



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.005

· 综述与讲座 ·

肿瘤免疫治疗的肾脏毒性

马杰 王传鹏 纪培丽 陈丽萌

[关键词] 肿瘤; 免疫治疗; 肾脏毒性; 免疫检查点抑制剂

上世纪 90 年代以来,随着越来越多针对肿瘤自身,特别是癌驱动基因、免疫应答各个环节的多种分子靶向药物用于临床,能有效激活患者自身的抗肿瘤免疫应答而改善预后,标志着肿瘤免疫治疗新时代的到来^[1]。不同于传统的细胞毒性化疗药物作用于细胞周期的不同环节,如破坏 DNA 复制和结构、抑制核酸转录和合成、干扰有丝分裂期微管,抑制肿瘤细胞快速分裂和增殖的治疗机制。肿瘤的免疫治疗不论是早期的非特异性免疫刺激剂 α -干扰素 (IFN- α)、白细胞介素 (IL)-2 和粒细胞刺激因子 (G-CSF),还是近年来备受关注的免疫检查点抑制剂 (ICPIs)、嵌体抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 或肿瘤疫苗都存在一定的肾毒性,表现为急性肾损伤 (AKI)、急性间质性肾炎、肾小球疾病、移植肾排异和电解质紊乱等^[2],成为肿瘤肾脏病学的重要部分。本文将简述近年来新型肿瘤免疫抑制剂的种类,特别是 ICPIs 和 CAR-T 肾毒性的临床表现、发病机制和治疗策略。

一、导致肾脏损伤的肿瘤免疫治疗类型

目前常用的肿瘤免疫治疗包括非特异性免疫刺激剂 (IL-2 和 IFN- α)、ICPIs、CAR-T 和治疗前列腺癌的肿瘤疫苗 (表 1)。因为作用机制的差异,其临床表现和处理原则存在较大差异。目前,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 ICPIs 根据作用位点不同又分为抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体 [伊匹单抗 (Ipilimumab) 和曲美母单抗 (Tremelimumab)]、抗程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 抗体 [帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 和纳武利尤单抗 (Nivolumab)] 和抗

程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 抗体 [阿特珠单抗 (Atezolizumab)、阿维鲁单抗 (Avelumab)、度伐单抗 (Durvalumab) 和 Cemiplimab 等]。其中 2 种抗 PD-1 单抗和 1 种抗 PD-L1 单抗已经在我国上市^[3] (表 2)。这些 ICPIs 不能被肝脏和肾脏清除,主要在血液和外周组织中通过非特异性蛋白酶降解,多数为时间依赖性的线性关系,也可以通过其受体介导的内吞,随后由溶酶体蛋白酶水解。

1. 非特异性免疫刺激剂

IL-2 是首个被发现的 T 细胞生长因子 (1976 年), 1983 年其 cDNA 被克隆后,在多种小鼠肿瘤模型中可观察到重组 IL-2 的强抗肿瘤活性^[6]。1991 年大剂量 IL-2 被用于治疗转移性肾癌和转移性黑色素瘤患者,应答率约为 12% ~ 21%^[6-7]。大剂量 IL-2 可导致细胞因子介导的毛细血管渗漏综合征、血容量降低和 AKI,表现为少尿、血肌酐及尿素升高,也会出现细胞因子介导的免疫性肾脏损伤^[8]。这些损伤通常可逆,停药后大多数患者肾功能可恢复^[9],部分患者肾功能不能完全恢复。因此,治疗期间应常规监测患者的肾功能和尿量。

IFN- α 是机体预防病毒感染和肿瘤杀伤的固有免疫系统的重要组成部分。1981 年美国 FDA 批准其用于治疗慢性粒细胞白血病,又相继被批准用于治疗毛细胞白血病、艾滋病相关的卡波西肉瘤、转移性黑色素瘤和滤泡性非霍奇金淋巴瘤等血液系统肿瘤。其常见的肾毒性为 AKI 和蛋白尿,肾脏病理表现为微小病变肾病 (MCD)、局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 和血栓性微血管病 (TMA),其发病机制可能与干扰素激活适应性免疫机制和促进巨噬细胞活化相关^[2,10]。后者与塌陷型 FSGS 密切相关。不同于 MCD, FSGS 对停药和糖皮质激素治疗反应均较差。TMA 常发生于 IFN- α 治疗后的 35 个月,伴随严重 AKI 和高死亡率,及时停药是影响其预后的关键^[2]。

