

## 常见药源性肾损伤及其机制的研究进展

王 崇, 刘克辛\*

大连医科大学 药学院, 辽宁 大连 116044

**摘要:** 药源性肾损伤是指肾脏对治疗剂量药物的不良反应和因药物过量或不合理应用而出现的毒性反应。临床上易导致肾损伤的药物种类很多, 包括中药或者化学药的各种剂型和品种, 引起肾损伤的常见化学药有抗菌药物、抗肿瘤药物、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 等, 具有肾毒性的中药成分有马兜铃酸类、部分生物碱类、蒽醌类等; 临床上联合用药也会引起肾损伤。药物引发肾损伤的机制也各有不同, 具体包括直接肾小管毒性、肾内血流动力学紊乱、免疫炎症损伤、梗阻性损伤、转运体介导的肾脏蓄积、新型细胞死亡机制的参与等。归纳总结临床上引发肾损伤的常见药物及其损伤机制和预防措施的最新研究进展, 为临床上安全合理使用相关药物提供参考。

**关键词:** 药物; 肾损伤; 抗菌药物; 抗肿瘤药物; 非甾体抗炎药; 马兜铃酸类; 生物碱类; 蒽醌类

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)04-1448-14

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.030

## Advance in common drugs associated with kidney injury and related mechanisms

WANG Chong, LIU Kexin

College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

**Abstract:** Drug-induced kidney injury refers to adverse reactions of the kidneys to therapeutic doses of drugs and toxic reactions resulting from drug overdose or inappropriate use. Many types of drugs can easily lead to kidney injury in clinical practice, including various dosage forms and varieties of traditional Chinese medicines or chemical drugs. Common chemical drugs that cause kidney injury include antibacterial drugs, antineoplastic drugs, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Traditional Chinese medicine components with nephrotoxicity include aristolochic acids, alkaloids, and anthraquinones. Clinical drug combinations can also cause kidney injury. The mechanisms by which drugs induce kidney injury also vary, specifically including direct tubular toxicity, intrarenal hemodynamic disturbances, immune-inflammatory injury, obstructive injury, transporter-mediated renal accumulation, and the involvement of new cell death mechanisms. This paper summarizes the latest research progress on common drugs that induce kidney injury in clinical practice, as well as their injury mechanisms and preventive measures, to provide a reference for the safe and rational use of related drugs in clinical settings.

**Key words:** drugs; kidney injury; antibacterial drugs; antineoplastic drugs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aristolochic acids; alkaloids; anthraquinones

肾脏是药物及其代谢产物的主要排泄器官, 药物在肾脏中的蓄积可导致肾损伤。临床数据显示, 危重患者治疗中肾毒性药物的使用率可达 20% 以上<sup>[1]</sup>。急性肾损伤 (AKI) 是指肾脏功能的突然丧失, 进而导致毒性代谢物如肌酐和尿素等物质在体内积聚。水和钠潴留、肾小球滤过率下降、高钾血症和代谢性酸中毒是 AKI 的典型症状。药源性肾损伤

是 AKI 的重要诱因, 占全部 AKI 病例的 20%~40%, 在老年患者及重症监护人群中比例更高, 可达到 60%<sup>[2]</sup>。因此, 药物肾毒性已成为临床用药安全中备受关注的课题。

目前临床已知的肾毒性药物种类较多, 包括抗菌药物、抗肿瘤药物、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 及部分中药等, 其致病机制多样<sup>[3-7]</sup>。例如, 氨基糖

收稿日期: 2025-11-23

基金项目: 辽宁省教育厅青年项目 (JYTQN2023153); 辽宁省博士科研启动基金 (2025-BS-0678)

作者简介: 王 崇 (1988—), 女, 博士研究生, 主要从事药物转运体与代谢酶研究。E-mail: wangchong0742512@163.com

\*通信作者: 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药动学。E-mail: liukexin89@163.com

苷类抗生素、某些抗肿瘤药物及造影剂常直接损伤肾小管上皮细胞,引起急性肾小管坏死<sup>[8-10]</sup>;非甾体抗炎药可通过抑制前列腺素合成引发肾缺血与间质性肾炎<sup>[11]</sup>;血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)可能通过降低肾小球内压导致肾功能减退<sup>[12-13]</sup>;替诺福韦、顺铂等药物可经近端小管基底外侧的有机阴离子转运体(OATs)、有机阳离子转运体(OCTs)主动转运至细胞内并蓄积,借助其固有细胞毒性诱发肾损伤<sup>[14-15]</sup>。

近年来,随着传统医学及替代疗法在国际医学界认可度的提升,作为传统医学重要组成的中药也受到广泛关注。我国中药市场规模庞大且出口范围广泛,已覆盖 170 多个国家和地区,因此全面认知中药的药理特性及潜在风险具有重要临床与现实意义。中药成分复杂,其活性物质在发挥疗效的同时,也可能带来不良反应,其中肾毒性是需要重点警惕的严重不良反应之一<sup>[16]</sup>。近 20 年来,基础研究领域已围绕肾毒性中药开展了大量探索,明确马兜铃酸、部分生物碱是主要肾毒性成分,且蒽醌类、黄酮类、糖苷类等物质也可能诱发肾损伤<sup>[17-20]</sup>。

为系统梳理近年来药源性肾损伤的研究现状,本文采用文献综述法,通过 PubMed、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)等中、英文数据库,以英文搜索词“drug-induced nephrotoxicity”“acute kidney injury”“antibiotic nephrotoxicity”“chemotherapy and kidney”“traditional Chinese medicine kidney injury”“organic anion transporter”“organic cation transporter”“oxidative stress”“apoptosis”及中文检索词“药源性肾损伤”“急性肾损伤”“抗生素肾毒性”“中药肾毒性”“转运体”“氧化应激”,筛选得到 130 篇文献,聚焦于常见肾毒性药物的分类、损伤机制、临床特征及防治策略,并对联合用药所致肾损伤进行分析,以期临床合理用药与肾损伤风险防控提供依据。

## 1 药源性肾毒性的主要机制

药源性肾损伤的发生机制具有多途径、多靶点的复杂特征,本质是药物或其活性代谢产物对肾脏不同解剖结构的直接或间接损害,主要可归纳为 6 类。

### 1.1 直接肾小管毒性

肾小管上皮细胞是药物肾毒性的主要靶细胞,

药物或其代谢产物在肾小管内蓄积至阈值浓度后,可直接破坏细胞结构与功能。氨基糖苷类抗生素通过顶膜内吞作用在近端小管细胞内大量蓄积,引发溶酶体破裂、线粒体氧化应激反应增强,最终导致肾小管上皮细胞坏死或凋亡<sup>[8]</sup>;顺铂则经有机阳离子转运体 2(OCT2)主动摄取进入肾小管细胞,造成 DNA 双链损伤、活性氧(ROS)爆发性生成,诱导细胞凋亡<sup>[9]</sup>。此类损伤的程度与药物剂量、用疗程呈显著正相关。

### 1.2 肾内血流动力学紊乱

肾脏血流灌注的稳态依赖于前列腺素、血管紧张素Ⅱ等血管活性物质的精准调控。NSAIDs 通过抑制环氧酶(COX)活性,减少肾血管舒张性前列腺素的合成,促使肾血管收缩、肾血流量及肾小球滤过率(GFR)下降,在有效循环血量不足的患者中更易诱发缺血性肾损伤<sup>[11]</sup>。ACEI 或 ARB 可降低肾小球内高压,然而在肾动脉狭窄、低血容量等病理状态下,可能因肾小球灌注压过度降低,诱发肾功能急性减退<sup>[12-13]</sup>。

### 1.3 免疫炎症损伤

药物可作为半抗原与机体组织蛋白结合形成完全抗原,触发免疫应答并介导急性间质性肾炎。 $\beta$ -内酰胺类抗生素(如青霉素类、头孢菌素类)是典型代表药物,此类肾损伤常伴随发热、皮疹、外周血嗜酸性粒细胞增多等全身过敏表现,肾活检病理可见肾间质弥漫性炎症细胞浸润<sup>[21]</sup>。近年来的研究进一步证实,药物诱导的炎症小体激活及细胞焦亡通路,也是免疫介导性肾损伤的重要机制<sup>[22]</sup>。

