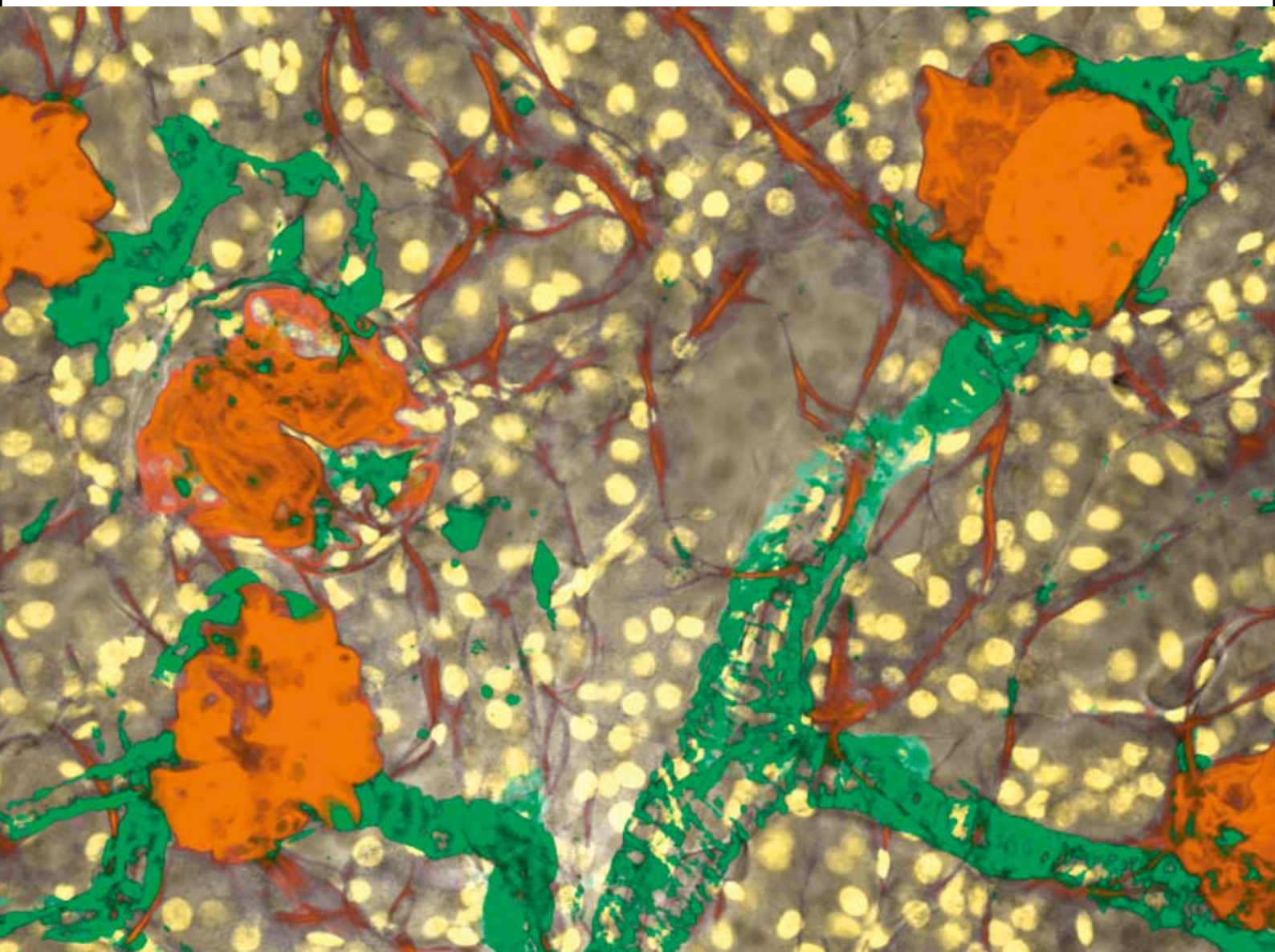


nature REVIEWS

Sep. 2015 volume 3 no. 3
www.nature.com/reviews

中文版

NEPHROLOGY



中文版 主 编 陈 楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

责任编辑 郝传明 (上海复旦大学华山医院)

副 主 编 侯凡凡 (广州南方医科大学南方医院)

编 辑 陈江华 (杭州浙江大学医学院附属第一医院)

刘必成 (南京东南大学附属中大医院)

王伟铭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

赵明辉 (北京大学第一医院) 梅长林 (上海长征医院)

郝传明 (上海复旦大学华山医院)

倪兆慧 (上海交通大学医学院附属仁济医院)

An official publication of



Editorial

CHIEF EDITOR Susan Allison, PhD

Tel: +44 (0)20 7843 4781;
nrnep@nature.com

SENIOR EDITOR Rebecca Kelsey

ASSOCIATE EDITOR Helene Myrvang, PhD

LOCUM ASSOCIATE EDITOR Ellen Carney, PhD

CROSS-JOURNAL ASSOCIATE EDITORS
Bryony Jones, PhD; Tim Geach, PhD

ASSISTANT EDITOR Ellen Bible, PhD

EDITORIAL SUPPORT MANAGER
Caroline Barranco

EDITORIAL ASSISTANT Rachel Fellows

Advisory Board

George Bakris ISN member
The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, USA
Joanne Bargman ISN member
University Health Network, Canada
Rashad Barsoum ISN member
Cairo Kidney Center, Egypt
Rinaldo Bellomo
Monash University, Australia
Daniel Bichet ISN member
Sacré-Coeur Hospital Research Center, Canada
David Bushinsky ISN member
University of Rochester Medical Center, USA
Gabriel Danovitch ISN member
University of California, Los Angeles, USA
John Feehally ISN President
Leicester General Hospital, UK
Jürgen Floege ISN member
RWTH Aachen, Germany
Agnes Fogo ISN Council
Vanderbilt University Medical Center, USA
Jean Pierre Grünfeld ISN member
Necker Hospital, France
Enyu Imai ISN member
Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan
Vivekanand Jha ISN Executive Committee
Postgraduate Institute of Medical Education and Research, India
Richard Johnson ISN member

University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, USA
Bruce Kaplan ISN member
University of Arizona School of Medicine, USA
Kar Neng Lai ISN member
Queen Mary Hospital, Hong Kong
Moshe Levi ISN member
University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, USA
Adeera Levin ISN Secretary General
University of British Columbia, Canada
Nathan Levin ISN member
Renal Research Institute, USA
Philip Li ISN member
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong
Zhi-Hong Liu ISN Council
Nanjing University School of Medicine, China
Robert Mak ISN member
University of California, San Diego, USA
Toshio Miyata ISN Executive Committee
Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan
Bruce Molitoris
Indiana University School of Medicine, USA
Saraladevi Naicker ISN Council
University of Witwatersrand Medical School, South Africa
Robert Reilly
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, USA

Giuseppe Remuzzi ISN President Elect
Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Italy
Miguel Riella ISN member
Catholic University of Paraná, Brazil
Eberhard Ritz Former ISN President
University of Heidelberg, Germany
Bernardo Rodríguez-Iturbe Former ISN President
Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela
Claudio Ronco ISN member
St Bortolo Hospital, Italy
Pierre Ronco ISN member
Tenon Hospital, France
Franz Schaefer ISN member
Heidelberg University Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Germany
Peter Stenvinkel ISN Council
Karolinska University Hospital at Huddinge, Sweden
Terry Strom ISN member
Beth Israel Deaconess Medical Center, USA
Raymond Vanholder ISN member
University Hospital Ghent, Belgium
Carsten Wagner ISN member
Institute of Physiology and Zurich Center for Human Integrative Physiology, Switzerland
Jan Weening Former ISN President
Tergooi Hospital, The Netherlands

Production

PRODUCTION EDITOR
Jenna Johnston

MANAGING PRODUCTION EDITOR
Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER
Kelly Hopkins

ART EDITOR
Laura Marshall

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-chief : Nan Chen, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine
Issue editor : Chuanming Hao, Huashan Hospital, Shanghai Fudan University
Associate editor : Fanfan Hou, Nanfang Hospital, Guangzhou Jiaotong University School of Medicine
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Minghui Zhao, Beijing Peking University First Hospital
Editor : Jianghua Chen, The First Affiliated Hospital, Hangzhou Zhejiang University
Chuanming Hao, Huashan Hospital, Shanghai Fudan University
Bicheng Liu, Zhongda Hospital, Nanjing Southeast University
Changlin Mei, Shanghai Changzheng Hospital, SMMU
Weiming Wang, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

经自然学科亚太分会授权重印
ISSN 2187-5820
著期登字: 2013-088882/R
世界图书出版上海有限公司
中国上海印制

COPYRIGHT © 2015 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: Nature Reviews Nephrology (ISSN 1759-5061 [print]; 1759-507X [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Nephrol.* vol, xxx - xxx (year) [doi:10.1038/nrnephxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 剧烈运动降低1型糖尿病患者的糖尿病肾病发病风险
Intensive exercise associated with reduced risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus
- 2 淋巴细胞衔接蛋白“刹”住高血压
Lymphocyte adaptor protein puts the “brakes” on hypertension
- 3 近曲小管细胞可以调节肾脏损伤后的炎症反应
Proximal tubule cells modulate inflammation after renal injury
- 4 补体C1和 β -catenin在高血压患者动脉重构中的作用
Complement C1 and β -catenin in hypertensive arterial remodelling
- 5 *DGKE*隐匿的内含子突变导致aHUS
Hidden intronic mutations in *DGKE* are causative of aHUS
- 6 面筋蛋白可导致IgAN加重
Exacerbation of IgAN by gluten

NEWS & VIEWS

- 7 新型不可吸收钾交换树脂在高钾血症中的应用
New nonabsorbable potassium-exchange resins in hyperkalaemia
- 9 利妥昔单抗治疗肾病综合征的疗效
Efficacy of rituximab in challenging nephrotic syndrome
- 11 肾脏交感神经阻断术——来自DENERHTN试验极具前景的数据
Renal denervation—promising data from the DENERHTN trial
- 13 新数据不支持使用三联RAAS阻滞剂
New data do not SUPPORT triple RAAS blockade
- 15 慢性肾脏疾病中他汀类药物的使用：是时候向前推进吗？
Statins in chronic kidney disease: time to move on?
- 17 皮质类固醇治疗高危IgA肾病的效果
Efficacy of corticosteroids in high-risk IgA nephropathy
- 19 修正脓毒血症的定义
Revising definitions of sepsis

REVIEWS

- 21 靶向抗癌治疗对肾脏的影响
Renal effects of targeted anticancer therapies

PERSPECTIVES

- 40 非典型溶血性尿毒综合征中的足细胞功能障碍
Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

Nature Reviews has expanded into the clinical sciences.
Eight new clinical titles complement the existing seven
titles in the life sciences.

In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely
redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the
top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

For more information visit:
www.nature.com/reviews

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

预防

剧烈运动降低1型糖尿病患者的糖尿病肾病发病风险

Intensive exercise associated with reduced risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus

Nature Reviews Nephrology **11**, 198 (2015); 在线发表于2015年2月17日; doi:10.1038/nrneph.2015.17

FinnDiane研究的最新数据表明体育锻炼可以降低1型糖尿病（T1DM）患者的糖尿病肾病发病风险。这些发现与之前来自横断面研究的数据一致,表明低水平体育锻炼和此类人群中的糖尿病并发症有关。

“FinnDiane是一项综合性多中心随访研究,目的是识别易患糖尿病肾病的临床,生物化学和遗传因素,”首席研究员Pre-Henrik Groop解释到。“这项特殊研究中,我们聚焦于体育锻炼。”

研究人员Johan Wadén, Heidi Tikkanen及其同事采用经过验证的业余时间体育锻炼（LTPA）自我报告调查问卷收集了

1,390名T1DM患者的体育锻炼的数量和强度。他们采用基线时和中位随访时间6.4年时的尿蛋白排泄率来评估肾功能。

研究者发现总LTPA和肾病的产生或进展之间无关联。然而,低强度LTPA患者10年累积肾病进展率（24%）高于中等强度（13.5%）和高强度（13.1%）LTPA患者。更高频率的LTPA也与更低的累积肾病进展率有关。

“我们最有趣的发现是,最重要的因素是体育锻炼的强度,而非数量。”Groop说。“运动的强度越大,糖尿病肾病的发病风险越低——你必须运动到出汗。”他

解释说下一步需要定义能够改善T1DM患者肾脏转归的运动强度阈值。

“另一个有待解决的问题是肾脏收益是否需要进行短时剧烈运动或长期锻炼课程,”Groop说,“未来我们可能为无心脏病和/或严重视网膜病等禁忌症的T1DM患者常规开具剧烈运动的处方。”

Ellen F. Carney

原文: Wadén, J. *et al.* Leisure-time physical activity and development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-015-3499-6

高血压

淋巴细胞衔接蛋白“刹”住高血压

Lymphocyte adaptor protein puts the “brakes” on hypertension

Nature Reviews Nephrology **11**, 198(2015); 在线发表于2015年2月24日; doi:10.1038/nrneph.2015.24

Meena Madhur及其同事发表的最新报告描述了淋巴细胞衔接蛋白（LNK；也被称为SH2B3）在血管紧张素II（Ang II）诱导的高血压、相关的血管和肾脏功能不全中的角色。LNK是细胞因子信号通路和细胞增殖的负向调节因子，但在此项最新研究之前，对于此蛋白影响血压（BP）的机制尚不清楚。

“我们对LNK的兴趣主要在全基因组关联研究上，这些研究发现LNK多态性与高血压和自体免疫及心血管疾病高度相关，”Madhur解释说。“我们因此决定采用 $Lnk^{-/-}$ 小鼠研究LNK在高血压中的作用。”

研究人员首先在小鼠模型中检测了Ang II输注对血压的影响。输注14天的Ang II（490 ng/kg/min），与野生型小鼠比较， $Lnk^{-/-}$ 小鼠的收缩压升高35 mmHg并出现明显的高血压。此外，输注Ang II（490

ng/kg/min）——此剂量没有使野生型小鼠血压升高——可导致 $Lnk^{-/-}$ 小鼠的血压升高到180 mmHg。

“...LNK 在未来的高血压治疗中可能可以作为一个治疗靶点”

采用流式细胞仪和免疫组织化学评估了 $Lnk^{-/-}$ 和野生型小鼠的免疫细胞的肾脏和血管浸润。在基线时，与野生型小鼠比较， $Lnk^{-/-}$ 小鼠的肾脏表明肾皮质与髓质的T细胞浸润增加，但是血压无差异。在主动脉中也可以观察到这种作用，在这两种情况下Ang II暴露均可加重高血压。

接下来，研究人员将 $Lnk^{-/-}$ 小鼠的骨髓移植到受辐射的野生型小鼠中，并反向操作，来检测哪种细胞类型的Lnk丢失可导致高血压。“这些实验表明造血细胞的Lnk丢失可以使小鼠倾向于形成恶化型高血压、

肾脏炎症和肾脏功能不全，”Madhur解释到。“这种效应部分由干扰素 γ 产生增多所介导。在 $Lnk^{-/-}$ 小鼠中进行的复制分析提示具有基因剂量效应，表明Lnk等位基因的丢失可以导致升高血压，并可以促进肾脏损伤。”

研究人员希望采用 $Lnk^{-/-}$ 小鼠模型进一步探索免疫系统在心血管和肾脏疾病中的作用。“罹患某些自体免疫疾病患者的心血管疾病发病风险升高，”Madhur说。

“我们的研究为炎症和心血管疾病之间提供了关联。此外，将来LNK可能可以作为高血压的一种治疗靶点。”

Jessica K. Edwards

原文：Saleh, M. A. *et al.* Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI176327

急性肾损伤

近曲小管细胞可以调节肾脏损伤后的炎症反应

Proximal tubule cells modulate inflammation after renal injury

Nature Reviews Nephrology **11**, 254 (2015); 在线发表于2015年3月31日; doi:10.1038/nrneph.2015.40

肾脏损伤分子1 (KIM-1) 的表达与急性肾脏损伤和慢性肾脏疾病 (CKD) 中的近曲小管损伤有关, 但我们对肾脏损伤过程中此类蛋白的角色知之甚少。目前, 研究人员报告, 在急性损伤后, 存活的近曲小管细胞可以下调先天免疫应答, 通过KIM-1介导的凋亡细胞吞噬作用保护肾脏免受进一步的损伤。

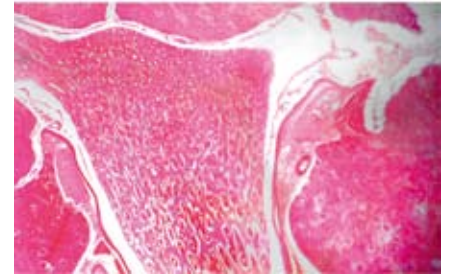
“我们实验室发现KIM-1为近曲小管损伤时上调幅度最大的蛋白,” 研究人员Li Yang和Craig Brooks说, “我们还发现KIM-1在近曲小管细胞中的表达可以诱导明显的表型——它将这些上皮细胞转化为吞噬细胞。KIM-1可以发挥磷脂酰丝氨酸吞噬作用并可以作为清道夫受体, 在凋亡和坏死细胞表面与脂类和氧化的LDL结合。”

在他们最新的研究中, 研究人员探讨了KIM-1介导的吞噬作用是否可以在损伤发生后减轻炎症和肾脏损伤。他们发现表达功能缺陷型KIM-1 (KIM-1^{Δmucin}) 的小鼠肾小管所含凋亡小体和局部缺血/再灌注

(I/R) 后细胞碎片的数量比野生型小鼠多。进一步试验采用溶酶体抑制剂, 确认了KIM介导的吞噬作用在肾脏损伤发生后的凋亡细胞清除过程中的作用。

有趣的是, KIM-1^{Δmucin}小鼠出现比野生型对照小鼠更为严重的肾脏功能不全和I/R后肾小管间质损伤, 并且在顺铂损害后存活率更低。此外, KIM-1^{Δmucin}小鼠的受损肾脏显示, 与对照组比较, 促炎性细胞因子和趋化因子的mRNA水平升高, 浸润粒细胞和巨噬细胞数量增多, 核因子κB (NF-κB) 活性升高。“抑制磷脂酰肌醇3激酶通路可以预防野生型细胞KIM-1介导的NF-κB活性抑制,” Yang和Brook报告。“总的来看, 我们的这些发现表明机体存在对急性肾小管损伤的自然防御系统, 近曲小管细胞以吞噬细胞的作用方式抑制炎症, 预防进一步的肾脏损伤。”

研究人员提示调节KIM-1活性可以作为急性和慢性肾脏损伤的治疗选项。“我们期望KIM-1在肾脏损伤急性期的活化可



以封锁促炎性信号通路和缓解疾病, 而慢性期KIM-1的抑制将可以预防CKD进展为终末期肾病。未来, 我们计划进一步阐明KIM-1调节炎症的机制, 近曲小管细胞在免疫信号通路, 免疫促纤维化信号通路招募中的作用。”

Ellen F. Carney

原文: Yang, L. *et al.* KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI75417

延伸阅读: Ichimura, T. *et al.* Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 118, 1657–1668 (2008)

高血压

补体C1和 β -catenin在高血压患者动脉重构中的作用

Complement C1 and β -catenin in hypertensive arterial remodelling

Nature Reviews Nephrology **11**, 255 (2015); 在线发表于3月17日; doi:10.1038/nrneph.2015.31

高血压可以刺激动脉发生结构性重构, 特征为血管平滑肌细胞 (VSMC) 增生和炎症细胞浸润。目前对高血压患者动脉重构过程的了解十分有限, 但最新研究结果表明补体C1诱导的 β -catenin信号通路在此过程中发挥了关键作用。“我们的研究结果为体液天然免疫和动脉重构之间提供了新的机制性关联,” 研究人员说。

Issei Komuro及其同事通过研究给小鼠注入血管紧张素II (Ang II) 的作用, 首次

确认了 β -catenin信号通路在高血压动脉重构中的作用。Ang II输注通过VSMC增殖和上调Wnt/ β -catenin靶基因的表达使血压升高, 促进动脉重构。 β -catenin信号通路的药理学或基因性阻断可以抑制VSMC的增殖, 但未使血压下降。

研究人员还发现Ang II输注可以将巨噬细胞招募到主动脉, 这些巨噬细胞可以分泌补体组分C1q。巨噬细胞耗竭、给予C1抑制剂或C1qa基因敲除可以抑制Ang II

诱导的 β -catenin信号通路的活化和VSMC增殖, 提示巨噬细胞分泌的补体C1可能是高血压患者动脉重构过程中catenin信号通路和VSMC增殖的诱导因素。

Susan J. Allison

原文: Sumida, T. *et al.* Complement C1q-induced activation of β -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nat. Commun.* **6**, 6241 (2015)

遗传学

DGKE隐匿的内含子突变导致aHUS

Hidden intronic mutations in *DGKE* are causative of aHUS

Nature Reviews Nephrology **11**, 316 (2015); 在线发表于2015年4月28日; doi:10.1038/nrneph.2015.68

二酰甘油激酶ε (*DGKE*) 的隐性突变可以引发非典型溶血性尿毒综合征 (aHUS)。aHUS是儿童获得性急性肾衰竭的常见病因。Giuseppe Remuzzi及其同事的最新研究扩展了这种关联, 在*DGKE*中发现了一个与aHUS有因果关系的新的内含子突变, 而且该内含子位于外显子-内含子边界之外。

研究人员对两个遗传来源不明的婴儿隐性家族性aHUS家庭 (一个来自意大利, 一个来自美国) 进行了全外显子组和全基因组测序。“采用常规的变量筛选参数分析没有发现意大利家庭有任何明显的候选基因突变, 美国家庭只有一处杂合无义*DGKE*突变, 这种单个突变无法解释该疾病,” 研究者Marina Noris说。“考虑到较深的内含子突变可以导致异常剪切, 我们检查了意大利家庭全外显子组测序数据中的内含子变异性。”

研究人员详细分析了*DGKE*位点, 因为两个家庭受累患者和已知与aHUS有因果关系的*DGKE*突变患者之间在疾病遗传模式、发病年龄和临床表型方面类似。一种新的*DGKE*突变位于内含子5 (c.888+40A>G) 中, 被确认与隐性模式的疾病相关。

对意大利家庭中受累的两个兄弟的血液白细胞进行*DGKE* mRNA测序表明内含子突变影响外显子5的剪切, 导致三个异常*DGKE*亚型的产生。无野生型*DGKE* mRNA表达。

进一步的分析表明最丰富的*DGKE* mRNA亚型在外显子5后面多出39个核苷酸, 编码的*DGKE*蛋白, 比野生型多了13个氨基酸。3D结构模型预测, 插入13个氨基酸将会影响*DGKE*激酶活性。其他两种亚型在蛋白水平上未检测出。引人注意的是, 在美国家庭的3个受累兄弟中发现了

*DGKE*无义突变的复合杂合子。

“我们目前计划设计下一代测序技术, 定位*DGKE*和其他补体相关性aHUS基因的内含子, 寻找新的疾病相关性突变,” Noris说, “测定已知疾病相关基因的内含子区域的序列, 然后分析mRNA的序列, 可能是一种解决未知遗传基础aHUS病例的有价值的工具。” 研究人员建议此研究可能作为其他罕见病的研究范例, 在这些疾病中外显子筛选无法确定导致疾病的基因突变。

Jessica K. Edwards

原文: Mele, C. *et al.* Characterization of a new *DGKE* intronic mutation in genetically unsolved cases of familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* doi:10.2215/CJN.08520814

肾小球疾病

面筋蛋白可导致IgAN加重

Exacerbation of IgAN by gluten

Nature Reviews Nephrology **11**, 317 (2015); 在线发表于2015年4月14日; doi:10.1038/nrneph.2015.53

麦胶蛋白——小麦面筋蛋白的一种成分——在IgA肾病（IgAN）的形成和加重过程中通过促进可溶性IgA受体CD89脱落和诱导IgA免疫复合物的形成而发挥有害作用，一项最新研究的作者说，“我们证明CD89与麦胶蛋白发生相互作用进而参与了肾毒性IgA复合物的形成，” Laureline Berthelot和Renato Monteiro解释到。“这些结果确认了肠道和营养在IgAN病理生理学中的重要性，开创了新的研究领域。”

Monteiro及其同事在其领导的前期工

作中通过研究饮食中谷蛋白在人源化小鼠IgAN模型中的效应，调查了面筋蛋白在实验性IgAN中的病理学作用，结果表明麸质过敏症和IgAN拥有共同的病理学路径。给这些小鼠至少三代的无面筋蛋白饮食可诱导谷蛋白敏感性，导致IgA沉积物消失，并改善肾功能。再次引入面筋蛋白可导致IgA1-sCD89复合物的再现，加重肠道反应，诱导带有IgAN症状的腹部疾病。在针对26只IgAN小鼠进行的队列研究中，IgA1抗麦胶蛋白抗体的水平与小鼠的蛋白尿有

关。长期给予无面筋蛋白饮食在预防小鼠疾病进展方面优于短期给予此类饮食。

“我们的试验表明早期给予无面筋蛋白饮食有利于避免IgAN患者发生肾衰竭，”研究人员说。

Susan J. Allison

原文：Papista, C. *et al.* Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int.* doi:10.1038/ki.2015.94

临床试验

新型不可吸收钾交换树脂在高钾血症中的应用

New nonabsorbable potassium-exchange resins in hyperkalaemia

Sara S. Roscioni 和 Hiddo J. Lambers Heerspink

最新研究数据表明，长达8周的patiomer或锆酸钠环硅酸盐能够降低高钾血症患者的血浆钾水平。如果能够证明其长期使用的安全性和有效性，这些药物可能可以与肾素-血管紧张素-醛固酮抑制剂强化治疗同时使用，以减少不良反应以及肾脏和心血管疾病风险。

在慢性肾脏疾病（CKD）或心血管疾病（CVD）患者中经常会发生高钾血症，导致心血管和肾脏风险增加¹。高钾血症可由肾脏对钾处理能力的改变（如使用各种药物）或者肾素以及醛固酮合成紊乱所致。高钾血症经常会发生在使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂（RAAS）治疗的患者中，此类药物被用于降低CKD或CVD患者的肾脏和/或心血管疾病风险。对高钾血症的治疗尚缺乏安全且有效的干预措施¹。目前的治疗措施包括限制饮食中的钾摄入量，使用利尿剂或碳酸氢盐和/或使用不可吸收的阳离子交换树脂。聚苯乙烯磺酸钠或钙是FDA唯一批准的钾交换树脂——带有不良味道，能够导致腹泻并且与一些罕见但是严重的不良反应发生有关，如结肠穿孔²。最近的三个临床试验表明两种新型钾吸收剂在治疗高钾血症中具有疗效³⁻⁵。

“由于缺乏安全且有效的干预措施，高钾血症的治疗方法比较局限”

Weir等人的第一项研究评估了patiomer的疗效，这是一种不可吸收的聚合物，能够在结肠中结合钾来交换钙³。该药以混悬液方式进行给药，能够增加粪便中的钾排泄量，因此能够降低血浆钾水平。在这项研究中，在最初的4周治疗期内，服用RAAS抑制剂的243例CKD患者的血钾水平为5.1-6.5 mmol/l，在此期间，他们每日服用两次patiomer。Weir等人报告患者

在这个治疗阶段结束时，平均血钾水平下降了1.0 mmol/l。107例患者达到了正常血钾水平（血钾水平为3.5-4.9 mmol/l），他们随后进入一个单盲停药期，并且被随机分组，接受patiomer或安慰剂治疗8周。在此期间，安慰剂组的高钾血症复发率（60%）显著高于patiomer组（15%； $P<0.001$ ）。patiomer治疗的最常见不良反应是便秘。

其他研究也评估了锆酸钠环硅酸盐（ZS-9）在患有CKD、心脏衰竭或糖尿病的高钾血症患者中的治疗效果。ZS-9是一种高特异性无机晶体，能够在肠道中俘获钾。然而，ZS-9是通过交换钠和氢离子来结合钾离子，而非通过钙离子与钾离子交换。Packham等人进行了一项二期，双盲，剂量探索临床研究，比较了ZS-9（1.25 g、2.5 g、5 g和10 g）与安慰剂的治疗效果⁴。他们报告ZS-9治疗（每48小时三次）能够显著并且剂量依赖性地降低钾离子水平。在2.5 g剂量组能够降低0.46 mmol/l，10 g剂量组能够降低0.73 mmol/l；而安慰剂组则增加了0.25 mmol/l。在第二个阶段，血钾达到正常的患者接受ZS-9或安慰剂治疗11天。接受5 g或10 g ZS-9治疗的患者血钾水平维持在5 mmol/l以下，而安慰剂组患者的血钾水平则超过5 mmol/l。Kosiborod等人⁵的临床试验使用了与Packham等人相似的试验设计，验证了5 g、10 g或15 g的ZS-9对血钾水平的影响。在初始治疗阶段，就能观察到的ZS-9快速降低血浆钾水平，这种疗效在随后28天的双盲安慰剂对照治疗中仍然

持续。ZS-9最常见的不良反应是腹泻^{4,5}。

总的来说，这些有关高钾血症的治疗新数据令人鼓舞，但可能也会对合并肾脏和心血管功能损伤的患者使用RAAS抑制剂产生深远的影响。最近的临床试验研究了强效RAAS阻断剂联合RAAS抑制剂使用对肾脏和心脏功能的保护作用。但都由于高钾血症和其他不良反应的发生而提前停止了试验或未达到预期结果⁶⁻⁸。这些结果可能是由于强效RAAS抑制剂的脱靶效应，包括诱导高钾血症，能够直接增加肾脏和心血管疾病的发病危险，从而抵消了降低血压和蛋白尿的保护作用。实际上，ONTARGET临床试验的亚组分析数据表明，双药与单一RAAS抑制剂相比能够增加高钾血症的风险，这是肾脏和心血管长期预后的独立预测因子⁹。在高危患者中，有效的治疗策略应该最大程度的增加保护因子的有益作用，并尽量减少有害危险指标的不利影响。

治疗高钾血症能够提高RAAS抑制剂的益处吗？前瞻性临床试验没有合适的的数据，但是RENAAL试验的事后分析表明，糖尿病肾病患者在对发生高钾血症进行校正之后，氯沙坦导致的相对肾脏风险降低从21%增加到了35%¹⁰。这些研究结果表明，高钾血症的治疗能够显著提高RAAS抑制剂的肾脏保护作用。

鉴于这些考虑，我们是否应该在那些使用了一种，两种甚至三种RAAS抑制剂，并产生了的高钾血症患者使用patiomer或ZS-9？尽管这种策略很有吸引力，但

需要长期使用这些新型树脂。最近针对patiomer和ZS-9进行的试验持续时间较短;这种有益效果的持久性和这些药物的长期安全性仍有待明确。此外,当使用patiomer或ZS-9控制高钾血症之后,强效RAAS抑制剂是否能够改善肾脏和心血管预后,仍然需要设计合理的随机对照试验的结果来解决这些问题。

值得一提的是,并不是所有的受试者都对patiomer或ZS-9治疗有反应;虽然经过治疗,但是有些患者仍然维持较高的血钾水平。虽然,阐明个体反应差异的潜在机制不是这些试验的焦点,但是个体在食物摄入方面的差异或许能够解释这个问题。由于patiomer和ZS-9能够结合胃肠道中的来源于食物的钾,我们可以想到高钾饮食的摄取可能会限制这些药物的疗效。虽然,在Weir等人的研究中³,受试者被告知避免摄入高钾饮食。但在以上的任何研究中,试验流程中并没有控制含钾饮食的摄入。饮食的影响需要进行评估,并且可以解释所报道的patiomer药物在东欧与西欧或美国患者人群中的疗效差异³。

Patiomer或ZS-9代表治疗高钾血症的一种极具前景的治疗策略。它们将来可能会成为临床医师用来将患者血钾水平维持在生理范围内的首选药物。这些药物是否能够提高强效RAAS抑制剂的功效,并且使我们能够研究两种甚至三种RAAS抑制剂对肾脏和心血管转归的影响,这些问题仍然需要进一步的试验来解决。

Institute of Diabetes and Regeneration Research, Helmholtz Zentrum Muenchen, Business Campus Garching, Parkring 11, D-85748 Garching, Germany (S.S.R.). Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, PO Box 30.001, Hanzplein 1, 9700 RB Groningen, Netherlands (H.J.L.H.).

