

# Research Advancement on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity\*

Zhangping Sun<sup>1</sup>, Zhenyun Qu<sup>2</sup>, Molin Li<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Dalian Medical University, Dalian

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, Dalian Medical University, Dalian

Email: #molin\_li@hotmail.com

Received: Sep. 20<sup>th</sup>, 2012; revised: Oct. 14<sup>th</sup>, 2012; accepted: Oct. 22<sup>nd</sup>, 2012

**Abstract:** Cisplatin (DDP) is a cell cycle non-specific antineoplastic drug, which is generally preferred used for treating solid malignant tumors, including those originated in the head, neck, lung, testis, ovary, breast etc. It has been found that the antitumor effects of DDP were correlated with its dose; however, DDP-induced dose-dependent renal toxicity greatly limits its clinical application. Up to now the exact mechanism of nephrotoxicity induced by DDP remains unknown, and there were also no reliable and specific methods for treating or preventing DDP-induced acute renal injury yet. The information gleaned from this review may provide the changes and possible mechanism of DDP-induced nephrotoxicity and its therapeutic strategy for further research.

**Keywords:** Cisplatin; Nephrotoxicity; Injury

## 顺铂肾毒性损伤机制的研究进展\*

孙章萍<sup>1</sup>, 曲振运<sup>2</sup>, 李墨林<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>大连医科大学, 大连

<sup>2</sup>大连医科大学病理生理学教研室, 大连

Email: #molin\_li@hotmail.com

收稿日期: 2012年9月20日; 修回日期: 2012年10月14日; 录用日期: 2012年10月22日

**摘要:** 顺铂(Cisplatin, DDP)是临床常用的细胞周期非特异性化疗药物, 主要用于肺癌、睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈部肿瘤等实质性恶性肿瘤的一线治疗。临床研究发现, DDP 抗肿瘤作用的疗效与其用药剂量呈正相关, 然而 DDP 剂量依赖性的肾毒性作用极大限制了其临床应用。但是剂量依赖性肾毒性作用极大限制了 DDP 的临床应用。至今为止 DDP 肾毒性损伤的作用机制尚不清楚, 同时临床上也无可靠的、特异性的治疗方法。本文就 DDP 肾毒性损伤的变化和可能发生机制及其治疗对策进行综述, 为进一步研究奠定基础。

**关键词:** 顺铂; 肾毒性; 损伤

### 1. 引言

1969年 Rosenberg B.等<sup>[1]</sup>首先发现顺式二氨基二氯铂(又称顺铂, cis-diamminedichloro-platinum(II), Cisplatin, DDP)具有抗癌活性, 其于 1978 年经美国 FDA 批准应用于癌症临床治疗。在我国, 大连医科大学乔树民教授于 1975 年自行成功研制 DDP 并应用于

临床研究<sup>[2-4]</sup>。目前, DDP 主要用于肺癌、睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈部肿瘤等实质性恶性肿瘤的一线治疗, 是临床常用的细胞周期非特异性化疗药物。根据药理学研究成果 DDP 抗肿瘤作用的效果与其用药剂量呈正相关, 临床治疗实体性恶性肿瘤多采用大剂量冲击疗法<sup>[5]</sup>。但是, 大剂量 DDP 在发挥抗肿瘤作用的同时也会导致剂量依赖性的毒副作用, 如消化道反应、骨髓抑制、肝肾损伤、耳毒性及神经毒性损伤等

\*基金项目: 大连市科技计划项目基金资助(2012E15SF159); 大连医科大学大学生科研基金资助项目。

#通讯作者。

[6], 其中, DDP 用药后几乎所有患者均出现不同程度的恶心、呕吐等消化道反应, 25%~30%的患者在使用单剂量 DDP 治疗过程中出现肾毒性损伤, 表现为血尿素氮和肌酐的升高及肾小球滤过率的降低等[7], 严重者可致死。临床上 DDP 所致的肾毒性作用已经成为限制其临床应用、阻碍其疗效发挥的主要因素。由于 DDP 肾毒性作用的确切机制不清, 临床至今尚无可靠的治疗方法, 主要以水化、渗透性利尿或减少 DDP 用药剂量或与其他化疗药物联合应用等方式减轻或预防 DDP 所致的肾毒性作用。明确 DDP 肾毒性损伤的发生机制、寻找可用于 DDP 肾毒性防治的药物一直是本领域研究的热点课题[8]。本文就 DDP 肾毒性损伤的变化和可能发生机制及其治疗对策进行综述, 为进一步研究奠定基础。

