

亚胺培南肾毒性和西司他丁肾保护的基础和临床研究进展

霍晓奎, 刘克辛*

大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘要: 亚胺培南是一种碳青霉烯类抗生素, 在临床上和西司他丁组成复方制剂, 用于多重耐药和重症感染的治疗。肾毒性是亚胺培南的常见不良反应, 在儿童和老年等肾功能不全群体中, 应用亚胺培南导致肾脏毒性的风险更大。西司他丁具有肾保护活性, 可降低顺铂、万古霉素、环孢素A等药物的肾毒性。本文对近年来亚胺培南肾毒性和西司他丁肾保护作用的研究进展进行综述, 从基础研究和临床应用的角度, 揭示亚胺培南和西司他丁在肾脏产生不同效应的可能机制, 为亚胺培南和西司他丁的临床安全合理应用提供理论基础和科学建议。

关键词: 亚胺培南; 肾毒性; 西司他丁; 肾保护; 基础; 临床

中图分类号: R992

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1454-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.037

Imipenem nephrotoxicity and renal protection of Cilastatin: A review of preclinical studies and clinical observations

HUO Xiaokui, LIU Kexin

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Imipenem is a carbapenem antibiotic with a broad antimicrobial activity. Imipenem is prescribed with Cilastatin together to treat mixed and serious infections. Nephrotoxicity is a common adverse effect in Imipenem treated patients, especially in pediatric and aging patients with impaired renal function. Cilastatin is a potential therapeutic agent to protect against nephrotoxicity induced by vancomycin, cisplatin, and cyclosporin A. In present study, preclinical studies and clinical observations of Imipenem nephrotoxicity and renal protection of Cilastatin were reviewed to explore the effects and mechanisms of Imipenem and Cilastatin on kidney and provide scientific advices for the safe and rational clinical application of Imipenem and Cilastatin.

Key words: Imipenem; nephrotoxicity; Cilastatin; renal protection; preclinical studies; clinical observations

亚胺培南和西司他丁是临床上常用的一种复方抗生素制剂, 多用于多种病原菌所致的混合性中重度感染。其中, 亚胺培南是一种广谱的碳青霉烯类抗生素, 对包括需氧和厌氧的革兰阳性和革兰阴性细菌在内的多种细菌都具有强效的抗菌活性; 而且, 许多由耐氨基糖苷类、头孢菌素类和青霉素类抗生素的细菌引起的感染, 使用亚胺培南仍有效^[1]。因此, 亚胺培南多用于复杂、严重或多药耐药感染的治疗。尽管亚胺培南对多数细菌的 β -内酰胺酶耐受, 但是亚胺培南可被肾脏脱氢肽酶 (renal dehydropeptidase, DHP-I) 快速水解而失去抗菌活性^[2]。因此, 亚胺培南必须和西司他丁一起应用。

西司他丁没有抗菌活性, 它是DHP-I的抑制剂, 以1:1的比例合用时, 可将亚胺培南的尿回收率从7.7%~43%提高到72%, 从而有效提高对尿路感染的疗效^[3]。作为第一个成功上市的碳青霉烯类抗生素, 亚胺培南/西司他丁至今仍是脓毒症等危重感染和广谱耐药菌感染的经验性治疗药物。然而, 亚胺培南主要经肾清除, 在肾脏过高的暴露水平容易诱发肾毒性^[4-6]。西司他丁除了抑制DHP-I, 还被证明具有肾保护活性^[7-9]。为了更加深入的理解亚胺培南和西司他丁联合应用的药物-药物相互作用 (drug-drug interactions, DDIs), 本文对亚胺培南的肾脏不良反应和肾毒性机制以及西司他丁的肾保护作用

收稿日期: 2019-03-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81874324)

第一作者: 霍晓奎 (1989—), 实验师, 研究方向为药物转运体与药代动力学。Email: xiaokuihuo@dlmedu.edu.cn

*通信作者: 刘克辛, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物转运体与药代动力学。Email: liukexin89@163.com

