

基于美国 FDA 不良事件报告系统的免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤事件数据挖掘研究

赵晓红¹, 颜慈霖², 潘晨¹, 郭明星¹, 崔向丽¹

(1 首都医科大学附属北京友谊医院药学部, 北京 100050; 2 北京航空航天大学, 北京 100191)

[摘要] **目的:** 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS), 评估和比较不同免疫检查点抑制剂和急性肾损伤之间的联系, 以期为该类药物的安全合理使用提供警示参考。 **方法:** 收集 2011 年 4 月—2021 年 3 月以免疫检查点抑制剂 (immuno-checkpoint inhibitors, ICIs) 作为首要怀疑药物, 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 作为首选术语的病例报告。采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR)、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 和多项泊松收缩器 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 算法研究 ICIs 与急性肾损伤之间的关系, 并进一步研究了急性肾损伤的发病时间、病死率和住院率。 **结果:** 我们共发现了 1 528 例急性肾损伤的报告。年龄 65 岁以上占比最高, 达 65.38%。男性占比约为女性的 2 倍 (64.66% vs 31.87%)。胸部癌症患者报告的急性肾损伤最多 (32.98%), 其次是皮肤癌 (26.11%) 和泌尿生殖系统癌症 (18.72%)。急性肾损伤最常见报道为纳武利尤单抗单药治疗 (54.78%)。西米普利单抗在免疫检查点抑制剂单药治疗中信号最强, 考虑可能与使用人群有关。免疫检查点抑制剂单药治疗方案中, 急性肾损伤的中位发病时间为 49 d [四分位数范围 (IQR) 1 ~ 1 720]。 **结论:** 免疫检查点抑制剂的作用机制有别于传统细胞毒药物和靶向药物, 在激活和抑制免疫分子功能之间的适当平衡是一个强大免疫反应的关键, 其疗效和安全性应得到足够重视。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 不良反应; 急性肾损伤; 数据挖掘**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2434-07

Data mining of immune checkpoint inhibitors related adverse events of acute kidney injury based on FAERS

ZHAO Xiao-hong¹, YAN Ci-lin², PAN Chen¹, GUO Ming-xing¹, CUI Xiang-li¹

(1 Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

2 Beijing University of Aeronautics and Astronautics, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective:** To excavate and analyze signals of immune checkpoint inhibitors (ICIS) related adverse events of acute kidney injury through data mining methods based on the big data of FAERS, and to provide a reference for the safe clinical use of ICIS drugs. **Methods:** Case reports were collected from April 2011 to March 2021 with immune checkpoint inhibitors (ICIS) as the first suspected drug and acute kidney injury (AKI) as the preferred term. Reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) and multi-item gamma Poisson shrinker (MGPS) were used to study the relationship between ICIS and acute kidney injury. The incidence time, mortality and hospitalization rate of acute kidney injury

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81970562); 北京市通州区科技计划项目 (KJ2022CX039); 北京友谊医院科研启动基金项目 (yygdk-tgl2021-3)

[作者简介] 赵晓红, 女, 硕士, 主要从事不良反应数据挖掘研究。联系电话: (010)80838514, E-mail: zhaoxiaohong1987@163.com。

[通讯作者] 崔向丽, 女, 博士, 主要从事临床药学和药事管理研究。联系电话: (010)80838614, E-mail: cui10@163.com。

were further studied. **Results:** 1 528 cases of acute kidney injury were included. The proportion of people aged over 65 was the highest, reaching 65.38%. Males were about twice as large as females (64.66% vs 31.87%). Patients with chest cancer reported the most acute kidney injury (32.98%), followed by skin cancer (26.11%) and urogenital cancer (18.72%). Acute kidney injury was most reported in nivolumab monotherapy (54.78%). Cimepritimab had the strongest signal in immune checkpoint inhibitor monotherapy, which may be related to the patient population. The median onset time of acute kidney injury was 49 days in immune checkpoint inhibitor monotherapy regimens (interquartile range [IQR] 1 ~ 1 720). **Conclusions:** The mechanism of action of immune checkpoint inhibitors differs from traditional cytotoxic and targeted drugs. The proper balance between activation and inhibition of immune molecule function is the key to a strong immune response, and sufficient attention should be given to its efficacy and safety.

