

环境与肾损伤专题

药物性肾损害发病机制的研究进展

毛华雄

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

[摘要] 儿童药物性肾损害的发病机制是由儿童肾组织解剖学、生理学特征和药物结构与功能特征所决定的。肾脏微血管网络和肾小管-肾间质的分布面积占绝对优势,因此间质性肾损害非常多见。药物性肾损害发病机制包括细胞毒性(坏死或凋亡)、缺血性损伤和免疫性损伤,但由于各种药物之间化学结构和药理学差异,具体的单个药物所致肾损害的发生机制也有所不同,该文回顾了儿种常见抗生素(头孢类、氨基甙类、万古霉素、碳青霉索类、两性霉素B)、非甾体类抗炎药物和环孢素A相关性肾损害发病机制的主要特征,以期提高儿科医师对药物性肾损害的意识。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 330-334]

[关键词] 肾损害; 药物; 儿童

Research progress in mechanisms of drug-induced nephrotoxicity

MAO Hua-Xiong. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China
(Email: huaxiongml26.com)

Abstract: Drug-induced nephrotoxicity in children is dependent upon the histological, anatomical and physiological features of their kidneys and the structural and functional characteristics of drugs. The kidney is mainly composed of microvascular network and tubulointerstitial tissue, so drug-induced nephrotoxicity is usually manifested by interstitial nephropathy. The mechanisms of drug-induced nephrotoxicity include cytotoxicity (necrosis or apoptosis), ischemic injury, and immunological injury. Individual drugs cause renal damage by various mechanisms due to differences in chemical structure and pharmacology. This article reviews the main features of nephrotoxicity induced by common antibiotics (cephalosporins, aminoglycosides, vancomycin, carbapenems and amphotericin B), non-steroidal anti-inflammatory drugs, and cyclosporine A.
[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 330-334]

Key words: Nephrotoxicity; Drug; Child

药物性肾损害是指暴露于具有毒性或潜在毒性药物以后,导致双肾或之一损害,出现尿检异常(表现为血尿、蛋白尿和管型尿)、肾脏病理结构异常(肾小管上皮细胞变性、水肿、坏死等)和肾功能异常(血肌酐升高或肾小球滤过率降低)的疾病。目前研究大多依据血肌酐升高的倍数,将药物性肾损害分为3个级别和2种结果^[1]:3个级别即肾损伤高危(Risk, R)、肾损伤(Injury, I)和肾衰竭(Failure, F);2种结果即肾功能丧失(Loss, L)和终末期肾脏病(ESRD, E)。取前述5个英文首字母即为RIFLE分类系统,是目前评估药物性肾损伤最常使用的指标。儿童药物性肾损害的

发生机制是由儿童肾脏组织学结构与药物作用特征所决定的,前者决定发生药物性肾损害的共性,后者决定其个性^[2-3]。

1 儿童药物性肾损伤的肾脏解剖及生理特点

1.1 复杂的血管供应系统

就脏器的容积和细胞数量而言,肾脏血管系统的比例占首要地位,其非常丰富的血液供应,使药物容易向肾脏集中^[2-4]。

[收稿日期] 2014-02-13

[作者简介] 毛华雄,男,博士,副主任医师。

1.2 肾小管的结构与功能特点

首先近曲小管具有复杂精细的跨上皮转运通道,能够将血液或原尿中的药物分子吸收,进入上皮细胞内富集,进而发生一系列细胞内生物化学和病理生理学效应;其次,远曲小管和集合管具有浓缩功能,使得那些不被近曲小管上皮细胞吸收的或由分泌进入小管内的药物分子浓缩,从而在小管腔内产生一系列效应。

尽管药物分子也可以经肾小球滤过排泄,但经肾小管重吸收和排泄更为重要。最早发现,上皮细胞通过其细胞膜所含有的转运通道进行药物分子的吸收与分泌,包括有机阴离子和有机阳离子转运通道,是药物性肾损害的最基本机制,其中有有机阴离子转运通道参与了多种内外源性物质和药物的转运。后来发现P-糖蛋白也介导肾小管分泌,作为第三种分泌机制参与药物排泄。抗生素既可通过肾小管重吸收机制、也可经分泌机制导致肾损害,前者见于氨基甙类、两性霉素B;后者则见于头孢类和万古霉素类^[5]。

