·综述·

免疫检查点抑制剂致急性肾损伤的研究进展

汪　龙[1],金　荣[2],韩一萱[1],汪　娟[3],朱玲娜[1]

(1 蚌埠市第三人民医院药学部,蚌埠 233099;2 宁夏中医医院暨中医研究院药学部,银川 750021;
3 上海市杨浦区市东医院急诊科,上海 200438)

[**摘要**] 免疫检查点抑制剂(ICPi)是一种靶向作用于表达在T细胞表面的免疫抑制分子的单克隆抗体,其作为一种新兴的免疫治疗药物,已广泛用于治疗各种实体肿瘤和血液系统肿瘤。然而,ICPi也导致了一类新的自体免疫相关不良反应的发生,一般称之为免疫治疗相关不良反应(irAEs)。急性肾损伤(AKI)为ICPi常见的irAEs之一,本文就ICPi诱发AKI的临床表现、发生率、危险因素、发生机制及相关治疗等内容进行综述。ICPi致AKI的风险明显高于化疗药物,其发生的危险因素涉及ICPi药物种类和联用质子泵抑制剂(PPIs)。ICPi所致AKI最常见的临床表现为血清肌酐升高和脓尿,典型的组织病理学特征为急性肾小管间质性肾炎(ATIN)。在使用ICPi治疗期间应密切监测肾功能,以便早期发现及干预AKI,治疗以糖皮质激素治疗为主,必要时可加用免疫抑制类药物。本研究可为我国ICPi的临床安全应用提供参考,以期改善肿瘤患者预后,使其更大程度获益。

[**关键词**] 免疫检查点抑制剂;急性肾损伤;免疫治疗相关不良反应

[**中图分类号**] R979.1; R969.3　[**文献标志码**] A　[**文章编号**] 1003-3734(2021)01-0038-05

Research progress of immune checkpoint inhibitor-induced acute kidney injury

WANG Long[1], JIN Rong[2], HAN Yi-xuan[1], WANG Juan[3], ZHU Ling-na[1]

(1 *Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu* 233099, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Ningxia Hospital of Traditional Chinese Medicine and Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan* 750021, *China*; 3 *Department of Emergency, East City Hospital of Shanghai Yangpu District, Shanghai* 200438, *China*)

[**Abstract**] Immune checkpoint inhibitors (ICPis), a kind of monoclonal antibodies that target inhibitory receptors expressed on T cells, represent an emerging class of immunotherapy used in treating solid organ and hematologic malignancies. Unfortunately, ICPis have also been associated with the emergence of a new subsets of autoimmune-like toxicities, known as immune-related adverse events (irAEs). Acute kidney injury (AKI) is one of the common irAEs. This paper reviews the clinical manifestations, incidence, risk factors, mechanisms and treatment of ICPi-induced AKI. The risk of ICPi-induced AKI is significantly higher than that induced by chemotherapeutic drugs, and the involved risk factors include the type of ICPi drug and the proton pump inhibitors (PPIs). The typical symptom of ICPi-induced AKI is increased serum levels of creatinine and pyuria. The typical histopathological features are acute tubulointerstitial nephritis (ATIN). During ICPi treatment, renal function should be closely monitored to detect and intervene AKI early. The main treatment is glucocorticoid therapy, and immunosuppressive drugs can be added when necessary. This study provides reference for the clinical safety application of ICPi in China with a view to improve the prognosis of cancer patients and make them more beneficial.

