险信号，以尽量减少肾毒性药物的使用，并调整经肾清除药物的不适当剂量，于临床而言意义重大。

临床问题 1：哪些中草药会造成中草药相关肾损伤？

推荐意见 1：含马兜铃酸类中药（如：关木通、青木香等）是目前报道较多引起肾损伤的中药，长期或短期服用均可引起马兜铃酸肾病（证据级别：1c；推荐强度：A）。建议临床医师评估用药的风险与获益情况，警惕其他含肾毒性成分的中药。（证据级别：5；推荐强度：D）。

推荐意见 1 证据描述：早在 20 世纪 60 年代，国内已有服用关木通后诱发急性肾功能衰竭的报道。1993 年，比利时学者 Vanherweghem 在著名医学杂志《柳叶刀》上报道了服用含有防己和厚朴的减肥药后出现肾脏损伤的病例^[5]，之后国内外陆续发表多篇使用含马兜铃酸中草药后出现肾衰竭的文章^[6-9]。目前，26%的医院获得性急性肾损伤与 18%社区获得性肾损伤是由药物引起，其中中草药与中成药所占比例尚无精确数据。检索 PubMed 及 Cochrane 数据库，迄今共报道了肾毒性风险药物 97 种，其中报告最多的为含马兜铃酸类中草药与雷公藤^[10-15]。目前尚缺乏多中心、大样本的前瞻性药物流行病学调查资料。

根据国内文献分析，我国马兜铃酸肾病病例主要分布在长江以北区域，长江以南地区呈散发，西南与西北地区少见。因此，中草药相关肾损伤的发病与药物产销区及当地饮食风俗习惯等相关。

中草药相关肾损伤相关风险物质既包括中草药的原型成份，也包括体内生成的药物代谢产物。根据中草药肾毒性的研究报道，已知具有肾毒性的常用单味中草药和中草药成分至少百余种^[16, 17]。含肾毒性成分的常见中草药：如雷公藤、穿心莲等（含有某些萜类肾毒性物质），再如马钱子、乌头等（含有某些生物碱类肾毒性物质）。建议临床医师评估用药的风险与获益情况。针对潜在肾毒性中草药，广大医药工作者应予以重视，在临床应用时应充分考虑患者的体质、药证是否相应，药物是否经过正规炮制，并且应合理配伍以期达到减毒增效的目的。

临床问题 2：哪些人群容易发生药物性肾损伤？

推荐意见 2：年龄大于 65 岁的老年人群以及儿童对药物肾毒性敏感性增加。（证据等级：5；推荐强度：D）

推荐意见 2 证据描述：特殊人群肾脏生理和储备功能下降，对药物肾毒性敏感性增加。①年龄>65 岁的老年人群。由于肌肉减少，血清肌酐（serum creatinine, Scr）水平相对降低，因此评价肾功能的指标 Scr 和估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR），可能高估老年人实际肾功能水平。随着衰老进展，肾单位减少，肾脏储备功能生理性减退，肾小球灌注减少、滤过功能下降，肾血管和肾间质退行性改变，使药物排泄减缓，药物蓄积容易导致药源性肾损伤。同时，老年基础疾病导致的继发性肾损伤，包括糖尿病、高血压等对肾脏储备功能有损伤作用；部分老年患者合并应用多种西药或中草药，药物间相互作用进一步叠加肾毒性作用。诸多因素共同作用，使老年人对药物肾毒性敏感性增加，成为肾毒性损伤的高危人群。②儿童肝脏和肾脏对某些药物的代谢解毒和排泄能力相对较低，可能增加药物肾损伤风险。

如果所评价的中草药在临床上可能用于儿童、高龄人群等，建议研究者在临床前、临床试验阶段以及上市后评价中注意考察特殊人群的用药风险，根据研究结果在产品说明书中予以说明，指导临床安全用药等。

临床问题 3：中草药相关肾损伤的危险因素有哪些？

推荐意见 3：中草药相关肾损伤的危险因素包括药物因素、机体因素、临床不合理用药因素以及其他因素等。（证据级别：5；推荐强度：D）

推荐意见 3 证据描述：

中草药相关肾损伤的风险因素较为复杂，主要应从药物和机体易感性等多方面进行筛选和评价。

1. 药物因素

1.1 中草药材及辅料的来源和质量问题

同名异物、掺杂使假、炮制加工不当等因素导致或增加药物肾毒性是药源性肾损伤风险因素。在评价中草药相关肾损伤风险因素时，应综合考察药材基原、产地、药用部位、采收时间和加工炮制方法以及中草药所含的杂质、农药、重金属残留和微生物毒素等外源性污染物的影响。此外，还应考虑中草药生产过程中所涉及的辅料，如炮制辅料、制剂辅料以及直接接触药品的包装材料和容器等因素。在考察中草药质量安全性时，建议在常规质量检测基础上，采用生物评价特别是生物效（毒）价、生物标志物等方法进行质量评价与控制；针

对易混淆中草药的基原鉴定，可采用分子遗传标记技术进行鉴定。相关方法参见中华中医药学会《中药品质评价方法指南》。

1.2 组方中草药配伍的合理性问题

不合理的组方中草药配伍，一般是指处方未能在辨证用药原则的基础上，综合考量中草药毒副作用，尤其是肾毒性问题，包括处方配伍的“相恶”“相反”等禁忌，导致同一组方中多种肾毒性药物联合运用或剂量过大。从安全用药角度，新药研制原则上不建议使用“相恶”“相反”的中草药配伍。如果处方涉及配伍禁忌，研发者需提供必要的研究证据证实其合理性及安全性，可从化学、生物学等方面分析处方中不同中草药成份之间的不良相互作用。此外，应结合中医药传统理论和现代研究资料，从理、法、方、药方面的合理性综合考量，合理配伍，充分发挥组方药物间相畏、相杀的作用以消除或减轻毒副作用。

1.3 给药方式

给药方式的改变会影响中草药在体内外的吸收、分布、代谢以及有效性和安全性。如改变给药途径和剂型，特别是外用改为内服、局部用药改为全身用药、口服给药改为注射用药等，可能增加安全性风险。新型释药技术或新型给药系统亦可能会增加肾损伤风险。如存在上述情况，研发者需提供必要的研究证据证实其合理性及安全性。

2. 机体因素

机体因素主要涉及肾脏及肾外因素，包括个体差异，尤其是合并肝功能损害等。

2.1 肾脏风险因素

①肾前性因素 各种原因所致的大量失血（如外伤、手术中失血等），液体大量丢失（如呕吐、腹泻所致胃肠道失水，过度利尿、出汗过多等），心源性休克、心功能不全、严重感染和败血症等原因均可造成有效血容量不足，从而使肾血流灌注不足，肾组织在缺血缺氧状态下，药物肾损伤易感性增加，或进一步加重已经存在的急性肾损伤。

②存在急性肾损伤和慢性肾脏疾病 慢性肾炎、肾病综合征以及急性肾损伤等是药物肾损伤的危险因素。急、慢性肾脏损害导致肾脏滤过和分泌排泄功能受损，肾脏对中草药及其代谢产物清除能力严重降低，药物蓄积增加毒性，导致肾功能进一步损害。肾小管间质疾病包括范可尼综合征、肾小管酸中毒等

疾病，肾小管各种转运蛋白、离子通道等受损，对药物分泌和排泄功能降低，增加药物蓄积对肾脏和全身其它脏器造成损害的风险。肾功能损害引起机体水电质酸碱平衡紊乱，尤其是低镁和高钙血症、尿 pH 异常等增加药物肾损伤作用，特别是促进某些中草药成分（富含钙和矿物质的中草药成分）形成晶体管型阻塞肾小管，导致急性肾损伤。长期服用促进肾结石形成，加重梗阻性肾病。肾病综合征患者由于低蛋白血症，药物蛋白结合率降低，游离药物成分浓度增加；高度浮肿使用大剂量利尿剂等因素均增加了中草药肾损伤风险。

对疑似中草药相关急性肾损伤或肾功能损害加重的情况，应注意区分是中草药相关肾损伤还是原有慢性肾病复发或进展。如果所评价的中草药在临床上可能用于肾脏疾病患者，建议研究者在临床前、临床试验阶段以及上市后再评价中注意考察有基础性肾脏疾病患者的用药风险，根据研究结果在产品说明书中予以说明，指导临床安全用药。

2.2 个体差异风险因素

特异性遗传背景及过敏性体质是中草药相关肾损伤的重要危险因素。一些涉及药物代谢途径、转运和免疫反应的基因突变或基因多态性（如肝 CYP450 酶基因、谷胱甘肽-S-转移酶基因和葡糖醛酸基转移酶多态性等）、特异体质以及机体免疫紊乱状态等因素均可能增加肾脏对药物毒性的易感性^[18, 19]。肝脏和肾脏均是机体代谢的重要器官，当机体合并肝功能损害、梗阻性黄疸时，肝脏对药物的代谢和减毒能力降低，加重肾脏的代谢负担，增加药物源性肾损伤的风险。

