

中国人群药物致急性肾损伤的系统评价^Δ

潘坤明*, 陈 灿, 江 莹, 吴 薇, 许 青, 李晓宇, 吕迁洲[#](复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1100-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.13

摘 要 目的:研究我国药物致急性肾损伤(DIAKI)的临床现状和预后影响因素,为 DIAKI 的早期发现、早期干预和改善预后提供参考。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普网,检索 DIAKI 相关的临床研究,检索时限均为从各库建库起至 2020 年 4 月 16 日。对纳入研究进行资料提取和质量评价后,对结果进行描述性分析,并采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 29 项研究,合计 1 870 例患者。DIAKI 例数占同期发生急性肾损伤(AKI)总例数的 32.2%(877/2 721)。涉及药物以抗菌药物为主,占 47.5%(773/1 629);例数排名前 5 位的药物类别分别为氨基糖苷类抗生素、利尿剂或脱水剂、头孢菌素类抗生素、非甾体抗炎药和中药。DIAKI 病理类型以急性间质性肾炎为主,占 51.9%(70/135)。DIAKI 患者病死率为 14.4%(240/1 677);共有 70.4%(1 176/1 670)的患者肾功能痊愈。与保守治疗比较,接受透析治疗的患者病死率显著更低[OR=0.30, 95% CI(0.10, 0.91), $P=0.003$];与无贫血的患者比较,合并贫血状态的患者肾功能恢复显著延迟[OR=0.25, 95% CI(0.09, 0.65), $P=0.004$];而更低的视黄醇结合蛋白水平与肾功能快速恢复显著相关[MD=-15.84, 95% CI(-22.34, -9.34), $P<0.01$]。结论:医务人员需要不断加强抗菌药物管理,谨慎使用致 AKI 药物;对于发生 DIAKI 的患者,尽早给予透析治疗可能有助于降低其病死率;及时纠正 DIAKI 患者的基础贫血状态,有助于患者肾功能的快速恢复;更低的视黄醇结合蛋白水平可能是预测患者肾功能快速恢复的潜在生物标志物。

关键词 中国;药物致急性肾损伤;系统评价;抗菌药物;预后;影响因素

Systematic Review of Drug-induced Acute Kidney Injury in Chinese Population

PAN Kunming, CHEN Can, JIANG Ying, WU Wei, XU Qing, LI Xiaoyu, LYU Qianzhou (Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study clinical situation and influential factors for prognosis of drug-induced acute kidney injury (DIAKI) in Chinese population, and to provide reference for early detection, early intervention and prognosis improvement of DIAKI. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database and VIP, clinical studies related to DIAKI were collected during the inception to Apr. 16th, 2020. After the data extraction and quality evaluation of included studies, the results were analyzed descriptively, and Meta-analysis was carried out by Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 29 studies were included, including 1 870 patients. The results showed that DIAKI accounted for 32.2% (877/2 721) of the patients developed AKI in the same period. Antibacterial drugs were the main cause of DIAKI, accounting for 47.5% (773/1 629). The top five drugs by case number were classified as aminoglycoside antibiotics, diuretics or dehydrating agents, cephalosporin antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and traditional Chinese medicine. The pathological type of DIAKI was mainly acute interstitial nephritis, accounting for 51.9% (70/135). The mortality of DIAKI patients was 14.4% (240/1 677). A total of 70.4% (1 176/1 670) of patients had renal recovery. Compared with conservative treatment, the mortality of patients receiving dialysis treatment was significantly lower [OR=0.30, 95% CI (0.10, 0.91), $P=0.003$]. Compared with patients without anemia, patients with anemia had a significantly delayed renal recovery [OR=0.25, 95% CI (0.09, 0.65), $P=0.004$]. Lower levels of retinol binding protein was significantly related to rapid renal recovery [MD=-15.84, 95% CI (-22.34, -9.34), $P<0.01$]. CONCLUSIONS: Clinicians need to continuously strengthen antibiotic management and use drugs that induce AKI with caution. For patients with DIAKI, receiving dialysis treatment as soon as possible may help reduce mortality. Timely correction of the basic

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 82003995);复旦大学附属中山医院青年基金(No.2018ZSQN30)

* 药师, 硕士。研究方向:药物肾损伤。电话:021-64041990。E-mail:panxso@163.com

[#] 通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:021-64041990。E-mail:Lv.qianzhou@zs-hospital.sh.cn

anemia status of patients with DIAKI will help patients with rapid renal recovery, and lower retinol binding protein levels may be a potential biomarker for predicting patients' rapid renal recovery.

KEYWORDS China; Drug-induced acute kidney injury; Systematic review; Antibiotics; Prognosis; Influential factor

急性肾损伤(AKI)是一种常见的临床重症,具有高病死率和进展为慢性肾脏病(CKD)的风险^[1]。近年来,随着抗菌药物、抗肿瘤药物及造影剂等临床的广泛应用,肾毒性药物越来越多地成为AKI的重要诱因^[2-3]。药物致急性肾损伤(DIAKI)是指由于药物使用导致患者新出现的AKI,目前依然缺乏统一的定义^[4]。由于DIAKI临床表现各异,加之肾脏本身具有很强的代偿能力,因此容易被漏诊。1项针对我国人群的全国AKI横断面调查显示,71.6%的患者在发生AKI之前或损伤过程中暴露于肾毒性药物,该比例高于发达国家的20%~50%^[1]。目前我国发表了大量DIAKI相关的临床研究,但多以单中心、回顾性研究为主;同时,对于不同的人群特点,研究采用的DIAKI定义及研究质量也参差不齐。因此,提高医务人员对我国DIAKI的认识,了解我国DIAKI的发生现状、肾毒性药物的构成、肾损伤的病理类型、治疗措施、病程、预后及影响因素等情况有重要意义。笔者对我国DIAKI开展系统评价,总结我国DIAKI的临床现状并分析其预后的影响因素,以期DIAKI的早期发现、早期干预和改善预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:1)针对中国人群DIAKI的临床研究;2)DIAKI满足定义一[候选药物给药后新出现的肾脏损伤或既往发生AKI但用药后短时间内出现肾功能的急性恶化(包括血肌酐升高50%,或较用药前升高了26.5 μmol/L,或尿量少于400 mL)或排除其他肾前性、肾性、肾后性因素导致的AKI]或定义二(行肾脏穿刺,病理证实为DIAKI)即可诊断;3)中、英文发表的期刊论文、会议论文。

