

药物性肾损伤研究文献的可视化分析^Δ

赵院霞*, 楚尧娟, 卢晓静, 史香芬, 杜书章[#](郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

中图分类号 R692;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)15-1818-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.15.05



摘要 目的:研究药物性肾损伤(DIKI)的研究现状、热点和发展趋势,为我国DIKI的相关研究提供参考。方法:检索Web of Science数据库中发表于2001—2020年的DIKI相关文献,采用CiteSpace 5.7.R2软件对DIKI研究的发文量、作者和被引作者、机构、国家、相关学科领域、期刊共被引、文献共被引及关键词进行可视化分析。结果:共纳入文献1 320篇,2001—2020年DIKI研究的发文量整体呈上升趋势;发文量和被引频次最多的是耶鲁大学的Mark A Perazella(发文量为18篇,被引频次为137次);开展该领域研究的国家有76个,其中美国占领先优势(445篇,占总发文量的34.29%);参与该领域研究的机构共2 175个,其中美国耶鲁大学的发文量最多;涉及该领域研究的相关学科领域有药理学、肾脏病学、毒理学等;发表该领域研究最多的期刊为*Kidney International*(652篇,美国);共被引频次最高的文献是Tiong等在2014年发表的“Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and pre-clinical in vitro models”;通过关键词聚类分析得到该领域研究热点主要集中在DIKI相关危险因素研究、DIKI在特殊群体中的研究、DIKI相关药物作用机制研究、DIKI生物标志物的探索、DIKI临床前研究等5个方面。结论:DIKI研究日趋受到学者重视,但我国在该研究领域与其他国家合作有限。未来我国可多关注该领域的研究热点,并加强在国际上的交流与合作。

关键词 药物性肾损伤;可视化分析;研究热点;国际合作

Visualization Analysis of the Literatures on Drug-induced Kidney Injury

ZHAO Yuanxia, CHU Yaojuan, LU Xiaojing, SHI Xiangfen, DU Shuzhang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the research status, hotspots and frontier changes of drug-induced kidney injury (DIKI), and to provide reference for the research of DIKI in China. METHODS: Literatures related to DIKI published from 2001 to 2020 were retrieved from Web of Science database. CiteSpace 5.7.R2 software was used to conduct visualization analysis for DIKI related literatures from aspects of the number of publications, authors and cited authors, institutions, countries, related disciplines, co-cited journals, co-cited literatures and keywords. RESULTS: A total of 1 320 literatures were included, and the number of published literatures about DIKI researches showed an upward trend during 2001-2020. The most studies and the highest co-citations were devoted by the Yale University scholar Mark A Perazella (18 literatures, cited for 137 times). There were 76 countries carrying out research in this field, among which the United States had the first advantage (445 literatures, accounting for 34.29% of the total number of literatures). A total of 2 175 institutions participated in this field, of which Yale University contributed the most publications; pharmacology, nephrology, toxicology and other related disciplines were involved in this field; *Kidney International* (652 literatures, USA) published the most research in this field; the most frequently cited literature was “Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models”, published by Tiong et al in 2014. Through the keyword cluster analysis, the research hotspots in this field mainly focused on the risk factors of DIKI, the research of DIKI in special groups, the mechanism of DIKI related drugs, the exploration of DIKI biomarkers, and the preclinical research of DIKI. CONCLUSIONS: DIKI's research has been paid more and more attention by scholars, but the cooperation between China and other countries in this field is limited. In the future, more attention should be paid to the research hotspot in this field and international exchanges and cooperation should be strengthened.

KEYWORDS Drug-induced kidney injury; Visualization analysis; Research hotspot; International cooperation

药物性肾损伤(drug-induced kidney injury, DIKI)是指使用药物后新发生的肾损伤或现有肾损伤在使用药物后加重^[1]。其疾病类型主要有急性肾损伤、肾小球疾

病、肾小管损伤、肾结石症及慢性肾损伤^[2]。近年来,由于各种抗生素的广泛应用和多种药物的滥用,致使DIKI的报道日益增多。有资料显示,非甾体类抗炎药、血管紧张素转换酶抑制剂、靶向药物和抗病毒药物等所致的急性肾损伤在不断增加^[3]。近几年住院患者DIKI的发病率也有所上升,一项急性肾损伤的队列研究结果显示,药物引起的成人肾损伤发生率约为14%~26%,儿童肾损伤发生率为16%,特别在重症监护患者中尤为常

^Δ 基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项(N0.2017YFC0909900)

* 主管药师,硕士。研究方向:药理学、医院药学。电话:0371-66913373。E-mail:zhao.yuan.xia@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:循证医学、药物经济学。电话:0371-66913373。E-mail:dushuzhang911@163.com

