药物引起肾功能损伤的研究进展*

陈浩 宓穗卿 赵威[△]

(广州中医药大学临床药理研究所 广东 广州 510405)

摘要:肾脏是人体血流量丰富,耗氧量最大的主要脏器之一。药物主要是帮助机体对抗疾病,同时药物也可以引起组织器官的损伤。由于大部分药物及其代谢产物经由肾脏排出体外,大大增加了药物对肾功能损伤的机率。因此,研究药物对肾脏的毒性作用并弄清药物所导致的肾损伤的作用机制,就显得尤为重要。这对于开发新药和临床合理用药均有着重要的意义。本文就目前引起肾损伤药物和引起损伤的相关机制进行综述。

关键词:药物;肾损伤;机制;毒性

中图分类号:R969,R691.6 文献标志码:A 文章编号:1673-6273(2012)07-1380-04

Progress of the Study of Drug-Induced Renal Function Impairment*

CHEN Hao, MI Sui-qing, ZHAO Wei[△]

(Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: Kidney is the one of the main organs which has rich blood and big oxygen consumption in body. Drugs are mainly used to help body against diseases, but it also can produce damages to organs. Most of the drugs and their metabolites excrete through kidney; therefore, renal drug concentration dramatically increased and it probably brings about damages to kidney. To investigate the mechanism of drug induced kidney injuries is particularly important to protect kidney far from damages and to reduce risks of drug development and renal drug usage in clinics. This article aims at summarizing researches on mechanisms of drugs induced acute kidney injuries.

Key words: Drugs; Kidney injury; Mechanism; Toxicity

Chinese Library Classification(CLC): R969, R691.6 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)07-1380-04

近年来临床上关于药物引起的急性肾损伤的发病率和病死率逐年显著增加,且病死率与肾损伤的严重程度密切相关。引起药物性肾损伤的主要原因有药物本身的肾毒性以及各类药物在临床的不合理使用,因此,药物性肾损伤也正日益受到研究人员的密切关注。本文通过总结国内外近十年的研究和临床报道,对临床常用的、易引起肾损伤的药物及其可能的作用机制方面进行综述。

1 临床上常见的引起肾损伤药物

目前临床上使用的药物中有很大一部分具有肾毒性,从引起肾损伤的药物的种类来看,可引起药物性肾害的药物包括抗菌类药物如(氨基糖苷类、青霉素类、头孢菌素类、多肽类、磺胺类等)、抗结核药如利福平、抗病毒药、抗真菌药、非甾体类抗炎镇痛药、血管紧张素转换酶抑制剂、造影剂、抗癌药物如顺铂和卡铂,含马兜铃酸类中草药,雷公藤,青木香,益母草等。

1.1 抗菌、抗病毒药物

1.1.1 氨基糖苷类 该类药物在体内98%-99%经肾小球滤过,并以原形从尿中排出,可被肾小管上皮细胞摄取,在溶酶体内蓄积,影响胞浆膜、溶酶体膜、线粒体膜及钾、钙、镁的转运。现在临床上应用的氨基糖苷类品种除链霉素用于治疗结核外,

主要是庆大霉素和卡那霉素的半合成衍生物。庆大霉素在肾组织中的半衰期为109h,在肾组织内的聚集后,其排泄需要数月^[1]。某医院1991-2007年间共收治庆大霉素引起的急性肾衰病人22例,18例显示急性双肾损伤征象,双肾体积增大,肾皮质增厚,皮髓质分界模糊不清,集合系统光点分布集中或稀疏。

1.1.2 β-内酰胺类抗生素 青霉素类和头孢菌素类是临床上最常用的抗生素。该类药物引起的肾损伤多为过敏性间质性肾炎,严重者出现急性肾小管坏死。青霉素对于肾功能不全的病人用药,容易引起青霉素中毒性肾损伤。头孢菌素发生过敏性间质性肾炎较青霉素低,但部分头孢菌素对肾小管有直接毒性,与用药剂量大小及用药时间有关。根据抗菌谱的大小、稳定性及对革兰氏阴性菌的作用,将头孢类抗生素分为:第一、二、三及四代,其中第一代头孢肾毒性较第二、三代大,第四代头孢菌素肾毒性最低。如静脉滴注及肌肉注射青霉素类可致急性肾衰竭、急性间质性肾炎,口服或静脉滴注青霉素类可致血尿、尿蛋白异常、尿崩症、尿潴留、肾绞痛等^[2,3]。