2. CAR-T 免疫疗法

CAR-T 是一种过继性免疫细胞治疗,通过分离肿瘤患者的 T 细胞,经过体外基因改造,表达肿瘤细胞

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81970607、81470937); 国家重点研发计划 (2016YFC0901500); 北京市科技重大专项首都临床特色应用研究与成果推广项目 (Z171100001017196); 宁夏重点研发计划-重大重点项目 (东西部合作项目, 2018BFG02010); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (CIFMS 2016-12M-2-004)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院肾脏内科

通讯作者: 陈丽萌, E-mail: chenlimeng@pumch.cn

表 1 常见的肿瘤免疫治疗药物类型及其肾毒性^[2,4]

药物类型	治疗疾病	肾毒性	发病机制	治疗原则
IL-2	转移性肾癌、转移性黑色素瘤、卵巢癌等	急性肾损伤、酸中毒、血尿、蛋白尿、尿尿、颗粒状管型、钠排泄率降低	1. 毛细血管渗漏, 肾前性氮质血症; 2. 缺血性肾小管损伤; 3. 细胞因子和免疫相关肾损伤	停药后, 肾功能可恢复
IFN-α	慢性粒细胞白血病、毛细胞性白血病、HIV 相关卡波西肉瘤、转移性黑色素瘤、滤泡性非霍奇金淋巴瘤等	急性肾损伤、蛋白尿、高血压 (MCD、FSGS、TMA)	1. 激活适应性免疫应答; 2. 促进巨噬细胞活化; 3. 损伤足细胞和滤过屏障	1. 停药, 可加糖皮质激素; 2. 血浆置换; 3. 新鲜冰冻血浆输注
ICPIs	黑色素瘤、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、头颈鳞癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、胃癌、宫颈癌、高度微卫星不稳定性实体瘤等	AKI、急性间质性肾炎、肾小球疾病、移植肾排斥	1. 形成新的或重新激活抗肿瘤抗原 T 细胞; 2. 诱导药物特异性 T 细胞再活化; 3. 破坏外周免疫耐受, 促进自身抗体产生, 移植排斥; 4. 肾组织中促炎症细胞因子/趋化因子增加	1. 停药, 使用糖皮质激素; 2. 对症处理
CAR-T	B 淋巴细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病等	急性肾损伤、电解质紊乱 (低钾、低磷、低钠血症)	1. CRS; 2. HLH; 3. TIL	1. 化疗减少肿瘤负荷; 2. 糖皮质激素减少炎症反应; 3. 对症支持: 低血压氧疗; 4. 托珠单抗阻断 IL-6 通路治疗 CRS 和 HLH
肿瘤疫苗	前列腺癌	高血压、肾盂积水、低钾血症	不详	对症处理

注: CRS: 细胞因子释放综合征; HLH: 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症; TIL: 溶瘤综合征

表 2 ICPIs 种类及其药动力学特点^[4,5]