见^[4]。因此,DIKI的研究有利于临床早期发现相关高危因素,采取及时的、针对性措施进行早期预防,控制其发生发展。国内外学者对DIKI进行了大量的研究,但对此研究领域的整体研究现状、热点和发展趋势缺乏直观的认识。文献可视化分析为跟踪新趋势的发展和识别关键证据提供了一种有价值、及时、可重复和灵活的方法,可将研究论文的抽象数据以可视直观的方式呈现出来^[5]。目前尚无对DIKI相关研究文献的可视化分析。基于此,本研究应用CiteSpace软件,对2001—2020年发表的关于DIKI的文献进行可视化分析,并总结DIKI的研究现状、热点和发展趋势,以期为我国DIKI的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及策略

本研究以Web of Science(WOS)数据库为检索平台,Web of Science Core Collection为数据源,根据医学主题词和自由词制定检索词与检索策略,以(“drug related” or “drug induced”) and (“kidney injury” or “kidney damage” or “kidney failure” or “kidney toxicity” or “renal injury” or “renal damage” or “renal failure” or “renal toxicity” or “nephrotoxicity”)进行检索;文献类型选择“article” or “review”,排除信件、新闻、会议摘要等类型文献;语种选择“English”;检索时限为2001—2020年,检索时间为2021年1月7日。将文献题录保存为纯文本格式,且命名为“download_xxx”;去除重复文献后,最终纳入1 320篇文献。

1.2 研究方法

本研究采用陈超美博士开发的信息可视化软件CiteSpace 5.7.R2,对获得文献进行相关分析;设置时间跨度为2001—2020年,分别以文献的作者、机构、国家为节点进行合作网络分析;以期刊、文献为节点进行共被引分析;以关键词为节点进行共现分析、聚类分析和突现分析。

2 结果

2.1 DIKI的研究现状

2.1.1 DIKI研究的发文量 从检索结果可知,DIKI研究的发文量呈逐年上升的趋势,且近10年尤为明显,详见图1。

2.1.2 开展DIKI研究的作者和被引作者 通过对作者和被引作者进行合作网络分析,可找到具有影响力的作者,且能够帮助研究者识别潜在的合作者^[6]。由本研究结果可知,DIKI研究发文量排名前3位的作者分别是美国耶鲁大学的Mark A Perazella(18篇)、荷兰乌得勒支大学的Rosalinde Masereeuw(10篇)、美国默克公司的Warren E Glaab(8篇)、新加坡生物工程与纳米技术研究

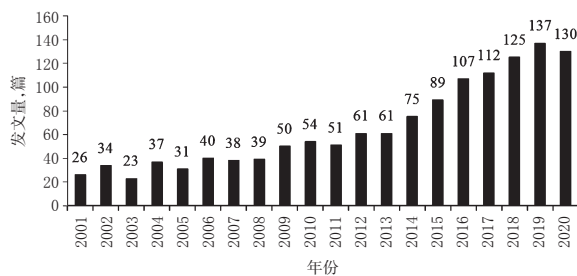


图1 2001—2020年DIKI研究文献的发文量

Fig 1 The number of DIKI research literature published from 2001 to 2020

所Daniele Zink(8篇)。被引作者排名前3位的分别是美国耶鲁大学的Mark A Perazella(137次)、法国巴黎皮普利尔私立医院的Hassan Izzedine(90次)、美国哈佛大学的Vishal S Vaidya(75次),详见表1、表2。

表1 DIKI研究发文量排名前10位的作者

Tab 1 Top 10 authors with the number of published literatures of DIKI research

第一作者	工作机构	发文量,篇
Mark A Perazella	美国耶鲁大学	18
Rosalinde Masereeuw	荷兰乌得勒支大学	10
Warren E Glaab	美国默克公司	8
Daniele Zink	新加坡生物工程与纳米技术研究所	8
Hossein Khalili	伊朗德黑兰医科大学	7
Ki Sung Kang	韩国加洪大学	7
Martijn J Wilmer	荷兰拉德布德大学	7
Sean P Troth	美国默克研究实验室	7
Vishal S Vaidya	英国剑桥大学	6
Yokio Tsuyoshi	日本名古屋大学	6

表2 DIKI研究被引频次排名前10位的被引作者

Tab 2 Top 10 authors in the list of citation frequency of literatures of DIKI research

第一作者	工作机构	被引频次,次
Mark A Perazella	美国耶鲁大学	137
Hassan Izzedine	法国巴黎皮普利尔私立医院	90
Vishal S Vaidya	美国哈佛大学	75
Frank Dieterle	瑞士诺华公司	74
Ravindra L Mehta	美国加州大学	70
Joseph V Bonventre	美国哈佛大学医学院	68
Glen S Markowitz	美国纽约哥伦比亚大学	53
Navjotsin Pabla	美国佐治亚医学院	53
Jerome Rossert	美国特拉索斯治疗公司	47
Takaharu Ichimura	美国哈佛医学院	45