机制进行综述,以期对亚胺培南西司他丁的临床安全合理应用提供科学参考。

1 亚胺培南的肾脏毒性研究进展

1.1 亚胺培南的临床前肾毒性研究

亚胺培南的发现源于对天然来源的硫霉素(thienamycin)的结构改造,亚胺培南不仅保留了硫霉素强大的抗菌活性,而且更加稳定^[10]。然而,在开发过程中,发现亚胺培南具有肾毒性^[11]。高剂量亚胺培南单次或连续给药后,可造成实验动物肾脏损伤,表现为肾脏近曲小管的坏死。不同实验动物对亚胺培南肾毒性的敏感程度为:家兔>恒河猴>大鼠。亚胺培南单次给药造成显著肾损伤的剂量,在恒河猴种属中需要180 mg/kg,而家兔仅需要100 mg/kg。亚胺培南以120 mg/kg的剂量连续给药6个月,未见恒河猴出现明显肾毒性。而50 mg/kg的剂量间隔6 h给药3次即可造成家兔肾损伤。由此推算人类应用亚胺培南的安全剂量应为每天不超过2 g。大鼠对亚胺培南肾毒性更加耐受,研究表明,亚胺培南500 mg/kg和1 000 mg/kg单次给药可造成大鼠肾小管上皮细胞坏死脱落^[6]。因此,亚胺培南可造成多种实验动物肾脏近曲小管坏死,亚胺培南的肾毒性存在明显的种属差异。

在亚胺培南发明之前,头孢类抗生素已经广泛应用。肾脏毒性也是早期头孢类抗生素的主要不良反应^[12]。与亚胺培南类似,头孢类抗生素例如头孢噻啶的肾毒性也表现为肾近曲小管的坏死^[12],毒性机制可能涉及3个方面:首先,肾小管上皮细胞对头孢类抗生素的摄取和胞内蓄积;然后,头孢类抗生素与线粒体内膜的阴离子底物转运蛋白结合并使靶蛋白乙酰化失活;最后,导致脂质过氧化而产生细胞毒性。对亚胺培南肾毒性机制的进一步研究也发现,家兔给予亚胺培南300 mg/kg后1 h,即可观察到肾脏线粒体呼吸抑制,线粒体对琥珀酸盐的静摄取率减少了45%~49%,对ADP的摄取减少了16%,同时肾脏谷胱甘肽(GSH)水平下降,结合型谷胱甘肽(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^[5]。体外研究也证明,亚胺培南能够不可逆的降低肾脏线粒体呼吸和琥珀酸盐摄取,造成线粒体损伤^[4]。通常,线粒体损伤导致细胞能量供应受限,同时线粒体膜通透性改变,释放大量活性氧簇(ROS),进一步激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号转导通路,诱导细胞坏死^[13]。坏死的细胞继续释放ROS,从而导致氧化应激水平的升高,产生级联放大效应。因

此,控制氧化应激水平,恢复细胞氧化/还原平衡能够有效控制线粒体损伤导致的组织和器官毒性^[14]。研究证明,合用具有抗氧化活性的还原剂可以纠正亚胺培南诱导的肾损伤。Lim等^[15]发现,单次静脉注射亚胺培南(200 mg/kg)5 d后,家兔出现明显的尿糖、尿蛋白、管型尿等肾功受损表现,肾脏体积肿大,外观颜色暗淡,镜下可见肾小管坏死。合用桑色素后,亚胺培南诱导的家兔肾脏毒性得到显著改善。桑色素是一种天然黄酮类化合物,具有抗氧化、抗糖尿病、抗炎、抗肿瘤、抗高血压、抗菌、降尿酸和神经保护作用等多种药理活性^[16-17]。桑色素可激活转录因子红细胞系2p45相关因子-2(Nrf-2)-核抗氧化反应原件(ARE)信号通路,诱导血红素氧合酶-1(HO-1)等还原酶的表达,拮抗ROS对细胞的毒性^[18-20]。因此,桑色素对亚胺培南肾毒性的缓解作用可能是基于其强大的抗氧化能力。最近的研究表明,N-乙酰半胱氨酸降低亚胺培南导致的大鼠血清肌酐和尿素氮水平升高,以及肾小球滤过率的下降,恢复过氧化氢酶、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等还原酶的水平,对亚胺培南诱导的大鼠肾毒性具有显著的保护作用^[21]。N-乙酰半胱氨酸是一种ROS抑制剂,可用于对乙酰氨基酚中毒的解救^[22]。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治疗具有显著疗效。