在肾小管上皮细胞复杂精细的转运通道中,有机阴离子转运系统(organic anion transporter, OAT)是药物分子进入近曲小管上皮细胞内的主要机制^[3];由于对氨基马尿酸(p-aminohippurate, PAH)进入血液以后,完全以原型分子经肾小管上皮OAT分泌排泄,因而PAH是研究OAT的理想对照物;除了肾脏近曲小管上皮细胞分布的OAT外,大脑的血脑屏障也有该类转运通道分布,前者称为OAT1,后者称为OAT2。目前已知,大鼠肾脏近曲小管上皮细胞所分布的OAT1由551个氨基酸残基所构成,共12个跨膜结构。OAT1的主要生理机制是介导有机阴离子从血浆到尿液的“爬坡转运”(uphill transport)。

1.3 肾脏OAT1所介导的内源性与外源性物质

肾脏OAT1所介导的内源性物质包括前列腺素(PG)、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、尿酸(UA)、二羧酸根有机阴离子(Dicarboxylate),如丙二酸盐等^[3]。外源性物质包括多种内、外源性毒素及药物[β-内酰胺类抗生素(如头孢拉定)、氨基甙类药物、第二代碳青霉烯类药物(如帕尼培南/倍他米隆)、非甾体类抗炎药物(NSAIDs)、利尿剂和抗病毒药物(如昔多呋韦、阿德福韦)]等^[3]。

2 药物性肾损害发生机制

2.1 细胞毒性

借助于跨上皮转运系统的作用(尤其是OAT1),药物分子累积于近曲小管上皮细胞内,达到较高浓度时,导致细胞坏死或凋亡,即直接损伤溶酶体导致细胞坏死;或作用于线粒体、阻滞ATP的生成,导致细胞坏死或凋亡;或通过增加上皮细胞内超氧化自由基的产生、降低抗氧化自由基的机制,从而导致细胞坏死或凋亡^[3]。

2.2 免疫性损伤

药物分子作为抗原或半抗原导致免疫反应,引起肾血管、肾小管的炎症反应,如青霉素所致的间质性肾炎^[3];该类免疫性损伤与个体对药物的超敏反应有关,因而存在显著的个体差异。

2.3 缺血性损伤

药物通过减少肾组织血流灌注,引起肾缺血、损伤,如NSAIDs和环孢素A(CSA)通过影响、改变肾小球入球、出球动脉阻力,降低肾血流量,导致肾缺血性损伤^[3]。

在这三种机制中,由于肾脏含有的微血管网络和肾小管-肾间质的分布面积占有绝对优势,所以药物借助于血管损伤(缺血)和肾小管细胞毒性,导致间质性肾损害非常多见。但由于各种药物之间化学结构和药理学差异,具体的单个药物所致肾损害的发生机制也有所不同,表现为上述三种机制中的一些侧重、甚至变异。

3 常见药物所致肾损伤

3.1 头孢类抗生素

头孢类抗生素肾损害主要发生于第一代头孢类药物,如头孢拉定、头孢来星等,而随第2~4代药物分子结构的改型,肾毒性也逐渐递减。如头孢他啶(第三代)只有当大剂量使用时才会导致肾功能轻度下降,而且常常可逆。但已有肾功能损害、脱水、低血压或与呋塞米、氨基糖苷类合用时,头孢类的肾毒性增加。

头孢类肾损害主要的发病机制是细胞毒性^[5-6],即药物分子借助于OAT1的转运,从血液进入肾小管上皮细胞内,并在其中富集,促使靶蛋白乙酰化,导致线粒体阴离子载体失活、ATP

产生障碍,出现细胞凋亡或坏死;此外该类药物分子还可使脂质过氧化^[6],产生超氧化自由基导致肾小管损伤。其中的代表性药物是第一代头孢类抗生素—头孢拉定和头孢来星。头孢拉定含吡啶侧链和短链脂肪酸侧链,能够导致明显的氧化损伤;而头孢来星在肾小管细胞内滞留量小于头孢拉定,但具有足量的肾小管细胞吸收和强力的细胞呼吸毒性。头孢类抗生素肾损害表现为血尿,偶而为蛋白尿、肾功能不全。