[**Key words**] immune checkpoint inhibitors (ICPi); acute kidney injury (AKI); immune-related adverse effects (irAEs)

[**作者简介**] 汪龙,男,主管药师,硕士研究生,主要从事临床药学、肿瘤药学的研究。联系电话:(0552)2054696,E-mail:373441116@qq.com。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(T-lymphocyte-associated protein-4,CTLA-4)和程序性死亡受体/配体 1(programmed death-1/ligand,PD-1/PD-L1)均属于免疫检查点(immune checkpoint,ICP)抑制性分子,相当于免疫系统的“制动器(刹车)”,能够负向调控机体的免疫反应,使肿瘤细胞逃避 T 细胞的免疫杀伤[1]。ICP 抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICPi)能够释放“免疫刹车”,增强机体的免疫应答能力,发挥强大而广泛的抗肿瘤作用[2]。目前,FDA 批准上市的 ICPi 共计 7 款:包括 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab;PD-1 抑制剂纳武利尤单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)和 cemiplimab;PD-L1 抑制剂 atezolizumab,avelumab 和 durvalumab[3]。国家药品监督管理局批准用于临床的 ICPi 均为 PD-1 抑制剂,包括 2 款进口品种:纳武利尤单抗、帕博利珠单抗;3 款国产品种:特瑞普利单抗、信迪利单抗和卡瑞利珠单抗。ICPi 在增强机体免疫细胞活性、改善肿瘤患者预后的同时,也会诱发免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse effects,irAE)[2],其中 ICPi 致急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)近年来常有报道,并逐渐得到不少学者的关注。本文就 ICPi 致 AKI 的临床表现、发生率、危险因素、发生机制及相关治疗等进行简要综述。

1 ICPi 致 AKI 的临床表现、发生率及危险因素

ICPi 所致 AKI 的常见症状为血清肌酐(serum creatinine,SCr)升高和脓尿,也可表现为蛋白尿、嗜酸性粒细胞增多症和高血压,少数表现为低钾、低钠或低钙血症[4-6]。Cortazar 等[5]研究表明,ICPi 致 AKI 发生的时间较难预测,既可能发生于 ICPi 初次使用后的数周,也可能发生于 ICPi 初次使用后的数月,中位时间为 ICPi 初次使用后的 91 d(范围:21 ~ 245 d),末次使用后的 21 d(范围:7 ~ 63 d)。Jhaveri 等[7]研究提示,ipilimumab 致患者出现肾损伤的时间约为初次用药后的 6 ~ 12 周,而 PD-1 抑制剂则约为初次用药后 3 ~ 12 个月。此种 ICPi 所致 AKI 发生时间的较大差异性值得临床医师和药师注意。

一项回顾性分析 3 695 例肿瘤患者应用 ICPi 治疗的研究提示,患者所有级别 AKI 发生率为 2.2%;3 ~ 4 级 AKI[文中关于 AKI 分级均参照美国国立癌症研究所常见不良反应事件评价标准(NCI-CTCAE)4.03 版中的分级标准[8],见表 1]发生率为 0.4%。亚组分析表明,帕博利珠单抗(n = 555)、纳武利尤单抗(n = 1 489)和 ipilimumab(n = 1 244)单药治疗致 AKI 发生率分别为 1.4%,1.9% 和 2.0%;纳武利尤单抗联用 ipilimumab(n = 407)治疗致 AKI 发生率为 4.9%(与 3 种单药治疗相比,P < 0.01)[5]。Manohar 等[9]开展了一项关于评估 PD-1 抑制剂致 AKI 发生率的 Meta 分析,该研究共纳入了 48 个临床试验的 11 482 例患者,PD-1 抑制剂致所有级别 AKI 发生率为 2.2%(95% CI:1.5% ~ 3.0%;I^2 = 68%),其中 3 ~ 4 级 AKI 占 19%,无 5 级 AKI(死亡)发生。亚组分析表明,纳武利尤单抗和帕博丽珠单抗致 AKI 发生率分别为 2.3%(95% CI:1.4% ~ 3.6%;I^2 = 63%)和 2.0%(95% CI:1.1% ~ 3.5%;I^2 = 75%)。基于上述 2 项大型回顾性研究的结果,AKI 为 ICPi 常见(10% > 发生率 ≥ 1%)的不良反应,严重(3 ~ 4 级)AKI 则为偶见(1% > 发生率 ≥ 0.1%)。另外,AKI 的发生率在 ICPi 联合应用时要明显高于 ICPi 单药,医务人员应加以重视。