2.1.3 开展DIKI研究的主要国家 开展DIKI研究的国家共有76个,其合作社会网络关系图详见图2(图中每一个节点表示1个国家,节点越大表示该国家发文量越多,节点之间连线表示两个国家具有合作关系;节点年轮最外圈的颜色越深表示该节点中心度越高;当中心度大于0.1时,该节点称为关键节点,表示该节点与其他节点的关系紧密程度高^[7])。本研究结果显示,发文量排名前5位的国家有美国、日本、中国、德国、英国,其中美国共发表文献445篇,占总发文量的34.29%,排名第一,可

见美国在DIKI研究领域占领先优势;中心度大于0.1的国家有美国、英国、荷兰、瑞士、意大利和希腊,说明这些国家在该研究领域中居重要位置。中国发文量为125篇,占总发文量的9.47%,居第2位,但中心度不高,说明中国在DIKI研究领域与其他国家合作有限,未来需要加强国际交流与合作。

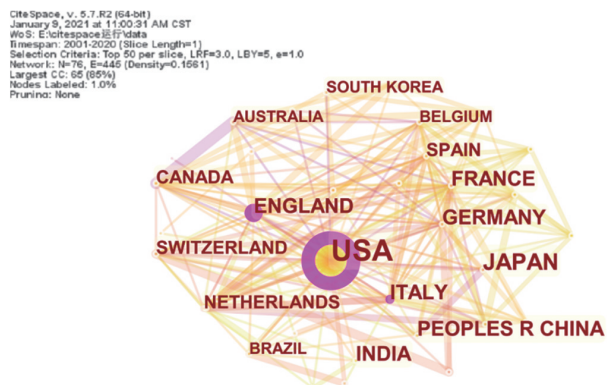


图2 开展DIKI研究的国家合作社会网络关系图

Fig 2 Social network of countries carrying out DIKI research

2.1.4 开展DIKI研究的相关机构 本研究结果显示,开展DIKI研究的相关机构共有2 175个,其中,DIKI研究发文量排名前3位的机构分别是耶鲁大学、美国食品药品监督管理局、哈佛大学;中心度排名前3位的分别是伦敦大学学院、法国国家健康与医学研究院、美国辉瑞制药公司,说明美国国家食品药品监督管理局和这些综合性大学及医药研究诊疗机构在该领域取得的研究成果较多。DIKI研究发文量和中心度排名前10位的机构见表3。

表3 DIKI研究发文量和中心度排名前10位的机构

Tab 3 Top 10 institutions in the list of publication number and centrality of DIKI research

排名	按发文量排名		按中心度排名	
	机构	发文量,篇	机构	中心度
1	美国耶鲁大学	25	伦敦大学学院	0.09
2	美国食品药品监督管理局	20	法国国家健康与医学研究院	0.08
3	美国哈佛大学	16	美国辉瑞制药公司	0.06
4	加拿大多伦多大学	14	美国食品药品监督管理局	0.06
5	美国匹兹堡大学	13	加拿大多伦多大学	0.06
6	韩国成均馆大学	12	美国匹兹堡大学	0.06
7	法国国家健康与医学研究院	12	美国哈佛大学	0.05
8	美国梅奥诊所	12	中国中山大学	0.05
9	日本名古屋大学	10	美国梅奥诊所	0.04
10	加拿大圣保罗大学	10	俄罗斯州立大学	0.04

2.1.5 开展DIKI研究的相关学科领域 DIKI研究共涉及52个学科,发文量排名前5位的学科为药理学、肾脏病学、毒理学、内科学和化学(包括医用化学、分析化学、物理化学、有机化学、应用化学等);中心度大于0.1的学科为药理学、化学、儿科、传染病、分子化学与分子生物学,提示这些学科领域是DIKI的重点研究领域,其合作

社会网络关系图见图3(图中每个节点代表一个学科领域,节点大小、连线和中心度意义同前)。

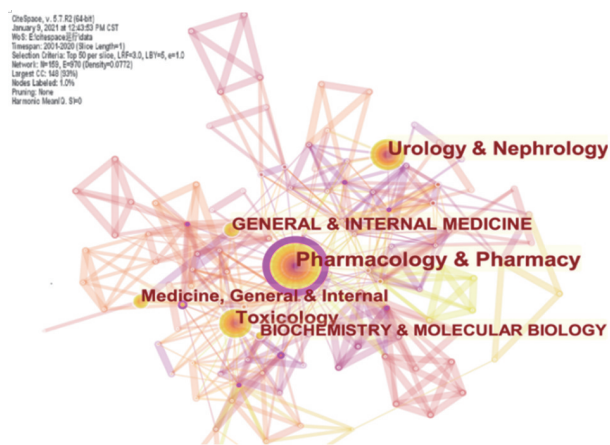


图3 开展DIKI研究的相关学科领域合作社会网络关系图

Fig 3 Cooperation network of relevant disciplines carrying out DIKI research

2.1.6 开展DIKI研究的期刊共被引情况 期刊共被引分析能够了解该研究领域的核心期刊分布,核心期刊文献共引频次和期刊中心度分析能够反映出该期刊文献的利用率和学术价值^[8]。本研究结果显示,被引频次排名前3位的期刊分别是*Kidney International*(652篇,美国)、*New England Journal of Medicine*(522篇,英国)、*Journal of the American Society of Nephrology*(522篇,美国);此外,中心度大于0.1的被引期刊分别是*Journal of Clinical Investigation*(0.12,美国)、*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*(0.12,美国)、*Journal of the American Medical Association*(0.11,美国),其共被引网络关系见图4(图中每个节点表示一种期刊,节点大小、中心度意义同前;节点间连线表示两种期刊存在共被引关系)。