排除标准:1)重复发表的文献;2)非原始研究;3)基础研究;4)单类药物研究;5)个例报道;6)研究内容不相关的文献;7)无法获取全文或提取信息的文献;8)采用的DIAKI定义不符合上述诊断标准的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase和Cochrane Library等英文数据库,以“Drug”“Medicine”“Acute kidney injury”“Nephrotoxicity”“Renal toxicity”“China”等为英文关键词。检索中国知网、万方数据库和维普网等中文数据库,以“药”“药物”“肾损伤”“肾损害”“肾衰竭”“肾毒性”等为题名或关键词。检索时限均为各库建库起至2020年4月16日。英文及中文文献数据库检索策略示例见表1。

表1 英文和中文文献数据库检索策略示例

Tab 1 Examples of search strategies for English and Chinese literature database

数据库	检索策略	数据库	检索策略
PubMed	#4 #1 AND #2 AND #3 #3 china #2 'acute kidney injury': ab, ti OR 'acute kidney disease': ab, ti OR 'acute kidney failure': ab, ti OR 'acute renal injury': ab, ti OR 'acute renal failure': ab, ti OR 'acute renal insufficiency': ab, ti OR 'kidney injury': ab, ti OR 'kidney disease': ab, ti OR 'kidney failure': ab, ti OR 'renal injury': ab, ti OR 'renal failure': ab, ti OR 'renal insufficiency': ab, ti OR 'nephropathy': ab, ti OR 'nephritis': ab, ti OR 'renal dysfunction': ab, ti OR 'nephrotoxicity': ab, ti OR 'renal toxicity': ab, ti #1 drug: ab, ti OR medicine: ab, ti	中国知网	#3 #1 AND #2 #2(TI=肾损伤' OR TI=肾损害' OR TI=肾衰' OR TI=肾炎' OR TI=肾功能损伤' OR TI=肾功能损害' OR TI=肾功能衰竭' OR TI=肾功能损伤' OR TI=肾功损害' OR TI=肾功衰' OR TI='肾脏功能损伤' OR TI='肾脏功能损害' OR TI='肾脏功能衰竭' OR TI='肾脏损伤' OR TI='肾脏损害' OR TI='肾脏炎症' OR TI='肾功能不全' OR TI='肾毒性' OR TI='肾小管损伤' OR TI='肾小管损害' OR TI='肾小管坏死' OR KY='肾损伤' OR KY='肾损害' OR KY='肾衰' OR KY='肾炎' OR KY='肾功能损伤' OR KY='肾功能损害' OR KY='肾功能衰竭' OR KY='肾功损伤' OR KY='肾功损害' OR KY='肾功衰' OR KY='肾脏功能损伤' OR KY='肾脏功能损害' OR KY='肾脏功能衰竭' OR KY='肾脏损伤' OR KY='肾脏损害' OR KY='肾脏炎症' OR KY='肾功能不全' OR KY='肾毒性' OR KY='肾小管损伤' OR KY='肾小管损害' OR KY='肾小管坏死') #1(TI=药' OR KY=药' OR =药物' OR KY=药物)

1.3 纳入研究的资料提取与质量评价

由2位评价员根据纳入与排除标准独立提取资料、交叉核对,意见不一致时讨论解决或由第3人裁定。提取内容主要包括:1)第一作者姓名、文献发表年份、研究设计类型、来源医疗机构等级、研究者所在科室、研究人群来源、样本量等;2)导致AKI常见的药物及分类、DIAKI的发生率、合并用药等情况;3)发生DIAKI的患者性别、肾脏损伤病理类型、处理方式(如肾脏替代治疗、保守治疗)、转归情况(如病死、进展为CKD、痊愈)、肾脏功能恢复速率等。

纳入研究的质量评价由2位评价员独立完成,意见不一致时讨论解决或由第3人裁定。评价标准采用美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)于2004年颁布的横断面研究评价标准^[5],共包括11个条目,每项1分,总分为11分。分别用“是”“否”和“不清楚”作答——若某项回答为“是”,则得1分;若回答为“否”或“不清楚”,则得0分。最终将各项得分相加即得总分,其中0~3分为低质量研究,4~7分为中等质量研究,8~11分为高质量研究。

1.4 结局指标

结局指标包括DIAKI患者住院期间死亡、进展为CKD、肾脏功能恢复以及接受肾脏替代治疗情况(包括血液透析、腹膜透析等)。肾功能恢复的定义为在住院期间血肌酐恢复至正常水平或者用药前的基线水平。同时,进一步分析患者病死率与肾功能恢复的影响因素。

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 统计软件对所得结果进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,二分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,各效应量均提供其 95% 置信区间(CI)。各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。若各研究结果间无统计学异质性($P\geq 0.1, I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则分析异质性的来源,采用亚组分析等方式排除临床异质性的影响后,再采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

经检索共获得文献 19 418 篇,依据纳入与排除标准阅读题目、摘要与全文后,最终纳入 29 项 DIAKI 的临床研究^[6-34],其中中文研究 28 项^[7-34]、英文研究 1 项^[6],期刊论文 28 篇^[6,8-34]、会议论文 1 篇^[7]。文献检索流程与结果见图 1。

