Modern Practical Medicine, April 2024, Vol.36, No.4

·综 述·

免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤的研究进展

徐宁洁,钱素英,芦小燕,孙士芳

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.037

【中图分类号】 R692 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0546-04

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)是近年来免疫疗法领域的重要突破,被广泛应用于恶性肿瘤的治疗。ICIs 通过抑制 T 细胞上的负性调节信号,激活患者自身的免疫系统,增强对肿瘤细胞的攻击力,从而提高治疗效果和患者的生存率[1-2]。目前,ICIs 包括抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic Tlymphocyteassociated protein 4,CTLA-4)抗体、抗程序性死亡蛋白 1(programmed death1,PD-1)抗体及抗程序性死亡蛋白配体 1(programmed deathligand 1,PD-L1)抗体[3]。然而,被 ICIs 激活的 T 细胞难以区分肿瘤细胞和正常组织,导致正常组织受到免疫损伤,即免疫相关不良反应(immunerelated adverse events,irAEs)。肾脏是相对罕见的受累器官,但也存在严重甚至致命的副作用。由于肾小管上皮细胞(tubular epithelia cells,TECs)可以表达 PD-L1,使用 ICIs 会激活自身反应性 T 细胞,进而引发急性肾损伤(acute kidney injury,AKI),对 ICIs 的治疗效果和患者的生存质量造成严重影响[4]。本文对国内外 ICIs 相关 AKI 的研究进行简单综述。

1 ICIs-AKI 的流行病学

ICIs 相关肾脏损伤的病理改变通常以急性间质性肾炎为主,但也有少数病理类型是肉芽肿性急性间质性肾炎、狼疮性肾病、IgA 肾病、急性血栓性微血管病及微小病变型等。有研究报道,使用 ICIs 单药治疗的肿瘤患者肾脏相关 irAEs 的发生率在 1.4%～2%,而联合使用 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂治疗后,发病率上升至 4.9%[5]。国内的一个单中心回顾性研究中发现,肾脏 irAEs 的发生率为 12.8%,接受 ICIs 初始治疗后发生肾脏 irAEs 的中位时间为 5.5 周[6]。有研究报道,在不久的将来,肾脏 irAEs 的发生率会上升到 9.9%～19% [7]。尽管 ICIs-AKI 的发病率报告各有高低,但一旦发生,病情严重者甚至因此中断 ICIs 抗肿瘤治疗,同时需要长期服用皮质类固醇,这将严重影响肿瘤患者的预后。

2 ICIs-AKI 的危险因素

有研究发现,高血压病史、基础肾功能损伤、低白蛋白血症、使用利尿剂等与 AKI 发生相关的危险因素均被证实与接受 ICIs 治疗的肿瘤患者发生 AKI 相关[8]。除此之外,肿瘤的远处转移和使用 ICIs 治疗的周期也与 ICIs-AKI 的发生密切相关[9]。另有研究发现,在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中,肥胖患者任何级别 irAEs 的发生率均高于体质量正常或体质量轻的患者。女性肥胖患者发生 3 级或 4 级 irAEs 的可能性更高。而对于接受纳武利尤单抗和伊匹木单抗双药联合治疗的患者,irAEs 的发生率与体质量指数无关[10]。

接受 ICIs 治疗后自身反应性 T 细胞的激活和许多细胞因子血清水平的增加有关,从而产生了一种炎症环境[11]。有研究表明,基线和治疗后非小细胞肺癌患者的血浆白细胞介素(interleukin,IL)-10 水平与其发生 irAEs 的风险独立相关[12]。另有研究发现,接受 CTLA-4 抑制剂治疗的小鼠结肠中积聚了大量中性粒细胞,且释放 IL-6。IL-6 阻断剂与抗生素联合治疗可减少肠道损伤,同时提高 CTLA-4 抑制剂的治疗效果[13]。另一项全基因组关联研究发现,携带 rs16906115 的次要等位基因(IL-7 的内含子)与 ICIs 相关 irAEs 的风险增加有关[14]。上述这

基金项目: 宁波市卫生健康青年技术骨干人才(2021SWSQNGG)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(徐宁洁);宁波市第二医院(钱素英、芦小燕);宁波大学附属第一医院(孙士芳)