1.1.3 磺胺类药物 该类药物致肾损伤主要源于药物在酸性条件下(pH<5.5)^[4],在肾小管内结晶析出,引起血尿和梗阻性肾病,此外也有磺胺药致间质性肾炎的报道。临床上出现血尿,肾绞痛、甚或少尿或无尿,严重时可发生急性肾功能衰竭,其尿

*基金项目:广东省"211工程"三期重点学科建设项目[粤发改社(2009)972号]

作者简介:陈浩(1988-)男,硕士,中药有效性与安全性评价和药物代谢动力学,电话:15920554875, E-mail: chenhao211@126.com

△通讯作者:赵威, E-mail: athena_zw@126.com

(收稿日期:2011-08-07 接受日期:2011-08-31)

中可检出磺胺结晶,此类型常见于溶解度较低的磺胺噻唑、磺胺嘧啶等药物。

1.1.4 抗真菌类药物 抗菌类药物多数具有潜在的肾毒性,其中以两性霉素 B 的肾毒性较大,该药为广谱抗真菌,肾毒性是其最主要的不良反应,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。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^[5]。

1.1.5 抗病毒类药物 在众多抗病毒药物中,以阿昔洛韦引起的肾损伤的报道最多。Selby 等^[6]首先报道阿昔洛韦可以引起血尿素氮和血肌酐升高。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 (ARF),这可能由于阿昔洛韦在肾小管内沉积而发生毒性免疫反应或超敏反应等引起肾内梗阻所致^[7]。

1.1.6 抗结核类药物 抗结核药物多数可以引起肾损伤,以利福平、异烟肼为常用药。利福平为临床上一线治疗结核药物,但常常会引起急性肾功能衰竭。北京大学第一医院在近十年收治的抗感染药物所致的急性肾损伤患者 35 例,其中由抗结核类药物(如利福平)导致的就有 8 例之多^[8]。

1.2 抗肿瘤药物

抗肿瘤药物顺铂为二价铂类(顺氯氨铂),是一种广谱抗肿瘤药物。但是由于它的一些副作用,包括肾毒性作用使其临床应用受到限制。顺铂可损伤肾脏的结构和功能,减少肾脏灌注及降低肾脏的浓缩能力,在形态上顺铂引起近端肾小管末端坏死及远端肾单位的细胞凋亡,以及可引起肾间质纤维化。Jiang 等报道顺铂刺激下肾小管上皮细胞非 p53 依赖的凋亡主要通过 Bax、Bak 相关的内源性途径发生^[9]。

1.3 非甾体类抗炎药物

非甾体类抗炎药是指化学结构不同于甾体类激素而有类似甾体激素抗炎镇痛作用的药物。几乎所有的该类物质都能引起肾损伤,发生率约在 3%-5%,临床常用的为阿司匹林、吲哚美辛等。在临床上可以引起多种类型的肾脏损伤,包括急性间质性肾炎、急性肾小管坏死、慢性肾小管间质病、肾小管酸中毒、肾小球病等。该类物质^[10]肾损伤多见于 30-65 岁的女性,许多病人有长期服用止痛药或止痛药成瘾病史,当累积剂量大于 2 kg 时,肾乳头坏死最常见,约占 90%。

1.4 抗排斥药物(免疫抑制剂)

部分免疫抑制剂大量或长期使用有肾毒性作用,如环孢素。环孢素 A 是目前器官移植和治疗其他免疫性疾病所广泛使用的免疫抑制剂,肾毒性是其临床应用时的主要不良反应。10%-40%使用该药的患者出现肾毒性^[11]。环孢素的慢性肾毒性临床表现为进行性的肾功能减退和不可逆的间质条状纤维化、肾小管萎缩,最终可导致移植肾功能丧失^[12]。

