

·综述·

## 药物性肾损伤机制研究进展

薛翔, 官丽崑, 任进\*

(中国科学院上海生命科学院 上海药物研究所新药研究国家重点实验室, 上海 201203)

**摘要:** 药物性肾损伤在新药开发过程和临床用药中十分常见, 许多药物可引起不同程度的肾脏损伤, 包括肾小管间质性、肾小球性和肾血管性疾病。深入研究药物性肾损害产生的分子机制, 对降低新药开发风险、临床合理用药、早期发现不良反应和采取有效防治措施均有着重要意义。

**关键词:** 药物性肾损伤; 急性肾小管坏死; 小管间质性肾炎

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 10-1199-06

## Progress of the study of mechanism on drug induced kidney injury

XUE Xiang, GONG Li-kun, REN Jin\*

(State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai Institute for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Drug-induced nephrotoxicity is very common in both new drug development and clinic practice. Various drugs can induce kidney injuries, including tubulointerstitial, glomerular and renal vascular disease. To investigate the mechanism of drug induced nephrotoxicity is important for risk reduction of new drug development, reasonable drug usage, early discovery and effective prevention/treatment of adverse effects in clinics.

**Key words:** drug induced kidney injury; acute tubular necrosis; tubulointerstitial nephritis

大部分药物及其代谢产物经肾脏排出体外, 因而药物引起的肾损害发生率很高。研究显示药物导致急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 或急性间质性肾炎 (acute interstitial nephritis, AIN) 的发生率高达 18.3%, 其中抗生素肾损害的发生率达 36%<sup>[1]</sup>。药物性肾损伤也是新药开发过程中的常见问题, 它是导致药物撤市的重要原因之一, 耗费了大量人力与财力。因此, 深入研究药物肾损害产生的分子机制, 对降低临床前新药开发风险、临床合理用药、早期发现不良反应和采取有效防治措施有着重要意义。本文以临床上常见的几种肾损伤药物为例, 介绍了药物性肾损伤发生的分子机制。

### 1 抗感染类药物

**1.1 氨基糖苷类** 氨基糖苷类抗生素 (aminoglycosides, AG) 广泛应用于革兰阴性细菌感染的治疗, 然而肾毒性限制了其临床应用。AG 肾毒性机制尚不完全清楚。AG 与血浆蛋白结合率低, 不经代谢而主要通过肾小球滤过从体内排泄, 约 10% 的静脉注射剂量会特异性蓄积于肾皮质<sup>[2]</sup>。庆大霉素 (gentamicin, GM) 作为一种典型的阳离子型 AG 药物, 经肾小球滤过后, 它与近曲小管胞膜刷状缘上呈负电性的磷脂结合, 然后通过肾小管细胞膜表面的巨蛋白 (megalin) 受体胞饮进入并蓄积于肾小管细胞中。巨蛋白缺失型小鼠的肾脏对 GM 无摄取蓄积作用, 证实了该机制<sup>[3]</sup>。在肾小管细胞内蓄积的低剂量 GM 可进入溶酶体, 引起溶酶体不稳定, 继而引起线粒体膜电位改变, 激活半胱天冬氨酸酶 (caspase) 引起细胞凋亡<sup>[4, 5]</sup>。而长期大剂量使用 GM 可在次级溶酶体储存, 引起其

收稿日期: 2010-03-29.

基金项目: 国家科技重大专项“重大新药创制”(2008ZX09305-007; 2009ZX09501-033).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-20231000-1303,

