

# 生物制剂相关肾损伤的研究进展

陈霖(综述),余柯,迟雁青\*(审校)

(河北医科大学第三医院肾内科,河北石家庄 050051)

**[摘要]** 生物制剂的种类不断增多,在临床中广泛应用,给患者带来了新的治疗选择,但同时生物制剂相关的不良反应事件报道也日益增多,包括肾脏损伤。研究表明,血管内皮生长因子通路抑制剂、免疫检查点抑制剂、表皮生长因子受体家族抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白酶抑制剂等多种临床常用生物制剂可能通过不同机制对肾脏造成不同类型的损伤,其中包括血栓性微血管病、肾间质损伤、肾小管损伤等。现主要针对生物制剂相关肾损伤的发生机制、临床表现、防治原则等方面的研究进展进行综述,以便临床工作中及时显示和处理。

**[关键词]** 生物制剂;不良反应;肾损伤;进展 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.021

**[中图分类号]** R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1103-05

生物制剂一般指特殊抗体或机体免疫、炎症调节分子天然抑制剂的重组产物。近年来,生物制剂被广泛应用于治疗肿瘤、自身免疫和炎症性疾病等,为患者带来新治疗选择的同时,肾脏不良反应事件的报道也日益增多,如何安全地使用生物制剂是临床医生越来越关注的问题,但目前仍缺乏有关生物制剂相关肾脏损伤的实践指南或专家共识,本文主要列举几类目前报道较多的导致肾损伤的生物制剂,结合国内外研究现状,简述其导致肾脏损伤的机制、主要临床表现及防治原则,为广大临床工作者认识和防治生物制剂相关肾损伤提供参考。

## 1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路抑制剂

VEGF 家族由五种分泌蛋白组成,包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGFC、VEGF-D 和胎盘生长因子,其通路抑制剂是抗肿瘤血管生成靶向药物,进而遏制肿瘤的生长、复发和转移。分为三大类: VEGF 配体拮抗剂,如贝伐珠单抗(bevacizumab)、阿柏西普(aflibercept)等;抗 VEGFR 抗体,如阿帕替尼(apatinib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)等;以及 VEGFR 多靶点激酶抑制剂(multiple target kinase inhibitors),如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非

尼(sorafenib)等。

**1.1 肾损伤机制** 该类药物可引发不同类型和程度的肾损伤,包括蛋白尿、高血压、血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)等,但其相关机制均尚未完全明确。在肾小球中,VEGF 大部分由足细胞表达和分泌,主要激活肾小球毛细血管内皮细胞上的 VEGFR-2,此信号在维持肾小球滤过屏障的完整性方面起到重要作用。研究<sup>[1]</sup>显示,药物抑制或基因敲除足细胞 VEGF,可导致内皮细胞增殖、内皮细胞窗孔消失、足细胞消失等病理改变造成滤过屏障破坏,最终形成蛋白尿。此外,此类药物还可以导致高血压,从而加重肾脏损害。VEGF 通路抑制剂引发高血压的主要可能机制包括:①对一氧化氮(nitric oxide, NO)信号通路的抑制,可导致血浆前列腺素(prostaglandin, PGI<sub>2</sub>)和 NO 产生减少,进而导致血压升高,②对内皮素(endothelin, ET)系统的激活,增强血管张力而导致高血压;对于 VEGF 信号通路抑制剂导致的 TMA 形成,有部分学者认为可能是补体系统中一系列的凝集素级联反应<sup>[2]</sup>,同时也可能与有孔内皮表型缺失以及肾脏微血管损伤有关。

**1.2 临床表现** 据报道,应用 VEGF 通路抑制剂的患者中,10%~20%的患者发生急性肾损伤(acute renal injury, AKI)<sup>[3]</sup>。由上所述,该类药物还可引发蛋白尿、高血压、TMA 等。

**1.2.1 蛋白尿** 无症状和轻度蛋白尿常见,重度蛋白尿发生率较低。两项有关恶性肿瘤患者接受阿帕替尼治疗的回顾性研究中显示,蛋白尿发生率分别为 23.7%和 49.02%<sup>[4-5]</sup>。

[收稿日期]2023-06-08

[基金项目]河北省重点研发计划项目(20377753D)

