·指南与共识·

老年人免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤防治的专家共识

中国老年医学学会肾脏病学分会,中华医学会老年医学分会肾病学组,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)

【关键词】 免疫检查点抑制剂;肾损伤,急性;专家共识
【中图分类号】 R692 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.09.139

肿瘤通常被认为是一种老龄化疾病,我国老年人群恶性肿瘤发病率和死亡率分别占全年龄段人口的55.8%和68.2%[1]。由于老年患者普遍存在衰弱、共病多、营养状况差、身体功能下降等问题,传统手术或化疗的临床应用受到限制。肿瘤免疫治疗因其靶向性强、全身毒性低等优势,已成为肿瘤治疗的重要手段,其中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)由于低毒性、耐受性好的特点,在临床应用中最受关注[2]。

现有的ICIs主要分为程序性细胞死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)单抗(如纳武单抗、帕博利珠单抗等)、程序性细胞死亡受体配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单抗(如阿维鲁单抗、阿替唑珠单抗、度伐利尤单抗等)、细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)单抗(如伊匹单抗)等。PD-1是一种关键的免疫检查点受体,主要表达于活化的T细胞上,并介导免疫抑制。PD-1主要在周围组织中发挥作用,可与免疫抑制性配体PD-L1和PD-L2结合,这些配体由肿瘤细胞、基质细胞或两者共同表达。阻断PD-1与PD-L1的相互作用可以增强T细胞反应,并介导抗肿瘤的活性[3]。CTLA-4是一种表达于活化的、记忆性T细胞以及调节性T细胞上的共受体,能够与抗原呈递细胞表达的配体CD80和CD86结合,进而抑制T细胞的活化和增殖。这种抑制作用有助于防止过度的免疫反应[4]。而CTLA-4抑制剂通过抑制CTLA-4分子,则能使T细胞大量增殖、攻击肿瘤细胞[5]。

与传统化疗相比,ICIs总体不良反应发生率更低且较轻,是老年人更容易耐受且疗效较好的治疗方式。既往研究证实,在老年患者中ICIs的总体疗效及不良反应发生率与年轻患者相似[6-8]。然而,ICIs的应用也会导致某些正常细胞容易受到免疫系统攻击,引起正常组织和器官的免疫损伤,产生包括皮肤、黏膜、内分泌系统、肠道、肝、肺、心脏、肾脏等的免疫相关不良事件(immune related adverse events, irAEs)[9]。

随着年龄增长,老年人的肾储备功能逐年下降,再加上慢性肾脏病高发和合并用药较多,这显著削弱了其肾脏代偿能力。研究表明,PD-L1在肾小管上皮细胞的高表达可能直接破坏局部免疫耐受,而质子泵抑制剂、非甾体抗炎药等肾毒性药物的协同作用可进一步增加损伤风险[10,11]。肿瘤免疫治疗所引发的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)逐年增多,尤其是急性肾小管间质性肾炎(acute tubule-interstitial nephritis, ATIN)的累计发生率已经明显高于其他抗癌药物[10,11]。此外,老年肿瘤患者大多存在免疫衰老、自身免疫性疾病及感染性疾病发生率高等问题[10,11]。因此,老年患者对ICIs的耐受性明显下降,尤其是高龄患者(>80岁),表现的更为明显。irAEs的出现往往会导致患者ICIs的治疗被提前中止,直接影响患者的疗效,甚至发生严重的药物不良反应,从而影响患者的寿命或生活质量[12]。为此,中国老年医学学会肾脏病学分会联合中华医学会老年医学分会肾脏病学组组织全国相关专家制定本专家共识,以帮助老年医学科和肾脏病科的临床医师能更充分地了解老年人ICIs药物肾损伤的发生机制和防治方法,为临床实践提供指导。

本共识采用Delphi程序制定[13],首先由国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)组织老年医学科、肾脏内科、肿瘤内科及药学专业专家进行检索、筛选、整理、评价、确定共识意见需阐明的问题及推荐方案,参考国外共识及国内多位相关专业专

收稿日期:2025-05-31;接受日期:2025-07-15
基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFC3605500,2023YFC3605501);军队后勤科研项目(保健专项)重点课题(21BJZ17)
通信作者:程庆砾, E-mail: qlcheng64@163.com; 敖强国, E-mail: aoqg301@126.com

家的临床经验完成初稿;然后广泛征求国内老年相关专业专家学者对初稿的意见并进行修改完善,形成初步共识意见;最后由中国老年医学学会肾脏病学分会组织相关领域专家进行投票并计票。投票等级分为:A,完全赞成;B,部分赞成,但有一定保留;C,赞成,但有较大保留;D,不赞成,但有一定保留;E,完全不赞成。本共识意见中的推荐等级根据投票结果分为 3 个等级:“强烈推荐”,即“A”的得票数为 80%及以上;“推荐”,即“A”和“B”得票数相加为 80%及以上;“建议”,即“A”、“B”和“C”得票数相加为 80%及以上;未达到建议级别的指标则删去(表 1)。最终由专家审阅定稿形成本共识意见。

表 1 本专家共识临床应用推荐强度说明

推荐级别	推荐级别依据
强烈推荐	A(完全赞成)得票数≥80%
推荐	A(完全赞成)和 B(部分赞成,但有一定保留)得票数总和≥80%
建议	A(完全赞成)、B(部分赞成,但有一定保留)和 C(赞成,但有较大保留)得票数总和≥80%

目前临床上通常采用对药物治疗患者所经历的不良事件进行定义和分级的全球标准“不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)对 irAEs 进行分级”,即依据不良事件对临床管理、日常生活活动、药物剂量调整或停药的潜在影响分为 5 级,其中 G5 级最高,表示 irAEs 导致患者死亡(表 2)。与年轻患者相比,老年人 G1~G2 级 irAEs 发生率更高,G3~G4 级 irAEs 的发生率与年轻人无显著差异[14]。

表 2 药物不良事件 CTCAE 分级

分级	定 义
G1	无症状或症状轻微;无需特殊干预可自行缓解
G2	轻微日常活动受限;需要局部治疗
G3	致残或中-重度日常活动受限,不会危及生命;需要住院治疗
G4	危及生命,需立即急救治疗
G5	死亡

CTCAE: 不良事件通用术语标准.

