

# 抗生素致急性肾损伤及中西医治疗研究进展

池杨峰 彭文

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指肾功能在 48 h 内急剧下降,血肌酐上升  $> 26.4 \mu\text{mol/L}$ ,或在血肌酐基线值上升高 50%,或尿量减少  $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  超过 6 h<sup>[1]</sup>。近年来,因抗生素等药物在临床上的广泛使用,AKI 的发病率逐年升高,年增长率达 11%<sup>[2]</sup>,药物因素是导致 AKI 的重要原因<sup>[3]</sup>,约占 AKI 总发病率的 19.9%<sup>[4]</sup>,成为 AKI 发病的重要病因。其中,大剂量使用抗生素或联合使用抗生素所致 AKI 的问题最突出<sup>[4-6]</sup>。可致 AKI 的抗生素包括  $\beta$ -内酰胺类、喹诺酮类和氨基糖苷类等。笔者就抗生素所致 AKI 发病情况、机制及相关药物等方面总结如下。

1 AKI 发病情况 不同文献报道抗生素导致 AKI 发病情况差异较大。对 2004—2006 年上海市 17 家二级医院住院患者的 AKI 登记表中显示,药物致 AKI 347 例,男女比例 1.82:1,60 岁以上老年人比例为 51.0%;166 例抗生素肾毒性药物(47.8%)中,主要为氨基糖苷类 59 例, $\beta$ -内酰胺类 56 例,多肽类 32 例,喹诺酮类 21 例<sup>[7]</sup>。陈楠等<sup>[8]</sup>对 81 例药物性 AKI 临床分析显示,药物性 AKI 占 19.8%,其中抗生素占 39.5%,主要为氨基糖苷类(17.3%)、 $\beta$ -内酰胺类(7.4%)、万古霉素(4.9%)等;中老年(60 岁以上)AKI 发病率较高(32.1%)。张文等<sup>[9]</sup>对 AKI 流行病学调查发现,167 例 AKI 患者中药物致 AKI 占 52 例,其中抗生素致 AKI 居首位,主要为氨基糖苷类、头孢菌类、两性霉素和万古霉素。有学者<sup>[10]</sup>对 1999—2009 年有关药源性 AKI 408 例统计分析发现,药源性 AKI 最多的是抗生素,主要为  $\beta$ -内酰胺类,氨基糖苷类药物以庆大霉素为主。151 例 AKI 的相关因素分析显示,药物引起 AKI 最常见,主要药物为抗生素,包括氨基糖苷类、喹诺酮类抗生素等<sup>[11]</sup>。

2 发病机制 肾脏由于其特殊的解剖生理结构,血流丰富,每分钟血流量相当于心输出量的 20% ~

25%,药物随血流大量进入肾脏;肾小球内皮细胞及肾小管上皮细胞表面积大,药物对肾小球、肾小管直接损害作用增加;肾小管和集合管的重吸收和分泌功能,使细胞内药物蓄积浓度升高,增加小管细胞病变几率,损害肾小管;肾脏又是重要的维持水、电解质、酸碱平衡的重要器官。因此,肾脏是首要受到药物损伤的靶器官<sup>[12]</sup>。不同抗生素所致 AKI 不同,主要以免疫异常和直接肾毒性最为常见。

2.1 免疫异常 抗生素及其降解物多为半抗原,与体内物质结合形成全抗原,在体内通过抗原抗体免疫反应,产生循环免疫复合物或原位免疫复合物,肾脏的过滤作用使这些复合物<sup>[13]</sup>停留在肾脏组织中,如基底膜、肾小管内皮细胞,刺激肾小球、肾小球及肾间质产生病变。免疫异常一般与抗生素的剂量无关,以青霉素类、头孢类抗生素、利福平等抗生素为主。

## 2.2 肾毒性

2.2.1 肾小管损伤机制 抗生素及其降解物直接对肾组织及细胞产生损害,以损伤肾小管上皮细胞为主,造成急性肾小管坏死(ATN)<sup>[3]</sup>。(1)药物刺激机体使体内钙离子在细胞内聚集,导致细胞内线粒体和其他细胞器及其结构发生改变,抑制酶的活性及蛋白质的合成,加重钙内流、浓度增高、细胞骨架结构破坏,导致肾小管上皮细胞坏死;(2)药物通过促使膜磷脂降解、影响膜离子泵活性等,使细胞膜功能和结构受到损害;(3)药物在体内代谢时产生氧自由基,干扰细胞的氧传递系统导致缺氧,诱导氧自由基对线粒体酶灭活,损伤 DNA 及 DNA 修复酶,引起脂代谢紊乱,加重了血管内皮细胞损害,加重肾损伤<sup>[13]</sup>。肾毒性类抗生素主要包括氨基糖类、两性霉素 B 类等。