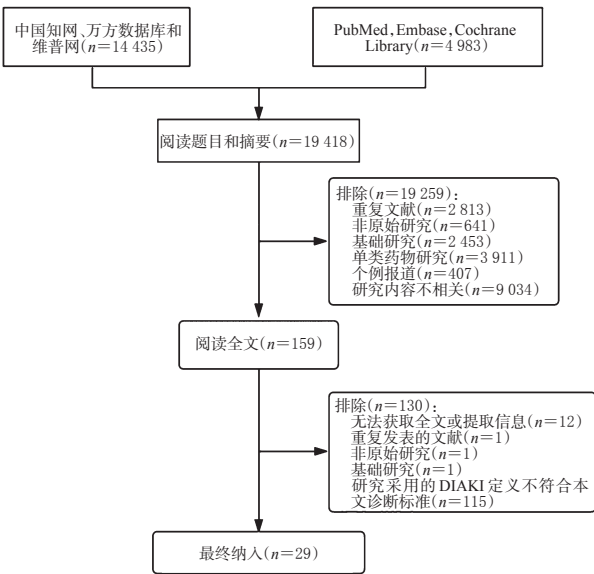


图 1 文献检索流程与结果

Fig 1 Article retrieval process and results

2.2 纳入研究的基本信息与质量评价结果

纳入的 29 项研究^[6-34]以单中心回顾性横断面研究为主;只有 1 项为多中心研究,纳入了上海 17 家二级以上综合性医院^[8]。纳入人群共来自全国 45 家医疗机构,主要来自三级甲等医院(73.3%, 33/45)。研究者主要来自肾脏内科(91.7%, 22/24)(5 项研究未标明研究者所在科室^[15, 18, 21, 26-27]);研究对象中 54.2% (13/24)为肾脏内科患者,45.8% (11/24)为全院患者(5 项研究未标明研究对象来源科室^[7, 15, 21, 24, 27])。共计 1 870 例患者,其中样本量最少的研究为 10 例^[9-10],最多的为 347 例^[8]。纳入研究的

基本信息见表 2。

表 2 纳入研究的基本信息

Tab 2 Basic information of included studies

第一作者 (发表年份)	医院等级	DIAKI 例数	DIAKI 例数 占同期 AKI 例数比例, %	男性 例数	平均年龄 (范围), 岁	活检 例数	透析 例数	痊愈 例数	死亡 例数	进展为 CKD 例数
Chen(2012) ^[6]	三级甲等	72	—	—	49(20~60)	—	—	54	0	18
李敏(2004) ^[7]	三级甲等	21	45.7	—	—	20	—	—	—	—
车妙琳(2009) ^[8]	三级甲等	347	28.9	224	58(13~98)	48	118	188	100	59
孙宝光(1995) ^[9]	二级甲等	10	—	6	38(27~60)	—	—	10	0	0
黄丽强(2001) ^[10]	三级甲等	10	—	7	40(17~59)	—	7	6	0	4
李华(2003) ^[11]	三级甲等	13	—	8	42(18~65)	—	4	10	0	3
杨春琴(2009) ^[12]	三级甲等	26	—	15	36(18~52)	—	1	26	0	0
郭永兵(2011) ^[13]	三级甲等	51	—	21	47(18~67)	—	10	51	0	0
陈秀强(2011) ^[14]	二级甲等	36	—	—	43(19~67)	—	—	26	—	10
彭晓辉(2015) ^[15]	三级甲等	64	—	36	—	—	—	—	—	—
孙世澜(1995) ^[16]	三级甲等	50	—	33	28(2.5~77)	—	40	41	8	1
覃娜莎(1997) ^[17]	三级甲等	79	—	54	44(0.25~77)	—	41	61	15	3
邹昌海(1998) ^[18]	三级甲等	31	32.6	17	—(23~80)	—	—	22	9	0
曾鸣(2001) ^[19]	三级甲等	53	35.1	35	68(60~91)	—	—	29	10	14
陈在民(2002) ^[20]	三级甲等	61	—	42	65(55~82)	—	31	34	13	14
杨红(2005) ^[21]	三级甲等	56	—	36	48(19~80)	—	13	47	2	6
沈红(2006) ^[22]	三级甲等	92	32.5	48	47(4~90)	8	48	59	10	23
吕礼安(2007) ^[23]	三级甲等	225	48.1	120	52(14~78)	—	88	164	50	11
王东海(2007) ^[24]	三级乙等	32	21.1	18	44(14~81)	—	22	28	3	1
顾毅峰(2008) ^[25]	二级甲等	45	—	24	48(21~75)	—	32	36	5	4
黄宇清(2008) ^[26]	三级甲等	36	—	23	49(18~70)	—	27	17	0	18
贺威(2010) ^[27]	三级甲等	45	—	24	—(25~79)	16	29	34	1	10
向艳琳(2011) ^[28]	二级甲等	15	—	10	54(15~75)	—	1	12	1	2
杨志忠(2011) ^[29]	三级甲等	76	23.3	45	58(21~84)	—	16	70	0	6
赵翠霞(2011) ^[30]	三级甲等	21	—	11	66(60~78)	21	7	14	0	2
陈玲(2012) ^[31]	二级乙等	108	—	—	35(14~65)	—	26	—	—	—
孙铁忠(2012) ^[32]	二级甲等	115	—	66	48(22~69)	—	—	106	0	9
申焕蓉(2015) ^[33]	三级甲等	22	—	14	54(33~72)	22	2	17	0	5
陈伟(2019) ^[34]	三级甲等	58	—	25	56(25~82)	—	22	14	13	31

注:“—”表示未报道

Note:“—” means no report

文献质量评价结果显示,纳入的 29 篇文献质量评分为 2~8 分,以中等质量文献为主,共 22 篇,占 75.9%;低质量文献有 5 篇(占 17.2%),高质量文献有 2 篇(占 6.9%),详见表 3。表中,条目 1 为定义资料的来源(调查,回顾记录);条目 2 为列出研究对象暴露和非暴露组(病例和对照组)的入选排除标准或者参考的既往出版物;条目 3 为注明鉴别患者的时间段;条目 4 为不是基于人群来源的研究的情况下,表明研究对象是否是连续的;条目 5 为注明研究者的主观因素是否掩盖了研究对象的其他情况;条目 6 为描述为了保证质量而进行的任何评估(如主要结局指标的检测/重新检测);条目 7 为解释排除分析患者的任何理由;条目 8 为描述如何评估和(或)控制混杂因素;条目 9 为解释分析中如何处理丢失的数据(如果适用);条目 10 为总结患者的应答率和数据收集的完整性;条目 11 为阐明随访计划(如果有),以及随访数据的失访比例或获得情况。