老年人对 irAEs 的耐受性较低,而且 irAEs 的预后较差。最近的一项研究使用 2007 年~2019 年监测-医保数据库,共纳入了 8 175 人,结果发现,其中46.8%的人发生了 irAEs。Cox 回归模型显示,任何 irAEs 的发生都与死亡率(*HR*:1.73,95%*CI* 1.63~1.82)和治疗中断(*HR*: 1.87,95%*CI* 1.78~1.97)风险的增加有关[15]。尽管有些研究表明,irAEs 的发生可能与 ICIs 较好的临床疗效有关,但对老年肺癌患者的研究发现,出现 irAEs 的患者更有可能死亡或导致 ICIs 治疗的中断。肺炎、心律失常、AKI、肝炎和结肠炎等 irAEs 与较差的预后有关,因此,老年患者在开始使用 ICIs 治疗后密切监测是否出现 irAEs,尤其是 AKI,是非常重要的[16,17]。

1 免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤的发病及病理改变情况

以往认为免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤(ICIs-associated AKI, ICI-AKI)属于罕见情况,但近几年的研究发现,使用 ICIs 后导致 AKI 的风险明显增加,尤其是老年癌症患者使用 ICIs 后发生 AKI 的比例较高。一项包含有 12 个临床研究 46417 例患者的荟萃分析显示,大约 7.4%或 3.2%的 ICIs 接受者中可能发生全因性 AKI 或 ICI-AKI,严重全因性 AKI 和严重 ICI-AKI 的发生率分别为 1.8%和 1.2%[18]。

ICI-AKI 是指由 ICIs 在肾脏引起的 irAEs 所导致的 AKI,其发生率约为 2%~5%,国内两项临床研究(山东:46/904 例;北京 114/1615 例)所报告的 ICI-AKI 发生率较高,约为 5%左右[19,20]。急性间质性肾炎是 ICI-AKI 患者肾活检中最常见的病理发现,约占 80%~90%。此外,ICI-AKI 也可见于 ICIs 引起的肾小球病变,如寡免疫复合物性肾小球肾炎、C3 肾小球肾炎、血栓性微血管病和免疫复合物性肾小球肾炎等。从开始使用 ICIs 到出现临床表现,诊断 ICI-AKI 的中位时间约为 3~4 个月[21]。对 95 项 RCT 研究报告的严重肾脏事件的系统分析表明:与安慰剂或标准化疗方法比较,PD-1/PD-L1 抑制剂+化疗的治疗方法与发生重症 AKI 的高风险明显相关[22]。ICI-AKI 的发生率和预后因药物类型及治疗方案而异。PD-1 抑制剂单药治疗的 AKI 发生率约为 2%,但联合化疗或 CTLA-4 抑制剂时风险升至 5%[23]。PD-1 相关 AKI 患者的死亡风险较无 AKI 者增加 51%,肾功能未恢复者的病死率显著升高[24]。PD-L1 抑制剂的肾毒性最低,单药 AKI 发生率<1%,一项回顾性研究显示仅 1%的 AKI 可归因于药物本身,但其联合治疗(如 PD-L1+CTLA-4)的 AKI 发生率可达 4.9%。PD-L1 相关 AKI 的病死率数据有限,但早期干预可改善预后[25]。CTLA-4 抑制剂单药 AKI 发生率约为 2%,联合 PD-1 抑制剂时风险升至近 5%,且 AKI 中位发生时间较早(2~3 个月)[26],联合治疗组中,肾功能未恢复的患者死亡率显著升高[27]。

一项临床研究发现,ICI-AKI 的主要病变是 ATIN,大约占 93%左右,一部分表现为仅有电解质紊乱(低钾血症、低钠血症和肾小管酸中毒);大约 7%为肾小球病变,其中 27%为寡免疫复合物的肾小球肾炎(如血管炎等),24%为足细胞病(如局灶节段性肾

小球硬化),11%为C3肾小球病,其他表现为膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病、血栓性微血管病、IgA肾病、狼疮样肾小球肾炎、坏死性肾小球肾炎、AA淀粉样变病等肾脏病变[28]。一项病例对照研究纳入了来自30家医疗机构的429例ICI-AKI患者,并选取了429例使用ICIs但未发生AKI的患者作为对照,ICI-AKI平均起病时间大约是在用药后48 d左右,其中AKI 3级最多(40%~50%),80%的AKI患者肾穿刺病理结果为ATIN。在429例发生ICI-AKI的患者中,有90.9%暂停了ICIs治疗至少一个周期,其中81.6%接受了糖皮质激素治疗,5.1%的患者接受了额外或替代的免疫抑制剂治疗(最常用的是霉酚酸酯),约64.3%的患者恢复了肾功能,但表现为AKI 3级者肾功能的恢复仅有50%,AKI 3级的生存率明显低于AKI 1~2级[29]。

目前的研究资料表明,绝大多数ICI-AKI的病理改变为ATIN,因此,一般认为接受ICIs临床治疗患者出现AKI通常不需要行肾穿刺活检进行病理诊断,美国临床肿瘤学会(american society of clinical oncology, ASCO)[30]和美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)[31]指南也建议,如果没有其他原因导致AKI,应直接进行糖皮质激素等免疫抑制性治疗,而无需肾活检,除非出现中度/重度危及生命的AKI。然而,一项包含18项观察性研究的荟萃以及系统分析的结果表明:癌症患者在ICIs治疗期间AKI的发生率约为16%,ICI-AKI仅为3.5%[24];因此,有不少接受ICIs治疗的AKI患者可能另有病因。由于接受ICIs治疗的患者发生AKI的病因可能是多因素的(肾脏低灌注打击、使用含碘对比剂、肾小管毒性药物),如果将AKI均归因于ICIs,则可能需要停用ICIs,这种简单的归因诊断可能对肿瘤患者的预后造成不利影响。此外,了解肾脏病变的类型非常重要,因为ICIs引起的ATIN患者可能需要糖皮质激素治疗和(或)停用ICIs,但急性肾小管坏死和其他非免疫介导的肾脏病变则不需要。因此,除非有绝对禁忌证,否则所有患者都应进行肾活检,以确诊在使用ICIs期间发生肾损伤的具体病因。2024年ASCO重新声明:对于接受ICIs治疗并出现2级或3级AKI的患者,如果排除了其他病因(如尿路梗阻性病变或对初始治疗反应迅速的肾前病因),且无绝对禁忌证(如患者出血风险增加),在可行的情况下应强烈考虑进行肾活检。当然,如果由于患者的特征或其他原因导致肾活检延迟或暂时无法实施,并且临床上高度怀疑是免疫介导的肾炎,则不应因等待肾活检的时间窗而推迟使用糖皮质激素或免疫抑制剂,以免贻误治疗时机。这一点对于老年患者尤其重要,因为大多数老年患者可能或多或少都伴有肾穿刺活检的相对禁忌证[32]。