表 1 NCI-CTCAE 4.03 版中关于急性肾损伤的分级

不良事件	定义	分级				
		1	2	3	4	5
急性肾损伤	肾功能急性受损引起的疾病,常分为肾前型(低血流量)、肾型(肾脏损伤)和肾后型(输尿管或膀胱梗阻)	肌酐水平 > 0.3 mg·dL^{-1}或为 1.5 ~ 2 倍基线数值	肌酐水平为 2 ~ 3 倍基线数值	肌酐水平 > 3 倍基线数值或 4.0 mg·dL^{-1};需要住院治疗	危及生命;需要透析治疗	死亡

Abdel-Rahman 等[10]开展了一项关于 ICPi 致肾脏不良反应风险因素的 Meta 分析,结果显示,ICPi 致肾脏毒性的风险明显高于化疗。其中,纳武利尤单抗联用 ipilimumab 致肾脏毒性的风险要高于纳武利尤单抗或 ipilimumab 单药,比值比(odds ratio,OR)分别为 0.47(95% CI:0.21 ~ 0.99)和 0.11(95% CI:0.03 ~ 0.29);帕博利珠单抗致肾脏毒性的风险要高于纳武利尤单抗或 ipilimumab,OR 分别为 0.16

(95% CI: 0.01 ~ 0.93) 和 0.04 (95% CI: 0.00 ~ 0.27);ipilimumab 致肾脏毒性的风险要高于纳武利尤单抗,OR 为 0.25(95% CI:0.06 ~ 0.59);纳武利尤单抗联用 ipilimumab 致肾脏毒性的风险与帕博利珠单抗单药的差异无统计学意义。由此可见,不同 ICPi 药物致肾脏不良反应风险大小为纳武利尤单抗联用 ipilimumab ≈ 帕博利珠单抗单药 > ipilimumab 单药 > 纳武利尤单抗单药,临床医师可结合患者具体情况选择合适的 ICPi 药物。

Shirali 等[11]报道了一组纳入了 6 例经纳武利尤单抗或帕博利珠单抗治疗后发生 AKI 肺癌患者的病例研究,5 例使用了质子泵抑制剂(PPIs),其中 4 例在停用 PPIs 后肾脏功能有所好转,且 2 例在临时恢复使用 PPIs 后肾脏损伤又进一步恶化。Seethapathy 等[12]最近报道了一项评估 ICPi 致 AKI 风险因素的回顾性研究,研究纳入了 2011—2016 年在麻省总医院(Massachusetts General Hospital)接受 ICPi 治疗的 1 016 例患者,其中 169 例发生 AKI。针对患者个体差异性的多变量回归分析结果显示,患者暴露于 PPIs 是 ICPi 致 AKI 发生的一个重要的风险因素(风险比为 2.85,95% CI: 1.34 ~ 6.08,P < 0.007),基线使用 PPIs 患者与未使用 PPIs 患者的 AKI 每百人年发病数分别为 17(95% CI: 13 ~ 21)和 9(95% CI: 6 ~ 14);患者使用其他可能诱发 AKI 的药物(如别嘌醇、非甾体抗炎药和 H_2 受体拮抗剂)与 ICPi 致 AKI 无统计学意义的相关性;患者的年龄、性别、种族和基线肾小球滤过率与 ICPi 致 AKI 也无统计学意义的相关性。因此,临床医师在使用 ICPi 时,应考虑患者的基线用药情况,并谨慎联用 PPIs。