Correspondence to: H.J.L.H. h.j.lambers.heerspink@umcg.nl

竞争性利益

H.J.L.H.是下列公司的顾问,并从下列公司获得过酬金: AbbVie, Astellas, Johnson & Johnson 和 Reata. S.S.R. 声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Roscioni, S. S., de Zeeuw, D., Bakker, S. J. & Lambers Heerspink, H. J. Management of hyperkalaemia consequent to mineralocorticoid-receptor antagonist therapy. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 691–699 (2012).

2. Sterns, R. H., Rojas, M., Bernstein, P. & Chen-nupati, S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 733–735 (2010).
3. Weir, M. R. et al. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N. Engl. J. Med.* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410853>.
4. Packham, D. K. et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411487>.
5. Kosiborod, M. et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* **312**, 2223–2233 (2014).
6. Yusuf, S. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1547–1559 (2008).
7. Parving, H. H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2204–2213 (2012).
8. Fried, L. F. et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1892–1903 (2013).
9. Lambers Heerspink, H. J. et al. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: results from the ONTARGET trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **3**, 299–309 (2013).
10. Miao, Y. et al. Increased serum potassium affects renal outcomes: a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* **54**, 44–50 (2011).

肾病综合征

利妥昔单抗治疗肾病综合征的疗效

Efficacy of rituximab in challenging nephrotic syndrome

Kevin V. Lemley 和 Robert H. Mak

新近的试验提供了进一步的证据表明利妥昔单抗治疗可降低儿童激素依赖性原发性肾病综合征的复发风险。单次输注利妥昔单抗联合激素治疗在3个月时能够减少蛋白尿，并且明显增加无复发时间。

激素依赖性肾病综合征患者的治疗仍然是令肾脏科医师头痛的难题。对激素不耐受的患者通常使用不含激素的药物进行治疗，如环孢素或环磷酰胺，但是这些药物也有毒性作用¹。在过去的十年中，治疗肾病综合征的新型药物——主要是麦考酚酯和利妥昔单抗已被肾脏科医师使用，但是这些药物并没有获得广泛的验证或使用。现在，Ravani及其同事进行了一个精心设计的，多中心、随机、非盲、非劣效性的临床试验，此研究提供的一些最新数据，比较了静脉注射利妥昔单抗与持续性激素治疗对30名发病时间相对较短的激素依赖性原发性肾病综合征儿童患者的疗效（6到12个月）²。在入组时，受试者在使用大剂量强的松（ ≥ 0.7 mg/kg/每天）但不使用钙调磷酸酶抑制剂，处于缓解期。

“...利妥昔单抗组中66%的患者在1年时无复发，而对照组患者全部复发”

导入期为1个月，在此期间，激素剂量减至最小，一半患者接受单次静脉利妥昔单抗（375 mg/m²）治疗。所有的受试者在激素减量前均按照规定方案继续进行口服强的松治疗1个月（0.3 mg/kg每周）。在对照组中，经当地医生判断后用强的松或不含激素的药物进行治疗复发的患者（定义为每天蛋白尿 >1 g/m²）。在利妥昔单抗组，使用额外的利妥昔单抗治疗复发患者。对所有患者的复发情况至少监测一年（中位数为22个月）。此外，每月评估一次利妥昔单抗组患者的白细胞计数及淋巴

细胞亚群²。

在3个月的随访期间，利妥昔单抗组患者的定量蛋白尿已经从基线水平下降，而对照组患者则有所增加，两组之间的差异为42%，未达显著性差异，尽管对照组使用了大剂量的强的松（每天 0.54 ± 0.39 mg/kg vs. 0.09 ± 0.21 mg/kg, $P < 0.001$ ）。利妥昔单抗组患者复发的平均时间为18个月，而15例对照组患者中有14例在4个月时复发。CD20⁺淋巴细胞重建发生在利妥昔单抗治疗后的4-12个月（中位数为5.5个月）。

非劣效性研究设计使得简单解释这些数据有些困难。重要的是，主要结果蛋白尿在3个月时校正后的几何平均比率为0.58（95%CI 0.18-1.95）。由于预先设定的非劣效性极限是3:1，这些数据提供了证据，表明利妥昔单抗与标准治疗相比具有非劣效性。更加令人印象深刻是，两个研究组在复发时间方面形成了鲜明的对比：利妥昔单抗组66%的患者在1年后无复发，而对照组患者则全部复发。由于肾脏活检在这项研究中不是必需的，因此，研究人员无法排除以下可能性，即不同组间非微小病变的分布差异可能会解释这一结果。

这项研究的一些作者先前在54名原发性肾病综合征儿童患者中进行了一项短期利妥昔单抗非劣效性试验，他们依靠激素和环孢素治疗达到缓解³。在这项研究中，单剂或两剂的利妥昔单抗（取决于存在或不存在激素或钙调磷酸酶抑制剂的毒性）能够导致蛋白尿显著减少，并且在3个月时无药物缓解的患者比例显著增

加。由于患者一直依赖激素和钙调磷酸酶抑制剂治疗超过12个月³，他们可能比最近的临床试验纳入的患者的病情更加严重和持久²。

一项类似的研究报道了一致的结果，该研究在48例频繁复发或激素依赖性肾病综合征儿童患者中每周注射一次利妥昔单抗，共持续4周⁴。在这项安慰剂对照试验中，口服激素治疗复发后联合利妥昔单抗治疗能够导致中位无复发期从101天增加至267天（风险比为0.27, $P < 0.0001$ ）。

Ravani及其同事的新数据²连同其他最近研究^{3,4}的数据表明，利妥昔单抗可能是激素依赖性或频繁发作的复发性肾病综合征患者的有效且安全的无激素治疗方法。尽管，利妥昔单抗的长期安全性尚待检验，短期不利影响似乎主要是可逆的输注反应^{2,4}。在Ravani及其同事的研究中²，在CD20⁺淋巴细胞群重构之后患者病情缓解又持续了很长时间，表明B细胞耗竭可能不是防止复发的主要机制。研究人员认为利妥昔单抗治疗肾病综合征的有益作用可能与足细胞中B7-1表达的抑制，T_H17细胞的二次损耗，或在裂孔隔膜处足细胞中的SMPDL3b稳定性有关。目前的研究结果支持后一种假设，利妥昔单抗在体外能够结合并稳定SMPDL3b从而直接作用于足细胞的细胞骨架⁵。

“本研究为正在进行的‘免疫’足细胞传奇添加了进一步的证据...”

本研究进一步支持“免疫”足细胞

的假说—足细胞可能是几种治疗方法（包括激素，环孢素和利妥昔单抗）的直接靶点，而它们治疗肾病综合征的初衷是对免疫系统的抑制的作用。利妥昔单抗的故事进一步表明，当进行“超适应证”用药时，关于药物的作用机制，我们应该考虑到“脱靶”效应。

利妥昔单抗在肾病综合征患者中的疗效是可能不一致和短暂的，并且其作用机制仍不清楚。因此，肾脏病学界应该在未来进行一些临床试验，来对治疗反应中潜在的中介物质进行关联评估（例如T_H17细胞的活性⁶）以及对患者基因型进行检测。在多种肾脏疾病中，关于肾病综合征的潜在机制还需要更多的了解。我们希望能够制定出特异性，无毒性的治疗方案。不管怎样，最近的工作为理解肾病综合征的机制和设计有效的无毒性干预措施提出了一

些新的可能^{7,8}。

Division of Paediatric Nephrology, Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, 4650 Sunset Boulevard, Los Angeles, CA 90027, USA (K.V.L.). Division of Paediatric Nephrology, Rady Children's Hospital, University of California San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0630, USA (R.H.M.). Correspondence to: R.H.M. romak@ucsd.edu

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Radhakrishnan, J. & Cattran D. C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney Int.* **82**, 840–856 (2012).
2. Ravani, P. et al. Rituximab in children with steroid—dependent nephrotic syndrome: a multicentre, open—label, noninferiority, randomized controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014080799> (2015).

3. Ravani, P. et al. Short—term effects of rituximab in children with steroid-and calcineurin—dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1308–1315 (2011).
4. Iijima, K. et al. Rituximab for childhood—onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, double—blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* **384**, 1273–1281 (2014).
5. Fornoni, A. et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci. Transl. Med.* **3**, 85ra46 (2011).
6. Filler, G. et al. Should we consider MMF therapy after rituximab for nephrotic syndrome? *Pediatr. Nephrol.* **26**, 1759–1762 (2011).
7. Faul, C. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.* **9**, 931–938 (2008).
8. Yu, C. C. et al. Abatacept in B7–1-positive proteinuric kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2416–2423 (2013).

高血压

肾脏交感神经阻断术——来自DENERHTN试验极具前景的数据

Renal denervation—promising data from the DENERHTN trial

Wen-Yi Yang 和 Jan A. Staessen

在顽固性高血压患者中，与单独使用标准化阶梯式降压治疗法（SSAHT）相比，肾脏交感神经阻断术加SSAHT可以明显降低血压。这些来自DENERHTN试验的新数据表明，尽管SYMPPLICITY HTN-3试验失败了，但是在使用肾脏交感神经阻断术治疗高血压方面已经燃起了希望之光。

DENERHTN试验的研究者报告称，对顽固性高血压患者采用肾脏交感神经阻断术与SSAHT并用，在六个月，可以使患者的白天和夜间及24小时收缩血压水平比SSAHT组进一步下降6 mmHg¹。这些数据与Symplicity HTN-3试验²的结果相反，此项试验未能达到疗效终点，肾脏神经阻断组和假手术组经基线校正的诊室收缩压、24小时动态血压的差异仅为2.4 mmHg和2.0 mmHg。DENERHTN参加者称虽然SYMPPLICITY HTN-3试验阴性的结果对他们试验继续进行很不利，但是，肾脏神经阻断术对顽固性高血压治疗效果的新发现让他们备受鼓舞。

DENERHTN试验设计与之前肾脏神经阻断术的研究有不同之处（表1）²⁻⁵，增加了结果的可靠性，包括盲法评估白天的收缩压，主要治疗终点，在专业三级转诊中心招募和每月随访患者，使用8项Morisky药物依从性量表（MMAS-8）对每一位临床来访患者的服药依从性进行评估。高度标准化的药物治疗方案降低了伴随降压治疗的混杂因素，它与对DENERHTN试验结果的解释特别相关²。尽管使用了三联疗法持续治疗4周，即每日服用1.5 mg呋达帕胺，10 mg雷米普利（或300 mg厄贝沙坦）和5-10 mg氨氯地平，有106例患者白天的收缩压仍然持续≥135 mmHg或舒张压持续≥85 mmHg，将这些患者随机分为肾脏神经阻断组和对照组¹。随机分组后的第2到5个月，如果家测血压收缩压≥135 mmHg或舒张压≥85 mmHg，则每天依次增加25 mg

安体舒通，10 mg比索洛尔，5 mg哌唑嗪和1 mg利美尼。肾脏神经阻断组和对照组患者接受这些附加的药物治疗的比例相同；27.7%的参与者达到治疗方案的最后一步。在随访期间，两组中药物种类的中位数从3种增加到5种，MMAS-8高分患者的比例（MMAS-8得8分）从63%提高至73%。

尽管DENERHTN试验有许多优点，存在的一些问题却限制了对数据的解释。在意向性治疗和完成治疗分析的脱失率方面，肾脏神经阻断组高于对照组（分别是9.4%和0%，17.0%和0%）。在随机化时，肾脏神经阻断组患者的血压在数字上更高些，尽管未达到统计显著性。在改良意向性治疗分析中，肾脏神经阻断组的白天，夜间和24小时收缩压分别比对照组高4.5 mmHg（ $P=0.15$ ），5.9 mmHg（ $P=0.059$ ）和4.8 mmHg（ $P=0.12$ ）（使用原始文章中表S1报告的数据进行t检验计算 P 值）。因此，动态血压的组间经基线校正后的差异，在6个月时的各研究组中，血压水平（ $P\geq 0.45$ ）无显著差异，部分是由于肾脏神经阻断组中较高的基线血压水平导致。根据按方案分析得出的回归模型，日间收缩压高4.5 mmHg导致6个月时大约低2 mmHg的血压。入组血压的组间差异可能是因为15个中心中有10个中心随机患者数量只有或不超过三个。

文献一致认同的观点是，家测或日间动态血压监测所评估的血压一般较诊室测量的结果低30-40%⁶。相比之下，DENERHTN

研究者观察到的组内收缩压的变化情况，诊室测量，家测和日间动态血压监测的结果相似¹。根据家庭自测血压调整药物可能可以解释这一结果。但是，在THOP试验⁶中，203名患者随机分配接受家庭血压调节治疗，他们诊室测量的收缩压降低程度要比预估的院外血压降低程度大很多，诊室，家庭，日间血压测量下降值分别是15.3 mmHg、11.1 mmHg，和11.3 mmHg。而其中所述THOP试验治疗方案与DENERHTN试验一样，是彻底标准化方案。DENERHTN试验不同测定方法降压效果相似的另一解释，包括晨间服用降压药前的诊室血压测定，以及和该领域中其他试验不一样²⁻⁵，使用舒张压合并收缩压作为入选标准和治疗目标。因此，根据日间动态血压值和诊室测得舒张压值，白大衣高血压和隐蔽性高血压患者也会被纳入试验。

DENERHTN试验设计的显著特点是交感神经药物的阶梯式添加治疗。该方案的前提是，交感神经药物能增强肾脏神经阻断疗法的效果。这一点明显是正确的¹。因为患者意识到自己被观测，所以他们以改善自己的行为方式进行回应⁷，进而得到以下结果，即在随访期间，多种药物治疗的依从性增加，可能反映了调查问卷MMAS 8中的学习曲线或是放大了霍桑效应。测量尿液中的药物浓度可了解这些可能性。

DENERHTN试验产生的数据将极大地改变肾脏交感神经阻断术治疗高血压这个研究领域。首先，迄今为止所进行的¹⁻⁵肾脏交感神经阻断术试验中使用的都是单电

表1 在顽固性高血压患者中对肾脏交感神经阻断术进行的随机临床试验

特征	DENERHTN ¹	OSLO RDN ⁴	PRAGUE 15 ⁵	SYMPPLICITY HTN-2 ³	SYMPPLICITY HTN-3 ²
患者数量					
对照/肾脏交感神经阻断术 (已分析)	53/53 (53/48)	10/10 (10/9)	54/52 (54/52)	52/54 (51/49)	171/364 (171/353)
血压标准(mmHg)					
院内收缩压/舒张压	≥140/≥90	>140/NS	>140/NS	≥160/NS	>160/NS
动态收缩压/舒张压(日间)	≥135/≥85 (日间)	>135/NA (日间)	>130/NA (24 h)	NS/NS (NS)	≥135/NA (24 h)
收缩压 (mmHg)					
院内 (对照/肾脏交感神经阻断术)					
基线	156/160	160/156	155/159	178/178	180/180
6个月后的改变	-9.5/-15.1	2/-8	-14.3/-12.4	1/-32	-11.7/-14.1
24 h (对照/肾脏交感神经阻断术)					
基线	147/152	152/152	147/149	NS/NS	160/159
6个月后的改变	-9.5/-15.4	-21/-10	-8.1/-8.6	-3/-11	-4.8/-6.7

极射频Simplicity™导管（美敦力公司，美国）。DENERHTN试验中观察到的轻度血压降低表明，此设备不够精密，而且肾脏交感神经阻断术的目标治疗效果还依赖于操作人员的水平。智能超声成像导管和多极导管（包括用于提供稳定性的可膨胀气球或可膨胀篮）也许比Simplicity™神经阻断系统更加有效。此外，与射频消融不同的是，超声能量输送到肾动脉外膜周围一个可调深度范围内并不会损伤内皮。

其次，目前顽固性高血压一般定义为，使用包括利尿剂在内的最大剂量的三类抗高血压药物治疗，诊室测量的收缩压仍然≥140 mmHg或舒张压≥90 mmHg。在DENERHTN试验中，不论是否使用肾脏交感神经阻断术治疗，患者都需要用平均五种药物来控制血压，这证明此项手术的当前的适应症是错误的。与病理生理学证据一致的是⁸，高血压患者存在交感神经功能失调的症状，在未经治疗的患者中症状尤为明显，这也许会成为肾脏交感神经阻断术的重要适应证，而非降压药物的数量。

肾脏神经刺激术可用于识别应该毁损的解剖学位置并且确定神经阻断术的完整性，从而解决肾脏交感神经延伸到肾动脉路径中的巨大变异⁹。无法进行副肾动脉的神经阻断操作是解剖学上的制约因素，迄今为止，大多数的试验都没有相关的研究结果。短期（6月）的血压结果或不完整的

随访¹⁰不能解释为血压治疗效果的持久性或能预防心血管并发症。DENERHTN的研究者很快就会报告在肾脏交感神经阻断术后，无论是否需要继续或加强降压治疗，都会减少治疗顽固性高血压的成本效益¹。

在多年市场驱动的研究中，DENERHTN试验¹已给出了新的见解，这为肾脏交感神经阻断术治疗高血压带来了曙光。目前，主导此试验的专家们一致认为，少数严格挑选的患者使用该手术后降压效果巨大。获得的所有肾交感神经阻断数据可在患者水平进行荟萃分析这亚组患者的特点，从而为以后的试验提供相关信息，最好是为从未治疗的高血压和交感神经过度兴奋症患者提供信息⁸。

Studies Coordinating Centre, Research Unit Hypertension and Cardiovascular Epidemiology, KU Leuven Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Kapucijnenvoer 35, Box 7001, BE-3000 Leuven, Belgium (W.-Y.Y., J.A.S.).
Correspondence to: J.A.S. jan.staessen@med.kuleuven.be

竞争性利益
作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Azizi, M. et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **26**, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61942-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61942-5).

2. Bhatt, D. L. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1393–1401 (2014).

3. Symplicity HTN-2 Investigators et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 1903–1909 (2010).

4. Fadl Elmula, F. E. M. et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* **63**, 691–699 (2014).

5. Rosa, J. et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* **65**, 407–413 (2014).

6. Staessen, J. A. et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. A randomized controlled trial. *JAMA* **291**, 955–964 (2004).

7. Colloca, L. & Finniss, D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* **307**, 567–568 (2012).

8. Kjeldsen, S. E., Flaaaten, B., Eide, I., Helgeland, A. & Leren, P. Increased peripheral release of noradrenaline and uptake of adrenaline in essential hypertension? *Clin. Sci. (Lond.)* **61** (Suppl. 7), 215s–217s (1981).

9. Gal, P. et al. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study. *J. Hum. Hypertens.* <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2014.91>.

10. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* **57**, 911–917 (2011).

心力衰竭

新数据不支持使用三联RAAS阻滞剂

New data do not SUPPORT triple RAAS blockade

A.H. Jan Danser 和 Anton H. van den Meiracker

SUPPORT试验评估了在合并慢性稳定性心力衰竭的高血压患者中，血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂联用基础上再加用血管紧张素受体拮抗剂奥美沙坦的效果。不幸的是，这种肾素-血管紧张素-醛固酮系统三联阻滞加重肾功能障碍以及增加心脏事件和死亡率。

在血管紧张素生成酶肾素和血管紧张素转换酶（ACE；使用肾素抑制剂或ACE抑制剂）、1型血管紧张素II受体（AT₁）或盐皮质激素受体（MR；使用血管紧张素受体阻滞剂[ARBs]或MR阻滞剂）和/或肾素释放（使用 β -阻滞剂）水平都可以阻滞肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）。其中的部分药物通常联合使用——例如在心力衰竭中——但联合使用可能最终导致RAAS耗竭并产生不良后果，例如低血压、肾功能障碍和高钾血症。来自SUPPORT试验的最新数据表明，在1,147例合并高血压和慢性心力衰竭患者中，合用AT₁受体拮抗剂奥美沙坦、ACE抑制剂和 β 受体阻滞剂的重RAAS阻滞可导致肾功能障碍加重和心脏事件和死亡率的增加¹。

“...RAAS对保护肾功能及肾小球滤过起重要作用”

鉴于SUPPORT试验的结果，提出了两个重要的问题：RAAS阻滞在合并心力衰竭的高血压患者中应达到什么程度，以及使用多于一种药物真的是必要的吗？从理论上讲，增加单种RAAS阻滞剂的剂量应该会使RAAS阻滞效果达到所需的程度，除非这种剂量增加会导致不良影响。例如，抑制ACE可导致缓激肽水平升高，从而导致干咳，以及MR拮抗剂螺内酯会阻断雄激素受体，从而导致男性发生女性化。由于阻滞RAAS可导致一个或多个RAAS成分的水平增加（取决于药物作用位点），因此可能

导致未预料到的受体激活，也可能发生不良影响；例如，肾素激活肾素原受体，血管紧张素II激活2型血管紧张素II受体，以及醛固酮激活还不明受体²。这种增加可能甚至部分地克服RAAS阻滞剂，导致所谓的血管紧张素II或醛固酮的“突破”³。因此，过度增加单种药物的剂量显然是不理想的；更好的方法是将两种或多种阻滞剂进行低剂量联合使用。

SUPPORT试验研究了联合用药。每天额外曾加平均剂量只有13 mg的奥美沙坦，能使在加入奥美沙坦之前已接受 β -阻滞剂的患者亚组获益——该组中全因死亡率降低¹。当奥美沙坦加入到ACE抑制剂中时可获得中性作用，而三联治疗时使转归恶化。在这三种类型的RAAS阻滞剂中， β 受体阻滞剂可被认为是效力最低的RAAS抑制剂。因此，在 β 受体阻滞剂联合奥美沙坦组中RAAS阻滞程度最低，ACE抑制剂联合奥美沙坦组较高，在三联阻滞组中阻滞程度最高。应该指出的是，约25%的受试者还接受了螺内酯治疗。假设这种药物的使用情况在研究组间是均匀分布的，很明显，对患者结局的最佳效果仅需要中等程度的RAAS阻滞即可。

由于可能会出现个体差异，确定每个患者使用RAAS阻滞剂的最佳数量需要仔细监测血压、肾功能和血钾⁴。毫不奇怪，SUPPORT试验的研究者观察到，三联治疗最差的转归出现在奥美沙坦加入前收缩压较低（<130 mmHg）或估算肾小球滤过率（eGFRs）<60 ml/min/1.73 m²的患者中。

这一结果提示RAAS对于保护肾功能及肾小球滤过起重要作用。肾脏将尽一切可能以保持其功能和肾小球滤过率在正常范围内，包括在RAAS阻滞时大规模上调肾素。这种机制被称为RAAS阻滞的“以肾为中心的”反应⁵。在特殊情况下，特别是在药物积累在肾脏时（如肾素抑制剂），以肾为中心的反应可能导致肾外RAAS激活。这种现象可能是SUPPORT试验的三联治疗组中心事件和死亡率增加的基础¹。不幸的是，尚未证明能够使用肾素、ACE或醛固酮基线血浆浓度成功预测RAAS阻滞结局，主要是由于患者间存在巨大的个体差异⁶。

“...太强效的RAAS阻滞可能对肾脏有害...”

在SUPPORT试验中，肾功能损害被定义为血清肌酐水平增加两倍以上。肾功能障碍的产生与RAAS阻滞的强度直接相关，三联治疗组的患者发生率最高（21.1%）（表1）¹。这些患者在加入奥美沙坦之前已接受ACE抑制剂以及 β 受体阻滞剂治疗提示，他们可能在基线时就有更为严重的心力衰竭，因此与其他治疗组的患者相比，发生肾功能障碍的风险更大。

SUPPORT试验中肾功能损害的发病率比联合ACE抑制剂和ARB治疗的其它试验相比要更好一些。在血管事件高危患者中进行的ONTARGET试验中，接受雷米普利治疗的患者中有10.2%发生肾功能障碍，替米沙坦为10.6%，两种药物联用为13.5%⁷。值得注意的是，ONTARGET

表1 SUPPORT试验中肾功能障碍的发展¹

基线治疗	肾功能损害的患者 (%)		P
	对照组	奥美沙坦组	
ACE抑制剂	6.8	12.9	0.056
β受体阻滞剂	11.5	11.3	0.778
ACE抑制剂联合β受体阻滞剂	12.5	21.1	0.003
上面中的任一种	10.7	16.8	0.003

缩略词：ACE，血管紧张素转换酶。

中57%的患者也使用β受体阻滞剂。VA-NEPHRON-D试验在2型糖尿病、大量蛋白尿、eGFR为30.0–89.9 ml/min/1.73 m²的患者中比较了氯沙坦与氯沙坦联合赖诺普利的治疗效果⁸。在这项试验中，次要终点（血清肌酐水平翻倍或出现终末期肾脏疾病）的发生率在联合治疗组中比单药治疗组更低（11% vs 14%），但这种效果随着时间的推移而下降。该研究由于联合治疗组比单药治疗组有过多的急性肾损伤（18% vs 11%）和高钾血症（9.9% vs. 4.4%）发生率而被提前终止。在VA-NEPHRON-D试验中，几乎70%的患者使用β受体阻滞剂。将这些数据与SUPPORT研究的结果一起考虑，提出了这样的可能性，即同时β受体阻滞剂可能增加ONTARGET⁷和VA-NEPHRON-D⁸研究中肾功能障碍的发生。

除了肾功能损害，出现高钾血症也是双重RAAS阻滞公认的安全风险⁹。这种不良作用在ALTITUDE试验¹⁰中尤为突出，

其中除ACE抑制剂或ARB外，还接受阿利吉仑治疗的患者中有39.1%出现了高钾血症，而ACE抑制剂或ARB加安慰剂治疗的患者中仅为17.1%。令人惊讶的是，在SUPPORT试验中高钾血症没有包括在次要终点内，甚至没有报告。

总之，在稳定性慢性心力衰竭和高血压患者中进行的SUPPORT研究的发现确定并扩展了以往在其他人群中针对双重或三联RAAS阻滞的研究结果。它们表明，太强效的RAAS阻滞对肾脏可能有害，特别是在加入另一种RAAS阻滞剂时肾功能已经受损的患者。

Division of Pharmacology and Vascular Medicine, Department of Internal Medicine, Room EE1418b, Erasmus MC, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam, Netherlands (A.H.J.D., A.H.v.d.M.).

