

2014—2024年抗感染药物相关肾毒性全球研究进展与趋势可视化分析



王鹏凯^{1, 2}, 袁芳^{2, 3, 4}, 刘燊迪⁵, 杨圆^{1, 2}, 李昕^{2, 3, 4}

1. 湖南中医药大学研究生院 (长沙 410208)
2. 长沙市第三医院药学部 (长沙 410015)
3. 抗耐药微生物药物湖南省重点实验室 (长沙 410015)
4. 长沙市抗菌药物临床应用研究所 (长沙 410015)
5. 湖南省药品审核查验中心 (长沙 410015)

【摘要】目的 分析抗感染药物肾毒性研究领域在全球范围内近 10 年的研究热点和未来发展趋势。**方法** 基于文献计量学方法, 检索 Web of Science (WOS) 核心合集数据库中 2014 年 1 月 1 日至 2024 年 10 月 1 日有关抗感染药物相关肾毒性的文献。应用 VOSviewer 软件对纳入文献的国家、作者、机构和期刊的发文量以及被引频次进行统计分析; 应用 CiteSpace 软件绘制关键词共现网络图谱并对关键词聚类分析。**结果** 研究共检索到相关文献 4 069 篇, 其中美国 (1 113 篇), 是发文量最多的国家, Li Jian 教授团队 (51 篇) 是该领域的领军人物; Monash University (71 篇) 和 Antimicrobial Agents and Chemotherapy (146 篇) 分别是该领域内最具影响力的机构和期刊。进一步的关键词分析结果表明, 该领域研究多围绕万古霉素、氨基糖苷类、多黏菌素类和 β -内酰胺胺类这 4 类抗感染药物诱导的急性肾损伤 (AKI) 机制展开。**结论** 近 10 年抗感染药物相关 AKI 研究的被引频次呈逐年上升的趋势, 其中氧化应激、凋亡等分子信号通路是当前研究的热点; 铁死亡、坏死等分子机制以及早期肾毒性生物标志物等方面的研究可能成为未来研究的热点和主要方向。

【关键词】 抗感染药物; 肾毒性; 文献计量学; 急性肾损伤; 聚类分析; 氧化应激; 凋亡; 铁死亡; 万古霉素; 多黏菌素; 氨基糖苷

【中图分类号】 R969.1

【文献标识码】 A

Visualization analysis on global research progress and trends of anti-infective drug-induced nephrotoxicity from 2014 to 2024

WANG Pengkai^{1,2}, YUAN Fang^{2,3,4}, LIU Candi⁵, YANG Yuan^{1,2}, LI Xin^{2,3,4}

1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
 2. Department of Pharmacy, The Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China
 3. Hunan Provincial Key Laboratory of Anti-Resistance Microbial Drugs, Changsha 410015, China
 4. Institute of Clinical Application of Antibiotics, Changsha 410015, China
 5. Hunan Drug Inspection Center, Changsha 410015, China
- Corresponding author: LI Xin, Email: xin-li@cssdsyy.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202407035

基金项目: 抗耐药微生物药物湖南省重点实验室项目 (2023TP1013); 长沙市卫生健康委员会项目 (KJ-B2023064); 长沙市自然科学基金项目 (kq2208464、kq2208463)

通信作者: 李昕, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: xin-li@cssdsyy.com

【Abstract】Objective To examine the research hotspots and future trends within the realms of anti-infective drug-induced nephrotoxicity on a global scale over the previous decade. **Methods** Based on bibliometric methods, the literature related to anti-infective drug-induced nephrotoxicity from January 1, 2014 to October 1, 2024 was screened using the Web of Science (WOS) core collection database. The VOSviewer software was employed to statistically analyze the number of publications and citation frequency among countries, authors, institutions, and journals referenced in the literature. Additionally, the CiteSpace software was utilized to generate a keyword co-occurrence network map and conduct cluster analysis of keywords. **Results** A total of 4 069 relevant articles were retrieved in the present study, of which the United States was the country with the largest number of publications (1,113 articles) and Professor Li Jian's team was the leader in this particular area with 51 articles. Monash University and the Antimicrobial Agents and Chemotherapy were identified as the most prominent institution and journal in this field, respectively. Keyword analysis revealed a predominant focus on the mechanisms underlying acute kidney injury (AKI) induced by four anti-infective drugs vancomycin, aminoglycosides, polymyxins and β -lactams in the field of study. **Conclusion** In the past 10 years, there has been a steady rise in the citation frequency of research on AKI related to anti-infective drugs. Current studies have identified molecular signaling pathways, particularly those involving oxidative stress and apoptosis, as prominent areas of investigation. Future research is likely to focus on elucidating the molecular mechanisms of ferroptosis and necrosis, as well as identifying biomarkers for early detection of nephrotoxicity.

【Keywords】 Anti-infective drugs; Nephrotoxicity; Bibliometric; Acute kidney injury; Cluster analysis; Oxidative stress; Apoptosis; Ferroptosis; Vancomycin; Polymyxins; Aminoglycosides

感染性疾病高发病率和高死亡率一直是威胁人类健康的重要原因^[1]。截至目前，抗感染药物已成为临床使用最广泛的药物，超过一半的住院患者接受了抗感染药物治疗^[2]。然而，在抗感染药物使用过程中，其肾毒性被频繁报道，研究显示，抗感染药物相关肾毒性发生率可高达36%，肾毒性已经成为抗感染药物最常见的不良反应^[3]。越来越多的国内外学者致力于抗感染药物肾毒性的临床发生率和分子机制研究，因此，了解国内外研究热点及未来发展趋势，对降低抗感染药物肾毒性的发生率和开发肾毒性保护剂具有重要意义。目前，尚未检索到利用文献计量学对抗感染药物所致肾毒性进行系统性分析的研究。