1.2 亚胺培南的临床肾脏不良反应

亚胺培南可被DHP-I快速代谢失活^[2],临床应用剂型均为亚胺培南和西司他丁的复方制剂。由于没有亚胺培南单独使用的剂型,因此缺少亚胺培南诱导人肾毒性的病例。有报道指出,高于临床最大血药浓度10倍的亚胺培南/西司他丁在体外孵育人肾切片3 h可诱导丙二醛(MDA)水平显著升高^[23],说明亚胺培南/西司他丁合用的情况下,也存在肾毒性的可能。动物体内实验也证明,亚胺培南/西司他丁以30、50、80 mg/(kg·d)的剂量给予大鼠,连续给药7 d后,大鼠出现碱性尿、结晶尿和尿量增多现象,同时血浆肌酐、尿素氮、尿酸水平升高,血浆γ-谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶水平下降,机体氧化应激水平升高,出现尿道结石,肾脏出现结晶析出、充血、肾小囊腔扩张、肾小球破裂等病理改变^[24]。进一步说明亚胺培南/西司他丁联用在体外、体内条件下均存在诱发肾毒性的风险。

亚胺培南/西司他丁在临床应用的过程中,大多

数患者耐受良好,但是不良反应仍是亚胺培南/西司他丁临床应用中不容忽视的问题。据统计,1.8%的患者由于严重不良反应而停用亚胺培南/西司他丁^[25]。除了神经系统损害(抽搐、癫痫、肌肉痉挛、惊厥等)和胃肠道不良反应(恶心、呕吐、肠道二重感染等),泌尿系统损伤也是亚胺培南/西司他丁临床应用中常见的不良反应,包括肾功能下降(肌酐、尿素氮升高)和粉红色尿^[12]。在多项临床研究和回顾性分析中,肾功损伤占全部不良反应事件的1%~4.17%^[26-27]。但是这一数据可能被低估,因为亚胺培南/西司他丁常用于危重感染的治疗,这些患者的肾功往往存在一定问题,容易掩盖亚胺培南/西司他丁的肾脏不良反应。在最近进行的一项随机双盲2期临床试验中,148例应用亚胺培南/西司他丁治疗复杂尿路感染的人群中,5例(3%)患者出现了肾囊肿的不良反应^[28]。在另一项治疗复杂尿路感染的临床试验中,67名受试者出现一例尿毒症不良反应和一例血清肌酐水平升高的不良反应^[29]。在一项包含100名受试者的临床试验中,应用亚胺培南/西司他丁治疗尿路感染后,2%~4%的患者出现了血肌酐升高、尿糖、尿蛋白、血尿、白细胞尿等肾脏相关不良反应^[30]。在一项造血干细胞移植合并发热性中性粒细胞减少症的经验性抗菌治疗临床试验中,应用亚胺培南西司他丁治疗后,8名受试者中5人出现了血清肌酐水平升高^[31]。在儿童和老年等肾功不全群体中,应用亚胺培南导致肾脏不良反应的风险更大。据药品说明书记载,儿童应用亚胺培南的肾脏不良反应事件发生率为5%。在一项大样本回顾性分析中,住院儿童出现血肌酐水平升高($>1.7\text{ mg/dL}$)的发生率为12.2/1 000 infant days^[32]。而且,在老年和儿童等肾功不全的群体中,癫痫等不良反应的发生率更高^[30,32-33]。也就是说,亚胺培南存在导致肾功受损的风险,而异常的肾脏功能又会加剧亚胺培南的不良反应发生率。因此,揭示亚胺培南的肾毒性机制,对于亚胺培南的临床安全合理应用具有重要意义。