## 2. 概述

DDP 是第一个具有抗癌作用的重金属配合物。药理学研究发现静脉注射 DDP 后, 90%的 DDP 与人血浆蛋白结合后随血液循环到达全身脏器组织, 主要分布于肝、肾、小肠、卵巢、子宫及皮肤等, 其血浆清除率曲线呈双相, 半衰期分别为 40 min 和 65 h, DDP 用药后 6 h 内约 20%的 DDP 以原形自尿中排出[9,10]。目前研究认为, DDP 抗肿瘤作用的机制主要和其进入细胞并与细胞中 DNA 链上的碱基形成交叉联结、干扰分裂细胞 DNA 的复制和转录有关, 从而造成细胞 DNA 结构和功能的损害, 此外, DDP 亦可影响细胞周期检验点并使细胞周期停滞, 严重时可致细胞凋亡[11]。因此, DDP 不但可杀死快速增殖的肿瘤细胞, 而且还能损伤快速增殖的人体正常细胞如消化道黏膜上皮细胞、骨髓造血细胞等, 从而产生消化道反应、骨髓抑制等毒副作用。但肾小管细胞是相对静止的细胞, 临床及基础研究却证实, DDP 对肾小管上皮细胞有剂量依赖性的毒性作用, 提示 DDP 所致的肾毒性损伤有与杀伤快速增殖细胞不同的作用机制。此外, Hanigan M.H.等[12,13]研究发现, 表达  $\gamma$  谷氨酰转氨酶 (Gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 的肿瘤细胞在体内生长速度明显加快, 并可耐受 DDP 的治疗; 而 GGT 缺陷小鼠对 DDP 的肾毒性作用无反应, 从而进一步说明 DDP 肾毒性损伤的发生机制与杀伤肿瘤细胞的机制不同。

## 3. DDP 肾毒性损伤及其发生机制

### 3.1. DDP 肾毒性损伤发生的原因

DDP 用药后易造成肾脏的损伤, 其发生一方面与 DDP 进入体内后主要在肾脏聚集使其局部浓度增高有关, 另一方面亦与肾脏存在的转运系统有关。一般认为, DDP 进入体内后, 90%的 DDP 与血浆蛋白结合, 在体内不经过生物转化大部分直接经肾脏排泄。Jacobs C.等[14]研究发现 DDP 及其代谢产物不仅可直接被肾小球滤过, 而且还可以被肾小管分泌; 同时, 肾小管上皮细胞存在的铜离子转运体 Ctr1 (Copper transporter 1)和阳离子转运体 2(Organic Cation Transporter 2, OCT2)有利于 DDP 主动进入肾小管上皮细胞内。Pabla N.等[15]研究发现, Ctr1 主要在小鼠肾脏的近曲小管和集合管细胞高表达, 肾小管基底外侧 Ctr1 的变化与肾小管上皮细胞内 DDP 聚集及 DDP 肾毒性作用有关。Ciarimboli G 等[16]研究认为, DDP 在肾组织内浓度增高与肾近曲小管基底外侧 OCT2 的高表达有关。DDP 处理 OCT1/2 基因敲除鼠后发现, 肾内铂聚集明显减少、肾毒性损伤减轻[17]。此外, Townsend DM 等[18]研究发现, DDP 与谷胱甘肽、半胱氨酸-甘氨酸或 N-乙酰-L-半胱氨酸预孵育后, DDP 对肾近曲小管上皮细胞的毒性增加, 提示 DDP 对肾近曲小管上皮细胞的毒性作用与 DDP 药物代谢有关。

### 3.2. DDP 肾毒性损伤的部位及其特征

DDP 不但可引起人急性肾损伤, 而且还可引起大鼠、小鼠、狗和猴等实验动物急性肾损害。Gonzales Vitale J.C.等[19]研究发现: 小剂量 DDP 化疗(0.5 - 2 mg/kg/d, 连用 6 天) 或大剂量 DDP 化疗 (>3 mg/kg 单次用药) 当 DDP 用药剂量达 1.2 mg/kg 即可使肿瘤患者出现急性肾损伤, 表现为血尿素氮及肌酐含量的增高和急性肾小管灶状坏死等, 其中, 肾小管损伤主要累及远曲小管及集合管, 并可管型形成, 当 DDP 总剂量 1.2 mg/kg 即可引起急性肾损伤, 且可持续至 DDP 用药后 29 天。与人 DDP 肾毒性损伤发生的部位不同, DDP 所致实验动物肾小管细胞的损伤主要发生在近曲小管直部, 且肾毒性损伤的病理改变与剂量呈正相关。利用大剂量 DDP(10 mg/kg)诱发大鼠急性肾功能衰竭的动物模型, Jones T.W.等[20]研究发现, DDP 用