1.5 造影剂

造影剂是一种可引起肾损伤的物质,尤其是在肾功能不全时应用高浓度的造影剂更容易造成肾脏损伤,临床上将这种病称为造影剂肾病。常用的静脉造影剂主要为 2、4、6-三碘苯甲酸的衍化物。文献中对造影剂的诊断标准通常为在无其它因素

参与下,静注造影剂后,血清肌酐在 24-48h 较原先升高 25%至 50%。造影剂造成的肾损伤多表现为急性或慢性肾功能衰竭,Fujisaki 等^[13]研究了慢性肾功能衰竭病人造影剂肾病发病中内皮素的作用,作者选择了功能正常以及肾功能异常的两组病人,测定静注造影剂前后血浆内皮素-1 及尿中的内皮素样免疫反应性物质(uET/Cr)水平。研究结果显示,输入造影剂后仅在有肾功能损伤组有 uET/Cr 升高,提示有肾功能不全的病人容易发生造影剂肾病。

1.6 中草药

1.6.1 含马兜铃酸中草药 近年来,含马兜铃酸(AA)的中草药引起的中毒性肾损伤的报道逐年上升。马兜铃酸为马兜铃属植物所含的主要成分,有马兜铃酸、马兜铃酸及少量的马兜铃酸。常见含有马兜铃酸的中药有木通、木防己、青木香、天仙藤、马兜铃、朱砂莲等。从 20 世纪 80 年代开始,发现马兜铃酸具有致突变和致癌的作用,90 年代以后发现含马兜铃酸的中药可引起严重的肾损伤,其病理特征为肾小管间质性肾炎,伴有或不伴有肾小球损伤,可发展至肾间质纤维化,且常为少细胞性肾间质纤维化。马兜铃酸肾病(AAN)就是由马兜铃科的马兜铃酸引起的^[14]。一组从 2001 至 2007 临床资料总结了 120 例^[15]的马兜铃酸肾病,男 33 例、女 87 例,年龄在 32-86 岁,有明确的服用含马兜铃酸中药的病史,生化检测血肌酐、尿素氮和尿酸明显升高,B 超检测双肾均明显缩小,31 例患者双肾大小不等。PozdzikA 等^[16]用小鼠的 AAN 模型研究发现马兜铃酸的肾小管毒性使抗氧化酶活性降低,近端小管上皮细胞的损伤及细胞凋亡蛋白酶-3 激活使近端小管上皮细胞凋亡,提示 AA 及其代谢产物在直接损伤细胞的同时,还抑制了细胞的增殖修复能力,而 AA 抑制细胞增殖修复的机制可能与细胞周期停滞、生长因子表达下降等有关。北京中日友好医院综合 25 例^[17]马兜铃酸肾病患者的临床病理表现,将该病分为急性马兜铃酸肾病、急进性马兜铃酸肾病、慢性马兜铃酸肾病及肾小管酸中毒并 Fanconi 综合征等 4 种类型。

1.6.2 含雷公藤生物碱和雷公藤甲素中草药 这类物质主要分布在卫矛科雷公藤属,如临床上常用的雷公藤制剂和昆明山海棠(断肠草)制剂。雷公藤引起的中毒症状一般发生于用药 2h 后,引起的不良反应多种多样。有报道服用雷公藤后到出现肾损伤的时间最短 1 天,最长 18 天,主要为肾小管-间质病表现,一些病例可有少尿、无尿、多尿、浮肿,尿检可见镜下血尿、蛋白尿,严重可发生急性肾功能衰竭。昆明山海棠所含毒性成分与雷公藤类似,实验大鼠灌服 70%乙醇浸膏片 20g/kg.d,连续 5d,即可引起肝肾功能损伤。据报道 1 例因类风湿性关节炎用昆明山海棠生药干品 100g 煎服,次日就发生急性肾功能衰竭。