2 ICPi 致 AKI 的组织病理学特征

Cortazar 等[5]开展了一项针对 13 例应用 ICPi 发生 AKI 患者的肾脏活检研究,12 例(92.3%)患者的组织病理学特征表现为急性肾小管间质性肾炎(acute tubulointerstitial nephritis, ATIN),其中 3 例(23.1%)以 CD_3^+ 和 CD_4^+ T 淋巴细胞弥漫性间质浸润伴肉芽肿为特征,1 例(7.7%)以血栓性微血管病变为特征。Shirali 等[13]报道了 6 例非小细胞肺癌患者经 ICPi 治疗后发生 AKI,肾脏穿刺活检结果提示均为 ATIN。此外,Izzedine 等[14]和 Murakami 等[15]研究也提示 ICPi 所致 AKI 的组织病理学特征经活检证实主要为 ATIN。

另有文献报道,ICPi 所致 AKI 中,肾小球损伤虽较为少见,但有时也可能导致肾小球微小病变[16-17]。Jung 等[18]和 Takahashi 等[19]研究提示,纳武利尤单抗致 AKI 可表现为肾小球损伤,如局灶性节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、Goodpasture 综合征和 IgA 肾病等。Mamlouk 等[20]回顾性分析了 2008—2018 年美国安德森癌症中心(Anderson Cancer Center)接受 ICPi 治疗后进行肾脏组织活检的病例,研究纳入了 16 例经 ICPi 治疗发生 AKI 患者,其中 14 例(87.5%)组织病理学特征为 ATIN,但仅有 5 例(31.3%)为独立存在 ATIN,其他病例均伴有肾小球肾炎(glomerulonephritis, GN),包括免疫缺陷性肾小球肾炎(pauci-immune glomerulonephritis)、IgA 肾病、膜性肾病(membranous nephropathy)、C3 肾小球病(C3 glomerulopathy)、FSGS 或 AA 淀粉样变性病(AA amyloidosis)。由此可见,ICPi 所致 AKI 的组织病理学特征以 ATIN 最为常见,但也可能伴有肾小球损伤,临床医师应予以注意。

3 ICPi 致 AKI 的发生机制

目前,ICPi 致 AKI 的病理生理学机制尚不确切清楚。有研究提示,ICPi 所致 AKI 的病理学特征类似于药物过敏反应,但是已发生过 AKI 的患者再次接受 ICPi 治疗时并非一定会复发 AKI,且患者开始 ICPi 治疗与发生 AKI 的时间间隔也较长[21-22]。ICPi 致 AKI 发生可能与其药物自身药理作用——释放“免疫刹车”(immune brake release)相关。不少研究表明,当 ICPi 抑制 CTLA-4/PD-1/PD-L1 时,释放了机体的“免疫刹车”,在强力激活 T 细胞对肿瘤细胞免疫能力的同时,也导致了肾脏对内源性抗原的耐受性下降,进而引发了 AKI[5,14,23]。在正常生理状态下,PD-1 与 PD-L1 结合后,能够抑制主要组织相容性复合体-T 细胞抗原受体(major histocompatibility complex-T cellreceptor, MHC-TCR)信号通路的激活和传导,进而促进下游叉头样转录因子 3(forkhead helix transcription factor3, Foxp3)的表达,而 Foxp3 是维持机体正常免疫耐受的关键因子[24-25]。有学者研究表明,Foxp3 + T 细胞约占肾脏单核细胞总数的 2%,可在顺铂诱导 AKI 的疾病模型中减轻肾损伤,并可促进肾细胞的修复和再生。一旦 PD-1 或 PD-L1 受到抑制,则会导致 Foxp3 的缺失,可能诱发免疫相关性疾病[26-27]。Jaworska 等[28]通过小鼠肾脏缺血再灌注模型试验的研究表明,无论是缺乏 PD-1,还是 PD-L1,都会影响调节性 T 细胞对于肾脏的保护作