文献计量学分析是探索某一研究领域的发展现状及研究热点常用的快速简便的研究方法，可在短时间内对大量文献进行梳理^[4-5]并以图谱的形式直观地呈现给读者^[6-7]。本研究旨在采用文献计量学方法，将近10年来抗感染药物肾毒性相关领域的研究成果进行整理分析，以便把握当前研究热点，发现研究中可能存在的问题，明确未来研究方向，从而为研究者开展相关机制研究和临床合理选用抗感染药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据收集

本文纳入可视化分析的文献于2024年10月22日在Web of Science核心合集数据库中检索^[8]。检索式为：(TS=(antiinfective) OR TS=(anti-infective) OR TS=(antimicrobial) OR TS=(anti-microbial) OR TS=(antibacterial) OR TS=(anti-Bacterial) OR TS=(antibiotic*)) AND (TS=(nephrotoxicity) OR TS=(nephrotoxic) OR TS=("renal toxicity") OR TS=("kidney toxicity") OR TS=("renal damage ") OR TS=("kidney damage")), 将检索时间范围定在2014年1月1日—2024年10月1日。然而，考虑到大部分文章仅研究单一抗感染药物的肾毒性，该类文章只能通过具体药名进行检索，为了纳入该类文章，作者在上述检索结果中提取了所有具有肾毒性的抗感染药物，并将其纳入上述检索式。最终通过排除综述、在线发表、会议录论文、书籍章节等文献类型 and 英文以外的其他语言，共检索到文献4 069篇。

1.2 数据分析

将最终检索到的文献题录数据以纯文本和制表符分隔文件等格式导出，运用VOSviewer 1.6.10、

CiteSpace 5.7.R5 等软件进行数据提取和分析。

1.2.1 年发文趋势分析

本文使用 Excel 2016, 根据 WOS 检索结果中的年发文量和被引频次数据绘制 2014—2024 年发文趋势图其中历年发文量可以反映出该领域的研究热度, 同时在一定程度上显示出该领域未来的发展趋势^[9]; 论文被引频次则反映了该研究方向的认可度和学术影响。

1.2.2 发文国家及各国间合作分析

本文使用 ArcMap 10.8 软件, 将 VOSviewer 1.6.10 软件提取的近 10 年各国发文量数据在世界地图上呈现, 颜色越深代表国家发文量越多。使用 Microsoft Charticulator 网站 (<https://donghaoren.org/charticulator/>) 制作国家合作网络和弦图, 连线代表对应两个国家间的合作, 线条越粗代表合作越密集。

1.2.3 领域核心作者分析

核心作者根据普莱斯公式: $N=0.749 \cdot M^{-2}$ 进行筛选, 式中 N 为核心作者的最低发文量阈值, M 为该领域作者的最高发文量^[10]。目前该领域最高发文量为 51 篇, 代入公式可得 $N \approx 6$, 因此核心作者的阈值为 6 篇以上。因此, 本文使用 VOSviewer 1.6.10 软件, 将作者发文量限制在 6 篇以上, 并制作核心作者合作关系网络图谱, 图中圆圈大小代表作者发文量多少, 颜色深浅代表论文发表年份远近。

1.2.4 发文机构和载文期刊分析

本文通过 VOSviewer 1.6.10 软件提取了近 10 年发文量以及引用频次排名前 10 的机构和期刊数据。使用 Word 2016 将发文量排名前 10 的机构以三线图的形式展示, 使用 Excel 2016 将发文量和被引频次排名前 10 的期刊以横向柱状图的形式展示。

1.2.5 研究热点分析

关键词分析是探索某一领域研究热点最重要的方法, 通过关键词共现网络分析可以确定研究领域的热点及研究主线, 为该领域的研究提供新思路^[9]。本研究从高频关键词、关键词聚类 and 关键词突现 3 个维度对当前研究热点进行分析。关键词出现及被引频次均通过 VOSviewer 1.6.10 软件提取。

关键词聚类是在关键词共现图谱的基础上, 将语义或主题相近的关键词划分至同一簇, 直观

呈现研究热点。同时, 聚类分析能弥补高频关键词分析的不足, 将频次较低但具有研究价值的关键词纳入视野。本文使用 CiteSpace 5.7.R5 软件, 设置时间切片为 1 年, 将 $k=25$ 时的 g 指数作为筛选条件, 关键词可视化分析裁剪方式选择 pathfinder 法, 采用对数似然比 (log-likelihood ratio, LLR) 算法对关键词进行归纳分类, 并选取前 10 个聚类 (用 # 表示) 生成图谱^[11]。图中圆圈的大小代表关键词的出现频次, 圆圈越大说明关键词出现的次数越多。

关键词突现是指在较短时间内一些关键词使用显著增加, 根据其出现和消失的时间可大致确定某领域的前沿热点, 以此来预测研究趋势^[12]。关键词突现图由 CiteSpace 5.7.R5 软件直接导出, 图中包含了 25 个关键词的突现时间和突现强度, 其中红色线条代表关键词集中出现的时间段。

2 结果

2.1 年发文趋势

如图 1 所示, 年发文量在 2014 年就高达 253 篇, 表明自 2014 年起, 该领域就有了较高热度。整体来看, 年发文量呈持续增长趋势, 并于 2021 年达到峰值 (499 篇)。需注意的是, 发文量高位主要聚集在 2020—2022 年, 呈现出阶段性激增的现象。

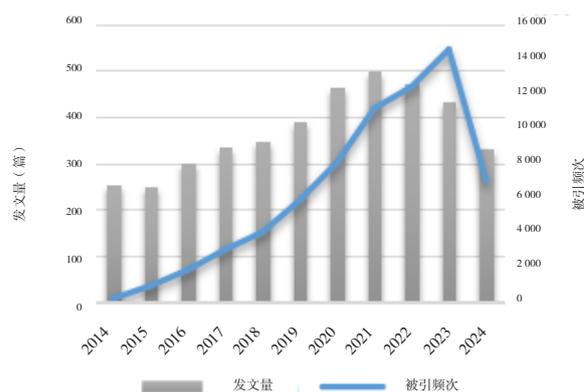


图1 年累积发文量及被引频次

Figure 1. Number of annual publications and the citation frequency

这一阶段的文献激增可能与全球新冠肺炎疫情的暴发密切相关。在新冠疫情的临床救治过程中, 大量使用抗感染药物 (如万古霉素、氨基糖苷类和多黏菌素类等) 以预防和治疗继发性细菌感染, 可能在一定程度上加剧了药物相关肾毒性的问题, 引发了学术界的关注^[13-14]。这一时期的