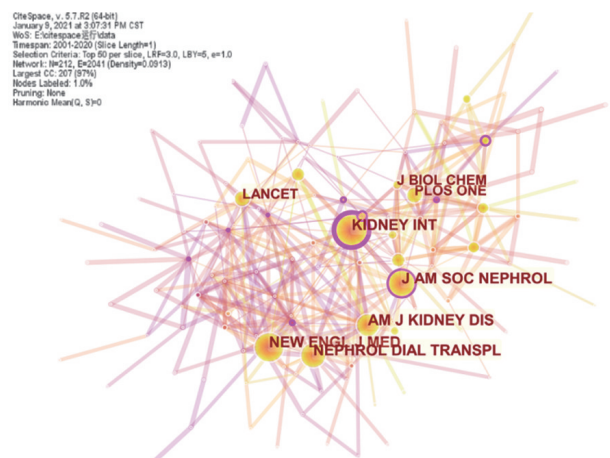


图4 开展DIKI研究的期刊共被引网络关系图

Fig 4 Co-citation network of journal carrying out DIKI research

2.1.7 开展DIKI研究的共被引文献 DIKI研究的共被引文献的被引频次和中心度排名前10位的文献见表4、表5。共被引文献频次排名第1位的是Tiong等^[9]在2014年发表的“Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro model”一文;共被引文献中心度排名第1位的是Amin等^[10]在2004年发表的“Identification of putative gene based markers of renal toxicity”一文。由此可知,药物肾毒性不同作用机制、肾损伤生物标志物、DIKI临床前研究的探索在该领域受到学者关注。

表4 DIKI研究共被引频次排名前10位的文献

Tab 4 Top 10 DIKI literatures in the list of co-cited frequency

序号	第一作者	文献名称	发表年份	被引频次
1	Tiong H Y	Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models	2014	37
2	Jang K J	Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment	2013	26
3	Wilmer M J	Kidney-on-a-chip technology for drug-induced nephrotoxicity screening	2016	21
4	Bonventre J V	Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity	2010	20
5	Dieterle F	Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and predictive safety testing consortium	2010	20
6	Muriithi A K	Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011; a case series	2014	18
7	Sieber M	Comparative analysis of novel noninvasive renal biomarkers and metabolomic changes in a rat model of gentamicin nephrotoxicity	2009	18
8	Mehta R L	Phenotype standardization for drug-induced kidney disease	2015	18
9	Dieterle F	Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury	2010	16
10	Morizane R	Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury	2015	16

表5 DIKI研究共被引中心度排名前10位的文献

Tab 5 Top 10 DIKI literatures in the list of co-cited centrality

序号	第一作者	文献名称	发表年份	中心度
1	Amin R P	Identification of putative gene based markers of renal toxicity	2004	0.34
2	Niemann C U	Biochemical mechanisms of nephrotoxicity: application for metabolomics	2007	0.29
3	Boudonck K J	Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity	2009	0.17
4	Nolin Thomas D	Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity	2010	0.16
5	Perazella M A	Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs	2001	0.15
6	Cook D	Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework	2014	0.10
7	Ferguson M A	Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury	2008	0.10
8	Bagnis C L	Herbs and the kidney	2004	0.10
9	Jang K J	Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment	2013	0.09
10	Karras A	Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus	2003	0.09

2.2 DIKI的研究热点和发展趋势

关键词是作者对文章内容的精炼,代表文章的精髓,出现频次高和中心度高的关键词在一定程度上代表

着该研究领域的研究热点和发展趋势^[11]。

2.2.1 DIKI研究的关键词共现性 关键词共现分析的基本原理为统计一组词的共现频率,推测词与词之间联系的疏密性^[5]。DIKI研究关键词的共现网络关系见图5(图中每个节点表示一个关键词,节点大小、连线和中心度意义同前)。由图5可知,共得到295个关键词、1 073条连线;共现频次排名前3位的关键词分别是nephrotoxicity(270篇)、acute kidney injury(197篇)、acute renal failure(194篇);关键词中心度排名中排除drug、disease等无法体现学科发展趋势和缺乏指导意义的关键词,得到中心度排名前3位的关键词是apoptosis(0.14)、expression(0.09)、infection(0.08)。