药物	作用机制	半衰期 (d)	稳态 (w)	清除率 (L/d)	FDA 批准的适应证	是否在中国上市
纳武利尤单抗 (Nivolumab)	抗 PD-1	25	12	0.23 线性	结直肠癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、小细胞肺癌、尿路上皮癌	2018 年上市
帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)	抗 PD-1	27.3	18	0.22 线性	B 细胞淋巴瘤、宫颈癌、胃癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、高度微卫星不稳定性实体瘤、非小细胞肺癌、尿路上皮癌	2018 年上市
Cemiplimab	抗 PD-1	19	16	0.32 线性	转移性皮肤鳞状细胞癌	未上市
阿特珠单抗 (Atezolizumab)	抗 PD-L1	27	6~9	0.20 线性	非小细胞肺癌、尿路上皮癌	2020 年上市
阿维鲁单抗 (Avelumab)	抗 PD-L1	6.1	4~6	0.59 线性	梅克尔细胞癌、尿路上皮癌	未上市
度伐单抗 (Durvalumab)	抗 PD-L1	21	16	0.23 线性	非小细胞肺癌、尿路上皮癌	未上市
伊匹单抗 (Ipilimumab)	抗 CTLA-4	14.7	9	0.36 线性	结直肠癌、黑色素瘤、肾细胞癌	未上市
曲美母单抗 (Tremelimumab)	抗 CTLA-4	22	-	0.20 线性	恶性间皮细胞癌、肝细胞癌	未上市

特异性受体,使其能识别并攻击特定的肿瘤细胞,再把改造过后的 T 细胞注射回患者体内,由这些 T 细胞针对肿瘤细胞的免疫反应来消灭他们。2013 年 CAR-T 治疗被《Science》杂志评选为“十大科技进展”之首。2017 年 8 月, FDA 批准了首个 CAR-T 细胞免疫疗法——tisagenlecleucel (Kymriah), 它可以治疗患有 B 细

胞前体急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的 25 岁以下患者。抗 CD19 的 CAR-T 治疗随后相继成功用于治疗包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤及急性髓系白血病等其他类型的血液病。其治疗 B 细胞淋巴瘤 3 个月的总缓解率为 83%^[11], 主要不良反应为 CAR-T 攻击全身组织和肿瘤后会出现肿瘤坏死的溶瘤综合征 (TLS) 和全身性炎

症反应即细胞因子释放综合征(CRS),常见临床表现为高热、恶心、呕吐,细胞因子介导的血管舒张和毛细血管泄漏等均可导致有效循环血容量不足,也可表现为急性心肌病、低血压。肾脏毒性包括 AKI、急性心肾综合征、电解质紊乱增加、肾小管内尿酸和钙磷结晶沉积,其严重程度与肿瘤负荷和肿瘤应答强度有关,可以通过前期化疗降低肿瘤负荷和使用糖皮质激素减少炎症反应进行预防。容量支持有助于保持血流动力学稳定和肾脏灌注。对于重度 CRS(3/4 级)和儿茶酚胺依赖性低血压性休克,可采用 IL-6 受体抗体进行治疗^[2]。

3. 肿瘤治疗疫苗

2010 年 4 月 FDA 批准普列威(Provenge)用于治疗无症状的转移性去势抵抗性(激素难治性)前列腺癌(MCRPC)患者。作为一种治疗性疫苗,其本质是诱导针对前列腺癌细胞特异性表达的组织抗原——前列腺酸性磷酸酶(PAP),它可以刺激机体对前列腺癌细胞的免疫应答,使患者中位生存期延长 4.1 个月^[12]。因为该抗原与正常组织无交叉反应,在前列腺以外的器官中也没有表达,所以与其他免疫疗法相比,其自身免疫的风险相对较低,安全性更好。与肾脏相关的不良反应包括高血压、肾盂积水和低钾血症^[13]。