3.2 氨基甙类抗生素

氨基甙类抗生素包括新霉素、卡那霉素、庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、链霉素。其肾毒性也依次递减,通常于用药后5~7 d发生,7~10 d最明显。肾毒性总发生率约10%,其中庆大霉素30%(10%较重),阿米卡星0%~15%。氨基甙类抗生素肾损害的易患因素包括药物剂量较大、疗程过长(<10 d者肾毒性较小);合用其它肾毒性药物(头孢菌素、攀类利尿剂);病人脱水状态未纠正;年龄较大(>60岁)^[5-7]。其中经典的肾毒性药物是庆大霉素(gentamycin, GM),其肾毒性作用机制研究也较为深入。GM所致肾损伤的发生机制也主要是细胞毒性^[7]。GM竞争性结合于近曲小管上皮细胞转运体(megalyn),进入肾小管上皮细胞内,再被转入溶酶体、高尔基体和内质网内累积,其中在溶酶体导致磷脂化和细胞损伤;而当GM在这些细胞器内累积超过一定阈值时,也会导致药物溢出、进入肌浆网、线粒体,激活细胞凋亡机制、降低ATP和增加氧自由基的产生。GM肾损伤存在剂量-效应关系,表现为肾小管上皮细胞急性或亚急性坏死,伴明显炎症反应(主要在近曲小管)和水钠转运的异常;肾小管上皮细胞坏死导致肾小管堵塞和功能异常、球-管反馈激活;也可引起肾血管痉挛和系膜收缩。

3.3 万古霉素

万古霉素是治疗重症革兰阳性菌感染的开创性药物,其抗菌机制在于能够在细菌细胞壁内形成五肽的稳定复合物、抑制细胞壁粘肽合成而杀菌,但起效慢,并受生物膜生成、大量细菌种植和厌氧生长环境的负面影响。万古霉素的肾毒性在治疗后4~8 d即可出现,普通剂量的万古霉素肾毒性发生率0%~5%(1980年代)、近年来甚至达10%~20%,这种差异与临床的日益重视和观察

指标的灵敏度有关;而当大剂量(每天药物总量 ≥ 4 g或 >30 mg/kg或能够使血药谷浓度达到10~20 $\mu\text{g/mL}$)使用时则高达30%~40%。加剧万古霉素肾毒性的因素包括:促使万古霉素血药浓度谷值升高(尤其 >20 mg/L)或总量 >4 g/d;联合使用肾毒性药物;疗程较长(尤其 >7 d);ICU患者(尤其长期滞留者)^[5-6,8-10]。

万古霉素肾损害的发生机制尚不十分清楚。目前已知,万古霉素主要经肾脏排泄(95%),其中绝大部分经肾小球滤过,只有少部分通过肾小管主动分泌,借助于肾小管上皮细胞基底膜侧转运通道将药物从血液转入胞内、再分泌进入肾小管内,是一种能量依赖转运方式,该载体是否系OAT1尚不清楚。动物实验发现,正是万古霉素在肾小管上皮细胞的累积导致肾小管坏死。其机制是万古霉素在细胞内具有突出的嗜溶酶体活性,损伤溶酶体导致细胞坏死。万古霉素也可通过上调超氧化自由基的生成、损伤线粒体和激活补体途径、诱发炎症反应,导致肾小管和肾间质的损伤,甚至伴有肉芽肿的生成。此外约5%~8.5%经肾外途径排泄,可能通过肝脏结合生成万古霉素结晶降解产物。

3.4 碳青霉素质类药物

碳青霉素质类药物包括多尼培南、厄他培南、美洛培南、亚胺培南/西司他丁钠、帕尼培南/倍他米隆。帕尼培南/倍他米隆的肾毒性作用机制为:帕尼培南经OAT1进入肾小管上皮细胞内,抑制细胞内线粒体有机阴离子转运体,导致能量合成障碍(ATP减少)和细胞损伤;但倍他米隆能够抑制这种吸收^[11]。而亚胺培南/西司他丁钠的肾毒性作用机制为:亚胺培南进入肾小管上皮细胞内,能够被脱氢肽酶(dehydropeptidase, DHP)降解,其降解产物产生肾毒性;西司他丁钠能够抑制DHP的活性^[12]。所以临床用药过程中,亚胺培南/西司他丁钠或帕尼培南/倍他米隆的联合使用,并非是为了加强抗菌效应,而是为了降低肾损害。

3.5 两性霉素B的肾损害

两性霉素B是广谱的抗真菌药物,是重症真菌病的标准治疗药物,有普通制剂和脂质体制剂。两性霉素B所致肾损害常见而严重,可在治疗早期出现,多数可逆;其肾损害表现为氮质血症、肾小管性酸中毒、肾脏浓缩功能损害和电解