[**Key words**] immune checkpoint inhibitor; adverse reaction; acute kidney injury; date mining

免疫检查点抑制剂 (immuno-checkpoint inhibitors, ICIs) 利用人体自身的免疫系统抵御、抗击癌症, 具有治疗多种类型肿瘤的潜力, 实质性改善了癌症患者的总生存期。ICIs 通过阻断 T 细胞表面的细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 或程序化细胞死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1)/程序化细胞死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 信号通路, 从而恢复其杀伤肿瘤细胞的活性。但是 T 细胞过度活化及相关信号通路的激活, 可能引起药物相关的免疫相关不良反应 (immune-related adverse effects, irAEs) [1]。随着 ICIs 治疗经验的增加, 肾脏免疫相关不良事件的报道越来越多, 如急性肾小管间质性肾炎 (acute tubulointerstitial nephritis, ATIN) [2-3]。而这些肾脏疾病都会经历类似的病理病变过程, 最终进展为严重的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 这将对患者造成严重的后果, 包括剂量延迟或永久停止 ICIs 治疗、不可逆的肾功能丧失 [4-5]。在已发表的 II 期和 III 期临床试验中, PD-1/PD-L1 的 AKI 发生率估计为 2%, 联合治

疗的发生率估计为 5%, 增加剂量 [3] 及联合用药 [6] 均可能带来更严重的肾毒性, 更完善的随访及监测在客观上提高了诊断率, 新近研究中肾脏不良事件的发生率则可达 9.9% ~ 29% [7-8]。在真实世界的临床实践中, 使用各种 ICIs 后出现 AKI 的具体安全性尚不清楚。因此, 我们的目的是通过调查美国 FDA 的不良事件报告系统 (FAERS) 来评估和比较不同 ICIs 和 AKI 之间的联系, 同时比较了不同 ICIs 方案后 AKI 的中位发病时间、病死率和住院率。

资料与方法

1 资料来源与筛选

美国 FDA 不良事件报告系统数据库 (FAERS) 是一个自发报告系统和通用药物警戒工具, 用于收集疑似药物不良反应 (ADR) 的病例报告。我们根据 FAERS 数据库中 2011 年 4 月—2021 年 3 月的数据进行了回顾性药物警戒研究。通过检索美国 FDA 网站, 确认 ICIs 的通用名和商品名 (见表 1), 并以 ICIs 作为首要怀疑药物, “acute kidney injury” 作为首选术语在 FAERS 公共仪表板上进行检索。

表 1 美国 FDA 批准的 ICIs

药物名称	英文名称	商品名	作用靶点	上市时间
阿特朱单抗	atezolizumab	Tecentriq	PD-L1	2016 年
阿维鲁单抗	avelumab	Bavencio	PD-L1	2017 年
度伐鲁单抗	durvalumab	Imfinzi	PD-L1	2017 年
纳武利尤单抗	nivolumab	Opdivo	PD-1	2014 年
帕博利珠单抗	pembrolizumab	Keytruda	PD-1	2014 年
西米普利单抗	cemiplimab	Libtayo	PD-1	2018 年
伊匹单抗	ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	2011 年

2 数据处理

采用报告比值比(ROR)、比例报告比(PRR)、贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)和多项泊松收缩器(MGPS)算法来研究ICIs与AKI之间的关系

(见表2和表3)。当ROR和 $PRR \geq 2$,95%CI下限 > 1 , $IC_{025} > 0$, $EBGM_{05} > 2$,且目标药物的目标不良反应报告数 ≥ 3 时,表明目标药物与目标不良反应之间的相关性具有统计学意义。

表2 信号检测方法

算法	公式	筛选标准
ROR	$ROR = (a/b)/(c/d)$ $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$95\% CI > 1$ $N \geq 2$
PRR	$PRR = [a/(a+c)]/(b/(b+d))$ $\chi^2 = \sum((O-E)^2/E)$; [O=a, E=(a+b)(a+c)/(a+b+c+d)]	$PRR \geq 2$ $\chi^2 \geq 4, N \geq 3$
BCPNN	$IC = \log_2 a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$IC_{025} > 0$
MGPS	$EBGM = a(a+b+c+d)/[(a+c)(a+b)]$ $EBGM_{05} = e^{\ln(EBGM) - 1.64(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	$EBGM_{05} > 2$ $N > 0$