二、ICPIs 相关肾脏损伤

1. ICPIs 相关肾脏损伤的发病机制

ICPIs 发生肾毒性的主要原因是非特异性刺激 T 细胞持续活化,活化的 T 细胞不能区分肿瘤组织与正常组织,导致对自身组织包括肾脏的损伤。该过程分为 T 细胞活化和效应两个阶段。首先在淋巴组织中,静止 T 细胞上的 CD28 和 T 细胞受体(TCR)可被抗原呈递细胞(APC)通过 CD80/86 和主要组织相容性复合体抗原(MHC-Ag)分别结合共刺激而激活,该过程的刹车装置是 CTLA-4,它到达 T 细胞表面同样可以结合 APC 上的 CD80/86,进而抑制自身免疫反应的过度活化,维持免疫过程的稳态。在随后的效应阶段,活化的 T 细胞表面 CD28 可结合肿瘤细胞表面抗原而发挥细胞毒性作用;但同时也可以结合外周组织如肾小管细胞(也是 APC)上的 CD80/86,攻击正常细胞。效应阶段的刹车装置是 T 细胞上的 PD-1,它可与肿瘤细胞(或肾小管细胞)上的配体 PD-L1 结合,进而抑制该过程放大。不论是通过 CTLA-4 单克隆抗体阻断 T 细胞自我刹车,还是通过抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体阻断效应阶段的刹车过程,均可导致 T 细胞持续活化,有效杀伤肿瘤细胞。同时也可能伤害正常肾小管间质,表现为 AKI 和(或)急性间质性肾炎^[4]。

其次,ICPIs 解除了免疫检查点对药物特异性效应 T 细胞的抑制作用,使其在暴露于肾毒性药物时诱发急性间质性肾炎(AIN)。如长期安全使用质子泵抑制剂(PPIs)兰索拉唑的患者开始纳武利尤单抗治疗后发生 AKI,且兰索拉唑诱导淋巴细胞刺激试验结果为阳性,停止使用 ICPIs 后患者可好转^[14]。同样情况也见于接受 ICPIs 治疗时联合 PPIs 或非甾体抗炎药(NSAIDs)等药物诱发 AIN 的现象^[15]。

此外,CTLA-4 和 PD-1 均可参与调节外周免疫耐受,阻断其 ICPIs 会导致自身免疫反应增强。来自临床研究和动物实验的证据显示,CTLA-4 缺陷可激活机体组织的自身抗原特异性 T 细胞,诱发自身免疫性淋巴细胞综合征,PD-1 缺陷的小鼠会自发肾小球肾炎^[16]。使用 CTLA-4 后诱导抗双链 DNA 抗体产生及 IgG 和 C3 在肾脏中沉积^[17-18],发生狼疮性肾炎。因为 PD-1 和 CTLA-4 通路在移植器官的免疫耐受中也发挥重要作用,肾移植患者接受 ICPIs 治疗后可能诱发急性细胞或抗体介导的排斥反应^[19]。当肾小管细胞的 PD-1 和 PD-L1 结合后,FOXP3⁺调节性 T 细胞介导的移植免疫耐受被破坏,移植抗原特异性 T 细胞被激活^[20]。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂较 CTLA-4 抑制剂更易引起器官排斥反应。

2. ICPIs 相关肾脏损伤临床病理特点

ICPIs 的肾毒性在临床主要表现为不同原因的 AKI、AIN、肾小球肾炎[肾病综合征(NS)]、移植肾排斥和少数血栓性微血管病,其发生率低于 ICPIs 的肾外不良反应,如眼、心血管系统、内分泌系统、皮肤、血液系统、神经系统、肺、胃肠道、肌肉骨骼损害等。

2016 年 Cortazar 等^[21]总结了已经发表的 2、3 期临床试验(3 695 例患者)发现,ICPIs 相关肾脏损伤中 AKI 最为常见,发生率为 2.2%,如单种药物中,伊匹单抗发病率最高(2.0%),伊匹单抗联合纳武利尤单抗治疗后 AKI 发生率显著升高(4.9%),抗 CTLA-4/抗 PD-1 联合或相继使用,AKI 发生率可高达 9.9%~29.0%^[22]。总结文献^[23-37]报道发生肾毒性的 171 例患者中,58.5%的患者同时联合使用了 PPI、NSAIDs 和抗生素,发生 AKI 的比例高达 96.5%,其次是蛋白尿(55.6%);少数 ICPIs 患者可出现肾病范畴蛋白尿、血尿,甚至出现 NS(10.5%),7.0%患者同时合并 AKI 和 NS,偶可见血栓性微血管病和狼疮肾炎;35.7%的患者同时合并肾外免疫相关的不良反应。

