·综 述·

抗肿瘤血管生成类药物致蛋白尿的机制及临床诊治

王 俊[1]，严颐丹[2]，汤 浩[3]，苏颖杰[2*]
（1. 六安市中医院药剂科，安徽六安 237005；2. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部，上海 200127；
3. 安徽医科大学附属第一医院药学部，安徽合肥 230022）

摘要：血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）及其受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）在生理和病理性血管生成中发挥关键作用。由于恶性肿瘤生长离不开新生血管支持，因此抑制 VEGF/VEGFR 系统的抗肿瘤血管生成药物已成为肿瘤药物治疗重要手段之一。随着药物在临床上被广泛应用，部分患者在用药过程中发生以蛋白尿为表现的肾毒性，其发病机制尚不明确。现就抗肿瘤血管生成药物临床使用致蛋白尿的发生率、机制及临床诊治作一综述，旨在为临床用药提供参考。

关键词：抗肿瘤；蛋白尿；血管生成类；血管内皮生长因子
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)04-0375-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.013

Mechanism and treatment of proteinuria induced by anti-tumor angiogenesis drugs

WANG Jun[1], YAN Yidan[2], TANG Hao[3], SU Yingjie[2*]
（*1. Department of Pharmacy, Traditional Chinese Hospital of LuAn, LuAn 237005, Anhui Province, China;*
2. Department of Pharmacy, Renji Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China;
3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, HeFei 230022, Anhui Province, China）

Abstract: Vascular endothelial growth factor（VEGF）and its receptor（VEGFR）play a crucial role in physiological and pathological angiogenesis. Since the growth of malignant tumors cannot be separated from the support of neovascularization, anti-tumor angiogenesis drugs that inhibit VEGF/VEGFR system have become one of the important means of tumor drug therapy. With the wide application of drugs in clinical practice, nephrotoxicity manifested as proteinuria occurs in some patients during the course of medication, and its pathogenesis is still unclear. This article reviews the incidence, mechanism, clinical diagnosis and treatment of proteinuria induced by the clinical use of anti-tumor angiogenesis drugs, in order to provide reference for clinical medication.

Key words: antitumor; proteinuria; angiogenesis; vascular endothelial growth factor

抗肿瘤血管生成类药物在临床上已被广泛用于多种恶性肿瘤的治疗，如结直肠癌（colorectal cancer）、乳腺癌（breast cancer）以及肺癌（lung cancer）等，其引起的肾脏损伤最常表现为蛋白尿[1]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）包括 VEGF-A，VEGF-B、VEGF-E 和胎盘生长因子（placental growth factor，PlGF）等[2]，其可直接刺激内皮细胞诱导新生血管形成[3]。与 VEGF 形成完整信号传导通路的 VEGF 受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）有 3 种亚型 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3，且在细胞内具有一个酪氨酸激酶结构域。VEGF-A 和 VEGFR-2 是目前抗血管生成治疗的主要靶点[4]。目前临床上

收稿日期：2022-05-16；修回日期：2022-09-22
作者简介：王俊，主管药师，研究方向：抗肿瘤药物。
通信简介：苏颖杰，副主任药师，研究方向：抗肿瘤药物。

在用的抗血管生成药物由胞外受体单克隆抗体药物和胞内酪氨酸激酶抑制剂两类组成，本文就抗肿瘤血管生成药物临床使用致蛋白尿的发生机制及临床诊治进行探讨。

1 抗肿瘤血管生成类药物

1.1 单克隆抗体类

单克隆抗体类药物主要包括贝伐珠单抗（bevacizumab）、雷莫芦单抗（ramucirumab）以及阿柏西普（aflibercept）等。贝伐珠单抗是首个获批的抗血管生成类抗肿瘤药物，研究显示，其致蛋白尿的发生率在10.5%左右，且发生率随着药物剂量累积逐步升高。晚期乳腺癌治疗期间，蛋白尿可能是贝伐珠单抗起效的标志，即使患者因蛋白尿而停用药物，患者依旧可从前期治疗中获益[5—6]。有研究表明，雷莫芦单抗所致的3级及以上蛋白尿发生率存在明显的种族差异[7]。肿瘤类型也可能对蛋白尿的发生风险产生影响。研究显示，雷莫芦单抗导致肺癌患者发生蛋白尿的可能性最小[8]。一项关于阿柏西普的meta分析结果显示，其致任意级别和重度蛋白尿的总体发病率分别为33.9%[95%置信区间（confidence interval，CI）：(27.3% ～ 42.1%)]和7.9%(95% CI：6.1% ～ 10.2%)，相对危险度（relative risk，RR）分别为RR ＝ 1.41(95% CI：1.13% ～ 1.77%)和RR ＝ 6.18(95%CI：3.78% ～ 10.12%)[9]。