3. 临床不合理用药因素

中草药的使用应以中医理论为指导，依据辨证论治处方遣药，剂量疗程合理、配伍得当，毒剧药物也可安全应用。然而目前临床实践中，方（药）不对证是中草药不合理用药的常见情形之一，也是诱发中草药不良反应的重要因素。其次，联合用药包括中草药与中草药制剂（包括中成药、汤剂）、中草药与化学药、中草药与生物制品等的联合使用，都可能会增加中草药相关肾损伤风险。再次，超常规剂量或疗程、超适用范围用药、药物配伍不当、中草药注射剂滴速和用药浓度不当等因素也有可能增加肾损伤风险。

4. 其他因素

不当饮食或环境因素可能引发肾损伤或增加部分中草药的肾损伤风险，如

酒精、染发剂、装修污染和其他环境毒物等，在中草药相关肾损伤风险因素分析时应注意鉴别并加以排除。

临床问题 4：如何早期识别中草药相关肾损伤？

推荐意见 4：在中草药用药史及危险因素评估基础上，综合运用临床表现、实验室检查、新型生物标志物和影像学检查等，提高中草药相关肾损伤早期识别率。（证据级别：5；推荐强度：D）

推荐意见 4 证据描述：中草药相关肾损伤的临床表现较为复杂，异质性大，早期识别有一定困难。中草药相关肾损伤临床表现和其他药物引起的肾损伤的症状、病变种类大致相同，其具有较强的复杂性和异质性。不同药物引起肾损伤的临床表现可相似，同一药物引起的肾损伤临床表现类型亦可不同。一些中草药在造成肾损伤的同时还可伴有全身其他系统损害。因此，在临床实践过程中需要在用药史及危险因素评估基础上，综合临床表现、实验室检查、新型生物标志物和影像学进行早期识别。

1. 临床表现

1.1 肾脏损伤的临床表现

中草药相关肾损伤可表现为血尿、蛋白尿、尿量异常、腰痛、急性肾小管坏死、急性或慢性间质性肾炎、范可尼综合征、肾乳头坏死、肾结石、横纹肌溶解、低钾血症或高钾血症、尿路上皮癌等。

1.2 全身临床表现

中草药可引起全身各系统的不良反应，包括恶心、呕吐、食欲下降、腹痛、腹泻、消化道出血、肝功能异常等消化系统症状；头痛、头晕、复视、幻觉、感觉障碍、震颤、末梢神经炎表现、锥体外系反应等神经系统症状；心悸、心律失常、血压增高或降低、休克、心衰等循环系统症状；贫血、紫癜、淋巴结肿大、出凝血异常等血液系统症状；哮喘、呼吸困难、低氧血症等呼吸系统症状；面部色素沉着、月经不调或停经、泌乳、性功能低下等内分泌系统症状；各类皮疹、疱疹、溃疡等皮肤及其附属器表现；以及发热、雷诺氏综合征、浮肿、脱发、关节肿痛等其他表现。

2. 实验室检查

药源性肾损伤相关实验室检查包括血常规、尿常规、血生化、电解质等；

反映肾功能的常用实验室检查指标如血清肌酐、尿素氮、胱抑素 C、估算肾小球滤过率（eGFR）等；反映肾小管损伤如肾性糖尿、氨基酸尿、小分子蛋白尿、尿酶明显增高及肾小管酸中毒等肾小管损伤指标；蛋白尿既可反映肾小球损伤（表现为肾病综合征时可见大量蛋白尿），又可见于间质性肾炎及肾小管功能损伤时（一般为轻微蛋白尿，通常 24h 不超过 1g）；反映肾脏病变的尿沉渣异常（如红细胞、白细胞及管型）；全身过敏反应可见血清免疫球蛋白 E（immunoglobulin E, IgE）浓度升高、血嗜酸性粒细胞增高等；急性马兜铃酸肾病可见血小板减少、肝功能异常和神经系统损害等相关指标异常。

3. 新型生物标志物

近年来，在利用生物标志物预测和检测急性肾损伤方面取得了重大进展。这些生物标志物可能在检测、预防和针对药源性损伤治疗策略方面发挥作用。尚未有公认的可用于药源性肾损伤鉴别诊断的生物标志物，但特异性生物标志物的筛选和开发是药源性肾损伤临床评价值得期待和鼓励的。目前研究较多且有潜在价值的生物标志物有：肾损伤分子 1（kidney injury molecule 1, KIM-1）、白介素-18（interleukin-18, IL-18）、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白（neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL）、肝脏型脂肪酸结合蛋白（liver fatty acid binding protein, L-FABP）、组织型基质金属蛋白酶抑制因子（tissue inhibitor of metal protease 1, TIMP-1）及胰岛素样生长因子结合蛋白 7（insulin like growth factor-7, IGF-7）等^[31, 37]。联合运用新型生物标志物可能提高肾损伤的早期识别效果。

4. 影像学评估

泌尿系超声是肾损伤评估的常用影像学方法。急性肾小管坏死和急性间质性肾炎时肾脏超声多显示增大、皮质增厚、回声增强。慢性马兜铃酸肾病或者各种原因所致慢性肾功能衰竭超声呈现肾脏萎缩，可呈两侧大小不对称。肾动脉血管阻力指数（resist index, RI）的升高提示灌注不足，与 AKI 的发生有着显著的相关性，正常成人肾 RI 值上限为 0.7，RI 升高是预测 AKI 患者进展的独立危险因素，因而也可作为评估 HIKI 危险程度的指标^[20, 21]。

计算机断层扫描（computerized tomography, CT）或核磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）能提供更高分辨率的肾脏结构信息及肾脏血液灌注。肾脏同位素扫描可较血肌酐更早地发现肾小球滤过率变化，并能评

估单侧肾脏滤过率。

临床问题 5：中草药相关肾损伤的机理是什么？

推荐意见 5：中草药相关肾损伤可以通过多种机制导致肾脏损伤，掌握其损伤机理，对于防治中草药相关肾损伤具有重要意义。（证据等级：5；推荐强度：D）

推荐意见 5 证据描述：肾脏是人体重要的排泄器官，维持机体水及电解质平衡，也是药物毒性作用常见的靶器官，仅次于肝。临床上中草药肾毒性物质引起的肾脏损伤是最常见的药源性疾病之一。中草药相关肾损伤机理有多种学说：（1）细胞毒作用：外源性毒素对肾脏组织细胞的直接毒性作用，其对肾脏损伤的程度与有毒物质的剂量及接触的时间长短有密切关系。（2）免疫机制激活：某些药物与蛋白质结合成大分子化合物，沉积于肾小管细胞而衍变成自身抗原，通过免疫介导引起多种变态反应，导致肾组织炎症而造成损伤。（3）肾小管细胞受损：由于药物的大量聚集，致使肾小管上皮细胞中的某些酶活性或细胞内线粒体功能异常，引起细胞损伤，发生凋亡或坏死。（4）肾前性因素：某些药物可导致过敏性休克或脱水，出现电解质紊乱，肾血流量降低，肾小球滤过率下降，使肾脏功能受损。由于代谢产物蓄积，造成氮质潴留。（5）其他如遗传因素、年龄、既往病史、基础慢性肾病、甲状腺功能障碍等，均会加重肾毒性药物对肾脏的损害程度。由于中药品种、应用范围、制剂剂型、给药途径的多样化，其引起的药源性疾病，尤其是药源性肾损伤的情况相对隐匿复杂。诊断中草药相关肾损伤必须要有中药用药史和明确的肾损伤，并且两者之间有逻辑上和时间上的关联，表现为原来健康的肾脏出现损伤，或原来已有的肾损伤加重或恢复延缓甚至无法恢复。

临床问题 6：如何进行中草药相关肾损伤的临床诊断？

推荐意见 6：明确药物使用和肾损伤的因果关系是中草药相关肾损伤诊断的前提。由于中草药相关肾损伤缺乏特异性的诊断指标，实际操作中常需要排除导致肾损伤的其他病因。（证据等级：5；推荐强度：D）

推荐意见 6 证据描述：

1. 中草药相关肾损伤的诊断思路

由于中草药相关肾损伤缺少特异性诊断指标，实际操作中常主要采取排除性诊断。（1）因果关系评估是中草药相关肾损伤临床诊断的关键，也是中草药相关肾损伤风险防控的基础。通过细致了解病史，特别是患者陈述有可疑导致肾损伤中药应用史且时序关系合理，同时评估其他联合或序贯用药与肾损伤的因果关系。（2）用药史调查的时间跨度应至少为肾损伤发生到之前的6个月。

（3）联合用药既要考虑药物种类、用法用量，还要考虑联合用药的起止日期与肾损伤是否有时序关系。（4）核实可疑导致肾损伤的中药，同时排除中药质量问题、用药差错等。（5）有条件单位检测患者血清、尿液、肾脏组织或毛发等生物标本有无可疑肾毒性中药的原型成份和/或代谢产物。（6）结合临床、实验室检查、肾脏病理等再评价，与其他原因引起的肾损伤进行鉴别。（7）对于疑似诊断为中草药相关肾损伤的病例，建议由肾病和临床药学专家共同会诊。

2. 中草药相关肾损伤的诊断标准

中草药相关肾损伤多见于肾小管间质损害，临床表现为急性肾损伤、慢性肾脏病（慢性肾功能不全）和慢性肾脏病急性加重。急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）则是中草药相关肾损伤急性期出现的临床表现，病理主要表现为急性肾小管坏死和急性间质性肾炎等。慢性马兜铃酸肾病是较长期间断小剂量服用含有AA成分中草药引起的，临床上以慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）为主要表现，病理主要表现为慢性肾小管间质病变。