2 西司他丁的肾脏保护作用研究进展

由于亚胺培南在肾脏的快速代谢失活,研究人员开发了DHP-I抑制剂西司他丁以提高亚胺培南的稳定性。结果发现,亚胺培南以超过100 mg/kg的剂量给予家兔可造成肾脏近曲小管急性坏死,按照1:1的比例合用西司他丁后,亚胺培南的剂量增加到360 mg/kg仍未见家兔肾脏毒性^[11]。合用西司他丁不仅提高了亚胺培南的肾脏稳定性,还降低了亚

胺培南的肾毒性。近年的研究证明,西司他丁虽然没有抗菌活性,但是具有肾保护作用。西司他丁可通过降低毒性药物在肾脏的蓄积、抗炎和抗氧化、抗凋亡等多种机制有效降低万古霉素、顺铂和环孢素A等肾毒性药物的肾脏毒性^[8,34-38]。对西司他丁肾保护作用机制的研究,不仅有利于阐明亚胺培南肾脏毒性的确切机制,还能为药物诱导的肾损伤防治提供新的研究方向。

2.1 西司他丁与亚胺培南

在西司他丁的开发过程中,偶然发现西司他丁不仅增加亚胺培南的稳定性,还降低亚胺培南的肾毒性。研究人员认为,西司他丁与亚胺培南竞争相同的肾脏转运途径,从而导致肾脏亚胺培南浓度下降,肾毒性降低。亚胺培南的肾脏排泄包括肾小球滤过和肾小管分泌两部分。西司他丁可能影响了亚胺培南肾小管分泌过程^[11]。黑猩猩肌肉注射亚胺培南和西司他丁(1:1, 13 mg/kg)后,亚胺培南的肾清除率降低到肾小球滤过率的水平,90 min后再次恢复到亚胺培南单独应用时的水平。研究还发现,肾皮质中的亚胺培南及其水解产物含量在合用西司他丁后降低了7倍。亚胺培南的整体清除率为11.8 mL/(min·kg),其中4 mL/(min·kg)为滤过和肾外代谢清除率,合用西司他丁后整体清除率降低了5.5 mL/(min·kg),说明西司他丁至少阻断了70%的肾小管分泌。这些结果说明,西司他丁至少可以瞬时降低亚胺培南的肾小管转运过程。然而,受限于当时的实验条件和认知水平,西司他丁抑制亚胺培南肾小管分泌的机制尚未完全阐明。西司他丁降低亚胺培南的肾脏蓄积可能是西司他丁肾保护作用的机制。

2.2 西司他丁与顺铂

顺铂是常用的抗肿瘤药物,严重的肾脏不良反应极大的限制了顺铂的临床应用^[39]。研究发现,西司他丁对顺铂诱导的肾损伤具有显著的治疗效果。在顺铂诱导的大鼠肾损伤模型中,西司他丁[75 mg/(kg·day), 5 d]缓解顺铂导致的肌酐、尿素氮、肾小球滤过率(GFR)、尿蛋白、尿量、尿钠排泄分数、尿水变化等指标的异常,改善肾脏病理改变,减少顺铂的肾脏分布,从而降低顺铂导致的肾脏氧化应激和凋亡^[8]。体外研究也证明,西司他丁降低顺铂在肾小管上皮细胞中的蓄积,缓解线粒体损伤,减轻顺铂导致的细胞凋亡;而且,西司他丁的保护作用依赖于细胞DHP-I的表达,因此不会影响顺铂的抗肿瘤效果^[36]。最近的研究发现,肾小管上皮

细胞表达的巨蛋白是顺铂等毒性物质进入肾脏的重要途径,西司他丁可通过与巨蛋白结合降低顺铂在肾脏细胞的蓄积,从而降低顺铂的肾脏毒性^[7]。此外,西司他丁还能通过抗炎、降低脂质过氧化缓解顺铂导致的大鼠肾脏毒性^[40-41]。

