



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.01.006

· 论著 ·

接受免疫检查点抑制剂治疗患者发生急性肾损伤的相关危险因素分析

嵇铭苏 乌日力格 王文娟 冯哲 王涌 张利 孙雪峰 陈香美 蔡广研

【摘要】 目的 探讨接受免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗患者发生急性肾损伤(AKI)的相关危险因素。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月~2019 年 12 月于我院接受至少一剂 ICIs 的恶性肿瘤患者 1 615 例,根据是否发生 ICIs 相关 AKI(ICIs-AKI)将其分为 AKI 组(114 例)与非 AKI 组(1 501 例)。收集患者的性别、年龄、BMI、基线血清肌酐(SCr)、基线估算的肾小球滤过率(eGFR)、基线血清白蛋白(Alb)水平、肿瘤类型、基础疾病、ICIs 药物种类及分组情况、合并使用其他肾毒性药物情况、AKI 发病情况及分期。采用多因素 logistic 回归分析评估 ICIs 相关 AKI 的独立危险因素。**结果** 1 615 例患者中 AKI 的发病率为 7.1% (114/1 615)。AKI 组患者基线 SCr 水平、使用特瑞普利单抗及信迪利单抗、服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物患者比例均低于非 AKI 组,基线 eGFR、基线血清 Alb < 30 g/L、贫血、使用纳武利尤单抗、服用质子泵抑制剂、利尿剂、非甾体抗炎药、抗生素患者比例均高于非 AKI 组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,贫血、基线 Alb < 30 g/L、使用抗生素、利尿剂、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂为 AKI 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 在接受 ICIs 治疗的患者中,有 7.1% 会发生 AKI。合并用药、贫血及基线 Alb < 30 g/L 为 ICIs-AKI 的危险因素。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 急性肾损伤; 发病率; 危险因素

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

Analysis of risk factors related to acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors

Ji Mingsu, Wu Rilige, Wang Wenjuan, Feng Zhe, Wang Yong, Zhang Li, Sun Xuefeng, Chen Xiangmei, Cai Guangyan. * Department of Nephropathy, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of acute kidney injury (AKI) in patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** A retrospective analysis was performed on 1 615 patients with malignant tumor who received at least one dose of ICIs in our hospital from January 2014 to December 2019. According to whether ICIs-related AKI (ICIs-AKI) occurred, they were divided into AKI group (114 cases) and non-AKI group (1 501 cases). The patient's gender, age, BMI, baseline serum creatinine (SCr), baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR), baseline serum albumin (Alb) level, cancer type, underlying disease, ICIs drug type and group status, combined use of other nephrotoxic drugs, AKI incidence and stage were collected. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the independent risk factors of ICIs-AKI. **Results** The incidence of AKI among 1 615 patients was 7.1% (114/1 615). Baseline SCr level, the proportion of patients with the use of teriprizumab and sintilimab, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin II receptor antagonist (ARB) drugs in the AKI group were lower than those in the non-AKI group, baseline eGFR, the proportions of patients with baseline serum Alb < 30 g/L, anemia, use of navelizumab, proton pump inhibitors, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics were all higher than those in non-AKI group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that anemia, baseline Alb < 30 g/L, use of antibiotics, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors were independent risk factors for AKI ($P < 0.05$). **Conclusion** AKI occurs in 7.1% of patients treated with ICIs. Anemia, baseline Alb < 30 g/L and concomitant medication were risk factors for ICIs-AKI.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors; Acute kidney injury; Incidence; Risk factors

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82170686);国家重点研发计划项目(2018YFA0108800)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部(嵇铭苏、王文娟、冯哲、王涌、张利、孙雪峰、陈香美、蔡广研),创新研究部医学大数据研究中心(乌日力格)