通信作者: 孙士芳,Email:fysunshifang@nbu.edu.cn

些细胞因子可能成为有潜力的生物标志物用于预测 ICIs-AKI 的发生。

3 ICIs-AKI 的发病机制

3.1 ICIs 使 T 细胞对肾组织自身抗原的耐受性丧失 在缺血再灌注损伤的小鼠模型中，阻断 PD-L1 或 PD-L2 后，调节性 T 细胞细胞对 TECs 的保护作用减弱，从而加剧肾功能的损害[15]。有研究表明，在 ICIs-AKI 肾脏中，PD-L1 的肾内空间表达不同，肾小管 PD-L1 阳性存在于所有 PD-L1 阳性的病理类型中，肾小球 PD-L1 阳性仅在 ICIs 相关的急性间质性肾炎、糖尿病肾病、ANCA 相关性血管炎及系统性红斑狼疮性肾炎中发现，而内皮细胞 PD-L1 阳性仅在急性间质性肾炎、糖尿病肾病、ANCA 相关性血管炎中发现[16]。这一发现表明，肾脏活检样本上的 PD-L1 染色可能对诊断 ICIs-AKI 有意义。

3.2 ICIs 诱导的药物特异性 T 细胞的重新激活 临床上，大多数发生 ICIs-AKI 的患者会同时服用质子泵抑制剂（PPI）、非甾体抗炎药（NSAIDs）或生物制剂[8]。这些药物可以直接或间接地引发自身免疫反应。例如，在与肾小管抗原结合后作为半抗原发挥作用，这些半抗原可以滞留在肾实质中，导致免疫反应和肾小管的损伤。有研究发现，1 例接受纳武利尤单抗和 PPI 治疗的非小细胞肺癌患者出现了 ICIs 诱导的急性肾小管间质性肾炎（allergic acute tubulo-interstitial nephritis，ATIN）[17]。此外，ICIs-AKI 患者在停用伴随药物（如 NSAIDs）后，更易出现完全的肾脏功能的恢复[8]。这一发现表明，在使用伴随药物的情况下，T 细胞的反应性是针对伴随的药物，而不是针对内源性的自身抗原，其可能是一种“二次打击”，会导致另一种伴随药物引起 AKI[9]。

3.3 ICIs 的使用导致自身免疫性抗体的产生 ICIs 可能使机体产生针对 TECs、系膜细胞或足细胞呈递的自身抗原的自身抗体，同时释放促炎细胞因子。有研究发现，1 例接受伊匹木单抗治疗的转移性黑色素瘤患者出现了肾病综合征和狼疮样免疫复合物肾小球病变，同时出现了抗双链 DNA 抗体和抗核抗体阳性[18]。另有研究表明，在 PD-1 缺失的小鼠体内，抗心肌肌钙蛋白的自身抗体是引起扩张型心肌病的原因[19]。ICIs-AKI 的机制可能与其他药物引起 AKI 的原因不同，但目前仍不明确。

3.4 肠道菌群 近年来的研究发现，ICIs 可能导致免疫系统过度激活，增加肠道通透性，使肠道屏障失去完整性，从而引发全身性炎症和 irAEs。在发生 irAEs 患者中，厚壁菌门和变形菌门明显富集，而拟杆菌门的丰度相对较低[20]。此外，放线菌门、疣微菌门、酸杆菌门和互养菌门等菌群仅存在于发生 irAEs 患者的粪便菌群中[21]。另外，轻度 irAEs 和重度 irAEs 患者的肠道微生物群也有显著差异，轻度 irAEs 患者的互养菌门丰度明显较高，而重度 irAEs 患者则表现出酸杆菌门丰度的明显增加[22]。