质异常（低钾 / 低钠血症、低钙血症、低镁血症）。这些表现几乎在所有用药者中不同程度存在。停药以后肾损害逐渐恢复正常，但偶尔会出现持续性肾损害，尤其是当累积剂量超过 5 g 时。盐分的丢失会加重肾损害的发生，维持或增加盐负荷会减轻肾损害程度^[13-16]。其发病机制一是细胞毒性，即该药通过影响宿主细胞的细胞膜上类固醇，致细胞膜穿孔和通透性增加，导致肾小管上皮细胞坏死或凋亡；体外细胞培养和动物实验还发现，该药还可促使肾小管上皮细胞凋亡，加用重组人胰岛素样生长因子 -1 有明显的拮抗作用。二是该药能够明显减少肾血流和肾小球滤过率，甚至用药 45 min 以后即可发生，即使停药，依然会维持 6 个月之久；其机制可能与肾小管上皮细胞损伤、球管失衡和介质释放（血栓素 A2）有关。三是该药能够刺激炎性细胞因子 IL-6、IL-8 和 IL-10 的释放，导致肾实质炎性反应。

3.6 NSAIDs 的肾损害

NSAIDs 是最常用的解热镇痛剂，通过抑制前列腺素合成酶，导致前列腺素合成减少所致。而其肾毒性也与该机制有关，包括急性肾小管坏死、急性肾小管 - 间质性肾炎、肾小球肾炎、肾乳头坏死、慢性肾衰竭、水钠潴留、高血压、高血钾等，其中导致急性肾衰竭者达 7%，占药物性急性肾衰竭的 35%。这是因为前列腺素（PGs，包括 PGI₂、PGE₂ 和 PGD₂）能够扩张肾小血管、降低血管阻力、增加肾组织血流量，促使血流量从皮质向近髓肾单位再分布；该机制尤其在脱水等容量收缩时，几乎是拮抗缩血管效应、保证肾血流供应的唯一机制。此外，PGE₂ 和 PGF_{2μ} 还能够抑制 Heles 攀升支粗段钠、氯吸收而导致利钠、利尿；PGE₁ 还可拮抗 ADH。如果在脱水伴发热等基础上使用 NSAIDs 阻断 PGs，则脱水伴发热所致容量收缩而继发缩血管物质的大量释放，因缺乏 PGs，导致“无拮抗性（unopposed）”血管收缩和肾缺血，产生肾损害^[17]。此外，患肾脏基础病或联合使用其他肾毒性药物时，NSAIDs 肾损害发生率也增加。

3.7 CSA 所致急性肾损伤

CSA 所致急性肾损伤主要表现为血清尿酸升高、血钾异常和高血压等急性肾小管损伤表现，甚至导致肾小球率过滤下降，3 个月以内停药可恢复，与 NSAIDs 联用增加肾毒性。CSA 能够导致肾

小球小血管痉挛和肾间质缺血、肾小管上皮细胞损伤和肾小球缺血、萎缩，联合使用 NSAIDs 则因 PGs 扩血管效应被阻断，而加重其肾毒性^[18-20]。其机制在于 CSA 可诱导肾脏细胞的凋亡机制导致肾损伤，包括上调 Fas 及其配体的表达，下调 Bcl-2/Bcl-XL，增加 caspase-1 和 caspase-3 的表达，诱导氧化应激机制，抑制抗氧化机制等；血管紧张素 II 受体（1 型）阻断剂（Losartan）可明显阻断该效应。CSA 也可降低肾组织内一氧化氮的生成，抑制肾小管钠离子转运体的功能导致排钠增加，甚至可诱导炎性介质的产生。持续用药超过 3 个月会导致慢性肾损伤，其机制为 CSA 导致肾血管持续痉挛、肾缺血、超氧化自由基损伤、TGF-β 表达增加和炎症反应，从而继发 RAAS 激活致 Ang- II、醛固酮的释放，最终导致肾血管和肾间质 - 肾小管器质性病变，表现为肾血管壁增厚、玻璃样变和肾间质 - 肾小管纤维化。

[参 考 文 献]