E-mail: cdser\_simm@mail.shnc.ac.cn

在肾皮质蓄积, 最终导致肾小管细胞坏死。

**1.2 万古霉素** 万古霉素 (vancomycin, VAN) 的药效较强, 在其他抗生素对病菌无效时才被使用, 是所谓的最后一线药物。VAN 单独使用时所引起的肾损害病例约为治疗病例的 7%~16%, 与 AG 联合使用的病例中约 35% 出现肾损害<sup>[6]</sup>。氧化应激和线粒体损伤可能在 VAN 所致肾毒性中起重要作用。雌性 BALB/c 小鼠连续 7 天静脉或腹腔注射 VAN 400 mg·kg<sup>-1</sup> 后, 第 8 天临床生化和组织病理学显示出现肾损伤; 基因表达谱分析表明, 小鼠肾脏组织中抗氧化酶如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶等基因表达下降, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生增多, 表明氧化应激途径在出现 VAN 肾损伤时被激活<sup>[7]</sup>。

**1.3  $\beta$ -内酰胺类抗生素**  $\beta$ -内酰胺类抗生素 ( $\beta$ -lactam antibiotics) 是经修饰后具有天然抑制细菌生长活性的微生物外毒素, 其代表药亚胺培南 (imipenem, IPM) 和头孢噻啉 (cephaloridine, CER) 均具有强烈的肾毒性<sup>[8]</sup>。该类化合物可通过基底侧膜的有机阴离子转运蛋白 (organic anion transporter, OAT) 从肾小管周围毛细血管进入肾小管上皮细胞内, 但不易通过刷状缘转运至管腔, 因而在细胞内蓄积, 通过氧化还原反应产生超氧阴离子引发脂质过氧化, 导致皮质内还原型谷胱甘肽耗竭, 引起肾毒性发生。家兔单次静脉注射 IPM (200 mg·kg<sup>-1</sup>) 5 天后, 肾脏大体可见瘀点性出血, 组织病理学检查可见严重近曲小管坏死; 而这些病变可被同时与 IPM 口服给予的一种新型的 OAT 抑制剂桑色素 (Morin) 所明显抑制, 说明 OAT 介导的肾脏排泄在 IPM 肾毒性中起着重要作用<sup>[9]</sup>。雄性 Fischer 344 大鼠静脉注射 CER (600 mg·kg<sup>-1</sup>) 24 h 后, 肾近端小管出现轻度坏死, 肾功能出现轻微失调。基因芯片分析发现, 多种抗氧化基因被 CER 所诱导, 表明氧化应激可能是 CER 肾毒性的重要机制<sup>[10]</sup>。

**1.4 两性霉素 B** 两性霉素 B (amphotericin B, AmB) 是一种广谱抗真菌药, 肾毒性是其最主要的不良反应之一, 也是限制其临床使用的因素之一, 发病率可达 20%~80%, 主要特征是肾小球血流动力学的改变, 引起肾小球滤过率下降和一过性蛋白尿随后伴有多尿。如果血压维持不变, AmB 所致肾血管张力的增加可致肾血流量和肾小球滤过率下降约 35%~40%。AmB 肾毒性机制主要有两种假说, 一种是药物对上皮细胞膜表面的麦角固醇的直接作用, 另一种是药物引起血管收缩和张力增加<sup>[11]</sup>。

**1.5 抗病毒制剂** 阿昔洛韦 (aciclovir, ACV) 是抗

疱疹病毒的脱氧鸟苷的环状类似物。胃肠道外给予大剂量阿昔洛韦可导致 10%~48% 患者出现急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF), 这可能由于阿昔洛韦在肾小管内沉积、发生毒性免疫反应或超敏反应等引起肾内梗阻所致<sup>[12]</sup>。

阿德福韦 (adefovir, ADV) 和齐多福韦 (cidofovir, CDV) 作为核苷类似物, 在临床上则常用来治疗乙肝和艾滋病。其肾毒性发生时常表现为肾小管坏死和间质纤维化, 机制被认为与位于肾小管基底膜上的 OAT 对其特异性主动转运密切相关<sup>[13]</sup>。