表3 纳入研究的质量评价结果

Tab 3 Quality evaluation result of included literatures

第一作者(发表年份)	条目											总分
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Chen(2012) ^[6]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	是	是	6
李敏(2004) ^[7]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
车妙琳(2009) ^[8]	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	否	8
孙宝光(1995) ^[9]	是	否	否	不清楚	不清楚	是	是	否	否	否	不清楚	3
黄硕强(2001) ^[10]	是	否	否	不清楚	不清楚	是	否	否	否	否	是	3
李华(2003) ^[11]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
杨春琴(2009) ^[12]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
郭永兵(2011) ^[13]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
陈秀强(2011) ^[14]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
彭晓辉(2015) ^[15]	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	否	8
孙世澜(1995) ^[16]	是	否	否	不清楚	不清楚	是	否	否	是	否	不清楚	3
覃娜莎(1997) ^[17]	是	否	否	不清楚	不清楚	是	否	否	否	否	不清楚	2
邹昌海(1998) ^[18]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	不清楚	4
曾鸣(2001) ^[19]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	否	4
陈在民(2002) ^[20]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
杨红(2005) ^[21]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	不清楚	4
沈红(2006) ^[22]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
吕礼安(2007) ^[23]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	不清楚	4
王东海(2007) ^[24]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	不清楚	4
顾毅峰(2008) ^[25]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	不清楚	4
黄宇清(2008) ^[26]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	是	否	不清楚	5
贺威(2010) ^[27]	是	否	否	不清楚	不清楚	是	否	否	否	否	是	3
向艳琳(2011) ^[28]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
杨志忠(2011) ^[29]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	是	是	6
赵翠霞(2011) ^[30]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	是	是	6
陈玲(2012) ^[31]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	否	4
孙铁忠(2012) ^[32]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	否	4
申焕蓉(2015) ^[33]	是	否	是	是	不清楚	是	否	否	否	否	是	5
陈伟(2019) ^[34]	是	否	是	是	不清楚	是	是	否	否	否	否	5

2.3 发生DIAKI的一般情况

共有8项研究^[7-8,18-19,22-24,29]报道了DIAKI例数占同期发生AKI总例数的比例,为21.1%~48.1%,平均占比为32.2%(877/2 721)。随着时间的推移,DIAKI例数占同期AKI例数的比例整体呈下降趋势。发生DIAKI的患者以男性为主,占比58.9%(962/1 633)(有4项研究未标明患者性别信息^[6-7,14,31])。27项研究中,患者平均年龄以41~65岁年龄段为主,占比63.0%(17/27)(2项研究未标明患者年龄^[7,15])。共有7项研究^[6,8,13-14,22,24,33]报道了联合用药导致肾毒性的比例,为8.3%~39.2%;联合2种及以上药物导致肾损伤例数占同期DIAKI例数的比例为19.2%(125/652)。

2.4 涉及DIAKI的常见药物

纳入研究涉及DIAKI的药物以抗菌药物为主,占比47.5%(773/1 629),包括氨基糖苷类319例(19.6%)、头孢菌素类156例(9.6%)和青霉素类109例(6.7%)。其他导致AKI药物主要为利尿剂或脱水剂(185例,11.4%)、非甾体抗炎药(161例,9.9%)、中药(113例,6.9%)和造影剂(100例,6.1%)等,详见表4(由于部分研