2.1 急性肾损伤的诊断标准

2012年，改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）制定的AKI临床实践指南，定义AKI临床诊断标准为：

- （1）48h内血清肌酐升高 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ （ $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ ）；
- （2）或者7d内血清肌酐较基础值升高 $\geq 50\%$ ；
- （3）或者尿量减少[尿量 $< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，持续时间 $\geq 6\text{h}$]。

2.2 慢性肾脏病的诊断标准

肾脏结构或功能异常超过3个月。出现下表（表1）中指标的任意一项，都可诊断为慢性肾脏病。

表 1 慢性肾脏病诊断标准

诊断指标	内容
肾损伤标志	(1) 白蛋白尿 (UAER \geq 30mg/24h 或 UACR \geq 30 mg/g) (2) 尿沉渣异常; (3) 肾小管相关病变; (4) 组织学异常; (5) 影像学所见结构异常; (6) 肾移植病史
GFR 下降	eGFR $<$ 60ml \cdot min $^{-1}\cdot$ (1.73m 2) $^{-1}$

注: UAER:尿蛋白排泄率; UACR: 尿白蛋白肌酐比值;

GFR: 肾小球滤过率; eGFR: 估算 GFR

中草药相关肾损伤导致的 CKD 起病缓慢而隐匿, 病变均呈进行性发展, 经数月、数年内进入终末期肾功能衰竭、尿毒症。

诊断要点为:

- (1) 较长期或长期间断小量服用过量含 AA 中草药;
- (2) 尿化验蛋白不多 (多 $<$ 1.5g/d), 有或无少量变形红细胞及管型;
- (3) 逐渐出现肾小管功能损害 (夜尿多及低渗透压尿, 肾性尿糖或范可尼综合征, 肾小管酸中毒)。肾小球滤过功能损害 (肌酐清除率下降及血清肌酐升高等);
- (4) 贫血出现较早;
- (5) 肾脏影像学检查, B 超、X 线、CT、放射线性核素检查可见双肾缩小且常不对称;
- (6) 慢性马兜铃酸肾病呈现寡细胞性肾间质纤维化

3. 鉴别诊断

目前对中草药相关肾损伤的临床诊断主要依据其明确用药史、肾小管功能明显受损和 (或) 肾小球滤过功能下降的临床表现以及典型的病理表现, 确诊需要排除其他原因引起的肾病及肾损伤。其鉴别诊断在于仔细询问相关病史并进行相关检查 (如体格检查、实验室检查及影像学检查等) 的基础上, 进一步对病因进行分析, 除外由于其他原因造成的肾脏损伤。需要鉴别的主要疾病如下:

- (1) 因缺血、感染、中毒或其他化学药物、生物制剂引起的急性肾小管坏死。

(2) 因药物（如抗生素、质子泵抑制剂、非甾体抗炎药、免疫检查点抑制剂）、自身免疫疾病、系统性疾病及感染等引起的急性间质性肾炎。

(3) 因其他药物或毒素（如止痛药、马兜铃酸、重金属、锂）、系统性疾病、自身免疫性疾病（如结节病或干燥综合征）等引起的慢性间质性肾炎。

(4) 肾小球疾病及肾小血管疾病所致的 AKI，如新月体性肾炎、ANCA 相关小血管炎、重症 IgA 肾病或紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、高血压肾病、糖尿病肾病、动脉粥样硬化性胆固醇结晶栓塞等。

4. 临床分期

根据病程的不同可分为急性肾损伤和慢性肾脏病。其中急性肾损伤可参照 2012 年国际改善全球肾脏病预后组织（kidney disease improving global outcomes, KDIGO）制订的新的 AKI 标准^[22, 23]，可分为 3 期，如下表所示。（表 2）

表 2 急性肾损伤的 KDIGO 分期标准

分期	血清肌酐标准	尿量标准
1 期	升高 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ，升高到基线的 1.5-1.9 倍	$< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 6-12 小时
2 期	升高到基线的 2.0-2.9 倍	$< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 ≥ 12 小时
3 期	升高到基线的 3.0 倍，或升高至 $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ，或开始肾脏替代治疗，或 18 岁患者 eGFR 下降至 $< 35\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$	$< 0.3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 ≥ 24 小时 或无尿 ≥ 12 小时

注：血清肌酐的单位换算： $1\text{mg/dl}=88.4\text{umol/L}$

慢性肾脏病参照美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议（kidney disease outcomes quality initiative, K/DOQI）制订的标准，分为 5 期（表 3）。

表 3 慢性肾脏病的 K/DOQI 分期表

分期	描述	GFR [ml/ ($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$)]	说明
1	GFR 正常	> 90	GFR 无异常，重点诊治原发病
2	GFR 轻度降低	60-89	减慢 CKD 进展，降低心血管病风险

3	GFR 中度降低	30-59	减慢 CKD 进展，评估治疗并发症
4	GFR 重度降低	15-29	综合治疗，治疗并发症
5	肾衰竭	<15 或透析	透析前准备及透析治疗

5. 严重程度分级

可根据患者各项观察指标同时结合 AKI 或 CKD 分期标准判定肾损伤的严重程度，需要注意的是要观察各指标的动态变化以评判肾损伤的变化趋势。

5.1 实验室指标 观察用药前后生化指标如血肌酐、血尿素氮及血尿酸改变。

5.2 症状积分 参考 2002 年《中药新药临床研究指导原则（试行）》慢性肾衰竭症状分级量化表，将恶心呕吐、食少纳差、倦怠乏力、头昏目眩、面色晦暗、畏寒肢冷、腰膝酸软等症状表现分为无、轻、中、重 4 级，分别记为 0-3 分，累计用药前后每例患者症状积分变化。

推荐意见 7：肾活检是诊断中草药相关肾损伤的重要依据，中草药相关肾损伤大多表现为急性肾小管坏死（ATN）、急性间质性肾炎（AIN）、慢性间质性肾炎（CIN）等。马兜铃酸引起寡细胞性肾小管间质损伤（证据级别：5；推荐强度：D）

临床问题 7：中草药相关肾损伤的病理特点是什么？

推荐意见 7 证据描述：

大多数中草药所致肾损害表现有一定特征性，但由于个体差异的存在，也可表现出不同的病理类型。中草药相关肾损害的表现与药物种类、给药剂量（包括单次剂量和累积剂量）、用药时间、给药途径以及患者的体质、基础疾病、身体状况等因素有关。中草药相关肾损伤大多数表现为急性肾小管坏死、急性间质性肾炎或者慢性间质性肾炎等。

急性损伤，常见病理类型为急性肾小管坏死（ATN）和急性小管间质性肾炎（ATIN）。慢性损伤，多与马兜铃酸类中药的使用密切相关。病理表现主要为慢性肾小管间质纤维化和肾小管萎缩，患者肾功能下降程度与马兜铃酸类中药具有剂量依赖性，且常合并泌尿系统恶性肿瘤。除此以外，长期服用某些含有蒽醌类化合物的中草药也会导致类似的慢性肾损伤。

1. 急性肾小管坏死

肾小管可见弥漫性或多灶状细胞崩解、脱落，部分肾小管腔内可见细胞碎片或颗粒状管型堵塞；有时可见上皮细胞完全脱落消失，仅存肾小管基底膜；有时可见肾小管基底膜断裂。肾小管上皮细胞常见重度空泡和（或）颗粒变性，细胞扁平，管腔扩张。通常肾间质水肿，伴有灶状淋巴和单核细胞浸润。此外，由于肾活检通常是在病变后期或恢复期时方才实施，故常可在上述坏死病变的同时见到肾小管上皮细胞出现再生现象。肾小球通常无明显病理变化。

2. 急性间质性肾炎

病变通常呈双侧弥漫性分布。光镜检查的典型病变为肾间质水肿，肾间质内弥漫性或多灶状淋巴细胞及单核细胞浸润（主要为 T 淋巴细胞和单核-巨噬细胞），可伴有数量不等的嗜酸性粒细胞或浆细胞浸润，少数情况下还可见中性粒细胞，偶可见肾间质的上皮细胞性肉芽肿。肾小管上皮细胞通常呈退行性变，有时可出现“肾小管炎”的征象，偶可伴有肾小管上皮的灶状坏死及再生。通常肾小球及肾血管病理变化不明显。免疫荧光检查一般均为阴性，但有时可见免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）及 C3 沿肾小球基底膜呈线样或颗粒样沉积。

3. 慢性间质性肾炎

主要表现为光镜下弥漫性肾小管萎缩及间质纤维化。马兜铃酸肾病导致的慢性肾损伤光镜下常呈现寡细胞性肾小管间质损伤，可见肾小管呈灶状萎缩，数量减少，基底膜增厚，部分基底膜裸露，无上皮细胞，肾小管管腔相对扩大；肾间质中-重度纤维化，部分小动脉管壁增厚，管腔狭窄以致闭塞，散在少量炎细胞浸润。肾小球累及较轻，部分可见缺血性缩小，毛细血管袢开放不良或闭塞，囊壁增厚。免疫荧光以阴性为主。