AKI 可以在 ICPIs 治疗后 1 周~24 个月之间发生^[38],且与药物类型相关,其中 CTLA-4 单抗治疗的患者多为开始治疗后 2~3 个月发生。PD-1 抑制剂治疗的患者则更多在用药后 3~10 个月发生 AKI,而伊匹

单抗联合纳武利尤单抗治疗后 1~8 个月均有发生 AKI 的报道,且多见于男性患者^[15,22,38-39],目前没有观察到药物累积剂量与发病率之间的关系^[38]。ICPIs 相关 AKI 患者主要表现为血清肌酐升高(100.0%,平均肌酐峰值为 4.1 mg/dl)、尿白细胞阳性(57.9%)和血尿(16.0%),有关文献中部分患者还伴有嗜酸性粒细胞增多症和高血压病情加重^[38-39]。

总结文献报道的 171 例患者,其中 78 例完成肾活检,肾脏病理检查结果居于首位的是急性间质性肾炎(92.3%),以局灶和弥漫性肾间质 T 细胞浸润为主,有时可见浆细胞和嗜酸性粒细胞^[22],约 25% 的患者有肉芽肿形成,多数对糖皮质激素治疗反应较好。肾小球肾炎(IgAN、C3 肾炎等)共 17 例约占 14.1%,其中以 MCD 最为常见(8.97%),FSGS 和 LN 各 1 例(均为 1.28%)。ICPIs 相关 MCD 需要与继发于恶性肿瘤的 MCD 相鉴别,除肿瘤类型外,还可通过与治疗时间的相关性、是否与肿瘤病情平行及对激素治疗的反应来鉴别^[40]。

ICPIs 治疗肾移植术后的肿瘤患者发生排异反应的资料有限,现有的报告主要见于 PD-1/PD-L1 抑制剂(单药治疗或在 CTLA-4 抑制剂后使用)治疗的肾移植患者(54%,7/13)^[41],也有伊匹单抗诱发肾移植患者排异反应的个案报道^[42]。排异反应的发生时间在首次使用 ICPIs 后 1~12 周不等,病理检查结果以急性细胞排异多见。

3. ICPIs 相关肾脏损伤的诊疗流程

耶鲁大学 Peraxella 等^[4]根据 2018 年美国临床肿瘤学会(ASCO)指南^[43],结合近 2 年的相关研究进展,对

ICPIs 肾毒性监测和治疗原则作出以下推荐:(1)1 级 AKI(SCr 升高 >0.3 mg/dl 或升高至基础值的 1.5~2.0 倍)和轻度尿检异常:继续使用 ICPIs,继续观察患者临床表现。(2)如果出现 2~3 级 AKI(2 级:SCr 升高至基础值的 2~3 倍;3 级:SCr 升高 >4.0 mg/dl 或升高 >基础值 3 倍)或重度蛋白尿,需要停药并请肾脏专科医生会诊,评估除外与 ICPIs 治疗无关导致肾损伤的病因再决定是否使用糖皮质激素治疗或肾活检以明确诊断后再进行治疗;如经过处理其他原因,肾损害好转,可以重新开始使用 ICPIs,如肾毒性持续不缓解,依然需要行肾活检以明确诊断。(3)对症处理病理检查结果证实的 AKI 和非免疫肾损害,糖皮质激素治疗 AIN 和肾小球肾炎缓解后均可以重新开始使用 ICPIs 治疗;4 级(危及生命或透析治疗)AKI:建议永久停用 ICPIs。(4)糖皮质激素剂量相当于醋酸泼尼松($0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),如肾功能有所改善,则在 4~6 周内逐渐减量;如无效或进展,可将剂量调整为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗。同时需要密切监测肾功能变化。见图 1。总结文献中报告的 171 患者中约 85.4% 不仅停药,还加用了糖皮质激素治疗,85.3% 能够达到完全或部分恢复,35 例重复使用 ICPIs 的患者中有 10 例再发 AKI 或 NS。