高发文量趋势，表明学者们对新冠疫情背景下抗感染药物使用的安全性，尤其是对肾脏毒性风险的关注度显著提高。

从被引频次来看，抗感染药物相关肾毒性的研究自 2014 年以来逐年平稳上升，而自 2018 年后开始呈现显著增长趋势。这一变化可能与 2018 年以后全球范围内多黏菌素的复兴有关，也可能受到新冠疫情期间药物使用研究的推动作用^[15]。总的来看，2020—2022 年的发和被引量的激增，进一步说明了疫情背景下抗感染药物相关肾毒性问题的重要性，已成为该领域研究的一个热点。

2.2 发文国家及各国间合作

各国发文量如图 2 所示，近 10 年内，发文量主要集中在少数国家。其中，美国共发表文章 1 113 篇，占总发文量的 27.4%，稳居第 1；中国排名第 2，发表文章 665 篇，占比 16.4%。中美两国的发文量总和接近总发文量的一半，远远超过其他国家。此外，日本、埃及、沙特阿拉伯、澳大利亚、印度、巴西、韩国和法国也在该领域表现出较强的研究实力，发文量均超过 100 篇。这 10 个国家的总发文量占全球发文量的 79.9%，说明该领域的研究成果主要由少数国家推动。其他国家的发文量相对较少，特别是部分低收入国家和地区的研究参与度仍然较低。这种全球研究不均衡的现象，可能导致抗感染药物相关肾毒性问题在全球范围内的认知和应对存在地域差异。

各国间的国际合作网络如图 3 所示，其中美国处于国际合作网络的核心地位，与世界各国的合作最为广泛。这反映出美国在该领域不仅是研究成果的主要贡献者，同时也是推动国际学术合作的重要桥梁。中国作为第 2 大发文国，与世界主要发达国家（如美国、日本、澳大利亚、英国等）保持着密切的学术合作，而与发展中国家之间的合作联系相对较少，呈现出核心国家之间合作紧密、边缘国家参与度较低的现象。这种现象在其他国家的合作网络中也较为普遍，部分国家在国际合作中几乎处于孤立状态。未来，中国应加强与其他发展中国家的合作来推动研究成果的共享和推广，从而提升全球范围内对抗感染药物肾毒性问题的认知和防控水平。

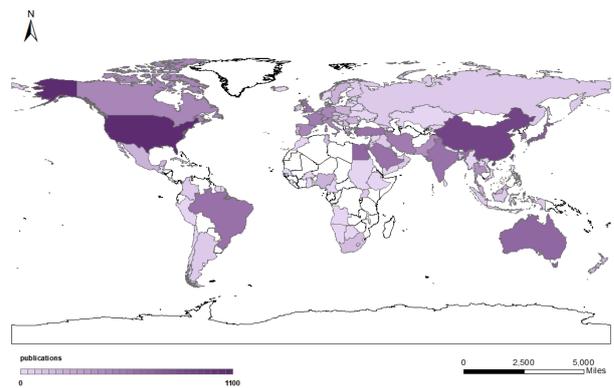


图2 世界各国累计发文量

Figure 2. Cumulative number of publications by countries around the world

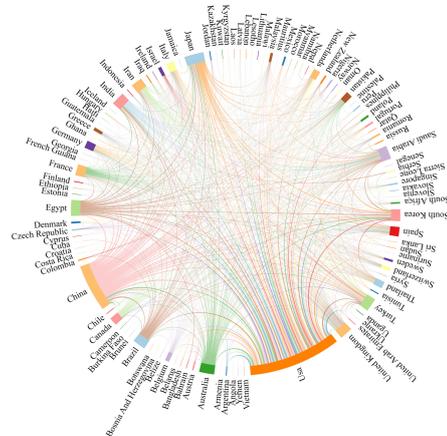


图3 国家合作关系网络

Figure 3. Cooperation network of countries

2.3 核心作者分布

共筛选出 126 名核心作者，如表 1 和图 4 所示，Li Jian 研究团队的发文量和文章被引用频次均位于第 1，该团队发文年份主要集中在 2017 年左右，因此 Li Jian 可以称之为该领域的领军人物。Scheetz 研究团队在该领域的发文数量位居第 2，且发文年份集中在 2020 年以后，是当前该领域最活跃并具有一定影响力的团队。

表1 发文量排名前10的核心作者

核心作者	发文量	被引频次
Li Jian	51	1 645
Scheetz Marc H	35	743
Velkov Tony	27	1 056
Roberts Jason A	26	821
Nation Roger I	22	1 086
Goldstein Stuart I	21	1 278
Lodise Thomas P	19	777
Rybak Michael J	18	810
Rhodes Nathaniel J	17	568
Zhang Jing	17	152