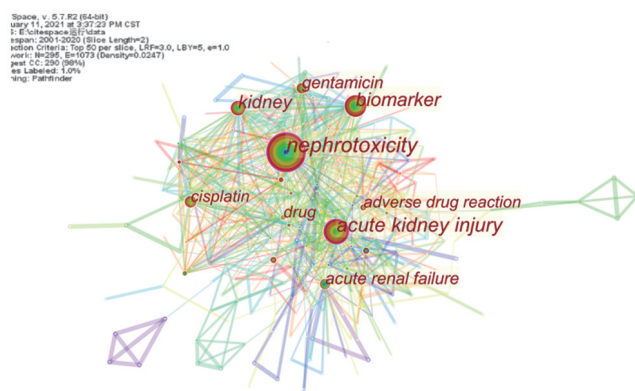


图5 DIKI研究的关键词共现网络关系图

Fig 5 Co-occurrence network of keywords of DIKI research

2.2.2 DIKI研究的关键词聚类 对DIKI研究的关键词进行聚类后,共得到9个关键词聚类(见图6),聚类的模块值(Q)为0.511 8、轮廓值(S)为0.769 7(Q是反映聚类图谱的清晰度,当其值大于0.3时则表示聚类结构显著。S是衡量网络同质性的指标,当其值大于0.5时,表示聚类合理;当其值大于0.7时,表示聚类结果高度可信^[7]),说明网络模块结构显著,聚类效果和同质性较好。9个关键词聚类分别是induced liver injury(诱导肝损伤)、kidney injury(肾损伤)、renal transplantation(肾移植)、endoplasmic reticulum stress(内质网应激反应)、inflammatory bowel disease(炎性肠病)、structure-activity relationship(构效关系)、Ho-1 pathway(血红素氧合酶1信号通路)、epidermal growth factor(表皮生长因子)、drug-related nephrotoxicity(与药物相关的肾毒性),详见表6;关键词时间线见图7。结合关键词聚类结果,并参考由这些关键词分析得到的施引文献,大致可总结出5个主要研究热点方向,分别为DIKI相关危险因素研究(肝、肾损伤和肾移植)、DIKI在特殊群体中的研究(内质网应激反应、炎性肠病)、DIKI相关药物作用机制研究(构效关系)、DIKI生物标志物的研究(Ho-1信号通路、表皮生长因子)、DIKI临床前研究(与药物相关的肾毒性)。

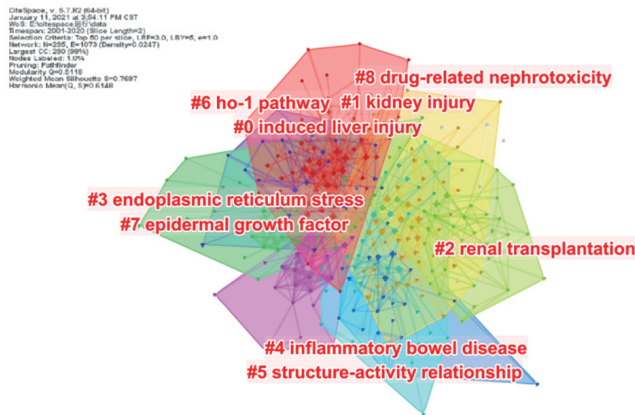


图6 DIKI研究的关键词聚类图

Fig 6 Clustering diagram of keywords of DIKI research

表6 DIKI研究关键词聚类及包含关键词

Tab 6 Keyword clustering and its keywords of DIKI research

序号	频次	聚类名称	关键词
0	66	induced liver injury	rats;perturbation;early pathogenesis event;oxidative stress
1	50	kidney injury	utility;early biomarker;methotrexate therapy;modulation
2	43	renal transplantation	relation;medications;heart transplantation;serum
3	30	endoplasmic reticulum stress	preoperative renal dysfunction; multicenter trial; parallel-group; vitro
4	29	inflammatory bowel disease	cancer treatment; nephrotoxicity; streptococcal infection; renal failure
5	24	structure-activity relationship	identification; structure-activity relationships; adverse effects
6	23	Ho-1 pathway	gentamicin; autophagy; rosmarinic acid; lycopene; effect
7	19	epidermal growth factor	mycophenolic acid; epidermal growth; endothelin-1 synthesis
8	6	drug-related nephrotoxicity	chronic cyclosporine nephrotoxicity; low dose cyclosporine; spontaneously hypertensive rat

2.2.3 DIKI研究的突现关键词 突现关键词代表该时期该领域的研究前沿和发展趋势^[12]。DIKI研究排名前

25位的突现关键词见图8。由图8可知,2001—2002年的突现关键词有cyclosporine(环孢素)、rhabdomyolysis(横纹肌溶解)、nephropathy(肾病)、lipid peroxidation(脂质过氧化)等,其中对横纹肌溶解、脂质过氧化研究分别从2002年一直持续到2011、2012年,由此可见,这两类研究是这些年该领域的重点;2003年的突现关键词是acute interstitial nephriti(急性间膜炎)、mycophenolate mofetil(霉酚酸酯)、tacrolimus(他克莫司)等;2004年的突现关键词是recipient(接受者)、calcineurin inhibitor(钙蛋白抑制剂)、therapy(治疗)、acute tubular necrosis(急性管状坏死)等;2006—2011年的突现关键词是liver(肝脏)、acute renal failure(急性肾衰竭)、infection(感染)、marker(标记)等;2012年后相继出现patient(患者)、protein(蛋白)、serum(血清)、kidney injury(肾损伤)等突现关键词。

