

# 免疫检查点抑制剂的肾损害

梁金, 李荣山, 周晓霜

山西医科大学附属人民医院肾内科, 山西 太原 030000

**摘要:** 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 目前已成为抗癌治疗的支柱之一。随着 ICIs 的应用逐渐广泛, 其诱导的肾损害病例数逐渐增加, 尽管如此, 其发病率可能被低估。目前 ICIs 相关肾损害的治疗主要遵循美国医学会指南, 根据分期不同, 予以停药或单用肾上腺糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗, 但对于肾穿刺活检的条件尚无统一意见。本文将对 ICIs 肾损害目前的临床特征、发病机制、诊断、治疗及相关生物标志物进行综述。

**关键词:** 免疫检查点抑制剂; 急性肾损伤; 急性肾小管间质性肾炎; 免疫相关不良反应

**中图分类号:** R979.1+9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1420-04

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是针对 T 细胞负调控成分的单克隆抗体, 这些单克隆抗体通过阻断免疫系统的内在下调因子, 即所谓的“免疫检查点”来发挥作用, 通过对 T 细胞功能的去抑制从而增强抗肿瘤免疫反应<sup>[1]</sup>。目前应用于临床的 ICIs 共有三大类: 抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体、抗程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 以及针对程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 的抗体<sup>[2]</sup>。主要用于治疗晚期黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌及肾细胞癌等<sup>[1,3]</sup>。ICIs 的非靶向炎症反应通常被称为免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。这些不良反应几乎可以影响每个器官及系统, 最常见的 irAEs 是皮炎、皮疹、白癜风、结肠炎、肺炎、垂体炎<sup>[4-5]</sup>。随着 ICIs 越来越广泛的应用, 其相关急性肾损伤 (acute renal injury, AKI) 病例报道越来越多。有研究表明在 ICIs 相关 AKI 中, 肾功能的受损与死亡率增加有关<sup>[6]</sup>。本篇综述详细介绍 ICIs 肾损害目前的临床特征、发病机制、诊断、治疗及相关生物标志物。

## 1 ICIs 相关肾损害临床特征

**1.1 流行病学** 关于 ICIs 肾毒性的发生率和特征的数据有限<sup>[7]</sup>, 主要来源于小病例系列和肿瘤学研究。有研究在 2016 年分析所有已发表的包括 3 695 例患者的 II 期和 III 期临床试验的数据, 估计 ICIs 相关 AKI 的总发生率为 2.2%。在马萨诸塞州总医院癌症中心的一项回顾性观察队列研究中, ICIs 相关 AKI 的总发生率为 3%<sup>[8]</sup>。ICIs 联合治疗时 ICIs 相关 AKI 可高达 4.9%。一项队列研究表明, PD-L1 相关 AKI 可能较 PD-1 或 CTLA-4 抑制剂治疗的患者发生率低<sup>[9]</sup>。ICIs 相关肾损害的一个显著特征是 ICIs 使用后发生 ICIs 相关 AKI 存在较大的时间差异。多数研究表明 ICIs 相关 AKI 的中位发生时间

为 14 周左右。平均而言, 在检查点抑制剂启动后 (106±85) 天发生第一次持续性 AKI<sup>[8]</sup>。1 例 75 岁男性患者在第一次 ICIs 治疗开始到 AKI 发病的时间是 377 d<sup>[10]</sup>。一项包含 1 444 例患者的关于使用 ICIs 后肾不良反应的回顾性研究表明, ICIs 相关肾脏不良反应在 65 岁以上人群中更多见; 在 6 种 ICIs 单药治疗中, 阿替唑利单抗 (Atezolizumab) 更易发生 ICIs 相关 AKI<sup>[2]</sup>。