药后 6 h, 位于大鼠肾脏外髓外侧带、髓放线处的整个 P3 段近曲小管可见核仁分离、核糖体分散、滑面内质网聚集体形成; DDP 用药后 24 h 和 48 h, 在构成近曲小管曲部的 P1、P2 段也可观察到这种局灶性的改变, DDP 用药后 48 h 肌酐清除率下降, 随后整个近曲小管均出现灶性细胞损伤、坏死; DDP 用药后 72 h 和 96 h, P3 段出现广泛的细胞坏死, 并现肾功能衰竭; 谢立平等<sup>[21]</sup>检测了 10 mg/kg DDP 用药后 3 小时大鼠肾小球滤过率、肾脏形态学变化及肾小管细胞线粒体功能的变化, 结果发现: DDP 用药后 3 小时大鼠肾小球滤过率及光镜与透射电镜检查均无明显变化, 但尿钠、尿钾含量明显增加, 并出现肾小管上皮细胞线粒体功能的障碍; 李传刚等<sup>[22]</sup>研究发现, 10 mg/kg DDP 用药后 3~6 h, 即可检测到大鼠血浆内皮素(ET-1)和一氧化氮(NO)含量的显著升高。而 Winston J.A.等<sup>[23]</sup>研究发现, 小剂量 DDP(5 mg/kg)单次腹腔内注射后, 可引起大鼠肾血管内皮细胞的损伤, 导致肾血液动力学的变化。此外, 亦有研究报道 6 mg/kg DDP 用药后 6~15 月大鼠肾近曲小管上皮细胞呈增殖性变化<sup>[24]</sup>; 而 2 mg/kg DDP 每周一次, 连用 7 周, 停药后 5 周大鼠皮髓交界处肾小管间质纤维化最明显<sup>[25]</sup>。

### 3.3. DDP 肾毒性损伤的发生机制

众所周知, 肾小管上皮细胞是相对静止的细胞, 目前研究认为 DDP 所致的肾毒性损伤主要与氧化应激有关, 炎症及肾血液动力学变化可能在 DDP 所致急性肾损伤中发挥重要作用, 而 DDP 与核内 DNA 或线粒体 DNA 交联所致的基因损伤及细胞周期停滞等在 DDP 所致肾毒性损伤中不起主要作用。

#### 3.3.1. 氧化应激损伤

正常情况下, 肾组织内存在氧化和抗氧化系统的平衡。线粒体是细胞氧化磷酸化反应的主要场所, 机体细胞内绝大部分的氧分子在线粒体一次接受 4 个电子还原成水分子, 仅有少部分的氧生成自由基。由于自由基具有强烈的氧化作用, 生理情况下体内两大抗氧化防御系统(酶性抗氧化剂和非酶性抗氧化剂)可以及时清除它们, 因此其对机体并无有害影响。当自由基的产生超出了生理范围或机体抗氧化能力下降时, 自由基可以损伤组织细胞的核酸、蛋白质、脂质及各种生物大分子等, 其中, 自由基与细胞膜上的多不饱