在皮质类固醇和生物治疗效果不佳的患者中，使用粪菌移植可以逆转 ICIs 所致的结肠炎 [23]。Hu 等[24]研究发现了肠道菌群对皮肤 irAEs 的作用。在使用 CTLA-4 抑制剂和表皮链球菌定植联合治疗的小鼠模型中，小鼠骨髓细胞浸润和炎症因子升高。此外，这种组合使皮肤和通过皮肤引流的淋巴结中产生干扰素-γ和 IL-17 的 T 细胞数量增加，并形成记忆性 T 细胞，在表皮链球菌重新定植时被再次激活。另有研究发现，不同系统 irAEs 的肠道微生物群特征不同，如皮肤、血液、内分泌和肝脏，而尿素循环中涉及的几种微生物代谢途径，包括瓜氨酸和精氨酸生物合成，与这些 irAEs 均有关[25]。肠道菌群失调会使体内多种化学物质失衡，特别是尿毒症毒素和短链脂肪酸，从而进一步加剧 AKI[26]。然而，目前对于 ICIs-AKI 中肠道菌群特征的相关研究较为有限，因此需要更多的临床研究来探索肠道菌群在 ICIs-AKI 中潜在的免疫机制，在提高 ICIs 治疗疗效的同时，减少发生肾脏相关 irAEs 的风险。

4 ICIs-AKI 的治疗

4.1 糖皮质激素的应用 ICIs-AKI 的有效管理取决于早期诊断和及时干预，并根据患者肾损伤的严重程度采取不同的管理措施，停用 ICIs 并接受糖皮质激素治疗是首选的治疗方法[27]。对于不良事件通用术语标准（CTCAE）2 级或更高肾毒性的患者，美国临床肿瘤学会（ASCO）指南[28]建议暂时停用 ICIs，必要时同时停用 PPI、NSAIDs 及抗生素等可疑药物，特别是经肾活检证实病理类型为 ATIN 的患者。在排除其他原因引起的 AKI，如血容量不足、血流动力

学不稳定等肾前性因素，或尿路梗阻等肾后性因素后，以 0.5 ～ 1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的泼尼松或等效剂量的糖皮质激素进行激素治疗，并在 4 ～ 6 周内逐渐减量。如果肾功能没有改善，可考虑将糖皮质激素的剂量增加至 1.0 ～ 2.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}。目前关于糖皮质激素的剂量以及用药疗程尚未统一。一项单中心的初步研究表明，较短疗程的糖皮质激素治疗（泼尼松 60 mg/d，3 周内迅速减量至 10 mg）可能与更长疗程（泼尼松 60 mg/d，6 周内减量至 10 mg）的疗效相似[29]，但仍需要通过更大规模的随机对照研究来进一步验证。当使用糖皮质激素治疗效果不佳时，可考虑使用肿瘤坏死因子拮抗剂（TNF 拮抗剂）或霉酚酸酯（MMF）等免疫抑制剂进行替代治疗，但目前的临床数据有限。一项对 10 例复发性 ICIs-AKI 患者的研究发现，在使用 TNF 拮抗剂（英夫利昔单抗）治疗后，80%患者肾脏可得到完全或部分恢复[30]。另有研究表明，IL-6 拮抗剂（托珠单抗）可用于治疗和预防 irAEs，但仍需要更多的数据来支持是否可以有效预防或治疗 ICIs-AKI[31]。

4.2 ICIs 的重新启用 关于 ICIs-AKI 后是否再次使用 ICIs 仍存在较大争议。ASCO 指南不建议对 CTCAE 3 级或更高肾毒性的患者再次启动 ICIs 治疗[28]。但近期有研究称 ICIs 再次挑战后 ICIs-AKI 复发风险相对较低。有研究发现，在 180 例因出现至少 1 种 CTCAE 2 级或更高的 irAEs 而停止 ICIs 治疗的患者中，有 61.1%的患者在 ICIs 再次挑战后没有出现 2 级及以上的 irAEs[32]。另一项研究发现，在发生 ICIs-AKI 后再次接受 ICIs 治疗的 121 例患者中，只有 16.5%的患者出现 ICIs-AKI 复发[8]。因此根据改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）的 AKI 诊断标准，对经活检证实病理类型为 ATIN 的 AKI 1 期或 2 期的患者可以再次接受 ICIs 的治疗，但应该在肾功能恢复后进行，并密切监测肾功能的变化。肾功能已部分或完全恢复的 3 期 ICIs-AKI 患者也可以考虑再次接受 ICIs 治疗。肾功能未恢复的 2 期或 3 期患者，应在肾病学家、肿瘤学家和患者密切协商并仔细评估 ICIs 的风险收益比后决定是否重新挑战。ICIs-AKI 的诊治流程如图 1 所示。