在出现以下情况时可能需要进行肾穿刺活检病理检查进行鉴别诊断(表3)[32]。病理诊断结果有助于对AKI进行临床精准和有效的治疗。ICI-AKI的肾脏病理表现见表4。

表3 使用ICIs患者伴发肾损伤的肾活检指征

序号	肾活检指征
1	不明原因的急性肾损伤伴镜下血尿/红细胞管型和蛋白尿
2	肾病综合征
3	不明原因的肉眼血尿且伴有肾功能异常
4	肾损伤伴有低补体水平、ANA阳性、ANCA阳性、高LDH、溶血性贫血等情况
5	怀疑有ICIs相关ATIN,但对初始的糖皮质激素/免疫抑制剂的治疗无反应
6	患者同时接受肾毒性药物(如铂类药物,培美曲塞)治疗,早期决定肾活检可能避免采用不必要的糖皮质激素/免疫抑制剂治疗。

ICIs:免疫检查点抑制剂;ANA:抗核抗体;ANCA:抗中性粒细胞胞浆抗体;LDH:乳酸脱氢酶;ATIN:急性肾小管间质性肾炎.

表4 ICI-AKI的肾脏病理改变

部位	病理改变
肾小球	微小病变、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、淀粉样变性、C3肾小球肾炎、狼疮性肾炎、IgA肾病、抗肾小球基底膜肾炎
肾小管-间质	急性肾小管间质性肾炎、急性肾小管坏死、肾小管酸中毒
血管	肾血管炎、血栓性微血管病

ICI-AKI:免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤.

对27项研究报告的系统分析结果表明:45例行肾穿刺活检确证为ICIs相关肾小球疾病,其中寡免疫复合物的肾小球肾炎、足细胞病、C3肾小球病为常见类型;31%的患者AKI完全恢复,42%的患者部分恢复;蛋白尿完全缓解为45%,部分缓解占38%;19%进入肾替代治疗,34%死亡[33]。

【共识1】 ICIs是肿瘤免疫治疗中的重要药物,由于低毒性、耐受性好的特点,其在老年肿瘤患者中的应用越来越广泛。ICIs应用后所产生的免疫相关不良事件irAEs,尤其是AKI,可能会导致肿瘤治疗中断和死亡风险增高,需要老年肾脏病科从业人员的高度重视。(推荐级别:强烈推荐)

【共识2】 ICIs引起的AKI在临床上并不罕见,ATIN是ICI-AKI患者肾活检中最常见的病理发现,其他免疫性肾小球疾病所导致的AKI也不能忽视。(推荐级别:强烈推荐)

【共识3】 ICI-AKI的临床诊断和分级参照

KDIGO AKI 的诊断分级标准,对于 AKI 2~3 级的患者需要特别注意鉴别 AKI 的病因,必要时进行肾穿刺病理检查确定病因。(推荐级别:强烈推荐)

【共识 4】 老年患者共病较多,肾穿刺检查的禁忌证也较多,若暂时无法进行肾穿刺检查,且临床高度怀疑是免疫介导的肾炎所导致的 AKI,可直接进行糖皮质激素等免疫抑制的相关治疗。(推荐级别:推荐)

2 ICI-AKI 的临床治疗

临床上 ICI-AKI 发生时可能常伴有肾外 irAEs,此时应根据 irAEs 的 CTCAE 分级进行临床管理(表 5)。根据患者的分级情况和临床症状,决定是否需要中止 ICIs 的治疗,是否需要住院治疗、使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂等,并根据治疗反应,决定是否再启用 ICIs 治疗或永久停用 ICIs 治疗。

关于 ICI-AKI 患者使用糖皮质激素剂量和治疗时间,欧洲肿瘤内科学会(european society for medical oncology,ESMO)、NCCN 和 ASCO 建议在出现 CTCAE 分级在 G2 级或以上时,应暂停 ICIs 并开始使用糖皮质激素。泼尼松(或泼尼松龙)标准剂量为 0.5~1.0 mg/(kg·d)(激素剂量均按标准体质量计算,最多 80 mg/d);CTCAE 分级在 G3 级时,泼尼松(或泼尼松龙)标准剂量为 1~2 mg/(kg·d)。糖皮质激素的具体治疗方案可以分为口服或静脉注射序贯口服两个方案[33]。(1)口服方案。建议使用泼尼松治疗,起始剂量为 1 mg/(kg·d)(激素剂量均按标准体质量计算,最多 80 mg/d)。以 60 mg/d 起始为例,具体用药方案如下:第 1 周 60 mg/d、第 2 周 40 mg/d、第 3 周 20 mg/d、第 4 周 10 mg/d、第 5 周 5 mg/d、第 6 周停药,必要时可延续至 8 周。(2)静脉注射序贯+口服方案。建议静脉滴注甲强龙 1~2 mg/(kg·d),治疗 3 d,随后继续口服泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d),按照上述糖皮质激素的递减疗法,持续 4~6 周后停药。糖皮质激素的静脉注射治疗可以最大限度地增加治疗开始时的暴露量,增强治疗效果,并减少长期大剂量用药的不良反应。对于 AKI 3 级的患者,可添加第二种免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素 A 或英夫利昔单抗等)。如果在使用上述药物后肾功能仍无改善或恶化,也建议使用冲击剂量的甲泼尼龙(0.25~0.5 g/d),持续 3 d。在一项针对 ICI-AKI 患者的单中心研究中,观察到较短疗程的泼尼松(在 3 周内逐渐减量)与较长疗程的泼尼松(在 6 周内逐渐减量)相比,肾功能恢复的结果相似[34]。