目前关于 ICIs 相关 AKI 发生发展危险因素的相关研究也取得了新的进展。大量研究发现, ICIs 的联合治疗及质子泵抑制剂 (PPIs) 的使用是 ICIs 相关 AKI 发展的独立危险因素, 还有充分的证据表明, 肠道菌群的微生物组成也与 ICIs 相关 AKI 的发生显著相关<sup>[4,6,11]</sup>。另外, Sorah 等<sup>[12]</sup>还发现有自身免疫性疾病病史以及合并肾外 irAEs 是 ICIs 相关 AKI 发生的显著预测因子。对于较低基线估计的肾小球滤过率 (eGFR) 与 AKI 的发生率是否相关仍有争议, 但更多的研究认为在这类人群中 ICIs 相关 AKI 发生的风险是增加的<sup>[4,6,13]</sup>。此外, 有研究发现特定的人类白细胞抗原单倍型以及免疫检查点基因多态性与 irAEs 显著相关<sup>[14-15]</sup>, 而 ICIs 相关 AKI 作为 irAEs 的重要表现形式之一, 可能仍然需要更大的全基因组关联研究来建立其与遗传因素之间的关系。

**1.2 临床特点** ICIs 相关肾脏不良反应主要表现为脓尿和轻度蛋白尿, 大量蛋白尿较少见, 还可伴有血压升高、水肿、血肌酐或血尿酸升高<sup>[8,16]</sup>, 若累及远端肾小管, 可表现为低钾血症和代谢性酸中毒<sup>[17]</sup>。有研究提示, ICIs 相关的远端肾小管酸中毒可先于血肌酐升高, 且易合并急性间质性肾炎 (acute interstitial nephritis, AIN)<sup>[18]</sup>。大部分 ICIs 相关 AKI 无嗜酸性粒细胞增多皮疹和发热等表现, 且大多合并至少一个肾外免疫相关不良事件<sup>[19]</sup>。

**1.3 肾脏病理特点** 在药物的早期试验中已经发现了 ICIs

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.10.031

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2015BAI12B05)

通信作者: 李荣山, E-mail: rongshanli13@163.com

对肾脏的影响,其中 AIN 大多已被报道<sup>[2,6]</sup>。目前为止,在 ICI 相关 AKI 中,发现越来越多的肾脏病理类型,除常见的或不伴肉芽肿性 AIN 改变外,其他病变包括微小改变、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、狼疮样肾小球肾炎、血栓性微血管病变、ANCA 阴性或阳性的寡免疫性肾小球肾炎、抗 GBM 抗体性肾小球肾炎、C3 肾小球肾炎、免疫球蛋白 A 肾病、淀粉样蛋白 A (AA) 淀粉样变等均被描述<sup>[20-22]</sup>。最近 Charmetant 等<sup>[17]</sup>报道了 1 例低钾血症和代谢性酸中毒先于血清肌酐的增加并经活检证实的病例。

## 2 ICI 肾损害发病机制

目前对 ICI 肾损害机制尚不明确,基于肾损害的小鼠模型和常见肾外 irAEs 提出的潜在机制主要包括:ICI 有利于对肾脏致病的自身抗体的发展,由药物或其代谢物直接激活循环 T 细胞,以及促炎细胞因子的释放<sup>[23-24]</sup>;另一种机制是由于免疫系统的“重新编程”,导致对肾脏内源性抗原的耐受性丧失,或 ICI 降低了肾脏对伴随药物(如 PPIs 类药物)的免疫耐受性,进而触发 AKI<sup>[8,25]</sup>;还有一种机制是“半抗原化理论”,即低分子量的化合物(如 PPIs 类药物)不可逆转地与特定的肾小管间质蛋白结合,从而产生一种半抗原,半抗原沉积于肾脏薄壁组织中,引起 AIN 反应及滤过的损害,最终导致不可逆的肾小管的损伤<sup>[26]</sup>。