5 结语

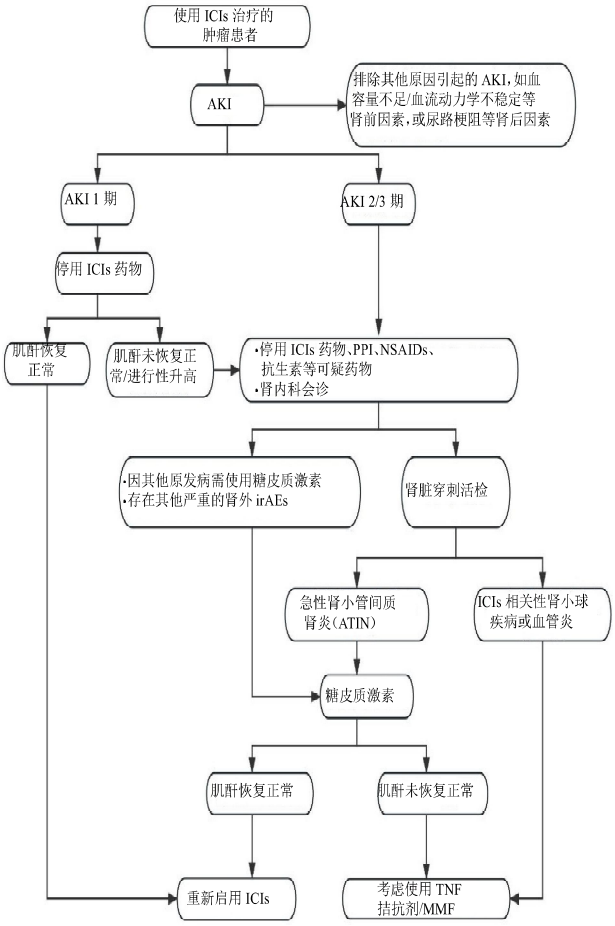
ICIs 在临床中应用广泛，研究肾脏相关 irAEs 的机制将为此类并发症的出现提供更精准的治疗措施。但由于缺乏可靠的非侵入性筛查方法，使得大多数可疑阳性患者不愿接受肾穿刺活检，延误了黄金治疗时机。目前，停止 ICIs 并使用糖皮质激素是最佳的治疗方法，对于 ICIs 的重新启用，应在肾病学家、肿瘤学家和患者密切协商并仔细评估后决定。因此，现阶段 ICIs-AKI 诊治面临严峻挑战，迫切需要阐明 ICIs-AKI 的发病机制，确定有效的筛查标志物，并找到有效的治疗靶点，为早期诊断、治疗和预防提供新的策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J].Nat Rev Dis Primers,2020,6(1):38.

[2] 范倩倩,张波,赵彬,等.免疫检查点抑制剂的肾脏毒性研究进展[J].中国药物警戒,2019,16(10):632-638,640.



注：ICIs 为免疫检查点抑制剂，AKI 为急性肾损伤；PPI 为质子泵抑制剂；NSAIDs 为非甾体抗炎药，irAEs 为免疫相关不良反应，ATIN 为急性肾小管间质性肾炎，TNF 拮抗剂为肿瘤坏死因子拮抗剂，MMF 为吗替麦考酚酯