究仅罗列药物分类,未列出具体的药物名称,故所列出的具体药物例数与所在分类总例数不完全一致)。

表4 涉及DIAKI的主要药物

Tab 4 Main drugs that induced DIAKI

药物种类	DIAKI例数	占比,%	具体药物(例数)
氨基糖苷类	319	19.6	庆大霉素(106)、丁胺卡那霉素(27)、奈替米星(17)、卡那霉素(10)、妥布霉素(7)、链霉素(3)、依替米星(3)、西索米星(3)、替卡米星(3)、阿米卡星(2)
头孢菌素类	156	9.6	头孢哌酮(13)、头孢唑林(10)、头孢他啶(4)、头孢拉定(3)、头孢氨苄(3)、头孢曲松(2)、头孢呋辛(1)、头孢吡肟(1)
青霉素类	109	6.7	青霉素(29)、氨苄青霉素(11)、氨苄西林(6)、阿莫西林(6)、哌拉西林钠他唑巴坦(1)、舒他西林(1)、阿洛西林(1)
喹诺酮类	53	3.3	左氧氟沙星(18)、诺氟沙星(11)、环丙沙星(10)
糖肽类	32	2.0	万古霉素(28)、去甲万古霉素(3)、替考拉宁(1)
磺胺类	18	1.1	醋氯磺胺(3)、复方新诺明(2)、磺胺嘧啶(1)
其他抗感染药物	22	1.4	克林霉素(15)、氨基曲南(2)、阿奇霉素(2)、红霉素(2)、多西环素(1)
抗病毒药	57	3.5	阿昔洛韦(43)、利巴韦林(1)
抗真菌药	7	0.4	氟康唑(4)、两性霉素B(3)
利尿或脱水剂	185	11.4	甘露醇(156)、呋塞米(22)、氢氯噻嗪(3)、甘油果糖(4)
非甾体抗炎药	161	9.9	布洛芬(13)、复方氨酚烷胺(8)、双氯芬酸(7)、消炎痛(6)、对乙酰氨基酚(5)、阿司匹林(5)、散利痛(2)、吡罗昔康(2)、感冒通片(2)、止痛散(阿咖酚散)(1)、美洛昔康(不详)
中药	113	6.9	关木通(4)、雷公藤(3)、木通(2)、苍耳子(2)、防己(2)、葛根素(2),以及均为1例的药物(马兜铃、广防己、天仙藤、青木香、寻骨风、莲必治注射液、热毒宁注射液、双黄连口服液、清热解毒口服液、雷公藤多苷片、消炎利胆片、前列舒通胶囊、感冒灵颗粒、维C银翘片、茎曲葛根复合植物片、麻杏甘石合剂、舒肝丸、妇科分清丸、药酒)
造影剂	100	6.1	泛影葡胺(19)、碘海醇(4)
抗肿瘤药及免疫抑制剂	74	4.5	顺铂(19)、环孢素(4)、去氧氟尿苷(2)、甲氨蝶呤(1)、醋酸泼尼龙(1)
血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)	56	3.4	卡托普利(9)、依那普利(5)、缬沙坦(2)、替米沙坦(2)、氯沙坦(1)、厄贝沙坦(1)
毒物	44	2.7	鱼胆毒(21)、蛇毒(6)、蜂毒(3)、农药(有机磷、杀虫脒)(3)、来苏(3)、毒草碱(1)、硫酸汞(1)、红矾(1)、雷夫奴尔(1)、氯化汞(1)、甲醛(不详)、甘露消毒丸(不详)、苯酚(不详)
抗结核药	25	1.5	利福平(18)、异烟肼(4)
别嘌醇	23	1.4	别嘌醇(23)
质子泵抑制剂	17	1.0	奥美拉唑(5)、埃索美拉唑(1)
其他	58	3.6	二磷酸果糖(9)、病毒唑(4)、血管活性药物(4)、低分子右旋糖酐(3)、西咪替丁(3)、阿托伐他汀(2),以及均为1例的药物(瑞舒伐他汀钙、酒石酸美托洛尔、脑活素、疏甲丙脯酸、卡马西平、左旋咪唑、硫普罗宁、复方右美沙芬糖浆、狂犬病疫苗、含铬保健品、减肥茶)和例数不详的药物(硬化剂、华法林、秋水仙碱、地西洋、苯妥因那)
总计	1 629	100	

2.5 DIAKI患者病理活检结果

6项研究^[7-8,22,27,30,33]报道了DIAKI患者肾脏活检的病理结果(不包含8项药物致急性间质性肾炎的研究^[6,9-15])。结果显示,肾脏损伤病理类型以急性间质性肾炎为主,占51.9%(70/135);其次为急性肾小管坏死,占28.9%(39/135),详见表5。

2.6 DIAKI的处理及转归情况

患者发生DIAKI后均停药,并给予支持治疗,如纠正水、电解质紊乱,改善肾脏微循环,积极治疗并发症

表5 DIAKI 患者肾损伤病理类型

Tab 5 Pathological types of DIAKI

肾脏活检病理结果	例数	占比,%
急性间质性肾炎	70	51.9
急性肾小管坏死	39	28.9
急性肾小管坏死+间质性肾炎	5	3.7
肾小球疾病合并急性肾小管间质性肾炎	6	4.4
肾小管间质未见明显急性病变	13	9.6
穿刺失败	2	1.5
总计	135	100

等。发生急性间质性肾炎的患者均给予糖皮质激素治疗,但用药剂量存在差异,用药疗程以2~4周为主。21项研究统计了患者接受肾脏替代治疗的情况^[8,10-13,16-17,20-31,33-34],共39.9%(585/1 468)的患者接受了肾脏替代治疗。19项研究详细描述了肾脏替代治疗的具体方式^[8,10-13,16-17,20-21,24-31,33-34],肾脏替代治疗方式中以血液透析为主,占比59.7%(349/585),详见表6。

表6 DIAKI 患者接受肾脏替代治疗的具体方式分布

Tab 6 Distribution of the way to receive renal replacement therapy in patients with DIAKI

肾脏替代治疗方式	例数	占比,%
血液透析	349	77.7
连续性肾脏替代治疗	61	13.6
腹膜透析	29	6.5
血浆置换	1	0.2
血液滤过	9	2.0
总计	449	100

共有26项研究统计了1 677例DIAKI患者的转归情况,其中失访7例^[6,8-14,16-30,32-34]。患者病死率为14.4%(240/1 670),进展为CKD的患者比例为15.2%(254/1 670),痊愈的患者比例为70.4%(1 176/1 670)。

2.7 透析与保守治疗对DIAKI患者病死率影响的Meta分析

共有7项研究比较了发生DIAKI后接受透析或保守治疗情况下患者的死亡情况^[8,12,16,19,22,24,32]。杨春琴等^[12]和孙铁忠等^[32]的研究中,透析组和保守治疗组死亡病例均为0,故未纳入Meta分析。孙世澜等^[16]和王东海^[24]的研究中,保守治疗组均无死亡病例,经分析存在明显临床异质性,故剔除。最终纳入3项研究^[8,19,22],共492例患者进行Meta分析。492例患者中,透析治疗组为205例,病死率为16.1%;保守治疗组为287例,病死率31.0%,纳入研究存在统计学异质性($P=0.06, I^2=64\%$),采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示,透析治疗组患者病死率显著低于接受保守治疗组,差异有统计学意义 $[OR=0.30, 95\%CI(0.10, 0.91), P=0.03]$,详见图2。

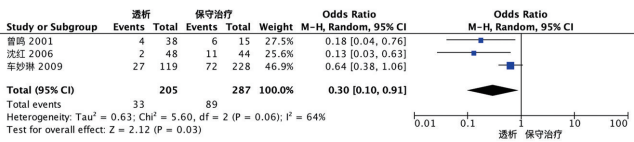


图2 透析治疗与保守治疗对DIAKI患者病死率影响的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of the influence of dialysis and conservative treatment on the mortality of DIAKI patients