[作者简介]陈霖(1997-),女,河北唐县人,河北医科大学第三医院医学硕士研究生,从事肾脏疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: lilychi@sina.com

1.2.2 高血压 新发高血压或原有高血压恶化也是常见的并发症之一。一项纳入 1 850 例接受贝伐珠单抗治疗患者 Meta 分析<sup>[6]</sup>结果显示,高血压发生率为 17%~18%,且比传统化疗药物引起高血压的风险高 3~7 倍。

1.2.3 TMA TMA 是一组急性临床病理综合征,病理上可见内皮细胞明显增生、基底膜增厚及双轨形成、肾小球血栓形成及系膜溶解至毛细血管腔狭窄或闭塞等,是发生在肾实质内的严重的血管内皮细胞损伤形式。Eremina 等<sup>[7]</sup>在成年小鼠中显示,VEGF 基因敲除可导致 TMA。Izzedine 等<sup>[8]</sup>在一项纳入 100 例恶性肿瘤患者接受 VEGF 抑制剂治疗的回顾性研究中,因出现肾脏不良反应行肾活检,显示接受贝伐珠单抗的 64 例恶性肿瘤患者中 61 例表现为 TMA。

1.3 防治原则 目前尚无针对 VEGF 通路抑制剂所致蛋白尿的治疗指南,但部分研究显示,其蛋白尿的发生率和严重程度会随药物暴露时间而增加,呈剂量依赖性,所以最重要的是减量或停药;另外,ACEI/ARB 类药物可用来控制蛋白尿。Kanbayashi 等<sup>[9]</sup>在一项纳入 124 例接受 VEGF 抑制剂的癌症患者研究中显示,收缩压 $\geq 135$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)也是蛋白尿的危险因素,因此靶向治疗前应充分控制患者原有的高血压。在降压药的选择方面,欧洲心脏病学会专家建议<sup>[10]</sup>:一线药物为 ACEI/ARB、二氢吡啶类钙通道阻滞剂,二线药物为 $\beta$ 受体阻滞剂和利尿剂;对大多数接受 VEGF 通路抑制剂治疗的患者进行血压管理,目标值应低于 140/90 mmHg。

TMA 导致的肾损伤,一般发生在开始治疗后的 3~4 个月,患者出现肾功能下降并伴有蛋白尿、高血压、血小板减少或贫血。通常最佳治疗措施是停药,控制蛋白尿和高血压;在停药处理后,约一半的患者肾功能可恢复<sup>[11]</sup>。

## 2 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICPIs)

ICPIs 是一种抗肿瘤的新型药物,其作用于细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand-1, PD-L1) 两类靶点,恢复 T 淋巴细胞杀伤肿瘤的活性。CTLA-4 抑制剂代表药物为伊匹单抗 (ipilimumab),抗 PD-1 或 PD-L1 抗体代表药物为

帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、纳武单抗 (nivolumab)、阿替利珠单抗 (atezolizumab)。

2.1 肾损伤机制 ICPIs 的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 随着药物的广泛使用而增加,可以影响包括肾脏在内的任何器官。据统计,ICPIs 相关的急性肾损伤 (ICPIs-AKI) 发生率为 2%~5%<sup>[12]</sup>。目前 ICPIs-AKI 机制尚不明确,可能包括了与丧失对自身抗原的耐受性、重新激活了药物特异性的效应 T 细胞或者产生肾脏特异性自身抗体等机制有关<sup>[13]</sup>。CTLA-4 或 PD-1 抑制剂都可能会刺激抗原特异性细胞产生抗体,进而与系膜细胞、足细胞或肾小管上皮细胞上的自身抗原结合,形成免疫复合物导致肾脏损伤。

2.2 临床表现 主要为不同程度的肌酐升高和蛋白尿,少数患者可以出现白细胞尿和镜下血尿。此外,Charmetant 等<sup>[14]</sup>报道了此类药物可引发远端肾小管性酸中毒。