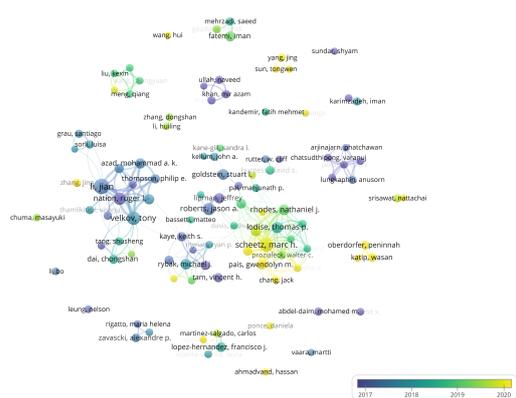


图4 核心作者合作网络图谱

Figure 4. Cooperation network of core authors

2.4 发文机构分布

表 2 列出了发文量排名前 10 的机构，Monash University 排名第 1，累计发文 71 篇，比排名第 2 的 The University of Queensland 多发表了 11 篇论文，表明 Monash University 是该领域发展过程中，贡献度最高的机构。排名第 5 的 University of Pittsburgh，累计发文量仅 44 篇，但其被引频次（2 395 次）位居第 1，表明 University of Pittsburgh 在该领域有着较高的影响力，是最具权威性的机构。综合分析发文量前 10 的机构，有 4 所机构来自美国，1 所来自中国（上海交通大学），表明在全球范围内美国机构是该研究领域的引领者，受到全世界学者的关注；上海交通大学虽然发文量位居前 10，但被引用频次较低（461 次），由此可见，国内机构目前的首要问题应该是如何提高论文质量，通过高质量的论文来提高国际认可度，从而为该领域在世界范围内的发展做出贡献。

表2 发文量排名前10的机构

Table 2. Top 10 institutions of publications

机构	发文量 (篇)	被引频次
Monash University	71	2 280
King Saud University	60	821
The University of Queensland	51	1 747
University of Michigan	44	1 974
University of Pittsburgh	44	2 395
Shanghai Jiao Tong University	43	461
Midwestern University	42	909
Cairo University	41	451
Mayo Clinic	39	1 055
Universidade de São Paulo	38	865

2.5 载文期刊分布

共有 1 087 种期刊发表了关于抗感染药物与肾毒性相关的论文，其中发表了 10 篇以上文章

的期刊有 85 种。图 5 和图 6 分别对发文量和被引频次排名前 10 的期刊进行了统计，前 10 大活跃期刊共计发表论文 630 篇，占 WOS 核心数据库发表论文总数的 15.5%。其中，发文量与被引频次排名并列第一的期刊是 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*，该期刊 2024 年的影响因子为 4.1，研究期间共发表论文 146 篇，被引用 4 851 次，表明该期刊是该领域论文发表的主要阵地，有着较高的同行认可度。发文量排名前 10 的期刊中，影响因子最高的期刊为 *Clinical Infectious Diseases*，2024 年的影响因子为 8.2，累计发文量 42 篇，被引频次高达 3 148 次，表明该期刊论文质量较高，在领域内有着较高影响力。被引频次排名前 10 的期刊中，影响因子最高的期刊为 *Kidney International*，2024 年的影响因子为 14.8，被引频次为 760 次，累计发文量仅 15 篇，表明该期刊对所刊登论文质量要求较高，在领域内有着较高学术影响。

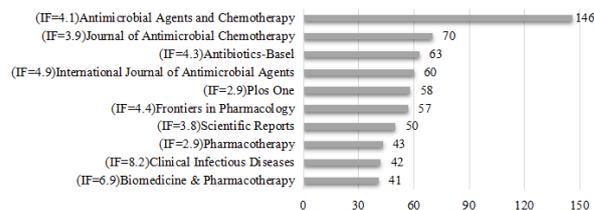


图5 发文量排名前10的期刊

Figure 5. Top 10 journals with the most publications

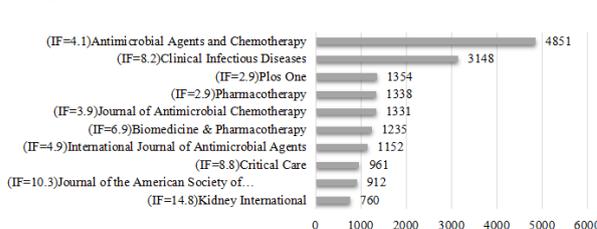


图6 被引频次排名前10的期刊

Figure 6. Top 10 journals according to the number of citations

2.6 研究热点

2.6.1 高频关键词分析

频次排名前 10 的高频关键词如表 3 所示，发现在抗感染药物肾毒性的相关研究中，出现频次前 3 的抗感染药物依次为万古霉素（659 次）、氨基糖苷类（632 次）和多黏菌素类（433 次）。对于这些抗感染药物，研究热点主要聚焦在两个方面，一方面是肾毒性相关危险因素研究，患者肾功能不全、高龄以及联合应用具有肾毒性的药物均会增加肾毒性发生风险，这也是重症患者

(282次)使用抗感染药物后更易诱发肾毒性的原因。在危险因素研究中,药动学研究(454次)最为广泛,通过对患者进行治疗药物监测,并使用药动学参数(如:药物峰/谷浓度、肾脏清除率等)来预测和评估患者肾毒性,以此来调整患者给药剂量和频率,最终达到避免或改善患者肾毒性的目的;另一方面是肾毒性分子机制研究,分子机制研究主要集中在氧化应激(455次)和凋亡(264次),以此来为预防或治疗肾毒性提供潜在的治疗靶点。

表3 出现频次排名前10的关键词

Table 3. Top 10 keywords with the highest frequency

序号	关键词	频次
1	nephrotoxicity/肾毒性	1 527
2	acute kidney injury/急性肾损伤	1 109
3	vancomycin/万古霉素	659
4	aminoglycosides/氨基糖苷类	632
5	oxidative stress/氧化应激	455
6	pharmacokinetics/药代动力学	454
7	polymyxins/多黏菌素类	433
8	mortality/死亡率	345
9	critically ill patient/危重患者	282
10	apoptosis/凋亡	264