用,进而显著加重肾脏的损伤程度。此外,ICPi 致 AKI 的发生还可能与联用药物对肾脏的“多重攻击(multi-hit)”有关,ICPi 不仅影响了肾脏对内源性抗原的正常免疫耐受,还可能会降低机体对其他合并用药的免疫耐受[29]。Koda 等[30]报道了 1 例既往长期(>4 年)使用兰索拉唑且无肾脏功能损伤的非小细胞肺癌患者,在接受纳武利尤单抗治疗后发生 ATIN。患者在停用纳武利尤单抗和兰索拉唑以及应用类固醇类药物治疗后 ATIN 迅速得到缓解,且兰索拉唑的药物性淋巴细胞刺激试验(drug-induced lymphocyte stimulation test,DLST)呈阳性,研究者分析提示 ICPi 可能改变了患者对长期安全使用的药物的免疫耐受性,进而导致了兰索拉唑和纳武利尤单抗对患者肾脏的“多重攻击”。

4 ICPi 致 AKI 的诊断及治疗

依据 ICPi 所致 AKI 的临床表现,尿常规、24 h 尿蛋白定量测定及 SCr 检查是重要初筛指标。因可能发生的 AKI 的时间差异性,一般推荐患者在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后 3 ~ 6 个月内开始监测肾功能,而 CELA-4 抑制剂则在 3 个月内就应开始监测[7]。癌症晚期患者在抗肿瘤治疗期间发生 AKI 的原因往往比较复杂,一旦发现患者表现出可能为 AKI 的相关症状,应限制或停止可能导致肾脏毒性药物(NSAIDs,PPIs 等)的使用,评估潜在可能存在的导致患者发生 AKI 的原因(如尿路感染、梗阻或代谢性疾病等)[31-32]。参照美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的《肿瘤临床实践指南:免疫疗法相关毒性的管理(2019. V2 版)》,如患者 24 h 尿蛋白定量测定 >3.0 g,应测定点时间尿蛋白与肌酐的比值,以便及早发现严重 AKI;如患者 SCr >0.3 mg·dL^{-1}或为 1.5 倍基线数值以上,应至少每 3 ~ 7 d 定期监测 SCr,防止严重肾衰的发生[33]。肾脏活检为诊断 AKI 的金标准,对于存在轻度肾损伤的患者,也应视情况考虑给予其肾脏活检,以便为患者提供更加明确的医疗决策[32]。

对于 1 级 AKI,可继续给予患者 ICPi 治疗,但需定期(3 ~ 7 d)监测患者的 SCr 和尿蛋白。对于 2 级 AKI,也可不予停止 ICPi 的应用,除定期监测 SCr 和尿蛋白外,必要时应寻求肾脏科医师会诊,排除其他病因,应给予患者泼尼松(0.5 ~ 1 mg·kg^{-1}·d^{-1})治疗;如果 2 级 AKI 持续 >1 周,应增加患者泼尼松的使用剂量(1 ~ 2 mg·kg^{-1}·d^{-1})。对于 3 ~ 4 级(严重)AKI,患者应立即永久停止使用 ICPi,及时住院监测和治疗,咨询肾脏科医师,积极考虑肾脏活检,并给予患者泼尼松或甲泼尼龙(1 ~ 2 mg·kg^{-1}·d^{-1})治疗;如果 3 ~ 4 级 AKI 持续 >1 周,应及时加用免疫抑制类药物(如硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素或英夫利昔单抗)治疗[3,23,33]。对于 ICPi 所致的 AKI,皮质类固醇类药物应持续使用至 AKI ≤1 级,且后需要 4 ~ 6 周逐渐减量的过程。另外,即便发生 AKI 患者的病情得以缓解,后期继续 ICPi 治疗期间也应继续定期监测肾功能[12,33]。