1.6.3 其它药物 乔莉等^[18]人在研究青木香水提取物对大鼠的实验研究,发现高、中剂量青木香水煎剂可引起大鼠肾脏损伤,而低剂量短期应用对大鼠肾脏无明显不良影响,其主要病理表现为肾小管上皮细胞损伤,小管肿胀坏死,空泡变性,线粒体肿胀等。实验研究表明益母草醇提取物经过连续给药一段时间后,可导致大鼠明显的肾毒性损伤,使血中 MDA、总-SH、GSH 含量增加,SOD、GSH-Px 活性下降,并随剂量的增加而逐渐加

重,与空白对照组相比有明显差异^[19]。有关鸦胆子的研究显示鸦胆子在动物急毒实验中可引起肾脏充血,蛋白变性及浑浊,慢性中毒可引起肾脏轻微的充血及轻度脂肪性变,鸦胆子对肾脏的损伤主要是由于毒性成分及代谢产物在通过肾脏代谢对肾脏强烈刺激引起肾炎样病变所致。肉桂中的毒性成分为桂皮醛,是肉桂所含挥发油的主要成分。作为挥发油的通性,小量的桂皮油可引起轻微的利尿,较大或重复剂量可致肾炎。另外,还有一些中药的肾毒性报道,如厚朴、甘遂、大戟等,都是通过毒性物质对器官的刺激造成损伤。

2 药物引起肾功能损伤的潜在机制

目前药物和中草药活性成分引起中毒性肾损伤类型多样,但究其机制而言,根据文献的报道简单归纳如下:

2.1 直接导致细胞毒性损伤

2.1.1 肾细胞器直接损伤

2.1.1.1 细胞线粒体损伤 线粒体的结构和功能改变可导致细胞的凋亡或死亡,线粒体是细胞凋亡的一个重要调节者,是控制细胞生命与死亡的枢纽,许多细胞的凋亡的关键都集中在线粒体上,肾脏的细胞也不例外。谢立平等^[20]用顺铂处理 SD 大鼠 3h 后测定其诱导急性肾功能衰竭的分子机制,发现线粒体功能障碍是顺铂(DDP)的肾毒性早期事件,大鼠肾皮质线粒体电子传递与氧化磷酸化均受到抑制,线粒体损伤可能导致细胞 ATP 酶 (Na⁺-K⁺-ATP 酶) 的活性下降和细胞内 K⁺ 的丢失,而 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性的下降和正常的细胞内外 Na⁺ 梯度的丧失又将使主动运转受到抑制,最终导致损伤。

2.1.1.2 细胞内质网的损伤 一些药物可直接损伤肾细胞的内质网而导致细胞死亡,细胞内质网(ER)中具有内质网应激(ER 应激)特征。几乎所有的可溶性蛋白和膜蛋白都在 ER 内加工处理,保证细胞的正常代谢。当内质网受药物性致损后,细胞的许多代谢过程无法进行,就会导致细胞的损伤,最终导致凋亡。Qi X 等研究马兜铃酸(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 ER 应激反应,激活磷脂酶 A2(PLA2),导致肾小管上皮细胞凋亡而产生毒性^[21]。

2.1.2 肾细胞膜的损伤 肾毒性药物引起细胞膜的损伤,也是中毒性肾病的一个重要机制。细胞膜是细胞最接受毒物攻击引起损伤的位置。因为肾小管的特殊生理功能,大量的外源性和内源性需经过肾小管,原形药物和肾脏代谢的毒物,均在肾小管的内外聚集。所以肾小管上皮细胞的细胞膜遭受着各种毒性物质的攻击损伤。常见的抗肿瘤药物顺铂引起细胞损伤的一方面就是与细胞膜上的巯基结合,破坏蛋白质,使酶失活,破坏肾的结构,导致损伤。刘庆等研究 HgCl₂ 处理的狗肾近端小管上皮细胞 MDCK 细胞收缩变圆,部分破裂脱落,24h 细胞出现明显凋亡特征,可以看到凋亡小体,马兜铃酸,作用的 MDCK 细胞的 LDH 漏出率明显升高,表明马兜铃酸、对 MDCK 细胞膜有直接损伤作用^[22]。

2.1.3 细胞内钙稳态破坏 无论细胞受到的是毒毒性损伤还是缺血性损伤,细胞早期的病理生理学改变之一就是细胞内钙的积累。胞内钙稳态的改变可以造成细胞结构和功能的损伤。比