对于仅有部分应答或出现糖皮质激素不耐受和(或)相关副作用者,或在减少糖皮质激素剂量后出现 AKI 复发的患者,可添加其他免疫抑制剂(霉酚酸酯或英夫利昔单抗等),以避免长期大剂量使用糖皮质激素。对于合并糖尿病、虚弱、消化道疾病或严重骨质疏松的老年患者,使用糖皮质激素需遵循个体化风险管控。糖尿病患者应密切监测血糖波动并优先选用胰岛素治疗,衰弱者需降低初始剂量并配合蛋白质补充及抗阻训练,伴有消化道疾病的高危人群需联用胃黏膜保护剂,骨质疏松者应同步开展骨密度监测及钙剂(维生素 D)强化治疗,必要时加用抗骨质疏松药物。用药期间需动态评估血压、电解质及骨代谢指标[35]。治疗肾脏并发症期间全身肿瘤管理策略需要以多学科协作为管理核心,使用免疫抑制剂前最好与肿瘤科专科大夫协商,避免免疫抑制剂可能会对相关肿瘤的治疗产生有害的影响。此外,需整合肿瘤科、肾脏内科及药学等团队,优化药物代谢途径选择(如优先选用非肾毒性药物),并处理相关并发症如肾性贫血等。

对于仅表现为肾脏 irAEs 的 AKI 患者,可以依据 irAEs 的 CTCAE 分级和 AKI 的严重程度确定临床治疗措施(表 6)[36]。对于临床高度怀疑为 ATIN 或伴有严重肾外 irAEs 或有肾活检绝对禁忌证者,可以立即开始糖皮质激素的治疗[37]。如果有肾穿刺病理诊断结果,则需要根据病理诊断相应疾病(如狼疮性肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎、抗肾小球基底膜肾炎)。

表 5 irAEs 的临床分级管理

CTCAE 分级	住院级别	糖皮质激素的使用和使用方法	其他免疫抑制剂	ICIs 治疗
G1	无需住院	不建议使用	不建议使用	继续使用
G2	可住院	口服糖皮质激素或局部使用	不建议使用	暂停使用
G3	住院治疗	口服或静脉使用糖皮质激素,一旦症状改善≤G1,开始 4~6 周的口服激素维持治疗	如果 3~5 d 内症状没有改善,增加或更改免疫抑制剂	停用;治疗好转后再基于风险/获益比讨论是否恢复 ICIs 治疗
G4	住院治疗,可考虑收入重症监护病房	静脉使用甲泼尼龙连续治疗 3 d 后,改为口服,症状缓解逐渐减量维持,6 周左右减量至停药	如果 3~5 d 内症状没有改善,增加或更改免疫抑制剂,如英夫利昔单抗	永久停用

CTCAE:不良事件通用术语标准;irAEs:免疫相关不良事件;ICIs:免疫检查点抑制剂.

表6 ICI-AKI的临床诊治

CTCAE分级	AKI程度	初始治疗措施	后续治疗及随访
G1	SCr升高1.5~<2倍的基线水平或48 h内增加≥0.3 mg/dl（KDIGO分级AKI 1级）	寻找可能的原因 每3~7 d复查SCr和尿蛋白 检查并停用肾毒性相关药物 不需要干预	如果SCr水平好转降低至基线水平，继续监测
G2	SCr升高2~<3倍的基线水平（*KDIGO*分级*AKI* 2级）	暂停ICIs 每3~7 d复查SCr和尿蛋白 评估肾活检指征 排除其他病因所致AKI，予以泼尼松0.5~1 mg/（kg·d）	如果病情好转至G1：在4周后逐渐减少糖皮质激素用量，当减量至<10 mg/d，可考虑恢复ICIs 如果1周后病情恶化或持续：按G3治疗
G3	SCr升高≥3倍的基线水平；或SCr>4.0 mg/dl（*KDIGO*分级*AKI* 3级）	永久停用ICIs 需要住院治疗或延长住院时间 每24 h检测SCr和尿蛋白 考虑肾活检 泼尼松或静脉注射甲强龙1~2 mg/（kg·d）	如果好转至G1，则在4周内逐渐减少糖皮质激素用量 糖皮质激素治疗3~5 d后肾损伤仍>G2，或在激素减量或停用时SCr升高，可考虑加用硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、英夫利昔单抗、霉酚酸酯等药物 对于短时间恢复至G1者，可选择性恢复ICIs使用
G4	具有危及生命的后果，SCr升高≥6倍的基线水平；需要肾替代疗法（*KDIGO*分级*AKI* 3级）	永久停用ICIs 需要紧急干预 每24 h检测血肌酐和尿蛋白 考虑肾活检 泼尼松或静脉注射甲强龙1~2 mg/（kg·d）	同G3

ICI：免疫检查点抑制剂；AKI：急性肾损伤；CTCAE：不良事件通用术语标准；*Scr：血清肌酐；KDIGO：改善全球肾脏病预后.

【共识5】 ICI-AKI的治疗主要依据CTCAE分级和AKI的严重程度，CTCAE分级为G1或AKI 1级者可以先观察，查找病因，停用肾毒性相关药物。CTCAE分级为G2级或AKI 2级者以上者，需要停用ICIs，并根据患者的情况加用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。（推荐级别：推荐）

【共识6】 对于临床上高度怀疑为ATIN，或伴有严重肾外irAEs，可立即开始糖皮质激素治疗。（推荐级别：强烈推荐）

【共识7】 糖皮质激素治疗可以采用口服或静脉序贯口服的联合方式给药。静脉注射治疗可以最大限度地增加治疗开始时的暴露量，增强治疗效果。（推荐级别：推荐）

【共识8】 对于仅有部分应答或出现糖皮质激素不耐受和（或）相关副作用者，或在减少糖皮质激素剂量后出现AKI复发的患者，可添加其他免疫抑制剂（霉酚酸酯或英夫利昔单抗等）。使用免疫抑制剂前应注意其可能对相关肿瘤发展的有害影响。（推荐级别：推荐）

【共识9】 如果ICI-AKI有肾穿刺病理诊断结果，则应根据病理确诊的相应肾脏疾病，按照相关疾病诊治指南给与相应的治疗方案。（推荐级别：强烈推荐）

3 ICI-AKI的风险评估和预防

预防胜于治疗，对老年患者接受ICIs治疗前应该进行充分的风险评估。一项纳入5927例患者、9项研究的荟萃分析结果表明，患者同时使用质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）、血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin Ⅱ receptor blockers，ARB）、非甾体抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drug，NSAID）、利尿剂、两种以上ICIs治疗，以及患有糖尿病、泌尿生殖系统癌症和肾外irAEs，均与ICI-AKI风险增加有关[38]。另外一项对于18项观察性研究的荟萃以及系统分析的结果也证实，癌症患者同时使用PPI、NSAID、抗生素、利尿剂等药物或联合使用不同种类的ICIs，合并糖尿病、慢性肾脏病、泌尿生殖系统肿瘤，发生肾外irAEs等，是发生ICI-AKI的危险因素[24]。