2.6.2 关键词聚类分析

关键词聚类图谱如图7所示,图中聚类模块值(Modularity Q)=0.774,聚类平均轮廓值(Weighted Mean Silhouette S)=0.8978,通常情况Q值>0.5,S值>0.7意味聚类结构显著^[1]。根据聚类结果,可以将研究热点主题归纳为三大类,首先是#1 colistin、#5 gentamicin和#8 tazobactam所代表的抗感染药物类,除了“2.6.1”项下所提到的抗感染药物外,β-内酰胺类药物也是与肾毒性高度相关的药物。其次是#2 NGAL、#3 impact、#4 sepsis和#7 mortality所代表的临床诊疗类,该主题主要涵盖了肾毒性的早期诊断、生理病理和预后,通过对这4个聚类以及每个聚类内的关键词分析可知,在患者诊疗过程中,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)这一生物标志物被广泛应用于早期急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的诊断;抗感染药物血药浓度检测、群体药动学和药效学等都是临床上研究药物肾毒性的重要方法;对于重症患者(主要为脓毒症患者),使用抗感染药物更容易诱发AKI,氨基糖苷类抗感染药物所致肾损伤预后相对较差多以死亡率表示。最后

是#0 antioxidant和#6 oxidative stress所代表的肾毒性机制类,该主题聚焦于药物肾毒性的机制研究,其中氧化应激是研究最多的毒性机制,相应地,抗氧化剂就成为了预防肾毒性的研究热点。

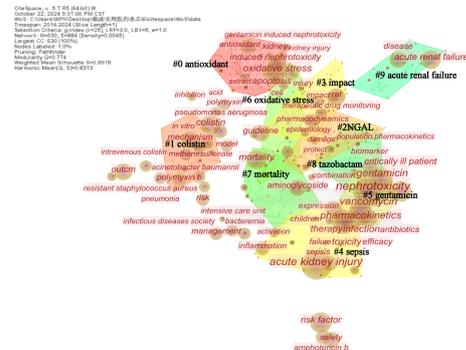


图7 关键词共现与聚类图谱

Figure 7. Diagram of keywords co-occurrence and clustering

2.6.3 关键词突现分析

根据关键词突现图(图8),可以将研究前沿热点分为3个阶段:2013—2017年,研究热点主要集中在氨基糖苷类抗感染药物以及该类药物所引发的肾脏疾病如急性肾衰竭和急性间质性肾炎,其中临床研究对象主要是住院患者,体外研究则聚焦于肾小管上皮细胞,脂质过氧化是该期间最受关注的肾损伤机制。这为后来药物所致肾损伤相关研究的深度发展奠定了基础。2018—2020年,该领域的研究不再局限于氨基糖苷类抗感染药物,人们开始了哌拉西林他唑巴坦等其他抗感染药物肾毒性的研究;同时给药剂量等因素开始受到临床广泛关注,这与上文提到的药代动力学与药效学研究密切相关。2021年至今,核因子-ε2相关因子2(Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和核因子

关键词	出版年份	突现强度	突现起始年	突现终止年	2013-2023
acute kidney injury/急性肾损伤	2013	6.96	2013	2014	█
lipid peroxidation/脂质过氧化	2013	5.63	2013	2015	█
acute interstitial nephritis/急性间质性肾炎	2013	5.39	2013	2016	█
Trial/试验	2013	4.47	2013	2017	█
aminoglycoside antibiotics/氨基糖苷类抗生素	2013	4.29	2013	2015	█
protein/蛋白质	2013	6.4	2014	2015	█
epithelial cell/上皮细胞	2013	4.47	2014	2015	█
visceral leishmaniasis/利什曼病	2013	4.4	2014	2017	█
severe sepsis/重症脓毒症	2013	6.65	2015	2017	█
Meta analysis/Meta 分析	2013	5.59	2017	2018	█
hospitalized patient/住院病人	2013	4.79	2017	2018	█
piperacillin tazobactam/哌拉西林他唑巴坦	2013	6.24	2018	2021	█
tazobactam/他唑巴坦	2013	4.85	2018	2021	█
dosing/剂量	2013	4.59	2018	2020	█
resistant/抵抗的	2013	4.69	2020	2021	█
piperacillin/哌拉西林	2013	4.48	2020	2023	█
diseases society/社会疾病	2013	4.32	2020	2023	█
america/美国	2013	9.02	2021	2023	█
health system pharmacist/卫生系统药师	2013	7.37	2021	2023	█
american society/美国社会	2013	7.37	2021	2023	█
covid-19/新冠肺炎	2013	5.73	2021	2023	█
neurotoxicity/神经毒性	2013	5.73	2021	2023	█
nf kappa b/核因子-εB	2013	4.66	2021	2023	█
society/社会	2013	4.57	2021	2023	█
nrf2/核因子-ε2 相关因子 2	2013	4.44	2021	2023	█

图8 排名前25的突现关键词

Figure 8. Top 25 keywords with the strongest bursts

κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 介导的信号通路成为了该领域研究前沿; 同时药师开始广泛参与进了该领域的研究, 今后对于抗感染药物的合理应用, 药师将同临床医生一样有着举足轻重的地位。

3 讨论

近 10 年来, 抗感染药物肾毒性相关的研究已经发表 4 069 篇研究型论文, 且该领域的研究数量呈逐年上升趋势。其中, 美国和中国的学者在相关研究中贡献最大, Monash University 是该领域内贡献度最高的国际权威机构。自 2018 年后, 该领域论文的引用频次大幅增加, 研究热度持续攀升, 越来越多的国家和地区开始关注抗感染药物与肾毒性之间的联系, 并开展更为深入的研究。当前研究在临床研究的基础上, 同时开展了大量体内外基础研究, 更多学者开始对药物所致肾毒性的潜在机制进行深入研究。