2.8 影响DIAKI患者肾功能恢复速率的因素分析

共有3项研究分析了患者发生DIAKI后肾功能恢复速率的影响因素^[6,14,33]。研究根据患者肾功能是否能在3个月内恢复,将这些患者分成快速恢复组(即试验组:肾功能在3个月内恢复正常)和延迟恢复组(即对照组:病程持续3个月肌酐水平仍未恢复正常)。Meta分析显示,相比于无贫血的患者,合并贫血状态的患者肾功能恢复显著更慢 $[OR=0.25, 95\%CI(0.09, 0.65), P=0.004]$;更低的视黄醇结合蛋白(RBP)水平与肾功能快速恢复显著相关 $[MD=-15.84, 95\%CI(-22.34, -9.34), P<0.01]$ 。而患者蛋白尿、糖尿、C型反应性蛋白(CRP)、急性间质炎性细胞浸润、肌酐峰值、尿渗量、*N*-乙酰-β-*D*-氨基葡萄糖苷酶(NAG)与肾功能恢复速率无显著相关性,详见表7。

表7 影响肾功能恢复速率因素的Meta分析结果

Tab 7 Meta-analysis results of factors affecting the recovery rate of renal function

指标	纳入研究数	患者例数		异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		快速恢复	慢速恢复	$I^2, \%$	P		OR/MD(95%CI)	P
蛋白尿	3 ^[6,14,33]	94	36	0	0.70	固定	0.80(0.36,1.76)	0.58
贫血	2 ^[6,14]	80	28	0	0.53	固定	0.25(0.09,0.65)	0.004
CRP	2 ^[6,14]	80	28	0	0.96	固定	0.89(0.34,2.33)	0.81
糖尿	2 ^[14,33]	40	18	85	0.01	随机	0.70(0.22,2.20)	0.54
急性间质炎性细胞浸润	2 ^[6,33]	68	26	94	<0.01	随机	0.69(0.31,1.56)	0.38
肌酐峰值, μmol/L	2 ^[6,14]	80	28	0	0.94	固定	14.81(-38.89,68.50)	0.59
尿渗量,mmol/L	2 ^[6,14]	80	28	0	0.53	固定	-56.85(-113.99,0.29)	0.05
RBP,mg/L	2 ^[6,14]	80	28	0	0.85	固定	-15.84(-22.34,-9.34)	<0.01
NAG,U/L	2 ^[6,14]	80	28	0	0.85	固定	11.14(-2.39,24.66)	0.11

3 讨论

笔者对我国人群的DIAKI进行系统评价,揭示其发生率、涉及药物构成、病理类型、预后及影响因素等情况,以期临床DIAKI的避免及早发现、早治疗、改善预后提供参考。

不同药物对肾脏的损害程度差异大,且发生AKI时患者可能合并多种影响因素,因此研究对于DIAKI发病率的报道不一。本研究纳入的8项研究共2 721名患者

数据显示,DIAKI例数占同期住院AKI总例数的32.2%,高于美国医院报道的18%~27%^[3]。笔者推测这可能与我国抗菌药物的滥用、使用不规范以及对DIAKI认识不足有关^[35]。随着我国对抗菌药物管理的不断加强^[36],对DIAKI认识的不断加深,DIAKI占比整体上呈降低趋势。

为了描述真实世界临床实践中引起DIAKI的药物构成情况,本研究排除了个例报道及单类药物临床研究以避免这些研究对药物构成产生偏倚。笔者认为,药物构成比与药物本身肾毒性大小及药物整体的使用量有关。本研究显示,抗生素是我国医疗机构DIAKI最常见的药物,整体占比47.5%,这与美国的药物构成有较大区别。Welch等^[37]统计了美国FDA不良事件报告系统自2004年第一季度至2015年第三季度共计193 996例DIAKI报告,其中所涉及药物的16.5%为已知肾毒性药物,报告数量排名前10位的药物分别为环孢素、罗非昔布、他克莫司、布洛芬、呋塞米、雷米普利、万古霉素、双氯芬酸、赖诺普利和环丙沙星,排名前20位的其他抗菌药物包括阿昔洛韦、磺胺甲噁唑甲氧苄啶、哌拉西林钠他唑巴坦和两性霉素B等;排名前20位的肾毒性药物中,抗菌药物总计占比17.7%(4 505/25 421)。笔者认为这一差异的原因可能与我国的抗菌药物滥用及使用不规范有关。2012年有研究显示,我国各级医院住院患者抗生素应用率在70%以上^[35],基层医院的滥用状况更加严重^[38]。而同期世界卫生组织推荐的抗菌药物应用率为30%,欧美发达国家约为10.4%^[35]。随着2011年起卫生部不断加强抗菌药物临床应用管理,抗菌药物应用的规范性也不断提高^[36]。本研究还发现,中药导致AKI是我国DIAKI的特点之一,虽然药物构成占比相对较低,但是具体药物比较分散,药物品种繁杂,多数药物发生机制及特点尚不明确,需要引起重视。

目前,肾脏活检依然是确诊DIAKI最准确的手段^[39]。肾毒性的机制主要包括直接肾小管毒性、肾小球血管收缩、过敏性间质性肾炎和尿液结晶^[3]。本研究显示,DIAKI主要的病理类型为过敏性间质性肾炎。有研究表明,药源性急性间质性肾炎经过糖皮质激素及时治疗,大多能完全缓解^[39]。因此,加强对DIAKI的认识,做到早发现、早治疗,对于改善DIAKI的预后,具有重要意义。