2.3 西司他丁与万古霉素

万古霉素是治疗多重耐药菌感染的最后一道屏障,也是临床上常见的肾毒性药物,万古霉素肾毒性的防治是临床上万古霉素安全合理应用的重大挑战^[42]。研究发现,西司他丁(150 mg/kg)显著缓解万古霉素(300 mg/kg)诱导的家兔肾毒性^[34]。西司他丁与万古霉素的剂量比须达到1:2以上才能完全缓解万古霉素的肾毒性。西司他丁也能改变万古霉素的肾脏处置过程,通过抑制巨蛋白,降低万古霉素在肾小管上皮细胞的蓄积,降低肾脏毒性^[7,9,43-44]。在万古霉素诱导的人肾皮质近曲小管上皮细胞(HK-2)和小鼠肾毒性模型中,万古霉素下调P糖蛋白(P-gp)表达,并可被西司他丁恢复^[45]。P-gp是肾脏重要的外排转运体,负责机体代谢产物的肾脏清除^[46]。西司他丁逆转万古霉素诱导的P-gp下调能降低肾脏清除压力,可能是缓解万古霉素诱导的肾毒性的机制之一。

2.4 西司他丁与环孢素A

环孢素A是一种免疫抑制剂,常用于肾移植术后的免疫治疗^[47]。然而,环孢素A的肾毒性严重限制了其临床应用^[48]。环孢素A诱导内质网压力,导致线粒体损伤,ROS生成增多,组织氧化应激水平升高,造成器官损伤^[48]。西司他丁具有抗氧化活性,对环孢素A诱导的肾移植大鼠肾损伤具有显著的保护作用^[49]。进一步的研究证明,西司他丁可以提高细胞膜的稳定性,恢复环孢素A导致的细胞膜流动性降低,从而降低环孢素A向细胞的转运,以及线粒体膜的转运^[37]。而且,临床数据表明,在心脏、骨髓和肾脏移植术后,同时使用环孢素A与西司他丁的患者,较单独应用环孢素A的患者,具有较低的肾功损伤风险^[50-53]。

3 结语

亚胺培南/西司他丁自上市已有近40年。亚胺培南独特的化学结构、β-内酰胺酶耐受性、广谱的抗菌活性开创了全新的碳青霉烯类抗生素的研发进程。在长期的临床实践中,人们对亚胺培南不良反应机制的认识愈发深刻;而西司他丁作为肾保护药的潜在临床应用价值也被研究人员发现,为亚胺培南/西司他丁之间药动学DDIs加入了新的药效学机

制。最近,研究人员发现^[54-55],除了DHP-I,有机阴离子转运体(OATs)也是亚胺培南和西司他丁DDIs的靶点,OATs介导的亚胺培南的肾脏蓄积加剧了亚胺培南的肾毒性。西司他丁可通过抑制OATs减轻亚胺培南的肾毒性。OATs可以作为潜在的治疗靶点用于避免临床中亚胺培南的肾脏不良反应。亚胺培南肾毒性和西司他丁肾保护机制更加深入的揭示,将会为亚胺培南/西司他丁在临床的安全合理应用提供更加坚实的理论基础,也为化学性质更加稳定、抗菌活性更强、副作用更低的抗菌新药研发提供新的思路。

参考文献

- [1] Zhanel G G, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems [J]. *Drugs*, 2007, 67(7): 1027-1052.
- [2] Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R, et al. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982, 22(1): 62-70.
- [3] Norrby S R, Alestig K, Björnégård B, et al. Urinary recovery of N-formimidoyl thienamycin (MK0787) as affected by coadministration of N-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 23(2): 300-307.
- [4] 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.
- [5] Tune B M, Fravert D, Hsu C Y. Thienamycin nephrotoxicity. Mitochondrial injury and oxidative effects of imipenem in the rabbit kidney [J]. *Biochem Pharmacol*, 1989, 38: 3779-3783.
- [6] 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): S156-160.
- [7] Hori Y, Aoki N, Kuwahara S, et al. Megalin blockade with cilastatin suppresses drug-induced nephrotoxicity [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1783-1791.
- [8] Humanes B, Lazaro A, Camano S, et al. Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(6): 652-663.
- [9] Nakamura T, Hashimoto Y, Kokuryo T, et al. Effects of fosfomycin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(5): 734-738.
- [10] Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, et al. Synthesis and *in vitro* activity of a new carbapenem, S-533 [J]. *J*