### 1.4 梗阻性损伤

药物或其代谢产物在肾小管腔内形成不溶性结晶,或促进肾小管内蛋白聚集形成管型,均可堵塞管腔并引发梗阻后肾损伤。甲氨蝶呤在酸性尿液中易析出结晶,阿昔洛韦与磺胺类药物的代谢产物具有低水溶性特征,而茚地那韦等蛋白酶抑制剂也易在肾小管内沉积<sup>[23-24]</sup>。此外,造影剂可促进 Tamm-Horsfall 蛋白的异常聚集,形成管型并阻塞肾小管,诱发造影剂肾病<sup>[25]</sup>。

### 1.5 转运体介导的肾脏蓄积

肾脏近端小管上皮细胞表达多种药物转运体,分为摄取型转运体与外排型转运体两大类,二者的平衡状态决定了药物在肾小管细胞内的蓄积水平。有机阴离子转运体 1/3(OAT1/3)、OCT2 等摄取转

运体活性增强,或多药耐药相关蛋白 2/4(MRP2/4)、P-糖蛋白(P-gp, MDR1)、多药及毒素外排转运体(MATEs)等外排转运体功能受损,均可导致药物在肾小管细胞内异常蓄积,放大其细胞毒性作用。例如,马兜铃酸经 OAT1/3 大量摄取进入肾小管细胞,是马兜铃酸肾病发生的关键始动环节<sup>[26]</sup>;替诺福韦的肾毒性则与 OAT1 介导的细胞摄取增加、MATE1 介导的外排减少密切相关<sup>[27]</sup>。

### 1.6 新型细胞死亡机制的参与

除细胞凋亡、坏死等经典死亡方式外,铁死亡、焦亡等新型调节性细胞死亡方式,在药源性肾损伤的发生发展中扮演重要角色。铁死亡是一种铁依赖的、由脂质过氧化驱动的细胞死亡方式,研究证实顺铂、异环磷酰胺等药物可通过耗竭谷胱甘肽(GSH)、抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)活性,诱发肾小管上皮细胞铁死亡;而铁死亡抑制剂(如 Ferrostatin-1)可通过阻断脂质过氧化反应,显著减轻药物诱导的肾损伤<sup>[28-29]</sup>。

## 2 常见化学药物导致的肾损伤及防治

### 2.1 抗菌药物

抗菌药物是导致医院获得性 AKI 的最常见药物类别之一,约占药源性肾损伤的 36%<sup>[30]</sup>。其机制多样,包括急性肾小管坏死、间质性肾炎、结晶肾病等。

#### 2.1.1 $\beta$ -内酰胺类

(1) 头孢菌素类: 各类头孢菌素类药物均存在不同程度肾毒性,轻者仅表现为轻度尿液异常,严重者可引发急性肾小管坏死(ATN)<sup>[31]</sup>。临床数据显示,头孢菌素类药物的肾毒性以第 1 代最为显著,其中头孢噻啉、头孢噻吩较为常见;第 2 代头孢菌素经结构改良后肾毒性已明显降低,但头孢孟多等仍不乏肾毒性相关报道;第 3 代头孢菌素肾毒性进一步减弱,仅见头孢他啶等个别药物有相关案例报道,且其肾毒性显著低于第 1 代。上述具有肾毒性的头孢菌素类药物,临床报道的肾损伤类型多为 ATN<sup>[32]</sup>。值得注意的是,头孢噻啉是该类药物中肾毒性最强的品种,且毒性呈剂量相关性,每日用药剂量超过 6 g 时,可能导致肾功能衰竭。

头孢菌素类抗生素诱发肾损伤的机制主要包括 2 方面:一是产生细胞毒性,药物经血循环进入肾小管上皮细胞后蓄积,导致细胞膜蛋白乙酰化;二是诱发氧化应激反应,使线粒体阴离子载体失活、ATP 合成受阻,进而增强氧化应激、增多自由

基,最终造成肾小管损伤,引发细胞凋亡或坏死<sup>[33]</sup>。

用药剂量是头孢菌素类药物肾损伤的主要诱因,多数患者停药后肾功能可自行恢复,但药物血药浓度过高时,也可能造成不可逆性肾损伤。为有效防范此类肾损伤,临床应用中需规避各类危险因素,包括:对疑似肾功能不全或有肾脏疾病史者,优先选用肾毒性不明显的头孢菌素类药物;严格控制用药剂量,尽量缩短疗程;针对血容量不足的患者,需先补足血容量再行给药;避免与其他肾毒性药物联合使用<sup>[34]</sup>。

(2) 碳青霉烯类: 亚胺培南是第 1 个上市的碳青霉烯类抗生素,其源于对天然来源的硫霉素的改造<sup>[35]</sup>。尽管亚胺培南的稳定性高于硫霉素,但在开发过程中发现高剂量亚胺培南单次或连续给药后,实验动物肾脏近曲小管的坏死导致肾脏损伤。Sack 等<sup>[36]</sup>报道,大鼠 ip 150 mg·kg<sup>-1</sup> 亚胺培南,给药 7 d,每隔 12 h 给药 1 次时,肾小管出现损伤,且呈剂量相关性。进一步研究亚胺培南肾毒性机制发现,家兔给予亚胺培南后 1 h,肾脏线粒体呼吸出现抑制,线粒体对琥珀酸盐的静摄取率及对 ADP 的摄取均减少,同时肾脏 GSH 水平下降,氧化型谷胱甘肽(GSSG)水平上升,说明亚胺培南诱导线粒体损伤,肾脏氧化应激水平升高而造成肾损伤<sup>[37]</sup>,体外研究也同样证明了这一观点<sup>[38]</sup>。这些研究表明,亚胺培南导致肾毒性的主要机制是诱导线粒体损伤,导致机体氧化应激水平升高。合用抗氧化剂对亚胺培南肾毒性的防治具有显著效果。

亚胺培南可被肾脱氢肽酶(DHP-I)快速代谢失活,产生的代谢产物已被证实具有肾毒性<sup>[39]</sup>。西司他丁作为 DHP-I 的特异性抑制剂被开发,与亚胺培南以 1:1 比例在临床上广泛使用。近年来研究发现,亚胺培南和西司他丁均为肾脏转运体 OAT1 和 OAT3 的底物,西司他丁除了抑制亚胺培南经 DHP-I 的代谢外,还可抑制其肾脏排泄,减少亚胺培南的肾脏暴露,进一步缓解其肾毒性<sup>[39-40]</sup>。芹菜素作为 OAT1 和 OAT3 的底物,与亚胺培南合用也可通过减少其肾脏蓄积起到肾脏保护作用<sup>[41]</sup>。以上发现为临床上开发与亚胺培南配伍使用起到增效减毒作用的药物提供了新的思路。

2.1.2 氨基糖苷类 随着多重耐药革兰阴性菌的出现,应用历史悠久的氨基糖苷类抗生素在近几十年来被重新广泛应用。然而,此类药物具有显著的肾毒性风险,其所致 AKI 的发生率较高。在高危患

者中,非少尿型 AKI 的发生率可高达 50%,且常伴有低钾血症与低镁血症。与万古霉素类似,多种特定危险因素可加剧肾损伤程度,例如肾缺血、血药浓度过高、大剂量给药以及长期用药等<sup>[42]</sup>。

氨基糖苷类抗生素因其分子结构中带正电荷,可与近端肾小管细胞顶侧带负电荷的磷脂膜相互吸引,进而与内吞受体复合物巨蛋白-铜蛋白结合。该结合触发药物通过胞吞作用进入细胞,随后被转运至溶酶体内。此顶侧摄取途径导致氨基糖苷类药物在细胞内蓄积,进而激活一系列信号通路,引起溶酶体损伤与破裂、线粒体功能障碍,最终导致肾小管细胞损伤甚至死亡<sup>[43]</sup>。

鉴于氨基糖苷类抗生素具有明显的肾毒性,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)建议,在存在其他肾毒性更低的抗菌药物可选择时,应避免使用氨基糖苷类药物。然而在临床实践中,这一建议往往难以完全遵循。因此,在必须使用氨基糖苷类药物的情形下,应采取一系列措施以减轻肾损伤<sup>[44]</sup>,包括:在给药前纠正低钾血症和低镁血症;尽量缩短疗程(建议不超过 10 d);避免用于低血容量患者;减少给药频率,并根据治疗药物监测结果调整剂量。停药后,由于肾小管细胞内药物清除较为缓慢,患者肾功能可能仍会继续恶化数天。尽管如此,大多数患者在停药后肾功能仍可恢复至基线水平<sup>[45]</sup>。