研究<sup>[15]</sup>表明,其引起的 AKI 最常见的病理类型为急性间质性肾炎 (acute interstitial nephritis, AIN), AIN 是一种免疫介导的肾损伤形式,间质水肿并伴有不同程度的淋巴细胞、浆细胞浸润于肾小管间质中为其组织学特征。在一项多中心研究<sup>[15]</sup>中,对 429 例发生 AKI 的 ICPI 患者中的 151 例患者进行了肾活检,其中 82.7% 病理结果为 AIN;何吉等<sup>[16]</sup>报道了国内首例经病理证实的 ICPIs 相关 AKI,病理类型为 AIN。除 AIN 外,也偶有报道 ICPIs 可导致微小病理性肾病、局灶节段性肾小球硬化等肾小球疾病<sup>[17]</sup>。

2.3 防治原则 一般认为肾活检为诊断金标准,然而有研究<sup>[18]</sup>显示 ICPIs 相关肾损伤不推荐常规进行肾活检,避免肾活检并发症的风险。近期研究<sup>[19]</sup>提示,尿液中的肿瘤坏死因子 $\alpha$  和白细胞介素 9 有望成为 ICPIs 相关肾损伤的无创性筛查标志物。在一项有关 ICPIs 的回顾性研究中<sup>[20]</sup>,纳入 1 016 例患者,其首次发生 AKI 的时间平均在接受治疗后 106 d,提示临床医生应在开始接受 ICPI 治疗之前 3 个月检测肌酐基线值,并在每个周期进行密切监测。

治疗方面,通常对及时停药及皮质醇类激素治疗反应良好,大多数患者可达到完全或部分缓解。美国临床肿瘤学会 2021 年指南建议<sup>[21]</sup>,以肌酐绝对值变化 (升高 $> 26.52 \mu\text{mol/L}$ ) 或较基线水平升高的倍数 (1.5~2 倍、2~3 倍、 $> 3$  倍或 $> 353.6 \mu\text{mol/L}$ 、6 倍及以上),将 AKI 分为 G1~G4 级,建议:ICPIs 治疗应密切监测 G1 级 AKI,但须除

外导致 AKI 的其他潜在原因,如感染、尿路梗阻和 PPIs 等肾毒素的暴露等。对于 G2 级 AKI,应停药处理,也可使用泼尼松  $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  或等效剂量的其他类型糖皮质激素。当恢复到 G1 级时,可以考虑继续 ICPIs 治疗。G3 级通常需要暂停 ICPIs,并开始大剂量糖皮质激素(予泼尼松  $1.0\sim 2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )治疗,应至少在 4~6 周后逐渐减少剂量,对于当血肌酐高于基线值 6 倍及以上且需接受透析治疗的 G4 级,则需永久停用 ICPIs 并接受透析治疗。

研究<sup>[20]</sup>表明,ICPIs 引起 AKI 的发生率与使用类型无关,但也有研究<sup>[22]</sup>报道,接受抗 CTLA-4 药物治疗的患者 irAEs 的发生率高于接受抗 PD-1 或 PD-L1 抗体的患者,联合治疗会进一步增加 irAEs 的发生率、严重程度,因此,应避免联合使用以降低发生肾损伤的风险。

### 3 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)家族抑制剂

EGFR 家族抑制剂能够作用于 EGFR 家族,包括 EGFR、HER2、HER3、HER4,抑制这类蛋白及其下游通路在肿瘤中的异常表达,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用。该类药物有:EGFR 酪氨酸激酶结构域的小分子抑制剂,如吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)等和单克隆抗体,如西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)等。

**3.1 肾损伤机制** EGFR 抑制剂肾毒性的报道包括肾小管相关的电解质紊乱和肾小球病变,但发病机制均尚不明确。可能的机制包括,①电解质紊乱:低镁血症最常见。有研究表明远曲小管对镁的重吸收部分依赖于基底外侧膜上的 EGFR 活性,西妥昔单抗和帕尼单抗等抗体通过抑制 EGFR,导致远曲小管顶端膜中的镁通道 TRPM6 活性降低<sup>[22]</sup>,从而导致镁的排泄增加,最终发生低镁血症。严重低镁血症可进一步引发钙磷代谢紊乱,致肾小管上皮细胞钙离子内流,导致低钙血症,最终可通过激活磷酸酶、损害膜的通透性、破坏细胞骨架等机制导致肾小管坏死;②肾小球病变:少见且作用机制尚不清楚。已知 EGFR 广泛表达于肾小球、近端小管以及皮质和髓质集合管中,也可于原发性肾小球肾炎和狼疮性肾炎的肾小球壁层上皮细胞检测到 EGFR。此外,有实验研究<sup>[23]</sup>强调的是其潜在的肾脏保护作用。