## 3 常见药物及类型

3.1 氨基糖苷类抗生素 氨基糖包括由链霉菌产生的抗生素和小单孢菌产生的抗生素,本类药物禁止与其他肾毒性药物合用。氨基糖苷类抗生素是所有抗生素中最易造成肾损害的一类药物,庆大霉素肾毒性发生率高达 11% ~ 26%<sup>[14]</sup>。此类药物对肾脏的毒性主要表现在近端肾小管损害,继而影响肾实质,引起蛋白尿、血尿、管型尿、溶酶体尿及糖尿,出现氮质血症、代谢性酸中毒,严重者引起 ATN 与 AKI<sup>[15]</sup>。本类药物肾毒性与剂量和种类有关,多在用药第 5 ~ 7 天开

基金项目:上海市医学重点专科建设项目(No.ZK2012A34)

作者单位:上海中医药大学附属普陀中心医院肾内科(上海 200062)

通讯作者:彭文, Tel: 021 - 62572723 转 4308, E-mail: wenpeng1968@yahoo.com.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 03. 0380

始发病,第 7~10 天肾毒性最强。

庆大霉素肾毒性一般在用药 10 天左右,严重程度与剂量、时间成正比;庆大霉素选择性集中在肾皮质细胞,引起近端肾小管损伤,进而导致肾小球滤过功能降低、肾小管上皮细胞坏死和 AKI。有研究观察到大鼠 p38 MAPK 和核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 这些信号分子表达增加可能涉及庆大霉素诱导的肾小管间质肾炎的发病机制<sup>[16]</sup>。有文献报道,庆大霉素的肾毒性有可逆性,引起的 AKI 尽早通过血液透析 6~12 h 后可将体内 50%~70% 的庆大霉素清除<sup>[17]</sup>。依替米星作为目前安全性最高的氨基糖苷类抗生素,也有致 AKI 的不良报道<sup>[18]</sup>。

**3.2  $\beta$ -内酰胺类抗生素** 根据化学结构和药理作用不同,可分为青霉素类、头孢菌素类。 $\beta$ -内酰胺类抗生素所致药物不良反应临床表现多样,以肾脏损害和过敏性休克最为严重。文献<sup>[19]</sup>报道, $\beta$ -内酰胺类抗生素导致肾损害前 5 位药物依次是:头孢拉定、头孢唑林、头孢地嗪、氨苄西林和阿莫西林。近年来, $\beta$ -内酰胺类抗生素所致 AKI 有明显上升趋势,与广泛使用有关,而致 AKI 的  $\beta$ -内酰胺类抗生素也由青霉素类转为头孢菌素为主,AKI 主要因急性间质性肾炎所致。 $\beta$ -内酰胺类抗生素其肾毒性与其在组织中的浓度有关,部分  $\beta$ -内酰胺类抗生素本身或代谢产物的可溶性低,在尿中形成结晶,阻塞肾小管或尿道,引起梗阻性肾损害,进而导致 AKI<sup>[19]</sup>。

青霉素类最常见的不良反应主要为心血管系统和过敏反应,其在泌尿系统方面被认为比较安全,但随着近年来使用剂量的增加和对其不良反应认识的提高,肾损害的不良反应报道日益增加,多为大剂量使用青霉素<sup>[20]</sup>,亦有少数不明原因使用青霉素导致 AKI<sup>[21]</sup>。有研究发现<sup>[22,23]</sup>,青霉素本身无直接肾毒性,肾损害主要通过免疫反应导致。临床表现为全身性过敏反应,发热、血尿、蛋白尿等,停药数周至数月后,肾功能逐步恢复。

头孢菌素主要经过肾脏排泄,药物主要分布在近曲小管,对肾小管有直接毒性,临床表现为血尿、蛋白尿、管型尿及肾功能减退,停药后血液中药物浓度低者可逆转。其肾毒性:头孢噻啶>头孢噻吩,头孢氨苄、头孢唑林、头孢拉定相对较低,第 2 代和第 3 代头孢菌素类抗生素其引发 AKI 明显较第 1 代头孢类抗生素低。头孢拉定肾毒性致 AKI 与在一定时间内药物总剂量和用药时间无一定关系,与在肾组织中浓度相关<sup>[24]</sup>。头孢唑林对肾脏损害轻微,但常规剂量也可致肾小管损害,与疗程无关<sup>[25]</sup>。头孢哌酮引起 AKI 临床少见,