- Antibiot (Tokyo), 1983, 36(8): 1034-1039.
- [11] Birnbaum J, Kahan F M, Kropp H, et al. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin [J]. *Am J Med*, 1985, 78(6A): 3-21.
- [12] Tune B M. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention [J]. *Pediatr Nephrol*, 1997, 11(6): 768-772.
- [13] Duann P, Lin PH. Mitochondria damage and kidney disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 529-551.
- [14] Ralto K M, Parikh S M. Mitochondria in acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(1): 8-16.
- [15] Lim S C, Im Y B, Bae C S, et al. Protective effect of morin on the imipenem-induced nephrotoxicity in rabbits [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(8): 1060-1065.
- [16] Caselli A, Cirri P, Santi A, et al. Morin: A promising natural drug [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(8): 774-791.
- [17] Sinha K, Ghosh J, Sil P C. Morin and its role in chronic diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 928: 453-471.
- [18] Vanitha P, Senthilkumar S, Dornadula S, et al. Morin activates the Nrf2-ARE pathway and reduces oxidative stress-induced DNA damage in pancreatic beta cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 801: 9-18.
- [19] Lee M H, Cha H J, Choi E O, et al. Antioxidant and cytoprotective effects of morin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress are associated with the induction of Nrf-2 mediated HO-1 expression in V79-4 Chinese hamster lung fibroblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3): 672-680.
- [20] Bachewal P, Gundu C, Yerra V G, et al. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy [J]. *Biofactors*, 2018, 44(2): 109-122.
- [21] Rababa'h A M, Hijawi T B, Alzoubi K H, et al. The nephroprotective effect of N-acetyl-L-cysteine and atorvastatin against imipenem induced nephrotoxicity [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11(2): 155-161.
- [22] Bunchorntavakul C, Reddy K R. Acetaminophen (APAP or N-acetyl-p-aminophenol) and acute liver failure [J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(2): 325-346.
- [23] Yousif T, Pooyeh S, Hannemann J, et al. Nephrotoxic and peroxidative potential of meropenem and imipenem / cilastatin in rat and human renal cortical slices and microsomes [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1999, 37(10): 475-86.
- [24] Tahri A, Lahyani A, Kallel R, et al. Exposure to imipenem / cilastatin causes nephrotoxicity and even urolithiasis in Wistar rats [J]. *Toxicology*, 2018, 404-405: 59-67.
- [25] Chen Y, Zhu D, Zhang Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, comparison study of the efficacy and safety of tigecycline to imipenem / cilastatin to treat complicated intra-abdominal infections in hospitalized subjects in China [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 2327-2339.
- [26] Zhanel G G, Simor A E, Vercaigne L, et al. Canadian Carbapenem Discussion Group. Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects [J]. *Can J Infect Dis*, 1998, 9(4): 215-228.
- [27] 李琦恒, 倪鸿昌. 亚胺培南/西司他丁不良反应回顾性调查分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(4): 223-225.
- [28] Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (12): 1319-1328.
- [29] Vazquez J A, González Patzán L D, Stricklin D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(12): 1921-31.
- [30] Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem / cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(9): 2616-2626.
- [31] Jing Y, Li J, Yuan L, et al. Piperacillin-tazobactam vs. imipenem-cilastatin as empirical therapy in hematopoietic stem cell transplantation recipients with febrile neutropenia [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(3): 263-269.
- [32] Hornik C P, Herring A H, Benjamin D K Jr, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem / cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(7): 748-753.
- [33] Wu Y, Chen K, Shi Z, et al. A retrospective study on the incidence of seizures among neurosurgical patients who treated with imipenem/cilastatin or meropenem [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(8): 685-690.
- [34] Toyoguchi T, Takahashi S, Hosoya J, et al. Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study