通讯作者:蔡广研, E-mail: caiguangyan@sina.com

免疫检查点抑制剂(ICIs)的发展推动了恶性肿瘤治疗的革命性变化^[1],显著改善了许多恶性肿瘤患者的疗效和预后^[2]。ICIs 的机制主要是抑制下调的免疫途径,包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡受体 1(PD-1)及程序性死亡配体 1(PD-L1),目的是增强抗肿瘤免疫反应^[3]。抑制这些负调控通路会增加患者免疫系统的抗肿瘤反应,但一系列非特异性免疫激活会引发不良事件,称为免疫相关不良事件(irAE)。ICIs 诱导的 irAE 几乎可以影响所有系统器官^[4],如皮肤、胃肠道、内分泌系统^[5]及肾脏。急性肾损伤(AKI)是一种以肾功能下降为特征的临床综合征,与多种病因和病理生理机制有关^[6],AKI 急性期不仅可引起内环境紊乱,增加死亡风险,且对心、肺、脑等多系统器官产生长期重要影响,由此增加了医疗卫生费用负担。有文献报道 ICIs 相关 AKI(ICIs-AKI)的发病率为 1.4%~4.9%^[7-8],国内仅有个例报道,缺乏对 ICIs 治疗患者 AKI 危险因素的系统总结,本研究旨在对 ICIs-AKI 的临床资料进行回顾性分析,研究其发病率及危险因素。

对象与方法

1. 对象:回顾性分析 2014 年 1 月~2019 年 12 月于中国人民解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部接受至少一剂 ICIs 的恶性肿瘤患者 1 615 例,其中男 1 115 例,女 500 例,平均年龄(57.41 ± 11.59)岁。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)终末期肾病患者;(3)既往有肾脏切除、肾移植病史患者;(4)住院期间临床资料不完整患者。根据是否发生 ICIs-AKI 将 1 615 例患者分为 AKI 组(114 例)与非 AKI 组(1 501 例),AKI 组男 76 例,女 38 例,平均年龄(56.52 ± 11.46)岁;非 AKI 组男 1 039 例,女 462 例,平均年龄(56.52 ± 11.46)岁。两组患者性别年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过我院伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集患者的性别、年龄、BMI、基线血清肌酐(SCr)、基线估算的肾小球滤过率(eGFR)、基线血清白蛋白(Alb)水平、肿瘤类型、基础疾病(脑血管疾病、冠心病、糖尿病、高血压、肝病、贫血、慢性肾脏病、自身免疫性疾病)、ICIs 药物种类(伊匹木单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、阿替利珠单抗)及分组情况(PD-1、PD-L1、CTLA-4)、合并使用其他肾毒性药物[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)化疗药物、抗生素、利尿剂、质子泵抑制剂、非甾体抗炎药]情况、AKI 发病情况及分期。化疗药物包括顺铂、卡铂、丝裂霉素、异环磷酰胺、培美

曲塞、西妥昔单抗、甲氨蝶呤、秋水仙碱;抗生素药物包括氨基糖苷类抗生素、万古霉素、两性霉素 B、利福平、环丙沙星、磺胺类抗生素,合并用药情况为 ICIs 治疗期间的用药情况。基线数据为首次使用 ICIs 前最接近用药日期测得的基线值。AKI 的诊断标准及分期标准采用改善全球肾脏病组织(KDIGO)-AKI 标准^[9],即 48 小时内 SCr 水平升高超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$,或 7 天内升高超过基础值的 1.5 倍及以上;eGFR 计算采用 eGFR-EPI 公式^[10];终末期肾病定义为 $\text{eGFR} < 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或需要依赖透析;慢性肾脏病定义为 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素回归分析评估所有基线特征与 ICIs-AKI 的关系,采用多因素 logistic 回归分析评估 ICIs 相关 AKI 的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 所有患者的一般情况:ICIs 治疗的前 3 名药物分别为纳武利尤单抗(37.0%)、帕博利珠单抗(30.8%)和接信迪利单抗(21.6%)。1 615 例患者中最常见的基础疾病是高血压(27.2%),其次是糖尿病(16.8%)。最常见的合并用药是质子泵抑制剂(65.5%)。AKI 的发病率为 7.1%(114 例),其中 76.3%(87 例)为 AKI 1 期,16.7%(19 例)为 AKI 2 期,7.0%(8 例)为 AKI 3 期。