如,钙离子的超载可是钙离子依赖的 PLA2 活化,引起细胞膜的磷脂分解,使花生四烯酸及其代谢产物大量生成,引起局部血液循环障碍的炎症反应。

2.1.4 细胞内氧化应激损伤 氧化应激是机体细胞直接毒性的重要机制之一,毒物可引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成或谷胱甘肽(GSH)的耗竭而影响细胞的氧化或抗氧化机制,造成细胞的氧化性损伤,从而引起细胞膜的脂质过氧化及细胞结构和功能的改变。

Dieterich C 等^[23]研究雌性 BALB/c 小鼠连续 7 天静脉或腹腔注射万古霉素 400mg/kg 后,第 8 天处死,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过氧化氢酶等基因表达下降,ROS 产生增多,表明氧化应激途径在万古霉素肾损伤时被激活。Rokushima M 等在基因芯片分析研究中发现,多种抗氧化基因被头孢噻啉(CER)所诱导,表明氧化应激可能是 CER 肾毒性的重要机制^[24]。黄伟等^[25]在肾脏病理组织学检查发现,益母草醇提组分高、中、低剂量组均可见不同程度的肾小管损伤,且损伤程度随剂量增加而加重,与空白组相比有明显差异,血清酶学检测发现,益母草醇提组分可导致 MDA、总-SH 含量增加,SOD、GSH-Px 活性下降,GSH 含量降低,上述变化随剂量增加而逐渐加重,与空白组相比有明显差异。可以看出氧化应激是多种药物致肾损伤的重要途径。

2.2 间接损伤肾脏

2.2.1 免疫反应引起肾损伤 许多药物的原型或代谢产物作为外源性毒物具有抗原或半抗原性质,这些毒物在机体内可刺激机体的免疫系统产生抗体或者通过细胞免疫机制引起肾脏损伤,主要为急性间质性肾炎。急性间质性肾炎是以肾间质炎性细胞浸润、肾小管病变为主要表现的临床病理综合征。李淑贞等在研究顺铂在肾毒性大鼠表达研究中发现 TGF-β1 是目前发现的最强促肾间质纤维化分子,它在调节细胞外基质代谢,参与炎症反应,间质纤维化方面起着重要作用,促进肾小管上皮细胞趋化因子的表达,加剧肾间质炎症,刺激肾小管上皮细胞转分化为肌成纤维细胞,顺铂致大鼠间质水肿,大量炎性细胞浸润,胶原纤维呈条索状、网状增生^[26]。杨桂染等在顺铂致肾损伤大鼠模型胶原表达的研究结果显示,模型组大鼠肾小管基膜断裂、不均匀增厚、皱缩,肾间质散在的纤维组织增生、大量炎性细胞浸润,Col 沉积增多,表达明显增强^[27]。

2.2.2 缺血性肾损伤 药物可通过降低有效循环血容量,影响肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)系统及前列腺素代谢,损伤内皮细胞功能等途径使肾脏血液动力学改变,由于药物造成的肾前性缺血,引起肾血流量减少,肾小球滤过率降低而导致肾损伤。如青霉素过敏性休克可引起肾灌注不足,导致急性肾间质性肾炎的发生,产生尿量减少,氮质血症或者急性肾衰等。Polderman 等对用氧哌嗪青霉素治疗的肾功能正常的重症监护病人进行前瞻性研究,在用药前后测定病人的电解质,发现用氧哌嗪青霉素治疗者,血清镁、钾的水平明显降低,血钙也又降低,作者认为用氧哌嗪青霉素治疗病人,即使原来血清肌酐水平正常,也能引起电解质紊乱及肾小管功能损伤^[28]。