### 2.1.3 多肽类抗生素

(1) 万古霉素:万古霉素是临床广泛用于治疗革兰阳性菌所致严重感染的糖肽类抗生素。20 世纪 70 年代,随着不同剂型万古霉素的研发及纯度提升,其作为耐甲氧西林葡萄球菌等病原体感染的有效治疗药物得以广泛应用<sup>[30]</sup>。尽管万古霉素临床耐受性良好,但已明确与 AKI 发生风险升高相关,其发生率为 5%~20%<sup>[46-47]</sup>。万古霉素相关 AKI 的发生受多种特定危险因素调控,高危人群主要包括慢性肾脏病患者、肥胖人群等;此外,血药浓度过高、治疗剂量偏大( $>4\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ )、疗程过长( $>14\text{ d}$ )以及与哌拉西林-他唑巴坦、氨基糖苷类等药物联合使用,均会增加肾损伤风险<sup>[48-51]</sup>。万古霉素主要经肾脏排泄,通过肾小球滤过后,经肾小管分泌进入尿液。其肾毒性机制尚未完全阐明,现有研究提示可能涉及氧化应激诱导、补体激活、炎症损伤及线粒体损伤等多条途径<sup>[52]</sup>,上述损伤途径最终多导致急性肾小管损伤或坏死。

目前,万古霉素相关肾损伤的防治以优化用药

方案为核心,包括减少用药剂量、缩短疗程,或替换为抗菌谱相似的替代药物(如替考拉宁、利奈唑胺、达托霉素)。研究表明,万古霉素诱导的肾损伤可导致肾脏摄取转运体(OAT1、OAT3、OCT2)<sup>[53]</sup>及外排转运体(MRP2、P-gp、MATE1)蛋白表达异常<sup>[54]</sup>,进而导致内源性毒素在肾脏蓄积;而联合应用大黄酸<sup>[55]</sup>或 JBP485<sup>[56]</sup>可逆转上述转运体蛋白表达异常,增强内源性毒素外排,从而减轻肾毒性。对于无法停用万古霉素的患者,治疗期间持续监测血药浓度,并在疗程结束后评估肾功能恢复情况,是现阶段预防肾损伤进展的最有效措施。

(2) 多黏菌素(多黏菌素 B 和多黏菌素 E):多黏菌素类抗生素为天然来源的环状阳离子多肽,1947 年首次从多黏类芽孢杆菌培养液中分离获得。目前临床应用品种主要为多黏菌素 B 与多黏菌素 E,该类物质仅对革兰阴性菌具有抗菌活性,自 20 世纪 60 年代起用于革兰阴性菌感染治疗,但因肾毒性显著,临床应用曾一度受限。近年来,随着耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等多重耐药革兰阴性菌的临床流行率日益升高,多黏菌素类抗生素重新受到重视,成为治疗多重耐药革兰阴性菌所致重症感染的“最后一道防线”,其肾毒性发生率为 0~50%<sup>[57-59]</sup>。

多黏菌素诱导的肾毒性主要临床表现为 ATN、蛋白尿及管型尿,其肾毒性机制与其杀菌机制具有相似性<sup>[60-62]</sup>。多黏菌素经肾小球滤过后,在近端肾小管几乎完全重吸收,通过增加肾小管上皮细胞膜通透性,促进离子与水分内流,导致细胞肿胀、溶解,最终引发肾损伤。同时,该类物质可诱导肾细胞脂质过氧化,触发氧化应激反应,进一步加重肾损伤。另有研究证实,多黏菌素可通过改变线粒体形态及膜电位,诱导肾小管细胞凋亡,参与肾毒性的发生发展<sup>[63]</sup>。综上,多肽类抗菌药物诱导肾毒性的可能机制可归纳为:药物在肾内蓄积,引发氧化应激反应,导致肾小管损伤<sup>[64]</sup>;诱发炎症反应,累及肾小管及肾间质;启动凋亡通路,多黏菌素可通过线粒体、内质网及死亡受体相关通路诱导细胞凋亡;直接损伤效应,破坏肾小管细胞膜通透性,导致细胞肿胀溶解。

鉴于氧化应激是多黏菌素类抗生素肾毒性的重要致病环节,临床中联合应用抗氧化剂可在不降低其抗菌活性的前提下,扩大药物治疗窗。目前研究及应用较多的抗氧化剂包括褪黑素、维生素 C、维生素 E、

天然虾青素及葡萄籽原花青素提取物等<sup>[65-66]</sup>。

## 2.2 抗肿瘤药物

**2.2.1 顺铂** 顺铂是一类高效、稳定的 DNA 靶向抗肿瘤药物，广泛用于胃癌<sup>[67]</sup>、膀胱癌<sup>[68]</sup>、肝癌<sup>[69]</sup>等多种实体瘤的治疗。临床应用中，顺铂相关不良反应发生率较高，据文献报道，单次给药后 25%~40% 的患者会出现 AKI，不仅加重患者身心负担，也限制了其临床应用<sup>[70]</sup>。

顺铂经管周毛细血管转运至近端肾小管细胞基底外侧膜，通过 OCT2 摄入细胞内，随后经多种外排转运体 (P-gp、MATEs) 分泌至尿液<sup>[71-73]</sup>。顺铂肾小管细胞外排减少或摄取增加，均可导致药物在细胞内蓄积，进而诱发近端肾小管损伤及 AKI。顺铂在细胞内蓄积可诱导反应性硫醇化合物及单羟基复合物生成，此类物质对近端肾小管细胞具有强毒性<sup>[74]</sup>，其损伤过程主要通过氧化应激、活性氮生成、凋亡诱导及炎症反应等途径介导。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等细胞因子水平升高也会产生细胞毒性作用。其中，TNF- $\alpha$  通过诱导肾细胞凋亡、ROS 生成及多种细胞因子释放，在顺铂介导的肾损伤中发挥关键作用<sup>[75-77]</sup>。

顺铂肾毒性的防治措施主要包括以下方面：一是肾毒性监测，血肌酐、尿素氮可作为常规监测指标；尿趋化因子 (CC 基序) 配体 2 (即单核细胞趋化蛋白 1)、肾损伤分子 1 (KIM-1)、尿簇蛋白、尿血管非炎症分子 1 (vanin-1) 等可作为早期损伤标志物，用于顺铂肾毒性的早期预警<sup>[78]</sup>。二是水化干预，给药前需充分水化，可酌情联用呋塞米或甘露醇，通过增加尿量降低药物在肾小管的蓄积；将顺铂溶于高渗氯化钠溶液中静脉滴注，高氯环境可增强顺铂分子稳定性，抑制其细胞内水解，从而减轻肾毒性<sup>[79]</sup>。三是解毒剂应用，硫代硫酸钠作为竞争性抑制剂，是临床常用的顺铂拮抗剂，通过与顺铂共价结合抑制其毒性，但同时会降低顺铂的抗肿瘤活性，因此临床多采用顺铂动脉注射联合硫代硫酸钠静脉推注的给药方式<sup>[80]</sup>。四是联合防护，与维生素 A、C、E、GSH 等抗氧化剂联用可减轻肾毒性。甲巯咪唑、氨磷汀及铁螯合剂也具有肾保护作用<sup>[81-82]</sup>。

**2.2.2 甲氨蝶呤** 甲氨蝶呤作为抗叶酸类抗肿瘤药物，其作用机制主要通过抑制二氢叶酸还原酶活性，阻碍肿瘤细胞 DNA 的合成过程，进而发挥抑

制肿瘤细胞生长与增殖的抗肿瘤效应。甲氨蝶呤相关性肾毒性多见于大剂量给药时，临床症状主要包括血尿、蛋白尿、少尿、氮质血症及尿毒症等，其 AKI 的发病率为 0~12%<sup>[83-84]</sup>。

甲氨蝶呤诱导肾损伤的机制与晶体性肾病密切相关<sup>[85]</sup>。临床实践中，尿流率降低、药物剂量过高及输注速度过快等因素，可显著增加肾小管管腔内药物及其代谢产物的不溶解风险。此外，依据药物的解离常数 (pKa) 特性，尿液 pH 值紊乱同样会提升部分药物在肾小管内的晶体沉积概率<sup>[86]</sup>。当尿液 pH 值 < 5.5 时，可显著增加磺胺嘧啶、甲氨蝶呤及氨苯蝶啶等药物的肾小管内晶体沉积风险。远端肾小管管腔内晶体沉积可导致管腔阻塞，引发周围肾间质炎症反应，最终导致肾损伤。药物及其代谢产物在肾小管管腔内的结晶沉积是甲氨蝶呤诱发 AKI 的关键病理基础<sup>[87-88]</sup>，而肾小管内尿液容量降低及尿液酸化是该病理过程发生的两大核心风险因素。甲氨蝶呤还可通过诱导 ROS 生成损伤肾脏细胞<sup>[89]</sup>。