Correspondence to: A.H.J.D. a.danser@erasmusmc.nl

竞争性利益
作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Sakata, Y. et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur. Heart J.* <http://dx.doi.org/10.1093/eur-heartj/ehu504>.
2. Sevá Pessôa, B. et al. Key developments in renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 26–36 (2013).
3. Balcarek, J. et al. Multiple ascending dose study with the new renin inhibitor VTP-27999: nephrocentric consequences of too much renin inhibition. *Hypertension*. **63**, 942–950 (2014).
4. Nussberger, J. & Böhlender, J. Pharmacotherapy: Optimal blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system. *Nat. Rev. Cardiol.* **10**, 183–184 (2013).
5. Packer, M. Why do the kidneys release renin in patients with congestive heart failure? A nephrocentric view of converting–enzyme inhibition. *Am. J. Cardiol.* **60**, 179–184 (1987).
6. Schilders, J. E., Wu, H., Boomsma, F., van den Meiracker, A. H. & Danser, A. H. J. Renin–angiotensin system phenotyping as a guidance toward personalized medicine for ACE inhibitors: can the response to ACE inhibition be predicted on the basis of plasma renin or ACE? *Cardiovasc. Drugs Ther.* **28**, 335–345 (2014).
7. ONTARGET Investigators et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1547–1559 (2008).
8. Fried, L. F. et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1892–1903 (2013).
9. de Zeeuw, D. The end of dual therapy with renin–angiotensin–aldosterone system blockade? *N. Engl. J. Med.* **369**, 1960–1962 (2013).
10. Parving, H. H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2204–2213 (2012).

慢性肾脏疾病

慢性肾脏疾病中他汀类药物的使用：是时候向前推进吗？

Statins in chronic kidney disease: time to move on?

Richard Haynes 和 Christoph Wanner

他汀类药物可以在健康人群和慢性肾脏疾病（CKD）患者中降低发生动脉粥样硬化性血管病的风险；然而，临床试验表明，他汀类药物对CKD进展的影响很小。PLANET试验比较了瑞舒伐他汀和阿托伐他汀对肾脏的影响，但研究结果仍有许多未解答的问题。

羟甲基戊二酰辅酶A抑制剂——通常被称作“他汀类药物”——是世界范围内最常用的处方药之一，最新的指南建议应扩大其使用范围¹。目前有许多种他汀类药物，它们在降低LDL胆固醇水平的潜能上存在差异。对于一定的LDL胆固醇降低程度，在降低动脉粥样硬化性心血管事件风险这个主要适应证方面，不同他汀类药物的疗效相似。这一观察结果提供了良好的证据表明，降低LDL胆固醇是他汀类药物的主要作用²，但不同他汀类药物对肾脏的影响是否存在差异仍不太清楚。为了解决这个问题，PLANET I期和PLANET II期随机临床试验（包括的患者分别为有和没有糖尿病的患者）研究了阿托伐他汀（80 mg/d）和瑞舒伐他汀（10 mg/d和40 mg/d）对蛋白尿和其它肾脏终点的影响³。

PLANET试验最初在2010年进行了报告，现已发表在*The Lancet Diabetes and Endocrinology*³。PLANET I期研究队列包括肾功能正常（血清肌酐约为100 $\mu\text{mol/l}$ ；估算肾小球滤过率[eGFR]约为70 ml/min/1.73 m^2 ）但有显著蛋白尿（ $\sim 136 \text{ mg/mmol}$ 肌酐）或白蛋白尿（90 mg/mmol 肌酐）的1型（14.5%）或2型（85.5%）糖尿病患者。受试者的基线LDL胆固醇水平约为4 mmol/l ，其中一半以上在随机化分组前接受过调脂药物治疗，所有患者均接受过肾素-血管紧张素系统阻滞剂治疗。353例患者随机分为三个设盲治

疗组，但该研究设计中的一个显著的特点是，分析的重点并非这些组之间的随机比较，而是组内比较。组内比较结果显示，在接受80 mg阿托伐他汀治疗的患者中，尿蛋白/肌酐比值（ U_{PCR} ）在所有时间点均比基线水平显著降低，而在瑞舒伐他汀组中 U_{PCR} 无明显变化。然而，这些数据不应被解释为阿托伐他汀比瑞舒伐他汀更具肾脏保护作用。这种“前和后”的比较可以受到许多偏倚的影响，并只能对药物效果进行较弱的检测，特别是末次观测值结转法的采用将会夸大药物的真实效果。更可靠的组间比较表明，阿托伐他汀和瑞舒伐他汀组间UPCR的变化没有明显差异。

为了提高对两种他汀类药物进行更稳健的组间评估的统计学效力，研究者将PLANET I期研究的数据与PLANET II期研究的数据相结合。然而，这些比较的探索特性使得它们生成假设而不是检验假设。在这里，数据提示，80 mg阿托伐他汀比10 mg瑞舒伐他汀（ -15.6% , $P=0.043$ ）或40 mg瑞舒伐他汀（ -18.2% , $P=0.013$ ）可能在更大程度上降低UPCR，但是对于给定的比较数， P 值仅在名义上有显著性。两项试验都缺乏安慰剂对照组使得很难确定到底是瑞舒伐他汀增加了蛋白尿，还是阿托伐他汀降低了蛋白尿，或两者都是。

早期的试验已经表明，80 mg瑞舒伐他汀（许可最大剂量的两倍）可引起蛋白尿和血尿⁴。此外，体外分析证实，他汀类药物可能会干扰受体介导的内吞作用，并减

少肾小管蛋白质的重吸收⁵。PLANET I期和II期试验并没有说明10 mg或40 mg瑞舒伐他汀是否引起了血尿。

不同他汀类药物对肾功能（用基于肌酐的eGFR进行评估）的影响也很难解释。在这些试验进行期间，因为糖尿病肾病的自然史，估计每年eGFR下降约4 ml/min/1.73 m^2 ，这与两个瑞舒伐他汀组中观察到的平均下降率相匹配。然而，两项试验的联合比较显示，与40 mg瑞舒伐他汀相比（从基线到第52周eGFR变化的差异为 $-3.74 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $P=0.015$ ），80 mg阿托伐他汀可能与较慢的eGFR下降速度相关，而与10 mg瑞舒伐他汀相比（eGFR变化的差异为 $-1.62 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $P=0.31$ ）并不如此。

“他汀类药物治疗可以明显降低CKD患者的心血管疾病风险...”

实验数据表明，LDL胆固醇可促进肾小球硬化，因此可以促进慢性肾脏疾病的进展⁶。在PLANET I期试验中，40 mg瑞舒伐他汀和80 mg阿托伐他汀组之间LDL胆固醇水平有较小但显著的降低（约0.2 mmol/l ）。这种差异显著低于通过SHARP研究所实现的LDL胆固醇的降低幅度，SHARP研究中使用20 mg辛伐他汀联合10 mg依泽替米贝治疗近五年，LDL胆固醇水平平均降低幅度为0.96 mmol/l ，没有降低终末期肾脏疾病的发生率或eGFR的年

化降低速度⁷。鉴于动脉粥样硬化相对危险的降低与LDL胆固醇的绝对降低成比例，如果降低LDL胆固醇水平是他汀类药物对CKD进展有任何影响的机制，则需要进行一项巨大的临床试验以证明80 mg阿托伐他汀和40 mg瑞舒伐他汀对CKD进展的影响之间是否存在差异。有的人可能会说，SHARP和PLANET研究是没有可比性的，因为SHARP研究中包括的患者比PLANET试验中的患者整体肾功能更低（平均eGFR约为26.6 ml/min/1.73 m²）。然而，为了安全地评估大剂量他汀类药物治疗，PLANET试验需要招募轻度肾脏疾病的患者，并不推荐CKD 3–5期患者参与⁸。

那么仍然存在的问题是——从这些试验中可以学到什么以及肾脏科医师应该如何解释这些数据？他汀类药物治疗可以明显降低CKD患者的心血管疾病风险，心血管疾病是比终末期肾脏疾病还要重大的公共健康问题（即使在CKD患者中）。根据最新的指南，现在绝大多数进展期CKD患者都适合进行他汀类药物治疗¹⁰；因此，关于他汀类药物对肾脏疾病进展的影响问题与原来相比似乎没那么重要了。大型试验表明，无论是正向还是负向，他汀类药物

对肾脏疾病的进展都没有明显的影响，且他汀类药物之间的比较差异很可能更小。因此，我们认为，目前肾脏科医师应将他们的时间和精力集中于解答在肾脏科大型随机试验中的一些其他重要的临床问题，以期改善患者转归。

Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, Richard Doll Building, Old Road Campus, Headington, Oxford OX3 7LF, UK (R.H.). Renal Division, University Hospital of Würzburg, Oberdürrbacherstrasse 6, 97080 Würzburg, Germany (C.W.).

Correspondence to: C.W. wanner_c@ukw.de

竞争性利益

C.W.曾经从下列公司获得过酬金和差旅补助：Amgen, Sanofi, 和Merck Sharp & Dohme。R.H.声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Stone, N. J. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **129**, S1–S45 (2014).
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* **376**, 1670–1681 (2010).

3. de Zeeuw, D. et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 181–190 (2015).
4. Jacobson, T. A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am. J. Cardiol.* **97**, 44C–51C (2006).
5. Sidaway, J. E. et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 2258–2265 (2004).
6. Moorhead, J. F., Chan, M. K., El-Nahas, M. & Varghese, Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* **2**, 1309–1311 (1982).
7. Haynes, R. et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 1825–1833 (2014).
8. Wanner, C., Tonelli, M. & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* **85**, 1303–1309 (2014).
9. Baigent, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**, 2181–2192 (2011).
10. Colantonio, L. D. et al. Contrasting cholesterol management guidelines for adults with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014040400>.

肾小球疾病

皮质类固醇治疗高危IgA肾病的效果

Efficacy of corticosteroids in high-risk IgA nephropathy

Jürgen Floege

皮质类固醇常用于治疗IgA肾病（IgAN）患者，然而，其在肾功能已较重受损的患者的使用尚缺乏数据支持。一项回顾性研究的证据表明，这些药物可能会延缓IgAN高危患者的肾功能下降速度。

虽然IgA肾病（IgAN）是白人和亚裔人群中肾小球肾炎最常见的类型，但是对进展性肾脏疾病风险的患者应该如何治疗缺乏数据，即那些每天持续性蛋白尿 >1 克，诊时有高血压和/或肾功能受损的患者。2012年肾脏疾病：改善全球预后组织的肾小球肾炎临床实践指南的出版是肾小球疾病治疗领域的一大进步，但关于IgAN和皮质类固醇疗法的建议基于较低水平的证据（框1）¹。因为估算肾小球滤过率（eGFRs）为 $30\text{--}50\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者已被排除在迄今为止已进行的几乎所有临床试验之外，因而目前治疗IgAN的知识存在重要的空白区。因此，在这些高危患者中，皮质类固醇治疗是否有效是未知的。这个问题有特别重要的临床意义，因为鉴于该病没有特异性症状，IgAN成年患者通常在首次就诊时就表现出严重的肾衰竭。此外，慢性肾脏疾病不断进展还会增加皮质类固醇相关并发症的风险，例如感染。

在一项新的研究中，Tesar等人采用了IgAN牛津分型验证研究（VALIGA）队列的1,147例IgAN患者（其中大多数为白人），探讨了高危患者使用皮质类固醇的问题²。他们的主要发现是倾向评分分析的结果，其中184例经皮质类固醇治疗的患者与184例未接受过类固醇治疗的患者进行了匹配，类似于病例对照研究。所有的受试者也接受肾素-血管紧张素系统阻滞剂的治疗。在中位数近5年的随访期内，接受皮质类固醇疗法的患者每年eGFR丢失约为 1 ml/min/1.73 m^2 ，而对照组则为 $3.3\text{ ml/min/1.73 m}^2$ （ $P=0.004$ ）。更重要的是，

在基线eGFR $\leq 50\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者中（皮质类固醇治疗组中61例，对照组中54例），GFR下降50%或eGFR下降到低于 $15\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的综合转归在接受皮质类固醇治疗的患者中比对照组要显著更好（皮质类固醇组的时间依赖风险比为0.38，95% CI 0.18–0.82， $P=0.01$ ）。与此相反，在基线eGFR $>50\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者中，这一转归在两组间没有显著差异。然而，皮质类固醇在这些患者中明显缺乏疗效可能反映了一种统计现象，此组的转归终点数少，因此检测显著差异的功效也更低。值得注意的是，转归的趋势支持在eGFR $>50\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者中使用皮质类固醇。

“...甚至短暂疗程的皮质类固醇治疗（ ≤ 6 个月）也会产生长期影响...”

所以如何治疗IgAN及eGFR $<50\text{ ml/}$

min/1.73 m^2 的患者这一问题最终得到解决了吗？我不这样认为。Tesar等人的分析上是有缺陷的，主要原因在于此项研究是回顾性研究、支持治疗的信息有限、缺乏皮质类固醇给药方案的信息、经常联合皮质类固醇与其他免疫抑制剂治疗、可能存在不可测量的偏倚以及参与中心选择患者的可能。不幸的是，该研究并没有阐明皮质类固醇治疗的副作用或IgAN患者其基线GFR $<30\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的是否受益于该治疗。然而，即便存在这些问题，该研究确实提供了一个重要的证据，向晚期IgAN患者提供了最佳治疗方案。但是，在IgAN患者及eGFR为 $30\text{--}50\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者，深入讨论皮质类固醇治疗的利和弊显然是必须的³。尽管Tesar等人提供了辩论正方的另一种论据，但是仍然需要在高危组（此组患者具有最大的未满足的临床需求）进行随机对照试验。将在今年晚些

框1 KDIGO指南中有关使用皮质类固醇治疗IgAN的推荐¹**推荐声明10.3.1**

- 我们建议，尽管已经接受3–6个月最佳支持治疗（包括血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂以及血压控制），蛋白尿仍然持续 $>1\text{ g/天}$ 及GFR $>50\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者应接受为期6个月的皮质类固醇治疗（证据等级为2C）。

推荐声明10.4.1

- 我们不建议IgAN患者使用皮质类固醇联合环磷酰胺或硫唑嘌呤治疗，除非有新月体IgAN且肾功能迅速恶化（证据等级为2D）。

推荐声明10.4.2

- 低我们建议在GFR $<30\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 患者中不使用免疫抑制剂治疗，除非有新月体IgAN且肾功能迅速恶化（证据等级为2C）。

每一类别的证据被分为1级（推荐）或2级（建议），从A（高质量）到D（质量非常低）。

缩略词：GFR，肾小球滤过率；IgAN，IgA肾病；KDIGO，肾脏疾病。

时候报告的进展性IgA肾病的支持治疗与免疫抑制治疗试验⁴的数据可能有助于解决高危患者中皮质类固醇治疗的问题,但这项研究并非专门针对eGFR为30–50 ml/min/1.73 m²的患者。

从Tesar等人²的研究中得到的另一个重要信息是IgAN患者未来的临床试验设计。针对他们的VALIGA队列分析指出了延续效应,即甚至短暂疗程的皮质类固醇治疗(≤6个月)也会产生远远超出治疗时间的长期影响。以往的系统性皮质类固醇⁵和布地奈德⁶治疗IgAN临床试验中也有过类似的观察结果。重要的是,这些研究的结果表明,测试新治疗方法的试验应排除既往接受过免疫抑制治疗的IgAN患者。第二个重要的观察结果是,任何自发性或皮质类固醇诱发蛋白尿减少都对长期肾功能有益。由于疾病进展缓慢以及由此产生的需

要较长的研究持续时间,许多制药公司一直在避免进行IgAN临床试验。如果监管机构如FDA和欧洲药品管理局可以被说服接受蛋白尿降低作为IgAN试验的替代终点,在此条件下我们可能会看到更多的临床试验以及基于高质量证据制定的稳健的治疗建议。

*Division of Nephrology and Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, Germany.
Correspondence to: juergen.floege@rwth-aachen.de*

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 139–274 (2012).

2. Tesar, V. et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014070697>.
3. Floege, J. & Feehally, J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 320–327 (2013).
4. Eitner, F., Ackermann, D., Hilgers, R. D. & Floege, J. Supportive versus immunosuppressive therapy of progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. *J. Nephrol.* **21**, 284–289 (2008).
5. Pozzi, C. et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 157–163 (2004).
6. Smerud, H. K. et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3237–3242 (2011).

脓毒血症

修正脓毒血症的定义

Revising definitions of sepsis

Anne M. Drewry 和 Richard S. Hotchkiss

脓毒血症的传统定义除了有疑似或已证实的感染外，还需要满足至少两项全身炎症反应综合征（SIRS）标准。然而，最近的一项大型回顾性研究表明，满足两项SIRS标准的要求会排除掉八分之一的严重脓毒血症患者。

脓毒血症是危重病患者最常见的死亡原因之一¹。它也是重症监护室遇到的在病理生理和症状方面最具异质性的综合征之一。尽管具有较高的发生率，但是目前还没有标准的诊断性测试方法来检测脓毒血症的发生，其诊断主要基于识别典型症状和体征，因此难度很大。1992年召开了一次国际共识会议，明确了脓毒血症、严重脓毒血症以及脓毒性休克的定义，这使得研究方案可以进行标准化并可以改善临床检测²。会议共识报告将“全身炎症反应综合征（SIRS）”描述为炎症过程的临床反应，诊断要求为至少存在以下标准中的两个：体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ ；心率 >90 次/分；呼吸频率 >20 次/分或动脉血二氧化碳分压 <32 托（ <4.3 kPa）；白细胞计数 $>12,000$ 个/ mm^3 或 $<4,000$ 个/ mm^3 。“脓毒血症”定义为SIRS的一个亚组，即感染被确定为炎症过程的原因；“严重脓毒血症”定义为脓毒血症患者的器官功能障碍。自1992年以后，这些定义一直作为大部分脓毒血症临床试验中入选标准的基础，以及最常用的脓毒血症筛查工具的支柱。

发表在*New England Journal of Medicine*上的一项最新回顾性研究挑战了这些定义³。尽管1992年的脓毒血症定义也曾被批评为特异性不强，但是Kaukonen等人提出假设，认为这一定义的灵敏度也较低。在他们的回顾性研究中，Kaukonen等人试图量化在危重病患者中使用至少两项SIRS诊断标准来诊断严重脓毒血症的有效性和灵敏度³。针对他们的研究目的，研究人员重新定义“严

重脓毒血症”为在感染情况下（入院诊断为感染），至少一种器官出现衰竭（由序贯器官衰竭评估得分确定）。在109,663例确诊为器官功能衰竭和感染的患者中，13,278例患者（12.1%）并不满足脓毒血症传统定义所需的两个SIRS标准这一阈值。此外，虽然SIRS阴性患者的死亡率较低（16.1% vs. 24.5%），但是这并非不关联。

这些结果并不完全出乎意料。在过去的20年中，对脓毒血症病理生理学机制的深入理解已经证明，脓毒血症不能简单地描述为过度炎症反应综合征。在脓毒血症发病时，患者同时启动促炎和抗炎反应，许多脓毒血症患者表现出天然免疫和细胞免疫受损的体征⁴。是超免疫还是低免疫反应为优势可在患者之间有所不同，取决于一些宿主特异性以及病原体特异性因素，并且在同一个体的整个病程期间也可能不同⁵。因此，患者间临床综合征具有明显差异也就不足为奇。这项研究的结果突出了一个认识的重要性，即一部分感染患者，特别是老年患者，可能与其他患者相比，表现出SIRS症状的可能性更小，但仍有相当大的器官功能衰竭和死亡风险。

这项工作对于治疗肾功能衰竭患者的医生来说特别有意义。血液透析的患者由于免疫功能受损及建立长期血管通道而具有较高的脓毒血症发病风险。当这些患者确实发生脓毒血症时，他们对病原体的反应会由于无法启动强有力的免疫防御而被减弱。通常患有脓毒血症的血液透析患者会出现轻微的临床表现，例如精神状态下

降，同时缺乏其他SIRS标准。因此，在这些患者中需要高度疑似发生脓毒血症。

脓毒血症最重要的干预措施——使用适当的抗生素及目标导向性复苏——必须及早实施以获得最大疗效^{6,7}。从Kaukonen等人所展示的数据，还无法判断SIRS阴性患者的发病率和死亡率是否会增加是由于延误脓毒血症的诊断或治疗。在他们的研究人群中，脓毒血症的临床诊断（或至少记录）似乎并没有和两个SIRS标准紧密联系在一起，34%的SIRS阴性患者的入院诊断为脓毒血症，而超过一半的SIRS阳性感染患者的入院诊断没有脓毒血症³。这种不一致可能反映了大多数临床的真实情况。2013年发表的最新版《脓毒血症救治指南》将脓毒血症定义为“存在（可能或明确）感染以及感染的全身表现”；没有将具体的重点放在传统的SIRS诊断标准上⁸。感染与器官功能障碍患者（甚至是那些没有两项SIRS标准的患者）符合这个描述；然而，大量的脓毒血症筛查工具和自动警报系统仍需要具有两项SIRS标准才能诊断脓毒血症⁹。随着警报系统变得越来越复杂，可通过识别生命体征与基线值的偏差或生命体征变化模式来提高检测脓毒血症的精确度，而不是依赖于具体的数值临界值¹⁰。

相比于临床工作，临床研究对符合两项SIRS标准的来诊断脓毒血症诊断要求更为严格，因为在临床研究中需要严格使用入选和排除标准。最近，对脓毒血症异质性的认识提高已产生了脓毒血症研究

范式的转变,更多的重点在于针对特定的病理生理学异常患者而非脓毒血症患者的广泛人群进行靶向治疗干预。然而,许多脓毒血症试验仍然使用两项SIRS标准来识别潜在的符合条件的患者。Kaukonen等人认为,严格遵守脓毒血症的这一传统定义会排除八分之一的严重脓毒血症患者³。因此,也许是时候放弃这个古老的定义,并且制定一个以感染和器官功能障碍为重点的定义了(图1)。这将对常用于老年患者(例如,免疫衰老)的治疗药物试验特别重要,因为这个人群在缺乏两个SIRS标准时具有较高的发展为器官功能障碍的风险。

Department of Anaesthesiology, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, 660 South Euclid, Saint Louis, MO 63110, USA (A.M.D., R.S.H.).

Correspondence to: A.M.D. drewrya@anest.wustl.edu

竞争性利益

R.S.H.曾经从下列公司获得科研资助: MedImmune, Bristol - Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Agennix 和Aurigene。A.M.D. 声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Brun-Buisson, C., Meshaka, P., Pinton, P. & Vallet, B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 30, 580–588 (2004).

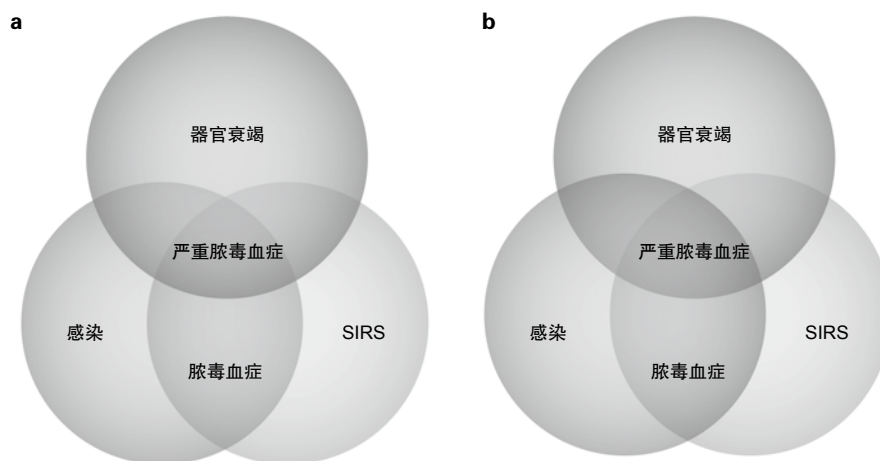


图1 感染、SIRS、器官衰竭和严重脓毒血症的关系。A 诊断严重脓毒血症的传统模型需要至少符合两项SIRS诊断标准、感染和器官衰竭。B 修改后的模型允许缺乏SIRS标准时将患者诊断为严重脓毒血症。缩略词: SIRS, 全身炎症反应综合征。

2. [No authors listed] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 20, 864–874 (1992).
3. Kaukonen, K., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D.J. & Bellomo, R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>.
4. Angus, D.C. & Van der Poll, T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 369, 840–851 (2013).
5. Hotchkiss, R.S., Monneret, G. & Payen, D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect. Dis.* 13, 260–268 (2013).
6. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in septic shock. *Crit. Care Med.* 35, 1589–1596 (2006).
7. Rivers, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 345, 1369–1377 (2001).
8. Dellinger, R.P. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 41, 580–637 (2013).
9. Makam, A.N., Nguyen, O.K. & Auerback, A.D. Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: a systematic review. *J. Hosp. Med.* <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.2347>.
10. Drewry, A.M., Fuller, B.M., Bailey, T.C. & Hotchkiss, R.S. Body temperature patterns as a predictor of hospital-acquired sepsis in afebrile adult intensive care unit patients: a case-control study. *Crit. Care* 17, R200 (2013).