5. 预后

临床问题 8：中草药相关肾损伤的疾病转归如何？

推荐意见 8：对于中草药诱发的急性肾损伤，其预后与药物种类和病理损伤程度有关；中草药诱发的慢性肾脏病主要与马兜铃酸类中药的使用有关，患者肾功能下降的速度及预后转归与累计使用剂量呈正相关，且常伴有尿路上皮癌发生风险（证据级别 4，推荐强度：C）

推荐意见 8 证据描述：中草药相关肾损伤的预后与致病药物及肾损伤病理

类型及严重程度等诸多因素有关。对于急性肾损伤的患者，大多数患者经过正确处理预后良好，但损伤严重的高危人群会遗留永久性的肾功能损害。一项针对我国 300 例马兜铃酸相关肾损伤的前瞻性研究显示，共有 13 例诊断为急性肾损伤的患者，肾活检前平均血肌酐（Scr）水平为 $304.1 \pm 196.8 \mu\text{mol/L}$ ，估算肾小球滤过率（eGFR）为 $24.4 \pm 15.6 \text{ mL/min}$ ；肾穿后 1 个月内 10 例患者（83.3%）肾功能水平未恢复；随访 1~7 年（平均随访时间 4 年）中，50% 的患者进展为 CKD 5 期（包括 1 例肾功能短暂恢复的患者），50% 的患者保持在 CKD 4 期。黄酮类化合物诱发的急性肾损伤近年来有散在报道，其病理特点同样以肾小管坏死和肾间质性肾炎为主，在停用药物和支持治疗后，除了 1 例患者死亡之外，其余患者均可在 2~9 周内完全康复。一项针对穿心莲内酯诱发急性肾损伤 26 例患者的回顾性研究显示，在累计使用剂量达 $690 \pm 670 \text{ mg}$ 时即可诱发急性肾损伤，Scr 达 $352.8 \pm 184.1 \mu\text{mol/L}$ ，肾脏病理均显示为急性肾小管坏死，在停药、支持治疗及肾脏支持治疗后，所有患者肾功能均恢复正常，平均住院时间 12.1 ± 4.8 天。

对于中草药诱导的慢性肾脏病患者，其肾功能下降的速度也有差异。马兜铃酸类中药与慢性肾脏病关联最为紧密。一项我国 300 例马兜铃酸相关肾损伤的前瞻性研究显示，280 例患者（93.3%）进展为慢性肾脏病，诊断时 Scr 为 $221.4 \pm 107.0 \mu\text{mol/L}$ ，eGFR 为 $25.1 \pm 15.6 \text{ mL/min}$ ，常伴有肾脏萎缩、高血压和贫血等慢性肾脏病表现。对 203 例患者进行了 1~13 年（中位随访时间 5 年）的随访，发现中位 eGFR 下降速度为 3.5 mL/min/年 ，44% 的患者出现了快速的 eGFR 下降，下降速度 $>4 \text{ mL/min/年}$ ；20% 的患者 eGFR 在随访时间内维持稳定；而 36% 的患者 eGFR 下降速度则 $<2 \text{ mL/min/年}$ 。马兜铃酸类中药诱导的慢性肾损伤除了肾功能下降速度不同之外，还有一个值得注意的特点，即易诱发尿路上皮癌。在上述研究中，280 例慢性肾脏病患者中有 9 例因血尿就诊进而诊断为尿路上皮癌，发生率为 3.2%。而一项国外的研究发现，在 39 例马兜铃酸类中药导致的终末期肾脏病患者中，尿路上皮癌高达 18 例，发生率为 46%（95% CI: 29~62%）。发生慢性肾脏病的患者，马兜铃酸类中药每日摄入的剂量不高，但由于服用时间长，其累计剂量往往较大，而患者 eGFR 下降速度也与累计使用剂量呈正相关（ $r=0.330, P=0.045$ ）。

6.预防

推荐意见9：建议通过方（药）对证、合理剂量用药、正确联合用药等措施减少中草药相关肾损伤。（证据级别：5；推荐强度：D）

临床问题 9：如何通过合理用药减少中草药相关肾损伤？

推荐意见 9 证据描述：

（1）**方（药）对证**。辨证施治是中医治病的灵魂，辨证用药是确保中草药疗效和安全性的前提^[24]。临床实践中，方（药）不对证是中草药不合理用药的常见情形之一，也是诱发中草药不良反应的重要因素。临床上应遵循辨证论治的基本原则，通过四诊合参，辨明病因、病机，然后确定治则、方药，规避不合理用药，减少药不对证所致的毒副作用。

（2）**合理剂量用药**。临床医生应以辨证用药为基本原则，合理剂量用药，慎用有肾毒性的中草药，需选用标准炮制后的药材以减少毒性，若使用炮制不当的中草药则可能造成肾损伤^[25]。对已经有肾功能不全的患者应尽量避免使用有肾毒性的中药。对于具有肾毒性的中草药要加强监测，注意患者肾功能的变化。

（3）**正确联合用药**。联合用药包括中草药与中草药制剂（包括中成药、汤剂）、中草药与化学药、中草药与生物制品等的联合使用，除基于医生处方的联合用药外，还应特别注意患者自行服用的其他药品或保健品。不适宜的联合用药可能会增加中草药相关肾损伤风险，例如联用两种及两种以上药物的组成、功效或适应症相同或相近时，可能导致肾毒性作用叠加。不合理联用西药包括抗生素、利尿剂、化疗药物、质子泵抑制剂、对比剂和非甾体解热镇痛药等，均可增加中药不良反应风险。

在中草药相关肾损伤不良反应的判断和评价上时，不能孤立地看待中药处方的组成、功效及合理性，还应考虑在治疗实践中不同治疗手段之间、不同药物之间的相互作用。目前我国有相当数量的中西药复方制剂，单从药品名称上往往难以评判是否含有化学药成份，还有一些中药制剂或产品存在非法添加化

学药成份的情况，在中草药相关肾损伤风险因素分析时应注意鉴别并加以排除。

临床问题 10：如何进行上市前、后中成药肾损伤的风险防控？

上市前：针对上市前中草药临床试验过程中出现的肾损伤风险，应采取如下控制措施：

(1) 强调临床试验的入排标准及安全性指标观察。对非泌尿系统疾病的中草药，要强调受试前泌尿系统疾病的排查；对泌尿系统疾病的中草药要强调肾脏安全性指标观察周期；对于已有肾损伤风险提示的中草药，在临床试验方案中应考虑延长随访观察时间。

(2) 使用正确处理及无污染的中草药。不正确的处理可能会增加中草药肾毒性^[7]，如山豆根久煎使氧化苦参碱转化为苦参碱致使毒性增加；中草药保管不善引起霉变或种植采收中农药有机磷污染会引起中毒。

(3) 密切观察。一旦出现中草药相关肾损伤风险信号，应进行严密观察^[26]，初次检查应包括血清肌酐、尿素氮，肾小球滤过率或内生肌酐清除率、尿蛋白、尿红细胞、尿葡萄糖、尿微量白蛋白、尿 NAG 酶及泌尿系统影像学检查等。根据药源性肾损伤的严重程度，确定好监测指标和监测频次（每周、每半月、每月等）以持续监测肾脏生化指标变化，监测指标如无变化或停药后症状消失，监测频次可酌情减少。

建议随访至全部异常指标恢复正常或达到基线水平后半年。长时间随访发现患者在停药后出现肾脏生化指标反复异常，提示可能进展为慢性药源性肾损伤。必要时可行肾活检进行组织学评估。对于已有肾损伤风险提示的中草药，在临床试验中应考虑是否需要延长随访观察时间，对该类药物的剂量大小及疗程长短也应慎重考虑。

(4) 停药。当患者或受试者健康利益受损，参考 KDIGO 临床实践指南关于急性肾功能损伤的定义，符合诊断标准，应立即停药：

临床实验中出现上述情况时，需采取紧急揭盲，受试者应退出该临床试验，接受治疗和随访。研究者依据药物临床试验质量管理规范，第一时间上报临床试验的申办方、伦理委员会和/或国家药品监督部门。

如果受试者出现持续尿检指标异常，也应停药并上报临床试验申办方、伦理委员会和/或国家药品监督部门。

(5) 中止临床试验。当中草药相关肾损伤对受试者的健康可能造成严重损害时，建议申办方、临床研究者、伦理委员会等相关机构，可结合新药研制前景和拟定适应症的治疗现状，综合评估其风险与获益，选择中止实验。

上市后：对于上市后中草药，中草药相关肾损伤风险防控措施主要如下：

(1) 对于部分药典中已明确记载可能导致肾损伤中草药要强调定期进行肾脏安全性指标的复查。

(2) 避免超药品说明书使用。中草药新药上市后，应避免超适应症使用、超剂量使用、超疗程使用以及超人群用药。此外，要注意防止用药差错。

(3) 开展安全性相关的上市后评价与研究。针对确有肾损伤风险的中草药，药品上市许可持有人、生产经营企业等应持续开展药品不良反应监测^[27]，并按规定及时上报。相关风险信息和防控措施应尽可能地在中草药研发、生产、使用、经营、监管等机构和个人及患者之间实现共享。