对于肾移植患者接受 ICPIs 治疗后发生的排异反应,尚无指南推荐。临床常停用 ICPIs 后加用糖皮质激素和(或)他克莫司,但多数患者预后不佳^[41]。有学者尝试在开始 Nivolumab 治疗前 1 周调整抗排异方案,并不削弱 ICPIs 的抗肿瘤作用^[19],其结果有待进一步验证。

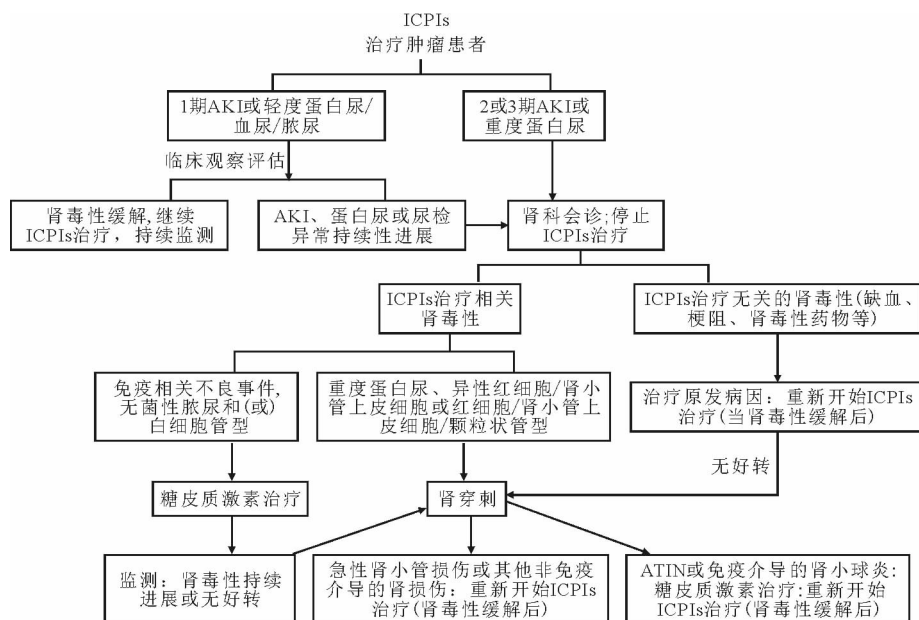


图 1 ICPIs 治疗肿瘤患者肾脏毒性观察及治疗流程

三、小结

快速发展的肿瘤免疫治疗,如非特异性免疫刺激剂、ICPIs、CAR-T 和肿瘤疫苗等,为广大患者带来了新的希望,但由此也导致了免疫和非免疫相关肾毒性,主要表现为 AKI、AIN、肾小球疾病、电解质紊乱和移植肾排异等多种形式,成为肿瘤肾脏病学的重要组成部分。如何通过多学科合作在临床中个体化平衡肿瘤免疫治疗效果和肾毒性,如何预防、进一步研发开展特异性更好的肿瘤免疫标志物治疗如疫苗等,是未来的临床基础研究的重点。

参 考 文 献

- [1] 徐骏,耿美玉,黄敏. 化疗药调控肿瘤免疫应答机制研究进展[J]. 药理学报,2019,54(10):1741-1748.
- [2] Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(8):2039-2052.
- [3] 范倩倩,张波,赵彬,等. 免疫检查点抑制剂的肾脏毒性研究进展[J]. 中国药物警戒,2019,16(10):632-638,640.
- [4] Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? [J]. Kidney Int, 2020, 97(1):62-74.
- [5] Shingarev R, Glezerman IG. Kidney Complications of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(4):529-537.
- [6] Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(7):2105-2106.
- [7] Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(3):688-696.
- [8] Shalmi CL, Dutcher JP, Feinfeld DA, et al. Acute renal dysfunction during interleukin-2 treatment; suggestion of an intrinsic renal lesion [J]. J Clin Oncol, 1990, 8(11):1839-1846.
- [9] Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(12):2714-2722.
- [10] Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, et al. Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(4):607-615.
- [11] Geyer MB. First CAR to Pass the Road Test: Tisagenlecleucel's Drive to FDA Approval[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4):1133-1135.
- [12] Cheever MA, Higano CS. PROVENGE(Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11):3520-3526.
- [13] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(5):411-422.
- [14] Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, et al. Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1):48.
- [15] Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(2):287-291.
- [16] Waeckelrle-Men Y, Starke A, Wüthrich RP. PD-L1 partially protects renal tubular epithelial cells from the attack of CD8⁺ cytotoxic T cells [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(6):1527-1536.
- [17] Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(2):211-212.
- [18] Lute KD, May KF Jr, Lu P, et al. Human CTLA4 knock-in mice unravel the quantitative link between tumor immunity and autoimmunity induced by anti-CTLA-4 antibodies[J]. Blood, 2005, 106(9):3127-