针对甲氨蝶呤肾毒性的防治措施主要包括以下方面：用药前通过超声排查梗阻性尿路疾病、评估肾功能，测定 GFR 及血肌酐水平且每疗程前复查；给药前后及给药中静脉输注含盐溶液水化以维持充足尿量；治疗全程维持尿液 pH 值  $\geq 7.0$  (尿液碱性可初步提示静脉容量充足)；治疗期间每 24 小时复查血肌酐，并连续监测 2 d (与治疗前水化后基础水平对比)，同步测定血清甲氨蝶呤浓度，并与血浆药物浓度延迟曲线比对。上述措施可有效降低大剂量甲氨蝶呤肾毒性风险<sup>[83,90-91]</sup>。

## 2.3 NSAIDs

NSAIDs 是一类不含甾体结构的抗炎药物，自 1898 年阿司匹林首次合成以来，百余年间已有百余种、上千个品牌获批上市。该类物质涵盖阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛等，临床广泛应用于骨关节炎、类风湿关节炎等炎症性疾病的治疗，以及多种发热症状和各类疼痛的缓解。作为临床常见的肾毒性药物类别之一，NSAIDs 所致肾损伤可累及肾脏多个间质部位，主要临床表现包括 AKI、慢性肾脏病 (CKD) 及肾小球病变，几乎所有类型的 NSAIDs 均可能诱发肾脏不良反应<sup>[92-94]</sup>。NSAIDs 相关肾损伤的核心危险因素为血容量降低，其致肾损伤机制主要通过抑制前列腺素合成，引发肾脏小动脉收缩，进而影响肾脏血流动力学平衡<sup>[95-96]</sup>。

NSAIDs 诱导肾损伤的治疗需遵循针对性干预原则，具体包括：立即停用所有 NSAIDs 类药物，包括局部外用制剂，这是阻断损伤进展的首要环节。需注意避免在 NSAIDs 相关肾损伤急性期使用 ACEI，因 NSAIDs 已通过抑制前列腺素扩血管效应导致肾小球入、出球小动脉收缩，此

时应用 ACEI 会进一步抑制出球小动脉收缩，导致 GFR 进一步下降。若患者出现肾功能不全，应及时启动肾脏替代治疗，包括血液透析或腹膜透析<sup>[97-99]</sup>。

常见化学药导致肾损伤的机制及临床表现汇总见表 1。

表 1 常见化学药导致肾损伤的机制及临床表现

Table 1 Mechanisms and clinical manifestations of renal injury induced by common chemical drugs

种类	代表药物	损伤机制	临床表现
抗菌药	β-内酰胺类	头孢菌素类：第 1 代：头孢噻啶、头孢噻吩；第 2 代：头孢孟多；第 3 代：头孢他啶	肾小管坏死，蛋白尿、血尿、急性肾衰竭、尿毒症，过敏反应引发的急性间质性肾炎
		其他 β-内酰胺类：如碳青霉烯类亚胺培南	少尿/无尿、多尿、急性肾功能衰竭（罕见）
	氨基糖苷类	庆大霉素	肾小管肿胀、肾小管急性坏死、蛋白尿、管型尿、血尿等，严重时可产生氮质血症和导致肾功能降低；肾功能减退可使氨基糖苷类抗生素血浆浓度升高，进一步加重肾功能损伤和耳毒性
	多肽类	糖肽类：万古霉素	急性肾衰竭，急性肾小管损伤，蛋白尿、血尿、管型尿或少尿
		多黏菌素类	肾功能的减退，可能会出现蛋白尿、管型尿、氮质血症以及肌酐水平的上升
抗肿瘤药		顺铂	急性肾功能损伤，低镁血症，Fanconi-综合征，远端肾小管酸中毒，血栓性微血管病
		抗叶酸类：甲氨蝶呤	血尿、蛋白尿、少尿、氮质血症、尿毒症
抗炎药	NSAIDs	抑制前列腺素合成，导致肾血管收缩，肾血流量减少；抑制肾小管细胞活性，产生直接肾小管毒性作用；髓质小血管硬化，导致肾乳头坏死；过敏反应	末梢水肿、急性肾衰、间质性肾炎、肾病综合征及肾乳头坏死

### 3 常见中药导致的肾损伤及防治

中药成分复杂,其肾毒性物质基础及机制研究是近年关注的热点。中药引起的肾损伤常与品种混淆、炮制不当、长期或超量使用有关。

#### 3.1 马兜铃酸类(AAs)

AAs 是一类结构相关的硝基菲羧酸,包括马兜铃酸 I(AAI) 和马兜铃酸 II(AAII)。AAI 和 AAII 都被证实能够导致肾小管细胞的直接损伤<sup>[100]</sup>。AAI 是马兜铃属植物(如关木通、广防己、青木香)的主要毒性成分,也是导致马兜铃酸肾病(AAN)的元凶<sup>[101-102]</sup>。AAN 对肾小管上皮细胞的选择性毒性表明,特定的分子机制介导了有毒物质的胞内蓄积。由于 AAs 具有阴离子性质,OATs 被认为是导致 AAs 胞内浓度异常升高的关键角色。AAI 是人和小鼠 OAT1 和 OAT3 的高亲和力底物,但对人 OAT4 的敏感性较低<sup>[103]</sup>。当 OAT1 和 OAT3 被抑制时,AAI 在体外和体内的肾累积和肾毒性均降低<sup>[104-106]</sup>。因此,OATs 在 AAI 的肾小管积累和 AAN 的诱导中起着至关重要的作用。在肾小管上皮细胞的顶侧,AAI 可能通过 BCRP 外排,而不是人们通常认为的 P-gp 或 MRP2<sup>[107-108]</sup>。此外,相对于 MDCK-CYP1A2 和 MDCK-OAT1 细胞,MDCK-OAT1/CYP1A2 细胞对 AAI 的细胞毒性更加敏感,提示 OAT1 和 CYP1A2 可能在 AAI 诱导的肾毒性中起协同作用<sup>[109]</sup>。

对于 AAs 在肾小管上皮细胞中蓄积后导致肾损伤的机制,目前也有一些成果和实验依据。当 AAs 进入肾小管上皮细胞后,可促进真核翻译启动子-2 $\alpha$ (EIF2A)的磷酸化,增加 XBP1 mRNA 剪接,上调 GRP78/CHOP 基因的表达<sup>[110]</sup>,提示内质网应激在 AAs 诱导的细胞凋亡中起重要作用。用一定剂量的 AAs 刺激 HK-2 细胞 48 h,与对照组相比,AAs 组 HK-2 细胞的存活率明显降低,细胞凋亡比例增加,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性明显降低<sup>[111]</sup>,提示 HK-2 细胞凋亡与氧化应激损伤有关。也有文献报道,AAN 大鼠的肾组织切片发现炎症细胞浸润,提示炎症反应是 AAN 的症状之一,因此推测免疫应答也可能是 AAN 的发病机制之一<sup>[112]</sup>。

马兜铃酸肾毒性的防治措施之一为糖皮质激素疗法。研究表明,地塞米松对马兜铃酸所致肾小管上皮细胞凋亡有一定防护作用,其机制可能与抑制细胞凋亡过程中的 Caspase-3 酶的激活有关<sup>[113]</sup>。

抗氧化治疗也是马兜铃酸肾毒性的防治措施。AAN 可能与体内 ROS 水平升高所致脂质过氧化和 DNA 氧化损伤有关,使用还原型谷胱甘肽治疗后,66.67%的 AAN 肾衰竭患者肾功能有所改善<sup>[114]</sup>。减少肾脏蓄积可以减轻马兜铃酸肾毒性,AAI 是肾脏 OAT1 和 OAT3 的底物,丙磺舒与大黄酸可通过抑制 OAT1 和 OAT3 介导的 AAI 肾脏摄取,减少其肾脏暴露,从而缓解肾损伤<sup>[115-116]</sup>。