和脂肪酸发生脂质过氧化反应, 表现为脂质过氧化终产物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)产生增多等, 从而改变细胞膜的结构和通透性, 导致细胞功能受影响。Sugihara K.等<sup>[26]</sup>最早研究发现自由基清除剂可减轻 5 mg/kg DDP 所致的急性肾损伤。Matsushima H.等<sup>[27]</sup>利用氧自由基清除剂二甲基硫脲(dimethylthiourea, DMTU)和脂质体包封的超氧化物歧化酶(lecithinized superoxide dismutase, L-SOD)研究发现, 羟自由基清除剂 DMTU 可明显减轻 DDP 所致的肾小管细胞的破坏, 但对 DDP 用药后所致肾血流的减少无明显改善; 而超氧阴离子清除剂 L-SOD 对 DDP 所致的肾小管细胞的破坏无明显保护作用, 但可维持肾血流的正常, 提示, 氧化应激损伤在 DDP 所致的急性肾功能衰竭中发挥重要作用。Santos N. A.等<sup>[28]</sup>进一步研究证实, DDP 所致的肾毒性损伤与线粒体产生的氧自由基(oxygen reactive species, ROS)有关。目前研究认为, DDP 可与肾小管上皮细胞内的 RNA、蛋白质、磷脂等大分子反应, 使线粒体氧化呼吸链电子传递链受损或中断, 以致进入细胞内的氧经单电子还原而形成的氧自由基或 ROS 增多, 可以引发脂质过氧化反应, 从而引发线粒体氧化应激损伤, 使线粒体跨膜电位降低、通透性增加, 导致 ATP 生成障碍, 细胞功能紊乱, 缺氧坏死或凋亡。

#### 3.3.2. 炎症损伤

Ramesh G.等<sup>[29]</sup>利用 20 mg/kg 的 DDP 制备小鼠急性肾功能衰竭的动物模型, RT-PCR 及 ELISA 法检测研究发现, DDP 用药后小鼠肾组织及血清中肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF $\alpha$ )表达明显增加, 应用 TNF $\alpha$  抑制剂不但在 mRNA 和蛋白水平降低 TNF $\alpha$  的表达, 而且还可以明显改善 DDP 所致的肾功能障碍及肾形态学变化, 而 TNF $\alpha$  基因敲除鼠在 DDP 用药后却不产生肾毒性损伤, 结果提示, TNF $\alpha$  的激活在 DDP 肾毒性损伤发病机制中发挥重要作用。Faubel S.等<sup>[30]</sup>检测了 DDP 用药后小鼠肾组织内中性粒细胞及其有关的细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 表达的变化, 结果发现, DDP 用药后肾组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 表达明显增加, 伴有中性粒细胞在肾内的聚集; 应用 IL-1 受体拮抗剂、IL-18 抗血清或抑制剂、IL6 基因敲除鼠或中性粒细胞抗体阻断中性粒细胞的肾浸润并不能有效预防 DDP 所致的急性肾功能衰竭。李传刚等<sup>[31]</sup>检测了大剂量 DDP

用药后小鼠外周血及肾组织内中性粒细胞和/或髓过氧化物酶(MPO)含量的变化,结果发现,DDP用药后中性粒细胞的激活,特别是肾皮质内中性粒细胞的激活及MPO的释放在大剂量DDP所致小鼠肾毒性损伤早期发挥重要作用。此外,舒晓宏等<sup>[32]</sup>利用大剂量DDP诱导大鼠急性肾功能衰竭模型研究发现,DDP用药后大鼠外周血可检测出内毒素(LPS)含量的变化,提示,大剂量DDP所致大鼠肾功能衰竭可能与内毒素的变化有关。Pirotzky E.等<sup>[33]</sup>研究发现,应用血小板激活因子(Platelet-activating factor, PAF)拮抗剂可保护DDP用药后大鼠不发生DDP所致的肾毒性损伤,提示,炎性介质PAF在DDP所致肾毒性损伤中发挥重要作用。

### 3.3.3. 肾血液动力学变化

Winston J.A.等<sup>[23]</sup>利用DDP单次腹腔内注射诱发急性肾损伤模型研究发现,5 mg/kg DDP用药后72 h内,大鼠出现肾小球滤过率下降、肾血流减少、肾血管阻力增加等变化,提示DDP可引起肾血管内皮细胞的破坏及功能障碍。Luke D.R.等<sup>[34]</sup>研究证实,5 mg/kg DDP用药后大鼠肾组织毛细血管内出现血液泥化、红细胞淤滞。此外,亦有学者研究发现,利用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素II受体阻断剂等物质可阻断DDP对大鼠所致的急性肾毒性损伤<sup>[35,36]</sup>。结果提示,DDP所致大鼠急性肾损伤过程中内皮素-1、血管紧张素II等缩血管物质表达明显增加,其可能与DDP所致的肾血管收缩、肾血流量减少及肾小球滤过率降低有关。