根据对文献检索结果的分析可知, 庆大霉素、万古霉素、多黏菌素类以及 β -内酰胺类相关肾毒性的研究在抗感染药物所致肾毒性领域占据较高比例。庆大霉素是氨基糖苷类药物中肾毒性最强的临床常用药物^[16], 据报道庆大霉素相关肾毒性的发生率为 8%~26%^[17], 该类药物因在近端肾小管细胞蓄积而产生肾毒性, 主要临床表现为急性肾小管坏死和范可尼综合征^[18]。万古霉素是一种糖肽类抗感染药物, 研究表明其相关肾毒性发生率在 6%~15% 之间^[19-20], 万古霉素与庆大霉素产生肾毒性的机制相似, 临床上主要表现为急性肾小管坏死和急性间质性肾炎^[21]。 β -内酰胺类药物相关肾毒性的发生率目前尚无充分的流行病学证据支持^[16], 有大量研究报道, 该类药物如哌拉西林他唑巴坦与万古霉素联合使用会显著增加 AKI 的发病率^[22], β -内酰胺类药物主要通过迟发性 T 细胞介导的 (IV 型) 超敏反应来诱发急性间质性肾炎^[2]。另外, 多黏菌素类药物作为抗多重耐药的肽类抗生素, 其肾毒性发生率可高达 60%^[23], 高发生率主要与多黏菌素在肾小管内被广泛重吸收有关, 临床上主要表现为急性肾小管坏死^[24]。因此, 在使用这些抗感染药物时, 应尽量避免联合给药, 并对患者进行治疗药物监测, 以便为患者提供个体化用药建议; 此外, 还应同时监测患者肾功能变化, 肾功能不全的患者需权衡利弊后再考虑是否使用该类药物。

在抗感染药物所致肾毒性的潜在机制研究中,

氧化应激与凋亡是研究最广泛的分子机制。大量研究表明, 氨基糖苷类、 β -内酰胺类和多黏菌素类等抗感染药物所诱发的肾毒性均与氧化应激有关, 进而引起细胞凋亡从而导致肾脏损伤的发生^[25-27]。Nrf2 和 NF- κB 介导的信号通路属当下研究最广泛的两条信号通路。Nrf2 是作为机体抵御氧化应激的一个重要转录因子, 通过与抗氧化反应元件相互作用, 从而诱导下游抗氧化基因的表达, 起到保护细胞的作用^[28]; NF- κB 转录因子主要参与细胞的炎症和免疫反应等过程, NF- κB 信号通路的过度激活通常与自身免疫、慢性炎症和各种癌症有关^[29]。抗感染药物能够通过抑制 Nrf2 介导的抗氧化作用^[30-31]或过度激活 NF- κB 介导的炎症反应来发挥肾毒性作用^[32-33]。最近的一项系统分析表明, 在氨基糖苷类药物诱发肾毒性的动物模型中, 抗氧化剂是最有效的肾脏保护药物, 其肾脏保护作用要优于钙通道阻滞剂和血管扩张剂等药物^[34]。从肾损伤机制着手, 将抗氧化剂作为肾脏保护药物应用于临床有着潜在的发展前景。

本次文献计量学的分析, 有助于对抗感染药物相关肾毒性这一领域的研究热点有了直观的了解, 其中关键词突现分析展现了该领域未来可能的发展趋势。然而, 由于文献计量学分析方法主要呈现分析对象的数量或出现频次, 从而导致目前正处于起步阶段的研究以及少数最新的研究成果因数量或频次较低而无法呈现。因此, 该方法对于研究热点的预测较为准确, 但对于未来发展趋势的预测可能存在滞后, 为了弥补这一不足, 笔者对近两年所发表的文章进行了深入分析。

最近两年的研究在抗感染药物诱发肾毒性机制和肾毒性相关生物标志物等方面取得了重大进展。坏死和铁死亡是近年来被发现的新型细胞死亡形式, 已被证实参与抗感染药物所致肾毒性。Hu 等^[35]研究发现, 坏死性凋亡可能是庆大霉素诱导 AKI 的重要因素, 庆大霉素通过上调肾小管细胞中坏死性凋亡相关蛋白, 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK) 1、RIPK3、混合谱系激酶域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 和磷酸化 MLKL 的表达, 从而诱导 AKI。Georgiev 等^[36]发现庆大霉素诱导的肾毒性还与铁死亡密切相关, 庆大霉素通过降低肾脏细胞谷胱甘肽过氧化物酶-4 活性来诱导铁死亡, 从而诱导肾损伤。Li 等^[37]最

新研究发现,多黏菌素 B 诱导的肾损伤也与铁死亡有关,多黏菌素 B 通过激活肾小管细胞中的肿瘤抑制因子 p53,降低溶质载体家族 7 成员 11 和升高转铁蛋白受体蛋白 1 的表达,来诱导铁死亡从而导致 AKI。由此可见,肾损伤机制的研究仍在不断深入,未来将有更多机制被阐明,这对于肾损伤治疗药物的选择及新药研发具有重要意义。在新型生物标志物的探索过程中,Hart 等^[38]发现,尿液中可溶性促凋亡基因(可溶性 Fas),可以作为诊断近端小管上皮细胞损伤的生物标志物;Shady 等^[39]发现血清胱抑素 C 可以作为诊断新生儿 AKI 的早期生物标志物;Petějova 等^[40]研究表明,microRNAs 中的 miR-15a-5p、miR-155-5p、miR-192-5p 和 miR-423-5p 均可作为肾损伤的诊断或治疗工具,这些新型生物标志物的发现,为临床诊断肾损伤提供了新思路。

综上所述,本次计量学分析首先对抗感染药物与肾毒性相关领域研究的国家、作者、机构以及期刊发文章量和被引频次进行了可视化分析,从中可以直观地看出我国的研究特点在于数量庞大而质量偏低,这就需要我国该领域的研究人员不断提高论文深度。其次从关键词的共现和聚类分析可以看出,万古霉素、氨基糖苷类、多黏菌素类和 β -内酰胺类抗生素是研究最多的抗感染药物,这些药物极易诱发肾损伤;该类药物肾毒性的研究热点,则从早些年病理机制的研究转移到了分子机制的研究,氧化应激与凋亡成为了当前研究热点。最后通过对近两年的研究深入分析后发现,如何对肾毒性进行早期诊断、如何降低抗感染药物的肾毒性以及对抗感染药物诱导肾毒性的分子机制进行更广泛更深入的研究将会是该领域未来的发展方向。然而,目前研究,尤其是诱导肾毒性机制的研究还处在实验室阶段,并未应用于临床,因此将研究成果向临床转化是当下研究者需要进一步努力的方向。