尤其对无明显危险因素的患者<sup>[26]</sup>,一般肾功能不全时对血清半衰期、血药浓度和肾排量影响不大<sup>[24]</sup>。

**3.3 喹诺酮类抗生素** 喹诺酮类抗生素包括诺氟沙星、左氧氟沙星等,临床主要使用第 3 代和第 4 代喹诺酮类。喹诺酮类抗生素导致的 AKI 可能是药物及代谢物在肾间质中的免疫反应所致,或其代谢物在肾小管的沉积,引起肾小管阻塞,到时梗阻性肾病,引起血尿、结晶尿、BUN 升高,继而引发 AKI。有文献<sup>[27]</sup>报道头孢曲松和左氧氟沙星联用引起 AKI,考虑联合应用导致结晶尿、肾损伤,提示联合用药时要注意用法用量、浓度等,检测不良反应,确保用药安全。

**3.4 磺胺类抗生素** 磺胺类抗生素主要在肾小管内代谢,其代谢物易产生结晶而引发小管梗阻,导致 AKI;也可以与血浆蛋白结合形成抗原而引发免疫异常,诱发 AKI。

**3.5 其他抗生素** 克林霉素导致的 AKI 表现为肉眼血尿发生率高、AKI 程度重,肾穿刺病理诊断大部分为急性间质性肾炎(AIN),发病机制多为免疫反应<sup>[28]</sup>。阿奇霉素作为新一代大环内脂类抗生素,不良反应少,但该药半衰期长(68~76 h),一次性给药,连续 3 天,能维持有效浓度 8~10 天,近肝脏灭活,随胆汁排泄,仅小部分随肾脏排泄,肾毒性小,但亦有临床报道能导致 AKI。

抗结核药物利福平运用 ELISA 进行血清筛查时发现抗利福平抗体阳性率低<sup>[29]</sup>,但临床致 AKI 常见,与反复用药,诱发机体免疫反应,诱导利福平-抗利福平抗体复合物与肾小管上皮细胞吸附或结合增加,促进 AKI 发生率<sup>[30]</sup>。

**4 治疗进展** 针对各类抗生素引发的 AKI,需立即停用抗生素,并积极对症治疗后,纠正水、电解质及酸碱平衡,积极进行肾脏替代疗法,多数能取得良好效果,肾功能大部分能恢复,但也有部分预后不佳。同时应定时定量定性评估营养摄入量,以实现更好的个性化的营养支持,配合肾脏替代疗法,避免营养摄入过多<sup>[31]</sup>。一些研究表明在发达国家电子病历可以积极监测血肌酐的变化能自动提醒指导药物剂量,减少药源性 AKI 的发生率<sup>[32,33]</sup>。

**4.1 肾替代治疗(RRT)** AKI 的肾替代治疗主要分为持续肾脏替代治疗(CRRT)、间歇血液透析治疗(IHD)及腹膜透析(PD),所占比例:CRRT 为 86%,IHD 为 65%,PD 为 30%<sup>[34]</sup>。目前临床上对使用 CRRT,对比 IHD,有血流动力学稳定、可清除率高、溶质清除率高和改善营养支持等优点,但价格比较昂贵,且有近期国内外研究表明接受 CRRT 和 IHD 的患

者预后无明显差别<sup>[35-37]</sup>。近期提出的杂合肾脏代替(HRRT)结合了CRRT和IHD的优点,特别是多器官功能衰竭合并AKI患者,HRRT有明显优势,但还需临床研究论证<sup>[38]</sup>。腹膜透析虽然有清除率低、易并发感染、氨基酸和蛋白质的丢失严重等问题,但其无需抗凝、稳定的血流动力学、操作简单且价格低廉<sup>[39]</sup>,值得中国肾脏病医师探讨,相比较HD,行PD的AKI患者肾功能恢复更快,且残肾功能保护更好<sup>[40]</sup>,可以是治疗AKI的首选方式<sup>[41]</sup>,但目前尚无临床研究能对PD在AKI中的透析剂量多少及充分性有统一的评定指标和标准<sup>[42]</sup>。关于AKI何时开展RRT治疗,临床尚有争议,需要更多前瞻性临床研究回答。