### 3.4. DDP 诱发肾小管上皮细胞死亡的分子机制

Lieberthal W.等<sup>[37]</sup>体外培养研究发现,DDP诱导小鼠近曲小管上皮细胞死亡有两种形式:坏死和凋亡,其发生与所用DDP的浓度有关。高浓度DDP(800 mM)用药后数小时即可引起肾近曲小管上皮细胞坏死,而低浓度的DDP(8 mM)用药数天后可诱导近曲小管上皮细胞出现凋亡改变,其中活性氧在DDP所致肾近曲小管上皮细胞的凋亡中发挥作用,而与近曲小管细胞的坏死无关。一般认为,大剂量DDP可致肾小管上皮细胞严重的线粒体损伤,使ATP无法产生,从而导致细胞膜的完整性破坏、细胞浆外泄,并可引

起周围的炎症反应;小剂量或治疗剂量的DDP即可引起肾小管上皮细胞发生与线粒体及ATP产生有关的细胞凋亡,表现为细胞进行性皱缩、染色质凝聚及边集,并出现凋亡小体等。目前研究认为,DDP诱导肾近曲小管上皮细胞凋亡主要有两个途径:其一是线粒体介导的内源性通路,另一是TNF $\alpha$ 或FAS介导的外源性通路,另外,内质网应激亦可能在DDP所致肾近曲小管上皮细胞凋亡中发挥作用。

#### 3.4.1. 线粒体介导的内源性凋亡通路

Gordon J.A.等<sup>[38]</sup>最早研究发现,DDP所致的肾毒性损伤伴有线粒体结构和功能的变化。Kruidering M.等<sup>[39]</sup>研究发现,DDP可特异性地影响肾小管上皮细胞内线粒体呼吸链的功能,使细胞ATP生成减少、谷胱甘肽还原酶活性下降,从而使谷胱甘肽水平降低、活性氧产生增加。此外,DDP还可通过不同途径影响肾小管上皮细胞线粒体的功能,如有的能使促凋亡因子从线粒体释放,有的可使线粒体外膜通透性转变或增加,导致细胞色素C<sup>[40]</sup>、Omi/HtrA2<sup>[41]</sup>以及凋亡诱导因子(AIF)<sup>[42]</sup>等从线粒体释放。细胞质中的细胞色素C和凋亡诱导因子结合后,通过活化Caspase-9进一步激活下游Caspase效应分子,如Caspase-3、-6、-7,从而使染色体DNA分解、细胞凋亡。

#### 3.4.2. 死亡受体介导的外源性凋亡通路

TNF $\alpha$ 、FasL及TRAIL与各自相应的细胞膜上受体如TNFR、Fas及TRAIL受体特异结合后,死亡受体蛋白胞内区通过其C末端死亡区(death domain, DD)与Fas相关死亡结构域(Fas associated death domain, FADD)结合,其进一步激活Caspase-8或Caspase-10,继而使下游Caspase-3激活,最终导致细胞凋亡。死亡受体介导的细胞凋亡在DDP肾毒性损伤中发挥重要作用。Ramesh G.等<sup>[43]</sup>研究发现,DDP诱发小鼠急性肾功能衰竭过程中肾组织内TNF $\alpha$ 受体(TNFR1和TNFR2)的表达明显增高,且TNF $\alpha$ 基因敲除小鼠TNFR2表达下降,而TNFR1表达无变化。分别利用TNFR1或TNFR2基因敲除小鼠研究发现,DDP对TNFR2基因敲除小鼠所致的肾功能障碍、肾小管细胞的坏死及凋亡和肾组织中中性粒细胞的浸润明显减轻,提示TNFR2参与DDP所致的肾小管细胞的凋亡或坏死。另外,Camano S.等<sup>[44]</sup>研究发现,DDP也可以

上调 Fas 及 Fas 配体在肾组织中的表达。

### 3.4.3. 内质网应激诱导的凋亡通路

内质网(ER)是细胞内重要的细胞器,各种原因引起内质网中出现错误折叠与未折叠蛋白在腔内聚集以及  $Ca^{2+}$ 平衡紊乱的状态,称为 ER 应激。当各种原因使 ER 功能受损,引起 ER 摄取、释放  $Ca^{2+}$ 障碍或涉及非折叠蛋白反应,从而诱导 CHOP、GRP78/Bip、GRP94 等分子伴侣产生增加, JNK 激活以及 ER 膜上的促凋亡分子 Caspase-12 活化,继而激活非细胞色素 C 依赖的 Caspase-9、-3 引起级联反应诱导细胞凋亡<sup>[45]</sup>。Peyrou M.等<sup>[46]</sup>研究发现,尽管在 DDP 诱发肾毒性损伤过程中未出现 GRP94 and GRP78 分子表达的增加,但是作为 ER 应激介导细胞凋亡特异性启动蛋白酶 Caspase-12 的切割产物却显著增高,提示内质网应激诱导凋亡通路在 DDP 诱导肾小管上皮细胞凋亡中发挥重要作用。