膦甲酸 (phosphonoformic acid, PFA) 是一种不经代谢的无机磷酸盐类似物, 具有抗疱疹病毒和 HIV 的活性。据报道, PFA 可引起治疗病例的 2/3 发生 ARF, 通常表现为肾小管性酸中毒、肾小管性尿崩症、肾小球新月体形成、急性小管间质性肾炎等<sup>[14]</sup>。其肾毒性机制为 PFA 结晶在肾小球毛细血管内皮细胞及肾小管上皮细胞中沉积, 继而引起自身持续性炎性反应, 最终引起肾小球纤维化, 导致 ARF<sup>[15]</sup>。

## 2 免疫抑制剂

**2.1 环孢素** 环孢素 (cyclosporine A, CsA) 作为免疫抑制剂广泛用于器官移植和自身免疫性疾病的治疗。据报道, 约有 30% 接受 CsA 治疗的患者会出现中到重度肾功能失调。其肾损伤机制是由于肾血管收缩和内皮细胞损伤引起缺血, 以及 CsA 对肾小管上皮细胞的直接毒性作用<sup>[16]</sup>。CsA 可在肾脏蓄积, 但同时它又是 P 糖蛋白 (p-glycoprotein, Pgp) 的底物, 患者中 Pgp 低表达与 CsA 肾毒性发生率增高相关。CsA 可通过引起 ROS 的产生, Bcl-2 和 IAP 表达下降, 增加 Bax 表达及转移至线粒体内等线粒体途径, 诱导移植术后患者肾小管上皮细胞和间质细胞凋亡<sup>[17]</sup>。ROS 产生的假说包括: ① 肾脏细胞色素 P450 酶上调; ② 血管舒张-血管收缩失调, 导致肾缺血-再灌注; ③ 肾内凝血噁烷 A2 形成增加; ④ NO 诱导生成增加。

**2.2 他克莫司** 他克莫司 (tacrolimus, TAC) 是继 CsA 之后应用于临床的一种效力更强的新型免疫抑制剂, 但当其血药浓度超过 20 ng·mL<sup>-1</sup> 时, 肾毒性发生率约在 32%~92.6%<sup>[18]</sup>。TAC 对肾脏损伤的病理学改变主要表现为在肾小球系膜细胞增生和基质增加、肾小动脉硬化、肾小管萎缩变性和间质纤维化等。其肾毒性除了与其免疫抑制机制有关外, 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 是间质纤维化发生的关键。将 Wistar-Furth 大鼠肾异体移植至 Lewis 大鼠后, 给予 TAC (0.25 mg·kg<sup>-1</sup>) 直至 90 天可

出现尿素氮和肌酐水平升高, TGF- $\beta$  mRNA 水平上调 37 倍, 而同时每周给予两次 TGF- $\beta$  ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 则可明显减轻 TAC 所致肾功能和基因表达的改变, 说明 TAC 已造成大鼠肾损伤与 TGF- $\beta$  密切相关<sup>[19]</sup>。

### 3 抗肿瘤药物

**3.1 顺铂** 顺铂 (cisplatin, Cis) 是一种细胞增殖抑制剂, 广泛用于睾丸癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、骨癌和头颈癌等实体瘤的治疗中。Cis 的抗肿瘤效率高, 但同时具有剂量依赖性的肾毒性等<sup>[20]</sup>, 主要表现为氮质血症、多尿症和肾功能衰竭, 以肾小球与肾小管均受损为特征。其肾毒性机制可能为 Cis 经有机阳离子转运蛋白 2 (organic cation transporter 2, OCT2) 主动转运进入细胞后, 与亲核性物质如 DNA 结合, 引起 DNA 单链和双链的断裂, 导致共济失调-毛细血管扩张突变 (ataxia telangiectasia-mutated, ATM) 蛋白激酶活化, 磷酸化并激活 p53 蛋白, 造成肾小管上皮细胞凋亡和坏死<sup>[21, 22]</sup>。实验表明, p53 抑制剂 pifithrin- $\alpha$  和 p53 显性负突变体均能减少 Cis 所致的肾小管上皮细胞凋亡<sup>[23]</sup>。另外, 细胞周期的调控在 Cis 肾毒性发生机制中也起着重要作用<sup>[24]</sup>。实验表明, 细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (Cyclin-dependent kinase 2, cdk2) 抑制剂、cdk2 显性负突变体和 cdk2 基因敲除均能减轻 Cis 的肾细胞毒性作用, 而 cdk2 基因敲除的肾细胞中转入野生型 cdk2 又可恢复对 Cis 的敏感性。线粒体损伤则是 Cis 的另一个重要的细胞内毒作用位点, 氧化性损伤可能是其中细胞死亡的重要机制。研究表明, Cis 一方面可在线粒体蓄积使其肿胀发生超微结构改变, 引起氧化磷酸化受抑制, 随后出现线粒体内谷胱甘肽耗竭、ATP 酶受抑制、ROS 产生等, 另一方面可通过活化黄嘌呤氧化酶和损害机体抗氧化反应体系引起肾脏氧负荷增加, 最终导致细胞凋亡、炎症和坏死<sup>[25]</sup>。实验表明, 抗氧化剂硒及许多巯基配体, 如谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、4-亚甲基蓝基安息香酸、金属硫蛋白等, 对 Cis 所致的肾毒性具有一定的保护作用<sup>[26]</sup>。