一般而言，由肾毒性药物诱导的肾小管细胞坏死可能会释放损伤相关分子，并引发由坏死性炎症介导的自身免疫反应，而ICIs治疗则会促进和扩大这种反应。ATIN诱导药物多被视为“可改变的”

AKI 风险因素,也是大多数 ICI-AKI 发生、发展的“第一击”,而年龄和慢性病等则是不可改变的风险因素[39,40]。因此,临床上应特别重视对于 ICIs 同时合并使用潜在肾毒性药物。目前已有大量证据表明,PPI 代谢物在肾小管和肾间质的沉积可能导致 ATIN,从而增加普通人群发生 AKI 的风险。多个系统综述和荟萃分析结果表明,在使用 ICIs 的癌症患者中,抗 PD-1 类药物、抗PD-L1类药物和抗 CTLA-4 类药物中的 PPI 暴露与 AKI 呈正相关。因此,建议可根据患者的临床情况,使用胃黏膜保护制剂替代 PPI 的使用。在普通人群中,NSAID 可降低肾血流量;晶体沉积可能导致肾小管阻塞,引起直接细胞毒性和细胞介导的免疫攻击,导致使用者发生 AKI 的风险明显增加。有研究发现,NSAID 暴露与 ICI-AKI 风险增加也有关。同时使用 ACEI/ARB 是否是 ICI-AKI 的风险因素仍存在争议。有研究发现,无论 ICIs 的类型(抗 PD-1、抗 PD-L1 或抗 CTLA-4)如何,ACEI/ARB 暴露与 ICIs 相关的 AKI 风险均呈显著正相关。4 项观察性研究的数据发现,使用利尿剂会增加 ICI-AKI 的风险。这些结果提示为了最大限度地降低 AKI 风险,正在接受 ICIs 治疗的癌症患者最好避免同时使用 PPI、NSAID、ACEI/ARB 和利尿剂等药物[38]。

对 18 项临床试验结果的分析发现,与单独化疗等非 ICIs 疗法相比,接受 ICIs 双药治疗的患者的总生存率有显著的统计学改善,ICIs 双药疗法可适度改善老年癌症患者的预后,因此在与传统疗法相比有明显优势的老年病例中,常会优先考虑使用 ICIs 的双药疗法[41]。目前研究并没有发现任何一类 ICIs(抗 PD-1、抗 PD-L1 或抗 CTLA-4)比其他 ICIs 更有可能导致 AKI。但有研究发现,抗 CTLA-4 和抗 PD1/PDL1 的联合应用是 ICI-AKI 的独立危险因素,对 7 项研究的荟萃分析结果发现,联合使用 ICIs 与 AKI 风险增加相关[38]。这一现象的原因可能是双重免疫检查点阻断导致自反应 T 细胞刺激增强。而且,有研究认为,与抗 PD-1 或 PD-L1 单药治疗相比,加用 CTLA-4 抑制剂并无明显优势。因此,临床上伴有 AKI 风险的老年患者最好还是避免 ICIs 双联疗法[38]。

一项汇总 8 项研究的数据结果发现,合并糖尿病会增加接受 ICIs 治疗的患者发生 AKI 的风险[38]。在 7项研究中,泌尿生殖系统癌症被认为是接受 ICIs 治疗的患者发生 AKI 的潜在风险因素,部分原因是尿路梗阻和肾脏破坏[38]。在 ICIs 治疗期间,irAEs 的发生常为多系统,主要可涉及中枢神经系统、皮肤、肝脏、心脏、肺部、肌肉骨骼系统和胃肠道等。有研究表明,肾外 irAEs 的出现与 AKI 发生率的增加相关。其原因可能是肾外 irAEs 反映了免疫系统被 ICIs 激活的程度,因此增加了肾脏发生靶向免疫反应的概率。

老年患者通常都伴有老年共病、多重用药和潜在的肾功能不全等问题,对肾损伤的各种危险因素易感,因此在接受 ICIs 治疗前后以及使用 ICIs 过程中应该注意评估其肾功能,甚至需要评估其肾脏储备功能,这样才能尽可能防范 ICI-AKI 的发生。老年人尤其是衰弱或伴有肌少症的老年人,仅采用血清肌酐(serum creatinine, SCr)值是无法正确评估其肾功能的,需要采用多种手段对肾功能进行综合评估,如 SCr、血胱抑素 C 的变化,同时应用 SCr、血胱抑素 C 值采用 CKD-EPI 公式(CKD-EPIscr-cys)估算的肾小球滤过率等,此外,肾脏的评估还要注意应同时观察肾功能指标和肾损伤标志物(如尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶、肾损伤分子 1、微量白蛋白),及早发现 ICI-AKI。老年人使用 ICIs 时肾脏评估要求见表 7[42]。

癌症患者接受 ICIs 治疗,每个治疗周期前应检查 SCr,根据 SCr 标准诊断 AKI;评估 SCr 升高的病因、停止(避免)肾毒性药物或诊断措施、检查尿液(沉渣和蛋白)。肾脏的评估要注意应同时观察肾功能指标和肾损伤标志物。ICI-AKI 的理想管理需要肿瘤科、肾脏病科和 ICU 的多学科参与。

表 7 ICIs 治疗癌症患者的肾脏评估

癌症患者	肾脏评估内容
无肾脏病病史的患者	开始 ICIs 治疗前需评估肾功能;提供可以停用非必须肾毒性药物的支持指征;最好停用 NSAID 和其他肾毒性药物;建议血压、血糖保持稳定并达标;至少每月评估 1 次肾功能
患有自身免疫性肾炎的患者	在自身免疫性疾病缓解后、或在最终维持性治疗期间,开始 ICIs 治疗;至少每 2 周评估 1 次肾功能(SCr、尿液分析、24h 蛋白尿定量和血清电解质水平),每月查 1 次自身免疫功能状况(IgG、IgM、IgA、C3、C4、ANA、抗 ENA 抗体、ANCA、抗 dsDNA 抗体、抗磷脂抗体、抗 PLA2R 抗体)
急性肾脏病患者	至少每 2 周评估 1 次肾功能
肾移植患者	仅在有合适的选择时可考虑使用 ICIs;每周评估 1 次肾功能