靶向抗癌治疗对肾脏的影响

Renal effects of targeted anticancer therapies

Camillo Porta, Laura Cosmai, Maurizio Gallieni, Paolo Pedrazzoli 和 Fabio Malberti

摘要：新型靶向抗癌药物的使用，已经显著改善了诸多恶性肿瘤患者的总体预后，但这些药物对不同器官（包括肾脏）的毒性风险也随之增加，而且我们对这些毒性作用了解甚少。由于在普通人群中肾脏损伤也具有较高的发病率，使得该问题变得更为复杂。肾脏科医生常常需要评价这些癌症患者的肾功能，以便确定是否需要对抗癌治疗的药物剂量进行调整。因此，有必要对新型、延长生存期的抗癌治疗的安全性以及这些药物代谢、药代动力学和药效学（在正常条件和肾脏替代治疗情况下）进行全面了解，以便尽可能更好的保存肾功能，确保获得最佳疗效。本篇综述总结了新型靶向抗癌药物肾脏毒性作用的相关知识，并讨论了患者治疗需求需要进行调整的情况。同时，我们还建议创立新的肿瘤肾脏病亚学科。

Porta, C. *et al.* *Nat. Rev. Nephrol.* **11**, 354–370 (2015); 在线发表于2015年3月3日; doi:10.1038/nrneph.2015.15

引言

在过去数十年里，由于对癌症生长、进展和转移机制的了解不断深入，人类癌症的治疗发生了巨大变化，而且开发出了新型、针对这些机制的抗癌药物。许多药物的使用改善了实体恶性肿瘤和血液肿瘤患者的临床转归，但是，对这些药物的安全性仍不清楚，它们有可能会引起目前未知或了解较少的不良反应。这些药物对肾脏的毒性作用尤其引人关注，尤其是在已患慢性肾脏疾病（CKD）的肿瘤患者，肾毒性损害的发病率很高。IRMA研究小组^{1,2}发现，超过一半的活动性恶性肿瘤患者同时存在估算肾小球滤过率（eGFRs）低于90 ml/min/1.73 m²。此外，非透析的CKD3-5期患者中的发病率在11.8~12.0%之间^{1,2}。此外，丹麦一项基于人群的队列研究显示，在癌症诊断后的1年内，急性肾脏损伤（AKI）的发病率为每1,000人年数中258例³。

肾脏与癌症可能存在相互依赖的关系。例如，已有的CKD可能会影响抗肿瘤药物的生物利用度和/或安全性，导致次优的治疗选择。与此类似，药物也有可能引起AKI或者引起已有的CKD病情加重。

在本篇综述中，我们将讨论肾脏功能与临床注册用于实体肿瘤治疗的药物之间的关系，主要关注这些药物的直接毒性作用。虽然某些间接毒性（如：药物诱导的脱水、营养不良和心脏毒性）也可能导致肾脏损伤，但在本文中不做讨论。与传统的细胞毒性药物导致的AKI不同的是，对靶向抗癌药物肾脏毒性作用的定义不甚明确，相应的研究因而也较少。虽然我们讨论的结果大部分来自于随机、

对照、III期临床研究（这些结果被认为是循证医学的基石），但是这些研究也往往存在着一些选择偏倚。一般来说，符合入选条件的癌症患者样本量较小。肾脏（和肝脏）受损的患者通常会被排除在试验之外，而且研究结果也不能代表那些CKD高危⁴的老年患者⁵。因此，这些试验的人群并不能全面代表现实生活中的癌症患者人群⁶。而更多的信息，需要来自于大样本量的药物上市前研究或上市后安全性研究。因此，在本综述中，我们讨论的结果来自于所有类型的报道，包括单一病例报告，以整合尽可能多的信息。然而，当低级别的证据也较为缺乏时，需要应用临床医生的专业知识，在本综述中也强调了这一点。需要指出的是，我们主要关注靶向药物单独使用或与其他化疗药物联合使用时的肾脏不良反应，并不涉及已知的肾脏毒性化疗药物，对后者的讨论已超出了本篇综述的讨论范围。

肾脏毒性作用的报告

框1介绍了靶向抗癌药物最常见的肾脏毒性作用。不良反应通用术语标准中包括了对抗癌治疗药物相关不良反应的标准化分类⁷。肾脏毒性作用在血液和淋巴系统疾病、检查、代谢和营养疾病、肾脏和泌尿疾病以及血管疾病相关章节进行了描述。因此，单一的不良反应可能通过不同的方式进行定义，如AKI或肌酐升高，这取决于所在的章节。不良反应通用术语标准中有关肾脏毒性作用的分级（4.03版）可参见在线补充表格1。对于没有具体定义的不良反应，在本综述中我们应用了下列分级标准：1级：轻度的、无症状或仅有轻微症状，仅需要临床

关键点

- 对于肿瘤科家和肾脏科医生来说，新型靶向抗肿瘤药物的不良反应是一个越来越受到关注的问题，他们需要识别、了解和充分的治疗这些毒性作用
- 对于慢性肾脏疾病或接受血液透析的患者，使用新型靶向抗肿瘤药物进行治疗是一个挑战，因为缺少相关的研究证据
- 有必要识别并且迅速、主动地处理肾脏毒性作用，以帮助正确实施可以延长寿命的抗肿瘤治疗
- 肾脏科医生和肿瘤科医生首先应该基于已有的指南来治疗靶向抗癌药物导致的肾脏不良反应，因为肿瘤患者并不一定与其他肾脏病患者有所不同
- 急需建立肿瘤肾脏病亚学科，因为只有密切的协作和相互交流，才能改善肿瘤和肾病患者的治疗和转归

框1 靶向抗癌药物最为常见的不良反应**蛋白尿**

- 因药物相关毒性作用或同时存在非癌症相关性原因所导致
- 最常见于（但不仅限于）使用VEGF和VEGFR靶向药物时

高血压

- 最常见于使用VEGF和VEGFR靶向药物时
- 作为一种明确的毒性作用，高血压也被认为是疗效的一个标志
- 需要降低短期内的患病率，以维持抗癌治疗的有效剂量
- 由于间歇性抗癌药物治疗导致的血压波动，可能比较难处理

电解质紊乱

- 进行抗癌治疗的患者有可能出现低钠血症、高钙血症和其他类型的电解质紊乱
- 之前未发现的不良反应（AEs）
- 严重程度可存在明显差异

急性肾脏损伤（AKI）

- 癌症患者的AKI可能会导致患病率和死亡率增加
- 多个并行的因素可能与AKI致病相关
- 抗癌治疗的间接作用可能也会导致AKI（如：由于腹泻导致的脱水、味觉障碍或口腔炎导致的营养不良）

已有CKD加重

- CKD（和透析）可能是发生癌症的一个危险因素
- CKD和癌症具有共同的危险因素，癌症也可直接导致CKD
- CKD（和透析）可能是发生癌症的一个危险因素
- 肾脏科医生在评价癌症患者肾功能以便调整治疗剂量时，常常会遇到罹患CKD的癌症患者。因此，有必要全面了解（包括透析情况下）靶向抗癌药物的药代动力学和代谢情况
- 预防其他原因导致的额外肾脏损伤（如：造影剂导致的肾脏损伤）也至关重要

血栓性微血管病

- 在接受抗癌药物治疗的患者中发生的罕见、但可能是严重的并发症
- 最常见于使用VEGF和VEGFR靶向药物时
- 临床表现不一致，但都伴有明显的肾脏变化

缩写词：AE：不良事件；AKI：急性肾脏损伤；CKD：慢性肾脏病

或诊断性观察，无需干预性处理；2级：中度的、小范围或局部症状，需要无创干预处理以及在日常生活中导致年龄适应性器械活动受限；3级：严重或有临床意义，但不会立即致命的症状，需要住院或延长住院，具有致残性，可导致日常活动受限；4级：可能威胁生命，需要紧急干预治疗；5级：与患者死亡相关的不良反应⁷。

最为重要的是，需要明确特定的不良反应（尤其是严重或危及生命的不良反应）是否为抗肿瘤药物所导致，还是由其他因素所导致。如果由药物导致，需要采取预防性处理，防止毒性作用加重。3级和4级毒性作用的治疗方法可能会根据具体的不良反应而有所不同。出现3级毒性作用时，应采取的措施是暂停给药，待不良反应改善至1级或更好时，减少药物剂量继续治疗。出现4级毒性作用时，需要永久性终止治疗。然而，应该避免不必要的减量和干扰治疗，因为这样可能会降低药物的疗效⁸。

靶向抗癌药物

在线补充表2中介绍了8类靶向抗癌药物及其抗肿瘤治疗适应证。在本节中，我们讨论的是这些药物产生肾脏毒性作用的潜在机制、各种不良反应的发生率和目前对在CKD患者、终末期肾病（ESRD）患者或接受透析患者中使用这些药物的了解。

VEGF及其受体的靶向药物

VEGF是肿瘤相关血管增生的一个关键性驱动因子，通过与肿瘤内皮细胞上的VEGF受体（VEGFR）结合而发挥作用。其中，贝伐珠单抗和阿柏西普这两种药物能直接并且特异性地作用于循环VEGF。靶向参与VEGFR和其他与肿瘤血管增生相关的受体（PDGF受体[PDGFRs]）的几个多激酶抑制剂（如舒尼替尼、帕唑帕尼和阿西替尼），也有临床意义，因为它们也具有与VEGFRs类似的活性。

作用机制

贝伐珠单抗是一种靶向循环VEGF的人源化单克隆抗体，后者参与了肿瘤形成过程中的新血管形成。贝伐珠单抗能够直接与VEGF结合，形成无法与VEGFR结合的蛋白复合物，从而抑制了血管生长⁹。贝伐珠单抗-VEGF复合物能够被机体直接代谢和排泄。

阿柏西普是一种重组诱饵融合蛋白，由人 VEGFRs 1和2细胞外域的VEGF结合部分组成，与人 IgG1的Fc部分融合。阿柏西普能够与循环VEGF结合，从而抑制由VEGF A、VEGF B和胎盘生长因子介导的肿瘤形成¹⁰。

舒尼替尼可以通过靶向多个受体酪氨酸激酶，包括所有VEGFRs、PDGFRs、SCFR (c-KIT) 和其它（如：原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体Ret、CSF-1受体和受体型酪氨酸蛋白激酶FLT3），从而抑制血管生成和细胞增殖¹¹。该药对VEGFR和PDGFR活性的影响，使得它成为一个较强的血管生成抑制剂；该药对SCFR（胃肠道间质瘤发病过程中的主要驱动因子）活性的影响，使其成为治疗这些肿瘤的靶向药物。

帕唑帕尼的活性比较广范，类似于舒尼替尼，能够抑制VEGFRs、PDGFRs和其它受体酪氨酸激酶。然而，此药的安全性与其它多激酶抑制剂不同，因为它并不靶向作用于受体型酪氨酸蛋白激酶FLT3¹²。

最后，阿西替尼是第三代VEGFR酪氨酸激酶抑制剂¹³。在受体抑制方面，此药具有第一代和第二代药物类似的活性，但作用更强。

肾脏毒性的发生机制

肾脏富含VEGF及其受体。VEGF-A可表达于足细胞、肾小球和肾小管细胞，VEGFR可表达于内皮细胞、系膜细胞和小管周围毛细血管细胞。此外，肾小管和管周毛细血管中也有VEGFR-2和VEGFR-3高表达¹⁴。

VEGF-A参与了系膜细胞和内皮细胞的增殖、分化和存活过程，在维持肾小球屏障的结构和功能方面发挥了重要作用。缺乏VEGF-A时，足细胞和内皮细胞出现成熟和增殖障碍，从而阻碍了毛细血管和静脉的形成。足细胞中VEGF-A表达下降，可诱导肾小球和系膜细胞的丢失¹⁵。

在患有先兆子痫的妊娠妇女中，可溶性VEGFR-1表达增加，而且能中和循环VEGF，导致蛋白尿和高血压的发生（表1和2）¹⁶。与此类似，靶向VEGF或VEGFRs的药物所导致的肾脏受损，也可导致不同程度的高血压和蛋白尿，甚至是隐匿性肾病综合征。VEGF-A对肾脏的多效性导致了这些药物会产生不同组织学影响（内皮增生、肾小球硬化、玻璃样变性、系膜增生性肾小球肾炎、冷球蛋白血症性肾小球肾炎、毛细管外增生性肾小球肾炎¹⁷、免疫复合物介导的肾

小球肾炎¹⁸和血栓性微血管病）¹⁹。直接靶向VEGF或VEGFRs的药物，还可能导致电解质紊乱（低磷酸盐血症、低钙血症以及低钠血症），但比较罕见。

研究者还提出了数个假设，解释靶向VEGF和VEGFR的药物如何诱导蛋白尿¹⁸。首先，VEGF-A表达变化（尤其是贝伐珠单抗）可导致肾小球细胞结构和功能发生变化。第二，对VEGF的拮抗，使得肾脏损伤早期阶段的修复失调，从而增加了发生肾小球硬化的风险。最后，抑制VEGF也可能会最终导致肾小球发生选择性通透性丢失。继发于动脉高压的肾小球内压升高，也可导致蛋白尿的发生。虽然蛋白尿和高血压常常相互影响，但其中一方是否继发于另一方，或者两者分别由VEGF阻断所导致，目前仍然不清楚。蛋白尿与高血压相关的证据基于如下的观察：出现蛋白尿的患者更有可能出现高血压（分别为47.1%和16.9%）。然而，高血压可能在蛋白尿的发生过程中并不发挥作用，因为在基因敲除动物模型中，足细胞VEGF表达下降导致的肾小球损伤，发生在高血压出现之前¹⁹。

关于继发于靶向VEGF或VEGFR药物治疗后毒性作用而产生的蛋白尿，其治疗目前尚没有指南指导。临床医生应该在每次治疗之前评估患者的肾功能和是否存在蛋白尿。如果可能，蛋白尿的评价应该基于24-h尿液样本，而非单次取尿。可以使用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体阻断剂（ARB）治疗蛋白尿。严重的蛋白尿与肾脏损伤和心血管风险相关。因此，如果患者出现蛋白尿，肿瘤治疗需要中断，这意味着需要对患者进行持续监测。

有关高血压，VEGF与其受体结合能增加血管通透性，诱导细胞分裂和分化，阻断细胞凋亡和细胞衰老。因此，抑制VEGF能降低细胞更新的能力，增加血管内皮细胞的凋亡²⁰，导致毛细血管和小动脉稀疏²¹并能够干扰细胞血管扩张因子（如一氧化氮和前列环素）的产生，从而引起血管收缩，增加外周血管阻力并减少肾脏排钠^{22,23}。

由于抗肿瘤治疗有可能会诱发高血压或导致高血压加重，因此，在抗肿瘤治疗之前，需要对已有的高血压进行适当控制。有证据显示，大部分可靠的高血压检测都是在家进行而非在医院进行的²⁴。有必要对血压进行持续监测，尤其在治疗的开始阶段，因为高血压一般发生在抗血管生成治疗后的数

表1 靶向抗癌药物的肾脏毒性作用和治疗适应证

药物	关键试验中肾功能受损患者	肾脏排泄	最常见的肾脏不良反应	是否需要减小剂量？		
				轻度至中度CKD ^a 患者	严重CKD患者 ^a	透析患者
靶向VEGF/VEGFR的药物						
贝伐珠单抗	无	无	高血压，蛋白尿	无	无（无数据）	无
阿柏西普	无	无	高血压，蛋白尿	无	无（无数据）	无
舒尼替尼	无	16%	高血压，蛋白尿	无	无（无数据）	无
帕唑帕尼	无	<4%	高血压，蛋白尿	无	无（无数据）	无
阿西替尼	无	23%	高血压，（蛋白尿）	无	无（无数据）	无
其他多激酶抑制剂						
索拉非尼	无	19%	高血压，蛋白尿，低磷酸盐血症	无	无（无数据）	无
瑞格非尼	无	19%	高血压，蛋白尿，电解质紊乱	无	无（无数据）	无数据
凡德他尼	无	25%	高血压，蛋白尿，AKI	无	是	无数据
伊马替尼	无	13%	更多的肾脏保护作用	无	无（无数据）	无
mTOR抑制剂						
依维莫司	无	2%	蛋白尿，AKI，电解质紊乱	无	无（无数据）；出现AKI时中断	无
塔西莫司	无	4.6%	蛋白尿，AKI，电解质紊乱	无	无（无数据）；出现AKI时中断	无
EGFR抑制剂						
吉非替尼	无	<4%	电解质紊乱	无	无（无数据）	无
厄洛替尼	无	<9%	电解质紊乱	无	无（无数据）	无
阿法替尼	无	<5%	电解质紊乱	无	无（无数据）	无
西妥昔单抗	无	无	低镁血症，其他电解质紊乱	无	无（无数据）	无（无数据）
帕尼单抗	无	无	低镁血症，其他电解质紊乱	无	无（无数据）	无
B–Raf抑制剂 ± MEK抑制剂						
维罗非尼	无	1%	AKI（肾小管坏死？）	无	无（无数据）	可能（心律失常风险）
达拉非尼	无	23%	低磷酸盐血症，（肉芽肿性肾炎？）	无	无（无数据）	无（无数据）
曲美替尼	无	<20%	高血压，低钠血症（联合达拉非尼）	无	无（无数据）	无（无数据）
靶向ERBB2的药物						
曲妥珠单抗	无	无	高血压，AKI（联合顺铂）	无	无（无数据）	无
帕妥珠单抗	无	无	无	无	无（无数据）	无（无数据）
拉帕替尼	无	2%	无	无	无（无数据）	无
曲妥珠单抗emtansine	无	<5%	低钾血症	无	无（无数据）	无（无数据）
CTLA4抗体						
伊匹单抗	无	无	自身免疫性肾炎，（潜在药物反应，表现为嗜酸性粒细胞增加和系统症状综合征	无	无（无数据）	无（无数据）
其他药物						
克唑替尼	无	无	eGFR下降（肾小管坏死？），肾囊肿	可能，提高警惕	可能，提高警惕（无数据）	无（无数据）
卡妥索单抗	无	无	无		无（无数据）	无（无数据）

^a30~90 ml/min/1.73 m². [‡]<30 ml/min/1.73 m²

缩略词: AE: 不良反应; AKI: 急性肾脏损伤; CKD: 慢性肾脏疾病; eGFR: 估算肾小球滤过率

表2 针对VEGF/VEGFR的靶向药物导致的肾脏不良反应的发生率

药物	肾脏不良反应	发病率
贝伐珠单抗	蛋白尿	小剂量时发生率为21~41%，大剂量时为22~63% ¹⁴² 。 与单独化疗患者相比，贝伐珠单抗联合化疗的患者高级别的蛋白尿（RR 4.79）和肾病综合征（RR 7.78）发生风险显著增加；RCC患者风险最高 ¹⁴³
	高血压	总体来说为23.6%，3~4级高血压为7.9%（与对照相比RR 5.28，P<0.001）；高血压危象风险（4级）无显著性（RR 3.16）。风险成剂量依赖性（每周2.5 mg/kg组RR 4.78；每周5.0 mg/kg组RR 5.39），似乎与肿瘤类型相关，从间皮瘤的2.49到RCC的8.99 ¹⁴⁴ 。
阿柏西普	蛋白尿	阿柏西普联合化疗时所有级别蛋白尿发生率为62.2%，3级蛋白尿发生率为7.5%，4级蛋白尿发生率为0.3% ¹⁴⁵
	高血压	所有级别高血压发生率为42.2%，3~4级高血压发生率为17.4%（OR分别为4.47和4.97）；阿柏西普治疗患者的风险显著高于贝伐珠单抗治疗患者 ¹⁴⁶
舒尼替尼	高血压	所有级别高血压发生率为21.6%，3~4级高血压发生率为6.8%；RCC患者的高血压发生率显著高于其他肿瘤患者（分别为25.9%和20.4%，RR 1.27） ¹⁴⁷
	肾功能异常	舒尼替尼与高发病率（RCC患者为65.5%，GIST患者为12.4%）和高风险（与对照相比RR 1.359）相关 ¹⁴⁷
帕唑帕尼	高血压	所有级别高血压发生率为35.9%，3~4级高血压发生率为6.5%（RR分别为4.97和2.87；与对照相比P分别为<0.001和=0.023）；风险在RCC患者和其他肿瘤患者之间无差异 ¹⁴⁸
	蛋白尿	针对所有VEGF和VEGFR的靶向药物进行的荟萃分析显示，帕唑帕尼治疗患者蛋白尿的发生率为13.5%（RR 1.17） ¹⁴⁹
阿西替尼	高血压	所有级别高血压发生率为40.1%，3~4级高血压发生率为13.1%（RR分别为3.00[P=0.011]和1.71[P=0.003]）。RCC患者的风险最高 ¹⁵⁰
	蛋白尿	发生率为20%（RR 1.24） ¹⁴⁹
所有VEGF / VEGFR靶向药物	蛋白尿	所有级别蛋白尿发生率为18.7%，3~4级蛋白尿为2.4%（与对照相比OR分别为2.92[P=0.033]和1.97[P=0.046]） ¹⁴⁹

缩略词：AE：不良反应；GIST：胃肠道间质瘤；OR：优势比；RCC：肾细胞癌；RR：相对风险

天内。根据患者的具体情况，一般采用标准的抗高血压治疗就能对增高的血压进行控制²⁵。

英国哥伦比亚肿瘤研究所推荐使用噻嗪类利尿剂作为贝伐珠单抗诱导的高血压的一线治疗药物，而将ACEI或ARB作为二线治疗药物²⁶。然而，在抗肿瘤治疗期间，利尿剂的使用需谨慎，因为这些药物有减少血容量的风险。虽然在理论上适应证，但是在这种情况下一般不使用硝酸盐类药物，但是奈必洛尔是具有氧化氮介导的血管扩张作用的β阻断剂，也可能作为治疗选择之一²⁷。

对于有临床心血管疾病史的患者（如冠状动脉疾病或充血性心力衰竭），在使用靶向VEGF或VEGFR的药物时应尤其谨慎。特别是，对于纽约心脏学会III或IV级的充血性心衰患者，应该避免使用这些药物。

CKD患者或接受透析治疗的患者

临床研究显示，在患有CKD或接受透析治疗的肿瘤患者中发生蛋白尿或高血压的风险增加，并且采用靶向VEGF或VEGFR的药物会增加这些风险。

在糖尿病肾病患者中，这些风险也会增加。

在人群药代动力学分析中，靶向VEGF及其受体的药物清除率不会因肌酐清除率的变化而变化。临床数据显示，对于存在轻度至中度CKD的患者，没有必要调整初始治疗剂量（表1）。严重肾脏受损的患者，药物暴露与正常肾功能患者中观察的类似。如果肌酐清除率低于30 ml/min/1.73 m²，虽然不需要调整剂量，但药物的使用需要谨慎（表1）。事实上，CKD不太可能对这些药物的药代动力学产生有临床意义的影响，因为这些药物很少经肾脏排泄。

一项针对采用贝伐珠单抗、舒尼替尼或索拉非尼治疗的520名转移性肾细胞癌患者进行的回顾性研究显示，治疗启动时的肾功能并不会对靶向VEGFR治疗的疗效产生负面影响²⁸。因此，基线水平肾功能受损不应影响给予抗血管生成治疗。

在严重CKD或ESRD患者中，单次50 mg舒尼替尼的药代动力学与正常肾功能患者类似²⁹。总体来说，使用舒尼替尼治疗的CKD患者，毒性作用的发生频率与非CKD患者中报道的结果类似，但与治疗

相关的高血压发病率确有增加³⁰。晚期肾细胞癌患者，基线状态下即出现CKD或舒尼替尼（或索拉菲尼）治疗过程中出现CKD，与意料之外的毒性作用无关，并且接受透析治疗的患者也能很好地耐受这些毒性作用³¹。

尽管数据很少，我们还是建议，如果患者出现CKD，应该避免调整剂量。然而，必须连续监测肾功能和蛋白尿。但是，如果出现无法控制的高血压或出现隐匿性肾病综合征，则需中断抗肿瘤治疗。

有关透析患者的现有数据很少。在透析患者中，贝伐珠单抗的药代动力学参数与正常肾功能的患者类似；此外，与其它靶向VEGFR的药物一样，贝伐珠单抗不会被透析，因此，可在血液透析前后使用^{32,33}。一些病例报告和回顾性研究也显示了舒尼替尼（和索拉菲尼）在透析患者中的疗效和耐受性³⁴。帕唑帕尼似乎也是安全的，能很好耐受，并维持相应的活性³⁵。对于阿柏西普和阿西替尼，目前未进行相关研究。总体来说，对于接受透析治疗的患者，似乎没有必要调整靶向VEGFR的药物剂量（表1）。最重要的是，透析不被认为是这一类治疗的禁忌证。

其他多激酶抑制剂

针对除VEGFRs外其它受体的靶向药物，其不良反应取决于具体的肿瘤类型。例如，在肾细胞癌中，虽然采用索拉菲尼抑制VEGFR是其作用的主要机制，但是对于肝细胞癌，此药对RAF原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的抑制活性可能更重要（表3）³⁶。在这一类药物中，其它成员还包括伊马替尼、瑞格非尼和凡德他尼，但伊马替尼对肾脏具有独特的活性，这一点将单独介绍。索拉菲尼、瑞格非尼和凡德他尼的抗肿瘤治疗适应证请参见在线补充表2。

作用机制

索拉菲尼是一种小分子物质，能抑制多种酪氨酸蛋白激酶（包括VEGFR和PDGFR）和RAF激酶³⁷。因此，通过作用于肿瘤细胞、内皮细胞和周细胞，它能抑制细胞增殖和血管生成。瑞格非尼能抑制血管生成和基质受体酪氨酸激酶VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3、血管紧张素-1受体和

PDGFR- β （后者能促进肿瘤的血管生成、血管稳定和淋巴管的形成）以及抑制上皮细胞生长因子受体（EGFRs）和其它激酶³⁸。凡德他尼能抑制VEGFR、EGFR和原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体Ret³⁹。

肾脏毒性的发生机制

多种机制参与了索拉菲尼、凡德他尼和瑞格非尼相关性高血压的致病过程，如：一氧化氮通路异常、内皮细胞功能异常和毛细血管稀疏，这一点类似于靶向VEGF或VEGFR的其它药物。内皮细胞功能异常则参与了蛋白尿的形成，后者几乎可见于所有多激酶抑制剂。

索拉菲尼常常会导致低磷酸盐血症（表1和3）。虽然这种作用被认为与血清维生素D水平较低相关⁴⁰，但具体的病理生理学机制仍不清楚。索拉菲尼有可能会诱导胰腺外分泌功能异常，导致维生素D吸收异常和继发性甲状旁腺功能亢进。因此，采用索拉菲尼治疗的患者，应该筛查是否存在低磷酸盐血症和维生素D缺乏⁴¹。采用索拉菲尼治疗的患者，也常常会发生低钙血症，也可能是由上述机制所导致。

高血压导致的肾脏衰竭，可能是凡德他尼的一个不良反应⁴⁰（表1和3），这或许与其对多种人体肾脏转运子的抑制活性有关，如能够清除多种药物和毒素的必需因子的MATE-1和MATE-2^{42,43}。抑制顶膜的MATE-1和MATE-2有可能导致肾脏细胞内的肾毒素浓度增加，导致肾脏毒性加重。

瑞格非尼的使用与电解质紊乱发生率增加有关，包括低磷酸盐血症、低钙血症、低钠血症和低钾血症（表1和3）。这些变化一般为轻度至中度，不需要减小药物剂量或中断治疗。

CKD患者和接受透析治疗的患者

对于肾功能异常的患者，索拉菲尼治疗与剂量限制性毒性作用无关⁴⁴。

Parsa等人⁴⁵分析了32名采用索拉菲尼治疗的转移性肾细胞癌患者。14名患者（44%）存在肾功能不全（肌酐清除率为32~60 ml/min/1.73 m²），18名患者肾功能正常，没有患者接受透析治疗。剂量调整和降低分别见于57%和43%的肾功能异常患者以及28%和22%的肾功能正常患者。降低剂量的最主要原因是手-足皮肤反应和高血压，而不是肾功

表3 其他多激酶抑制剂导致的肾脏不良反应发生率

药物	肾脏不良反应	发病率
索拉菲尼	高血压	所有级别高血压发生率为19.1%，3~4级高血压发生率为4.3%（RR分别为3.07和3.31）；RCC患者风险最高 ¹⁵¹ ；高级别高血压发生率随着治疗时间的延长而显著增加 ¹⁵²
	低磷酸盐血症	晚期RCC患者的发生率约为45%（安慰剂组为12%） ¹⁵³ ，HCC患者的发生率约为35%（安慰剂组为11%）[154]；无4级低磷酸盐血症，但分别有13%和11%的患者出现3级低磷酸盐血症 ^{153,154}
	低钙血症	低钙血症发生率在RCC患者为12%，HCC患者为26%；<2%的患者出现3~4级低钙血症 ^{153,154}
凡德他尼	高血压	所有级别高血压发生率为32%，3级高血压发生率为9% ⁴⁹
瑞格非尼	高血压	所有级别高血压发生率为28%，3级高血压发生率为7% ¹⁵⁵
	蛋白尿	所有级别蛋白尿发生率为7%，3级蛋白尿发生率为1% ¹⁵⁵

缩略词：AE：不良反应；HCC：肝细胞癌；OR：优势比；RCC：肾细胞癌；RR：相对危险

能降低。此外，虽然两组患者中毒性作用的发生率类似，但是肾功能受损患者的不良反应发生率更高、持续时间更长，可能由于索拉菲尼及其代谢产物的排泄半衰期更长或者药物的累积。然而，该研究明确显示，轻度或中度CKD不是标准剂量索拉菲尼治疗的一个禁忌证。

一项针对18名因晚期肾细胞癌而采用索拉菲尼治疗，并出现肾功能不全的患者进行的研究显示，在治疗开始时，中位血清肌酐浓度和肌酐清除率分别为132.6 μmol/l（范围：97.2~159.1 μmol/l）和61 ml/min（范围：43~105 ml/min）⁴⁶。患者血清肌酐平均增加70.7 μmol/l（范围：26.5~247.5 μmol/l），肌酐清除率平均下降25 ml/min（范围：8.54~64.76 ml/min）。在治疗开始后平均2.1个月时出现肾功能下降，平均4.6个月时达到最差的肾功能（范围：0.9~24.5个月）。血清最大肌酐浓度为212.2 μmol/l（范围：170.0~450.8 μmol/l）。

数项病例报告和一项意大利多中心回顾性研究³⁴也显示了索拉菲尼在接受血液透析治疗的晚期肾细胞癌患者中的疗效和安全性。目前，尚没有针对肝细胞癌患者进行的研究。

即使是索拉菲尼剂量下降，发生不良反应的风险也会明显增加，但对于精心选择的CKD患者，只要充分监测肾功能，索拉菲尼治疗似乎是安全的⁴⁷，而且剂量降低并不会改变疗效（表1）。药代动力学研究显示，接受透析和未接受透析治疗的患者，血浆索拉菲尼的浓度相似⁴⁸，因此，治疗可以在任何时间给予。

对轻度、中度（肌酐清除率>30和<50

ml/min/1.73 m²）和严重（<30 ml/min/1.73 m²）肾功能受损的患者，凡德他尼的血液浓度可分别增加约46%、62%和79%⁴⁹。临床数据显示，在CKD早期和轻度CKD患者中，无需调整药物剂量，但是，对于较为严重的肾功能受损的患者，初始剂量应该降低（表1）。然而，有关凡德他尼治疗安全性和疗效的数据有限，有必要进行深入研究。