**3.2 异环磷酰胺** 异环磷酰胺 (ifosfamide, Ifo) 常用于儿科实体肿瘤治疗, 接受 Ifo 治疗的儿童约有 40% 会发生临床症状不明显的肾小管病变, 5% 发生永久性 Fanconi 综合征和佝偻病<sup>[27]</sup>。最近研究认为, Ifo 的代谢产物氯乙醛 (chloroacetaldehyde, CAA)、4-羟过氧化异环磷酰胺 (4-OH-Ifo) 及异环磷酰胺-芥子 (Ifo-mustard), 在低浓度时能引起 II 型钠离子依赖性磷酸盐转运蛋白 (type IIa sodium-phosphate co-transporter, NaPi-IIa) 表达减少, 在高浓度时导致

负鼠肾细胞 (opossum kidney cells, OK cells) 死亡; 而 Ifo 却既不能引起 NaPi-IIa 表达减少, 也不导致 OK 细胞死亡。这提示, 可能是 Ifo 的代谢产物而不是 Ifo 本身在肾病发展中起关键作用<sup>[28]</sup>。进一步研究显示, 肾内产生的 CAA 对线粒体氧化磷酸化复合体 I 的抑制而引起的线粒体呼吸链受阻, 是造成肾损伤的主要原因。胍丁胺能增强线粒体氧化磷酸化和  $\beta$  氧化, 从而阻止 Ifo 对呼吸链的抑制并减轻其肾毒性<sup>[29]</sup>。

**3.3 甲氨蝶呤** 甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 在恶性肿瘤如绒膜癌、其他滋养层肿瘤的治疗中是作为抗代谢药物使用的, 它可抑制二氢叶酸还原酶。MTX 及其代谢产物 7-氢甲氨蝶呤在肾内管道, 尤其是肾小管阻塞是引起肾损伤的主要因素。另外, MTX 也可引起直接的肾小球和肾小管细胞毒性。研究表明, 羧肽酶 G2 (carboxypeptidase G2, CPG2) 可迅速水解 MTX 为无毒代谢物, 因而联合使用 CPG2、亚叶酸和胸苷可有效减少 MTX 大剂量治疗时所致肾毒性的发生<sup>[30]</sup>。

**3.4 多柔比星** 多柔比星 (doxorubicin, Dox) 属于蒽环类抗生素, 具有良好的抗肿瘤特性。长期使用 Dox 可引起进行性肾病综合征, 表现为灶性、散在性肾小球硬化, 也可引起肾小管结构和功能的改变如蛋白管型的形成以及肾小管萎缩。Dox 肾毒性可能与 ROS 生成引起 DNA 链的断裂有关。研究表明, 肝微粒体代谢酶如细胞色素 P450 还原酶可还原 Dox 为能引发活性氧生成的半醌自由基<sup>[31]</sup>。同时, 血小板激活因子和血栓素 B<sub>2</sub> 可能也参与了 Dox 的肾毒性作用。实验表明, 一些物质如血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACE-I) 依那普利、5-脂氧合酶抑制剂以及血小板激活因子拮抗剂能减缓或保护机体免于出现 Dox 所致的肾病综合征。