(4) 限制使用。针对已有明确可诱发肾损伤的中草药，根据其发生率或频次、严重程度、预后情况、可替代药物以及风险与获益情况等，可修订产品的风险控制措施，以控制医疗机构或人群使用这类药品时可能引起的风险。

7. 临床评价流程图

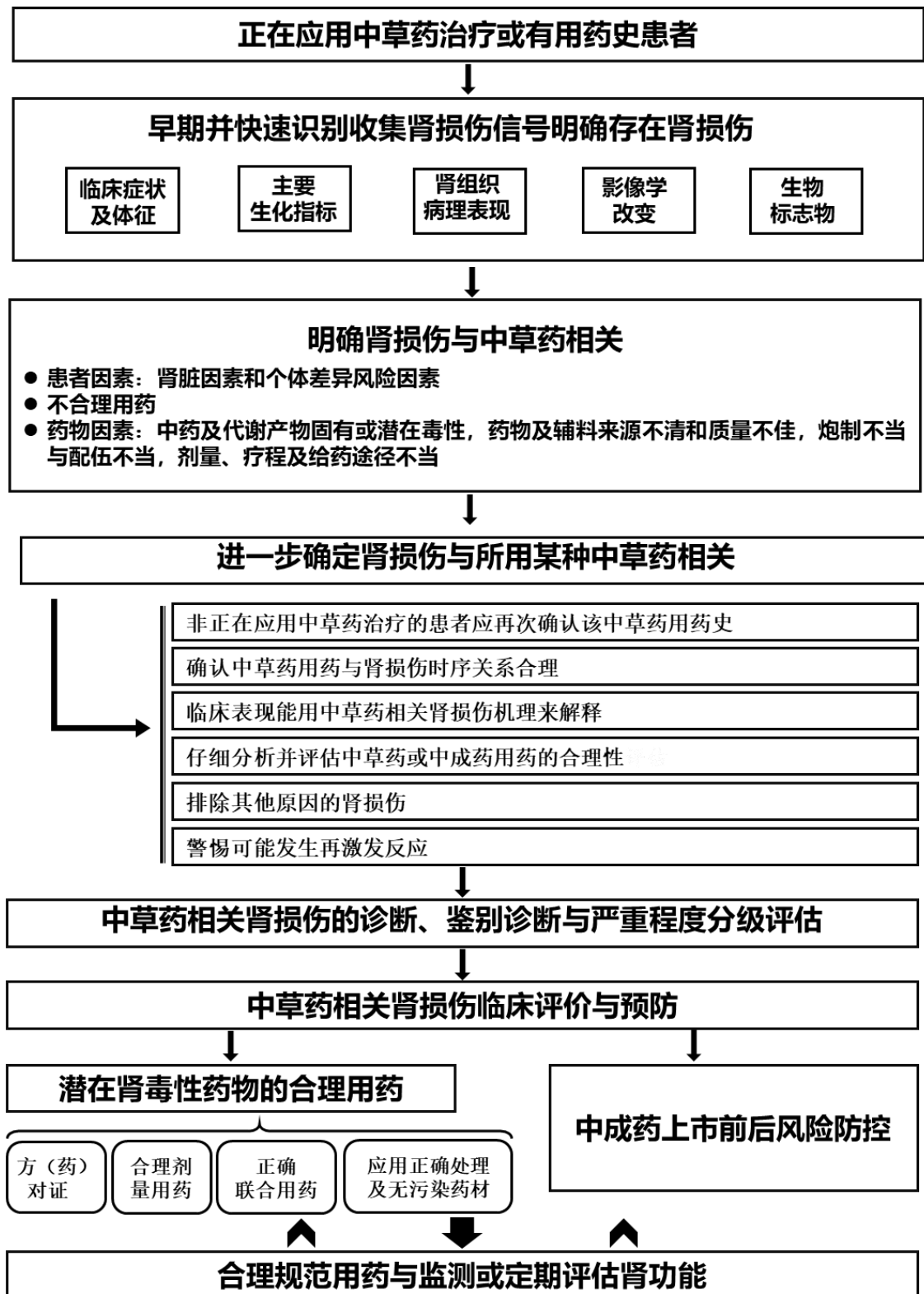


图 1. 中草药相关肾损伤中西医结合临床评价流程图

附录

(资料性)

附录 A. 编制方法

1. 编制方法流程图

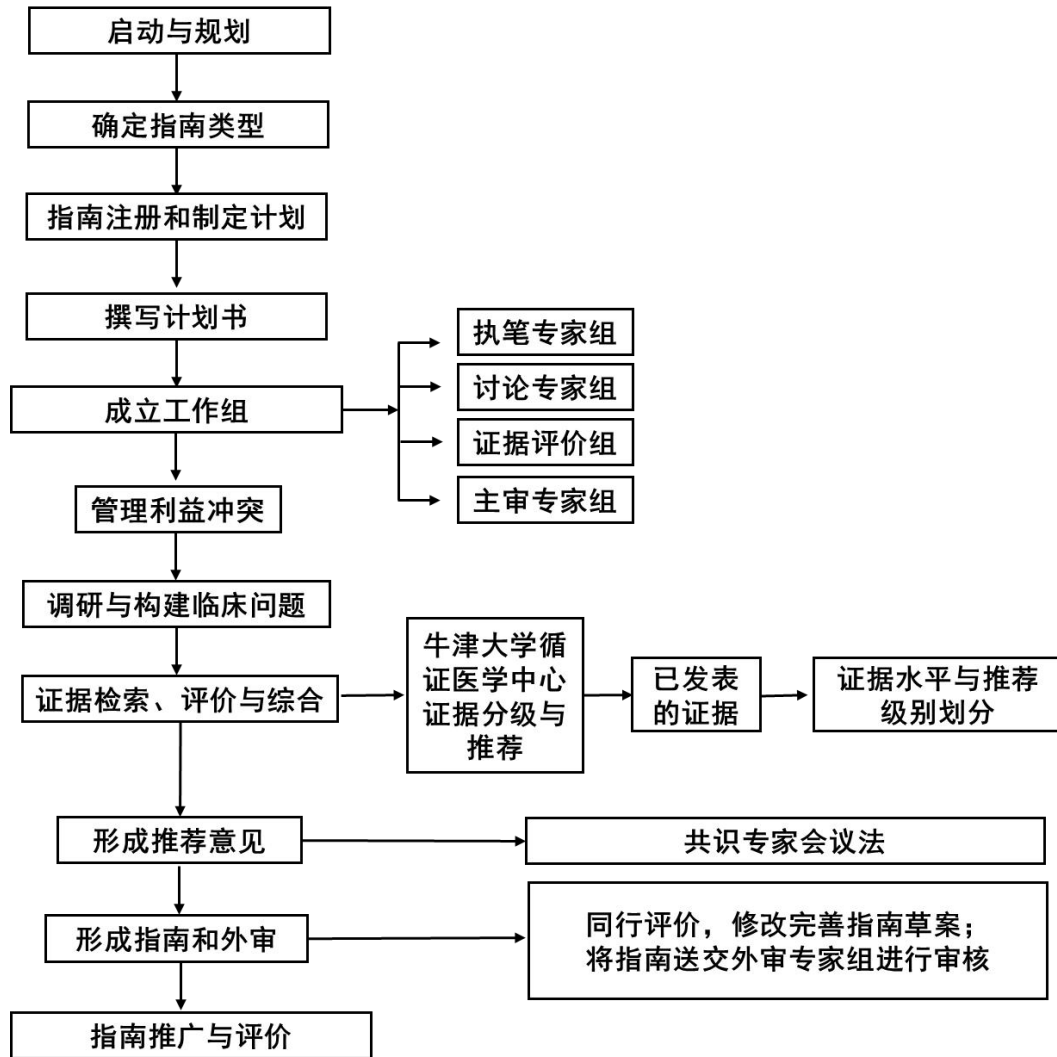


图 1. 编制方法流程图

2. 编制说明:

(1) 撰写计划书, 成立工作组: 招募并建立相关工作组, 由中医、西医、中药、肾脏病科等学科专家组成中草药相关肾损伤中西医结合诊疗指南工作组 (具体人员名单见“指南参与人员名单”)。

(2) 确定并构建临床问题: 回顾现有的中草药相关肾损伤研究进展以及专家共

识，分析目前所关注的临床问题及其推荐意见，形成临床问题清单；组织专家针对临床问题进行讨论，并对临床问题的重要性进行排序。采用名义组法^[3]，以会议形式，征集每位专家针对临床问题的意见或者建议，遴选临床问题^[28]，根据 PICO 原则^[4]对最终纳入的临床问题进行逻辑构建，形成关注的临床问题清单。针对临床问题的重要性进行排序，后期通过组织会议审核讨论通过，确定本指南拟解决的 7 个关键临床问题。

(3) 证据检索：通过系统检索中草药相关肾损伤已发表的指南、系统评价、综述或指导原则，针对最终纳入的临床问题与结局指标，按照 PICO(人群、干预、对照和结局)原则，制定对应检索策略，检索 Pubmed、Medline、Embase、Cochrane Library、知网、万方、Sinomed、维普等数据库，纳入原始研究（括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等）、系统评价、Meta 分析、综述等。针对每个临床问题检索得出的文献，需要由两名证据评价组成员进行核对，根据文献的纳入排除标准（因具体临床问题而确定）进行筛选，若出现不同意见，则需要共同讨论决定或者咨询临床专家或方法学专家的意见协商决定。