图 1 ICIs-AKI 的诊治流程

[3] 杨善茹,郁日升,王庚,等.免疫检查点抑制剂治疗带来的问题:免疫相关不良反应 irAEs[J].中国免疫学杂志,2022,38(16):2026-2030,2036.
[4] SULLIVAN R J, WEBER J S. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies[J].Nat Rev Drug Discov,2022,21(7):495-508.
[5] PERAZELLA M A, SHIRALI A C. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do[J]? Kidney Int,2020,97(1):62-74.
[6] WANCHOO R, KARAM S, UPPAL N N, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review[J].Am J Nephrol, 2017,45(2):160-169.
[7] XU L Y, ZHAO H Y, YU X J, et al. Clinicopathological features of kidney injury related to immune checkpoint inhibitors: A systematic review[J].J Clin Med,2023,12(4):1349.
[8] GUPTA S, SHORT S A P, SISE M E, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J].J Immunother Cancer,2021,9(10):e003467.
[9] GERARD A O, BARBOSA S, PARASSOL N, et al. Risk factors associated with immune checkpoint inhibitor-induced acute kidney injury compared with other immune-related adverse events: a case-control study[J].Clin Kidney J,2022,15(10):1881-1887.
[10] MCQUADE J L, HAMMERS H, FURBERG H, et al. Association of body mass index with the safety profile of nivolumab with or without ipilimumab[J].JAMA Oncol,2023,9(1):102-111.
[11] DIMITRIOU F, MATTER A V, MANGANA J, et al. Cytokine release syndrome during sequential treatment with immune checkpoint inhibitors and kinase inhibitors for metastatic melanoma[J].J Immunother,2019,42(1):29-32.
[12] WANG H, ZHOU F, ZHAO C, et al. Interleukin-10 is a promising marker for immune-related adverse events in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy[J].Front Immunol,2022, 13:840313.
[13] ZHOU Y, MEDIK Y B, PATEL B, et al. Intestinal toxicity to CTLA-4 blockade driven by IL-6 and myeloid infiltration[J].J Exp Med, 2023,220(2):e20221333.
[14] TAYLOR C A, WATSON R A, TONG O, et al. IL7 genetic variation and toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma[J].Nat Med,2022,28(12):2592-2600.
[15] 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.
[16] HAKROUSH S, KOPP S B, TAMPE D, et al. Variable expression of programmed cell death protein 1-ligand 1 in kidneys independent of immune checkpoint inhibition[J].Front Immunol,2020,11: 624547.
[17] 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.
[18] FADEL F, EL KAROUI K, KNEBELMANN B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis[J].N Engl J Med,2009,361(2): 211-212.
[19] OKAZAKI T, TANAKA Y, NISHIO R, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice[J].Nat Med,2003,9(12):1477-1483.
[20] LIU W H, MA F, SUN B, et al. Intestinal microbiome associated with immune-related adverse events for patients treated with anti-PD-1 inhibitors, a real-world study[J].Front Immunol,2021,12: 756872.
[21] TAN B, LIU Y X, TANG H, et al. Gut microbiota shed new light on the management of immune-related adverse events[J].Thoracic Cancer,2022,13(19):2681-2691.
[22] MA J X, WEI Q, CHENG X, et al. Potential role of gut microbes in the efficacy and toxicity of immune checkpoints inhibitors[J].Front Pharmacol,2023,14:1170591.
[23] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J].Ann Oncol,2017,28(6):1368-1379.
[24] HU Z I, LINK V M, LIMA-JUNIOR D S, et al. Immune checkpoint inhibitors unleash pathogenic immune responses against the microbiota[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2022,119(26):e2200348119.
[25] ZHANG Y, CHENG S, ZOU H, et al. Correlation of the gut microbiome and immune-related adverse events in gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J].Front Cell Infect Microbiol,2023,13:1099063.
[26] CHOU Y T, KAN W C, SHIAO C C. Acute kidney injury and gut dysbiosis: A narrative review focus on pathophysiology and treatment[J].Int J Mol Sci,2022,23(7):3658.
[27] 李恺昕,叶志斌.免疫检查点抑制剂相关肾损害研究进展[J].老年医学与保健,2022,28(4):934-938.
[28]SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J].J Clin Oncol,2021,39(36):4073-4126.
[29] LEE M D, SEETHAPATHY H, STROHBEHN I A, et al. Rapid corticosteroid taper versus standard of care for immune checkpoint inhibitor induced nephritis: A single-center retrospective cohort study[J].J Immunother Cancer,2021,9(4):e002292.
[30] LIN J S, MAMLOUK O, SELAMET U, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis[J]. Oncoimmunology, 2021,10(1): 1877415.
[31] DIMITRIOU F, HOGAN S, MENZIES A M, et al. Interleukin-6 blockade for prophylaxis and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy[J].Eur J Cancer,2021,157: 214-224.
[32] ALLOUCHERY M, LOMBARD T, MARTIN M, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade≥2 immune-related adverse events in patients with cancer[J]. J Immunother Cancer,2020,8(2):e001622.

收稿日期:2023-12-15
(本文编辑:孙海儿)