5 小结

随着以 ICPi 为代表的免疫治疗在抗肿瘤治疗中的兴起与发展,irAEs 也逐渐被相关临床医师和药师关注。ICPi 所致的 AKI 作为一种常见的 irAE 值得重视,尤其对于合并相关危险因素(联合使用 ICPi 或联用 PPIs)的患者。如果患者出现血清肌酐升高或脓尿,应及时进行鉴别诊断,必要时给予肾脏活检。ICPi 致 AKI 的组织病理学特征以 ATIN 为主,但也可能伴有肾小球损伤。发生 AKI 的患者需要视 AKI 的严重程度及时给予相应治疗,治疗药物以糖皮质激素为主,必要时可加用免疫抑制类药物。

[参 考 文 献]

[1] 温铭杰, 杨硕, 王惊华, 等. 癌症治疗的新支柱-免疫检查点疗法: 2018 年诺贝尔生理学或医学奖[J]. 生理科学进展, 2019, 50(4): 315 - 321.

[2] 汪龙, 王莉, 周宁宁, 等. 免疫检查点抑制剂致结肠炎的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(3): 135 - 140.

[3] MARIN-ACEVEDO JA, CHIRILA RM, DRONCA RS. Immune checkpoint inhibitor toxicities[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(7): 1321 - 1329.

[4] 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.

[5] 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.

[6] WIN MA, THEIN KZ, QDAISAT A, *et al*. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(7): 1039. e5 - 1039. e7.

[7] JHAVERI KD, WANCHOO R, SAKHIYA V, *et al*. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review[J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 2(1): 108 - 123.

[8] NIH. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0[EB/OL]. (2010 - 06 - 14)[2019 - 10 - 18]. https://ctep. cancer. gov/protocolDevelopment/electronic _ applications/ctc. htm#ctc_40.

[9] 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.

[10] ABDEL-RAHMAN O, FOUAD M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(5): 665 - 674.
[11] 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.
[12] 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.
[13] 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.
[14] IZZEDINE H, GUEUTIN V, GHARBI C, *et al*. Kidney injuries related to ipilimumab[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(4): 769 - 773.
[15] MURAKAMI N, BORGES TJ, YAMASHITA M, *et al*. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma[J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(3): 411 - 417.
[16] 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.
[17] KIDD JM, GIZAW AB. Ipilimumab-associated minimal-change disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 720.
[18] JUNG K, ZENG X, BILUSIC M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1):188.
[19] TAKAHASHI N, TSUJI K, TAMIYA H, *et al*. Goodpasture's disease in a patient with advanced lung cancer treated with nivolumab: an autopsy case report[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 22 - 24.
[20] 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.
[21] SURY K, PERAZELLA MA. The nephrotoxicity of new immunotherapies[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(6): 513 - 521.
[22] IZZEDINE H, MATEUS C, BOUTROS C, *et al*. Renal effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 32(6): 936 - 942.
[23] IZZEDINE H, MATHIAN A, CHAMPIAT S, *et al*. Renal toxicities associated with pembrolizumab[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(1): 81 - 88.
[24] LEE H, NHO D, CHUNG HS, *et al*. CD4 + CD25 + regulatory T cells attenuate cisplatin-induced nephrotoxicity in mice[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(11): 1100 - 1109.
[25] KINSEY GR, SHARMA R, HUANG L, *et al*. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8): 1744 - 1753.
[26] BENSON MJ, PINO-LAGOS K, ROSEMBLATT M, *et al*. All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1765 - 1774.
[27] 郭赟, 黄统生, 杨陈, 等. T 细胞在急性肾损伤中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 618 - 622.
[28] JAWORSKA K, RATAJCZAK J, HUANG L, *et al*. Both PD-1 ligands protect the kidney from ischemia reperfusion injury[J]. *J Immunol*, 2015, 194(1): 325 - 333.
[29] 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.
[30] 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.
[31] GORDON L, DOKOUHAKI P, HAGEL K, *et al*. Acute kidney injury from immune checkpoint inhibitor use[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(10): e231211.
[32] 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.
[33] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Version 2. 2019) [EB/OL]. (2019 - 04 - 08)[2019 - 11 - 19]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.

编辑:刘卓越/接受日期:2019 - 12 - 20