(4) 证据评价与综合：指南证据评价组成员根据研究类型和证据质量。采用 2009 版英国牛津大学循证医学中心证据水平和推荐级别进行证据等级评价。

(5) 形成推荐意见：整理归纳形成详细的临床问题证据总结表，并结合经济成本和利弊平衡，形成初步的推荐意见和推荐依据。

(6) 形成指南：根据《GB/T 1.1 标准化工作导则第 1 部分：标准的结构和编写》的规定，起草指南。修改完善指南草案形成同行评价稿进行同行评价。

(7) 指南的外审及定稿：将指南送交专家进行审核，依据外审建议对指南初稿进行修改与完善，最终形成本指南。

(8) 指南推广与实施：指南发布后，将持续做好推广和传播工作，如在相关学术会议上介绍和传播；在国内主要的指南注册网站、相关网络平台进行宣传和传播；组织全国各层级医疗机构中西、西医、中西医结合、肾脏病以及相关领域的医护人员等进行指南培训。

(9) 指南更新：指南制订工作组成员将根据指南更新方法和流程更新指南的相关证据，保证指南的适用性。

附录 B. 证据综合报告

1. 证据检索与综合

(1) 数据库:

①**中文数据库:** 中国生物医学文献数据库 (Sinomed) web 版、中国知网 (CNKI)、维普期刊资源整合服务平台 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wanfang) 等。

②**英文数据库:** Pubmed、Medline、Embase、Cochrane Library 等。

③**检索时间:** 检索建库至 2022 年 11 月份的文献。

(2) **证据筛选:** 研究的纳入标准: ①**文献类型:** 纳入原始研究 (括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等)、系统评价、Meta 分析、综述等。②**检索关键词:** “中药”、“中草药”、“肾损伤”、“中药肾损伤”、“药源性肾损伤”。③**干预措施:** 中医药单用或合并西医常规治疗。④**对照措施:** 不做限定。⑤**结局指标:** 视具体研究而定。通过 Endnote 文献管理软件进行题录和文献全文管理。

(3) **证据综合:** 所有文献的检索和筛选均经过两名研究者独立完成, 采用背对背检索形式, 如有分歧则通过协商解决, 或通过上级研究者进行裁决。

(4) **证据分级和推荐标准:** 采用 2009 版英国牛津大学循证医学中心的证据水平和推荐级别^[29], 并依据国际实践指南报告标准 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[30]撰写。牛津大学循证医学中心证据水平和推荐级别见表 1。

表 1. 2009 版牛津大学循证医学中心的证据水平与推荐级别

推荐强度	证据级别	治疗或危害
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单个随机对照试验 (可信区间窄)
	1c	“全或无”的病例系列研究
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究 (包括低质量随机对照试验, 如随访率<80%)

	2c	结果研究或生态学研究
	3a	同质病例-对照研究的系统评价
	3b	单个病例-对照研究
C	4	病例系列研究（包括低质量队列或病例-对照研究）
D	5	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验

A 级：证据极有效，推荐；

B 级：证据有效，可推荐，也可能在将来更高质量的新证据出现而改变；

C 级：证据在一定条件下有效，因谨慎应用研究结果。

D 级：证据的有效性局限，只在较窄的范围内有效。

2. 证据概要表

推荐意见 1：含马兜铃酸类中草药（如：关木通、青木香等）是目前报道较多的引起肾损伤中草药，长期或短期服用均可引起马兜铃酸肾病			
临床问题解构			
P（研究对象）	I（干预措施或诊断方法）	C（对照措施，即比较因素）	O（结局指标）
中草药肾损伤患者	服用含马兜铃酸类中草药（如：关木通、青木香等）	无	临床指标和/或病理指标提示肾脏不良结局，包括 CKD，定义为估计肾小球滤过率（eGFR）<60 mL/min/1.73 m ² ；和/或存在白蛋白尿，定义为白蛋白肌酐比值>30 mg/g。
研究类型及数量	横断面研究		
效应值及可信区间	横断面研究 1：467 名受试者报告了长期马兜铃酸（AA）摄入量，综合体重调整后的患病率为 1.5%（95%CI，1.2%-1.7%）。在校正年龄、性别和其他潜在混杂因素后，长期 AA 摄入与 eGFR<60 mL/min/1.73 m ² （2）和蛋白尿相关，ORs 分别为 1.83（95%CI，1.22-2.74）和 1.39（95%CI 1.03-1.87）。进一步调整非甾体抗炎药的摄入量并没有显著改变 ORs。还观察到 AA 摄入累积时间与肾脏疾病之间的正相关，eGFR<60 mL/min/1.73 m ² 的完全校正 ORs 为 1.07（95%CI，1.03-1.12）每 6 个月长摄入，蛋白尿的完全校正 OR 为 1.04（95%CI，1.01-1.08）每 6 个月长摄入。		
证据等级	证据级别：1c；推荐强度：A		
是否升级或降级	否		
升级或降级因素	无		
结论	长期服用含有 AA 的药物与 CKD 的存在相关。		

推荐意见 1：建议临床医师评估用药的风险与获益情况，警惕其他含肾毒性成分的中药。

临床问题解构

P (研究对象)	I (干预措施或诊断方法)	C (对照措施, 即比较因素)	O (结局指标)
潜在中草药肾损伤患者	潜在中草药肾毒性药物	无	肾脏不良结局, 包括急性肾衰、慢性肾脏病、尿毒症、死亡
研究类型及数量	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验		
效应值及可信区间	无		
证据等级	证据水平 5, 推荐强度:D		
是否升级或降级	否		
升级或降级因素	无		
结论	含肾毒性成分的常见中草药: 萜类 (如雷公藤、穿心莲等)、生物碱类 (如马钱子、乌头等) 等。		

推荐意见 2: 年龄 >65 岁的老年人群以及儿童对药物肾毒性敏感性增加。

临床问题解构

P (研究对象)	I (干预措施或诊断方法)	C (对照措施, 即比较因素)	O (结局指标)
年龄 >65 岁的老年人群、儿童	中草药/药物干预	无	肾脏不良结局, 包括急性肾损伤、慢性肾脏病、尿毒症、死亡
研究类型及数量	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验		
效应值及可信区间	无		
证据等级	证据水平 5, 推荐强度:D		
是否升级或降级	否		
升级或降级因素	无		
结论	特殊人群肾脏生理和储备功能下降, 对药物肾毒性敏感性增加。 ①年龄 >65 岁的老年人群, 对药物肾毒性敏感性增加, 成为肾毒性损伤的高危人群。②儿童肝脏和肾脏对某些药物的代谢解毒和排泄能力相对较低, 可能增加肾损伤风险。		

推荐意见 3: 中草药相关肾损伤的危险因素包括药物因素、机体因素、临床不合理用药因素以及其他因素等。

临床问题解构

P (研究对象)	I (干预措施或诊断方法)	C (对照措施, 即比较因素)	O (结局指标)
药物肾损伤人群	中草药/药物干预	无	肾脏不良结局, 包括急性肾损伤、慢性肾脏病、尿毒症、死亡
研究类型及数量	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验		
效应值及可信区间	无		
证据等级	证据水平 5, 推荐强度:D		
是否升级或降级	否		
升级或降级因素	无		

结论	中草药相关肾损伤的风险因素较为复杂，本质上主要应从药物和机体易感性、临床不合理用药因素等方面进行筛选和评价
----	---

推荐意见 4：在中草药用药史及危险因素评估基础上，综合运用临床表现、实验室检查、新型生物标志物和影像学检查等，提高中草药相关肾损伤早期识别率。

临床问题解构			
P（研究对象）	I（干预措施或诊断方法）	C（对照措施，即比较因素）	O（结局指标）
潜在药物肾损伤人群	中草药/药物干预	无	肾脏不良结局，包括急性肾损伤、慢性肾脏病、尿毒症、死亡
研究类型及数量	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验		
效应值及可信区间	无		
证据等级	证据水平 5，推荐强度:D		
是否升级或降级	否		
升级或降级因素	无		
结论	应从具体患者病史、社会学特征、文献回顾、病例报告、临床前安全性评价、上市前/上市后临床试验不良反应监测以及安全性相关使用经验及上市后评价等方面收集中草药相关肾损伤风险信号，充分利用我国各级药品不良反应和合理用药监测机构、医疗和科研机构等药品安全性相关数据，全面了解其安全性潜在风险。		

推荐意见 8：对于中草药诱发的急性肾损伤，其预后与药物种类和病理损伤程度有关；中草药诱发的慢性肾脏病主要与马兜铃酸类中药的使用有关，患者肾功能下降的速度及预后转归与累计使用剂量呈正相关，且常伴有尿路上皮癌发生风险