**3.5 二碳磷酸盐化合物** 二碳磷酸盐化合物 (bisphosphonates, BPs) 用于治疗多发性骨髓瘤和 Paget's 病, 其所致中毒性肾小管坏死的特征性改变是 Na/K-ATPase 紊乱、刷状缘脱落和上皮细胞凋亡<sup>[32]</sup>。唑来膦酸盐可引起急性肾小管坏死, 病理表现为肾小管上皮细胞变性、凋亡, 刷状缘消失; 而帕米膦酸盐则表现为局灶节段性肾小球硬化, 近曲小管坏死<sup>[33]</sup>。根据 BPs 作用于破骨细胞的机制推测, 它可能通过内吞作用进入近端小管并整合为 ATP 类似物, 抑制 ATP 依赖性通路和细胞能量供给, 进而损伤肾小管上皮细胞<sup>[34]</sup>。此外, BPs 还可因抑制肌动蛋白环装配而损坏细胞骨架结构, 导致刷状缘脱落。另外, BPs 由

于与特定 T 细胞受体配体同源, 可刺激  $\gamma\delta$ T 细胞释放  $\gamma$  干扰素和其他细胞因子, 这些细胞因子很可能导致足突细胞损伤, 最终导致肾小球功能破坏<sup>[35]</sup>。

#### 4 非甾体类抗炎药

**4.1 乙酰水杨酸** 乙酰水杨酸 (acetylsalicylic acid, ASA) 是世界上应用最广泛的解热镇痛抗炎药。其用于解热镇痛的剂量很少引起不良反应, 但长期大量用药 (如治疗风湿热)、血药浓度  $>200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时则较易出现副作用, 表现为因氧化磷酸化解耦联而使钾离子从肾小管细胞外逸, 导致缺钾、尿中尿酸排出过高; 较大损害时, 可发生间质性肾炎、肾乳头坏死和肾功能减退<sup>[36]</sup>。ASA 在与对乙酰氨基酚合用时可被转化为水杨酸, 而水杨酸会浓缩至肾皮质和肾乳头, 引起谷胱甘肽耗竭; 同时对乙酰氨基酚的活性代谢产物可产生脂质过氧化物和引起组织蛋白芳基化作用, 最终导致肾乳头坏死<sup>[36]</sup>。

**4.2 对乙酰氨基酚** 对乙酰氨基酚 (paracetamol, APAP) 是乙酰苯胺类解热镇痛药, 其解热作用与 ASA 相似, 而镇痛作用较弱。适用于缓解轻度至中度疼痛, 如感冒引起的发热、头痛、关节痛以及偏头痛等。APAP 所致肾损伤的最主要特点是肾小管坏死, 血浆肌酐升高和肾小球滤过率下降。APAP 所致肾损伤可能由于其经肾脏 P450 酶代谢活化后生成 *N*-乙酰-*p*-苯醌亚胺 (*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine, NAPQI), 后者迅速与还原型谷胱甘肽反应, 引起细胞内谷胱甘肽耗竭<sup>[37]</sup>。APAP 还可通过抑制环氧化酶而抑制由花生四烯酸合成前列腺素, 引起肾血管收缩、肾血流减少, 造成缺血性肾损伤。另有研究表明, APAP 也可引发内质网应激反应而非线粒体损伤, 导致小鼠肾小管上皮细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