参考文献

- Li J, Sexton PM. Targeting antibiotic resistance: from diagnostics to novel antibiotics[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(3): 371–372. DOI: [10.1021/acspsci.0c00053](https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00053).
- Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity[J]. *Kidney International Reports*, 2023, 8(11): 2211–2225. DOI: [10.1016/j.ekir.2023.08.031](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.031).
- Abishek A, Venkateswaramurthy N. A review on antibiotics induced nephrotoxicity[J]. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2023, 12(4): 600–606. DOI: [10.18203/2319-2003.ijbcp20231899](https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20231899).
- 刘晓爽,唐占明,李慧君,等.基于 CiteSpace 的陈皮知识图谱可视化分析[J]. *中草药*, 2024, 55(14): 4836–4848. [Liu XS, Tang ZM, Li HJ, et al. Visualisation and analysis of Chenpi knowledge graph based on CiteSpace[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2024, 55(14): 4836–4848.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.020](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.020).
- Xie C, Gu Y, Wang Y, et al. Research status and hotspots of medication safety in older adults: a bibliometric analysis[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 967227. DOI: [10.3389/fpubh.2022.967227](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.967227).
- 康焱红,王金星,方芳,等.血府逐瘀汤研究文献可视化分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(7): 56–61. [Kang YH, Wang JX, Fang F, et al. Visualisation and analysis of the research literature on Xuefu Zhuyu Tang[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine Information*, 2023, 30(7): 56–61.] DOI: [10.19879/j.cnki.1005-5304.202211681](https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202211681).
- Zyoud S H. Analyzing global research trends and focal points of pyoderma gangrenosum from 1930 to 2023: visualization and bibliometric analysis[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 508. DOI: [10.1186/s12967-024-05306-4](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05306-4).
- Gusenbauer M. Beyond Google Scholar, Scopus, and Web of Science: an evaluation of the backward and forward citation coverage of 59 databases' citation indices[J]. *Res Synth Methods*, 2024, 15(5): 802–817. DOI: [10.1002/jrsm.1729](https://doi.org/10.1002/jrsm.1729).
- 杨杨阳,丁千,周子振,等.基于文献计量学的畜禽养殖废水处理研究现状及发展趋势[J]. *环境工程技术学报*, 2024, 14(2): 651–662. [Yang YY, Ding Q, Zhou ZZ, et al. Research status and development trend of livestock and poultry wastewater treatment based on bibliometrics[J]. *Journal of Environmental Engineering Technology*, 2024, 14(2): 651–662.] DOI: [10.12153/j.issn.1674-991X.20230495](https://doi.org/10.12153/j.issn.1674-991X.20230495).
- 赵盾,祁令臣,徐金凡,等.膝骨关节炎疼痛领域热点与前沿的可视化分析[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(15): 3280–3289. [Zhao D, Qi LC, Xu JF, et al. Visualisation of hotspots and frontiers in the field of knee osteoarthritis pain[J]. *Chinese Tissue Engineering Research*, 2025, 29(15): 3280–3289.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-XDKF202515027.htm>.
- 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. *科学学研究*, 2015, 33(2): 242–253. [Chen Y, Chen CM, Liu ZY, et al. Methodological functions of CiteSpace knowledge graph[J]. *Studies in Science of Science*, 2015, 33(2): 242–253.] DOI: [10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009](https://doi.org/10.16192/j.cnki.1003-2053.2015.02.009).
- Song L, Liang J, Wang W, et al. Global trends in research of mitochondrial biogenesis over past 20 years: a bibliometric analysis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 7291284. DOI: [10.1155/2023/7291284](https://doi.org/10.1155/2023/7291284).
- Viana TQ, Rodrigues PJN. Análise de lesão renal em pacientes de terapia intensiva com diagnóstico de COVID-19 em uso de antibióticos[J]. *Res. Soc Devel*, 2022, 11(1): e27411124961. DOI: [10.33448/rsd-v11i1.24961](https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24961).
- Rizo Topete L, Gomez R, Contreras V, et al. MO319: AKI in patients with COVID-19 supported on ECMO: a single center experience in Mexico[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(Supplement_3):