在对瑞格非尼进行的临床研究中，轻度肾功能受损（eGFR为60~89 ml/min/1.73 m²）和正常肾功能的患者之间，在血药浓度、安全性和疗效方面无显著差异，但中度CKD（eGFR为30~59 ml/min/1.73 m²）患者与正常肾功能的患者相比，在血药浓度上存在一定差异。然而，似乎不需要进行剂量调整（表1）。对于严重肾功能受损患者（eGFR <30 ml/min/1.73 m²），尚缺乏相关的数据。

伊马替尼

伊马替尼是BCR-ABL融合蛋白SCFR和PDGFR的强效抑制剂⁵⁰。当9号染色体ABL基因参入到22号染色体BCR基因中，则可形成BCR-ABL融合蛋白基因²²。这种变化也被称为费城染色体，是慢性粒细胞性白血病的一个标志。伊马替尼与其它多激酶抑制剂有所区别，因为它对肾脏具有特异性活性。该药治疗肿瘤的适应证可参见在线补充表2。

伊马替尼的肾脏保护作用

很少有数据显示，伊马替尼治疗对肾脏会产生毒性作用。事实上，在采用伊马替尼治疗的慢性粒细胞性白血病患者中，仅13%的患者出现血清肌酐增加

(表1)，3级或4级肾脏不良反应的发生率低于1%。

在许多鼠类肾脏疾病模型⁵¹和免疫介导的肾脏疾病病例中⁵²，伊马替尼都能改善纤维化标志物和炎症标志物。这种多激酶抑制剂能够治疗自身免疫性肾脏疾病的原因，可能与它的分子靶点有关：ABL1、SCFR、LSK、CSF-1受体、PDGFRs和盘状结构域受体⁵⁰，所有这些靶点都具有促纤维化活性。此外，伊马替尼还具有很好的治疗安全性，尤其是长期治疗，使其成为自身免疫性肾脏疾病患者的优选治疗药物。在此方面还有待进一步的研究。最有可能从伊马替尼治疗中获益的大部分患者，是需要长期抑制抗体产生的患者，如：严重膜性肾病、系统性红斑狼疮、肾移植后慢性体液排斥和冷球蛋白血症性血管炎⁵³⁻⁵⁵。此外，一项临床前研究显示，早期采用伊马替尼进行短期治疗⁵⁶，可以通过抑制PDGFR和TGF- β 1，预防慢性同种异体移植性肾病。

在大鼠肾毒性血清肾炎模型中，伊马替尼治疗具有明显的肾脏保护作用，包括抑制蛋白尿、改善肾功能、减慢肾小球硬化的进展和缓解肾小管间质性损伤以及肾脏皮质I型胶原和TGF- β 1表达下降。这些结果支持采用该药抑制肾小球肾炎进展为ESRD⁵⁷。

CKD患者和接受透析治疗的患者

伊马替尼及其代谢产物大部分不经过肾脏排泄。然而，一项在不同程度肾功能异常的肿瘤患者中进行的伊马替尼药代动力学研究显示，轻度至中度CKD患者的曲线下面积大于正常肾功能患者⁵⁸。随着肾功能异常的加重，出现预料之外的血浆伊马替尼清除率下降。这种清除率明显下降，可能与未结合的伊马替尼下降相关，后者不会随着血药浓度而改变。伊马替尼主要通过细胞色素P450代谢，后者的活性在CKD患者中有所下降。因此，伊马替尼的代谢可能不会受到肾功能异常的影响⁵⁸。另一个解释是，肾功能异常患者的AGP1浓度增加，导致血浆总AGP1含量增加，但未结合部分下降。临床I期研究显示，在严重CKD、ESRD或接受血液透析的患者中，平均伊马替尼清除率显著低于正常肾功能的患者⁵⁹。一般来说，对于轻度（肌酐清除率为40~59 ml/min/1.73 m²）和中度（20~39 ml/min/1.73 m²）肾功能异常的患者，无需调整剂量。然而，对于严重肾功能异常的患者，由于缺少证据支持，用药还需谨慎（表1）⁶⁰。

在一项前瞻性研究中，Tong等人⁶¹分析了采用伊马替尼治疗的259名早期慢性粒细胞性白血病患者。在基线状态下，分别有15%和4%的患者存在肝功能或肾功能异常。在肾功能异常的患者中，血液系统毒性反应的发生率和剂量调整的患者比例，均高于肾功能正常的患者，但疗效和转归两者类似。

mTOR抑制剂

两种mTOR抑制剂（依维莫司和坦西莫司）已经注册了肿瘤治疗适应证（在线补充表格2），地磷莫司也有望被批准用于晚期肉瘤患者细胞毒性化疗后的维持治疗⁶²。若作为靶向抗癌药物，依维莫司（也可作为免疫抑制剂用于实体器官移植后）的剂量为10 mg，该剂量对于肾脏科医生来说可能不是很熟悉。

作用机制

依维莫司和坦西莫司是mTOR的小分子抑制剂，mTOR对于营养物摄入、代谢状态、生长因子和其他细胞刺激启动的信号整合至关重要，能够调节下游信号和蛋白表达。这些药物可以与FKBP1B形成细胞内复合物，从而被mTOR识别，防止其活化，从而导致对肿瘤细胞周期进展、生存和血管生成的抑制⁶³。需注意的是，这两种药物与其母体化合物西罗莫司类似，仅影响mTOR复合物1，而不影响mTOR复合物2。但是，坦西莫司则有所不同，它是一种前体药物，主要的活性代谢产物是西罗莫司，并且是采用每周静脉注射的方式给药，而不是口服给药。

肾毒性的发生机制

在动物模型中，mTOR抑制剂似乎对肾小球细胞的影响具有异质性。依维莫司可导致肾小球硬化和肾小管纤维化，引起eGFR下降⁶⁴。它还能在糖尿病肾病患者中调节系膜肥大，降低肾小球肥大和肾小管间质纤维化，调节肾小球膜的厚度，在肾单位丢失后代偿性肥大的发生过程中发挥了重要作用。后一机制对于肾脏切除术后的肾细胞癌患者非常重要⁶⁵。

依维莫司对于肾小球内皮细胞具有抗增殖作用，但长期来看，这种作用似乎不会导致肾功能的恶化。虽然它也可导致足细胞中的VEGF表达下降（VEGF对于足细胞的生存和分化是必须的），但是体内和体外实验显示，内皮细胞的再生并未完全阻滞⁶⁶。

伴有急性肾小管性坏死的肾衰竭，可激活mTOR通路，促进细胞增殖。因此，抑制mTOR通路能够阻断修复和细胞增殖的重要机制。在使用依维莫司治疗的大鼠中，依维莫司对肾小管细胞的影响，可反映在尿液细胞蛋白LC3A的累积上⁶⁷。该蛋白有可能是依维莫司诱导的肾小管损伤的一个有用的标志物。

mTOR抑制剂可导致AKI，正如一项前瞻性研究所显示：634名心脏移植患者接受每日1.5 mg的依维莫司治疗（作为免疫抑制剂，而非抗肿瘤药物）、每日3 mg依维莫司或1~3 mg/kg硫唑嘌呤治疗，在第12个月时，与硫唑嘌呤组相比，依维莫司治疗的两组患者，eGFR显著下降⁶⁸。

导致肾衰竭的一个常见原因是急性间质性肾炎，属于一种超敏反应，因免疫介导的肾小管损伤、间质浸润（不会影响肾小球结构）而导致AKI。这些损伤的部位与模拟肾小管表位或肾间质抗原沉积有关。与所有的超敏反应类似，急性间质性肾炎具有剂量依赖性，在重新暴露于药物后可以再次出现。患者常常会出现多器官受累。其中可能涉及到细胞介导和抗体介导的免疫反应，因为间质浸润中有许多T细胞或形成针对基底膜的抗体和免疫复合物的沉积⁶⁷。

依维莫司诱导的蛋白尿包括大分子和小分子蛋白，继发于肾小管和肾小球的变化⁶⁹。在一些病例中，蛋白尿可达到肾病综合征的水平。mTOR抑制剂诱导蛋白尿的具体机制尚不清楚，据推测可能与抑制VEGF表达后导致的足细胞损伤有关。此外，抑制AKT信号通路（该通路对于细胞生存和细胞间交流是必须的）也有可能参与了这个过程⁷⁰。

近曲小管mTOR通路的活化在肾小管损伤的进展和肾小球损伤的发生过程中发挥了重要作用。病理性白蛋白尿似乎与近曲小管白蛋白重吸收下降和肾小球通透性增加相关⁶⁴。依维莫司能抑制肾小管损伤后导致的蛋白尿进展，促进肾小管再生，但同时也与足细胞的完整性丢失有关，两者都是肾小球屏障的基本组成。依维莫司治疗的患者，近曲小管上皮细胞白蛋白重吸收受到抑制，影响了肾小管细胞的内吞功能，这个过程受到包括血管紧张素II⁷¹在内的多种因素的调节。

ACEIs和ARBs都可用于治疗蛋白尿。然而，对于坦西莫司治疗的患者，使用ACEI时需要特别

注意，因为在药物的产品特征总结中，有散发性血管神经性水肿的病例报告。

采用mTOR抑制剂治疗的患者，也有可能发生低磷酸盐血症及低钙血症（表4）。低磷酸盐血症的潜在原因尚不清楚。最常见的症状是因为骨骼肌无力导致的肌肉疲劳，几乎任何肌肉都可能受累。ATP下降以及无法维持肌肉细胞膜的完整性，可导致横纹肌溶解症，反过来导致AKI，或者导致原有CKD加重。心脏收缩性的变化，可导致心室功能抑制并发生心室性心率失常，从而促进心衰的发生，这会对肾功能产生不良影响。严重的低磷酸盐血症也可导致溶血性贫血，因为红细胞不能维持细胞的完整性，导致脾脏隔离症。红细胞2,3-二磷酸甘油酸含量的下降，可导致组织获氧量下降，对于神经系统，则可导致意识混乱、嗜睡，甚至是昏迷⁷²。对于1级或2级低磷酸盐血症患者，口服给药是首选治疗；对于3级或4级低磷酸盐血症患者，需要静脉给药，而且需要终止依维莫司治疗。mTOR抑制剂导致低钙血症的原因也不清楚，可以口服和静脉给予钙剂进行治疗。依维莫司和塔西莫司诱导的肾脏不良反应类似，但也有可能因为药代动力学参数的轻微差异而存在一定的区别。

CKD患者或接受透析治疗的患者

对于使用mTOR抑制剂治疗的患者，无需根据eGFR进行剂量调整（表1）。一项针对采用依维莫司和塔西莫司治疗的晚期实体性肿瘤患者进行的人群药代动力学分析显示，肌酐清除率不受这些药物清除率的影响⁷³。但该项研究未对严重肾功能受损的患者进行分析。

对于采用mTOR抑制剂治疗的患者，如果出现3级肾脏毒性，则需要暂停治疗，待肾功能恢复后重启治疗。对于有其它危险因素的患者（如：高血压或糖尿病），需要密切监测肾功能。如果出现AKI或4级蛋白尿，则有必要永久性终止治疗（表1）^{74,75}。

很少有试验对接受mTOR抑制剂治疗的透析患者进行研究。然而，常规使用的透析膜不能清除依维莫司和塔西莫司，因此，两者不会出现在透析液中，血浆浓度也不会受影响。所以，要避免不必要的剂量调整（表1）⁷⁶⁻⁷⁸。

表4 mTOR抑制剂的肾脏不良反应发生率

药物	肾脏不良反应	发病率
依维莫司	血清肌酐增加	总体来说，RCC患者发生率未50%（安慰剂组为34%），其中1%的患者为3级，无4级病例 ¹⁵⁶ 胰腺神经内分泌肿瘤（19%）157患者和乳腺癌（24%）患者 ¹⁵⁸ 的发生率较低
	低磷酸盐血症	RCC患者发生率为32%，其中4%为3级 ¹⁵⁶
	低钙血症	RCC患者发生率为17%（安慰剂组为6%），无高级别低钙血症病例报告 ¹⁵⁶
坦西莫司	血清肌酐增加	RCC患者坦西莫司单独治疗时发生率为14%，坦西莫司联合干扰素- α 治疗是发生率为20% ¹⁵⁹
	低磷酸盐血症	RCC患者发生率为6% ¹⁵⁹

缩略词：AE：不良反应；RCC：肾细胞癌

EGFR抑制剂

目前现有的EGFR抑制剂包括3种小分子酪氨酸激酶抑制剂（吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼）和2种单克隆抗体（西妥昔单抗和帕尼单抗）。这些药物治疗肿瘤的适应证请参见在线补充表2。

作用机制

吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼能够靶向并阻断EGFR酪氨酸激酶的活性，后者是细胞内信号通路的一个关键调节因子，参与了肿瘤细胞的增殖和存活。存在EGFR突变的肿瘤对这些药物尤其敏感。这些突变约见于10~15%患有非鳞状细胞、非小细胞肺癌的欧洲患者和30~40%的亚洲患者⁷⁹。

西妥昔单抗是一种嵌合型（小鼠-人）单克隆抗体，而帕尼单抗是完全人源化的单克隆抗体，两者均靶向EGFR。与内源性配体相比，两者与EGFR具有更高的亲和力，它们能抑制受体的功能。西妥昔单抗也能诱导EGFR的内化，从而导致EGFR表达下调。虽然这两种药物都靶向EGFR，但是西妥昔单抗与帕尼单抗在亚型（分别为IgG1和IgG2）方面存在差异，因此在作用机制上也可能存在不同。IgG1型单克隆抗体能够活化补体途径，介导抗体依赖性细胞毒性作用⁸⁰。

肾脏毒性的发生机制

西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的患者，最常见的不良反应是低镁血症（表1和5）。这种毒性作用的潜在机制目前尚不清楚。一些蛋白参与了远曲小管跨上皮的镁转运，包括镁通透性通道TRPM6和TRPM7⁸¹。EGF是一种自分泌-旁分泌的镁代谢激素，能通过调节TRPM6的活性来调节肾脏对镁的

重吸收⁸²。此外，滤过的镁在近曲小管（15~20%）和Henle袢升支粗段（70%）进行重吸收，而这些部位具有EGFR高表达，但对镁排泄的微调却发生在远曲小管。体外实验显示，西妥昔单抗能够消除EGF对TRPM6活性的刺激作用。

发生低镁血症的主要危险因素是治疗持续时间，这一点在采用西妥昔单抗治疗的转移性结直肠癌患者中得到了证实（表5）。严重（3级或4级）低镁血症的发生率在6%至47%之间，与治疗持续时间相关（<3个月至>6个月）⁸³。其它危险因素包括年龄、基线状态下的镁含量。较高镁含量的老年患者更有可能出现这种毒性作用，因为与年轻患者相比，他们镁丢失的程度更大⁸⁴。

核酸代谢、蛋白合成和甲状旁腺激素的产生都需要酶促反应的参与，它们都能调节钙的水平。而镁是这些酶促反应的一个必需的辅助因子，因此，镁水平下降也会导致继发性低钙血症。严重的低镁血症可导致肌肉症状（抽筋和无力、手足抽搐、共济失调和痉挛）、心脏症状（冠状动脉痉挛、心率失常、QT期延长和猝死）和神经系统症状（抽搐、意识混乱、精神病、抑郁症、易怒和焦虑）。然而，低镁血症的症状具有非特异性，容易错误的归因于肿瘤或前期抗肿瘤治疗的影响⁸⁵。所有患者在治疗之前，都需检测镁的水平，随后每隔2~4周检查一次，尤其是已有心脏疾病的患者（如心肌梗塞、充血性心力衰竭和心率失常）⁸⁶。治疗措施取决于低镁血症的严重程度。2级或更严重的低镁血症，有必要补充镁离子，以预防发生危及生命的心率失常。口服镁剂常常不能获得疗效，而且可导致腹泻；优先选择每周静脉注射镁剂⁸⁷。

低钙血症常常与低镁血症相关，尤其是严重的

表5 EGFR靶向药物的肾脏不良反应发生率

药物	肾脏不良反应	发病率
西妥昔单抗	低镁血症	两项荟萃分析显示，3~4级低镁血症的发生率分别为3.9%和5.6%（与西妥昔单抗单药治疗相比，西妥昔单抗联合化疗的RR分别为8.00和4.75%） ^{160,161} 第三项荟萃分析显示，低镁血症的发生率为17%（西妥昔单抗联合帕尼单抗的RR为12.55；西妥昔单抗单药治疗的RR为3.87总体RR为5.83），这种差异与帕尼单抗治疗时的腹泻和脱水风险增加可能相关 ¹⁶²
	低钾血症	西妥昔单抗相关的，所有级别低钾血症发生率为8.0%，3~4级低钾血症发生率为6.2%（与无西妥昔单抗治疗方案相比，3和4级低钾血症的RR为1.81） ¹⁶³
吉非替尼	液体潴留	所有级别的液体潴留发生率为6.6% ¹⁶⁴
	AKI和肾病综合征	分别有1例AKI ¹⁶⁵ 和肾病综合征（可能与免疫致敏反应相关） ¹⁶⁶ 病例报告
阿法替尼	低钾血症	所有级别低钾血症发生率为34%，3~4级低钾血症发生率为3% ¹⁶⁷
	肾脏受损和肾衰竭	药物数据表显示为常见的不良反应，但无更多信息

缩略词：AE：不良反应；RCC：肾细胞癌

低镁血症，或者发生在进行EGFR抑制剂联合基于铂类的化疗时。继发于肾脏钾丢失的低钾血症，也可能出现在使用EGFR抑制剂治疗的患者中，尤其是出现化疗相关性腹泻时。

与抗体治疗相比，EGFR酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼导致低镁血症的风险相对较低，这可能与对镁代谢的影响较小有关⁸⁹。尽管如此，在整个治疗过程中，应该对镁进行监测⁹⁰。

CKD患者和接受透析治疗的患者

对西妥昔单抗和帕尼单抗进行的临床试验，一般入选的患者肾功能较好。然而，药代动力学分析显示，肾功能对这些药物的药代动力学没有影响。虽然没有在CKD患者中对西妥昔单抗进行的研究，但是一项针对3期CKD患者进行的病例报告显示，患者的药代动力学参数与正常肾功能患者相似⁹¹。然而，我们不能推荐是否能够基于肾功能来确定剂量调整。

也有一些对使用抗EGFR治疗的透析患者进行的病例报告^{92,93}。透析液中未检测到西妥昔单抗，因此可在任何时间点给药。对于帕尼单抗治疗，也无具体的研究结果（表1）。一项研究显示，帕尼单抗诱导的抗体依赖性细胞毒性作用风险不因透析而改变，但使用西妥昔单抗则可降低这种风险⁹⁴。因此，人IgG2抗体可用接受透析治疗的肿瘤患者。

虽然吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼的安全性和疗效尚未在CKD患者中进行研究，但有报告显示，两例CKD老年患者成功采用吉非替尼治疗，

未对肾功能产生不良影响⁹⁵。在人群药代动力学研究中，未观察到肌酐清除率和EGFR酪氨酸激酶抑制剂清除率之间存在相关性，说明出现轻度至中度CKD的患者，没有必要调整药物剂量（表1）。然而，不推荐在严重CKD（肌酐清除率 $<30\text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）患者中使用这些药物，因为目前尚缺乏这方面的证据（表1）。最后，仅有2例血液透析期间采用吉非替尼治疗的病例，均显示药物不能被透析，血液透析后约90%残留在血浆中⁹⁶。

一项小型研究在3名接受透析治疗的患者和5名正常肾功能的患者中，比较了厄洛替尼及其代谢产物去甲基厄洛替尼的药代动力学。结果显示，肾功能和透析对厄洛替尼的药代动力学、安全性和疗效仅有轻微影响（表1）⁹⁷。

有报告在一名因肺癌而采用阿法替尼治疗的透析患者中，初始治疗的剂量需要降低25%，但能维持较高的安全性和疗效⁹⁸。

B Raf抑制剂：维罗非尼和达拉菲尼

目前，有两个已经注册的B-Raf抑制剂：维罗非尼和达拉菲尼。除了单药治疗，达拉菲尼也可与MEK1抑制剂曲美替尼进行联合治疗。这些药物治疗肿瘤的适应证请参见在线补充表2。

作用机制

维罗非尼和达拉菲尼都是口服的小分子激酶抑制剂，靶向能激活B-Raf的突变（主要是RAF(V600E)），这是恶性黑色素瘤最常见的突变⁹⁹。

B-Raf是生长-信号-传导蛋白激酶Raf家族的一个成员。B-Raf的突变可导致该信号通路发生结构性活化,导致不可控制的细胞生长¹⁰⁰。

肾脏毒性的发生机制

在一项维罗非尼注册临床试验中,仅肾功能正常的患者入选。结果证明维罗非尼治疗是安全的,但在针对132名患者进行的临床II期研究中,1名患者死于维罗非尼诱导的AKI。在采用维罗非尼治疗的患者中,有4名患者报告发生与AKI相关的严重皮肤反应(此类药物另一个常见的不良反应)。在这些病例中,AKI可能继发于间质性肾炎¹⁰¹。Launay-Vacher等人¹⁰²报告了维罗非尼治疗患者中出现8例AKI,其中一例由肾小管坏死所导致。虽然维罗非尼诱导AKI的具体机制尚不清楚,但推荐在整个治疗期间进行常规肾功能监测。

在采用达拉非尼治疗的患者中还没有发生AKI的病例报告。然而,在这些患者中约有7%的患者出现低磷酸盐血症,其中一半为严重病例(4%;3级)^{103,104}。一些达拉非尼治疗的患者还会发生结节型肉芽肿炎症性疾病,主要为皮肤表现,肾脏也可能受累(肉芽肿性肾炎)¹⁰⁵。

CKD患者和接受透析治疗的患者

一项人群药代动力学分析显示,轻度至中度肾脏受损并不会影响维罗非尼的清除。目前,尚没有严重肾脏受损患者中进行相关研究。因此,虽然对已有轻度或中度CKD的患者不推荐进行剂量调整,但建议在严重肾脏受损的患者中使用维罗非尼时需提高警惕(表1)。与此类似,对于已患轻度或中度CKD的患者,使用达拉非尼治疗时无需进行剂量调整。然而,达拉非尼的肾脏排泄高于维罗非尼,所以严重CKD或ESRD患者发生药物累积的风险也相对较高。由于未在该人群中进行相关研究,因此,治疗期间须提高警惕(表1)。

仅报告过一例患者,接受透析治疗时给予维罗非尼治疗,因出现心律失常而需要减量。考虑到在维罗非尼治疗的患者中这种不良反应的发生率较高,而且接受透析治疗的患者对心脏疾病的易感性增加,有必要在维罗非尼治疗期间进行密切监测(表1)¹⁰⁶。目前,尚没有在达拉非尼治疗的透析患者中进行相关研究。

MEK抑制剂:曲美替尼

肾脏毒性的发生机制

采用曲美替尼治疗的患者可发生伴有严重心室功能异常的心肌病,甚至会发生隐匿性充血性心力衰竭。对于中度CKD和ESRD患者,必须密切监测这些不良反应,因为许多患者同时存在心室功能下降、心衰风险增加,后两者反过来也可导致AKI。

曲美替尼单药治疗可导致高血压(表1),但曲美替尼联合达拉非尼治疗的患者,AKI和低钠血症更为常见¹⁰⁷。

CKD患者和接受透析治疗的患者

没有研究在肾脏受损患者中专门评价曲美替尼的药代动力学。然而,一项针对轻度(eGFR为60–89 ml/min/1.73 m²)或中度(eGFR为30–59 ml/min/1.73 m²) CKD患者进行的药代动力学研究显示,肾脏衰竭对曲美替尼暴露没有有临床意义的影响。因此,对于这些患者,无需调整治疗剂量。对于严重肾脏受损、ESRD或接受透析治疗的患者,尚未研究曲美替尼治疗的药代动力学。

靶向ERBB2的药物

受体酪氨酸激酶erbB-2 (ERBB2) 是EGFR/ERBB蛋白家族的成员之一,在一些实体性肿瘤中存在过度表达和/或扩增。目前,临床使用的靶向ERBB2的药物有4种:单克隆抗体曲妥珠单抗和帕妥珠单抗、小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼和曲妥珠单抗emtansine耦联物。这些药物治疗肿瘤的适应证请参见在线补充表2。

作用机制

曲妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,能与肿瘤细胞表面的ERBB2表达,诱导针对ERBB2过表达肿瘤细胞的抗体依赖性细胞毒作用¹⁰⁸。帕妥珠单抗也是一种重组人源化单克隆抗体,针对ERBB2的细胞外二聚化域,能阻断该蛋白与EGFR/ERBB家族其他蛋白(包括EGFR、ERBB3和ERBB4)的配体依赖性异源性二聚化¹⁰⁹。拉帕替尼是一种双酪氨酸激酶抑制剂,能干扰ERBB2和EGFR通路¹¹⁰。曲妥珠单抗emtansine含有单克隆抗体曲妥珠单抗,后者可以通过具有潜在抗肿瘤活性的非还原性硫醚键与美登素DM1相连,内化后,

DM1模序被释放，与微管蛋白结合，导致微管装配异常和解体，从而抑制ERBB2过表达的肿瘤细胞的分裂和增殖¹¹¹。

肾脏毒性的发生机制

曲妥珠单抗单独使用不会诱导肾脏毒性。然而，已有的肾功能异常有可能导致该药的心脏毒性作用加重。一项研究证实，eGFR <78 ml/min/1.73 m²是心脏毒性最强的预测因子（OR为3.32, 95% CI为1.30–8.65），独立于其它治疗和基线水平的左心室射血分数¹¹²。因此，曲妥珠单抗治疗的患者，肾功能下降会增加发生心脏毒性的风险。

曲妥珠单抗可导致高血压（表1），反过来也有可能增加心脏毒性风险。TANDEM研究报道，高血压的发生率有所增加¹¹³，同时曲妥珠单抗联合阿纳曲唑治疗与6.8%的高血压发病率相关，而在单独采用阿那曲唑治疗的患者中发病率仅为3.8%。曲妥珠单抗联合化疗的患者，3级和4级肾脏受损的发生率为0.3%¹¹⁴。在TOGA研究中，肾脏毒性作用的发生率较高¹¹⁵，该研究入选的患者为胃癌或胃-食管癌患者，采用卡培他滨联合顺铂（或者氟尿嘧啶联合顺铂）化疗，有或无曲妥珠单抗治疗。采用曲妥珠单抗治疗的患者，发病率为16%，而仅采用化疗的患者，发病率为13%。

在采用拉帕替尼和帕妥珠单抗治疗的患者中，尚没有相关不良反应的报告（表1）。在采用曲妥珠单抗emtansine治疗的患者中，8.6%的患者会出现任何程度的低钾血症，2.2%的患者会出现3级或4级的低钾血症（表1），但这种作用的潜在机制尚不清楚。

CKD患者和接受透析治疗的患者

根据药物特性汇总，对于使用曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗或曲妥珠单抗emtansine治疗的患者，若存在轻度到中度的CKD，无需调整剂量。一项人群药代动力学分析显示，肾脏受损不会改变这些药物的代谢。然而，我们建议，对于存在严重肾脏受损的患者或者接受透析治疗的患者，采用这些药物治疗需要提高警惕，因为还没有针对这些患者进行的研究（表1）。

仅有很少研究报告了血液透析患者采用靶向ERBB2药物治疗的效果。Micallef等人¹¹⁶报告，两

名乳腺癌患者，在透析的最后90分钟内，通过瘘管给予曲妥珠单抗治疗，其临床转归均较好。不幸的是，尚没有相关的药代动力学研究结果。在一名采用拉帕替尼治疗超过3年的患者中，没有发现任何毒性作用¹¹⁷。有关透析对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗emtansine的影响，尚缺乏相关研究结果。

有研究发现，狼疮性肾炎患者，肾脏的ERBB2表达显著增加。该蛋白至少理论上代表了一个新的药物靶点，针对该靶点，可降低该疾病患者的细胞增殖和细胞损伤¹¹⁸。

CTLA4抗体

目前，正在开发一些CTLA4的抗体，但到目前为止，仅有依匹木单抗已经注册用于临床。依匹木单抗治疗肿瘤的适应证请参见在线补充表2。

作用机制

依匹木单抗是一种单克隆抗体，可以通过靶向CTLA-4和活化免疫系统，发挥抗肿瘤作用。CTLA-4是免疫球蛋白超家族成员，可表达于CD4+ T辅助细胞表面，将抑制性信号传递给T细胞。阻断CTLA-4能阻止信号的传递，改善抗肿瘤免疫反应¹¹⁹。

肾脏毒性的发生机制

依匹木单抗的不良反应与免疫活性增加或过度相关（免疫相关性不良反应），涉及多个器官系统。虽然肾脏也可能受累，但比较少见。有关致病机制的一个假设认为，肾脏受损的机制可能是伴有炎症细胞浸润的细胞介导的免疫性，与急性间质性肾炎（有或无肉芽肿）的所见一致¹²⁰。也可能出现与药物反应相关的、超敏反应的肾外表现（皮肤皮疹、发热和嗜酸性粒细胞增多）。这些作用属于严重的药物诱导性不良反应，可累及多个器官（肾脏、肝脏、肌肉、胰腺和淋巴结）¹²¹。