**4.2 非透析治疗** 目前多巴胺受体激动剂、利尿剂和心房利钠肽等药物在动物实验中对AKI早期有一定效果,但在临床上仍存争议,目前有研究<sup>[43]</sup>表明,甲状腺激素治疗可能致AKI患者预后不良,因此应避免使用。近来有干细胞移植<sup>[44-46]</sup>修复AKI、改善肾功能的相关实验研究,但尚存在争议,且少有报道干细胞对抗生素引起的AKI的治疗研究,不过其不同于传统方法治疗AKI的优势明显,值得进一步研究。

**4.3 中医治疗** 传统中医学中无“急性肾损伤”这一疾病,但散见于水肿、癃闭、关格、水毒等中医疾病,有区别又有联系,AKI疾病描述出现在上述病证相关阶段。虽然中医学无这一病证,但中医药治疗AKI有一定优势。陈绍宏<sup>[47]</sup>通过分析AKI发病的病因、病理改变,针对AKI少尿期、多尿期及恢复期不同阶段,认为少尿期应维持水、电解质及酸碱平衡,中药浓煎并用离子置换法去除钾离子或中药灌肠;多尿期应多为肾阳不足,常用金锁固精丸、桑螵蛸散合缩泉丸加减,以促进肾小管功能恢复;恢复期辩证施治使用中药以防治各种并发症的发生。朱虹等<sup>[48]</sup>认为瘀热相合、湿热内蕴、邪实正虚是AKI的中医发病基础,通导瘀热法是治疗AKI的重要治法。

**4.3.1 中药单体治疗** 目前多种单体中药对庆大霉素引起的肾损伤有治疗作用。黎磊石教授早在上世纪90代致力于研究冬虫夏草治疗药物引起肾损伤,其中用冬虫夏草治疗庆大霉素诱导肾损伤的研究中发现冬虫夏草通过减少细胞NAG酶、乳酸脱氢酶及保护细胞 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -ATP酶,减少大鼠肾小管上皮细胞死亡,促进细胞增殖,达到减少肾损伤的作用<sup>[49,50]</sup>。陈香美<sup>[51]</sup>通过使用淫羊藿、虫草菌丝和黄芪防治庆大霉素所致肾损伤的研究发现,药物作用途径也通过抑制庆大霉素对细胞 $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATP酶活性的降低起作用,但淫羊藿与虫草菌丝作用强于黄芪。

汪延辉等<sup>[52]</sup>研究表明阿魏酸钠减少肾脏ET-1的产生,抑制庆大霉素引起的肾组织氧化应激反应,对大鼠庆大霉素肾毒性有保护作用。孙英豪等<sup>[53]</sup>通过肌注三七总皂苷(PNS)治疗大鼠肾损伤模型10天发现,PNS能明显抑制庆大霉素引发的尿液中蛋白、葡萄糖、酮体及血液中白蛋白、肌酐、尿素氮等异常指标。

**4.3.2 中药复方治疗** 华琼<sup>[54]</sup>通过中药灌肠配合血液透析治疗AKI20例发现,效果优于单纯血液透析。李春胜等<sup>[55]</sup>运用疏血通联合还原型谷胱甘肽治疗AKI36例,结果表明联合组用药改善肾血流异常及修复肾小管细胞的病理损害,明显促进患者肾功能恢复。黄飞等<sup>[56]</sup>对庆大霉素诱导肾损伤大鼠用金匱肾气丸治疗,研究发现肾气丸通过下调Notch2/hes1信号通路从而减轻肾脏损伤并进一步促进肾脏修复。张悦<sup>[57,58]</sup>通过六味地黄丸及化癥导滞汤治疗庆大霉素诱导肾损伤大鼠研究发现,AKI的发生与信号通路p38、核因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )蛋白表达异常有关系,六味地黄丸及化癥导滞汤对庆大霉素肾损伤治疗有一定疗效。

**5 总结与展望** 抗生素的大量滥用使抗生素导致的AKI越来越常见,也值得临床重视,临床医师在使用抗生素时要加以权衡。因此,抗生素的规范化使用是防止其肾损害的关键,一方面临床医师需加深抗生素肾损害的认识,另一方面需主管部门加强抗生素使用的监管。此外,通过对抗生素引起AKI的机制研究、新型抗生素的产生及新型疗法的问世、中医药对AKI治疗的优势及进一步研究,将有利于药物相关性AKI的预防和促进治疗手段多样化。