IC:信息成分;IC025:IC的95%双侧置信区间的下限;IC025>0:提示挖掘到药品不良反应信号

表3 比值失衡测量法四格表

药品种类	目标不良反应 报告数	其他不良反应 报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

结 果

1 数据基线及人口学特征

从2011年4月—2021年3月,FAERS数据库共收到ADR报告11888130份,以ICIs为首要怀疑

药物导致AKI的不良反应报告1528份,数据上报基本特征见表4。大多数病例报告来自北美(39.66%)和欧洲(32.79%),上报人员以卫生保健专业人员为主,占86.85%。男性病例占比约为女性的2倍,年龄65岁以上占比最高,达65.38%。纳武利尤单抗单药治疗产生的与AKI相关的报告最多($n=837$,54.78%),其次是纳武利尤单抗加伊匹单抗的联合治疗($n=459$,30.04%)。在FAERS数据库中,胸部癌症患者报告的AKI最多(32.98%),其次是皮肤癌(26.11%)和泌尿生殖系统癌症(18.72%)。

表4 数据上报基本特征

类别	项目	上报例数	占比/%
上报人员	医务人员	1327	86.85
	非医务人员	195	12.76
	身份不详	6	0.39
性别	男性	988	64.66
	女性	487	31.87
	性别不详	53	3.47
	年龄	<18岁	3
年龄	18~44岁	56	3.66
	44~64岁	470	30.76
	65~74岁	556	36.39
	>75岁	309	20.22
	年龄不详	134	8.77
报告地区	欧洲	509	33.31
	北美洲	606	39.66

类别	项目	上报例数	占比/%
报告时间	非洲	96	6.28
	亚洲	248	16.23
	南美洲	7	0.46
	大洋洲	36	2.36
	地区不详	26	1.7
	2011 年	1	0.07
	2012 年	5	0.33
	2013 年	13	0.85
	2014 年	42	2.75
	2015 年	81	5.3
	2016 年	141	9.23
	2017 年	178	11.65
	2018 年	276	18.06
	2019 年	270	17.67
药物名称(单药治疗)	2020 年	250	16.36
	2021 年	50	3.27
	时间不详	221	14.46
	阿特朱单抗	197	12.89
	阿维鲁单抗	5	0.33
	度伐鲁单抗	18	1.18
	纳武利尤单抗	837	54.78
	帕博利珠单抗	316	20.68
	西米普利单抗	16	1.05
	伊匹单抗	139	9.1
药物名称(联合治疗)	帕博利珠单抗 + 伊匹单抗	16	3.29
	纳武利尤单抗 + 伊匹单抗	459	94.25
	帕博利珠单抗 + 阿特朱单抗	4	0.82
	帕博利珠单抗 + 纳武利尤单抗	8	1.64
肿瘤部位	头颈	52	3.4
	消化系统	85	5.56
	胸部	504	32.98
	肌肉骨骼	7	0.46
	皮肤	399	26.11
	乳房	23	1.51
	妇科	41	2.68
	泌尿生殖系统	286	18.72
	中枢神经系统	11	0.72
	造血和淋巴组织	36	2.36

2 不良反应信号分析

基于 4 种算法的标准,我们检测了 7 种单药治疗方案和 4 种联合治疗方案的 AKI 信号,结果见表 5。单药治疗方案中,西米普利单抗与 AKI 的关系显著,其 ROR,PRR,EBGM,IC 均为最高;阿特朱单

抗排名第 2;而度伐鲁单抗与 AKI 的相关性相对较弱。联合治疗方案中,基于较高的 ROR,PR,EBGM,IC,纳武利尤单抗联合伊匹单抗与 AKI 有更强的相关性。