- with cilastatin in rabbits [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(9): 1985-1990.
- [35] Nakamura T, Kokuryo T, Hashimoto Y, et al. Effects of fosfomycin and imipenem-cilastatin on the nephrotoxicity of vancomycin and cisplatin in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(2): 227-232.
- [36] Camano S, Lazaro A, Moreno-Gordaliza E, et al. Cilastatin attenuates cisplatin-induced proximal tubular cell damage [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(2): 419-429.
- [37] Pérez M, Castilla M, Torres A M, et al. Inhibition of brush border dipeptidase with cilastatin reduces toxic accumulation of cyclosporin A in kidney proximal tubule epithelial cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 (10): 2445-2455.
- [38] Moreno-Gordaliza E, Giesen C, Lázaro A, et al. Elemental bioimaging in kidney by LA-ICP-MS as a tool to study nephrotoxicity and renal protective strategies in cisplatin therapies [J]. *Anal Chem*, 2011, 83(20): 7933-7940.
- [39] Crona D J, Faso A, Nishijima T F, et al. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Oncologist*, 2017, 22(5): 609-619.
- [40] Humanes B, Camaño S, Lara JM, et al. Cisplatin-induced renal inflammation is ameliorated by cilastatin nephroprotection [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (10): 1645-1655.
- [41] Moreno-Gordaliza E, Esteban-Fernández D, Lázaro A, et al. Lipid imaging for visualizing cilastatin amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(9): 1561-1574.
- [42] Filippone E J, Kraft W K, Farber J L. The nephrotoxicity of vancomycin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(3): 459-469.
- [43] Kusama M, Yamamoto K, Yamada H, et al. Effect of cilastatin on renal handling of vancomycin in rats [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(9): 1173-1176.
- [44] Humanes B, Jado J C, Camaño S, et al. Protective effects of cilastatin against vancomycin-induced nephrotoxicity [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 704382.
- [45] Im D S, Shin H J, Yang K J, et al. Cilastatin attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity via P-glycoprotein [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 277: 9-17.
- [46] Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug-drug interactions [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 363-373.
- [47] Tsipotis E, Gupta N R, Raman G, et al. Bioavailability, efficacy and safety of generic immunosuppressive drugs for kidney transplantation: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(3): 206-218.
- [48] Wu Q, Wang X, Nepovimova E, et al. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118: 889-907.
- [49] Hammer C, Thies J C, Mraz W, et al. Reduction of cyclosporin (CSA) nephrotoxicity by imipenem/cilastatin after kidney transplantation in rats [J]. *Transplant Proc*, 1989, 21(1 Pt 1): 931.
- [50] Markewitz A, Hammer C, Pfeiffer M, et al. Reduction of cyclosporine-induced nephrotoxicity by cilastatin following clinical heart transplantation [J]. *Transplantation*, 1994, 57(6): 865-870.
- [51] Gruss E, Tomás J F, Bernis C, et al. Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 18(4): 761-765.
- [52] Carmellini M, Frosini F, Filippini F, et al. Effect of cilastatin on cyclosporine-induced acute nephrotoxicity in kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1997, 64 (1): 164-166.
- [53] Tejedor A, Torres A M, Castilla M, et al. Cilastatin protection against cyclosporin A-induced nephrotoxicity: clinical evidence [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(3): 505-513.
- [54] Zhu Y, Huo X, Wang C, et al. Organic anion transporters also mediate the drug-drug interaction between imipenem and cilastatin [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, Doi: 10.1016/j.ajps.2018.11.006.
- [55] Huo X, Meng Q, Wang C, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs) [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, DOI: 10.1016/j.apsb.2019.02.005.