2. 两组患者一般资料和临床资料比较:AKI 组患者基线 SCr 水平、使用特瑞普利单抗及信迪利单抗、服用 ACEI/ARB 类药物患者比例均低于非 AKI 组,基线 eGFR、基线血清 Alb<30 g/L、贫血、使用纳武利尤单抗、服用质子泵抑制剂、利尿剂、非甾体抗炎药、抗生素患者比例均高于非 AKI 组($P < 0.05$)。两组患者年龄、性别、BMI、ICIs 药物分组、服用化疗药物比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. ICIs-AKI 的危险因素分析:单因素 logistic 分析结果显示,基线 eGFR、贫血、基线 Alb 水平、抗生素、服用 ACEI/ARB 类药物、利尿剂、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂及使用纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗与 ICIs-AKI 发生相关($P < 0.05$)。将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析结果显示,贫血、基线 Alb<30 g/L、使用抗生素、利尿剂、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂为 ICIs-AKI 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料和临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	基线 SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	基线 eGFR ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	基线 Alb		
							<30 g/L	30 g/L ~ 35 g/L	>35 g/L
AKI 组	114	76/38	56.52 \pm 11.46	66.55 \pm 22.79	98.50 \pm 20.91	22.43 \pm 3.79	10(8.8)	43(37.7)	61(53.5)
非 AKI 组	1 501	1 039/462	57.48 \pm 11.60	71.05 \pm 23.65	94.69 \pm 19.26	23.06 \pm 3.61	61(4.1)	293(19.5)	1 147(76.4)
P 值		0.643	0.391	0.049	0.043	0.078	<0.001		

组别	例数	肿瘤类型							
		乳腺癌	结直肠癌	胃、十二指肠恶性肿瘤	泌尿生殖系恶性肿瘤	肝胆系统恶性肿瘤	肺癌	黑色素瘤	其他
AKI 组	114	1(0.9)	7(6.1)	22(19.3)	5(4.4)	37(32.5)	27(23.7)	1(0.9)	14(12.3)
非 AKI 组	1 501	32(2.1)	91(6.1)	251(16.7)	138(9.2)	317(21.1)	542(36.1)	10(0.7)	120(8.0)
P 值		0.016							

组别	例数	基础疾病							
		脑血管疾病	冠心病	糖尿病	高血压	肝病	贫血	慢性肾脏病	自身免疫性疾病
AKI 组	114	3(2.6)	9(7.9)	20(17.5)	32(28.1)	23(20.2)	93(81.6)	9(7.9)	1(0.9)
非 AKI 组	1 510	47(3.1)	109(7.3)	252(16.8)	407(27.1)	205(13.7)	900(60.0)	93(6.2)	4(0.3)
P 值		0.987	0.949	0.938	0.911	0.074	<0.001	0.604	0.797

组别	例数	ICIs 药物							
		伊匹木单抗	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	度伐利尤单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗	阿替利珠单抗
AKI 组	114	5(4.4)	61(53.5)	40(35.1)	0(0)	1(0.9)	12(10.5)	0(0.0)	3(2.6)
非 AKI 组	1 510	30(2.0)	536(35.7)	457(30.4)	9(0.6)	157(10.5)	337(22.5)	18(1.2)	34(2.3)
P 值		0.176	<0.001	0.352	0.860	0.002	0.004	0.476	1.000

组别	例数	ICIs 药物分组			合并用药					
		PD-1	PD-L1	CTLA-4	ACEI/ARB	质子泵抑制剂	利尿剂	非甾体抗炎药	抗生素	化疗药物
AKI 组	114	110(96.5)	3(2.6)	5(4.4)	3(2.6)	97(85.1)	43(37.7)	84(73.7)	10(8.8)	24(21.1)
非 AKI 组	1 510	1 451(96.7)	43(2.9)	30(2.0)	203(13.5)	961(64.0)	260(17.3)	506(33.7)	24(1.6)	343(22.9)
P 值		1.000	1.000	0.176	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.744