**4.3 双氯芬酸** 双氯芬酸 (diclofenac, DCF) 常用于治疗各种关节炎, 如骨关节炎、风湿性关节炎、强直性脊柱炎等。DCF 经 P450 酶代谢可形成 5'-羟基双氯芬酸和 4'-羟基双氯芬酸, 其中 5'-羟基双氯芬酸的 *p*-苯醌亚胺类衍生物可在细胞内谷胱甘肽等还原剂含量较低时与大分子物质共价结合, 因此它被认为是造成细胞损伤的主要因素。同时, P450 酶代谢 DCF 过程中产生的 ROS 如  $\text{O}_2\cdot$ 、 $\text{HO}\cdot$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{NO}\cdot$  等也是引起细胞损伤的原因<sup>[39]</sup>。

#### 5 天然产物活性成分

**5.1 马兜铃酸** 马兜铃酸 (aristolochic acid, AA) 作为马兜铃科植物来源的肾毒素, 它是著名的马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN) 的病因<sup>[40]</sup>。AA 引起的肾脏损伤部位主要在肾小管, 引起细胞凋

亡或死亡, 并抑制肾间质成纤维细胞增生, 导致肾小管萎缩及寡细胞性间质纤维化。本课题组采用肝脏 P450 还原酶特异性基因敲除小鼠模型, 首次证明了肝脏 P450 酶及其亚型 CYP1A 在 AA 的体内代谢解毒中起重要作用<sup>[41]</sup>。另外, AA 可能通过抑制线粒体内膜 ADP/ATP 转运酶, 诱导线粒体膜通透性增强, 使线粒体破坏; 或通过引起内质网内钙释放和细胞外钙内流, 引起内质网应激反应导致肾小管上皮细胞凋亡而产生毒性<sup>[42, 43]</sup>。最近研究还表明, AA 可通过使 Stat3 去磷酸化后激活 p53 信号通路, 诱导肾小管上皮细胞凋亡引起肾损伤<sup>[44]</sup>。

**5.2 雷公藤甲素** 雷公藤甲素 (triptolide, TL) 作为雷公藤的主要活性成分, 虽具有广泛的药理学活性, 但也具有较强的肾脏毒性。研究表明, TL 可通过激活 caspase 3 途径引起人肾小管上皮 HK-2 细胞凋亡<sup>[45]</sup>。另外, 热休克蛋白 72 (heat shock protein 72, HSP72) 的表达水平在 TL 引起大鼠肾脏损伤时升高, 而其在体外的过表达则可部分保护 TL 对 HK-2 细胞的损伤<sup>[46]</sup>。进一步研究发现, 在 HSP72 经热休克和 TL 处理后升高时, HK-2 细胞中磷酸化 Raf、磷酸化 MEK 和磷酸化 ERK 的水平也相应上调, 并且此上调可被 MEK 抑制剂 U0126 所抑制。因此, HSP72 可通过激活 MEK/ERK 途径保护 TL 所致肾小管损伤。

#### 6 利尿剂

利尿剂 (diuretics) 是一类通过抑制肾小管对水、电解质的重吸收, 使尿量排出增多的药物。各种利尿剂均有潜在的肾毒性, 应用后均有引起肾损害的可能。利尿剂引起的肾毒性与该类药物的细胞毒作用、免疫反应、过敏反应和代谢紊乱等不良反有关, 应尽量避免与肾毒性药物联用, 防止加重肾损害。渗透性利尿剂甘露醇致渗透性肾病的报道较多见, 占利尿剂所致肾损害的 40.97%<sup>[47]</sup>。甘露醇由于可自由通过肾小球滤过膜, 能被近端肾小管重吸收, 但不能被分解, 从而不断堆积, 形成渗透梯度, 引起细胞内水分积聚, 导致肾小管上皮细胞肿胀。当存在肾脏基础病变、血容量减少时, 更容易导致肾小管损害。

#### 7 其他

此外, 还有多种药物可引起肾损伤, 如磺胺类药物常引起形成磺胺结晶阻塞输尿管引发梗阻性肾病<sup>[48]</sup>。利福平也可作为半抗原与蛋白质结合, 或附于细胞膜上刺激机体产生抗体, 继之抗原抗体复合物在补体参与下导致细胞损伤, 引起间质性肾炎或急性肾小管坏死<sup>[49]</sup>。降脂药他汀类可引起横纹肌溶解, 继而导致肾小管坏死<sup>[50]</sup>。灌肠药甘油也可在痔疮、