1.2 小分子酪氨酸激酶抑制剂

舒尼替尼（sunitinib）为口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs），2006年被FDA作为转移性肾细胞癌（metastatic renal cell carcinoma）一线治疗药物批准上市，由于其不良反应常见、严重且复杂，故临床用药中给药方案一般采用2/1方案。一项纳入14项研究，411例患者的meta分析显示，75%的患者在用药过程中出现蛋白尿[10—11]。培唑帕尼（pazopanib）为多靶点TKIs，一项纳入转移性肉瘤患者的回顾性研究显示，其相关的3 ～ 4级蛋白尿的发生率为9.1%[12]。瑞戈非尼（regorafenib）通过抑制肿瘤血管生成和改变肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用，其最常见的不良反应有手足皮肤反应及蛋白尿等[13—14]。一项回顾性研究显示，索拉非尼（sorafenib）治疗原发性肝癌（primary liver cancer）可使患者的生存期延长10.7个月，但有1例患者出现蛋白尿[15]。

2 导致蛋白尿的机制

2.1 血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy）

Maruyama等[16]报道1例横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma）男性患者使用培唑帕尼后出现蛋白尿，通过肾活检显示，患者符合血栓性微血管病变诊断。国内曾报道1例使用舒尼替尼后出现血栓性微血管病变的案例，这可能是VEGF抑制剂降低内皮细胞再生能力，引起血管腔膜或基质上促磷脂暴露缺陷，导致血栓形成或出血；也可能是增加促红细胞生成素产生，促进红细胞增生，导致血液黏稠度增加，从而诱发血栓形成[17]。而血栓性微血管病累及肾脏可导致肾小球缺血性病变和间质血管病变，表现为肾小球微血管内皮细胞肿胀、间质黏膜水肿等，引起肾脏损伤，进而发生蛋白尿[18—19]。

2.2 高血压（hypertension）

VEGF可直接诱导血管舒张及血压降低，舒尼替尼可通过抑制VEGF信号导致高血压的发生[20]，但VEGF抑制剂导致的高血压也被认为是贝伐单抗起效的标志[21]。而长期血压升高会导致肾内小动脉及细小动脉病变，继发缺血性肾实质损害，表现为低比重尿、轻中度蛋白尿等[22]。

2.3 足细胞蛋白连接水平下调

Stavniichuk[23]等研究发现，索拉非尼诱导的肾小球损伤与肾小球结构蛋白的肾脏信使RNA表达降低有关。CD2相关蛋白（CD2-associated protein，CD2AP）可直接损伤足细胞骨架，导致大量蛋白尿的产生[24]。干扰VEGF的作用可导致其功能和蛋白表达受到抑制[25]。

2.4 足细胞 - 内皮细胞VEGF轴信号传导异常

研究显示，VEGF的过表达或缺失可导致肾小球疾病，提示肾脏中VEGF信号的严格调控对肾小球

发育和功能的维持至关重要[26]。药物抑制或基因敲除足细胞 *VEGF*，可导致蛋白尿形成等病理改变[27]。

2.5 局灶性节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis）

局灶性节段性肾小球硬化表现为蛋白尿和血尿等[28]。den Deurwaarder 等[29]报道 1 例患者服用 VEGFR 抑制剂后出现严重的肾病综合征（nephrotic syndrome）和急性肾功能衰竭（acute renal failure），进行肾脏活检后诊断为顶端型局灶性节段性肾小球硬化，停药 1 年后尿蛋白恢复正常。

2.6 其他

足细胞 *VEGF* 基因缺失可使局部补体因子 H 合成受到抑制，同时抗 VEGF 治疗能诱导局部补体抑制剂的合成和分泌减少，使细胞更易被补体激活，而激活的补体可导致血栓性微血管病[30]。

3 抗血管生成药物致蛋白尿的诊治

血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）与血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker，ARB）分别通过抑制血管紧张素转化酶或阻断血管紧张素Ⅱ的Ⅰ型受体而发挥降压作用，从而有效减少蛋白尿[31]，故临床上常被用于蛋白尿患者的治疗。药物安全管理共识指出，成年患者在使用抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂过程中发生 3 级蛋白尿时应立即停用药物，同时建议使用中药制剂及口服 ACEI 或 ARB 类药物以降低尿蛋白；监测肾功能及血白蛋白水平，当恢复至 2 级以下，可继续使用 / 减量使用原药物。当发生的蛋白尿为 1 级时，可不停药并联合使用 ACEI 或 ARB 类降压药物[32]。专家共识中建议，晚期非小细胞肺癌患者在使用抗血管生成类药物前应检测尿蛋白，当出现肾病综合征时应停止使用该药物，并予 ACEI 和 ARB 类降压药物[33]。

4 结语

综上，作为新型靶向抗肿瘤药物，抗血管生成药物，在临床使用过程中可能会导致患者出现以蛋白尿为表现的肾毒性，其发生机制复杂，首先要依据蛋白尿严重程度来判定是否停用药物，再选择适宜的药物进行后续治疗。

参考文献：

[1] 冯青燕, 徐金升, 白亚玲. 抗血管生成靶向药物相关性肾脏损伤的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(4): 424-428.