到目前为止，至少报告了有6名患者在给予依匹木单抗后的2~12周内出现间质性肾炎，其中一名患者的组织学检测结果显示了肉芽肿成份。其中5名患者出现肾脏受累，发生AKI，出现轻度蛋白尿和尿液检查异常，但无高血压和水肿¹²²。活检显示伴有肿胀的明显炎性浸润和多形核白细胞浸润肾小球毛细血管，然而免疫组化结果为阴性。另一个假设认为，循环免疫复合物沉积导致的自身免疫机制

参与了肾脏损伤。

有报告显示,2名采用依匹木单抗治疗的患者出现继发性肾病综合征,肾脏活检显示为狼疮性膜性肾病;循环血液中检测到双链DNA抗体,而且发现了IgG、IgM、C3和C1q膜外和系膜沉积¹²³。患者停止依匹木单抗治疗,随后采用强的松1 mg/kg治疗,持续4周,症状完全缓解而无复发,3个月时循环抗体消失。针对转移性黑色素瘤进行的临床I/II期试验显示,29.5%的患者为抗核抗体阳性,但与任何毒性作用无关¹²⁴。在一项临床II期研究中,报告了一例致命性肾小球肾炎病例¹²⁵。其他研究者也曾报道肾衰、肾小球肾炎和肾小管酸中毒的病例,但一项针对采用依匹木单抗和达卡巴嗪治疗的转移性黑色素瘤患者进行的临床III期研究显示,未观察到肾脏毒性作用¹²⁶。

CKD患者和接受透析治疗的患者

依匹木单抗治疗的安全性和活性尚未在CKD患者中进行研究。根据在轻度至中度肾功能异常患者中进行的药代动力学研究结果,没有必要对这些患者进行剂量调整(表1)。对于已有严重CKD的患者,可用结果更少,但我们推荐,在这些患者中给予完全剂量的药物时需提高警惕(表1)。

依匹木单抗是一种潜在的T细胞活化剂,可能会导致已有的自身免疫性疾病加重,干扰免疫抑制治疗,或者增加移植患者的免疫排斥风险。事实上,对于移植患者,常常被排除在临床试验之外,而且也不推荐采用依匹木单抗治疗。有关透析对CTLA4抗体的影响,尚缺乏相关数据。

其他药物

两种新的分子靶向药物已经获得批准:克唑替尼和卡妥索单抗。两者治疗肿瘤的适应证请参见在线补充表2。

作用机制

克唑替尼能抑制间变性淋巴瘤激酶、原癌基因酪氨酸蛋白激酶ROS和HGF受体¹²⁷。该药被批准用于治疗存在染色体重排的非小细胞肺癌,染色体重排可产生EML4-ALK融合基因^{128,129},导致结构性ALK活性的产生;克唑替尼能抑制融合蛋白的活性。

卡妥索单抗是一种大鼠-小鼠杂交的三功能单

克隆抗体,能特异性与三种细胞类型结合:肿瘤细胞、T细胞和辅助细胞。它具有两种不同抗原的结合特异性:一种为肿瘤细胞的上皮细胞粘附分子(EpCAM),另一种为T细胞上的CD3抗原。卡妥索单抗也能通过本身完整的Fc区与辅助细胞(如:巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞)的I型、IIa型和III型Fc-γ受体结合。该药的抗肿瘤活性与T细胞介导的裂解、抗体依赖性细胞毒性作用和Fc γ受体阳性辅助细胞的细胞吞噬有关¹³⁰。

肾脏毒性的发生机制

Brosnan等人¹³¹发现,克唑替尼可导致肾功能下降。治疗的前12周,平均eGFR下降23.9%,最大下降程度见于前2周,与基线值相比,下降幅度可达19.9%。随后中断克唑替尼治疗,大部分患者的肾功能得到恢复,有56.3%的患者会完全恢复(表1)。其他患者的eGFR可恢复至初始水平的84~97%。这种毒性作用的具体机制尚不清楚。然而,由于平均eGFR下降20~25%,而且发展迅速,中断治疗后基本上具有可逆性,因此不太可能是直接的肾脏毒性¹³¹。在正常成人的肾单位中,近曲小管、Henle袢近端和远曲小管的HGF受体表达至少可以部分解释这种毒性作用,因为抑制HGF的活性也会同时通过竞争性机制抑制肌酐的分泌,表现为血清肌酐浓度的增加¹³¹。

虽然克唑替尼对肾功能的影响似乎具有可逆性,但是对于已有CKD的患者,治疗仍需谨慎。患者如果能从克唑替尼治疗中获益,那么维持每日两次250 mg的初始剂量比较合理,同时在使用经过肾脏排泄的药物时,需要提高警惕。如果患者患有进展性CKD,剂量可减至200 mg每日两次,或者250 mg每日一次¹³²。

在一例采用克唑替尼治疗而发生AKI的患者中,肾脏活检显示为急性肾小管坏死。因为这些损伤在时间上与克唑替尼给药密切相关,因此认为与克唑替尼治疗有关¹³³。肾囊肿是一个比较特殊的事件,常常比较复杂,约见于4%的克唑替尼治疗患者。某些病例可出现局部囊性组织超出肾脏范围,影像学检查显示脓肿形成,但微生物学检查并未证实肾脓肿^{134,135}。这些囊肿对肾功能的影响尚不清楚。未见有卡妥索单抗对肾功能产生影响的报告。

CKD患者和接受透析治疗的患者

对于轻度至中度CKD患者，无需调整克唑替尼的治疗剂量（表1）。由于没有来自严重CKD患者和接受透析治疗患者的相关数据，因此，在用药时需提高警惕，我们认为，患者开始治疗时可以给予完全剂量。目前，尚无卡妥索单抗的相关数据（表1）。

结论

新型靶向抗癌药物的肾脏毒性作用，已经成为肾脏科医生和肿瘤科医生需要面对的一个问题，而肾脏科医生还未意识到这些药物的许多特征和潜在影响，肿瘤科医生也需要掌握需要进行临床处理的新不良反应。

虽然这些与靶向治疗相关的毒性作用的定义有时并不清楚，但它们的出现有可能导致治疗的终止或剂量的调整。有必要正确识别和迅速、主动处理这些毒性作用，以便正确实施抗肿瘤治疗，延长患者的生命。不必要的剂量降低（往往是经验性的）尤其危险⁸，因为对于一些靶向药物（如：舒尼替尼），药物暴露与疗效之间存在明确的相关性¹³⁶。然而，在假设抗肿瘤治疗会导致某种肾脏不良反应时，需要排除其它可能的原因，例如压迫、腹泻和呕吐导致容量下降、味觉障碍、口腔炎等。

靶向抗肿瘤药物及其对肾脏影响之间的关系，由于某些原因尚未研究，或者可获取的数据比较少：随机、对照、III期临床试验的选择偏倚，意味着只有器官功能正常的患者才能入选；在这些临床试验中，对肾脏不良反应的真正性质和发生率的阐述较为困难，因为肾脏毒性的判定以及怎样评价，常常都不是很清楚；一些术语也没有按照标准方式使用（例如：常常未解释肌酐增加的定义）；CKD的定义、产品特征总结和肾脏病分类（如：肌酐清除率和eGFR的计算¹³⁷）在所有抗肿瘤研究中也并不一致；一些针对透析患者进行的报告，有时仅一例或很少几例病例。事实上，由于没有完全了解靶向抗肿瘤药物在透析时的药代动力学以及这些药物的潜在影响，常常拒绝肾移植患者使用抗肿瘤治疗¹³⁸。

特别是目前还缺少前瞻性流行病学研究。此外，作为到目前为止，研究肿瘤和肾脏疾病关系的最大一项流行病学研究，IRMA¹²即使作为一项回顾性研究，也还存在一些偏倚。首先，大部分患者一边接受治疗一边接受研究，并未在已有CKD患者中研究

药物的作用。第二，抗肿瘤治疗主要采用的是传统的细胞毒性药物，使用的靶向药物仅仅为曲妥珠单抗。

最后，尚需考虑到的肿瘤类型的有限性。由于这些问题，肾脏科医生需要与肿瘤科医生协作，同时还要认识到癌症处于中心地位，肾脏科医生应该帮助肾脏受损的患者寻找最佳的治疗方法。同时，如果预料到会出现肾脏毒性作用时，肾脏科医生也应该参与到抗肿瘤治疗临床试验的设计过程中来。

最后，肾脏科医生和肿瘤科医生应该基于已有的指南来治疗抗肿瘤治疗相关的肾脏毒性作用，因为癌症患者不一定与其他肾脏疾病的患者存在差异，需要注意的是，有可能存在发生药物相互作用的风险。例如，当激酶抑制剂（舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼）与能导致PR间期延长的药物（ β 受体阻断剂和钙通道阻断剂）联合使用时，医生应该保持警惕¹³⁹。与此类似，mTOR抑制剂坦西莫司不能与ACEI联合使用，因为可导致血管神经性水肿的风险增加。

除了更好的了解新型靶向抗癌药物的具体毒性作用（这是本综述的主要目的），急需建立肿瘤肾病学这一亚学科^{140,141}。两个领域的专家进行密切协作和相互交流，将有助于改善肿瘤患者和肾脏疾病（不管病因如何）患者的治疗和转归。

Medical Oncology, I.R.C.C.S. San Matteo University Hospital Foundation, Piazzale C. Golgi 19, 27100 Pavia, Italy (C.P., P.P.). Nephrology and Dialysis, Istituti Ospitalieri Cremona, Largo Priori 1, 26100 Cremona, Italy (L.C., F.M.). Nephrology and Dialysis, San Carlo Borromeo Hospital, University of Milano, Via Pio II, 3, 20153 Milan, Italy (M.G.).

Correspondence to: C.P.c.porta@smatteo.pv.it

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Launay-Vacher, V. et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) study. *Cancer* **110**, 1376–1384 (2007).
2. Launay-Vacher, V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin. Nephrol.* **30**, 548–556 (2010).
3. Christiansen, C. F., Johansen, M. B., Lengeberg, W. J., Fryzek, J. P. & Sørensen, H. T. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* **22**, 399–406 (2011).
4. Maw, T. T. & Fried, L. Chronic kidney disease in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* **29**, 611–624 (2013).
5. Murthy, V. H., Krumholz, H. M. & Gross, C. P. Participation in cancer clinical trials: race, sex, and age-based disparities. *JAMA* **291**, 2720–2726 (2004).

6. Unger, J. M. et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**, dju002 (2014).
7. US Department of Health and Human Services. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0* [online], <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> (2009).
8. Porta, C. et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med.* **3**, 1517–1526 (2014).
9. Ferrara, N., Hillan, K. J., Gerber, H. P. & Novotny, W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 391–400 (2004).
10. Chu, Q. S. Aflibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin. Biol. Ther.* **9**, 263–271 (2009). *REVIEWS nrneph_2015.15_JUN15.indd 367 12/05/2015 16:19 368 | JUNE 2015 | VOLUME 11 www.nature.com/nrneph*
11. Chow, L. Q. & Eckhardt, S. G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J. Clin. Oncol.* **25**, 884–896 (2007).
12. Sonpavde, G. & Hutson, T. E. Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr. Oncol. Rep.* **9**, 115–119 (2007).
13. Bukowski, R. M. Third generation tyrosine kinase inhibitors and their development in advanced renal cell carcinoma. *Front. Oncol.* **2**, 13 (2012).
14. Izzedine, H., Rixe, O., Billemonet, B., Baumelou, A. & Deray, G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* **50**, 203–218 (2007).
15. Syrigos, K. N., Karapanagiotou, E., Boura, P., Manegold, C. & Harrington, K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *Biodrugs* **25**, 159–169 (2011).
16. Sugimoto, H. et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J. Biol. Chem.* **278**, 12605–12608 (2003).
17. Stylianou, K. et al. Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 1742–1745 (2011).
18. George, B. A., Zhou, X. J. & Toto, R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am. J. Kidney Dis.* **49**, e23–e29 (2007).
19. Eremina, V. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1129–1136 (2008).
20. Zachary, I. Signaling mechanism mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am. J. Physiol.* **280**, C1375–C1386 (2001).
21. Mourad, J. J., des Guetz, G., Debbabi, H. & Levy, B. I. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab: a crucial role for microcirculation. *Ann. Oncol.* **19**, 927–934 (2008).
22. Yao, S. K. et al. Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries. *Circulation* **86**, 1302–1309 (1992).
23. Hicklin, D. J. & Ellis L. M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* **23**, 1011–1027 (2005).
24. Mancia, G. et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* **25**, 1751–1762 (2007).
25. Izzedine, H. et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol.* **20**, 807–815 (2009).
26. BC Cancer Agency Cancer Management Guidelines. Management guidelines of bevacizumab-related side effects in patients with colorectal cancer [online], http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/6D39414F-EC1A-4BE2-9ACB-6DE017C9B4C4/19258/Managementforbevacizumabsideeffects_1Dec06.pdf (2006).
27. Porta, C., Paglino, C., Imarisio, I. & Bonomi, L. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents: the case of sorafenib and sunitinib. *Clin. Exp. Med.* **7**, 127–134 (2007).
28. MacFarlane, R. et al. The impact of kidney function on the outcome of metastatic renal cell carcinoma patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* **118**, 365–370 (2012).
29. Khosravan, R. et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J. Clin. Pharmacol.* **50**, 472–481 (2009).
30. Gupta, S. et al. Safety and efficacy of targeted agents in metastatic kidney cancer patients with renal dysfunction. *Anticancer Drugs* **22**, 794–800 (2011).
31. Méndez-Vidal, M. J., Martínez Ortega, E., Montesa Pino, A., Pérez Valderrama, B. & Viciano, R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* **31** (Suppl. 1), S19–S27 (2012).
32. Garnier-Viougat, N. et al. Pharmacokinetics of bevacizumab in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **22**, 975 (2007).
33. Izzedine, H., Etienne-Grimaldi, M. C., Renée, N., Vignot, S. & Milano, G. Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis. *Ann. Oncol.* **20**, 190–192 (2009).
34. Masini, C. et al. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: a retrospective Italian survey. *BJU Int.* **110**, 692–698 (2012).
35. Shetty, A. V. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease receiving dialysis and targeted therapies: a single institution experience. *Clin. Genitourin. Cancer* **12**, 348–353 (2014).
36. Porta, C., Paglino, C., Imarisio, I. & Ferraris, E. Sorafenib tosylate in advanced kidney cancer: past, present and future. *Anticancer Drugs* **20**, 409–415 (2009).
37. Wilhelm, S. M. et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* **64**, 7099–7109 (2004).
38. Crona, D. J., Keisler, M. D. & Walko, C. M. Regorafenib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor for colorectal cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Ann. Pharmacother.* **47**, 1685–1696 (2013).
39. Ryan, A. J. & Wedge, S. R. ZD6474—a novel inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity. *Br. J. Cancer* **92** (Suppl. 1), S6–S13 (2005).
40. Bellini, E. et al. Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23 (FGF23)-independent mechanism. *Ann. Oncol.* **22**, 988–990 (2011).
41. Mir, O., Coriat, R., Boudou-Rouquette, P., Durand, J. P. & Goldwasser, F. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. *Ann. Oncol.* **23**, 280–281 (2012).
42. Shen, H., Yang, Z., Zhao, W., Zhang, Y. & Rodrigues, A. D. Assessment of vandetanib as an inhibitor of various human renal transporters: inhibition of multidrug and toxin extrusion as a possible mechanism leading to decreased cisplatin and creatinine clearance. *Drug Metab. Dispos.* **41**, 2095–2103 (2013).
43. Morrissey, K. M., Stocker, S. L., Wittwer, M. B., Xu, L. & Giacomini, K. M. Renal transporters in drug development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **53**, 503–529 (2013).

44. Miller, A. A. et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1800–1805 (2009).
45. Parsa, V., Heilbrun, L., Smith, D., Sethi, A. & Vaishampayan, U. Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with metastatic kidney cancer with impaired renal function. *Clin. Genitourin. Cancer* **7**, E10–E15 (2009).
46. Khan, G. et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. *Ann. Oncol.* **21**, 1618–1622 (2010).
47. Ferraris, E. et al. Use of sorafenib in two metastatic renal cell cancer patients with end-stage renal impairment undergoing replacement hemodialysis. *Tumori* **95**, 542–544 (2009).
48. Kennoki, T. et al. Clinical results and pharmacokinetics of sorafenib in chronic hemodialysis patients with metastatic renal cell carcinoma in a single center. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **41**, 647–655 (2011).
49. Weil, A. et al. Pharmacokinetics of vandetanib in subjects with renal or hepatic impairment. *Clin. Pharmacokinet.* **49**, 607–618 (2010).
50. Buchdunger, E., O'Reilly, T. & Wood, J. Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur. J. Cancer* **38** (Suppl. 5), S28–S36 (2002).
51. Wang-Rosenke, Y. et al. Tyrosine kinase inhibition by imatinib slows progression in chronic anti-thy1 glomerulosclerosis of the rat. *BMC Nephrol.* **14**, 223 (2013).
52. Elmholdt, T. R., Buus, N. H., Ramsing, M. & Olesen, A. B. Antifibrotic effect after low-dose imatinib mesylate treatment in patients with nephrogenic systemic fibrosis: an open-label non-randomized, uncontrolled clinical trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **27**, 779–784 (2013).
53. Wallace, E. & Gewin, L. Imatinib: novel treatment of immune-mediated kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 694–701 (2013).
54. Wallace, E., Fogo, A. B. & Schulman, G. Imatinib therapy for non-infection-related type II cryoglobulinemia with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **59**, 122–125 (2012).
55. Chandran, S. et al. Imatinib in the treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 129–132 (2009).
56. Savikko, J., Rintala, J. M., Rintala, S. E., Koskinen, P. K. & von Willebrand, E. Early short-term imatinib treatment is sufficient to prevent the development of chronic allograft nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3026–3032 (2011).
57. Iyoda, M. et al. Long and short-term treatment with imatinib attenuates the development of chronic kidney disease in experimental anti-glomerular basement membrane nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 576–584 (2013).
58. Peng, B., Lloyd, P. & Schran, H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet.* **44**, 879–894 (2005).
59. Gibbons, J. et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J. Clin. Oncol.* **26**, 570–576 (2008).
60. Judson, I. R. Imatinib for patients with liver or kidney dysfunction: no need to modify the dose. *J. Clin. Oncol.* **26**, 521–522 (2008).
61. Tong, W. G. et al. Imatinib front-line therapy is safe and effective in patients with chronic myelogenous leukemia with pre-existing liver and/or renal dysfunction. *Cancer* **116**, 3152–3159 (2010).
62. Demetri, G. D. et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2485–2492 (2013).
63. Porta, C., Paglino, C. & Mosca, A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front. Oncol.* **4**, 64 (2014). RE-VIEWS nrneph_2015.15_JUN15.indd 368 12/05/2015 16:19 NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY VOLUME 11 | JUNE 2015 | 369
64. Vogelbacher, R., Wittmann, S., Braun, A., Daniel, C. & Hugo, C. The mTOR inhibitor everolimus induces proteinuria and renal deterioration in the remnant kidney model in the rat. *Transplantation* **84**, 1492–1499 (2007).
65. Baas, M. C. et al. Cyclosporine versus everolimus: effects on the glomerulus. *Clin. Transplant.* **27**, 535–540 (2013).
66. Keller, K. et al. Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 2724–2735 (2006).
67. Nakagawa, S., Nishihara, K., Inui, K. & Masuda, S. Involvement of autophagy in the pharmacological effects of the mTOR inhibitor everolimus in acute kidney injury. *Eur. J. Pharmacol.* **696**, 143–154 (2012).
68. Hiatt, W. R., Nissen, S. E. & Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, US Food and Drug Administration. New drug application 21–628, Certican (everolimus), for the proposed indication of prophylaxis of rejection in heart transplantation: report from the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, US Food and Drug Administration, November 16, 2005, Rockville, Md. *Circulation* **113**, e394–e395 (2006).
69. Bertoni, E. et al. Posttransplant proteinuria associated with everolimus. *Transplant Proc.* **41**, 1216–1217 (2009).
70. Schmidinger, M. & Bellmunt, J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* **36**, 416–424 (2010).
71. Oroszlán, M. et al. Sirolimus and everolimus reduce albumin endocytosis in proximal tubule cells via an angiotensin II-dependent pathway. *Transpl. Immunol.* **23**, 125–132 (2010).
72. Rodríguez-Pascual, J., Cheng, E., Maroto, P. & Duran, I. Emergent toxicities associated with the use of mTOR inhibitors in patients with advanced renal carcinoma. *Anticancer Drugs* **21**, 478–486 (2010).
73. Barthélémy, P. et al. mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinomas: from biology to clinical practice. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **88**, 42–56 (2013).
74. Porta, C. et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* **47**, 1287–1298 (2011).
75. Aapro, M. et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann. Oncol.* **25**, 763–773 (2014).
76. Thiery-Vuillemin, A. et al. Hemodialysis does not affect everolimus pharmacokinetics: two cases of patients with metastatic renal cell cancer. *Ann. Oncol.* **23**, 2992–2993 (2012).
77. van Rooijen, J. M. & de Vries, E. G. Hemodialysis: no reason to withhold everolimus. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **71**, 273–274 (2013).
78. Lunardi, G. et al. Comparison of temsirolimus pharmacokinetics in patients with renal cell carcinoma not receiving dialysis and those receiving hemodialysis: a case series. *Clin. Ther.* **31**, 1812–1819 (2009).
79. Rosell, R. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **361**, 958–967 (2009).
80. Ciardiello, F. & Tortora, G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin. Investig. Drugs* **11**, 755–768 (2002).
81. Voets, T. et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J. Biol. Chem.* **279**, 19–25 (2004).

82. Groenestege, W. M. et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J. Clin. Invest.* **117**, 2260–2267 (2007).
83. Fakih, M. G., Wilding, G. & Lombardo, J. Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* **6**, 152–156 (2006).
84. Tejpar, S. et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* **8**, 387–394 (2007).
85. Schrag, D., Chung, K. Y., Flombaum, C. & Saltz, L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1221–1224 (2005).
86. Izzedine, H. et al. Electrolyte disorders related to EGFR-targeting drugs. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **73**, 213–219 (2010).
87. Fakih, M. G. Management of anti-EGFR-targeting monoclonal antibody-induced hypomagnesemia. *Oncology* **22**, 74–76 (2008).
88. Maliakal, P. & Ledford, A. Electrolyte and protein imbalance following anti-EGFR therapy in cancer patients: a comparative study. *Exp. Ther. Med.* **1**, 307–311 (2010).
89. Dimke, H. et al. Effects of the EGFR inhibitor erlotinib on magnesium handling. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1309–1316 (2010).
90. Costa, A., Tejpar, S., Prenen, H. & Van Cutsem, E. Hypomagnesaemia and targeted anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents. *Target. Oncol.* **6**, 227–233 (2011).
91. Krens, L. L. et al. Pharmacokinetics and safety of cetuximab in a patient with renal dysfunction. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **73**, 1303–1306 (2014).
92. Aldoss, I. T., Plumb, T., Zhen, W. K., Lydiatt, D. D. & Ganti, A. K. Cetuximab in hemodialysis: a case report. *Head Neck* **31**, 1647–1650 (2009).
93. Fontana, E., Pucci, F. & Ardizzone, A. Colorectal cancer patient on maintenance dialysis successfully treated with cetuximab. *Anticancer Drugs* **25**, 120–122 (2014).
94. Koch, T. et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients on chronic hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* **38**, 379–387 (2013).
95. Rossi, A. et al. Safety profile of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer elderly patients with chronic renal failure: two clinical cases. *Lung Cancer* **47**, 421–423 (2005).
96. Del Conte, A. et al. Complete metabolic remission with gefitinib in a hemodialysis patient with bone metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* **34**, 319–322 (2014).
97. Togashi, Y. et al. Pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small cell lung cancer and chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J. Thorac. Oncol.* **5**, 601–605 (2010).
98. Bersanelli, M., Tiseo, M., Artioli, F., Lucchi, L. & Ardizzone, A. Gefitinib and afatinib treatment in an advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patient undergoing hemodialysis. *Anticancer Res.* **34**, 3185–3188 (2014).
99. Thomas, N. E. BRAF somatic mutations in malignant melanoma and melanocytic naevi. *Melanoma Res.* **16**, 97–103 (2006).
100. Wan, P. T. et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* **116**, 855–867 (2004).
101. Regnier-Rosencher, E. et al. Acute kidney injury in patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas. *Br. J. Dermatol.* **169**, 934–948 (2013).
102. Launay-Vacher, V. et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. *Cancer* **120**, 2158–2163 (2014).
103. Ascierto, P. A. et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3205–3211 (2013).
104. Hauschild, A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* **380**, 358–365 (2012).
105. Green, J. S., Norris, D. A. & Wisell, J. Novel cutaneous effects of combination chemotherapy with BRAF and MEK inhibitors: a report of two cases. *Br. J. Dermatol.* **169**, 172–176 (2013).
106. Iddawela, M. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in end stage renal failure. *BMC Cancer* **13**, 581 (2013).
107. Flaherty, K. T. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF v600 mutations. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1694–1703 (2012).
108. Goldenberg, M. M. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin. Ther.* **21**, 309–318 (1999).
109. Harbeck, N. et al. HER2 dimerization inhibitor pertuzumab—mode of action and clinical data in breast cancer. *Breast Care (Basel)* **8**, 49–55 (2013).
110. Burris, H. A. 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErBB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* **9** (Suppl. 3), 10–15 (2004).
111. Boyraz, B. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr. Med. Res. Opin.* **29**, 405–414 (2013).
112. Russo, G. et al. Role of renal function on the development of cardiotoxicity associated with trastuzumab-based adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Intern. Emerg. Med.* **7**, 439–446 (2012).
113. Kaufman, B. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5529–5537 (2009).
114. Slamon, D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1273–1283 (2011).
115. Bang, Y. J. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 687–697 (2010).
116. Micallef, R. A., Barrett-Lee, P. J., Donovan, K., Ashraf, M. & Williams, L. Trastuzumab in patients on haemodialysis for renal failure. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* **19**, 559 (2007).
117. Piacentini, F., Omarini, C. & Barbieri, E. Lapatinib and renal impairment: a case report. *Tumori* **99**, e134–e135 (2013).
118. Costa Reis, A. P., Russo, P., Gallucci, S. & Sullivan, K. E. Control of cell proliferation in lupus nephritis: the role of miRNAs and HER2 [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* **66** (Suppl. S3), S194 (2014).
119. Walunas, T. L. et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* **1**, 405–413 (1994).
120. Spanou, Z. et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **17**, 2919–2927 (2006).
121. Voskens, C. J. et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS ONE* **8**, e53745 (2013).
122. Izzedine, H. et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest. New Drugs* **32**, 769–773 (2014).
123. Fadel, F., El Karoui, K. & Knebelmann, B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* **361**, 211–212 (2009).
124. Weber, J. S. et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* **26**, 5950–5956 (2008).
125. O'Day, S. J. et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann. Oncol.* **21**, 1712–1717 (2010).
126. Robert, C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2517–2526 (2011).