2.2.3 药物阻塞引起肾损伤 药物阻塞引起的损伤又为肾后性

损伤,一方面是药物的结晶在官腔沉积阻塞肾小管;另一方面是药物引起肾缺血或肾中毒导致急性肾小管坏死,脱落的细胞或碎片造成肾小管阻塞。肾小管内液压升高就会引起肾小球滤过率(GFR)下降,最终引起损伤。大剂量的阿昔洛韦和更昔洛韦可引起肾小管内阻塞从而导致急性肾脏损害和伴随肾脏萎缩的慢性肾功能衰竭,该药物在尿液中相对不溶,在肾小管尤其是远曲小管尿流速减慢,容易引起结晶沉积^[29]。该结晶与尿酸形成的结晶类似,多为针尖状,且易被巨噬细胞吞噬,常导致肾单位阻塞,引起间质充血和出血,肾血流减少,最终导致肾小球滤过率减少,发生急性肾功能衰竭^[30]。

3 总结与展望

肾损伤是一个临床综合征,发病的途径非常复杂,临床上研究主要从肾前性、肾性、肾后性三方面研究。肾前性肾损伤的主要病因为肾血液灌注不足,肾性肾损伤的主要病因为肾实质损伤,而肾后性肾损伤则是由于体内尿液流动不畅。现代研究还从细胞水平研究损伤机制,细胞器的损伤、细胞膜骨架的破坏、细胞的凋亡、细胞氧化应激损伤,肾毒性药物通过诱导细胞凋亡蛋白表达,药物引起组织氧化损伤等。

尽管临床上报道的药物相关性的急性肾损伤越来越常见,但是这并不是说,药物性肾损伤是不可避免的。随着对药物引起肾损伤的机制的不断深入,药物性肾损伤是可以减轻或避免的。新的研究有利于我们更加深入的理解药物性损伤的机制,从药物方面,可发现新的更加安全的药物,或通过化学修饰,改变药物在机体的吸收、分布或代谢,从而达到减轻或避免肾脏器官或细胞的损伤;从临床方面,运用更为先进的临床个体化给药方式,更精确了解体内药物浓度的变化以及体内药物相互作用等情况,可进一步减轻药物性肾损伤发生率。我们相信,随着科学研究和临床研究的不断深入,越来越多的新的安全的药物,用药方法以及治疗方法将会不断问世,这将对减少药物导致的肾损伤产生重要影响,为积极预防、治疗药物性肾损伤带来曙光。

参考文献(References)