3 讨论

3.1 DIKI研究的现状分析

本研究基于文献计量学的方法,运用CiteSpace 5.7.R2软件对WOS数据库中发表于2001—2020年的DIKI相关研究文献进行可视化分析。结果发现,DIKI研究的发文量呈逐年增长的趋势,研究热度持续上升。美国在DIKI研究领域处于领先地位;我国发文量居第2位,在该领域具有较大的优势,但与国际合作交流有限。发文量排名前3位的机构分别是耶鲁大学、美国食品药品监督管理局、哈佛大学,表明这3个机构在DIKI研究领域占据重要位置。排名第1位的期刊为*Kidney International*,被引频次为652次,可见该期刊在DIKI研究领域影响力较为深厚。发文量及被引量最多的作者是美国耶鲁大学的Mark A Perazella,可见该作者团队开展的研究在

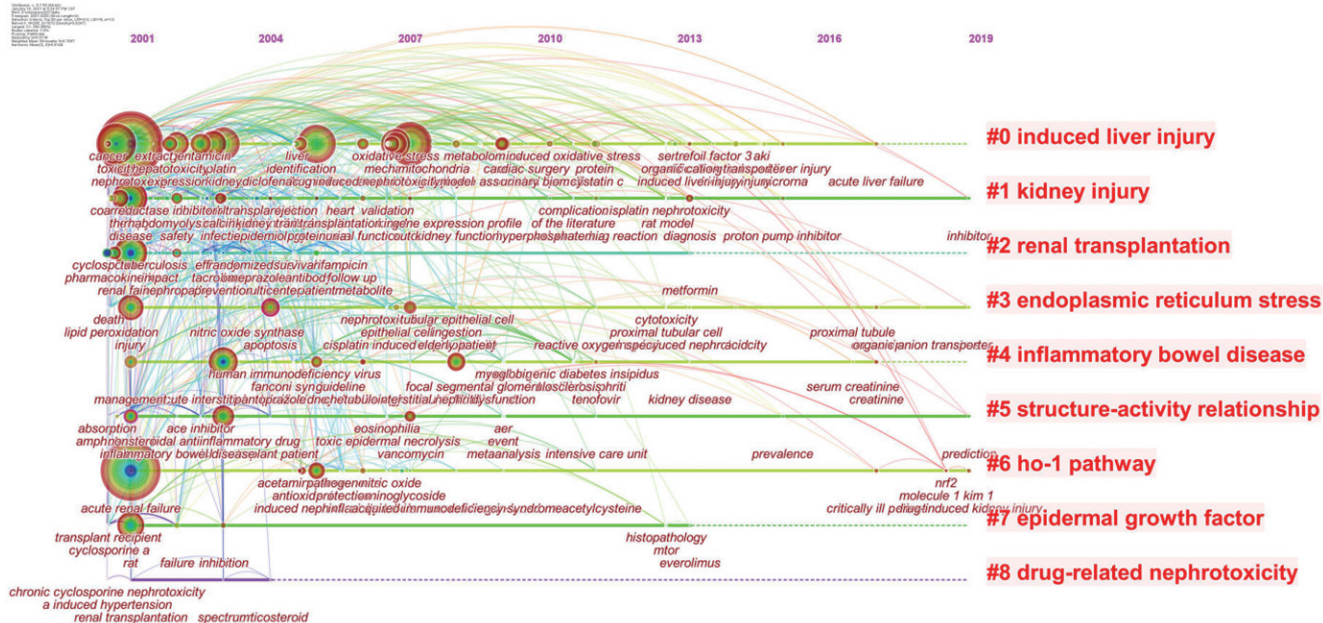


图7 DIKI研究的关键词时间线

Fig 7 Timeline for keywords of DIKI research

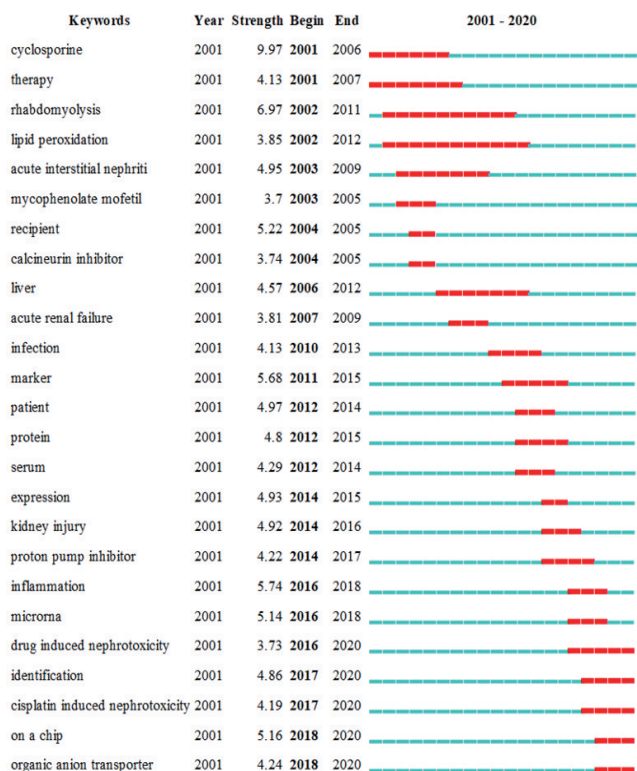


图8 DIKI研究排名前25位的突现关键词

Fig 8 Top 25 burst keywords related to DIKI research

该领域具有较深的影响力。

3.2 DIKI 共被引文献分析

对 DIKI 共被引文献进行分析后,得到共被引频次最高的文献是 Tiong 等^[9]在 2014 年发表的“Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models”,其结果表明,在临床前药物开发过程中,使用原始或干细胞来源的人类肾细胞构建的预测药物肾毒性的体外模型,可以更高程度预测药物引起的肾毒性;共被引中心度最高的文献是 Amin 等^[10]在 2004 年发表的“Identification of putative gene based markers of renal toxicity”一文,其主要内容是关于利用基因组学和蛋白质组学原理鉴定基因标记物,从而研究不同药物致肾毒性的作用机制。这些共被引频次和中心度较高的文献构成了该领域的研究基础,为该领域的研究提供了重要参考。

3.3 DIKI 研究热点及发展趋势

结合关键词聚类结果,并参考这些关键词的施引文献,可得出 DIKI 领域的研究热点主要集中在 DIKI 相关危险因素研究、DIKI 在特殊群体中的研究、DIKI 相关药物作用机制研究、DIKI 生物标志物的研究、DIKI 临床前研究这几个方面。