ICIs:免疫检查点抑制剂;NSAID:非甾体抗炎药;SCr:血清肌酐;IgG:免疫球蛋白 G;IgM:免疫球蛋白 M;IgA:免疫球蛋白 A;C3:补体 C3;C4:补体 C4;ANA:抗核抗体;ENA:细胞核内可提取核抗原;ANCA:抗中性粒细胞胞浆抗体;dsDNA:双链 DNA;PLA2R:磷脂酶 A2 受体。

【共识10】 老年患者接受ICIs治疗前应该进行充分的肾损伤风险评估,及时发现ICI-AKI的发生对于患者的预后有重要影响。(推荐级别:强烈推荐)

【共识11】 为了最大限度地降低AKI风险,接受ICIs治疗的老年患者最好避免与PPI、NSAID和利尿剂等药物同时使用。(推荐级别:强烈推荐)

【共识12】 临床上伴有AKI风险的老年患者最好避免ICIs双联疗法。(推荐级别:推荐)

【共识13】 老年患者在接受ICIs治疗前后以及使用ICIs过程中应该注意定期、准确地评估肾功能。肾脏的评估应包括肾功能指标和肾损伤标志物,以便及早发现ICI-AKI。(推荐级别:强烈推荐)

4 影响ICI-AKI患者肾脏预后的相关因素

ICI-AKI患者的肾脏预后一般较好,多中心回顾性研究结果表明,64%~85%患者的肾功能可恢复;伴发irAEs、肺癌、严重AKI(3级)和较高的基线估算肾小球滤过率等因素被认为与肾功能恢复概率明显降低有关[27,29]。。与肾功能恢复的患者相比,肾功能未能恢复的患者病死率更高[43]。研究发现,在接受ICIs时使用可导致急性间质性肾炎的药物(如PPI和NSAID)的患者,同时使用糖皮质激素治疗被认为是提高肾功能恢复概率的潜在因素。开始糖皮质激素治疗的时机也会对肾脏恢复产生重大影响,在确诊ICIs相关性AKI后14 d内开始使用糖皮质激素与更高的恢复概率有关(*OR* = 2.64;95% *CI* 1.58~4.41)[29]。

5 ICI-AKI恢复后重启ICIs治疗的时机

发生ICI-AKI后,重启ICIs治疗的决定需要慎重考虑多个因素,包括但不限于患者之前对ICIs的反应、发生AKI之前ICIs治疗的持续时间、AKI的类型和严重程度、患者的表现状态、以及是否有替代治疗方案[44]。

在Plazy等[45]的12项研究中,任何等级irAEs的复发率为37%至78%,严重irAEs(3~4级)的复发率为18%~62%,3%~42%的患者在再次接受治疗后会复发原来的irAEs。考虑到这些研究结果,对初始ICIs反应时间较长且出现严重irAEs(包括AKI)的患者,应避免再次进行ICIs治疗,因为再次使用ICIs时复发严重irAEs的潜在风险可能会超过临床获益。ASCO指南建议对G2级以下的患者可再次使用ICIs[30],而NCCN则建议,当肾功能恢复到AKI 3级以下时,可向需要的患者再次提供ICIs治疗[31]。此外,NCCN指南建议,在恢复使用ICIs之前,ICIs至少应停用2个月,同时使用或不使用糖皮质激素。ASCO指南还建议对曾接受过PD-1/PDL1和CTLA-4联合疗法的患者,可以使用PD-1/PD-L1单药疗法。然而,如果患者在重启ICIs治疗后再次出现毒性反应,则建议永久避免使用ICIs。ESMO指南建议,对于出现ICIs相关肾毒性的患者,在暂停其他可能导致急性间质性肾炎的药物(包括NSAID和PPI)后,若肾功能恢复,可再次使用ICIs[46]。

Gupta等[29]最近进行的一项多中心回顾性研究中,评估了429例患者中ICI-AKI的复发率。中位数56 d后,有121名患者再次接受了ICIs治疗。这些患者中的大多数(77%)在接受ICIs时肾脏已完全恢复。中位SCr值为1.3 mg/dL。然而,大多数AKI 3级(208例中的166例,包括33例需要肾脏替代治疗)患者中,有30例没有再次接受治疗。研究结论是,16.5%的患者会再次发生ICI-AKI,其严重程度与首次发作相似。复发性AKI患者的人口统计学或临床特征无明显差异。然而,与未发生AKI的患者相比,复发性ICI-AKI患者的死亡率更高[29]。样本量从16~31例患者的较小规模队列研究发现,重启ICIs后AKI复发率为19%~23%,且使用糖皮质激素和停用PPI/NSAID与复发性AKI发生率较低无关。支持同时使用糖皮质激素或其他免疫疗法进行AKI二级预防的数据却很有限,目前也没有足够的证据支持对需要肾脏替代治疗法的AKI 3级患者或尚未完全康复的的AKI患者重启ICIs治疗。

我们认为,对于从AKI 1~3级中恢复的老年肿瘤患者来说,重启ICIs治疗是一个可行的选择,但重启ICIs治疗需要注意以下两点。(1)若ICI-AKI患者的肾功能已有恢复,建议在患者使用泼尼松剂量≤10 mg/d时重新使用ICIs,并继续糖皮质激素递减治疗方案。如果肾功能尚未完全恢复,重新使用ICIs时最好能同时使用小剂量糖皮质激素治疗。(2)当患者发生AKI为2~3级,重启ICIs的治疗可能会导致新的AKI发作,从而严重恶化患者的临床预后。根据ASCO指南,所有发生AKI 2级以上的患者,如果使用糖皮质激素治疗数天内病情仍未改善,以及发生3级AKI的患者,应永久停用ICIs。因此,在这种情况下,即使ICIs是最佳治疗方法,是否再恢复使用ICIs,需要与患者、家属一起权衡利弊、

共同决策。应始终向患者和家属解释好重启 ICIs 的肾脏风险,并仔细权衡肾功能恶化与肿瘤恶化的风险。在做出重启 ICIs 治疗决定之前,需考虑患者的整体预后,以及在肾功能恶化的情况下,患者能否通过血液净化方法进行肾脏替代治疗以及肾脏替代治疗的时机和风险[21,47]。