- [1] 刘伟时.庆大霉素引起急性肾毒性临床分析[J].中国现代药物应用, 2010, 4(3):157-158
Liu Wei-shi. Gentamycin cause acute kidney toxicity clinical analysis [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2010, 4(3): 157-158
- [2] 曹健, 张恩娟, 卢春来. 青霉素类药物致泌尿系统不良反应分析[J]. 中国药房, 2006, 17(4): 290-292
Cao Jian, Zhang En-juan, Lu Lai-chun, et al. Analysis on Adverse Drug Reactions of Penicillin in Urinary System [J]. China Pharmacy, 2006, 17(4): 290-292
- [3] 熊锦华, 范公忍, 张成平. 大剂量青霉素致急性肾衰竭[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 134-135
Xiong Jinhua, Fan Gongren, Zhang Chengping. Acute renal failure induced by high-dose penicillinum[J]. ADRJ, 2007, 9(2): 134-135
- [4] 陈海平. 药源性肾损害(一)[C]. 药物不良反应杂, 2003, 5: 322-323
Chen Haiping. Drug-induced kidney damage (a) [C]. ADRJ, 2003, 5: 322-323
- [5] Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23: 2159-2173
- [6] SelbyPJ, JamesonB, Watson JG, et al. Perenteral acyclovir therapy for herpes virus infections in man[J]. Lancet, 1979, 2: 1267-1270
- [7] Izzedine, Launay-Vacher, Deray G. Antiviral drug induced nephrotoxicity [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45: 804-817
- [8] 曹菊, 苏涛, 李晓玫, 等. 抗感染药物导致的急性肾损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(5): 325-328
Cao Ju-1a, Su Tao, Li Xiao-mei, et al. Acute kidney injury caused by anti-infective drugs[J]. ADRJ, 2010, 12(5): 325-328
- [9] JiangM, WangCY, HuangS, et al. Cisplatin-induced apoptosis in P53 deficient renal cells via the intrinsic mitochondrial pathway [J]. Physiol Renal Physiol, 2008, 65(5): 983-993
- [10] 吴仲明. 警惕非甾体类抗炎药物引起的肾损害[J]. 中国临床医生杂志, 2007, 35(8): 65-67
Wu Zhong-ming. Alert nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause kidney damage[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2007, 35(8): 65-67
- [11] Shihab FS, AndohTF, Tanner AM, et al. Role of transforming growth factor-beta 1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy [J]. Kidney Int, 1996, 49: 1141-1151
- [12] Ahn KO. Influence of angiotensin II on expression of toll like receptor 2 and maturation of dendritic cells in chronic cyclosporine nephropathy[J]. Transplantation, 2007, 83(7): 938-947
- [13] Fujisaki R, Kubo M, Masuda K, et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function[J]. Clin Exp Nephrol, 2003, 7: 279-283
- [14] Lincoln T. Toxicology: danger in the diet [J]. Nature, 2007, 448: 148
- [15] 冯欣. 马兜铃酸肾病 120 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(17): 4249-4250
Feng Xin. The aristolochic acid nephropathy 120 case analysis [J]. China Misdiagnose, 2008, 8(17): 4249-4250
- [16] PozdzikA, Salmon IJ, Debelle FD, et al. Aristolochic acid induces proximal tubule apoptosis and epithelial to mesenchymal transformation[J]. Kidney Int, 2008, 73: 595-607
- [17] 付桂香, 赵世萍. 含有马兜铃酸的中草药及制剂[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(2): 110-112
Fu Gui-xiang, Zhao Shi-ping. Contains title aristolochic acid of Chinese herbal medicine and preparation[J]. Journal of china-japan an friendship hospital, 2003, 17(2): 110-112
- [18] 乔莉, 许健, 黄国东. 青木香水煎剂所含马兜铃酸对大鼠肾损害的实验研究[J]. 云南中医药杂志, 2010, 30(3): 47-48
Qiao Li, Xu Jian, Huang Guo-dong. The experiments of Aoki perfume decoction contains title aristolochic acid to rat renal damage [J]. Yunnan Chinese medicine journal, 2010, 30(3): 47-48
- [19] 吕丽莉, 黄伟, 于晓, 等. 益母草醇提取物对大鼠肾毒性损伤作用研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 9: 513-518
Lv Li-li, Huang Wei, Yu Xiao, et al. The Research of Nephrotoxicity Injury on Rats Caused by Alcohol Extracts of Herba Leonuri [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2009, 9: 513-518
- [20] Xie Li-ping, Skrezek C, Wand H. Mitochondrial dysfunction at the early stage of cisplatin-induced acute renal failure in rats [J]. Journal of Zhejiang University Science, 2000, 1(1): 91-96
- [21] 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
- [22] 刘庆, 王旗, 杨秀伟. 基于 MDCK 细胞的中药成分体外肾毒性评价[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2007, 21(6): 521-528

(下转第 1322 页)

现其优点如下：①通过 2-3 枚空心钉固定使骨折块达到良好的解剖复位固定；②通过在肩袖下方预留缝线利于大结节的复位，避免骨折复位过程中骨块的碎裂；③通过张力带固定使骨折端达到最大程度的接触以利骨折愈合；④使用双股 5-Eith-bond 缝线进行张力带固定防止了因缝线材料的延展性及线结松动引起的骨折块移位^[12]；⑤通过预留缝线的张力带样固定，有效对抗了肩袖组织对大结节骨块的牵拉作用；⑥两种固定方法的联合应用大大增加了骨折固定的稳定性，患者可早期进行功能锻炼。因此空心钉加缝线构成的张力带技术进行肱骨大结节骨折的复位固定是一种安全有效的方法。

参考文献(References)

[1] Court-Brown, C.M., Garg, A., McQueen, M.M., 2001. The epidemiology of proximal humeral fractures. *Acta Orthop [J]. Scand*, 72: 365-371

[2] Konrad I. Gruson, et al. Isolated tuberosity fractures of the proximal humerus: Current concepts. *Injury [J]. Int. J. Care Injured*, 2008, 39, 284-298