表 2 ICIs-AKI 的危险因素分析

危险因素	OR	95% CI	P 值
eGFR	1.00	0.99 ~ 1.01	0.397
贫血	1.96	1.16 ~ 3.30	0.011
基线 Alb <30 g/L	1.62	1.17 ~ 2.23	0.003
30 g/L ≤ 基线 Alb ≤ 35 g/L	0.58	0.31 ~ 1.06	0.078
使用 ACEI/ARB	0.26	0.06 ~ 1.14	0.075
使用抗生素	2.54	1.09 ~ 5.90	0.031
使用利尿剂	1.75	1.12 ~ 2.73	0.013
使用非甾体抗炎药	3.16	1.99 ~ 5.03	<0.001
使用质子泵抑制剂	2.06	1.16 ~ 3.64	0.013
使用纳武利尤单抗	1.21	0.78 ~ 1.88	0.387
使用帕博利珠单抗	1.69	0.95 ~ 2.99	0.072
使用特瑞普利单抗	0.44	0.04 ~ 5.29	0.519
使用信迪利单抗	0.53	0.27 ~ 1.04	0.063

讨 论

肿瘤治疗引起的肾毒性是临床常见且日益严重的问题,“肿瘤肾病学”的分支应运而生。ICIs 是肿瘤治疗的新型药物,能够改善许多恶性肿瘤的自然病程^[11]。然而,同传统化疗药物和靶向药物类似,ICIs 也带来了不利影响,即 irAE,其中包括 AKI。

本研究探讨了恶性肿瘤患者 ICIs-AKI 的相关危险因素,结果显示,ICIs-AKI 发病率为 7.1%。既往相关文献报道 ICIs-AKI 发病率为 1.4%~4.9%^[7-8]。但近两年来,随着 ICIs 的应用日益增多,新近的关于 ICIs-AKI 的研究结果显示,ICIs-AKI 的发病率约为

14%~18%^[3,12-15]。本研究及一些新近的研究结果均显示 ICIs-AKI 发病率在既往研究中被低估,可能是由于近年来更完善的随访及监测系统在客观上提高了该病的诊断率。有研究结果显示,ICIs-AKI 患者若肾功能不恢复,则与较高的死亡率独立相关^[16]。因此,ICIs-AKI 应引起临床医生的警惕。

本研究中,AKI 组与非 AKI 组性别、年龄、BMI、ICIs 药物分组、服用化疗药物比较差异均无统计学意义。AKI 组患者基线 SCr 水平较低,基线 eGFR 较高,进一步分析发现,对于基线肾功能较好的患者,医生给予了更大比例的有潜在肾毒性合并药物,因此与非 AKI 组比较,AKI 组患者使用质子泵抑制剂、利尿剂、非甾体抗炎药以及抗生素的比例较高。

既往研究报道的 ICIs-AKI 最常见的病理类型为急性肾小管间质性肾炎(ATIN)^[17]。目前,ICIs 如何触发 ATIN 的确切机制尚不清楚,其中一种理论是“免疫刹车”机制。“免疫刹车”机制是指 ICIs 抑制 CTLA-4/PD-1/PD-L1 的同时^[18],释放了机体的“免疫刹车”,由于 ICIs 在激活 T 细胞对肿瘤细胞免疫能力的同时,也触发了对肾脏自身抗原的自身免疫反应。

单因素及多因素 logistic 回归分析结果发现,使用非甾体抗炎药、利尿剂、抗生素及质子泵抑制剂为 ICIs-AKI 发生的独立危险因素。质子泵抑制剂、非甾体抗炎药及抗生素均可引起急性间质性肾炎(AIN)。上述 3 种药物引起 AIN 的机制可能与其导致的超敏

反应药物特异性 T 细胞激活有关^[19-20]。ICIs-AKI 患者中大部分接受了已知的导致 AIN 的药物,包括非甾体抗炎药、抗生素和质子泵抑制剂^[8,16],这与本研究结果一致,其可能机制为 ICIs 降低了机体对潜在肾毒性药物(抗生素、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂)的耐受阈值^[21],即“多重攻击”。