临床问题解构			
P（研究对象）	I（干预措施或诊断方法）	C（对照措施，即比较因素）	O（结局指标）
中草药诱发的急性肾损伤患者	临床指标和/或病理指标	无	肾脏不良结局，包括CKD，定义为估计肾小球滤过率（eGFR）<60 mL/min/1.73 m ² ；和/或存在白蛋白尿，定义为白蛋白肌酐比值>30 mg/g。
研究类型及数量	横断面研究		
效应值及可信区间	横断面研究 1：300 例 AAN 患者表现出三种临床亚型，包括 13 例急性肾损伤（急性 AAN）、7 例血清肌酐（Scr）水平正常的突发性肾小管功能障碍和 280 例肾小球滤过率（eGFR）降低的慢性肾小管间质性肾病（慢性 AAN）。急性 AAN 患者每日马兜铃酸（AA）-I 摄入量最高，并在 1-7 年的随访中出现进展性肾衰竭。肾小管功能障碍 AAN 患者的 AA-I 累积摄入量最低，在 2-8 年随访期间能够保持正常的 Scr 水平。慢性 AAN 患者每天服用 AA-I 剂量最低，但持续时间最长，累积剂量最高，eGFR 变化率范围非常大（从 -21.6 到 5.2，中位数 -3.5mL/min/年）。发现慢性 AAN 患者的 AA-I 累积摄入量（r=0.330，P=0.045）和从 AA 药物终止到随访开始的时间过程（r=-0.430，P=0.009）是与 eGFR 降低率相关的独立因素。在停药 1 年的患者中，可以高频率检测到 AA 和代谢物，这表明这些化学物质的清除时间相当		

	长。
证据等级	证据水平 4，推荐强度：C
是否升级或降级	否
升级或降级因素	无
结论	AAN 具有不同的表型和不同的预后，这是由不同的 AA 药物决定的。随着对肾脏损伤的毒性和环境原因的更好理解，将有更好的机会发现“未知原因的 CKD”病例的因果因素，这对改善疾病结果至关重要。

推荐意见 9：建议通过方（药）对证、合理剂量用药、正确联合用药等措施减少中草药相关肾损伤。			
临床问题解构			
P（研究对象）	I（干预措施或诊断方法）	C（对照措施，即比较因素）	O（结局指标）
中草药治疗人群	中草药/药物干预	无	肾脏不良结局，包括急性肾损伤、慢性肾脏病、尿毒症、死亡
研究类型及数量	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验		
效应值及可信区间	无		
证据等级	证据水平 5，推荐强度:D		
是否升级或降级	否		
升级或降级因素	无		
结论	建议通过方（药）对证、合理剂量用药、正确联合用药、使用正确处理及无污染的中草药等措施减少中草药相关肾损伤。		

附件 C. 引用相关标准

1. 2012 年国际改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) AKI 标准^[31]

急性肾损伤的 KDIGO 分期标准

分期	血清肌酐标准	尿量标准
1 期	升高 $\geq 0.3\text{mg/dl}$, 升高到基线的 1.5-1.9 倍	$< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 6-12 小时
2 期	升高到基线的 2.0-2.9 倍	$< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 ≥ 12 小时
3 期	升高到基线的 3.0 倍, 或升高至 $\geq 4.0\text{mg/dl}$, 或开始肾脏替代治疗, 或 < 18 岁患者 eGFR 下降至 $< 35\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$	$< 0.3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 ≥ 24 小时 或无尿 ≥ 12 小时

注: 血清肌酐的单位换算: $1\text{mg/dl}=88.4\ \mu\text{mol/L}$

2. 2012 年国际改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) CKD 标准^[32]

慢性肾脏病的 K/DOQI 分期表

分期	描述	GFR [ml/ ($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$)]	说明
1	GFR 正常	> 90	GFR 无异常, 重点诊治原发病
2	GFR 轻度降低	60-89	减慢 CKD 进展, 降低心血管病风险
3	GFR 中度降低	30-59	减慢 CKD 进展, 评估治疗并发症
4	GFR 重度降低	15-29	综合治疗, 治疗并发症

3. 2002 年《中药新药临床研究指导原则（试行）》

慢性肾衰竭症状分级量化表

症状	轻	中	重
倦怠乏力	偶感疲乏，程度轻微，不耐劳力，可坚持轻体力劳动	一般活动即感乏力，间歇出现，勉强支持日常活动	休息亦感疲乏无力，持续出现，不能坚持日常活动
气短懒言	气力不足，多语则觉疲乏	体虚气短，懒于言语	语声低微、断续，或无力言语
食少纳呆	食欲欠佳，口味不香，食量减少不超过 1/4	食欲不振，口味不香，食量减少 1/4~1/2	食欲甚差，无饥饿感，食量减少 1/2 以上
腰酸膝软	晨起腰酸膝软，捶打可止	腰酸持续，膝软，下肢沉重	腰酸难忍，膝软不欲行走
畏寒肢冷	手足有时怕冷，不影响衣着，遇风出现	经常四肢怕冷，比一般人明显，夜晚出现	全身明显怕冷，着衣常较人差一季节
口干咽燥	咽喉微干，稍饮水即可缓解	咽喉干燥，饮水能解	咽喉干燥难忍，饮水也难缓解
五心烦热	手足心发热，偶有心烦	手足心发热，欲露衣被外，时有心烦	手足心发烫，欲持冷物，终日心烦不宁
头晕	头晕轻微，偶尔发生，不影响活动及工作	头晕较重，活动时出现，休息可安	头晕重，行走欲扑，终日不缓解，影响活动及工作
头痛	轻微头痛，时作时止	头痛持续	头痛难忍
恶心	每日泛恶 1~2 次	每日泛恶 3~4 次	频繁泛恶，每日 4 次以上

呕吐	每日呕吐 1~2 次	每日呕吐 3~4 次	频繁呕吐，每日 4 次以上
肢体困重	体有困重感，尚未碍及活动	肢体沉重，活动费力	肢体沉重如裹，活动困难
口干	夜间口干	口干少津	口干欲饮
口苦	晨起口苦	口苦食不知味	口苦而涩
水肿	晨起眼睑水肿	眼睑及双下肢水肿	全身水肿
胸水	B 超检查示少量胸水	B 超检查示中等量胸水	B 超检查示大量胸水
腹水	B 超检查示少量腹水	B 超检查示中等量腹水	B 超检查示大量腹水
面色晦暗	面色暗黄而少光泽	面色暗黄而无光泽	面色暗黑而无光泽
腰痛	腰痛隐隐，偶有发作	腰痛较重，转侧不利	腰部刺痛难忍
手足搐搦	偶有手足搐搦	时有手足搐搦	频繁手足搐搦
抽搐痉厥	偶有抽搐痉厥	时有抽搐痉厥	频繁抽搐痉厥
脘腹胀满	脘腹稍胀，可以忍受，不影响饮食	脘腹胀满，空腹缓解，饮食减少	脘腹胀满，终日不解，难以忍受
大便不实	大便不成型，1 日 1 次	大便不成型，1 日 2 次	大便不成型，1 日 3 次
大便干结	大便干结，每日一行	大便秘结，两日一行	大便秘结，数日一行
口淡不渴	轻微口淡，口不渴	口淡无味，口不渴	口淡不欲饮食，口不渴
口中粘腻	微感口中粘腻，不影响食欲	口中粘腻，影响食欲下降	口中粘腻难受，不欲饮食
腰部冷痛	微感腰部冷痛	腰部冷痛明显，可以忍受	腰部冷痛难忍
夜尿清长	夜尿量多色白，每夜 2 次	夜尿量多色白，每夜 3-4 次	夜尿量多色白，每夜 5 次以上
尿少色黄	尿少色稍黄	尿深黄而少	尿黄赤不利
肌肤甲错	肌肤局限性粗糙干燥失润	肌肤粗糙干燥、角化脱屑，基地潮红可融成片	肌肤广泛性粗糙干燥、角化，形如蛇皮
肢体麻木	手足麻木	四肢麻木	全身麻木

附件 D. 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	血管紧张素转换酶抑制剂
AIN	acute interstitial nephritis	急性间质性肾炎
AKI	acute kidney injury	急性肾损伤
ARB	Angiotensin Receptor Blockers	血管紧张素受体拮抗剂
ATIN	acute tubulointerstitial nephritis	急性肾小管间质性肾炎
ATN	acute tubular necrosis	急性肾小管坏死
BOLD-MRI	blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging	血氧水平依赖性磁共振成像
BUN	blood urea nitrogen	血清尿素氮
CKD	chronic kidney disease	慢性肾脏病
CT	computerized tomography	计算机断层扫描
CTIN	chronic tubulointerstitial nephritis	慢性肾小管间质性肾炎
DIC	disseminated intravascular coagulation	弥散性血管内凝血
eGFR	estimated glomerular filtration rate	估算肾小球滤过率

HIKI	herb-induced kidney injury	中草药肾损伤
ICH	International Conference on Harmonization	国际协调会议
IgE	immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
KDIGO	kidney disease improving global outcomes	改善全球肾脏病预后组织
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	肾脏病预后质量倡议
KIM-1	kidney injury molecular 1	肾损伤分子 1
MRI	magnetic resonance imaging	核磁共振成像
NMPA	National Medical Products Administration	国家药品监督管理局
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非甾体抗炎药
PET	positron emission tomography	正电子发射成像
RI	resist index	阻力指数
Scr	serum creatinine	血肌酐
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板减少性紫癜