#### 3.2 生物碱类

生物碱是自然界广泛分布的一大类碱性化合物。它们大多具有复杂的杂环结构,是许多药用植物的活性成分,具有广泛的生理活性。随着中药的发展,人们对生物碱的研究也不断深入,尤其对其毒性成分、肾毒性等已经有了较深入的了解<sup>[117-119]</sup>。例如,乌头碱是一种毒性很强的生物碱,存在于附子、唐古特等药用植物中。新鲜附子必须通过煎、蒸、煮等方法来减少其毒性,以达到口服的目的。有研究表明,给小鼠 ig 1.46 mg·kg<sup>-1</sup> 乌头碱可导致部分肾小管上皮细胞变性以及肾小管上皮细胞凋亡<sup>[120]</sup>。乌头碱可抑制心肌三羧酸循环(TCA)和呼吸链氧化磷酸化,导致心肌有氧代谢紊乱和心功能障碍<sup>[121]</sup>,进而导致肾脏缺血缺氧,破坏氧化还原动态平衡,形成严重的氧化应激状态,最终导致促凋亡基因被激活,引起肾脏细胞发生凋亡。

含有生物碱中药引发肾毒性的防治措施如下:合理加工炮制,去除毒性部分,保留活性部分,延长煎煮时间。掌握剂量,临床应用应以发挥最佳疗效,控制最低不良反应为原则,切勿过量使用。复方配伍、改变剂型及控制服用时间均可以减轻肾毒性。

#### 3.3 蒽醌类

蒽醌类化合物是大黄、何首乌、决明子等传统中药的主要活性成分,主要包括大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚和大黄素甲醚等。这类化合物具有泻下、抗菌、抗炎及抗肿瘤等多种药理作用,在临床应用广泛,但其肾毒性问题日益受到关注。研究表明,不同蒽醌类化合物的肾毒性存在显著差异,其毒性强度排序为芦荟大黄素>大黄素甲醚>大黄酸>大黄素>大黄酚,这种差异主要与各化合物的化学结构和生物活性密切相关<sup>[122]</sup>。

蒽醌类化合物诱导肾毒性的分子机制涉及多个病理生理过程<sup>[122]</sup>。氧化应激是蒽醌类化合物肾毒性的核心环节,这类化合物可显著升高肾组织中 ROS 水平,降低 SOD 和 GSH-Px 活性,导致丙二

醛 (MDA) 含量增加, 进而造成肾小管上皮细胞氧化损伤。线粒体功能障碍是氧化应激的重要后续事件, 葱醌类化合物可破坏线粒体膜电位, 抑制三磷酸腺苷合成, 并促进细胞色素 C 释放, 启动凋亡信号通路。内质网应激同样参与葱醌类化合物的肾毒性过程, 其通过上调葡萄糖调节蛋白 78 和 C/EBP 同源蛋白等应激标志物表达, 激活未折叠蛋白反应, 最终诱导肾细胞凋亡。此外, 死亡受体通路也在葱醌类化合物肾毒性中发挥重要作用, 大黄素等化合物可通过上调 Fas/FasL 蛋白表达, 激活 Caspase 级联反应, 加速肾小管细胞程序性死亡。

葱醌类化合物的肾毒性呈现明显的剂量相关性和时间相关性特征。急性高剂量暴露可导致快速肾损伤, 表现为血尿素氮和血肌酐水平显著升高, 肾小管上皮细胞出现空泡变性、坏死和脱落<sup>[122]</sup>。而长期低剂量用药则可能通过慢性氧化应激和炎症反应逐渐损害肾功能。值得注意的是, 葱醌类化合物在不同条件下可表现出保护作用与毒性作用的双重效应, 其具体表现取决于给药剂量、疗程长短、药物炮制方法以及个体差异等因素。传统炮制工艺可有效降低葱醌类化合物的肾毒性, 这与炮制过程中毒性成分的转化和含量变化密切相关。研究表明, 大黄中的葱醌类成分在改善肾纤维化方面也显示出一定的药理活性<sup>[123]</sup>。

针对葱醌类化合物肾毒性的预防策略主要包括以下几个方面。合理控制用药剂量和疗程是基础措施, 临床应用时应严格遵循《中国药典》规定, 避免超剂量和长期连续用药。药物配伍是降低毒性的有效途径, 研究表明某些中药配伍可拮抗葱醌类化合物的肾毒性, 如甘草酸制剂和某些抗氧化中药的联合应用<sup>[124]</sup>。抗氧化干预是重要的肾脏保护策略, 补充维生素 E、谷胱甘肽前体物质或应用天然抗氧化剂可减轻葱醌类化合物诱导的氧化损伤<sup>[122]</sup>。此外, 深入研究葱醌类化合物肾毒性的分子机制, 筛选特异性生物标志物, 建立早期预警和风险评估体系, 对临床安全用药具有重要指导意义<sup>[125-126]</sup>。

#### 4 联合用药与药源性肾损伤

联合用药在临床上极为常见, 旨在增强疗效、扩大抗菌谱或治疗多种疾病。然而, 药物间的相互作用可能显著增加肾损伤风险, 其机制主要包括药动学相互作用 (影响吸收、分布、代谢、排泄) 和药效学相互作用 (协同或相加的毒性效应)。本部分结合具体合用案例, 阐述联合用药导致肾毒性风险

增加的常见模式及机制。

##### 4.1 药物-药物相互作用导致的肾损伤

药物通过竞争肾脏转运体或影响药物在肾脏的代谢, 改变彼此或自身在肾脏的浓度, 从而增加毒性。

甲氨蝶呤的体内转运与排泄过程依赖多种转运体介导<sup>[127-128]</sup>, 肾脏组织中的 OATs 负责甲氨蝶呤的摄取, 肝脏组织中的有机阴离子转运多肽 (OATPs) 参与甲氨蝶呤的肝摄取; 而外排型转运体 P-gp、MRPs 及 BCRP 则共同调控甲氨蝶呤的排泄过程, 药物相互作用可显著影响甲氨蝶呤的体内代谢与排泄。与 OATs 抑制剂联用时, 甲氨蝶呤的肾排泄功能受到抑制, 导致其在体内蓄积; 与 OATPs 抑制剂联用时, 虽可能降低 MTX 的肝毒性, 但会升高其血浆及其他组织中的浓度, 进而诱发其他不良反应; 与 P-gp、MRPs 或 BCRP 抑制剂联用时, 则会延缓甲氨蝶呤的外排过程, 同样加剧其体内蓄积。

甲氨蝶呤与部分 NSAIDs (例如吲哚美辛、保泰松、水杨酸盐) 联合使用时, 毒性增加的现象较为明显<sup>[129]</sup>。甲氨蝶呤主要经肾脏近端小管细胞基底侧的 OAT1/3 摄取并从顶膜分泌排出, 而吲哚美辛、保泰松、水杨酸盐等 NSAIDs 则通过竞争性抑制 OATs, 显著降低甲氨蝶呤的肾小管分泌和肾脏清除率, 导致其血浆浓度异常升高, 半衰期延长。这不仅增加了骨髓抑制、黏膜炎等全身毒性, 也因肾脏暴露时间延长而加剧了甲氨蝶呤在肾小管内结晶的风险, 可能导致严重的肾损伤。

##### 4.2 药效学协同毒性导致的肾损伤

“三联疗法” (NSAIDs + ACEI/ARB + 利尿剂) 常见于高血压、心力衰竭或水肿患者的治疗过程中。这 3 类药物均以不同方式干扰肾脏的自我调节和灌注: 利尿剂可能引起血容量不足和肾前性肾功能衰竭; ACEI/ARB 扩张出球小动脉, 降低肾小球滤过压; NSAIDs 抑制前列腺素合成, 收缩入球小动脉。三者合用对 GFR 产生协同性抑制作用, 尤其在脱水、心力衰竭、老年、糖尿病或已有慢性肾脏病的患者中, 极易诱发 AKI, 甚至高钾血症<sup>[130]</sup>。

顺铂联合吉西他滨用于治疗多种实体瘤。顺铂本身具有强肾毒性, 吉西他滨单独使用肾毒性较低, 但据报道与顺铂合用时, 可能增加血栓性微血管病 (TMA) 样肾脏损害的风险, 表现为急性肾功能减退、高血压、微血管病性溶血性贫血和血小板