127. Rodig, S. J. & Shapiro, G. I. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **11**, 1477–1490 (2010).
128. Camidge, D. R. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* **13**, 1011–1019 (2012).
129. Shaw, A. T. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2385–2394 (2013).
130. Seimetz, D., Lindhofer, H. & Bokemeyer, C. Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat. Rev.* **36**, 458–467 (2010).
131. Brosnan, E. M. et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer* **120**, 664–674 (2014).
132. Martín Martorell, P., Huerta Alvaro, M., Solís Salguero, M. A. & Insa Molla, A. Crizotinib and renal insufficiency: a case report and review of the literature. *Lung Cancer* **84**, 310–313 (2014).
133. Gastaud, L. et al. Acute kidney injury following crizotinib administration for non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer* **82**, 362–364 (2013).
134. Lin, Y. T. et al. Development of renal cysts after crizotinib in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **9**, 1720–1725 (2014).
135. Heigener, D. F. & Reck, M. Crizotinib. *Recent Results Cancer Res.* **201**, 197–205 (2014).
136. Houk, B. E. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **66**, 357–371 (2010).
137. Levey, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **150**, 604–612 (2009).
138. Janus, N. et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANCer and DialYsis) study. *Ann. Oncol.* **24**, 501–507 (2013).
139. Porta, C. & Szczylik, C. Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* **35**, 297–307 (2009).
140. Finkel, K. W. & Howard, S. C. Onco-nephrology: an invitation to new field. *J. Clin. Oncol.* **32**, 2389–2390 (2014).
141. Perazella, M. A., Berns, J. S. & Rosner, M. H. Cancer and the kidney: the growth of onco-nephrology. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **21**, 4–6 (2014).
142. Zhu, X., Wu, S., Dahut, W. L. & Parikh, C. R. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **49**, 186–193 (2007).
143. Wu, S., Kim, C., Baer, L. & Zhu, X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 1381–1389 (2010).
144. Ranpura, V., Pulipati, B., Chu, D., Zhu, X. & Wu, S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am. J. Hypert.* **23**, 160–168 (2010).
145. Van Cutsem, E. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.* **30**, 3499–3506 (2012).
146. Qi, W. X., Shen, Z., Tang, L. N. & Yao, Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Drug Investig.* **34**, 231–240 (2014).
147. Zhu, X., Stergiopoulos, K. & Wu, S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* **48**, 9–17 (2009).
148. Qi, W. X. et al. Incidence and risk of hypertension with pazopanib in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **71**, 431–439 (2013).
149. Zhang, Z. F., Wang, T., Liu, L. H. & Guo, H. Q. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **9**, e90135 (2014).
150. Qi, W. X., He, A. N., Shen, Z. & Yao, Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **76**, 348–357 (2013).
151. Li, Y. et al. Incidence and risk of Sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* **16**, 177–185 (2014).
152. Funakoshi, T., Latif, A. & Galsky, M. D. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* **27**, 601–611 (2013).
153. Escudier, B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 125–134 (2007).
154. Llovet, J. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **359**, 378–390 (2008).
155. Grothey, A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**, 303–312 (2013).
156. Motzer, R. J. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* **372**, 449–456 (2008).
157. Yao, J. C. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* **364**, 514–523 (2011).
158. Baselga, J. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 520–529 (2012).
159. Hudes, G. et al. Temsirolimus, interferon α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 2271–2281 (2007).
160. Chen, P., Wang, L., Li, H., Liu, B. & Zou, Z. Incidence and risk of hypomagnesemia in advanced cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis. *Oncol. Lett.* **5**, 1915–1920 (2013).
161. Cao, Y., Liao, C., Tan, A., Liu, L. & Gao, F. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy* **56**, 459–465 (2010).
162. Petrelli, F., Borgonovo, K., Cabiddu, M., Ghilardi, M. & Barni, S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin. Drug Saf.* **11** (Suppl. 1), S9–19 (2012).
163. Cao, Y., Liu, L., Liao, C., Tan, A. & Gao, F. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **66**, 37–42 (2010).
164. Kim, E. S. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* **372**, 1809–1818 (2008).
165. Wan, H. L. & Yao, N. S. Acute renal failure associated with gefitinib therapy. *Lung* **184**, 249–250 (2006).
166. Kumasaka, R. et al. Side effects of therapy: case 1. Nephrotic syndrome associated with gefitinib therapy. *Clin. Oncol.* **22**, 2504–2505 (2004).
167. Miller, V. A. et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* **13**, 528–538 (2012).

非典型溶血性尿毒综合征中的足细胞功能障碍

Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome

Marina Noris, Caterina Mele 和 Giuseppe Remuzzi

摘要：遗传或自身免疫缺陷导致的补体旁路途径失调与非典型溶血性尿毒症综合征（aHUS）的发病相关，aHUS的特征为血小板减少、溶血性贫血和急性肾损伤。aHUS、足细胞功能障碍及其导致的蛋白尿之间的关系目前尚未有充分的研究。然而，有报告显示甘油二酯激酶ε（DGKE）突变是以蛋白尿为特点的隐性婴儿aHUS病因，这强调足细胞功能障碍可能是aHUS的一种潜在并发症。最初认为DGKE缺乏是通过不同于补体失调的发病机制所触发的；然而，最新的研究结果表明DGKE和补体系统之间存在相互作用。足细胞功能障碍和肾病范围的蛋白尿也可以发生在遗传或自身免疫性补体失调导致的aHUS，而无DGKE突变。而且，蛋白尿性肾小球肾炎也可并发aHUS，这可能是由于足细胞功能障碍诱导内皮损伤和凝血异常所造成的。

Noris, M. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* **11**, 245–252 (2015); 在线发表于2015年1月20日；doi:10.1038/nrneph.2014.250

引言

溶血性尿毒综合征（HUS）是一种罕见的疾病，其特点是肾脏和其他器官的小血管内皮损伤以及纤维蛋白和富含血小板的血栓形成¹。在临床上，该病表现为血小板减少、微血管病性溶血性贫血和急性肾损伤¹。血小板减少至少一部分是由微血栓中的血小板滞留造成的；然而，一些标记研究表明血小板也可被网状内皮系统清除²。微血管病性溶血性贫血是由于阻塞血管内异常高的剪切力导致红细胞破碎造成。器官功能障碍主要累及肾脏，但是心脏、胃肠道、胰腺和大脑也可能受累¹。儿童HUS通常与产生志贺毒素的细菌（STEC-HUS）所引起的感染相关²。这种形式的HUS通常具有良好的预后，虽然有报道在大约25%的患者中存在长期肾脏后遗症²。HUS罕见病例还可能通过产生神经氨酸酶的肺炎链球菌（肺炎球菌-HUS）而被触发。这种形式的HUS主要发生在2岁以下儿童，而且可能具有致命性²。

非典型HUS（aHUS）这一术语指的是排除STEC或肺炎链球菌感染后的HUS病例。aHUS可以给肾功能和患者存活带来严重的后果，进展到终末期肾脏疾病的风险为50%以及死亡风险为25%¹。研究显示aHUS与遗传或自身免疫缺陷导致补体旁路途径异常的有关^{1,2}。在下列基因中已发现了致病性突变：编码调节蛋白补体因子H（CFH）、膜辅因子蛋白（MCP）、补体因子I（CFI）和凝血调节蛋白（THBD）的基因以及编码旁路途径C3转化酶两个组件：补体成分3（C3）和补体因子B（CFB）

的基因。染色体1q32上位置靠近CFH的CFH相关基因CFHR1和CFHR5的异常，以及CFH和CFHR1或CFHR3之间的基因重排在过去几年中也已有描述^{2,3}。此外，抗CFH自身抗体常被认为与aHUS相关，大多发生在由于相应基因的纯合缺失而导致CFHR1和CFHR3缺失的儿童中⁴。上述异常导致旁路途径不受控制的活化，伴随旁路途径C3转化酶（C3bBb）的组装，产生了过多的C3b分子⁵，继而导致肾脏微血管内皮细胞上的C3b沉积⁵。在C3转化酶中掺入C3b可以导致旁路途径C5转化酶（C3bBbC3b）的形成，裂解补体成分C5，生成过敏毒素C5a和C5b，从而启动终端裂解膜攻击复合物C5b-9的形成^{1,2}。这一串级联事件导致内皮发生巨大的变化，使其失去抗血栓能力，引起血小板聚集、纤维蛋白沉积和血栓形成⁵。家族研究已经揭示突变携带者中aHUS可不完全外显^{6,7}，现在认为补体基因的突变确定了aHUS的易感性，而且多次损伤或“刺激”，如环境刺激或另外的突变或高危CFH和MCP单倍型，这些都是疾病发病的必要条件²。重要的是，几项病例报告和临床试验已经证明依库单抗可以成功的治疗aHUS，而依库单抗是一种抗C5单克隆抗体，其可以阻断C5裂解并且抑制终端C5b-9复合物的形成⁸。该药也能有效地治疗或预防移植后aHUS复发⁹，这也可能发生在有循环补体成分缺陷的患者中¹。

aHUS是由异常补体信号通路单独导致的范例最近已经受到挑战，然而挑战来自于与DGKE基因突变相关的aHUS儿科患者的报告，DGKE基因编码一种

非补体系统成分，甘油二酯激酶ε (DGKE) 蛋白¹⁰。DGKE突变患者出现蛋白尿的这一发现，强调了足细胞功能障碍是这种类型aHUS的并发症之一。在本文中，我们讨论了DGKE缺乏导致aHUS和足细胞功能障碍的可能机制以及DGKE和补体系统之间的可能联系。我们认为，由遗传或自身免疫补体异常导致aHUS患者中的补体激活，也可能导致足细胞功能障碍。最后，我们还描述了导致大量蛋白尿的足细胞功能障碍也可以使患者易患血栓性微血管病的证据。

一种新型aHUS基因缺陷

2013年，Lemaire及其同事发现DGKE纯合和杂合突变是隐性aHUS的病因¹⁰。受累患者表现为特定的临床表型，特点是一岁内出现aHUS发作，5岁前出现数次复发¹⁰。所有患者在成年之前均会进展为慢性肾病，并且距离最后一次复发的时间很长¹⁰。值得注意的是，在aHUS发作后肾功能恢复正常的患者中，除了一名患者以外，所有患者都出现了慢性高血压、微量血尿和蛋白尿。12名患者中有三名最终出现肾病综合征，特点是因肾小球滤过屏障功能障碍而导致的大量蛋白尿、水肿、低白蛋白血症和高脂血症¹¹。一岁内表现出aHUS患者中有27%可发现纯合或复合杂合DGKE突变，无抗-CFH自身抗体，无已知补体相关aHUS有关基因的突变¹⁰。在其它病例系列中也报告过较低的DGKE突变发生率，其中孤立性DGKE突变分别占在1岁之前 (C. Mele, 未发表的工作) 或2岁之前发作的aHUS婴幼儿病例的10%和1.2%¹²。

DGKE是首个已确认与aHUS相关的基因，并且DGKE不编码直接参与补体网络中的蛋白。携带突变DGKE的患者没有表现出血清补体成分水平降低，而且有两名患者，一名正在接受依库单抗治疗，另一名接受新鲜冰冻血浆输注的儿童患者还是发生了急性aHUS发作，这一观察结果表明可能存在一种新型独立于补体失调的致病机制¹⁰。然而，有一报道对上述假定提出了挑战，有DGKE截短突变的一家庭中，两名受累儿童中的一名在疾病发作时的C3水平低于正常¹³。两名儿童随访时的C3水平都仅低于正常值下限¹³。

2014年在西班牙对83名2岁之前aHUS发作的儿童进行的队列报告在4名患者中 (5%) 发现了纯合或复合杂合DGKE突变；其中三名患者出现疾病复发，然而他们也携带了THBD或C3杂合突变¹²。合并

DGKE和THBD突变的两名儿童在aHUS复发期间对每天输注血浆的治疗反应良好。在其中一名儿童中，血浆输注在1年后安全暂停；而另一名儿童在每两周给予一次血浆输注的过程中出现了aHUS复发，但是每日一次血浆输注则可缓解病情¹²。在伴有DGKE和C3突变以及MCP风险单倍型的患者中，每两周一次的血浆输注可以使血液参数保持在正常范围，但需要随后使用依库单抗治疗来解决水肿¹²。仅有DGKE突变的儿童在不输注血浆或无依库单抗治疗时即可恢复肾功能。这些发现表明了补体基因突变在DGKE突变的患者中具有调节aHUS严重程度和对治疗反应的作用。我们需要进行进一步的研究来重复这些结果，从而确定血浆疗法和补体抑制是否有益于DGKE突变患者，尤其是对合并DGKE和补体基因突变的儿童。

综合上述研究的结果^{12,13}表明DGKE失调和补体系统之间存在相互作用。然而，我们需要进行进一步的研究来证明这一相互作用，如果这一作用存在，还需要探讨其在aHUS发病机制中的作用及其对治疗的影响。

组织学和临床特点

DGKE突变患者的肾脏活检样品揭示了慢性血栓性微血管病的经典组织学特征，包括内皮细胞肿胀、肾小球细胞增多、内皮细胞内系膜细胞插入和肾小球基底膜分离¹⁰。然而，来自两名患者的三份肾脏活检样品表现为局灶性足细胞足突融合¹⁰，这是一种不常见于补体异常相关性aHUS的组织学特征¹⁴，尽管这一特征曾在aHUS和CFH突变的患儿中有过报道¹⁵。

足细胞是高度特别的上皮细胞，它掌控肾小球滤过屏障的选择性透过功能¹⁶。足细胞由一个细胞体，主要突起和足突组成，且与相邻的足细胞以交错“梳状”方式排布，通过隔膜蛋白复合物桥接的过滤狭缝相连¹⁶。足细胞异常导致的足突融合，是遗传性或获得性肾病综合征¹⁷的主要超微结构异常，并且令人信服地解释了DGKE突变患者中的蛋白尿形成。

有趣的是，在Lemaire及其同事10发表文章之前有一篇描述三个土耳其家系中DGKE突变的报告¹⁸。受累患者具有常染色体隐性遗传的肾小球微血管病变，特征是内皮损伤和由于内皮细胞肿胀引起肾小球毛细血管闭塞、加上膜增生性肾炎 (MPGN) 表现伴局部肾小球基底膜双轨和足细胞足突融合。这项研究中¹⁸，我们还观察到系膜细胞插入导致的基底膜分离。有趣的是，这些损伤与Lemaire等人的报道类

似¹⁰。在土耳其的研究中¹⁸，DGKE纯合突变的患者形成大量蛋白尿（尿试纸评估）和轻度低白蛋白血症，实验室检查结果与肾病综合征的诊断一致。患者具有不同程度的肾功能不全；然而，蛋白尿的发病年龄从1.5岁到17岁不等，相比Lemaire等人¹⁰研究中描述的时间间隔要长的多。

DGKE功能

甘油二酯激酶（DGKs）是细胞内的脂质激酶，可以磷酸化甘油二酯（DAG）形成磷脂酸（PA）：磷脂酰肌醇循环¹⁹PI再合成的第一步（图1）。DGKE是已知最小的哺乳动物DGK²⁰。额外酶调节域缺失表明DGKE是一种持续性活化酶。DGKE是一种普遍存在的酶，其在睾丸、心肌和骨骼肌和肾脏中均有高水平表达¹⁹。在肾脏中，DGKE存在于肾小球毛细血管的内皮细胞和足细胞中¹⁰，同时也在血小板和外周血单核细胞中有所表达¹⁸。

DGKE对含DAG的花生四烯酸（花生四烯酰-DAG; AADAG）具有明显的选择性，并且是唯一一种持续活化的膜结合DGK亚型^{21,22}。DGKE对花生四烯酸酰基链的选择性对胞内磷脂池中花生四烯酸的富集和PI反转和信号传导通路都非常重要²²。事实上，小鼠胚胎成纤维细胞中DGKE缺失可导致质膜内PI和PA两者的水平相比野生型细胞中的质膜水平减少约三倍²³。

AADAG是一种细胞内信号分子，在与细胞表面受体结合后，磷脂酰肌醇4,5-二磷酸（PIP₂）通过磷脂酶C（PLC）水解产生AADAG²⁴（图1和2）。AADAG可通过DGKE转换成PA，终止AADAG信号传导通路；因此，先天性DGKE缺陷将预期会导致

AADAG活性过度增加。已知AADAG可以在内皮细胞和血小板中发挥强效的促血栓作用，这可以解释DGKE缺陷患者中血栓性微血管病的形成。AADAG可以激活蛋白激酶C（PKC）²⁵，通过诱导内皮细胞中血管性血友病因子的分泌和纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂 $\alpha 1$ 和组织因子的生成，导致促血栓形成因子上调²⁶⁻²⁸（图2）。此外，PKC活化对膜结合以及增加内皮细胞中胞质磷脂酶A₂（cPLA₂）催化活性的必需条件^{29,30}（图2）。cPLA₂可以释放花生四烯酸，花生四烯酸又可以通过环氧酶（COX）-1和（COX）-2代谢为前列腺素E₂（PGE₂）和血栓烷A₂（TXA₂），这些物质可以触发炎症、血管活性和促血栓形成反应^{31,32}（图2）。

AADAG依赖性PKC信号传导通路还可以促进血小板的活化³³（图2）。通过释放细胞内Ca²⁺和激活PKC，DAG可以诱导血小板致密颗粒和 α 颗粒的胞外分泌以及促凝表面和粘附分子的表达，并可促进TXA₂的合成和释放，这些效应可以共同促进血小板聚集³⁴。一项实验显示注射人类血小板的DGK抑制剂R59022可以刺激血小板聚集和ATP和5-羟色胺的分泌，这为此机制提供了证据支持¹³。这些作用与DAG形成和PKC活性的增加，以及DGKE产物PA的形成减少密切相关³⁵。

在DGKE缺陷患者中观察到的足细胞足突融合可能可以通过瞬时受体电位通道6（TRPC6）的活性现象进行解释，TRPC6是一种足细胞足突膜内表达的钙可渗透阳离子通道，且与DAG活性相关。DAG实际上通过一种独立于PKC的机制直接活化足细胞内的TRPC6³⁶（图2）。HEK293T细胞的电生理分析表明，导致DAG产生的氨甲酰胆碱对TRPC6电流的激活在过度表达DGKE的细胞内减少¹⁸。相反，内源性DGKE敲除则可导致TRPC6电流增加。已知导致TRPC6通道不适当激活的功能获得性TRPC6突变会造成与足细胞融合和功能障碍相关的遗传型肾病综合征³⁷。此外，有证据表明在非遗传型蛋白尿性肾小球疾病中的TRPC6表达也有所增加³⁸。而且，在小鼠中，野生型和突变的TRPC6通道的足细胞特异性过度表达可导致足突融合和肾病综合征，这些都发生在肾小球硬化形成之前³⁹。TRPC6与足细胞肌动蛋白细胞骨架有关，并且对培养的足细胞进行的实验表明TRPC6诱导可以直接改变这些细胞的细胞骨架组织，这与肌动蛋白应力纤维丢失有关³⁸。

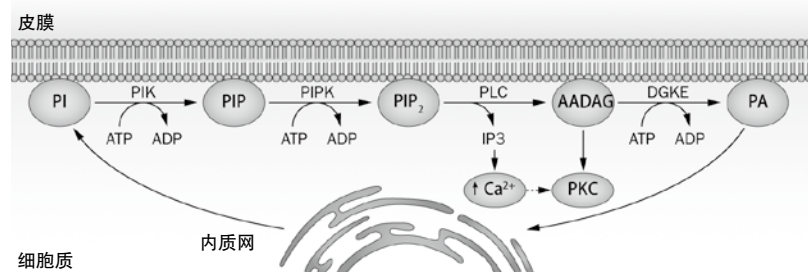


图1 质膜上磷脂酰肌醇循环从PA再生PI。 DGKE磷酸化AADAG，调节AADAG水平。最终再生成PI的循环残余发生在内质网中。缩略词：AADAG，含二酰基甘油花生四烯酸；DGKE，甘油二酯激酶；IP3，肌醇1,4,5-三磷酸；PA，磷脂酸；PI，磷脂酰肌醇；PIK，磷脂酰肌醇激酶；PIP，磷脂酰肌醇4-磷酸；PIPK，磷脂酰肌醇4-磷酸激酶；PIP2，磷脂酰肌醇4,5-二磷酸；PKC，蛋白激酶C；PLC，磷脂酶C。授权转载自Nature Publishing Group © Lemaire M. et al. Nat. Genet. 45, 531–536 (2013)。

补体相关型aHUS

aHUS中的足细胞功能障碍

足细胞功能障碍不是aHUS公认的特征；然而，对已发表文献进行的一项深入分析表明，伴有或不伴有肾病综合征的肾病范围蛋白尿在aHUS患者中相当普遍。这些并发症可以与aHUS发作同时出现或稍后出现。关于aHUS和肾病范围蛋白尿之间关联的首次报告可回溯到20世纪60年代末期⁴⁰。在一项从2009年至今的最新报告中，评估了32名aHUS的中国患者，所有患者均出现蛋白尿>1克/每24小时（范围：每24小时1.5-6.7克）。其中21名患者报道在aHUS发作时已有肾病综合征⁴¹，但是研究者并没有描述肾病综合征的定义标准。值得注意的是，大多数患者为继发型aHUS，包括15名系统性红斑狼疮相关性aHUS患者，这可以解释大量蛋白尿极高的发生率。类似地，数项病例报告⁴²⁻⁴⁵也描述了伴肾病综合征或肾病范围蛋白尿的继发性HUS，包括继发于急性链球菌感染后肾小球肾炎⁴⁴、MPGN或致密物沉积病^{7,43,45}的HUS，甚至产后HUS⁴⁶。

在补体基因突变或抗-CFH抗体相关性aHUS患者（主要是儿童）中也有过肾病范围蛋白尿的报道。有位纯合CFH突变和CFH缺失HUS患儿，早年发病，最初采用每周一次血浆输注可以成功治疗，但是在治疗第四年的年底复发，并出现肾病范围的蛋白尿⁴⁷。

在138名抗-CFH自身抗体相关性aHUS儿童中，有81名（59%）在疾病发作时有肾病范围蛋白尿⁴⁸。在同一研究中，在36%无抗-CFH抗体的HUS患儿中也报告有肾病范围蛋白尿⁴⁸。因为没有检查粪便样品的STEC，后一组很可能包括相当大比例的STEC-HUS儿童。在另一份报告中，四名带有抗-CFH抗体的aHUS法国患儿在aHUS发作时和复发期间表现出大量蛋白尿和肾病综合征⁴⁹。肾病范围蛋白尿还在含抗-CFH抗体的两名儿童⁵⁰和一名成人⁵¹中有过报道，这些患者使用依库单抗治疗后即可获得稳定的独立于血浆治疗的aHUS缓解。最后，一名10岁的K441R CFI变异相关、血浆治疗抵抗的aHUS女孩出现了持续性血小板减少症和贫血，伴随肾功能衰竭和肾病范围蛋白尿⁵²。然而，回顾性研究发现K441R变体是一种多态性，而且它与疾病的关联尚存争议⁵³。依库单抗使病情快速缓解伴肾功能恢复和蛋白尿缓解。

总之，已发表的数据表明，肾小球足细胞可能是补体相关性aHUS的一个靶点，尤其是在儿童中，尽管这种并发症仅在一小部分患者中有过报道。为什

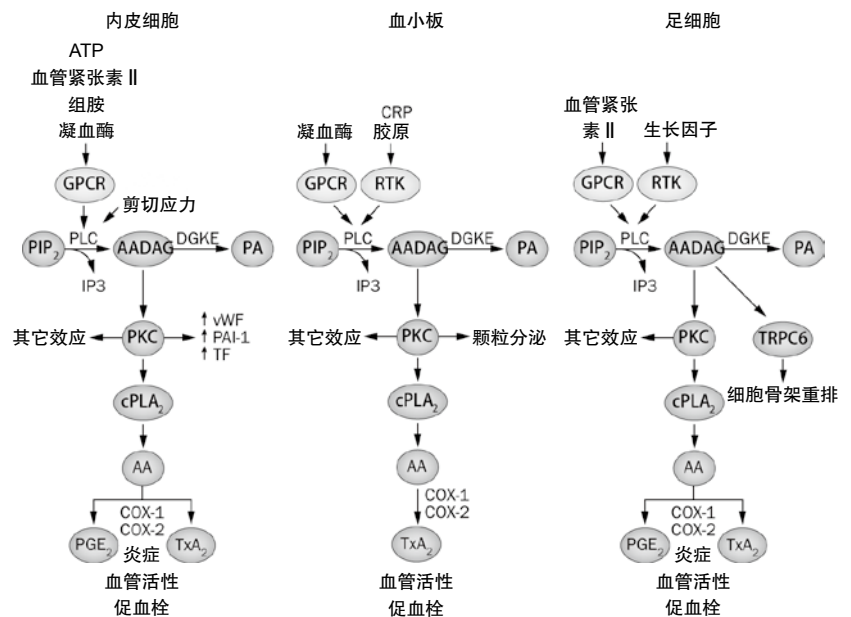


图2 AADAG信号通路对内皮、血小板和足细胞的影响。各种生理学配体通过GPCRs或RTKs^{33,90-94}和机械性刺激⁹⁵⁻⁹⁷起作用，激活PLC，产生AADAG反过来又激活PKC。在内皮细胞中，PKC活化导致促血栓因子生成增加，如vWF、PAI-1和TF。此外，PKC增加释放AA的cPLA₂的催化活性。然后AA通过COX-1和COX-2代谢成PGE₂和TXA₂，这可能会引发炎症、血管活性和促血栓形成反应^{31,32}。在血小板中，PKC活化导致颗粒分泌和TXA₂合成增加。在足细胞中，AADAG可能导致TRPC6的PKC非依赖性活化，引起F-肌动蛋白细胞骨架的重排。缩写词：AA，花生四烯酸；AADAG，含二酰基甘油花生四烯酸；COX，环氧合酶；cPLA₂，细胞磷脂酶A₂；CRP，胶原相关肽；DGKE，甘油二酯激酶；GPCR，G蛋白偶联受体；PA，磷脂酸；PAF，血小板活化因子；PAI-1，纤溶酶原激活物抑制剂1；PGE₂，前列腺素E₂；PIP₂，磷脂酰肌醇4,5-二磷酸；PKC，蛋白激酶C；PLC，磷脂酶C；RTK，受体酪氨酸激酶；TF，组织因子；TRPC6，瞬时受体电位阳离子通道6；TXA₂，血栓素A₂；vWF，血管性血友病因子。授权转载自Nature Publishing Group © Lemaire M. *et al. Nat. Genet.* 45, 531-536 (2013)。

么足细胞功能障碍集中见于儿童补体相关性HUS患者的原因难以解释，而且需要对大型注册进行专项研究来解决这一问题。

补体介导的损伤

补体激活对足细胞结构和功能会产生深远的影响。C5b-9局部形成可导致足细胞溶解⁵⁴。亚溶解水平的C5b-9形成导致的不显著的补体激活也可以通过蛋白酶释放⁵⁵和生长因子⁵⁶、基质成分⁵⁷和活性氧⁵⁸的生成增加，通过NADPH氧化酶活化引起足细胞损伤和功能障碍，从而对足细胞产生重要的影响。这可能会限制足细胞的增殖和修复⁵⁹（图3）。

最后，C5b-9已被证明可以增加培养的足细胞中裂孔隔膜相关蛋白TRPC6的表达³⁸，导致钙流入增加（图3）。TRPC6功能性地连接到足细胞的细胞骨架，且如前所述，其过度表达会导致足细胞的细胞骨架重排和蛋白尿³⁸。因此，C6上调可能在补体介导的足细胞功能障碍方面具有一定的作用。

在C5b-9介导的膜性肾病相关性肾小球损伤中，

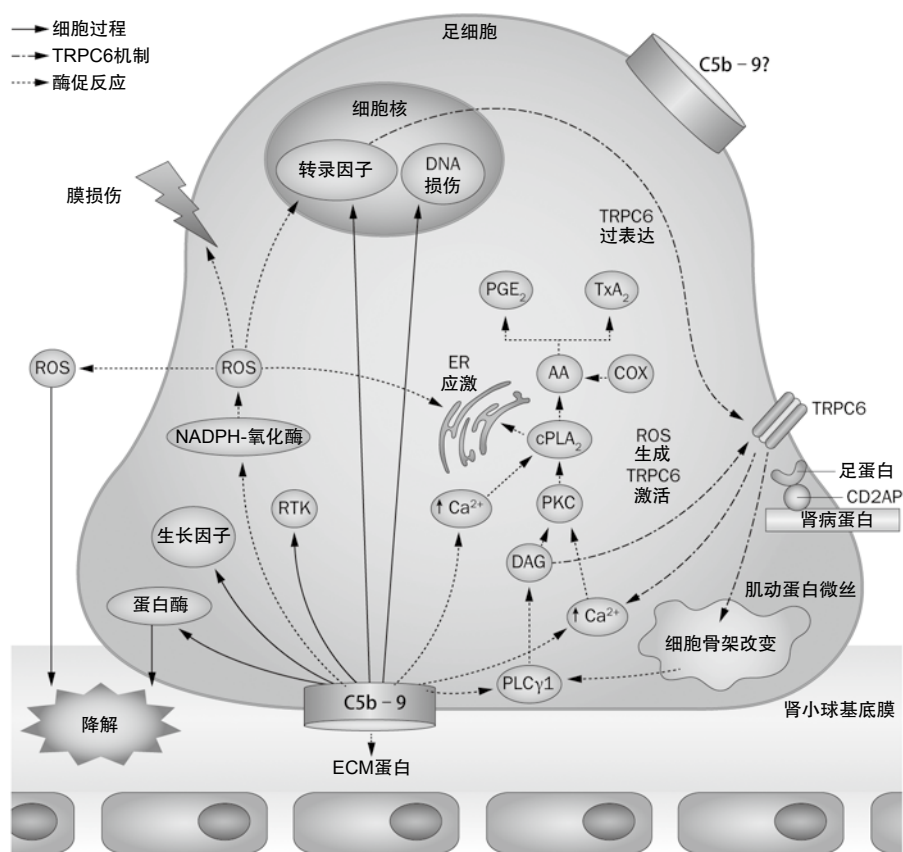


图3 足细胞中补体介导的损伤机制。在补体介导的肾病中，C5b-9沉积主要位于足细胞的基底侧^{98,99}；然而，C5b-9还可在顶侧沉积。C5b-9亚致死剂量通过蛋白酶的释放和活化、生长因子、转录因子、RTKs、ROS、细胞外基质组分和DNA损伤激活信号途径。此外，C5b-9组装直接⁶⁹通过ROS介导的TRPC6表达的上调^{100,101}增加胞质钙离子浓度。C5b-9也启动质膜信号，导致PLC活化、膜磷脂生成DAG以及PKC活化⁶⁹，并且释放AA^{69,102}和前列腺素合成增加cPLA₂活性。cPLA₂活化涉及其与质膜和细胞器膜的Ca²⁺依赖的相关性和PKC依赖性磷酸化⁶⁹。肌动蛋白细胞骨架很有可能通过干扰PLC调节补体介导的cPLA₂活化⁷³。ER处cPLA₂活化诱导ER应激¹⁰³，并增强ER应激蛋白的表达⁷²。最后，DAG通过ROS的释放激活TRPC6¹⁰⁴，进一步增加细胞内Ca²⁺、细胞骨架重排¹⁰⁵和放大信号级联，导致足细胞损伤和功能障碍。总之，这些信号改变细胞代谢途径、细胞外基质的结构和功能、膜脂质和细胞骨架和裂孔隔膜的重要蛋白。缩略词：AA，花生四烯酸；COX，环氧化酶；cPLA₂，细胞磷脂酶A₂；DAG，甘油二酯；ECM，细胞外基质；ER，内质网；PGE₂，前列腺素E₂；PKC，蛋白激酶C；PLC，磷脂酶C；ROS，活性氧；RTK，受体酪氨酸激酶；TRPC6，瞬时受体电位阳离子通道6；TxA₂，血栓素A₂。