一般而言,临床上可考虑重启 ICIs 治疗的情况如下:(1)癌症因 ICIs 治疗时间较短或治疗反应不充分而尚未出现治疗反应;(2)使用糖皮质激素治疗后,ICI-AKI 可在时间较短缓解,即 1 周后 SCr 水平下降>25%;(3)发生 AKI 前,患者正在接受可能诱发 ATIN 的治疗(如使用 NSAID、PPI、抗生素等),且在肾损伤确诊时已经停药;(4)患者正在接受 ICIs 的联合治疗,根据病情可以减至一种 ICIs 治疗;(5)老年人是否重启 ICIs 治疗,需根据个体化情况决定。

【共识 14】 ICI-AKI 患者的肾脏预后与 AKI 的分级相关,及时使用糖皮质激素治疗与更高的肾功能恢复概率有关。(推荐级别:推荐)

【共识 15】 G2 级以下的 ICI-AKI 恢复后,可以考虑重启 ICIs 治疗。建议在患者使用的泼尼松剂量≤10 mg/d 时重新使用 ICIs,并继续糖皮质激素递减治疗方案。如果肾功能未完全恢复,重启 ICIs 时最好能同时使用小剂量糖皮质激素治疗。(推荐级别:推荐)

【共识 16】 重启 ICIs 可能会导致新的 AKI 发作,严重恶化患者的临床预后。重启 ICIs 治疗需要考虑患者的整体预后,与患者、家属一起权衡利弊、共同决策,应在 ICIs 治疗的潜在益处、进一步肾损伤的风险和生命预期等相关因素间进行仔细的权衡,并做好肾脏替代治疗的准备。(推荐级别:强烈推荐)

总之,肿瘤是老年人的常见疾病,ICIs 是主要治疗药物之一。ICI-AKI 在老年患者中并不少见。ATIN 是 ICI-AKI 中最常见的病理发现,但 ICI-AKI 2~3 级的患者病因较复杂,必要时应进行肾穿刺病理检查确定病因。AKI 1 级者可先暂停相关肾毒性药物并随访观察;AKI 2 级以上者,除停用 ICIs,还需加用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。老年患者在接受 ICIs 治疗前应该进行充分的风险评估。在使用 ICIs 过程中应定期、准确地评估肾功能,及早发现 ICI-AKI。肾功能恢复后重启 ICIs 治疗需要考虑患者的整体预后,仔细地权衡 ICIs 治疗的潜在益处、肾损伤风险和生命预期等相关因素。ICI-AKI 的理想管理需要肿瘤科、肾脏病科和 ICU 的多学科参与。

利益冲突:无

执笔人:赵佳慧(解放军总医院第二医学中心);丁影(解放军总医院第二医学中心);敖强国(解放军总医院第二医学中心);程庆砾(解放军总医院第二医学中心)

专家组成员(按姓氏拼音排序):阿勇(西藏自治区人民医院);敖强国(解放军总医院第二医学中心);查艳(贵州省人民医院);陈丽萌(北京协和医院);陈玲(武汉大学中南医院);陈梦莉(解放军总医院);陈钦开(南昌大学第一附属医院);陈崴(中山大学附属第一医院);陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院);程庆砾(解放军总医院第二医学中心);程勇前(解放军总医院第五医学中心);杜晓刚(重庆医科大学附属第一医院);洪富源(福建省立医院);贾俊亚(天津医科大学总医院);姜鸿(新疆自治区人民医院);蒋红利(西安交通大学第一附属医院);李佳(63710 部队医院);李忠心(首都医科大学附属北京潞河医院);刘红(大连理工大学附属中心医院);陆明晰(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);罗萍(吉林大学第二医院);罗群(宁波市第二医院);马劲夫(解放军第 305 医院);马坤岭(浙江大学医学院附属第二医院);马迎春(中国康复研究中心);毛永辉(北京医院);梅峰(青海大学附属医院);隋满姝(哈尔滨医科大学附属第一医院);王彩丽(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院);王德光(安徽医科大学第二附属医院);王国勤(首都医科大学附属北京安贞医院);王俭勤(兰州大学第二医院);王沛(郑州大学第一附属医院);王顺(新疆医科大学第一附属医院);王艺萍(北京航天总医院);魏佳莉(海南省人民医院);夏鹏(北京协和医院);熊飞(武汉市第一医院);许辉(中南大学湘雅医院);许艳芳(福建医科大学附属第一医院);姚丽(中国医科大学附属第一医院);于小勇(陕西省中医医院);余永武(清华大学附属垂杨柳医院);张东(解放军总医院第二医学中心);张国娟(首都医科大学附属北京同仁医院);赵佳慧(解放军总医院第二医学中心);赵卫红(南京医科大学第一附属医院);郑智华(中山大学附属第七医院);周芸(山西医科大学第一医院);周竹(昆明医科大学第一附属医院)

【参考文献】

[1] Ju W, Zheng R, Zhang S, *et al*. Cancer statistics in Chinese older people, 2022: current burden, time trends, and comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea[J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(5): 1079-1091. DOI: 10.1007/s11427-022-2218-x.

[2] 曹嘉惠, 朱敦皖, 张琳华. 肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2023, 46(5): 377-383. DOI: 10.3760/cma.j.cn121382-20230822-00501.

[3] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al*. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.

[4] Rudd CE. The reverse stop-signal model for CTLA4 function[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(2): 153-160.DOI: 10.1038/nri2253.

[5] Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, *et al*. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 39. DOI: 10.1186/s13045-018-0582-8.

[6] Elisa R, Giobbie-Hurder A, Mcckeary NJ, *et al*. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 26. DOI: 10.1186/s40425-018-0336-8.

[7] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, *et al*. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 30-37.DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.006.

[8] Kasherman L, Siu DHW, Lee KWC, *et al*. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in older adults with advanced stage cancers: a meta-analysis[J]. J Geriatr Oncol, 2020, 11(3): 508-514. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.05.013.

[9] Suarez-Almazor ME, Pundole X, Abdel-Wahab N, *et al*. Multinational association of supportive care in cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-mediated cardiovascular, rheumatic, and renal toxicities from checkpoint inhibitors[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(12): 6159-6173.DOI: 10.1007/s00520-020-05710-8.

[10] 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.DOI: 10.1159/000455014.

[11] Moturi K, Sharma H, Hashemi-Sadraei N. Nephrotoxicity in the age of immune checkpoint inhibitors: mechanisms, diagnosis, and management[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 414. DOI: 10.3390/ijms25010414.