附录 E. 中草药相关肾损伤调查报告表

ID: 本次是第____次因服用药物不适或疑似用药相关不适入院就诊 填写日期: ____年____月____日 姓名____性别____年龄____体重指数 BMI 您近六个月是否因为某种疾病或者某些原因服用药物或保健品: <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是, 请填写下表				
药物或保健品名称	①	②	③	④
购药来源 (医院或诊所 请在对应的 等级/种类 打“√”)	<input type="checkbox"/> 医院: 三级 二级 一级 不详 <input type="checkbox"/> 诊所: 个体 特色 不详 <input type="checkbox"/> 药店	<input type="checkbox"/> 医院: 三级 二级 一级 不详 <input type="checkbox"/> 诊所: 个体 特色 不详 <input type="checkbox"/> 药店	<input type="checkbox"/> 医院: 三级 二级 一级 不详 <input type="checkbox"/> 诊所: 个体 特色 不详 <input type="checkbox"/> 药店	<input type="checkbox"/> 医院: 三级 二级 一级 不详 <input type="checkbox"/> 诊所: 个体 特色 不详 <input type="checkbox"/> 药店
基础疾病(或 用药原因)				
开始服用 时间	____年 __月__日	____年 __月__日	____年 __月__日	____年 __月__日
最后一次服 用时间	____年 __月__日	____年 __月__日	____年 __月__日	____年 __月__日
总服用时间 (天)				
是否服药到 本次就诊	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
用法	<input type="checkbox"/> 口服 <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 外用	<input type="checkbox"/> 口服 <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 外用	<input type="checkbox"/> 口服 <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 外用	<input type="checkbox"/> 口服 <input type="checkbox"/> 注射 <input type="checkbox"/> 外用

用量	___/次 ___次/日	___/次 ___次/日	___/次 ___次/日	___/次 ___次/日
第一次出现不适的时间	___年 ___月___日	___年 ___月___日	___年 ___月___日	___年 ___月___日
从服药起到发病的时间				
是否相关药物过敏/肾损伤等病史? (请描述)				
是否存在相关药物性肾损伤家族史 (请描述)				
出现什么不适(请描述,如恶心、呕吐等)				
有无药物相关的皮疹	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
停药后不适是否改善	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
是否向主管医师提供相关物品,如有请打“√”	<input type="checkbox"/> 余留药物 <input type="checkbox"/> 药物说明书 <input type="checkbox"/> 处方 <input type="checkbox"/> 药盒包装 <input type="checkbox"/> 当地就诊病历复印件	<input type="checkbox"/> 余留药物 <input type="checkbox"/> 药物说明书 <input type="checkbox"/> 处方 <input type="checkbox"/> 药盒包装 <input type="checkbox"/> 当地就诊病历复印件	<input type="checkbox"/> 余留药物 <input type="checkbox"/> 药物说明书 <input type="checkbox"/> 处方 <input type="checkbox"/> 药盒包装 <input type="checkbox"/> 当地就诊病历复印件	<input type="checkbox"/> 余留药物 <input type="checkbox"/> 药物说明书 <input type="checkbox"/> 处方 <input type="checkbox"/> 药盒包装 <input type="checkbox"/> 当地就诊病历复印件
药物与肾损伤因果关系判断	<input type="checkbox"/> 排除 <input type="checkbox"/> 可疑 <input type="checkbox"/> 可能 <input type="checkbox"/> 很可能 <input type="checkbox"/> 肯定	<input type="checkbox"/> 排除 <input type="checkbox"/> 可疑 <input type="checkbox"/> 可能 <input type="checkbox"/> 很可能 <input type="checkbox"/> 肯定	<input type="checkbox"/> 排除 <input type="checkbox"/> 可疑 <input type="checkbox"/> 可能 <input type="checkbox"/> 很可能 <input type="checkbox"/> 肯定	<input type="checkbox"/> 排除 <input type="checkbox"/> 可疑 <input type="checkbox"/> 可能 <input type="checkbox"/> 很可能 <input type="checkbox"/> 肯定
诊断名称		临床类型		
病程	<input type="checkbox"/> 急性 <input type="checkbox"/> 慢性	疾病严重程度	<input type="checkbox"/> 0级 <input type="checkbox"/> 1级 <input type="checkbox"/> 2级 <input type="checkbox"/> 3级 <input type="checkbox"/> 4级 <input type="checkbox"/> 5级 <input type="checkbox"/> 6级	
KDIGO 诊断分级标准		临床转归	<input type="checkbox"/> 痊愈 <input type="checkbox"/> 转为慢性 <input type="checkbox"/> 死亡	

参考文献

- [1] 陈耀龙, 马艳芳, 周奇, et al. 谁应该参与临床实践指南的制订? [J]. 协和医学杂志, 2019, 10(05): 524-30.
- [2] TENG L, ZU Q, LI G, et al. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 3. China and Japan [J]. Expert review of clinical pharmacology, 2016, 9(9): 1225-33.
- [3] 周晟, 陈澈, 朱文慧, et al. 中成药临床应用专家共识制订的探索研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(06): 1445-50.
- [4] 李慧, 陈耀龙, 韦当, et al. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——临床问题的构建 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(06): 2202-5.
- [5] VANHERWEGHEM J L, DEPIERREUX M, TIELEMANS C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs [J]. Lancet (London, England), 1993, 341(8842): 387-91.
- [6] ZHANG J, ZHANG L, WANG W, et al. Association between aristolochic acid and CKD: a cross-sectional survey in China [J]. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2013, 61(6): 918-22.
- [7] YANG B, XIE Y, GUO M, et al. Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine [J]. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2018, 13(10): 1605-11.
- [8] FOGAZZI G B, BELLINCIONI C. Aristolochia clematitis, the herb responsible for aristolochic acid nephropathy, in an uncultivated piece of land of an Italian nephrologist [J]. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2015, 30(11): 1893-6.
- [9] YANG L, SU T, LI X M, et al. Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis [J]. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European

- Renal Association, 2012, 27(1): 292-8.
- [10] 冯雪, 方赛男, 高雨鑫, et al. 中药肾毒性国内外研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(03): 417-24.
- [11] BROWN A C. Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series [J]. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 2017, 107(Pt A): 502-19.
- [12] ZHANG W X, ZHANG Z M, ZHANG Z Q, et al. Andrographolide induced acute kidney injury: analysis of 26 cases reported in Chinese Literature [J]. Nephrology (Carlton, Vic), 2014, 19(1): 21-6.
- [13] MA Z, CAO X, GUO X, et al. Establishment and Validation of an In Vitro Screening Method for Traditional Chinese Medicine-Induced Nephrotoxicity [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2018, 2018: 2461915.
- [14] LI B Q, DONG X, YANG G Q, et al. Role of chlorogenic acid in the toxicity induced by Chinese herbal injections [J]. Drug and chemical toxicology, 2010, 33(4): 415-20.
- [15] ANANDAGODA N, LORD G M. Preventing aristolochic acid nephropathy [J]. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2015, 10(2): 167-8.
- [16] ISNARD BAGNIS C, DERAY G, BAUMELOU A, et al. Herbs and the kidney [J]. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2004, 44(1): 1-11.
- [17] 王京丽, 周超凡. 中草药及其制剂的肾毒性概述 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(03): 437-9+43.
- [18] HUCKE A, CIARIMBOLI G. The Role of Transporters in the Toxicity of Chemotherapeutic Drugs: Focus on Transporters for Organic Cations [J]. Journal of clinical pharmacology, 2016, 56 Suppl 7: S157-72.
- [19] JANG K J, MEHR A P, HAMILTON G A, et al. Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment [J]. Integrative biology : quantitative biosciences from nano to macro, 2013, 5(9): 1119-29.
- [20] 谭新章, 邵义明. 超声影像学早期诊断急性肾损伤的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(15): 161-3.
- [21] DARMON M, SCHORTGEN F, VARGAS F, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients [J]. Intensive care medicine, 2011, 37(1): 68-76.
- [22] PALEVSKY P M, LIU K D, BROPHY P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2013, 61(5): 649-72.
- [23] KELLUM J A, LAMEIRE N, ASPELIN P, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. 2012.
- [24] 原思通. 对“中药中毒病例攀升”问题的思考 [J]. 中国中药杂志, 2000, (10):

- 3-6+12.
- [25] 李鹏. 中药常用减毒方法探析 [J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2190-2.
- [26] 杨鲁莹, 郭兆安. 中药肾损伤的研究新进展 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(05): 47-9+53.
- [27] 尹世强, 邹爱英, 刘秀书, et al. 中药导致肾损害相关性分析及预防 [J]. 天津药学, 2013, 25(04): 55-7.
- [28] 鄢灯莹, 李晓东, 李恒飞, et al. 中成药临床应用专家共识研制流程的回顾与思考 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(20): 184-9.
- [29] OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE: LEVELS OF EVIDENCE (MARCH 2009). IN.
- [30] CHEN Y, YANG K, MARUŠIC A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement [J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 166(2): 128-32.
- [31] GLOBAL K D I, GROUP. O K A K I W. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. Kidney international, Supplements 2012, 2(1): 1-138.
- [32] GLOBAL K D I, GROUP O K C W. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. Kidney international, Supplements, 2013, 3(1): 1-150.