本研究经Meta分析发现,透析治疗是降低DIAKI患者病死率的有效措施,相比于保守治疗组,透析治疗组患者的病死率更低。在大多数研究中,接受透析被定

义为一项终点指标,预示着更危重的疾病状态和更高的死亡风险^[40]。目前DIAKI的主要处理措施是停药及支持治疗。笔者认为,对于DIAKI患者,及早地接受透析,有利于进一步有效清除患者体内药物的残留,减少药物暴露,有效避免药物导致的进一步损伤。Zarbock等^[41]的研究显示,早期启动肾脏替代治疗有利于降低重症AKI患者90天病死率。本研究统计发现,DIAKI患者的主要临床表现包括发热、皮疹、少尿、水肿、腰痛、胃肠道不适等。一些研究表明,在严重AKI发生之前进行肾脏替代治疗可能会减轻酸血症、尿毒症、体液超负荷和全身性炎症等引起的肾脏特异性和非肾脏器官损伤,并有可能有利于患者生存情况改善和肾功能早期恢复^[42-44]。基于本研究的Meta分析结果,对于DIAKI患者,及早进行肾脏替代治疗,可能是一项有效改善患者生存和恢复的措施。

本研究结果显示,贫血与DIAKI肾功能恢复速率有关。已有多项研究显示,合并基础贫血状态会影响AKI患者肾功能恢复,而新发贫血似乎对此无影响^[45-47]。Sasaki等^[45]认为,贫血主要反映了肾小管损伤程度,而肾小管损伤相关生物标志物对于肾脏长期预后不良具有潜在预测价值。对于DIAKI患者,关于贫血对其肾功能预后影响的研究比较缺乏,笔者认为,对于合并基础贫血状态的DIAKI患者,积极纠正贫血可能有利于其肾功能的快速恢复。

当前研究发现,多种生物标志物对AKI后肾功能的改善有一定预测作用,如尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、白细胞介素(IL)-8、IL-18、肿瘤坏死因子受体1、尿GM2激活蛋白联合T-复合蛋白1亚基eta(TCP1-eta)水平、尿激肽原1和RBP-4等^[48-51]。本研究结果显示,更低的RBP水平与DIAKI肾功能快速恢复显著相关。RBP是一种低分子量的蛋白质,很容易被肾小球过滤,大部分在近端小管被重吸收,其被认为是反映肾小管功能障碍的最佳指标^[48]。Gonzalez-Calero等^[48]开展了一项88名受试者(55名AKI患者和33名健康志愿者)的队列研究,对其尿液蛋白质组的变化进行分析。结果显示,RBP对AKI的恢复有预测作用,高水平的RBP水平预示肾功能恢复缓慢;而且对于患者肾功能恢复的预测作用,RBP平均应答时间早于血肌酐。DIAKI由于涉及药物种类多,损伤机制各异,给预测因子的筛选带来困难。目前尚缺乏预测DIAKI的特异性生物标志物,而本研究结果提示,RBP可能是一个能够预测DIAKI患者肾功能恢复情况的潜在生物标志物。

本研究主要的优势是:(1)本文是国内首次对中国 DIAKI 进行系统评价,具有一定的新颖性;(2)本文对 DIAKI 的定义相对严格、明确,药物与 AKI 的相关性高。而本研究主要的局限性是:(1)纳入的研究以中文为主,且均为已发表的研究,可能存在发表偏倚;(2)研究质量评分以中等质量为主,研究质量不高;(3)纳入研究涉及 AKI 患者预后分析的较少,进行 Meta 分析的研究均为 2~3 项,故得出的相关结论仍需大样本研究进一步验证。

综上所述,医务人员需要不断加强抗菌药物管理,谨慎使用会导致 AKI 的药物;对于发生 DIAKI 的患者,尽早给予透析治疗可能有助于降低其病死率;及时纠正 DIAKI 患者的基础贫血状态,有助于患者肾功能的快速恢复;较高的 RBP 水平可能是预测患者肾功能恢复延迟的潜在生物标志物。

参考文献

[1] YANG L, XING G, WANG L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2015, 386(10002):1465-1471.

[2] KANE-GILL S L, GOLDSTEIN S L. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention[J]. Crit Care Clin, 2015, 31(4):675-684.

[3] DURU M, MEYDAN O, KAYA M, et al. Need for causality assessment tool for drug-induced acute kidney injury[J]. Clin Ther, 2019, 41(9):1894-1897.

[4] MEHTA R L, AWDISHU L, DAVENPORT A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease[J]. Kidney Int, 2015, 88(2):226-234.

[5] ROSTOM A, DUBE C, CRANNEY A, et al. Celiac disease: evidence reports/technology assessments[EB/OL]. [2020-08-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK-35156/>.

[6] CHEN D, LUO C, TANG Z, et al. Delayed renal function recovery from drug-induced acute interstitial nephritis[J]. Am J Med Sci, 2012, 343(1):36-39.

[7] 李敛, 吴雄飞, 赵洪雯, 等. 药物相关性急性肾功能衰竭的病理类型探讨[C]//中华医学会肾脏病学分会 2004 年年会暨第二届全国中青年肾脏病学术会议论文汇编. 杭州:中华医学会肾脏病学分会:中华医学会肾脏病学分会 2004 年年会暨第二届全国中青年肾脏病学术会议, 2004:158.

[8] 车妙琳, 严玉澄, 张芸, 等. 上海市药物性急性肾衰竭临床表现分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(11):744-749.

[9] 孙宝光, 李秀华, 刘德学. 药物性急性间质性肾炎 10 例分

析[J]. 综合临床医学, 1995, 11(2):15-16.

[10] 黄顽强, 叶任高, 汪涛. 药物性急性间质性肾炎 10 例临床分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(12):731-732.

[11] 李华, 冯剑, 胡卫民, 等. 药物致急性间质-小管性肾炎 13 例临床和病理分析[J]. 浙江医学, 2003, 25(9):42-43.

[12] 杨春琴, 周正仕, 陈平. 药物相关急性间质性肾炎 26 例分析[J]. 海峡药学, 2009, 21(12):188-189.

[13] 郭永兵. 药物致急性间质性肾炎的临床分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(8):161-162.

[14] 陈秀强, 刘思良. 药物性急性间质性肾炎 36 例的临床及病理分析[J]. 广西医学, 2011, 33(7):838-839.

[15] 彭晓辉. 老年急性药物性小管间质性肾炎探讨分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(15):2199-2200.