- [1] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.
- [2] Basu RK, Wheeler DS. Approaches to the management of acute kidney injury in children[J]. Recent Pat Biomark, 2011, 1(1): 49-59.
- [3] Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed-Drug-induced renal injury(3): Drug transporters and toxic nephropathy in childhood[J]. J Toxicol Sci, 2009, 34 Suppl 2: SP259- SP265.
- [4] Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al. Heptinstall's Pathology of the Kidney[M]. sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 20.
- [5] Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review[J]. J Chemother, 2001, 13: 461-742.
- [6] Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(192): 192ra85.
- [7] Dagil R, O'Shea C, Nykjær A, et al. Gentamicin binds to the megalin receptor as a competitive inhibitor using the common ligand binding motif of complement type repeats: insight from the nmr structure of the 10th complement type repeat domain alone and in complex with gentamicin[J]. J Biol Chem, 2013, 288(6): 4424-4435.
- [8] Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? [J]. Am J Med, 2010, 123(2): 182.e1-e7.
- [9] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(9): 1243-1255.

- [10] Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts[J]. Neth J Med, 2011, 69(9): 379-383.
- [11] Goa KL, Noble S. Panipenem/betamipron[J]. Drugs, 2003, 63(9): 913-925.
- [12] Tejedor A, Torres AM, Castilla M, et al. Cilastatin protection against cyclosporin A-induced nephrotoxicity: clinical evidence[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(3): 505-513.
- [13] Bagnis CI, Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2002, 13(4): 481-491.
- [14] Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity[J]. Rev Iberoam Micol, 2009, 26(4): 223-227.
- [15] Chai LY, Netea MG, Tai BC, et al. An elevated pro-inflammatory cytokine response is linked to development of amphotericin B-induced nephrotoxicity[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(7): 1655-1659.
- [16] Varlam DE, Siddiq MM, Parton LA, et al. Apoptosis contributes to amphotericin B-induced nephrotoxicity[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(3): 679-685.
- [17] Musu M, Finco G, Antonucci R, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15(12): 1461-1472.
- [18] Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy[J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(2): 81-92.
- [19] Xiao Z, Shan J, Li C, et al. Mechanisms of cyclosporine-induced renal cell apoptosis: a systematic review[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(1): 30-40.
- [20] Damiano S, Scanni R, Ciarcia R, et al. Regulation of sodium transporters in the kidney during cyclosporine treatment[J]. J Nephrol, 2010, 23 Suppl 16: S191-S198.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2014 西部、东北地区儿科医师和护士培训项目及 2015 儿科高级研修班招生简章

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(以下简称“儿中心”)是上海市人民政府与美国世界健康基金会(Project HOPE)的合作建设项目,是一所集医疗、科研和教学于一体的三级甲等儿科综合性医院。2013年,儿中心成为国内首家通过JCI(国际医院认证)复评审的儿童专科医院。为了支持和配合国家西部战略的实施和推进,为全国各地尤其是贫困和欠发达地区培训儿科方面的骨干型人才,儿中心院领导结合医院的具体实际和建院理念-“TRAIN THE TRAINER”,在美国世界健康基金会的通力协作下,筹建了“上海儿童医学中心-西部、东北地区儿科医师和护士培训项目”和儿科高级研修班。培训地区:西部班为西部、东北部地区;高研班不限地区。

培训对象要求:

医生:本科毕业;具有医师资格证书及注册证书;二级医院需工作5年以上;三级医院需工作4年以上。

护士:中专以上学历;具有护士执业证书;二级医院需工作5年以上;三级医院需工作3年以上。

招生专业:急救与PICU、新生儿与NICU、普内科、儿童血液肿瘤、小儿外科、儿童保健、小儿营养、儿童影像(2014年西部班新增儿童影像招生专业)。

培训时间:

西部班:2014年7月~2015年6月(1年)(因西部班各专业的招生名额有限,若面试成绩达优良者,可调剂到明年的高研班);高研班:2015年3月~2016年2月(1年)。

西部奖学金:录取的学员均能获得奖学金,医生10000元/年,护士8000元/年,同时免收进修费、住宿费。

报名办法:请报名者将个人简历、申请表、进修班次(西部班和高研班限选一个)、进修科目(只限选一个专业)、一位正高级职称医师推荐信、盖有单位公章的介绍信于2014年4月30日前寄联系人。2014年6月面试。

联系地址:上海东方路1678号(200127)上海儿童医学中心教学部;电话:021-38626161×83190/83181;传真:021-38626085;申请表请从医院网站下载:www.scmc.com.cn;联系人:张老师/王老师

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

美国 HOPE 基金会

2014年2月