本研究结果还显示,患者基础疾病及营养状态对 AKI 也有影响,贫血及 Alb 水平 < 30 g/L 为 AKI 的危险因素。贫血是 AKI 的常见病因,由于肾脏特别容易受到缺氧损伤,急性失血、血容量减少、血液稀释或肾动脉在外科手术过程中阻断所致的氧气供应减少均可能导致 AKI。由于本研究中所有入组患者皆为恶性肿瘤患者,多种因素均可影响 Alb 水平,包括炎症、感染及营养不良和蛋白丢失性疾病(恶性肿瘤恶病质、肝功能障碍等),因此,Alb 水平可能在一定程度上作为疾病的严重程度和营养不良的标志物。

本研究尚存在以下不足:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量偏小,结果可能存在一些偏倚;(2)本研究中 AKI 组患者无肾穿刺活检报告,ICIs-AKI 的病理类型缺乏组织病理学活检证据,也未纳入尿量、尿常规等肾内科实验室检查指标;(3)由于患者恶性肿瘤类型较多,本研究未收集肿瘤分级相关数据;(4)本研究未设置不使用 ICIs 治疗的患者作为对照组。

综上所述,ICIs-AKI 应该引起临床医生警惕。ICIs-AKI 受多种危险因素影响,对于高危患者需要肾内科医师治疗。本研究发现的结论还需要在大样本量、多中心研究中进行验证。

参 考 文 献

- [1] Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(9): 571-588.
- [2] Gu HY, Lin LL, Zhang C, et al. The Potential of Five Immune-Related Prognostic Genes to Predict Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Soft Tissue Sarcomas Based on Multi-Omic Study[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1317.
- [3] Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000467.

- [4] Suo A, Chan Y, Beaulieu C, et al. Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma[J]. Oncologist, 2020, 25(5): 438-446.
- [5] 王芬, 刘洋, 陈茜, 等. 抗程序性细胞死亡受体 1 抗体导致孤立性促肾上腺皮质激素缺乏一例[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(8): 567-568.
- [6] Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, et al. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review[J]. J Clin Med, 2018, 7(10): 307.
- [7] Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(1): 108-117.
- [8] 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.
- [9] Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204.
- [10] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [11] Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? [J]. Front Immunol, 2020, 11: 574271.
- [12] Koks MS, Ocak G, Suelmann BBM, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury and mortality: An observational study [J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0252978.
- [13] Seethapathy H, Zhao S, Strohschein IA, et al. Incidence and Clinical Features of Immune-Related Acute Kidney Injury in Patients Receiving Programmed Cell Death Ligand-1 Inhibitors[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(10): 1700-1705.
- [14] Shimamura Y, Watanabe S, Maeda T, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury, and its effect on mortality among Japanese patients receiving immune check point inhibitors: a single-center observational study[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(5): 1-9.
- [15] Stein C, Burtay S, Mancini J, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 36(9): 1664-1674.
- [16] Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(2): 435-446.
- [17] 李湛, 毛永辉. 肿瘤相关性急性肾损伤的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3): 145-147.
- [18] 马杰, 王传鹏, 纪培丽, 等. 肿瘤免疫治疗的肾脏毒性[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3): 157-161.
- [19] Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(2): 72-79.
- [20] Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. [J]. J Nephrol, 2016, 29(5): 611-616.
- [21] Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S, Perazella and Scott Gettinger. 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.

(收稿日期: 2021-08-26)

(本文编辑: 余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2022 年重点内容安排

第一期 非心脏外科手术围术期心血管评估和处理

第二期 警惕重症患者诊疗中的“临床陷阱”

第三期 肺动脉高压的诊治进展

第四期 新发和再发感染病

第五期 糖尿病相关指南解读

第六期 急性肾损伤诊治进展

第七期 肝癌的诊治进展

第八期 癫痫的诊治进展

第九期 Car-T 细胞治疗血液恶性肿瘤进展

第十期 间质性肺病的诊治进展

第十一期 垂体疾病诊疗进展和指南解读

第十二期 抗肿瘤药物所致肝功能损伤的诊治进展