减少<sup>[131]</sup>。

## 5 结语与展望

药源性肾损伤是临床用药安全的重要隐患，其发生与药物类型、使用剂量、联合用药方式及患者个体差异等多种因素相关。化学药、中药及联合用药均可通过不同机制诱发肾损伤，其中急性肾小管损伤和急性间质性肾炎是引发急性肾损伤的主要病理类型。随着研究技术的不断进步，药源性肾损伤的机制研究取得了诸多新进展，如转运体介导的药物蓄积毒性、氧化应激与炎症反应的相互作用等，为临床防治提供了新的靶点。

然而，药源性肾损伤的防控仍面临诸多挑战：中药的复杂性导致其肾毒性物质基础及作用机制尚未完全明确；联合用药所致肾损伤的相互作用机制研究不足；缺乏高特异性、高敏感性的早期诊断生物标志物等。未来，应加强以下方面的研究：（1）采用多组学技术（基因组学、转录组学、代谢组学等）系统解析中药的肾毒性物质基础及作用机制；（2）深入研究联合用药时药物之间的相互作用机制，建立联合用药肾损伤风险评估体系；（3）开发高特异性的早期诊断生物标志物，实现药源性肾损伤的早期预警与干预；（4）探索新型防治药物，如针对转运体的抑制剂、抗氧化应激药物等，为临床治疗提供新的策略。

临床实践中，应严格遵循“安全、有效、合理”的用药原则，加强药源性肾损伤的预防、监测与治疗，结合患者个体情况制定个体化用药方案，最大限度降低肾损伤的发生风险，保障患者的用药安全与疗效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Perazella M A, Rosner M H. Drug-induced acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(8): 1220-1233.  
 [2] Campbell R E, Chen C H, Edelstein C L. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity [J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(11): 2211-2225.  
 [3] Sharma V, Singh T G. Drug induced nephrotoxicity-A mechanistic approach [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(8): 6975-6986.  
 [4] Hama Said H J, Ahmed Z A. Effects of dulaglutide in doxorubicin induced renal toxicity in rats [J]. *Biologics*, 2025, 19: 399-412.  
 [5] Kwiatkowska E, Domański L, Dziedzicko V, et al. The

mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6109.  
 [6] Zhou P, Gao Y, Kong Z J, et al. Immune checkpoint inhibitors and acute kidney injury [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1353339.  
 [7] Panchal N K, Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 172: 113598.  
 [8] Nielsen O W U, Risom M O S, Nielsen H L, et al. Nephrotoxicity associated with short-term gentamicin therapy in community-acquired bacteraemia: Risk of nephrotoxicity [J]. *Dan Med J*, 2025, 72(3): A08240568.  
 [9] Tang C Y, Livingston M J, Safirstein R, et al. Cisplatin nephrotoxicity: New insights and therapeutic implications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(1): 53-72.  
 [10] Florens N, Demiselle J. Time to inject some contrast into the nephrotoxicity debate [J]. *Kidney360*, 2025, doi: 10.34067/KID.0000001019.  
 [11] Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-myth or truth? Review of selected literature [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(4): e00817.  
 [12] Poormoosavi S M, Behmanesh M A, Abeyat H, et al. Evaluation of the effect of captopril and losartan on tacrolimus-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Drug Res*, 2021, 71(5): 243-249.  
 [13] Al Suleimani Y M, Ali B H, Ali H, et al. The salutary effects of diminazene, lisinopril or valsartan on cisplatin-induced acute kidney injury in rats: A comparative study [J]. *Physiol Res*, 2024, 73(2): 227-237.  
 [14] Hosseini M J, Hassanbeigloo A, Abbasi H, et al. Mitotherapy inhibits against tenofovir induced nephrotoxicity on rat renal proximal tubular cells [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 38: 101669.  
 [15] Motwani S S, Kaur S S, Kitchlu A. Cisplatin nephrotoxicity: Novel insights into mechanisms and preventative strategies [J]. *Semin Nephrol*, 2022, 42(6): 151341.  
 [16] Zhu K X, Wu M, Bian Z L, et al. Growing attention on the toxicity of Chinese herbal medicine: A bibliometric analysis from 2013 to 2022 [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1293468.  
 [17] Gao Y K, Zhang L, Zhang F, et al. Traditional Chinese medicine and its active substances reduce vascular injury in diabetes via regulating autophagic activity [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1355246.

- [18] Yang N N, Guo J F, Zhang J, et al. A toxicological review of alkaloids [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2024, 47(6): 1267-1281.
- [19] Jain T, Singh M P, Gohil K J. Natural flavonoids: Fortifying renal defence mechanism [J]. *Curr Drug Saf*, 2025, 20(1): 1-18.
- [20] Zhou L, Yang Y F, Fu X T, et al. The protective effect and molecular mechanism of glycyrrhizic acid glycosides against Tripterygium glycosides induced nephrotoxicity based on the RhoA/ROCK1 signalling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117100.
- [21] Iqbal M O, Yahya E B. *In vivo* assessment of reversing aminoglycoside antibiotics nephrotoxicity using *Jatropha mollissima* crude extract [J]. *Tissue Cell*, 2021, 72: 101525.
- [22] Ragab A S, El-Kelany A S, Sewilam H M, et al. Renoprotective impact of Tiron against diclofenac-induced nephrotoxicity: Targeting TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1/IL1- $\beta$  pathway [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1): 179.
- [23] Mouawad Y, Kala J. Methotrexate nephrotoxicity: A pragmatic approach [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2026, 35(2): 212-217.
- [24] Chami K, Khaleq K K, El Goubi M, et al. Acyclovir-induced nephrotoxicity: A case report [J]. *Cureus*, 2025, 17(8): e89597.
- [25] Ye Z H, Yang S Y, Chen L J, et al. Luteolin alleviated calcium oxalate crystal induced kidney injury by inhibiting Nr4a1-mediated ferroptosis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156302.
- [26] Li C Y, Wang X, Bi Y J, et al. Potent inhibitors of organic anion transporters 1 and 3 from natural compounds and their protective effect on aristolochic acid nephropathy [J]. *Toxicol Sci*, 2020, 175(2): 279-291.
- [27] Razzaque M S, Wimalawansa S J. Minerals and human health: From deficiency to toxicity [J]. *Nutrients*, 2025, 17(3): 454.
- [28] Mahani F D, Heydari A, Sadeghian R, et al. Targeting ferroptosis by natural compounds in nephrotoxicity: A review [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2026, 40(1): e70654.
- [29] Dong W X, Zhang K L, Wang X R, et al. SIRT1 alleviates Cd nephrotoxicity through NF- $\kappa$ B/p65 deacetylation-mediated pyroptosis in rat renal tubular epithelial cells [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 929: 172392.
- [30] Morales-Alvarez M C. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(1): 31-37.
- [31] Gobhil S, Khunger A. Cephalixin-induced hemolytic Anemia and renal failure: A case report and review of the literature [J]. *Cureus*, 2025, 17(11): e96370.
- [32] Garnier A S, Drablier G, Briet M, et al. Nephrotoxicity of amoxicillin and third-generation cephalosporins: An updated review [J]. *Drug Saf*, 2023, 46(8): 715-724.
- [33] 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(6): 1186-1196.
- [34] Yu X, Feng Z. Analysis of risk factors for perioperative acute kidney injury and management strategies [J]. *Front Med*, 2021, 8: 751793.
- [35] Ashfield T, Cooray M, Jimenez-Acha I, et al. Reflecting on Fleming's caveat: The impact of stakeholder decision-making on antimicrobial resistance evolution [J]. *Microbiology*, 2025, 171(2): 001534.
- [36] Sack K, Herhahn J, Marre R, et al. Renal tolerance of imipenem/cilastatin and other beta-lactam antibiotics in rats [J]. *Infection*, 1985, 13(Suppl 1): S156-S160.
- [37] Huo X K, Liu K X. Renal organic anion transporters in drug-drug interactions and diseases [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 112: 8-19.
- [38] Tune B M, Hsu C Y. The renal mitochondrial toxicity of beta-lactam antibiotics: *In vitro* effects of cephaloglycin and imipenem [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1990, 1(5): 815-821.
- [39] Huo X K, Meng Q, Wang C Y, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs) [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5): 986-996.
- [40] Zhu Y N, Huo X K, Wang C Y, et al. Organic anion transporters also mediate the drug-drug interaction between imipenem and cilastatin [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(2): 252-263.
- [41] Huo X K, Meng Q, Wang C Y, et al. Targeting renal OATs to develop renal protective agent from traditional Chinese medicines: Protective effect of Apigenin against Imipenem-induced nephrotoxicity [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(11): 2998-3010.
- [42] Kane-Gill S L, Smithburger P L, Kashani K, et al. Clinical relevance and predictive value of damage biomarkers of drug-induced kidney injury [J]. *Drug Saf*, 2017, 40(11): 1049-1074.
- [43] Sun K H, Wang B, Lin J L, et al. A multichannel fluorescent array sensor for discrimination of different types of drug-induced kidney injury [J]. *Sensors*, 2023, 23(13): 6114.
- [44] Ștefan C S, Nechita A, Dragostin O M, et al. Drugs associated with adverse effects in vulnerable groups of