[2] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264

[3] Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer[J]. Oncology, 2005, 69(Suppl 3): 4-10.

[4] Takahashi S. Vascular endothelial growth factor(VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(12): 1785-1788.

[5] Tanaka H, Takahashi K, Yamaguchi K, *et al*. Hypertension and proteinuria as predictive factors of effects of bevacizumab on advanced breast cancer in Japan[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(4): 644-648.

[6] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, *et al*. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017.

[7] Yen CJ, Muro K, Kim TW, *et al*. Ramucirumab Safety in East Asian patients: a meta-analysis of six global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase Ⅲ clinical trials[J]. J Glob Oncol, 2018, 4: 1-12.

[8] Kimura M, Usami E, Teramachi H, *et al*. Elucidation of optimal proteinuria management based on the risk of ramucirumab-induced proteinuria[J]. Oncol Lett, 2022, 23(2): 45.

[9] Peng L, Zhao Q, Ye X, *et al*. Incidence and risk of proteinuria with aflibercept in cancer patients: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111839.

[10] Jin H, Zhang J, Shen K, *et al*. Efficacy and safety of perioperative appliance of sunitinib in patients with metastatic or advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(20): e15424.

[11] 朱国栋, 朱耀, 张争, 等. 肾癌分子靶向药舒尼替尼用药安全共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(10): 862-869.

[12] Sharma A, Vanidassane I, Aggarwal A, *et al*. Pazopanib efficacy and toxicity in a metastatic sarcoma cohort: are Indian patients different?[J]. Indian J Cancer, 2019, 56(3): 207-210.

[13] 燕建洲, 边芳, 马桂, 等. 结直肠癌的靶向药物治疗进展[J].

临床研究, 2022, 30(2): 195-198.

[14] 裴育莹, 高宇, 娄彦妮. 瑞戈非尼致不良反应的文献回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(6): 616-619.

[15] Fu Y, Wei X, Lin L, *et al*. Adverse reactions of sorafenib, sunitinib, and imatinib in treating digestive system tumors[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(5): 542-547.

[16] Maruyama K, Nakagawa N, Suzuki A, *et al*. Pazopanib-induced endothelial injury with podocyte changes[J]. Intern Med, 2018, 57(7): 987-991.

[17] 吴小芳, 徐缓, 李孜. 1例舒尼替尼致肾脏血栓性微血管病变及肾病综合征报道[J].临床药物治疗杂志, 2019, 17(10): 85-89.

[18] 刘圣山. 血栓性微血管病引起肾损害的36例病例分析[J]. 中国医学创新, 2013, 10(35): 110-112.

[19] 王悦. 妊娠与急性肾损伤——关注血栓性微血管病[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6): 377-379.

[20] Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, *et al*. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels[J]. Hypertension, 2010, 56(4): 675-681

[21] Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding[J]. Pharmacol Ther, 2018, 182: 152-160.

[22] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(4): 307-317.

[23] Stavniichuk A, Savchuk O, Khan AH, *et al*. A sorafenib induced model of glomerular kidney disease[J]. Visnyk Kyivskoho Natsionalnoho Universytetu Imeni Tarasa Shevchenka Biolohiia, 2020, 81(2): 25-31.

[24] Zhan Y, Yang L, Wen Y, *et al*. Yi qi qing re gao attenuates podocyte injury and inhibits vascular endothelial growth factor overexpression in puromycin aminonucleoside rat model[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 375986

[25] Guan F, Villegas G, Teichman J, *et al*. Autocrine VEGF-A system in podocytes regulates podocin and its interaction with CD2AP[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 291(2): F422-F428.

[26] Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated nephrotoxicities[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(2): 187-200.

[27] Eremina V, Sood M, Haigh J, *et al*. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases[J]. J Clin Invest, 2003, 111(5): 707-716.

[28] 潘玲, 黄尤, 廖蕴华. 原发性局灶节段性肾小球硬化症152例临床病理特征分析[J].山东医药, 2013, 53(9): 82-84.

[29] den Deurwaarder ES, Desar IM, Steenbergen EJ, *et al*. Kidney injury during VEGF inhibitor therapy[J]. Neth J Med, 2012, 70(6): 267-271.

[30] Van Wynsberghe M, Flejeo J, Sakhi H, *et al*. Nephrotoxicity of anti-angiogenic therapies[J]. Diagnostics(Basel), 2021, 11(4): 640.

[31] 陈源源. 高血压合理用药指南解读——药物治疗篇[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(2): 2-5.

[32] 中国医师学会骨肿瘤专业委员会, 中国骨肿瘤研究协作组. 抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂治疗骨与软组织肉瘤的药物安全管理共识[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(4): 163-176.

[33] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(46): 3659-3673.

(编辑：沈佳婕)