- 3133.
- [19] Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved Renal-Allograft Function and the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab[J]. N Engl J Med, 2017, 376(2):191-192.
- [20] Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response[J]. Am J Transplant, 2012, 12(10):2575-2587.
- [21] Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors [J]. Kidney Int, 2016, 90(3):638-647.
- [22] Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review [J]. Am J Nephrol, 2017, 45(2):160-169.
- [23] Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multi-center Study[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(2):435-446.
- [24] Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab[J]. Clin Kidney J, 2019, 12(1):81-88.
- [25] Gallan AJ, Alexander E, Reid P, et al. Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(6):853-856.
- [26] Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors [J]. Br J Cancer, 2016, 115(12):1457-1461.
- [27] Gordon L, Dokouhaki P, Hagel K, et al. Acute kidney injury from immune checkpoint inhibitor use[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(10): pii:e231211.
- [28] Georgianos P, Vaio V, Leontaridou E, et al. Acute Interstitial Nephritis in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer under Immunotherapy with Nivolumab[J]. Case Rep Nephrol, 2019, 2019:3614980.
- [29] Charmetant X, Teuma C, Lake J, et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors renal toxicity: when distal tubular acidosis precedes creatinine elevation[J]. Clin Kidney J, 2019, 13(1):42-45.
- [30] Ryuzaki M, Tokuyama H, Uchiyama K, et al. Acute Interstitial Nephritis With Karyomegalic Epithelial Cells After Nivolumab Treatment-Two Case Reports [J]. Clin Med Insights Case Rep, 2019, 12:1179547619853647.
- [31] Lemoine M, Dilly B, Curie A, et al. Ipilimumab-induced renal granulomatous arteritis: a case report[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1):366.
- [32] Saito S, Kadota T, Gochi M, et al. Re-administration of pembrolizumab with prednisolone after pembrolizumab-induced nephrotic syndrome [J]. Eur J Cancer, 2020, 126:74-77.
- [33] Glutsch V, Gran F, Weber J, et al. Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):181.
- [34] Gao B, Lin N, Wang S, et al. Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: a case report [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1):156.
- [35] Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, et al. Nephrotic syndrome with cancer immunotherapies: a report of 2 cases [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(4):581-585.
- [36] Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, et al. Nivolumab-associated nephrotic syndrome in a patient with renal cell carcinoma: a case report [J]. J Immunother, 2017, 40(9):345-348.
- [37] Kidd JM, Gizaw AB. Ipilimumab-associated minimal-change disease [J]. Kidney Int, 2016, 89(3):720.
- [38] Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors [J]. Kidney Int, 2016, 90(3):638-647.
- [39] Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade[J]. Curr Probl Cancer, 2017, 41(2):100-110.
- [40] Audard V, Larousserie F, Grimbret P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature[J]. Kidney Int, 2006, 69(12):2251-2260.
- [41] Lesouhaitier M, Dudreuilh C, Tamain M, et al. Check point blockade after kidney transplantation[J]. Eur J Cancer, 2018, 96:111-114.
- [42] Zehou O, Leibler C, Arnault JP, et al. Ipilimumab for the treatment of advanced melanoma in six kidney transplant patients[J]. Am J Transplant, 2018, 18(12):3065-3071.
- [43] Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17):1714-1768.

(收稿日期:2020-02-28)

(本文编辑:余晓曼)