脱肛、直肠溃疡等病变时直接侵入血液引起溶血, 继而导致肾小管损伤<sup>[51]</sup>。泻药的随意使用也会引起离子间隙正常型代谢性酸中毒和低钾血症。

综上所述, 药物所致肾损伤机制十分复杂, 为保障人民群众用药安全和生命健康, 采用现代分子生物学最新技术, 在分子、细胞和整体水平上进行系统的毒性机制研究, 有着重要的科学价值和社会意义。

## References

- [1] Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2: 80–91.
- [2] Nagai J, Takano M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2004, 19: 159–170.
- [3] Schmitz C, Hilpert J, Jacobsen C, et al. Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 618–622.
- [4] Servais H, Van Der Smissen P, Thirion G, et al. Gentamicin-induced apoptosis in LLC-PK1 cells: involvement of lysosomes and mitochondria [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 206: 321–333.
- [5] Servais H, Jossin Y, Van Bambeke F, et al. Gentamicin causes apoptosis at low concentrations in renal LLC-PK1 cells subjected to electroporation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1213–1221.
- [6] Colares VS, Oliveira RB, Abdulkader RC. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with normal serum creatinine [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 3608.
- [7] Dieterich C, Puey A, Lin S, et al. Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 107: 258–269.
- [8] Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention [J]. *Pediatr Nephrol*, 1997, 11: 768–772.
- [9] Lim SC, Im YB, Bae CS, et al. Protective effect of morin on the imipenem-induced nephrotoxicity in rabbits [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31: 1060–1065.
- [10] Rokushima M, Fujisawa K, Furukawa N, et al. Transcriptomic analysis of nephrotoxicity induced by cephaloridine, a representative cephalosporin antibiotic [J]. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21: 1186–1196.
- [11] Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23: 2159–2173.
- [12] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45: 804–817.
- [13] Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, et al. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2) [J]. *Pharm Res*, 2007, 24: 811–815.
- [14] Wong KM, Chan YH, Chan SK, et al. Cytomegalovirus-induced tubulointerstitial nephritis in a renal allograft treated by foscarnet therapy [J]. *Am J Nephrol*, 2000, 20: 222–224.
- [15] Zanetta G, Maurice-Esteva L, Mousson C, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 1999, 67: 1376–1378.
- [16] Servais H, Ortiz A, Devuyt O, et al. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation [J]. *Apoptosis*, 2008, 13: 11–32.
- [17] Galletti P, Di Gennaro CI, Migliardi V, et al. Diverse effects of natural antioxidants on cyclosporin cytotoxicity in rat renal tubular cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1551–1558.
- [18] Xue L, Rui JZ, Zhang Y, et al. Population pharmacokinetic study of tacrolimus in patients with hematopoietic stem cell transplant [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2009, 44: 1145–1151.
- [19] Khanna AK, Pieper GM. NADPH oxidase subunits (NOX-1, p22phox, Rac-1) and tacrolimus-induced nephrotoxicity in a rat renal transplant model [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 376–385.
- [20] Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, et al. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events [J]. *Contrib Nephrol*, 2005, 148: 107–121.
- [21] Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12: 440–450.
- [22] Filipski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, et al. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86: 396–402.
- [23] Jiang M, Yi X, Hsu S, et al. Role of p53 in cisplatin-induced tubular cell apoptosis: dependence on p53 transcriptional activity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287: F1140–1147.
- [24] Price PM, Yu F, Kaldis P, et al. Dependence of cisplatin-induced cell death *in vitro* and *in vivo* on cyclin-dependent kinase 2 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2434–2442.
- [25] Liu L, Yang C, Herzog C, et al. Proteasome inhibitors prevent cisplatin-induced mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and markedly ameliorate cisplatin nephrotoxicity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79: 137–146.
- [26] Ali BH, Al Moundhri MS. Agents ameliorating or augmenting