表 5 不同治疗方案与 AKI 的相关性

药物名称	报告数	ROR (95% CI)	PRR (95% CI)	IC (IC025)	EBGM (EBGM05)
阿特朱单抗	197	2.74(2.38,3.16)	2.74(2.39,3.15)	1.43(1.25)	2.7(2.4)
阿维鲁单抗	5	0.68(0.28,1.63)	0.68(0.28,1.62)	-0.56(0)	0.68(0.33)
度伐鲁单抗	18	0.59(0.37,0.94)	0.59(0.37,0.94)	-0.76(0)	0.59(0.4)
纳武利尤单抗	837	2.27(2.12,2.43)	2.26(2.11,2.42)	1.16(1.08)	2.24(2.11)
帕博利珠单抗	316	1.78(1.59,1.99)	1.77(1.59,1.98)	0.82(0.73)	1.76(1.61)
西米普利单抗	16	3.12(1.9,5.12)	3.12(1.92,5.06)	1.62(0.98)	3.06(2.02)
伊匹单抗	139	1.23(1.04,1.45)	1.23(1.04,1.45)	0.29(0.25)	1.23(1.07)
帕博利珠单抗 + 伊匹单抗	16	3.2(1.95,5.25)	3.2(1.97,5.19)	1.65(1.01)	3.14(2.08)
纳武利尤单抗 + 伊匹单抗	459	3.96(3.61,4.35)	3.95(3.61,4.32)	1.95(1.78)	3.86(3.57)
帕博利珠单抗 + 阿特朱单抗	4	3.48(1.29,9.41)	3.48(1.32,9.16)	1.77(0.66)	3.42(1.49)
帕博利珠单抗 + 纳武利尤单抗	8	2.19(1.09,4.41)	2.19(1.1,4.36)	1.12(0.56)	2.17(1.21)
PD-1	1 169	2.12(2.2,2.25)	2.11(1.99,2.24)	1.07(1)	2.09(1.99)
PD-L1	220	2.01(1.76,2.29)	2(1.76,2.28)	0.99(0.87)	1.99(1.78)
CTLA-4	139	1.23(1.04,1.45)	1.23(1.04,1.45)	0.29(0.25)	1.23(1.07)

3 发生 AKI 的中位时间

ICIs 发生 AKI 的中位时间为 49 d [四分位数范围(IQR)17.25 ~ 118.75],具体时间见表 6。其中阿特朱单抗、阿维鲁单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹单抗可能在使用后立即出现 AKI。

表 6 ICIs 治疗后 AKI 的中位时间

药物名称	中位时间/d
阿特朱单抗	47(1~587)
阿维鲁单抗	23.5(1~102)
度伐鲁单抗	42(2~104)
纳武利尤单抗	56(1~1720)
帕博利珠单抗	36(1~425)
西米普利单抗	29(8~156)
伊匹单抗	41.5(1~501)
帕博利珠单抗 + 伊匹单抗	43(32~54)
纳武利尤单抗 + 伊匹单抗	43(1~1213)

4 ICIs 相关肾脏不良反应导致的死亡率和住院率

分析不同 ICIs 方案后 AKI 的死亡率和住院率,评估 ICIs 出现 AKI 的预后,发现预后较差,出现 53.14% 的住院治疗 and 35.27% 的死亡。其中,阿维鲁单抗的住院率和死亡率相加为 100% ($n = 5$),西米普利单抗住院率高达 68.75% ($n = 16$),但是上述 2 种 ICIs 病例数均较少。不同 ICIs 单药治疗的病死率不存在显著差异(总体比较的 Fisher 精确检验, $P = 0.1099$),住院率存在显著性差异($P = 0.00498$)。

表 7 ICIs 相关肾脏不良反应导致的死亡率和住院率

药物名称	报告数	死亡率/%	住院率/%
阿特朱单抗	197	28.43	61.93
阿维鲁单抗	5	60.00	40.00
度伐鲁单抗	18	44.44	38.89
纳武利尤单抗	837	37.63	52.57
帕博利珠单抗	316	34.81	46.84
西米普利单抗	16	12.50	68.75
伊匹单抗	139	32.37	58.99
帕博利珠单抗 + 伊匹单抗	16	18.75	56.25
纳武利尤单抗 + 伊匹单抗	459	36.38	56.21
帕博利珠单抗 + 阿特朱单抗	4	50	0
帕博利珠单抗 + 纳武利尤单抗	8	37.50	25