- patients [J]. *Clin Pract*, 2024, 14(3): 1010-1020.
- [45] Gumbar S, Bhardwaj S, Mehan S, et al. Renal mitochondrial restoration by gymnemic acid in gentamicin-mediated experimental nephrotoxicity: Evidence from serum, kidney and histopathological alterations [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1218506.
- [46] Kan W C, Chen Y C, Wu V C, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury: A narrative review from pathophysiology to clinical application [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2052.
- [47] Kim J Y, Yee J, Yoon H Y, et al. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 3977-3989.
- [48] Alhazzani K, Alanazi A Z, Mostafa A M, et al. Cobalt-modulated dual emission carbon dots for ratiometric fluorescent vancomycin detection [J]. *RSC Adv*, 2024, 14(8): 5609-5616.
- [49] Pan K M, Li R Y, Li Y L, et al. Vancomycin combined with piperacillin/tazobactam increases the risk of acute kidney injury compared with vancomycin plus other anti-pseudomonal beta-lactams: A systematic review and network meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(1): 47-58.
- [50] Karimzadeh I, Kane-Gill S L, Ma B L. Anti-infective-associated AKI: A narrative review of the epidemiology, mechanisms, risk factors, biomarkers, clinical course, monitoring, prevention, and therapeutic strategies [J]. *Antibiotics*, 2025, 14(11): 1138.
- [51] Chen D Y, Kan J J, Gu Q L, et al. Acute kidney injury associated with the concomitant use of vancomycin and piperacillin-tazobactam [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 7947-7965.
- [52] Balkrishna A, Sharma S, Gohel V, et al. Renogrit attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in human renal spheroids and in Sprague-Dawley rats by regulating kidney injury biomarkers and creatinine/urea clearance [J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0293605.
- [53] Alosaimy S, Rybak M J, Sakoulas G. Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by  $\beta$ -lactams: A synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and  $\beta$ -lactam chemistry [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(3): e179-e188.
- [54] Rahmani H, Khalili H. Prevention of vancomycin-induced nephrotoxicity: An updated review of clinical and preclinical studies [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2022, 22(2): e310321192584.
- [55] Zhu Y N, Jin H, Huo X K, et al. Protective effect of Rhein against vancomycin-induced nephrotoxicity through regulating renal transporters and Nrf2 pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(11): 4244-4262.
- [56] Wen S J, Wang C Y, Huo X K, et al. JBP485 attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity by regulating the expressions of organic anion transporter (Oat) 1, Oat3, organic cation transporter 2 (Oct2), multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) and P-glycoprotein (P-gp) in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 295: 195-204.
- [57] da Silva K E, Rossato L, Leite A F, et al. Overview of polymyxin resistance in Enterobacteriaceae [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2022, 55: e0349-e2021.
- [58] Yang Q J, Xiang B X, Song M H, et al. Acute kidney injury with intravenous colistin sulfate compared with polymyxin B in critically ill patients: A real-world, retrospective cohort study [J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(8): 631-641.
- [59] Aysert-Yildiz P, Özgen-Top Ö, Şentürk A F, et al. Polymyxin B vs. colistin: The comparison of neurotoxic and nephrotoxic effects of the two polymyxins [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 862.
- [60] Liu L Q, Liu Y X, Xin Y, et al. An early and stable mouse model of polymyxin-induced acute kidney injury [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2024, 12(1): 88.
- [61] Li M Y, Azad M A K, Thompson P E, et al. Transcriptomic responses to polymyxin B and analogues in human kidney tubular cells [J]. *Antibiotics*, 2023, 12(2): 415.
- [62] Mahmoud M A, Alharbi M. Molecular mechanisms attributed to colistin renal proximal tubular epithelial cytotoxicity [J]. *Saudi Pharm J*, 2025, 33(6): 45.
- [63] Arjmand A, Salimi A, Mohammadabadi M, et al. Direct exposure with exogenous mitochondria reduce colistin-induced mitochondrial dysfunction and cellular damages in isolated rat renal proximal tubular cells [J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(2): 114.
- [64] Aygörmez S, Makav M, Kuru M, et al. The ameliorative effects of morin on colistin-induced kidney injury in ovariectomized rats: Reduces oxidative stress, inflammation damage, apoptosis, and autophagic death [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(11): e70592.
- [65] Qi J T, Yin Z, Peng Y L, et al. Evaluation of antioxidant co-therapy for polymyxin B-associated nephrotoxicity and mortality: A real-World retrospective cohort study [J]. *J Pharm Policy Pract*, 2025, 18(1): 2568673.
- [66] Soroudi S, Mousavi G, Jafari F, et al. Prevention of colistin-induced neurotoxicity: A narrative review of preclinical data [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(6): 3709-3727.
- [67] Liu C Q, Li S, Tang Y L. Mechanism of cisplatin resistance

- in gastric cancer and associated microRNAs [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 92(5): 329-340.
- [68] Gao D Y, Wang R C, Gong Y W, et al. CAB39 promotes cisplatin resistance in bladder cancer via the LKB1-AMPK-LC3 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208: 587-601.
- [69] Hamaya S, Oura K, Morishita A, et al. Cisplatin in liver cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10858.
- [70] Sears S M, Siskind L J. Potential therapeutic targets for cisplatin-induced kidney injury: Lessons from other models of AKI and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(7): 1559-1567.
- [71] Wu H, Ning Y C, Sun Z X, et al. Both carvedilol and cimetidine alleviate cisplatin-induced nephrotoxicity via downregulating OCT2 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(5): 167754.
- [72] Goda M, Kanda M, Yoshioka T, et al. Effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1906-1916.
- [73] Okamoto K, Kitaichi F, Saito Y, et al. Antioxidant effect of ascorbic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and P-glycoprotein expression in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909: 174395.
- [74] Sukeda N, Fujigaki H, Ando T, et al. Identification of 2', 4', 6'-trihydroxyacetophenone as promising cysteine conjugate beta-lyase inhibitor for preventing cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(7): 873-881.
- [75] Zhang D D, Luo G W, Jin K X, et al. The underlying mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity and its therapeutic intervention using natural compounds [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(11): 2925-2941.
- [76] Elmorsy E A, Saber S, Hamad R S, et al. Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and protective strategies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 203: 106939.
- [77] Patel S, Sathyanathan V, Salaman S D. Molecular mechanisms underlying cisplatin-induced nephrotoxicity and the potential ameliorative effects of essential oils: A comprehensive review [J]. *Tissue Cell*, 2024, 88: 102377.
- [78] de Godoy Torso N, Pereira J K N, Visacri M B, et al. Dysregulated microRNAs as biomarkers or therapeutic targets in cisplatin-induced nephrotoxicity: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12765.
- [79] Sikking C, Niggebrugge-Mentink K L, Elise van der Sman A S, et al. Hydration methods for cisplatin containing chemotherapy: A systematic review [J]. *Oncologist*, 2024, 29(2): e173-e186.
- [80] Tan W J T, Vlajkovic S M. Molecular characteristics of cisplatin-induced ototoxicity and therapeutic interventions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16545.
- [81] Konstantinidis I, Tsokkou S, Gavriilaki E, et al. Protective role of key micronutrients in chemotherapy-induced organ toxicity: A comprehensive review of mechanistic insights and clinical implications [J]. *Nutrients*, 2025, 17(17): 2838.
- [82] Oliveira C A, Mercês É A B, Santos Portela F, et al. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity, hepatotoxicity, and cardiotoxicity: Characteristics, common molecular mechanisms, and current clinical management [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2024, 28(8): 711-727.
- [83] Faguer S, Medrano C, Tavitian S, et al. Prevention and treatment of acute kidney injury associated with high-dose methotrexate [J]. *Kidney360*, 2025, 6(3): 476-481.
- [84] Liang C N, Su Y C, Lin S J, et al. Risk factors for acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy: A single-center study and narrative review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(6): 789-800.
- [85] Howard S C, McCormick J, Pui C H, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [86] Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: Pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(8): 896-909.
- [87] De Chiara L, Lugli G, Villa G, et al. Molecular mechanisms and biomarkers associated with chemotherapy-induced AKI [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2638.
- [88] Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(6): 386-401.
- [89] Pinheiro F V, Pimentel V C, De Bona K S, et al. Decrease of adenosine deaminase activity and increase of the lipid peroxidation after acute methotrexate treatment in young rats: Protective effects of grape seed extract [J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(1): 89-94.
- [90] Tentoni N, Hwang M, Villanueva G, et al. Early therapeutic drug monitoring of methotrexate and its association with acute kidney injury: A retrospective cohort study [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(17): e70176.
- [91] Hamed K M, Dighriri I M, Baomar A F, et al. Overview of methotrexate toxicity: A comprehensive literature review [J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e29518.