- the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44: 1173–1183.
- [27] Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 5350–5355.
- [28] Patzer L, Hernando N, Ziegler U, et al. Ifosfamide metabolites CAA, 4-OH-Ifo and Ifo-mustard reduce apical phosphate transport by changing NaPi-IIa in OK cells [J]. *Kidney Int*, 2006, 70: 1725–1734.
- [29] Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 7824–7831.
- [30] Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity [J]. *Oncologist*, 2006, 11: 694–703.
- [31] Yilmaz S, Atessahin A, Sahna E, et al. Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity [J]. *Toxicology*, 2006, 218: 164–171.
- [32] Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity [J]. *Kidney Int*, 2008, 74: 1385–1393.
- [33] Smetana S, Michlin A, Rosenman E, et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis — a case report [J]. *Clin Nephrol*, 2004, 61: 63–67.
- [34] Rogers MJ, Ji X, Russell RG, et al. Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum* [J]. *Biochem J*, 1994, 303 (Pt 1): 303–311.
- [35] Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, et al. Stimulation of gamma delta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2000, 96: 384–392.
- [36] Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8: 669–681.
- [37] da Silva Melo DA, Saciura VC, Poloni JA, et al. Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as a marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 373: 88–91.
- [38] Lorz C, Justo P, Sanz A, et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 380–389.
- [39] Hickey EJ, Raje RR, Reid VE, et al. Diclofenac induced *in vivo* nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31: 139–152.
- [40] Lincoln T. Toxicology: danger in the diet [J]. *Nature*, 2007, 448: 148.
- [41] Xiao Y, Ge M, Xue X, et al. Hepatic cytochrome P450s metabolize aristolochic acid and reduce its kidney toxicity [J]. *Kidney Int*, 2008, 73: 1231–1239.
- [42] Qi X, Cai Y, Gong L, et al. Role of mitochondrial permeability transition in human renal tubular epithelial cell death induced by aristolochic acid [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 222: 105–110.
- [43] Hsin YH, Cheng CH, Tzen JT, et al. Effect of aristolochic acid on intracellular calcium concentration and its links with apoptosis in renal tubular cells [J]. *Apoptosis*, 2006, 11: 2167–2177.
- [44] Zhou L, Fu P, Huang XR, et al. Activation of p53 promotes renal injury in acute aristolochic acid nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 31–41.
- [45] Shu B, Duan WG, Yao JC, et al. Caspase 3 is involved in the apoptosis induced by triptolide in HK-2 cells [J]. *Toxicology In Vitro*, 2009, 23: 598–602.
- [46] Wang ZP, Jin HF, Li C, et al. Heat shock protein 72 protects kidney proximal tubule cells from injury induced by triptolide by means of activation of the MEK/ERK pathway [J]. *Int J Toxicol*, 2009, 28: 177–189.
- [47] Perez-Perez AJ, Pazos B, Sobrado J, et al. Acute renal failure following massive mannitol infusion [J]. *Am J Nephrol*, 2002, 22: 573–575.
- [48] Guitard J, Kamar N, Mouzin M, et al. Sulfadiazine-related obstructive urinary tract lithiasis: an unusual cause of acute renal failure after kidney transplantation [J]. *Clin Nephrol*, 2005, 63: 405–407.
- [49] Rekha VV, Santha T, Jawahar MS. Rifampicin-induced renal toxicity during retreatment of patients with pulmonary tuberculosis [J]. *J Assoc Physicians India*, 2005, 53: 811–813.
- [50] Boucher BJ. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. But what about the amiodarone? [J]. *Diabet Med*, 2009, 26: 192–193.
- [51] Homsí E, Janino P, Amano M, et al. Endogenous hepatocyte growth factor attenuates inflammatory response in glycerol-induced acute kidney injury [J]. *Am J Nephrol*, 2009, 29: 283–291.