讨 论

在无肾脏病史的患者中,ICIs 诱导的肾脏损伤最终会进展为类似的病理病变,主要表现为 AKI。AKI 定义为血清肌酐高于基线升高 1.5 倍或增加 $\geq 0.3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,是使用 ICIs 患者中最常见的肾性 irAE^[9]。因此,我们使用 AKI 相对于 ICIs 的发生率作为 ICIs 的肾性 irAE 的发生率。

来自真实世界的数据不同于临床试验。临床试验由于严格的纳入标准、有限的样本量以及相对较短的观察时间限制,缺乏足够的证据来得出关于药物安全性的明确结论。

本研究基于 FAERS 药物警戒数据库,比较真实

世界中使用不同 ICIs 后出现 AKI 的相关性和出现时机。

老年人(≥ 65 岁)出现 AKI 的比例大于非老年人(< 65 岁)(56.61% vs 34.62%),可能与老年人的退行性改变有关。另外,男性的比例大于女性(64.66% vs 31.87%),男女肾毒性发生频率差异的原因可能与性激素水平有关。男性激素在增加氧化应激、激活肾素-血管紧张素系统和恶化受损肾脏纤维化方面发挥有害作用,女性激素具有肾脏保护作用^[6]。

本研究中西米普利单抗、纳武利尤单抗、阿特朱单抗显示与 AKI 相关,并表现出不同的特征。

根据最高报告比值比(ROR = 3.12, 双侧 95% CI: 1.90 ~ 5.12)、比例报告比(PRR = 3.12, 双侧 95% CI: 1.92 ~ 5.06)和经验贝叶斯几何平均值(EBGM = 3.06, 单边 95% CI: 2.02),西米普利单抗在 7 种单药治疗方案中相关性最强。

西米普利单抗在单药治疗中显示出与 AKI 最明显的关联性,但是病例数较少($n = 16$)。西米普利单抗是一种高亲和力、高效的针对 PD-1 的人 IgG4 单克隆抗体,特异性于 PD-1。主要用于治疗晚期皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC)。大多数 CSCC 经常规治疗可治愈,但晚期 CSCC 进展快,接受了实体器官移植和接受免疫抑制治疗的患者出现 CSCC 的风险是一般人群的 65 ~ 250 倍。CSCC 的转移风险约为 4%。在免疫抑制人群中,特别是接受过实体器官移植患者的转移率升高了约 2 ~ 3 倍^[12]。鳞状细胞癌在移植受者中更具侵袭性,其发病率与免疫抑制水平成正比,为了减少新肿瘤的风险,可能需要逐渐减少免疫抑制治疗,25% ~ 30% 的肾移植患者和 50% 的心脏或肝脏移植患者会发生移植排斥,进而出现 AKI^[10]。

纳武利尤单抗是一种靶向 PD-1 的人源化 IgG4 抗体,于 2014 年被美国 FDA 批准使用。在早期临床试验中,不被认为对肾脏有不良反应,可能原因是肌酐的较小上升被忽视或存在其他可疑药物的干扰。最近的纳武利尤单抗临床试验报告了 3% ~ 5% 的肾脏不良反应^[11]。PD-1 的 n 端环引导纳武利尤单抗与 IgV 结构域的对接,并阻止纳武利尤单抗解离,从而增加纳武利尤单抗的停留时间,进而显示出了超强亲和力^[12]。而 PD-1 的 n-环是无序存在的,导致其在配体识别方面具有高度灵活性。纳武利尤单抗可能对分散在肾脏上 PD-1 的 n-环识别程

度更高。

大多数 PD-L1 抗体采用的都是静脉给药,没有吸收过程,生物利用度 100%,这一点差异性很小,但是体内分布具有差异性,这是决定药效的重要原因之一。不同 PD-L1 抗体,器官分布上的差别与疗效和安全性也有关联性。

阿特朱单抗发生 AKI 的情况与既往报道一致^[13]。阿特朱单抗是一种工程人源化 IgG1 单克隆抗体,利用蛋白结合表面上的特定热点残基(E58, R113)与 PD-L1 具有较高结合亲和力,阻止其与 PD-1 和 B7.1 的相互作用,同时保留 PD-L2 和 PD-1 之间的相互作用^[14-15]。近期, Bensch 等^[16]通过无创方式借助显影示踪剂来观察患者体内 PD-L1 的表达,发现随着时间进展,镓-89 标记的阿特朱单抗示踪剂在肾脏和肝脏摄入较高,这些是抗体代谢和清除的场所,同时也证明阿特朱单抗对分散在肾脏上的 PD-L1 具有更高的选择性。