## 3 ICI 相关肾损害诊断

**3.1 肾穿刺活检术** 目前 ICI 相关 AKI 诊断的金标准是肾脏穿刺病理诊断结果,美国临床肿瘤学学会指南建议如果没有确定的 AKI 的继发因素,建议放弃肾活检,直接进行免疫抑制治疗<sup>[27]</sup>。虽然一些研究表明,高剂量类固醇治疗 irAEs 不会对癌症治疗效果产生不利影响<sup>[28]</sup>,但在 ICI 相关垂体炎患者的研究中,使用高剂量类固醇会导致更高的死亡率<sup>[8]</sup>,且高剂量糖皮质激素有增加感染、胃炎、高血压、高血糖风险等副作用<sup>[15]</sup>。此外,肾脏损害与肾穿刺活检病理表现可能并不一致(目前报告的肾穿刺结果也证实了这点)<sup>[4]</sup>,因此,尽可能确定 AKI 的原因是至关重要的。更多的临床实验结果提示在无绝对禁忌证的前提下,尤其是在肌酐升高较明显、大量蛋白尿、血尿及不合并肾外 irAEs 时,建议行肾穿刺活检术<sup>[6,8,29]</sup>。同时,在停用 ICI 后以及予以糖皮质激素治疗后病情无明显缓解的患者,建议尽早行肾穿刺活检术明确病理类型<sup>[30]</sup>。

**3.2 分级** 2018 年美国医学会依据改善全球肾病预后组织(KDIGO)将 ICI 相关肾损害分为 4 级:1 级(G1)毒性为肌酐水平升高 $>0.3$  mg/dl 或血肌酐超过基线 1.5~2.0 倍;2 级(G2)毒性为血肌酐超过基线 2.0~3.0 倍;3 级(G3)毒性为血肌酐超过基线 3.0 倍或肌酐 $>4$  mg/dl,或需要住院治疗;4 级(G4)毒性表现为伴有严重的危及生命的合并症或需要透析治疗<sup>[27]</sup>。

## 4 ICI 相关肾损害治疗

**4.1 一般治疗** 对于 1 级毒性,在确定病因之前,可以考虑继

续 ICI 治疗。若改善到基线,应恢复常规的血肌酐监测。在 2 级毒性的管理中,首先暂停 ICI,同时咨询肾脏病专科医生评估其他原因,如果其他病因排除,使用 $0.5\sim 1$  mg/(kg·d)强的松。如果病情恶化或没有改善,予以 $1\sim 2$  mg/(kg·d)强的松,并永久停用 ICI。如果改善到 G1 或病情缓解更明显,建议逐渐减量糖皮质激素并且使用时间超过 4~6 周。如果停用激素后血肌酐水平无升高,需要讨论恢复 ICI 治疗的风险和必要性。在随后的随访中,如果改善到 G1,应在恢复 ICI 治疗前至少 3 周内常规肌酐监测。如果持续 G2 水平大于 1 周以上或恶化,未发现其他加重肾功能不全的情况下,应视为 3 级。在 3 级或 4 级毒性中,建议 $1\sim 2$  mg/(kg·d)强的松,并且永久停用 ICI<sup>[27]</sup>。如果病情改善到 1 级,应该逐渐减量糖皮质激素并且使用时间至少 4 周。如果持续 G3 水平 3~5 d 或 G4 水平 2~3 d 或病情恶化,应加用免疫抑制剂如霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素或英夫利昔单抗治疗<sup>[27,31-32]</sup>。

**4.2 随诊** AKI 的完全恢复定义为血肌酐值回落,且数值高于基线值在 0.35 mg/dl 以内;部分恢复定义为血肌酐值回落,数值高于基线值在 0.35 mg/dl 以上,但小于基线值的两倍,或无论血肌酐值如何不再需要肾脏替代治疗<sup>[6]</sup>。在多个临床研究中,较为统一的结果是大多数患者在停药或应用糖皮质激素后肾功能得到恢复,部分患者需要免疫抑制剂治疗或长期的肾脏替代治疗<sup>[6,8,30]</sup>。一项多中心研究发现,伴有肾外 irAEs 的患者肾脏恢复的可能性较低,而伴随肾小管间质性肾炎以及接受糖皮质激素治疗的患者恢复的可能性较高<sup>[6]</sup>。癌症患者因为摄入减少、营养不良及肌肉萎缩等原因,在肾小球滤过率下降时,血清肌酐可能并不会超出正常范围,建议在 ICI 治疗期间对肾功能进行仔细评估,并且在开始使用 ICI 之前,将没有强适应证的 PPIs 患者调整为 H<sub>2</sub> 阻滞剂<sup>[8]</sup>。同时定期监测尿常规、血清电解质,并监测蛋白尿定量或尿微量白蛋白<sup>[33]</sup>。