**3.2 临床表现** 如上所述,临床以电解质紊乱最为常见。据报道,接受抗 EGFR 单抗治疗的患者中有

14%~34% 出现电解质紊乱,包括低镁血症、低钙血症等<sup>[24]</sup>。接受 EGFR 抑制剂治疗的患者中,可见少部分吉非替尼或西妥昔单抗<sup>[25]</sup>相关肾小球损伤的病例报道,临床表现多为肾病综合征或 AKI,肾穿刺结果可见微小病变、IgA 肾病、新月体肾炎或膜性肾病,伴或不伴肾间质损伤;此外,在厄洛替尼治疗期间有 1 例 ANCA 阴性的寡免疫复合型新月体肾炎<sup>[26]</sup>。

**3.3 防治原则** 针对于低镁血症,建议所有患者在开始治疗前检查镁水平,然后每 2~4 周检查一次,特别是有心脏病病史(如心肌梗死、充血性心力衰竭或心律失常)的患者。当血镁  $>0.49\text{ mmol/L}$ ,在没有症状的情况下通常不需要治疗;当血镁波动于  $0.37\sim 0.49\text{ mmol/L}$  时,可通过口服或静脉补充治疗。低钙血症较少见,停用 EGFR 抑制剂后可缓解。在出现低钙血症时,应根据需要纠正血清镁水平。总之应密切监测电解质变化,以防进一步诱发心脏不良事件。多项研究提示接受 EGFR 抑制剂的患者引发的肾小球病变,大多数患者停药,接受糖皮质激素治疗后蛋白尿可获得部分或完全改善,少数患者需要接受短暂的血液透析治疗。

### 4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)抑制剂

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在全身细胞中表达。其抑制剂可靶向抑制 mTOR 通路,干扰细胞周期、血管新生、糖酵解等相关蛋白的翻译与合成,进而抑制细胞的生长和增殖。其代表药物有西罗莫司(sirrolimus,即雷帕霉素)、依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)。

**4.1 肾损伤机制** 研究<sup>[27]</sup>报道,mTOR 抑制剂会导致蛋白尿和血肌酐水平升高,但其具体肾损伤的机制尚不清楚。目前认为 mTOR 抑制剂导致蛋白尿的机制可能有,①对足细胞的影响:有研究<sup>[28]</sup>显示在暴露于 mTOR 抑制剂后,破坏足细胞的自噬途径,通过抑制自噬相关信号通路 PI3K/AKT/mTOR,导致足突丢失,从而引发蛋白尿的产生。Letavernier 等<sup>[29]</sup>研究显示,西罗莫司可通过抑制足细胞 VEGF 表达,导致足细胞损伤,进而形成蛋白尿。②对肾小管上皮细胞的影响:Oroszlan 等<sup>[30]</sup>显示依维莫司抑制近端肾小管上皮细胞细胞内吞受体 cubilin 和 megalin 的表达,进而降低其对蛋白的重吸收。③Kirsch 等<sup>[31]</sup>研究显示 mTOR 抑制剂——雷帕霉素导致的蛋白尿可能是由于先天免疫系统激活的结果,而不是直接对肾细胞的毒性。对于血肌

酞水平升高的机制,其一可能与抑制缺氧诱导因子1 $\alpha$ 有关<sup>[32]</sup>,缺氧诱导因子1 $\alpha$ 激活可保护肾脏免受损伤;另外可能与阻断 VEGF 通路有关。