与单药相比,双 ICIs 显示有更高的 AKI 风险,双 ICIs 的部分互补结合作用确实带来了更好的疗效,其针对的是基础病较少的年轻患者,虽然降低了组成剂量,但是由于同时使用 2 种 ICIs,出现 AKI 的风险增加,临床应用联合方案应平衡风险和益处。

本研究发现 ICIs 发生 AKI 的中位时间为 49 d (IQR 17.25 ~ 118.75),文献报道 ICIs 启动后的 AKI 可延迟 1 年以上^[17]。到目前为止,“多击”或“刹车释放”理论得到了大多数研究的支持。

在 PD1/PD-L1/CTLA4 抑制剂的存在下,T 细胞更有可能失去对天然肾脏抗原的耐受性,不受抑制的 T 细胞可能更强烈地激活典型的药物诱导的超敏反应途径^[18]。

当 ICIs 联合质子泵抑制剂或非甾体抗炎药时,患者肾脏肾炎事件的发生率较高。当一种已知的免疫原性化合物参与其中时,不受抑制的 T 细胞可能会更强烈地激活典型的药物诱导的超敏反应途径^[13]。以上 2 种机制均表明,过度活跃的细胞介导免疫在 ICIs 的肾脏 irAE 中发挥了重要作用。

除西米普利单抗外,其他所有 ICIs 均有可能在第 1 剂给药后立刻出现 AKI,临床应提高对即时肾脏不良反应的认识。虽然免疫介导的不良反应通常表现在 PD-1/PD-L1 阻断抗体治疗期间,但免疫介导的不良反应在停用 PD-1/PD-L1 阻断抗体后也可以表现出来。

数据库中的自愿报告并不能涵盖在现实世界中

发生的所有与ICIs相关的AKI。其次,在数据挖掘的过程中,信息的不完善、缺乏已存在的肾脏疾病和可能影响肾功能的共病信息,都可能会导致分析中的偏差。

[参 考 文 献]

- [1] 邱维, 郑可, 王汉萍, 等. 免疫检查点抑制剂相关肾脏不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 645-648.
- [2] GUPTA S, SHORT SAP, SISE ME, *et al.* Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003467.
- [3] BOTTLAENDER L, BRETON AL, DE LAFORCADE L, *et al.* Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab-nivolumab therapy of metastatic melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 57.
- [4] SHINGAREV R, GLEZERMAN IG. Kidney complications of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(4): 529-537.
- [5] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] QU JM, DING YM, JIANG KW, *et al.* Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis from 2013 to 2020[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2021, 254(4): 275-282.
- [9] MAMLOUK O, SELAMET U, MACHADO S, *et al.* Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 2.
- [10] MIGDEN MR, RISCHIN D, SCHMULTS CD, *et al.* PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(4): 341-351.
- [11] CHEN G, QIN Y, FAN QQ, *et al.* Renal adverse effects following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world pharmacoepidemiology study of post-marketing surveillance data[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(18): 6576-6585.
- [12] LIU WP, JIN HY, CHEN T, *et al.* Investigating the role of the N-terminal loop of PD-1 in binding process between PD-1 and nivolumab via molecular dynamics simulation[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 574759.
- [13] SEETHAPATHY H, ZHAO S, CHUTE DF, *et al.* The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(12): 1692-1700.
- [14] TAN SG, ZHANG H, CHAI Y, *et al.* An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14369.
- [15] PICARDO SL, DOI J, HANSEN AR. Structure and optimization of checkpoint inhibitors[J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 38.
- [16] BENSCH F, VAN DER VEEN EL, LUB-DE HOOGE MN, *et al.* 89Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1852-1858.
- [17] HU RR, CHEN MJ, XU Y, *et al.* Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 305-311.
- [18] 赵怡佳, 刘瑞哲, 朱建红, 等. 特瑞普利单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本-效果分析[J]. 今日药学, 2023, 33(03): 200-206.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-01-30