## 4. 顺铂肾毒性损伤的防治

目前临床 DDP 肾毒性损伤的防治主要采用输液水化、利尿等方法,当患者肾功能出现变化时需要减少 DDP 临床用量。然而,临床常规的水化及渗透性利尿治疗并不能预防 DDP 用药后所致的肾小球滤过率的降低,因此,从肾小球滤过率角度维持肾功能可以考虑静脉输液或经口补充液体<sup>[47]</sup>。随着 DDP 肾毒性损伤机制研究的进展,临床及基础研究已发现越来越多的药物可用于肾毒性损伤的防治。Naziroglu M.等<sup>[48]</sup>研究发现,6 mg/kg DDP 可使大鼠肾内具有抗氧化作用的维生素 E 及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等活性下降,硒和大剂量 Vit E.联合应用可明显降低 DDP 所致的肾毒性损伤。冯乐平等<sup>[49]</sup>研究维生素 A、维生素 E、亚硒酸钠与丹参注射液等抗氧化剂均可有效减少顺铂化疗后尿  $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)与尿 N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)的排出,以此达到减轻或防止顺铂肾毒性发生的目的。Li M.等<sup>[50]</sup>研究发现,垂体腺苷酸环化酶激活多肽 38 可通过降低 TNF $\alpha$  含量,干预 DDP 所致肾毒性机制中的炎症反应通路,从而减轻肾毒性损伤的发生。李传刚等<sup>[51]</sup>研究发现,具有抗氧化作用和抑制 NF- $\kappa$ B 作用的吡咯烷二硫代氨基甲酸(PDTC)对大剂量 DDP(12 mg/kg)所致的小鼠急性肾功能衰竭有明显的预防作用。

## 5. 展望

DDP 可引起剂量依赖性肾损伤,包括肾小球和肾小管上皮细胞的损伤,其中肾小管上皮细胞的损伤抑制是国内外研究的热点课题。深入研究 DDP 用药后早期肾小球特别是其组成细胞的损伤在肾功能衰竭中的变化及其发生机制对于 DDP 肾毒性损伤的防治可能产生更深远的意义。

## 参考文献 (References)

- [1] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko and V. H. Mansour. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. *Nature*, 1969, 222(5191): 385-386.
- [2] 潘琼婧, 乔树民. 几种铂制剂对体外培养食管癌细胞株 (Ecal09)作用的初步观察[J]. *北京医学*, 1981, 3(3): 164-166.
- [3] 高广猷. 抗癌新药——顺铂简介[J]. *新药与临床* 1983, 2(1): 23-27.
- [4] 蔡桂凤, 熊荣超, 赵丽嫣, 乔树民. 顺铂治疗晚期原发性卵巢恶性肿瘤[J]. *肿瘤防治研究*, 1984, 11(2): 78-80.
- [5] R. F. Ozols, R. C. Young. High-dose cisplatin therapy in ovarian cancer. *Seminars in Oncology*, 1985, 12 (4): 21-30.
- [6] J. Sastry, S. J. Kellie. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *Pediatric Hematology-Oncology*, 2005, 22(5): 441-445.
- [7] F. Ries, J. Klastersky. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *American Journal of Kidney Diseases*, 1986, 8(5): 368-379.
- [8] N. A. dos Santos, M. A. Carvalho Rodrigues, N. M. Martins and A. C. dos Santos. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: An update. *Archives of Toxicology*, 2012, 86(8): 1233-1250.
- [9] C. L. Litterst, A. F. LeRoy and A. M. Guarino. Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammineplatinum(II) to animals. *Cancer Treatment Reports*, 1979, 63(9-10): 1485-1492.
- [10] N. Thatcher, H. Sharma, R. Harrison, A. Smith, A. Zaki, C. A. McAuliffe, D. Crowther and B. W. Fox. Blood clearance of three radioactively labelled platinum complexes: Cis-dichlorodiammine platinum II, cis, trans-dichlorodihydroxy-bis-(isopropylamine) platinum IV, and cis-dichloro-bis-cyclopropylamine platinum II, in patients with malignant disease. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1982, 9(1): 13-16.
- [11] D. Wang, S. J. Lippard. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005, 4(4): 307-320.
- [12] M. H. Hanigan, B. C. Gallagher and D. M. Townsend, V. Gabarra. Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin *in vivo*. *Carcinogenesis*, 1999, 20(4): 553-559.
- [13] M. H. Hanigan, E. D. Lykissa, D. M. Townsend, C. N. Ou, R. Barrios and M. W. Lieberman. Gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice are resistant to the nephrotoxic effects of cisplatin. *American Journal of Pathology*, 2001, 159(5): 1889-1894.
- [14] C. Jacobs, S. M. Kalman, M. Tretton and M. W. Weiner. Renal handling of cis-diamminedichloro platinum (II). *Cancer Treatment Reports*, 1980, 64(12): 1223-1226.
- [15] N. Pabla, R. F. Murphy, K. Liu and Z. Dong. The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity. *American Journal of Physiology —Renal Physiology*, 2009, 296(3): F505-F511.
- [16] G. Ciarimboli, T. Ludwig, D. Lang, H. Pavenstädt, H. Koepsell, H. J. Piechota, J. Haier, U. Jaehde, J. Zisowsky and E. Schlatter.

- Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *American Journal of Pathology*, 2005, 167(6): 1477-1484.
- [17] R. M. Franke, A. M. Kosloske, C. S. Lancaster, K. K. Filipski, C. Hu, O. Zolk, R. H. Mathijssen and A. Sparreboom. Influence of Oct1/Oct2-deficiency on cisplatin-induced changes in urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(16): 4198-4206.
- [18] D. M. Townsend, M. Deng, L. Zhang, et al. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, 14(1):1-10.
- [19] J. C. Gonzales-Vitale, D. M. Hayes, E. Cvitkovic and S. S. Sternberg. The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer*, 1977, 39(4): 1362-1371.
- [20] T. W. Jomes, S. Chopra, J. S. Kaujman, et al. Cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced acute renal failure in the rat. Correlation of structural and functional alterations. *Laboratory Investigation*, 1985, 52(4): 363-374.
- [21] 谢立平, C. Skrzek, H. Wand. 顺铂肾毒性早期发病机理的初步研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 1996, 11(6): 268-270.
- [22] 李传刚, 刘文, 唐瑜等. 大剂量顺铂所致大鼠急性肾损害过程中内源性血管活性物质的动态变化及其意义[J]. *大连医科大学学报*, 2008, 30(5): 420-422.
- [23] J. A. Winston, R. Safirstein. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *American Journal of Physiology*, 1985, 249(4): F490-F496.
- [24] R. E. Bulger, D. C. Dobyman. Proliferative lesions found in rat kidneys after a single dose of cisplatin. *Journal of the National Cancer Institute*, 1984, 73(5): 1235-1242.
- [25] J. Yamate, K. Sato, M. Ide, M. Nakanishi, M. Kuwamura, S. Sakuma and S. Nakatsuji. Participation of different macrophage populations and myofibroblastic cells in chronically developed renal interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal injury in rats. *Veterinary Pathology*, 2002, 39(3): 322-333.
- [26] K. Sugihara, M. Gemba. Modification of cisplatin toxicity by antioxidants. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1986, 40(2): 353-355.
- [27] H. Matsushima, K. Yonemura, K. Ohishi, A. Hishida. The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1998, 131(6): 518-526.
- [28] N. A. Santos, C. S. Bezerra, N. M. Martins, C. Curti, M. L. Bianchi and A. C. Santos. Hydroxyl radical scavenger ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2008, 61(1): 145-155.
- [29] G. Ramesh, W. B. Reeves. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110(6): 835-842.
- [30] S. Faubel, E. C. Lewis, L. Reznikov, D. Ljubanovic, T. S. Hoke, H. Somers, D. J. Oh, L. Lu, C. L. Klein, C. A. Dinarello and C. L. Edelstein. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1beta, IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 322(1): 8-15.
- [31] 李传刚, 高华琨, 孙章萍等. 中性粒细胞在实验性小鼠肾毒性损伤中的变化及其意义[J]. *大连医科大学学报*, 2011, 33(2): 111-115.
- [32] 舒晓宏, 潘明臣, 代菲菲等. 内毒素在大剂量顺铂所致大鼠急性肾损伤过程中的变化及意义[J]. *中国微生态杂志* 2009, 21(6): 519-521.
- [33] E. Pirotzky, C. Guilford, C. Sidoti, F. Ivanow, P. Principe and P. Braquet. Platelet-activating factor antagonist, BN-52021 protects against cis-diamminedichloroplatinum nephrotoxicity in the rat. *Ren Fail*. 1990, 12(3): 171-176.
- [34] D. R. Luke, K. Vadieli and G. Lopez-Berestein. Role of vascular congestion in cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1992, 7(1): 1-7.
- [35] E. S. M. El-Sayed, M. F. Abd-Ellah and S. M. Attia. Protective effect of captopril against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 21(3): 255-261.