[16] 孙世澜, 徐刚, 王中喜, 等. 药(毒)物所致急性肾功能衰竭[J]. 内科急危重症杂志, 1995, 1(1):25-27.

[17] 覃娜莎, 刘创基. 79 例药物及毒物所致急性肾功能衰竭临床资料回顾[J]. 桂林医学院学报, 1997, 10(4):102-103.

[18] 邹昌海. 药物性急性肾功能衰竭 31 例分析[J]. 临床医学, 1998, 18(7):3-5.

[19] 曾鸣, 王笑云, 王小兵, 等. 老年药物性急性肾功能衰竭 53 例临床分析[J]. 实用老年医学, 2001, 15(5):263-264.

[20] 陈在民, 周根成. 药物致老年人急性肾功能衰竭 61 例临床分析[J]. 河南医药信息, 2002, 10(14):66-67.

[21] 杨红, 张波, 谭淑英. 药物性肾损害 56 例临床分析[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(11):1191-1192.

[22] 沈红, 徐丽云, 叶华茂. 药物致急性肾衰竭 92 例临床分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(9):545-546.

[23] 吕礼安, 冯敬芳. 药源性急性肾功衰竭临床分析[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6):1491-1492.

[24] 王东海. 药物性急性肾衰竭 32 例临床分析[J]. 中国基层医药, 2007, 14(5):847-848.

[25] 顾毅峰. 药物性急性肾功能衰竭 45 例分析[J]. 交通医学, 2008, 22(4):388-389.

[26] 黄宇清, 曾淑萍. 药物致急性肾衰竭 36 例临床分析[J]. 井冈山学院学报, 2008, 29(6):87-91.

[27] 贺威, 肖伟. 药物引起急性肾衰竭 45 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(25):3184-3185.

[28] 向艳琳, 彭军琴, 黄昕. 药物致急性肾功能不全 15 例临床分析[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(13):35.

[29] 杨志忠, 毛健, 段荣. 药物相关性急性肾损伤 76 例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8):626-628.

[30] 赵翠霞, 王廉一, 史晓虎, 等. 老年药物相关性急性肾衰竭临床表现及病理分析[J]. 中国医院用药评价与分析,

- 2011, 11(8): 741-744.
- [31] 陈玲, 张洪涛. 药物性急性肾损害 108 例回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(8): 398-399.
- [32] 孙铁忠, 李鑫宇. 药物性急性肾损伤 115 例临床分析[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(9): 48-50.
- [33] 申焕蓉. 药物相关性急性肾衰竭 22 例临床及病理分析[J]. 医学信息, 2015, 28(18): 22-23.
- [34] 陈伟, 王学彬, 李小伟, 等. 58 例社区获得性药物相关性肾损伤回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(7): 887-889, 894.
- [35] 曾化松, 王艳琳. 抗生素滥用的现状及应对策略[J]. 中国卫生事业管理, 2012, 29(5): 341-343.
- [36] 徐丙发, 秦侃, 李春水, 等. 实施国家基本药物制度对合肥基层医疗卫生机构抗菌药物应用的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(16): 1533-1535.
- [37] WELCH H K, KELLUM J A, KANE-GILL S L. Drug-associated acute kidney injury identified in the United States food and drug administration adverse event reporting system database[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(8): 785-793.
- [38] 金红玉. 基层医院抗菌药物滥用现状分析[J]. 中国药业, 2010, 19(22): 72-73.
- [39] USUI J, YAMAGATA K, IMAI E, et al. Clinical practice guideline for drug-induced kidney injury in Japan 2016: digest version[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(6): 827-831.
- [40] GRIFFIN B R, LIU K D, TEIXEIRA J P. Critical care nephrology: core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(3): 435-452.
- [41] ZARBOCK A, KELLUM J A, SCHMIDT C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(20): 2190-2199.
- [42] MIYAMOTO Y, IWAGAMI M, ASO S, et al. Temporal change in characteristics and outcomes of acute kidney injury on renal replacement therapy in intensive care units: analysis of a nationwide administrative database in Japan, 2007-2016[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 172-184.
- [43] CHOI Y H, LEE D H, OH J H, et al. Renal replacement therapy is independently associated with a lower risk of death in patients with severe acute kidney injury treated with targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 1-11.
- [44] BOUCHARD J, SOROKO S B, CHERTOW G M, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(4): 422-427.
- [45] SASAKI S, KAWARAZAKI H, HASEGAWA T, et al. Renal prognosis in patients with post-renal acute kidney injury of nonmalignant cause[J]. *Nephron*, 2017, 135(2): 129-136.
- [46] HU S L, SAID F R, EPSTEIN D, et al. The impact of anemia on renal recovery and survival in acute kidney injury[J]. *Clin Nephrol*, 2013, 79(3): 221-228.
- [47] MCADAMS M, ORTIZ-SORIANO V, JORDAN M, et al. Kidney recovery in patients discharged to an acute rehabilitation facility with acute kidney injury requiring hemodialysis[J]. *Clin Nephrol*, 2019, 92(1): 15-24.
- [48] GONZALEZ-CALERO L, MARTIN-LORENZO M, RAMOS-BARRON A, et al. Urinary kininogen-1 and retinol binding protein-4 respond to acute kidney injury: predictors of patient prognosis?[J/OL]. *Sci Rep*, 2016[2020-11-01]. <https://m.x-mol.com/paper/77971>. DOI: 10.1038/srep19667.
- [49] SZERLIP HM, CHAWLA LS. Predicting acute kidney injury prognosis[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(3): 226-231.
- [50] MALHOTRA R, SIEW E D. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 2(1): 149-173.
- [51] BLANCO-GOZALO V, CASANOVA A G, SANCHEZ-MARTINEZ S M, et al. Combined use of GM2AP and TCP1-eta urinary levels predicts recovery from intrinsic acute kidney injury[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-15.
- (收稿日期: 2020-11-24 修回日期: 2021-01-26)
(编辑: 刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