## 参 考 文 献

- [1] Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- [2] Waikar SS, Curhan GC, Wald R, et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002 [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(4): 1143-1150.
- [3] Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury [J]. Crit Care Med, 2008, 36(Suppl 4): S216-S223.
- [4] 马骏, 张文, 秦岭, 等. 药物致急性肾损伤的临床及病理分析[J]. 上海医学, 2009, 32(3): 214-217.
- [5] 杨成, 蓝天飙. 药物引起急性肾损伤64例临床分析[J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(12): 669-672.
- [6] 杨志忠, 毛健, 段荣. 药物相关性急性肾损伤76例分析

- [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 626-628.
- [7] 车妙琳, 严玉澄, 张芸, 等. 上海市药物性急性肾衰竭临床现状分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(11): 744-749.
- [8] 陈楠, 张文, 陈晓农, 等. 81 例药物性急性肾衰竭临床分析[J]. 临床内科杂志, 2003, 20(4): 179-181.
- [9] 张文, 陈楠, 任红, 等. 急性肾功能衰竭流行病学调查[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(4): 323-327.
- [10] 苏娜, 贾萍, 徐珽, 等. 408 例药源性肾损害文献分析[J]. 中国药业, 2010, 19(9): 41-43.
- [11] 杨芳, 童宗武, 晋仲宁, 等. 151 例急性肾损伤的相关因素分析[J]. 现代诊断与治疗, 2010, 21(2): 115-116.
- [12] Siperstein AE, Gitomirski A. History and technological aspects of radiofrequency thermoablation [J]. *Cancer J*, 2000, 6(4): 293S-303S.
- [13] 蔡彦, 梅长林. 药物相关性急性肾损伤的机制及诊疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(11): 1028-1032.
- [14] 陈海平. 药源性肾损害(二)[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(5): 321-325.
- [15] 徐济民, 汪复, 边友珍, 等. 临床实用药物手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 42.
- [16] Volpini RA, Balbi AP, Costa RS, et al. Increased expression of p38 mitogen-activated protein kinase is related to the acute renal lesions induced by gentamicin[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(6): 817-823.
- [17] 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.
- [18] 张秀珍. 依替米星致急性肾功能衰竭 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 04(10): 42-42.
- [19] 梁雁, 李晓玫, 鲁云兰. 345 例  $\beta$ -内酰胺类抗生素所致肾损害文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2003, 12(4): 198-201, 225.
- [20] 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.
- [21] 杨漫涛. 羧苄青霉素致急性肾功能衰竭 1 例[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(3): 226-227.
- [22] Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity [J]. *Am Fam Physician*, 2008, 78(6): 743-750.
- [23] Xu B, Murray M. Flucloxacillin induced acute renal failure[J]. *Austr Fam Physician*, 2008, 37(12): 1009-1011.
- [24] 伦新强. 142 例头孢菌素肾损害分析[J]. 中国药房, 2001, 12(11): 41-42.
- [25] 董淑兰, 陈志红, 冯长虹. 常规剂量头孢唑林所致肾损害的前瞻性观察[J]. 中华儿科杂志, 1996, 14(3): 198.
- [26] 吕海洋, 万宏霞. 头孢哌酮钠致急性肾功能衰竭 1 例[J]. 中国医药导报, 2010, 7(6): 131.
- [27] 陈焕芬. 头孢曲松与左氧氟沙星联用致结晶肾损害 1 例[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(10): 1489-1491.
- [28] 谢红浪, 陈惠萍, 胡焯琳, 等. 克林霉素导致的急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, (5): 432-437.
- [29] Tomonaga H. Detection of antibody specific to rifampicin metabolite by ELISA-mechanism of sensitization by rifampicin [J]. *Arerugi (Japanese)*, 1993, 42(7): 854-863.
- [30] 李晓玫, 王玉, 赵明辉, 等. 利福平致急性肾功能衰竭的临床病理特点及其机制初探[J]. 中华内科杂志, 2001(6): 13-16.
- [31] Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, et al. Nutritional evaluation and management of AKI patients [J]. *J Ren Nutr*, 2013, 23(3): 255-258.
- [32] Cho A, Lee JE, Yoon JY, et al. Effect of an electronic alert on risk of contrast-induced acute kidney injury in hospitalized patients undergoing computed tomography[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(1): 74-81.
- [33] Cox ZL, Nelsen CL, Waitman LR, et al. Effects of clinical decision support on initial dosing and monitoring of tobramycin and amikacin [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(7): 624-632.
- [34] Flavio B, Zaccaria R, Dinna C, et al. International survey on the management of acute kidney injury in critically ill patients: Year 2007[J]. *Blood Purification*, 2010, 30(3): 214-220.
- [35] 寇敏, 李凤英, 康乃新, 等. 连续性肾脏替代与间歇性血液透析治疗急性肾功能衰竭的生存率分析[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2011, 9(4): 31-35.
- [36] Ghahramni N, Shadrou S, Hollenbeak C. A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2008, 13(7): 570-578.
- [37] Bagshow SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(2): 610-617.
- [38] 段绍斌, 张辉, 彭佑铭. 急性肾损伤的病因与防治[J]. 中国血液净化, 2010, 9(7): 349-351.
- [39] Ponce D, Berbel MN, Regina de Goes C, et al. High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(6): 887-894.
- [40] Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a

randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 73 (Suppl): S87-S93.

- [41] 陈雅, 倪兆慧. 腹膜透析在急性肾损伤中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(2): 27-30.
- [42] 刘军, 袁伟杰. 腹膜透析在急性肾损伤中的应用[J]. 中国血液净化, 2011, 10(7): 400-402.
- [43] Nigwekar SU, Strippoli GF, Navaneethan SD. Thyroid hormones for acute kidney injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: D6740.
- [44] Liane M. McGlynn, Kathrin Eller, Alasdair I, et al. Pathfinder cells provide a novel therapeutic intervention for acute kidney injury [J]. *Rejuvenation Res*, 2013, 16(1): 11-20.
- [45] Luo J, Zhao X, Tan Z, et al. Mesenchymal-like progenitors derived from human embryonic stem cells promote recovery from acute kidney injury via paracrine actions [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(6): 649-662.
- [46] Hauser PV, De Fazio R, Bruno S, et al. Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4): 2011-2021.
- [47] 张静. 陈绍宏教授谈急性肾衰中西医结合非透析疗法应注意的几个问题[J]. 成都中医药大学学报, 2007, 30(1): 11-12.
- [48] 朱虹, 王灿晖. 论通导瘀热是治疗急性肾衰的重要治法[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9): 618-621.
- [49] 郑丰, 梁兰青, 黎磊石, 等. 冬虫夏草对体内培养肾小管

细胞庆大霉素毒性的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1993, 2(1): 32-36.

- [50] 郑丰, 梁兰青, 黎磊石, 等. 冬虫夏草促进大鼠肾小管细胞增殖与其对庆大霉素急性肾损伤的防治作用[J]. 中国病理生理杂志, 1995, 11(2): 211-215.
- [51] 陈香美, 田劲, 于力方, 等. 淫羊藿、虫草菌丝、黄芪防治庆大霉素所致急性肾损伤的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 1993, 9(6): 758-760.
- [52] 汪延辉, 刘毅, 吕吟秋, 等. 阿魏酸钠和硝苯地平对大鼠庆大霉素肾毒性的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(3): 244-245.
- [53] 孙英豪, 高剑, 高金平. 三七总皂苷对庆大霉素所致大鼠肾毒性的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(25): 3141-3142.
- [54] 华琼. 血液透析配合中药灌肠治疗急性肾损伤 20 例[J]. 中医研究, 2011, 24(3): 38-39.
- [55] 李春胜, 余妙, 余海峰, 等. 疏血通联合还原型谷胱甘肽治疗急性肾损伤疗效观察[J]. 中医药学报, 2011, 39(1): 102-103.
- [56] 黄飞, 刘成福, 王小琴. 金匱肾气丸对庆大霉素诱导肾损伤大鼠肾组织 Notch2/hes1 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(1): 29-32.
- [57] 郝艳鹏, 张悦, 刘煜敏, 等. 六味地黄丸对庆大霉素肾中毒大鼠肾核因子  $\kappa$ B 的影响[J]. 中药材, 2010, 3(10): 86-89.
- [58] 王飞, 陆海英, 张悦, 等. 化瘀导滞汤防治庆大霉素所致大鼠肾损伤的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(9): 1590-1593.

(收稿:2013-04-09 修回:2013-11-20)

## 中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

近日,中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、《Chinese Journal of Integrative Medicine》的热点文章信息,同时发布中西医结合行业的相关新闻,欢迎广大读者订阅。