- gfac068.029. DOI: [10.1093/ndt/gfac068.029](https://doi.org/10.1093/ndt/gfac068.029).
- 15 Suk P, Rychlíčková J, Součková L, et al. Changes of colistin pharmacokinetics in critically ill patients due to the extracorporeal membrane oxygenation: protocol for the COL-ECMO2022 trial—a prospective, non-randomised, open-label phase IV pharmacokinetic clinical trial[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(7): e071649. DOI: [10.1136/bmjopen-2023-071649](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071649).
- 16 Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(1): 31–37. DOI: [10.1053/j.ackd.2019.08.001](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.001).
- 17 de Wilde SP, Buijtsels PCAM, Jong E, et al. Gentamicin associated nephrotoxicity under antibiotic stewardship program handling[J]. *Infect Dis (London)*, 2021, 53(12): 959–962. DOI: [10.1080/23744235.2021.1941240](https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1941240).
- 18 Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN*, 2022, 17(8): 1220–1233. DOI: [10.2215/CJN.11290821](https://doi.org/10.2215/CJN.11290821).
- 19 Park SJ, Lim NR, Park HJ, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity[J]. *Int J Clin Pharm*, 2018, 40(5): 1328–1334. DOI: [10.1007/s11096-018-0634-8](https://doi.org/10.1007/s11096-018-0634-8).
- 20 Wagner P, Arnold J, Sheridan K. Vancomycin loading doses and nephrotoxicity on medicine teaching services[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 7685–7692. DOI: [10.2147/IJGM.S380017](https://doi.org/10.2147/IJGM.S380017).
- 21 Kan WC, Chen YC, Wu VC, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury: a narrative review from pathophysiology to clinical application[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2052. DOI: [10.3390/ijms23042052](https://doi.org/10.3390/ijms23042052).
- 22 Sydney JR, Fekadu F, Kimberly AZ, et al. Assessing the incidence of acute kidney injury with combination vancomycin and piperacillin-tazobactam therapy compared to that of vancomycin and cefepime[J]. *Int J Sci Res Arc*, 2021, 2(1): 143–148. DOI: [10.30574/ijrsra.2021.2.1.0040](https://doi.org/10.30574/ijrsra.2021.2.1.0040).
- 23 Jafari F, Elyasi S. Prevention of colistin induced nephrotoxicity: a review of preclinical and clinical data[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(9): 1113–1131. DOI: [10.1080/17512433.2021.1933436](https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933436).
- 24 Azad MAK, Nation RL, Velkov T, et al. Mechanisms of polymyxin-induced nephrotoxicity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 2019: 1145: 305–319. DOI: [10.1007/978-3-030-16373-0_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16373-0_18).
- 25 Hamdy S, Elshopakey GE, Risha EF, et al. Curcumin mitigates gentamicin induced-renal and cardiac toxicity via modulation of Keap1/Nrf2, NF-κB/iNOS and Bcl-2/BAX pathways[J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 183: 114323. DOI: [10.1016/j.ft.2023.114323](https://doi.org/10.1016/j.ft.2023.114323).
- 26 Güller P, Budak H, Şişecioglu M, et al. An *in vivo* and *in vitro* comparison of the effects of amoxicillin, gentamicin, and cefazolin sodium antibiotics on the mouse hepatic and renal glutathione reductase enzyme[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(7): e22496. DOI: [10.1002/jbt.22496](https://doi.org/10.1002/jbt.22496).
- 27 Naraki K, Rahbardar MG, Razavi BM, et al. The power of trans-sodium crocetin: exploring its renoprotective effects in a rat model of colistin-induced nephrotoxicity[J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(12): 10155–10174. DOI: [10.1007/s00210-024-03259-5](https://doi.org/10.1007/s00210-024-03259-5).
- 28 George M, Reddy AP, Reddy PH, et al. Unraveling the NRF2 confusion: distinguishing nuclear respiratory factor 2 from nuclear erythroid factor 2[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102353. DOI: [10.1016/j.arr.2024.102353](https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102353).
- 29 Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53. DOI: [10.1038/s41392-024-01757-9](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9).
- 30 Xiao G, Yuan F, Deng Y, et al. Polymyxin B exerts nephrotoxicity effects via inhibition of the Nrf2/NQO1 pathway-mediated antioxidant response[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(6): e23344. DOI: [10.1002/jbt.23344](https://doi.org/10.1002/jbt.23344).
- 31 Fan X, Gu W, Gao Y, et al. Daphnetin ameliorated GM-induced renal injury through the suppression of oxidative stress and apoptosis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107601. DOI: [10.1016/j.intimp.2021.107601](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107601).
- 32 Yin X, Gao Q, Li C, et al. Leonurine alleviates vancomycin nephrotoxicity via activating PPARγ and inhibiting the TLR4/NF-κB/TNF-α pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111898. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.111898](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111898).
- 33 Botros SR, Matouk AI, Anter A, et al. Protective effect of empagliflozin on gentamicin-induced acute renal injury via regulation of SIRT1/NF-κB signaling pathway[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2022, 94: 103907. DOI: [10.1016/j.etap.2022.103907](https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103907).
- 34 Casanova AG, Vicente-Vicente L, Hernández-Sánchez MT, et al. Key role of oxidative stress in animal models of aminoglycoside nephrotoxicity revealed by a systematic analysis of the antioxidant-to-nephroprotective correlation[J]. *Toxicology*, 2017, 385: 10–17. DOI: [10.1016/j.tox.2017.04.015](https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.04.015).
- 35 Hu B, Gong Q, Chen S, et al. Protective effect of inhibiting necroptosis on gentamicin-induced nephrotoxicity[J]. *FASEB J*, 2022, 36(9): e22487. DOI: [10.1096/fj.202200163R](https://doi.org/10.1096/fj.202200163R).
- 36 Georgiev T, Nikolova G, Dyakova V, et al. Vitamin E and silymarin reduce oxidative tissue damage during gentamicin-induced nephrotoxicity[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(10): 1365. DOI: [10.3390/ph16101365](https://doi.org/10.3390/ph16101365).
- 37 Li H, Wang B, Wu S, et al. Ferroptosis is involved in polymyxin B-induced acute kidney injury via activation of p53[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 378: 110479. DOI: [10.1016/j.cbi.2023.110479](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110479).
- 38 Hart A, Cesar F, Zelnick LR, et al. Identification of prognostic biomarkers for antibiotic associated nephrotoxicity in cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2023: S1569199323016715. DOI: [10.1016/j.jcf.2023.10.021](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.10.021).
- 39 Shady NMA, Mahmoud RM, Aziz AFA, et al. Serum cystatin c as a marker for acute kidney injury evaluation in neonates treated with colistin[J]. *QJM: Int J Med*, 2023, 116(Supplement_1): head069.633. DOI: [10.1093/qjmed/head069.633](https://doi.org/10.1093/qjmed/head069.633).
- 40 Petejova N, Martinek A, Zadrzil J, et al. Expression and 7-day time course of circulating microRNAs in septic patients treated with nephrotoxic antibiotic agents[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 111. DOI: [10.1186/s12882-022-02726-6](https://doi.org/10.1186/s12882-022-02726-6).

收稿日期: 2024 年 07 月 15 日 修回日期: 2024 年 11 月 14 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