[3] Neer CS 2nd. Displaced proximal humeral fractures. . Classification and evaluation[J].*J Bone Joint Surg Am*,1970, 52:1077-1089

[4] Freddie H Fu, et al. An atlas of shoulder surgery [J]. McGraw-Hill, 2000: 225

[5] Ellman H, Hanker G, Bayer M. Repair of the rotator cuff: endresult study of factors influencing reconstruction [J]. *J Bone Joint Surg*

(Am),1986, 68(8): 1136-1144

[6] Platzer P, Kutscha-Lissberg F, Lehr S, et al. The influence of displacement on shoulder function in patients with minimally displaced fractures of the greater tuberosity [J]. *Injury*, 2005, 36(10): 1185-1189

[7] Park TS, Choi IY, Kim YH, et al. A new suggestion for the treatment of minimally displaced fractures of the greater tuberosity of the proximal humerus[J]. *Bull Hosp Joint Dis*, 1997, 56:171-176

[8] Parsons BO, Klepps SJ, Miller S, et al. Reliability and reproducibility of radiographs of greater tuberosity displacement [J]. A cadaveric study. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2005, 87(1): 58-65

[9] Flatow, E.L., Cuomo, F., et al. Open reduction and internal fixation of two-part displaced fractures of the greater tuberosity of the proximal part of the humerus [J]. *J. Bone Joint Surg. [Am]*, 1991, 73: 1213-1218

[10] Dimakopoulos P, Panagopoulos A, Kasimatis G (2007) Transosseous suture Wxation of proximal humeral fractures [J]. *J Bone J Surg Am*, 2007,89:1700-1709

[11] V. Braunstein, et al. Operative treatment of greater tuberosity fractures of the humerus-A biomechanical analysis [J]. *Clinical Biomechanics*, 2007, 22: 652-657

[12] Ishak, C., Sahajpal, D., Chiang, A., Atallah, W., Kummer, F., Jazrawi, L.M., 2006. Fixation of greater tuberosity fractures. A biomechanical comparison of three techniques[J]. *Bull. Hosp J Dis*, 2006,63, 98-99

(上接第 1383 页)

Liu Qing, Wang Qi, Yang Xiu-Wei, et al. Evaluation of nephrotoxicity induced by Chinese herbal ingredients with MDCK cells in vitro [J].*Chin J Phamacol Toxicol*, 2007, 21(6): 521-528

[23] 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

[24] 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

[25] 黄伟,孙蓉.益母草醇提组致大鼠肾毒性病理损伤机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志* 2010 ,16(9) :111-114

Huang Wei, Sun Rong. Pathological damage mechanism of rats nephrotoxicity caused by alcohol extracted components of herba leonuri [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2010, 16(9): 111-114

[26] 李淑贞,杨桂染,郭秋红,等. TGF-β 1 在顺铂肾毒性大鼠表达的

研究[J].*西部医学* 2010 22(4):607-609

Li Shu-zhen, Yang Gui-ran, Guo Qiu-hong, et al. Expression of TGF-β1 in nephrotoxicity-rats induced by cisplatin [J].*Medicine Journal west China*, 2010, 22(4): 607-609

[27] 杨桂染,刘娜,杨艳梅.顺铂致肾损伤大鼠 型胶原表达的变化[J]. *现代中西医结合杂志* 2010 ,19(36) :4671-4672

Yang Gui-ran, Liu Na, Yang Yan-mei. Changes of expressions ofCollagen in nephrotoxicity rats induced by cisplatin [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2010, 19(36): 4671-4672

[28] Polderman K H, Girbes A R. Piperacillin-induced magnesium and potassium loss in intensive care unit patients [J]. *Intensive Care Med*, 2002, (28): 520-522

[29] Loh AH, Cohen AH. Drug-induced kidney diseases pathologyand current concepts [J]. *Ann Acad Med Sin gapore*, 2009, 38 (3): 240-250

[30] I zzz Edine H, Launy-Vache R V, Deray G. Antiviral drug in duced n eph rot oxicit y[J]. *Am J Kidn ey Dis*, 2005, 45(5): 804- 817