**4.3 再次用药** 由于肿瘤患者可用药有限,在确诊 ICI 相关 AKI 的患者中,约 22% 患者仍需要尝试再次使用 ICI,目前关于停药后再次使用药物的时机尚不清楚。再次使用 ICI 出现相关 AKI 定义为重新使用 ICI 后血肌酐较再次用药前加倍或需要肾脏替代治疗。Cortazar 等<sup>[6]</sup>的多中心队列研究证实,再次用药后 ICI 相关 AKI 的潜伏期较初次使用时间短,且占再次使用 ICI 患者的 23%,而 Meraz-Muñoz 等<sup>[30]</sup>证明复发的比例为 12.5%,可能与患者再次使用此类药物前评估标准的不同有关。对于选择有限的患者再次使用 ICI 时,应尽量避免 ICI 的联合使用,尽量避免 PPIs 的使用。在初次用药后合并重度肾功能不全及肾功能恢复时间大于 6 周的患者,再次用药时将面临更高的永久性肾衰的风险,因此,对于这部分患者而言,要增加血肌酐、电解质及尿常规的监测频次。

## 5 生物标志物

目前研究发现的与 ICI 介导的 AKI 发生相关的生物标志物包括 IL-17、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 1、CD163、LDH、CRP、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比率<sup>[1,4,14]</sup>,除

除此之外,<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖的摄取也被认为是可以作为肾穿刺禁忌证的替代方式<sup>[1]</sup>。在 ICI 治疗的黑色素瘤患者中,高水平的 IL-17 与更严重的 irAEs 相关,且与 AKI 的不良预后相关<sup>[14]</sup>。IL-6 作为一种公认的肾损伤生物标志物,已被作为危重患者 AKI 进展的评估工具,其在 ICI 相关的炎症性关节炎中通常是升高的<sup>[34-35]</sup>。CD163 是一种由 M2 巨噬细胞表达的受体,主要存在于肿瘤微环境中,巨噬细胞具有免疫抑制特性,因此往往与预后不良有关<sup>[36]</sup>。此外,有研究发现尿 CD163 在鉴别疾病病因方面表现出比传统的 AKI 尿生物标志物更好的诊断性能<sup>[4]</sup>。CRP 水平通常在 irAEs 临床症状出现之前升高<sup>[1]</sup>。未来的研究还应探讨其他危险因素,包括自身免疫性疾病的遗传决定因素及肠道菌群如何预测 ICI 相关 AKI。还需要更多前瞻性研究及标准化收集血清和尿液标本的方法,可能有助于发现更多 ICI 相关 AKI 生物标志物。