[12] Nebhan CA, Cortellini A, Ma W, *et al*. Clinical outcomes and toxic effects of single-agent immune checkpoint inhibitors among patients aged 80 years or older with cancer: a multicenter international cohort study[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(12): 1856-1861. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4960.

[13] Hasson F, Keeney S, Mckenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique[J]. J Adv Nurs, 2000, 32(4): 1008-1015.

[14] Baldini C, Romano PM, Voisin AL, *et al*. Impact of aging on immune-related adverse events generated by anti-programmed death (ligand) PD-(L)1 therapies[J]. Eur J Cancer, 2020, 129: 71-79.DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.013.

[15] Rong Y, Bentley JP, Bhattacharya K, *et al*. Incidence and risk factors of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors among older adults with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2024, 13(1): e6879.DOI: 10.1002/cam4.6879.

[16] 卯云烨, 盛舒, 王安, 等. 老年晚期NSCLC患者PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗现状及展望[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(5): 367-375.DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2024.106.10.

[17] Zhang Y, Chen J, Liu H, *et al*. The incidence of immune-related adverse events (irAEs) and their association with clinical outcomes in advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2024, 129: 102787.DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102787.

[18] Chen JJ, Lee TH, Kuo G, *et al*. All-cause and immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury in immune checkpoint inhibitor users: a meta-analysis of occurrence rate, risk factors and mortality[J]. Clin Kidney J, 2024, 17(1): sfad292.DOI: 10.1093/ckj/sfad292.

[19] Zhou P, Liu B, Shen N, *et al*. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a single-center retrospective study[J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2326186.DOI: 10.1080/0886022x.2024.2326186.

[20] Ji MS, Wu R, Feng Z, *et al*. Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 18752.DOI: 10.1038/s41598-022-21912-y.

[21] Mamlouk O, Danesh FR. Immune checkpoint inhibitor-associated nephrotoxicity[J]. Nephron, 2024, 148(1): 11-15.DOI: 10.1159/000531297.

[22] Trisal SR, Low G, Pathan F, *et al*. Kidney adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(7): 843-849.DOI: 10.2215/cjn.0000000000000160.

[23] Herrmann SM, Abudayyeh A, Gupta S, *et al*. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated nephrotoxicity: a position statement from the American Society of Onco-nephrology[J]. Kidney Int, 2025, 107(1): 21-32.DOI: 10.1016/j.kint.2024.09.017.

[24] Xie W, Xiao S, Li X, *et al*. Incidence, mortality, and risk factors of acute kidney injury after immune checkpoint inhibitors: systematic review and meta-analysis of real-world evidence[J]. Eur J Intern Med, 2023, 115: 88-95.DOI: 10.1016/j.ejim.2023.05.034.

[25] Seethapathy H, Zhao S, Strohbehn 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.DOI: 10.1016/j.ekir.2020.07.011.

[26] 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. DOI: 10.1038/

s41581-022-00630-8.

[27] 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.DOI: 10.1681/asn.2019070676.

[28] Belliere J, Mazieres J, Meyer N, *et al*. Renal complications related to checkpoint inhibitors: diagnostic and therapeutic strategies[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(7): 1187.DOI: 10.3390/diagnostics11071187.

[29] 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.DOI: 10.1136/jitc-2021-003467.

[30] 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.DOI: 10.1200/jco.21.01440.

[31] Network NCC. Management of immunotherapy-related toxicities: Version 1. 2022 [EB/OL]. [2025-08-28]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.

[32] Rao Ullura A, CôTé G, Pelletier K, *et al*. Immunotherapy in oncology and the kidneys: a clinical review of the evaluation and management of kidney immune-related adverse events[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(6): 939-951.DOI: 10.1093/ckj/sfad014.

[33] Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, *et al*. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(1): 66-77. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.002.

[34] Lee MD, Seethapathy H, Strohbehn IA, *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. DOI: 10.1136/jitc-2020-002292.

[35] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(4): 289-296.

[36] 徐瑞华, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023: 1132-1133.

[37] Miao J, Sise ME, Herrmann SM. Immune checkpoint inhibitor related nephrotoxicity: advances in clinicopathologic features, noninvasive approaches, and therapeutic strategy and rechallenge[J]. Front Nephrol, 2022, 2: 1017921.DOI: 10.3389/fneph.2022.1017921.

[38] Chen P, Zhu J, Xu Y, *et al*. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 107.DOI: 10.1186/s12882-023-03171-9.

[39] Belliere J, Sprangers B. 'Prevention is better than cure': warning for comedications in patients receiving immune checkpoint inhibitors to avoid acute kidney injury[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(10): 1803-1806.DOI: 10.1093/ckj/sfac161.

[40] Kanbay M, Yildiz AB, Siripol D, *et al*. Immune checkpoints inhibitors and its link to acute kidney injury and renal prognosis[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(4): 1025-1032.DOI: 10.1007/s11255-022-03395-y.

[41] Dottorini L, Ghidini A, Deda R, *et al*. Immune checkpoint inhibitor doublets: are they beneficial for older patients? A systematic review and meta-analysis[J]. J Geriatr Oncol, 2024, 15(4): 101741.DOI: 10.1016/j.jgo.2024.101741.

[42] Longhitano E, Muscolino P, Lore C, *et al*. Immune checkpoint inhibitors and the kidney: a focus on diagnosis and management for personalised medicine[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6): 1891.DOI: 10.3390/cancers15061891.

[43] Kanbay M, Copur S, Siriopol D, *et al*. The association between acute kidney injury and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(5): 817-826.DOI: 10.1093/ckj/sfac194.

[44] Perazella MA, Spranders B. Checkpoint inhibitor therapy-associated acute kidney injury: time to move on to evidence-based recommendations[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(5): 1301-1306.DOI: 10.1093/ckj/sfab052.

[45] Plazy C, Hannani D, Gobbini E. Immune checkpoint inhibitor rechallenge and resumption: a systematic review[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(9): 1095-1106. DOI: 10.1007/s11912-022-01241-z.

[46] Haanen J, Obeid M, Spain L, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238.DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.

[47] Alonso F, Martí De Francisco ÁLM, Auñón P, *et al*. Adverse renal effects of check-point inhibitors (ICI) in cancer patients: Recommendations of the Onco-nephrology Working Group of the Spanish Society of Nephrology[J]. Nefrologia (Engl Ed), 2023, 43(5: 622-635.DOI: 10.1016/j.nefroe.2023.11.001.

(编辑: 王雪萍)