3.3.1 DIKI 相关危险因素研究 药物固有的肾毒性(如药物的结构、给药剂量、药物代谢及排泄途径等)、潜在的患者特征(如感染、合并症、免疫反应、遗传因素等)、摄入药物在肾脏不同部位(如肾小球、肾小管、肾间质)

的转运和代谢的差异是导致 DIKI 的主要因素^[4]。

3.3.2 DIKI 在特殊群体中的研究 Slater 等^[13]研究发现,在儿童重症患者中,87%的病例接触了一种或多种肾毒性药物,如呋塞米、万古霉素和庆大霉素等。急性肾损伤是重症监护患者的常见并发症,也是导致其住院时间延长和死亡风险增加的主要原因^[14]。Piscitani 等^[15]研究发现,在肿瘤患者中,及时识别与靶向药物(如阿柏西普、达沙替尼)或免疫药物(如纳武单抗)相关的肾损伤,有助于为癌症患者提供更好的治疗策略。

3.3.3 DIKI 相关药物作用机制研究 引起 DIKI 的药物作用机制主要有:(1)药物固有的细胞毒性,如氨基糖苷类、两性霉素 B 等,可造成肾细胞的直接损伤;(2)药物相关免疫效应,如 β -内酰胺类药物、质子泵抑制剂、非甾体抗炎药和免疫抑制剂等可形成免疫复合物,激发机体免疫反应,造成肾损伤;(3)药物不溶性代谢物,如甲氨蝶呤、阿昔洛韦和磺胺嘧啶等的代谢产物,可形成晶体样不溶物沉积在肾小管内,不能随尿液排出,造成肾小管损伤;(4)代谢部位损伤,如替诺福韦、顺铂等主要在肾小管内重吸收,可造成肾小管内药物浓度增加,引起肾损伤;(5)代谢酶缺乏,如因个体葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏,导致药物(如蔗糖和羟乙基淀粉)代谢不全,造成肾细胞内累积;(6)聚合体的形成,如万古霉素等可在肾小管内形成聚合体,造成肾小管损伤^[16-17]。因此,了解药物肾毒性的作用机制,合理选择药物和进行毒性监测是预防 DIKI 的重要手段。

3.3.4 DIKI 的生物标志物的研究 生物标志物有助于对疾病进行早期诊断及疗效结局(进展速度、肾衰、死亡等)预测。如采用氢核磁共振谱法(H-NMR)和气相色谱-质谱法(GC-MS)代谢基因组学研究发现,脂蛋白 2 和肾损伤因子 1(Kim-1)可作为肾毒性的生物标志物^[18];采用定量实时聚合酶链式反应法、免疫组织化学法和 Western blot 法研究发现,Kim-1 mRNA 可作为慢性肾损伤的敏感性指标^[19];采用基因和蛋白质表达分析法、原位杂交法和免疫基础化学法研究发现,尿簇集蛋白(CLU)在检测肾近曲小管损伤方面比较敏感,尿总蛋白、细胞色素 C 和 β_2 -微球蛋白在检测肾小球损伤方面比较敏感^[20];Ho-1 可作为敏感性生物标志物,对肾毒性化合物进行高通量定量筛选^[21]。