**4.2 临床表现** 临床主要表现为蛋白尿和血肌酐水平升高。一项基于 mTOR 抑制剂不良事件的荟萃分析显示,其蛋白尿的发生率高于钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor,CNI)<sup>[33]</sup>。此外,有学者显示在肾移植术后接受西罗莫司治疗的患者中观察到了蛋白尿<sup>[34]</sup>,多见于从 CNI 转换为西罗莫司中。Kwitkowski 等<sup>[35]</sup>研究显示,在接受坦罗莫司药物治疗的患者中,近 57% 的患者血清肌酐水平会升高,绝大多数都为轻度升高,明显升高(3~4 级)的发生率仅为 3%。针对于病理表现,Izzedin 等<sup>[36]</sup>报道了 4 例应用 mTOR 抑制剂引起 AKI 的患者,均出现严重肾小管功能障碍,病理活检提示急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)。除 ATN 外,也偶有报道可发展为局灶节段性肾小球硬化和膜增生性肾小球肾炎等<sup>[37]</sup>。

**4.3 防治原则** 尽管大多数情况下 mTOR 抑制剂引起的肾脏不良反应较轻,但仍建议对应用此类药物的患者进行肾功能和蛋白尿的监测,嘱患者日常生活中需严格戒烟,限盐、限制蛋白摄入量,并控制血脂,避免肥胖。通常将 ACEI/ARB 类药物应用于治疗 mTOR 抑制剂相关蛋白尿,如果在 mTOR 抑制剂治疗过程中出现少量蛋白尿或血肌酐水平轻度升高,应暂停治疗,待肾功能恢复后恢复治疗。对于大量蛋白尿或已出现 AKI,应永久停药。对于发展为局灶节段性肾小球硬化和膜增生性肾小球肾炎的患者,血浆置换可能有助于降低肾损伤的风险<sup>[37]</sup>。如果肾移植术后从钙调磷酸酶抑制剂转换为 mTOR 抑制剂治疗后出现大量蛋白尿,应予以停药,重新引入钙调磷酸酶抑制剂治疗可能会减少尿蛋白的丢失<sup>[34]</sup>。

## 5 其他

伊马替尼属于小分子蛋白激酶抑制剂(protein kinase inhibitors, PKIs),其靶向抑制费城染色体融合基因 BCR-ABL 酪氨酸激酶,被证实肾毒性为主要不良反应之一,长期应用且大剂量伊马替尼治疗可增加 AKI 的发生风险,应密切监测这部分患者的肾功能以及必要时更换药物处理<sup>[38]</sup>。此外,2021 年基于美国 FDA 不良事件报告系统 FAERS 不良事件报道,IL 受体拮抗剂托珠单抗可引起肾前性肾衰竭<sup>[39]</sup>,机制有待进一步研究。

## 6 小 结

生物制剂的研发及其在临床应用的不断推广,为患者带来了福音,但同时仍需重视其导致的不同程度或不同类别的肾损伤,大部分机制尚不明确,而各种肾损伤的临床表现、实验室检查都缺乏敏感和特异性,这会一定程度上影响及时诊治与预后。尽管部分新型生物标记物被提出,但仍需前瞻性、大规模临床研究。大多数生物制剂相关肾损伤的患者在及时停药、皮质醇类激素治疗、对症处理下,肾功能可达到部分或完全恢复。因此在临床应用中,应监测生物制剂在使用过程中患者的肾功能,及时识别,尽早干预,制定相对安全的治疗方案,更要进一步加强多学科协作进而提升生物制剂所致肾损伤的诊治效果。

### [参考文献]

- [1] Holwerda KM, Burke SD, Faas MM, et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 717-725.
- [2] Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1088031.
- [3] Van Wynsberghe M, Flejeo J, Sakhi H, et al. Nephrotoxicity of Anti-Angiogenic Therapies[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4): 640.
- [4] Geng Q, Shen H, Zhu W, et al. Safety and efficacy of low-dosage apatinib monotherapy in advanced lung squamous-cell carcinoma: a prospective cohort study [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11529-11535.
- [5] Li L, Kong F, Zhang L, et al. Apatinib, a novel VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor, for relapsed and refractory nasopharyngeal carcinoma: data from an open-label, single-arm, exploratory study[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(6): 1847-1853.
- [6] Zhu X, Vi u S, Dahut Vi L, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 186-193.
- [7] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1129-1136.
- [8] Izzidine H, Escudier B, Lhomme C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(24): 333-339.
- [9] Kanbayashi Y, Ishikawa T, Tabuchi Y, et al. Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients

- treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept; a single-institution retrospective analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):2011.
- [10] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36):2768-2801.
- [11] Ramos-Casals M, Flores-Chávez A, Brito-Zerón P, et al. Immune-related adverse events of cancer immunotherapies targeting kinases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237:108250.
- [12] Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(8):1220-1233.
- [13] Sprangers B, Leaf DE, Porta C, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(12):794-805.
- [14] Charmetant 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.
- [15] 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.
- [16] 何吉, 吴宝巧, 林波, 等. 免疫检查点抑制剂致急性肾损伤 1 例 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(9):830-832.
- [17] 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.
- [18] Perazella MA. Kidney biopsy should be performed to document the cause of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury; commentary[J]. *Kidney360*, 2020, 1(3):166-168.
- [19] Moledina DG, Wilson FP, Pober JS, et al. Urine TNF- $\alpha$  and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(10):e127456.
- [20] 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.
- [21] Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, 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.
- [22] Bonilla M, Workeneh BT, Uppal NN. Hypomagnesemia in patients with cancer; the forgotten ion[J]. *Semin Nephrol*, 2022, 42(6):151347.
- [23] Bolleé G, Flamant M, Schordan S et al. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10):1242-1250.
- [24] Yamashiro K, Hirata A, Ota R, et al. Time-dependent changes in serum magnesium levels in patients receiving cetuximab with low baseline serum sodium levels [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(12):625-628.
- [25] Manthri S, Bandaru S, Chang A, et al. Cetuximab-associated crescentic diffuse proliferative glomerulonephritis [J]. *Case Rep Nephrol*, 2017, 2017:7964015.
- [26] Kurita N, Mise N, Fujii A, et al. Crescentic glomerulonephritis in a patient with advanced lung cancer during erlotinib therapy[J]. *NDT plus*, 2009, 2(6):513-514.
- [27] Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, et al. Renal Toxicities of Targeted Therapies[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(4):487-499.
- [28] Cinà DP, Onay T, Paltoo A, et al. Inhibition of MTOR disrupts autophagic flux in podocytes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3):412-420.
- [29] Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(2):630-638.
- [30] Oroszlán M, Bieri M, Ligeti N, et al. Sirolimus and everolimus reduce albumin endocytosis in proximal tubule cells via an angiotensin II-dependent pathway [J]. *Transpl Immunol*, 2010, 23(3):125-132.
- [31] Kirsch AH, Riegelbauer V, Tagwerker A, et al. The mTOR-inhibitor rapamycin mediates proteinuria in nephrotoxic serum nephritis by activating the innate immune response[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(4):F569-575.
- [32] Li G, Shan C, Liu L, et al. Tanshinone IIA inhibits HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression in breast cancer cells via mTOR/p70S6K/RPS6/4E-BP1 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0117440.
- [33] Zhang G, Duan B, Li G. mTORi-based immunosuppression reduces HCC recurrence at the expense of increased adverse side effects; A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(12):e14823.
- [34] Arnau A, Ruiz JC, Rodrigo E, et al. Is proteinuria reversible, after withdrawal of mammalian target of rapamycin inhibitors? [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(6):2194-2195.
- [35] Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, et al. FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2010, 15(4):428-435.
- [36] Izzedine H, Escudier B, Rouvier P, et al. Acute tubular necrosis associated with mTOR inhibitor therapy; a real entity biopsy-proven[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2421-2425.
- [37] Suárez Fernández ML, Cosío F. Causes and consequences of proteinuria following kidney transplantation[J]. *Nefrología*, 2011, 31(4):404-414.
- [38] Singh AK, Hussain S, Ahmed R, et al. Impact of imatinib treatment on renal function in chronic myeloid leukaemia patients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2022, 27(4):318-326.
- [39] 罗林, 张佳颖, 陈力, 等. 基于美国 FAERS 数据库的托珠单抗不良事件信号挖掘[J]. *中国药房*, 2021, 32(15):1874-1879.