- [92] Shi C, Ye Z M, Shao Z W, et al. Multidisciplinary guidelines for the rational use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal pain (2022) [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1544.
- [93] Chen P W, Zhu J H, Xu Y C, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: Evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 107.
- [94] Gomes C, Pereira M I P, Valério P, et al. Incidence of kidney toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in critically ill patients [J]. *J Crit Care*, 2025, 90: 155202.
- [95] Kaye A D, Granier A L, Garcia A J, et al. Non-opioid perioperative pain strategies for the clinician: A narrative review [J]. *Pain Ther*, 2020, 9(1): 25-39.
- [96] De Santis F, Boari A, Dondi F, et al. Drug-dosing adjustment in dogs and cats with chronic kidney disease [J]. *Animals*, 2022, 12(3): 262.
- [97] Wilson F P, Yamamoto Y, Martin M, et al. A randomized clinical trial assessing the effect of automated medication-targeted alerts on acute kidney injury outcomes [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 2826.
- [98] Dobrek L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity [J]. *Life*, 2023, 13(2): 325.
- [99] Wrona P, Sawczyńska K, Wróbel D, et al. Risk factors of acute kidney injury during hospitalization in acute ischaemic stroke patients undergoing mechanical thrombectomy [J]. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, 2024, 20(1): 89-94.
- [100] Yeh Y H, Lee Y T, Hsieh H S, et al. Short-term toxicity of aristolochic acid, aristolochic acid-I and aristolochic acid-II in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(3): 1157-1163.
- [101] Jadot I, Declèves A E, Nortier J, et al. An integrated view of aristolochic acid nephropathy: Update of the literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 297.
- [102] Kocic G, Gajic M, Tomovic K, et al. Purine adducts as a presumable missing link for aristolochic acid nephropathy-related cellular energy crisis, potential anti-fibrotic prevention and treatment [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(22): 4411-4427.
- [103] Xue X, Gong LK, Maeda K, et al. Critical role of organic anion transporters 1 and 3 in kidney accumulation and toxicity of aristolochic acid I [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2183-2192.
- [104] Shen Q Q, Wang J J, Roy D, et al. Organic anion transporter 1 and 3 contribute to traditional Chinese medicine-induced nephrotoxicity [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(3): 196-205.
- [105] Dickman K G, Sweet D H, Bonala R, et al. Physiological and molecular characterization of aristolochic acid transport by the kidney [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2): 588-597.
- [106] Baudoux T E R, Pozdzik A A, Arlt V M, et al. Probenecid prevents acute tubular necrosis in a mouse model of aristolochic acid nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(10): 1105-1113.
- [107] Ma L P, Qin Y H, Shen Z W, et al. Aristolochic acid I is a substrate of BCRP but not P-glycoprotein or MRP2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 430-435.
- [108] Kimura O, Fujii Y, Haraguchi K, et al. Effect of quercetin on the uptake and efflux of aristolochic acid I from Caco-2 cell monolayers [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(7): 883-889.
- [109] Qin Z Y, Zhao L, Hu H H, et al. Utilizing single- and double-transfected cell models expressing human organic anion transporter 1 and human cytochrome P450 1A2 to investigate the interactions with ingredients of herbal medicines [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(7): 576-583.
- [110] Urate S, Wakui H, Azushima K, et al. Aristolochic acid induces renal fibrosis and senescence in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12432.
- [111] Xie J, Guo Q. Apoptosis antagonizing transcription factor protects renal tubule cells against oxidative damage and apoptosis induced by ischemia-reperfusion [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(12): 3336-3346.
- [112] 左巍, 刘亚革, 王继红, 等. 大鼠马兜铃酸肾病模型中炎性细胞浸润的特点及意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2005, 21(6): 757-759.  
Zuo W, Liu Y G, Wang J H, et al. Characteristics and significance of inflammatory cell infiltration in rat aristolochic acid nephropathy model [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2005, 21(6): 757-759.
- [113] 许勇芝, 陈丽萍, 陶静莉, 等. 地塞米松对马兜铃酸诱导的肾小管上皮细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(9): 811-812.  
Xu Y Z, Chen L P, Tao J L, et al. Effect of dexamethasone on apoptosis of renal tubular epithelial cells induced by aristolochic acid [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2008, 9(9): 811-812.
- [114] Wu Z Y, Qian J W, Feng C H, et al. A review of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (Fuji) for kidney disease: Phytochemistry, toxicology, herbal processing, and pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1427333.
- [115] Liao X Y, Deng Q Q, Han L, et al. Leflunomide increased the renal exposure of acyclovir by inhibiting OAT1/3 and MRP2 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(1): 129-137.

- [116] Ma L P, Shen Z W, Hu H H, et al. Effects of Rhein and *Rheum palmatum* L. extract on the pharmacokinetics and tissue distribution of aristolochic acid I and its demethylated metabolite in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113537.
- [117] Rui Y X, Li S, Luan F, et al. Several alkaloids in Chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: Focus on mechanism and target analysis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2427802.
- [118] Liang X J, Liu J, Di J X, et al. Toxicity evaluation of processing *Evodiae fructus* based on intestinal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1336777.
- [119] Shan Q Y, Yu W, Xu Q F, et al. Detoxification and underlying mechanisms towards toxic alkaloids by traditional Chinese medicine processing: A comprehensive review [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155623.
- [120] Yang X, Xin Y, Gu Y, et al. Total alkaloids of *Aconitum Carmichaelii* Debx alleviate cisplatin-induced acute renal injury by inhibiting inflammation and oxidative stress related to gut microbiota metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156128.
- [121] Sun K X, Wu L, Wang S Y, et al. Antitumor effects of Chinese herbal medicine compounds and their nano-formulations on regulating the immune system microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 949332.
- [122] Zhang F, Wu R, Liu Y F, et al. Nephroprotective and nephrotoxic effects of Rhubarb and their molecular mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114297.
- [123] Yuan X, Long L S, Wang M H, et al. Rhein alleviates cisplatin-induced acute kidney injury via downregulation of NOX4-COX2/PGFS signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 4641-4664.
- [124] Xiang H Y, Zhang Y, Wu Y, et al. Aurantio-obtusin exerts an anti-inflammatory effect on acute kidney injury by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, 28(1): 11-19.
- [125] Feng H Y, Wang Y Q, Yang J H, et al. Anthraquinones from *Rheum officinale* ameliorate renal fibrosis in acute kidney injury and chronic kidney disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 5739-5760.
- [126] 杨立国, 乌日拉嘎, 萨其拉吐, 奥·乌力吉. 中药肾毒性成分及其毒性机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(23): 7934-7952.
- Yang L G, Wurlaga, Saqilatu, et al. Research progress on nephrotoxic components in traditional Chinese medicine and its toxic mechanisms [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(23): 7934-7952.
- [127] Lin K X, Kong X R, Tao X F, et al. Research methods and new advances in drug-drug interactions mediated by renal transporters [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5252.
- [128] Fu R, Wang X N, Guo C H, et al. Wuzhi capsule increased systemic exposure to methotrexate by inhibiting the expression of OAT1/3 and P-gp [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 845.
- [129] Hagos Y, Wolff N A. Assessment of the role of renal organic anion transporters in drug-induced nephrotoxicity [J]. *Toxins*, 2010, 2(8): 2055-2082.
- [130] Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study [J]. *BMJ*, 2013, 346: e8525.
- [131] Nishikubo M, Shimomura Y, Hiramoto N, et al. Reversible renal-limited thrombotic microangiopathy due to gemcitabine-dexamethasone-cisplatin therapy: A case report [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 175.

[责任编辑 刘东博]