3.3.5 DIKI 临床前研究 Jang 等^[22]利用一种新型微流体装置来培养人近端肾小管上皮细胞,并利用该细胞进行肾脏药理学、肾脏药物运输和毒性研究。Morizane 等^[23]从人多能干细胞中提取肾脏细胞和组织,并培养含有肾组织的 3D 肾器官,进行疾病建模和体外药物肾损伤的筛选。

4 结语

本研究通过检索 WOS 数据库中的 DIKI 研究文献,

利用可视化软件对提取的关键词和被引文献进行分析,并结合相关专业知识,得出关于 DIKI 的五大研究热点。通过分析发现,最近 20 年 DIKI 的研究日趋受到学者的重视,美国和英国在该领域贡献较大,我国学者应加强国际间合作交流;研究热点主要集中在 DIKI 相关危险因素研究、DIKI 在特殊群体中的研究、DIKI 相关药物作用机制研究、DIKI 生物标志物的研究、DIKI 临床前研究等方面。但本研究仅对 WOS 数据库文献进行了可视化分析,收集文献不够全面,可能会对研究结果产生局限性影响。未来可检索更多数据库,获得更全面的数据,得出更严谨的结论。

参考文献

- [1] USUI J, YAMAGATA K, IMAI E, et al. Clinical practice guideline for drug-induced kidney injury in Japan 2016: digest version[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(6): 827-831.
- [2] MEHTA R L, AWDISHU L, DAVENPORT A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(2): 226-234.
- [3] HIMMELFARB J, IKIZLER T A. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10): 971-976.
- [4] PERAZELLA M A. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(12): 1897-1908.
- [5] CHEN C, HU Z, LIU S, et al. Emerging trends in regenerative medicine: a scientometric analysis in CiteSpace[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(5): 593-608.
- [6] ZHENG K Y, DAI G Y, LAN Y, et al. Trends of repetitive transcranial magnetic stimulation from 2009 to 2018: a bibliometric analysis[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 106.
- [7] CHEN Y, CHEN C M, LIU ZY, et al. Methodological features of CiteSpace knowledge maps[J]. *Sci Res*, 2015, 33(2): 242-253.
- [8] ZHU G, HUANG Y. Research on image semantic retrieval in frontier domains in visualized information[J]. *Inf Sci*, 2013, 31(3): 127-131, 135.
- [9] TIONG H Y, HUANG P, XIONG S, et al. Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(7): 1933-1948.
- [10] AMIN R P, VICKERS A E, SISTARE F, et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity[J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(4): 465-479.
- [11] WEI X P, CHEN H. Visualization analysis of ontology research hotspots and evolution[J]. *Libr J*, 2013, 32(2): 65-72.
- [12] QU S Q, CAI Y J, CUI H L, et al. Visual analysis of targeted drug research based on literature data[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39(9): 883-887.
- [13] SLATER M B, GRUNEIR A, ROCHON P A, et al. Identifying high-risk medications associated with acute kidney injury in critically ill patients: a pharmacoepidemiologic evaluation[J]. *Paediatr Drugs*, 2017, 19(1): 59-67.
- [14] BELLOMO R, KELLUM J A, RONCO C. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 756-766.
- [15] PISCITANI L, SIROLLI V, DI LIBERATO L, et al. Nephrotoxicity associated with novel anticancer agents (af-licercept, dasatinib, nivolumab): case series and nephrological considerations[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4878.
- [16] PERAZELLA M A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1713-1721.
- [17] LUQUE Y, LOUIS K, JOUANNEAU C, et al. Vancomycin-associated cast nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1723-1728.
- [18] SIEBER M, HOFFMANN D, ADLER M, et al. Comparative analysis of novel noninvasive renal biomarkers and metabolomic changes in a rat model of gentamicin nephrotoxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2009, 109(2): 336-349.
- [19] RACHED E, HOFFMANN D, BLUMBACH K, et al. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin a in vivo and in vitro[J]. *Toxicol Sci*, 2008, 103(2): 371-381.
- [20] DIETERLE F, PERENTES E, CORDIER A, et al. Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 463-469.
- [21] ADLER M, RAMM S, HAFNER M, et al. A quantitative approach to screen for nephrotoxic compounds in vitro[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(4): 1015-1028.
- [22] JANG K J, MEHR A P, HAMILTON G A, et al. Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment[J]. *Integr Biol (Camb)*, 2013, 5(9): 1119-1129.
- [23] MORIZANE R, LAM A Q, FREEDMAN B S, et al. Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(11): 1193-1200.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-06-07)

(编辑:唐晓莲)