- [36] S. Saleh, A. A. Ain-Shoka, E. El-Demerdash and M. M. Khalef. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on cisplatin-induced kidney injury. *Chemotherapy*, 2009, 55(6): 399-406.
- [37] W. Lieberthal, V. Triaca and J. Levine. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: Apoptosis vs. necrosis. *American Journal of Physiology*, 1996, 270(4): F700-F708.
- [38] J. A. Gordon, V. H. Gattone II. Mitochondrial alterations in cisplatin-induced acute renal failure. *American Journal of Physiology*, 1986, 250(6): F991-F998.
- [39] M. Kruidering, B. Van de Water, E. de Heer, G. J. Mulder and J. F. Nagelkerke. Cisplatin-induced nephrotoxicity in porcine proximal tubular cells: Mitochondrial dysfunction by inhibition of complexes I to IV of the respiratory chain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1997, 280(2): 638-649.
- [40] R. H. Lee, J. M. Song, M. Y. Park, S. K. Kang, Y. K. Kim and J. S. Jung. Cisplatin-induced apoptosis by translocation of endogenous Bax in mouse collecting duct cells. *Biochemical Pharmacology*, 2001, 62(8): 1013-1023.
- [41] L. Cilenti, G. A. Kyriazis, M. M. Soundarapandian, V. Stratico, A. Yerkes, K. M. Park, A. M. Sheridan, E. S. Alnemri, J. V. Bonventre and A. S. Zervos. Omi/HtrA2 protease mediates cisplatin-induced cell death in renal cells. *American Journal of Physiology—Renal Physiology*, 2005, 288(2): F371-F379.
- [42] R. Seth, C. Yang, V. Kaushal, S. V. Shah and G. P. Kaushal. p53-dependent caspase-2 activation in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and its role in renal tubular epithelial cell injury. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(35): 31230-31239.
- [43] G. Ramesh, W. B. Reeves. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in cisplatin-induced acute renal failure. *American Journal of Physiology—Renal Physiology*, 2003, 285(4): F610-F618.
- [44] S. Camano, A. Lazaro, E. Moreno-Gordaliza, A. M. Torres, C. de Lucas, B. Humanes, J. A. Lazaro, M. M. Gomez-Gomez, L. Bosca and A. Tejedor. Cilastatin attenuates cisplatin-induced proximal tubular cell damage. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, 334(2): 419-429.
- [45] N. Morishima, K. Nakanishi, H. Takenouchi, T. Shibata and Y. Yasuhiko. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(37): 34287-34294.
- [46] M. Peyrou, P. E. Hanna and A. E. Cribb. Cisplatin, gentamicin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. *Journal of Toxicological Sciences*, 2007, 99(1): 346-353.
- [47] P. Benoehr, P. Krueth, C. Bokemeyer, A. Grenz, H. Osswald and J. T. Hartmann. Nephroprotection by theophylline in patients with cisplatin chemotherapy: A randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16(2): 452-458.
- [48] M. Naziroglu, A. Karaoglu and A. O. Aksoy. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology*, 2004, 195(2-3): 221-230.
- [49] 冯乐平, 乔伟. 顺铂诱导肾小管上皮细胞程序性死亡的机理[J]. *吉林大学学报*, 2008, 34(4): 581-584.
- [50] M. Li, S. Balamuthusamy, A. M. Khan, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevents cisplatin-induced renal failure. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2011, 43(1): 58-66.
- [51] 李传刚, 张萌佳, 舒晓宏等. 吡咯烷二硫氨基甲酸对小鼠大剂量顺铂肾毒性损伤的防治作用[J]. *大连医科大学学报*, 2010, 32(4): 388-391.