## 6 结 语

综上所述,随着 ICI 越来越广泛的应用,ICI 相关肾损害越来越多见,鉴于肿瘤患者肾损害因素复杂,且表现无特异性,易被归于其他原因,其发病率可能被低估,所以需要更为严谨的评估及诊断标准。肾穿刺的时机还未形成统一的标准,而经验性糖皮质激素治疗时容易延误某些病理类型肾损害的治疗,且增加感染、出血及其他糖皮质激素不良反应的风险,因此在肌酐升高较明显、尿蛋白量大于 1 g、合并血尿或不合并肾外 irAEs 时,更建议尽早行肾穿刺活检术明确诊断。当前数据多来源于小病例系列和肿瘤学研究,目前仍需更多临床研究寻找与 ICI 相关 AKI 诊断相关的生物标志物,从而有利于对 ICI 相关 AKI 的诊断、治疗以及对发病机制的进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Herrmann SM, Perazella MA. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse renal events [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(8): 1139-1148.
- [2] 王松, 李兴川, 刘兆辰. 放疗联合 PD1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤治疗 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(2): 261-264.
- [3] Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 7-18.
- [4] 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.
- [5] Wang LY, Wang JN, Diao ZL, et al. Acute kidney injury in oncology patients [J]. *J Cancer*, 2020, 11(16): 4700-4708.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Uchida N, Tsuji S, Fujita K, et al. Nivolumab-induced severe acute kidney injury with a long latent phase in a patient with non-small-cell lung cancer: a case report [J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(11): 2185-2188.
- [11] Morgado M, Plácido A, Morgado S, et al. Management of the adverse effects of immune checkpoint inhibitors [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(4): 575.
- [12] Sorah JD, Rose TL, Radhakrishna R, et al. Incidence and prediction of immune checkpoint inhibitor-related nephrotoxicity [J]. *J Immunother*, 2021, 44(3): 127-131.
- [13] Vaughan E, Connolly E, Hui M, et al. Minimal change disease in a patient receiving checkpoint inhibition: another possible manifestation of kidney autoimmunity? [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2020, 3(5): e1250.
- [14] Hu W, Wang G, Wang Y, et al. Uncoupling therapeutic efficacy from immune-related adverse events in immune checkpoint blockade [J]. *iScience*, 2020, 23(10): 101580.
- [15] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [16] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61.
- [17] Charmentan 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.
- [18] Herrmann SM, Alexander MP, Romero MF, et al. Renal tubular acidosis and immune checkpoint inhibitor therapy: an immune-related adverse event of PD-1 inhibitor—a report of 3 cases [J]. *Kidney Med*, 2020, 2(5): 657-662.
- [19] Jaimes EA. Renal toxicity of systemic therapy for renal cell carcinoma [J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(1): 49-58.
- [20] Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(9): 571-588.
- [21] Uner M, Alhassan B, Obhrai J, et al. ANCA-associated pauci-immune necrotizing glomerulonephritis during the treatment with pembrolizumab [J]. *Virchows Arch*, 2021, 478(4): 801-804.
- [22] 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.
- [23] Shingarev R, Glezerman IG. Kidney complications of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(4): 529-537.

- Am J Cardiol, 2020, 125(2):198-204.
- [31] Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? [J]. Prev Med, 2004, 39(1): 212-220.
- [32] Harris WS, Tintle NL, Etherton MR, et al. Erythrocyte long-chain Omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: the Framingham Heart Study [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(3): 718-727.e6.
- [33] Harris WS, Kennedy KF, O'Keefe JH, et al. Red blood cell fatty acid levels improve GRACE score prediction of 2-yr mortality in patients with myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1): 53-59.
- [34] Block RC, Liu L, Herrington DM, et al. Predicting risk for incident heart failure with Omega-3 fatty acids: from MESA [J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(8): 651-661.
- [35] Ninomiya T, Nagata M, Hata J, et al. Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study [J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2): 261-267.
- [36] Watanabe S, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Associations with eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio and mortality in hospitalized heart failure patients [J]. J Card Fail, 2016, 22(12): 962-969.
- [37] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.
- [38] Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk [J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(6): 860-872.
- [39] Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American heart association [J]. Circulation, 2019, 140(12): e673-e691.
- 收稿日期: 2021-03-18 修回日期: 2021-05-03 编辑: 王娜娜

(上接第 1422 页)

- [24] Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(8): 2039-2052.
- [25] Sury K, Perazella MA. The nephrotoxicity of new immunotherapies [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(6): 513-521.
- [26] Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(2): 64-71.
- [27] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. 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.
- [28] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [29] Zengin ZB, Salgia NJ, Chehrizi-Raffle A, et al. Immune related adverse events: classification and management approaches in advanced kidney cancer [J]. Cancer J, 2020, 26(5): 432-440.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review [J]. Oncologist, 2019, 24(6): 735-742.
- [33] Perazella MA. Checkmate: kidney injury associated with targeted cancer immunotherapy [J]. Kidney Int, 2016, 90(3): 474-476.
- [34] Liu KD, Altmann C, Smits G, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study [J]. Crit Care, 2009, 13(4): R104.
- [35] Jeurling S, Cappelli LC. Treatment of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32(3): 315-320.
- [36] Jeong H, Hwang I, Kang SH, et al. Tumor-associated macrophages as potential prognostic biomarkers of invasive breast cancer [J]. J Breast Cancer, 2019, 22(1): 38-51.
- 收稿日期: 2021-02-01 修回日期: 2021-03-18 编辑: 王宇