足细胞足突融合非常突出⁶⁰。被动型Heymann肾炎（PHN）是一种公认的人类膜性肾病大鼠模型，上皮免疫复合物诱导的补体活化可引起肾小球上皮细胞质膜中的C5b-9组装，并且介导蛋白尿和亚溶解性损伤⁵⁵。重组补体受体1抑制补体可导致蛋白尿和肾小球异常减少⁵⁵。在急性肾毒性肾炎和慢性血清病的大鼠模型中，肾脏缺乏补体调节衰变加速因子⁶¹和CFH⁶²分别导致了更为糟糕的肾小球表型，与野生型小鼠相比会出现更为严重的足细胞融合和蛋白尿增加。

最后，在一个诱导类似于人类局灶性节段性肾小球硬化（FSGS）损伤的阿霉素肾病模型中，使用抗-CFB抗体治疗延迟肾衰竭，揭示了非免疫复合物介导的足细胞病中补体系统的作用⁶³。在FSGS患者、糖尿病性肾病⁶⁴和Ig A肾病⁶⁵患者中，C5b-9和其它补体激活产物的尿排泄量增加，并且在膜性肾病患者中

发现有肾小球C3c和C5b-9沉积⁶⁶，这表明在人类蛋白尿性肾小球疾病中补体可能的致病作用。

新的数据表明，补体激活产物可能会改变肾小球上皮细胞内的DGKE调节通路，并且这种相互作用可能对蛋白尿的形成起到了致病作用。肾小球上皮细胞上的C5b-9组装可以增加胞浆内的Ca²⁺浓度，反式激活DAG-PKC途径并可诱导膜结合和cPLA₂催化活性增加，表现为游离花生四烯酸水平升高⁶⁷⁻⁶⁹。在肾小球上皮细胞中，cPLA₂释放的花生四烯酸可通过COX-1和COX-2转变成PGE₂和TxA₂⁷⁰。有趣的是，使用吲哚美辛治疗PHN大鼠，可以同时阻断COX-1和COX-2的活性，抑制肾小球前列腺素的生成和减少蛋白尿⁷¹。在体外培养的大鼠肾小球上皮细胞补体介导的细胞毒作用的体外模型中，COX抑制可以减少补体诱导的细胞损伤⁷¹。总之，以上数据表明，补体活化产物可以诱导肾

小球上皮细胞损伤和蛋白尿，这一作用由COX诱导的前列腺素生成进行部分调节。有趣的是，在上述体外模型中，肾小球上皮细胞上的补体活化会干扰内质网膜的完整性并可以增加内质网应激蛋白的表达。这些作用都是cPLA₂介导的膜磷脂水解的直接结果，并且可以通过COX代谢产物进行调节⁷²。尤其是，进一步的研究表明通过解聚或稳定F-肌动蛋白丝的药物处理细胞，C5b-9可以诱导DAG-PKC信号传导的增加以及cPLA₂活性丢失或减少，这表明补体介导的肾小球上皮细胞内的cPLA₂活化部分依赖于肌动蛋白重塑⁷³。尽管肾小球上皮细胞通常等同于足细胞，但关于它们是内脏细胞还是壁细胞存在相当大的不确定性。补体与DAG-PKC通路的相互作用及其功能结果需要利用已分化的足细胞在进一步的研究中予以确认。

肾小球肾炎和aHUS

在248名经活检证实为肾小球病变的患者中（56名为FSGS或微小病变患者，43名为膜性肾病患者，37名为IgA肾病患者，31名为MPGN或C3肾小球病患者以及81名为其他形式的肾小球肾炎患者；L. Manenti，个人通信），六名患者（1名为FSGS患者，3名为MPGN或C3肾小球病患者和2名为血管炎患者），在肾小球病初步诊断后中位随访15个月时出现aHUS（范围为1-55个月）⁷⁴。除1名患者外，所有患者都出现了肾病范围蛋白尿。aHUS相关补体基因的遗传筛选揭示CFH杂合突变仅发生在1名MPGN患者中，然而，所有6名患者均携带易感aHUS的CFH-H3和/或MCP_{ggaac}风险单倍型基因⁷⁴。其中5名患者，在肾小球病诊断时的肾脏活检标本中发现有中到重度的C3沉积⁷⁴。另一份报告描述了一名从IgA肾病发展成aHUS的男性患者，同时伴有蛋白尿加重和肾病综合征⁷⁵。在另一项研究中，Chang及其同事描述了10名确诊为IgA肾病且肾脏活检样品中发现合并血栓性微血管病的患者⁷⁶。这一组织学特征多见于晚期IgA肾病患者，并且通常与肾病范围蛋白尿相关。

其他报告也描述了肾病综合征，肾脏活检诊断为FSGS或系膜增生⁷⁷，或微小病变的患者⁷⁸，或在WT1基因突变相关性Denys-Drash综合征患者中出现aHUS的病例⁷⁹。有趣的是，上述患者中大多数是年幼的儿童。综合这些病例表明，aHUS发生与其它肾小球疾病相关，并且在肾病综合征患者出现血小板减少和溶血性贫血时应考虑到aHUS的诊断。

肾病范围蛋白尿患者可能会出现血栓性微血管病，这是因为凝血调节因子失衡：各种调节因子从肾脏漏出以及肝脏合成促凝因子，这将导致一种促血栓形成状态，而且可不仅仅局限于肾脏⁸⁰。另外，实验和临床数据⁸⁰⁻⁸³提示了内皮细胞功能障碍在蛋白尿性肾小球病中启动血栓性微血管病过程中的重要作用。事实上，肾病范围蛋白尿时可出现血栓调节蛋白从内皮释放、vW因子释放⁸¹和血小板内皮细胞粘附分子PECAM-1的表达⁸²，这些因素联合血小板源性和内皮源性促凝血微粒⁸⁰⁻⁸³可以形成一种易于发生血栓性微血管病的环境。肾病综合征中的肾小球内皮功能障碍可由血管内皮生长因子（VEGF）下降而诱发，这是由于足细胞的分泌能力下降⁸⁴和裂孔隔膜的大小选择性降低所致，而VEGF对内皮细胞存活和功能是必需的。

根据已发表的理论模型⁸⁵，在正常条件下通过足细胞足突分泌的VEGF，会积聚在裂孔隔膜下方的空间，由于其对分子大小的选择性，形成VEGF浓度梯度，据预测这种浓度梯度是促进VEGF可以对抗肾小球滤过流量向毛细血管腔运动的主要动力。此模型表明，在蛋白尿性肾小球病患者中，足细胞裂孔隔膜选择性受损可对足细胞来源的VEGF向肾小球内皮细胞扩散产生不利影响，破坏VEGF的浓度梯度⁸⁵。上述模型在理解蛋白尿性肾小球病患者中aHUS的发病机制时非常有用的，特别是作为抗癌治疗一部分的抗-VEGF抗体给药可以造成人类血栓性微血管病⁸⁶。值得注意的是，成年小鼠中来自肾足细胞的vegfr选择性缺失可导致严重的水肿性肾小球损伤⁸⁶，这表明肾脏内VEGF的局部减少足以触发血栓性微血管病。

最后，与潜在的肾小球病特定病因相关的多种其它因素，包括在IgA肾病患者中糖基化IgA引起的VEGF产生⁸⁷的改变，或膜性肾病中抗-PLA₂受体抗体的存在，都可能会导致内皮损伤，并诱发患者出现血栓性微血管病⁸⁸。

结论

aHUS的病理生理学和足细胞功能障碍之间存在双向关系。一方面，肾病范围蛋白尿可能发生在aHUS患者中。肾病范围蛋白尿不仅限于DGKE遗传缺陷患者，在补体失调相关性儿童aHUS患者中却相当普遍。DAG-PKC信号通路的激活在补体失调和DGKE缺陷相关性aHUS中似乎是共同的发病机制，这最终导致足细胞功能障碍和肾小球滤过屏障

的选择透过性能丢失。相反，引起肾病范围蛋白尿的足细胞功能障碍可通过诱发血栓异常和内皮功能障碍使患者容易形成血栓性微血管病

更好地理解补体调节和DGKE活性在调节足细胞和肾小球内皮细胞⁸⁹之间相互对话中的作用将会提高我们对肾小球血栓性微血管病和肾病综合征潜在发病机制的分子基础的了解，而这种相互“对话”对调节肾小球选择透过性和维持稳态是非常重要的。关于导致HUS的新型发病机制的新证据以及补体和足细胞功能障碍之间的新的关联，需要国际化联合研究，来更新对aHUS和补体相关型肾小球病的分类。

修回时的补充

2014年12月10日，发表的一篇文章表明体外培养的内皮细胞中DGKE表达或活性缺失，可通过PKC依赖性p38 MAPK途径的上调来诱导ICAM-1和组织因子表达的增加¹⁰⁶。内皮细胞中DGKE沉默还能显著降低补体调节因子MCP的表达，但在体外不会诱导细胞表面的补体沉积。

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Clinical Research Centre for Rare Diseases "Aldo e Cele Daccò", Via Camozzi 3, 24020, Ranica, Bergamo, Italy (M.N., C.M., G.R.).
Correspondence to: M. N. marina.noris@marionegri.it

竞争性利益

M.N. 曾经从因为讲课和参加顾问委员会从Alexion Pharmaceuticals获得酬金。G.R.为下列公司提供顾问服务AbbVie, Alexion Pharmaceuticals, Bayer Healthcare, Reata Pharmaceuticals, Novartis Pharma, AstraZeneca, Otsuka Pharmaceutical Europe 和Concert Pharmaceuticals, 但是未获得酬劳；这些服务的补偿被支付给机构用于科研和教学活动。C.M. 声明没有竞争性利益。

参考文献

- Noris, M. & Remuzzi, G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1676–1687 (2009).
- Mele, C., Remuzzi, G. & Noris, M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin. Immunopathol.* **36**, 399–420 (2014).
- Valoti, E. et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013121339>.
- Dragon-Durey, M. A. et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 555–563 (2005).
- Noris, M., Mescia, F. & Remuzzi, G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 622–633 (2012).
- Caprioli, J. et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* **108**, 1267–1279 (2006).

- Noris, M. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 1844–1859 (2010).
- Legendre, C. M. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2169–2181 (2013).
- Zuber, J. et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* **12**, 3337–3354 (2012).
- Lemaire, M. et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat. Genet.* **45**, 531–536 (2013).
- Orth, S. R. & Ritz, E. The nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1202–1211 (1998).
- Sanchez Chinchilla, D. et al. Complement Mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01640214>.
- Westland, R. et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 1408–1414 (2014).
- Remuzzi, G. & Ruggenti, P. Thrombotic microangiopathies. in *Renal Pathology* (eds Tisher, C. & Brenner, B.) 1154–1184 (J. B. Lippincott, 1994).
- Landau, D. et al. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency. *J. Pediatr.* **138**, 412–417 (2001).
- Faul, C., Asanuma, K., Yanagida-Asanuma, E., Kim, K. & Mundel, P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol.* **17**, 428–437 (2007).
- Barisoni, L., Schnaper, H. W. & Kopp, J. B. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 529–542 (2007).
- Ozaltin, F. et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* **24**, 377–384 (2013).
- Rodriguez de Turco, E. B. et al. Diacylglycerol kinase epsilon regulates seizure susceptibility and long-term potentiation through arachidonoyl-inositol lipid signaling. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 4740–4745 (2001).
- Shulga, Y. V., Topham, M. K. & Epand, R. M. Regulation and functions of diacylglycerol kinases. *Chem. Rev.* **111**, 6186–6208 (2011).
- Lung, M. et al. Diacylglycerol kinase epsilon is selective for both acyl chains of phosphatidic acid or diacylglycerol. *J. Biol. Chem.* **284**, 31062–31073 (2009).
- Shulga, Y. V., Topham, M. K. & Epand, R. M. Substrate specificity of diacylglycerol kinase-epsilon and the phosphatidylinositol cycle. *FEBS Lett.* **585**, 4025–4028 (2011).
- Shulga, Y. V. et al. Molecular species of phosphatidylinositol-cycle intermediates in the endoplasmic reticulum and plasma membrane. *Biochemistry* **49**, 312–317 (2010).
- Rhee, S. G. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu. Rev. Biochem.* **70**, 281–312 (2001).
- Pettitt, T. R. et al. Diacylglycerol and phosphatidate generated by phospholipases C and D, respectively, have distinct fatty acid compositions and functions. Phospholipase D-derived diacylglycerol does not activate protein kinase C in porcine aortic endothelial cells. *J. Biol. Chem.* **272**, 17354–17359 (1997).
- Carew, M. A., Paleolog, E. M. & Pearson, J. D. The roles of protein kinase C and intracellular Ca²⁺ in the secretion of von Willebrand factor from human vascular endothelial cells. *Biochem. J.* **286**, 631–635 (1992).
- Ren, S., Shatadal, S. & Shen, G. X. Protein kinase C-beta mediates lipoprotein-induced generation of PAI-1 from vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **278**, E656–E662 (2000).

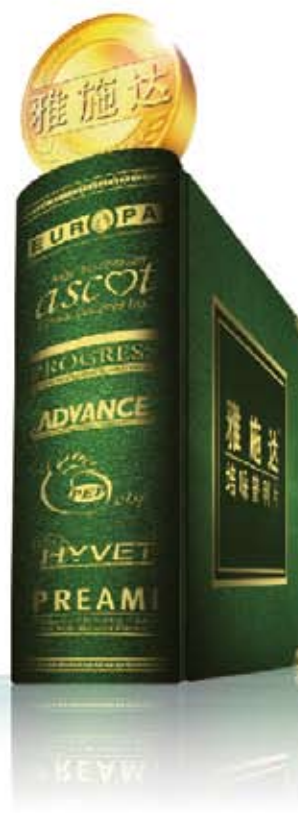
28. Herbert, J. M., Savi, P., Laplace, M. C., Dumas, A. & Dol, F. Chelerythrine, a selective protein kinase C inhibitor, counteracts pyrogen-induced expression of tissue factor without effect on thrombomodulin down-regulation in endothelial cells. *Thromb. Res.* **71**, 487–493 (1993).
29. Chakraborti, T., Das, S. & Chakraborti, S. Proteolytic activation of protein kinase Calpha by peroxynitrite in stimulating cytosolic phospholipase A2 in pulmonary endothelium: involvement of a pertussis toxin sensitive protein. *Biochemistry* **44**, 5246–5257 (2005).
30. Garcia, J. G., Stasek, J., Natarajan, V., Patterson, C. E. & Dominguez, J. Role of protein kinase C in the regulation of prostaglandin synthesis in human endothelium. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **6**, 315–325 (1992).
31. Gomez, I., Foudi, N., Longrois, D. & Norel, X. The role of prostaglandin E2 in human vascular inflammation. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids **89**, 55–63 (2013).
32. Giannarelli, C., Zafar, M. U. & Badimon, J. J. Prostanoid and TP-receptors in atherothrombosis: is there a role for their antagonism? *Thromb. Haemost.* **104**, 949–954 (2010).
33. Offermanns, S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ. Res.* **99**, 1293–1304 (2006).
34. Stegner, D. & Nieswandt, B. Platelet receptor signaling in thrombus formation. *J. Mol. Med. (Berl.)* **89**, 109–121 (2011).
35. Nunn, D. L. & Watson, S. P. A diacylglycerol kinase inhibitor, R59022, potentiates secretion by and aggregation of thrombin-stimulated human platelets. *Biochem. J.* **243**, 809–813 (1987).
36. Hofmann, T. et al. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature* **397**, 259–263 (1999).
37. Winn, M. P. et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* **308**, 1801–1804 (2005).
38. Moller, C. C. et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 29–36 (2007).
39. Krall, P. et al. Podocyte-specific overexpression of wild type or mutant trpc6 in mice is sufficient to cause glomerular disease. *PLoS ONE* **5**, e12859 (2010).
40. Marie, J. et al. Hemolytic and uremic syndrome associated with an idiopathic nephrotic syndrome of 4 years' development [French]. *Ann. Pediatr. (Paris)* **16**, 7–12 (1969).
41. Zhang, W. et al. Clinicopathological characteristics and outcome of Chinese patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a 9-year retrospective study. *Nephron Clin. Pract.* **112**, c177–c183 (2009).
42. Sinha, R., Alabbas, A., Dionne, J. M. & Hurley, R. M. Simultaneous occurrence of atypical hemolytic uremic syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a case report and literature review. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 835–839 (2008).
43. Kimura, M. et al. A patient with thrombotic microangiopathy accompanied by glomerular subendothelial electron dense deposits. *Am. J. Nephrol.* **18**, 155–159 (1998).
44. Izumi, T. et al. An adult with acute poststreptococcal glomerulonephritis complicated by hemolytic uremic syndrome and nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* **46**, e59–e63 (2005).
45. Jha, V. et al. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis due to hemolytic uremic syndrome: an unusual presentation. *Ren. Fail.* **20**, 845–850 (1998).
46. Alsina Segui, E., Martin Conde, M. L., Craver Hospital, L. & Fernandez Giraldez, E. Postpartum hemolytic uremic syndrome: a rare entity and a treatment challenge [Spanish]. *Nefrologia* **28**, 120–121 (2008).
47. Nathanson, S., Ulinski, T., Fremeaux-Bacchi, V. & Deschenes, G. Secondary failure of plasma therapy in factor H deficiency. *Pediatr. Nephrol.* **21**, 1769–1771 (2006).
48. Sinha, A. et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int.* **85**, 1151–1160 (2014).
49. Sana, G. et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr. Nephrol.* **29**, 75–83 (2014).
50. Noone, D. et al. Successful treatment of DEAP-HUS with eculizumab. *Pediatr. Nephrol.* **29**, 841–851 (2014).
51. Green, H. et al. Atypical HUS due to factor H antibodies in an adult patient successfully treated with eculizumab. *Ren. Fail.* **36**, 1119–1121 (2014).
52. Cayci, F. S. et al. Eculizumab therapy in a child with hemolytic uremic syndrome and CFI mutation. *Pediatr. Nephrol.* **27**, 2327–2331 (2012).
53. University College London FH aHUS mutation database [online], www.fh-hus.org (2014).
54. Couser, W. G. Mediation of immune glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 13–29 (1990).
55. Cybulsky, A. V., Quigg, R. J. & Salant, D. J. Experimental membranous nephropathy redux. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **289**, F660–F671 (2005).
56. Mathieson, P. W. What has the immune system got against the glomerular podocyte? *Clin. Exp. Immunol.* **134**, 1–5 (2003).
57. Torbom, I. et al. C5b-8 and C5b-9 modulate the collagen release of human glomerular epithelial cells. *Kidney Int.* **37**, 1098–1104 (1990).
58. Chen, Z. H. et al. Triptolide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury in vitro. *Kidney Int.* **77**, 974–988 (2010).
59. Pippin, J. W. et al. DNA damage is a novel response to sublytic complement C5b-9-induced injury in podocytes. *J. Clin. Invest.* **111**, 877–885 (2003).
60. Ma, H., Sandor, D. G. & Beck, L. H. Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin. Nephrol.* **33**, 531–542 (2013).
61. Lin, F., Emancipator, S. N., Salant, D. J. & Medof, M. E. Decay-accelerating factor confers protection against complement-mediated podocyte injury in acute nephrotoxic nephritis. *Lab. Invest.* **82**, 563–569 (2002).
62. Alexander, J. J. et al. Mouse podocyte complement factor H: the functional analog to human complement receptor 1. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1157–1166 (2007).
63. Lenderink, A. M. et al. The alternative pathway of complement is activated in the glomeruli and tubulointerstitium of mice with adriamycin nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **293**, F555–F564 (2007).
64. Morita, Y. et al. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 700–707 (2000).
65. Onda, K. et al. Excretion of complement proteins and its activation marker C5b-9 in IgA nephropathy in relation to renal function. *BMC Nephrol.* **12**, 64 (2011).
66. Endo, M. et al. Glomerular deposition and urinary excretion of complement factor H in idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Clin. Pract.* **97**, c147–c153 (2004).
67. Cybulsky, A. V., Papillon, J. & McTavish, A. J. Complement activates phospholipases and protein kinases in glomerular epithelial cells. *Kidney Int.* **54**, 360–372 (1998).
68. Cybulsky, A. V., Takano, T., Papillon, J. & McTavish, A. J. Complement-induced phospholipase A2 activation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int.* **57**, 1052–1062 (2000).

69. Panesar, M., Papillon, J., McTavish, A. J. & Cybulsky, A. V. Activation of phospholipase A2 by complement C5b-9 in glomerular epithelial cells. *J. Immunol.* **159**, 3584–3594 (1997).
70. Takano, T. & Cybulsky, A. V. Complement C5b-9-mediated arachidonic acid metabolism in glomerular epithelial cells: role of cyclooxygenase-1 and -2. *Am. J. Pathol.* **156**, 2091–2101 (2000).
71. Takano, T. et al. Inhibition of cyclooxygenases reduces complement-induced glomerular epithelial cell injury and proteinuria in passive Heymann nephritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **305**, 240–249 (2003).
72. Cybulsky, A. V. et al. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells. *J. Biol. Chem.* **277**, 41342–41351 (2002).
73. Cybulsky, A. V. et al. The actin cytoskeleton facilitates complement-mediated activation of cytosolic phospholipase A2. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **286**, F466–F476 (2004).
74. Manenti, L. et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 2246–2259 (2013).
75. Morita, S. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with immunoglobulin A nephropathy: a case report and review of cases of hemolytic uremic syndrome with glomerular disease. *Intern. Med.* **38**, 495–499 (1999).
76. Chang, A., Kowalewska, J., Smith, K. D., Nicosia, R. F. & Alpers, C. E. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* **66**, 397–404 (2006).
77. Krensky, A. M., Ingelfinger, J. R., Grupe, W. E. & Rosen, S. Hemolytic uremic syndrome and crescentic glomerulonephritis complicating childhood nephrosis. *Clin. Nephrol.* **19**, 99–106 (1983).
78. Siegler, R. L., Brewer, E. D. & Pysher, T. J. Hemolytic uremic syndrome associated with glomerular disease. *Am. J. Kidney Dis.* **13**, 144–147 (1989).
79. Sherbotie, J. R. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Denys–Drash syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **14**, 1092–1097 (2000).
80. Chen, G., Liu, H. & Liu, F. A glimpse of the glomerular milieu: from endothelial cell to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvasc. Res.* **89**, 1–6 (2013).
81. Tkaczyk, M., Czupryniak, A., Owczarek, D., Lukamowicz, J. & Nowicki, M. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* **28**, 197–202 (2008).
82. Isome, M. et al. Involvement of endothelial cell adhesion molecules in the development of anti-Thy-1 nephritis. *Exp. Nephrol.* **10**, 338–347 (2002).
83. Gao, C. et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb. Haemost.* **107**, 681–689 (2012).
84. Zoja, C. et al. Mesenchymal stem cell therapy promotes renal repair by limiting glomerular podocyte and progenitor cell dysfunction in adriamycin-induced nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **303**, F1370–F1381 (2012).
85. Katavetin, P. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* **359**, 205–206; author reply 206–207 (2008).
86. Eremina, V. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1129–1136 (2008).
87. Amore, A. et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am. J. Kidney Dis.* **36**, 1242–1252 (2000).
88. Qin, W. et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1137–1143 (2011).
89. Fogo, A. B. & Kon, V. The glomerulus—a view from the inside—the endothelial cell. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 1388–1397 (2010).
90. Wilkinson, G. F., Purkiss, J. R. & Boarder, M. R. The regulation of aortic endothelial cells by purines and pyrimidines involves co-existing P2y-purinoceptors and nucleotide receptors linked to phospholipase C. *Br. J. Pharmacol.* **108**, 689–693 (1993).
91. Pueyo, M. E., N'Diaye, N. & Michel, J. B. Angiotensin II-elicited signal transduction via AT1 receptors in endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* **118**, 79–84 (1996).
92. Brock, T. A. & Capasso, E. A. Thrombin and histamine activate phospholipase C in human endothelial cells via a phorbol ester-sensitive pathway. *J. Cell Physiol.* **136**, 54–62 (1988).
93. Asselin, J. et al. A collagen-like peptide stimulates tyrosine phosphorylation of syk and phospholipase C gamma2 in platelets independent of the integrin $\alpha 2 \beta 1$. *Blood* **89**, 1235–1242 (1997).
94. Keely, P. J. & Parise, L. V. The $\alpha 2 \beta 1$ integrin is a necessary co-receptor for collagen-induced activation of Syk and the subsequent phosphorylation of phospholipase Cy2 in platelets. *J. Biol. Chem.* **271**, 26668–26676 (1996).
95. Bhagyalakshmi, A., Berthiaume, F., Reich, K. M. & Frangos, J. A. Fluid shear stress stimulates membrane phospholipid metabolism in cultured human endothelial cells. *J. Vasc. Res.* **29**, 443–449 (1992).
96. Anderson, M., Roshanravan, H., Khine, J. & Dryer, S. E. Angiotensin II activation of TRPC6 channels in rat podocytes requires generation of reactive oxygen species. *J. Cell Physiol.* **229**, 434–442 (2014).
97. Reiser, J., Sever, S. & Faul, C. Signal transduction in podocytes—spotlight on receptor tyrosine kinases. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 104–115 (2014).
98. Hong, M., Sandor, D. G. & Laurence H. B. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin. Nephrol.* **33**, 531–542 (2013).
99. Pickering, M. C. et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* **84**, 1079–1089 (2013).
100. Wang, Z. et al. NADPH oxidase-derived ROS contributes to upregulation of TRPC6 expression in puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury. *Cell Physiol. Biochem.* **24**, 619–626 (2009).
101. Kim, E. Y., Anderson, M. & Dryer, S. E. Insulin increases surface expression of TRPC6 channels in podocytes: role of NADPH oxidase and reactive oxygen species. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **302**, F298–F307 (2012).
102. Cybulsky, A. V., Papillon, J. & McTavish, A. J. Complement activates phospholipases and protein kinases in glomerular epithelial cells. *Kidney Int.* **54**, 360–372 (1998).
103. Ren, G., Takano, T., Papillon, J. & Cybulsky, A. V. Cytosolic phospholipases A(2)- α enhances induction of endoplasmic reticulum stress. *Biochim. Biophys. Acta* **1803**, 468–481 (2010).
104. Kim, E. Y., Anderson, M., Wilson, C., Hagmann, H., Benzinger, T. & Dryer, S. E. NOX2 interacts with podocyte TRPC6 channels and contributes to their activation by diacylglycerol: essential role of podocin in formation of this complex. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **305**, C960–C971 (2013).
105. Jiang, L. et al. Over-expressing transient receptor potential cation channel 6 in podocytes induces cytoskeleton rearrangement through increases of intracellular Ca²⁺ and RhoA activation. *Exp. Biol. Med.* **236**, 184–193 (2011).
106. Bruneau, S. et al. Loss of DGK ϵ induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *Blood* <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-06-579953>.

雅 施 达[®]
培 哌 普 利 片 8mg

非一般的ACEI^{*}

ACE



雅施达[®] 24小时持久平稳抗压

雅施达[®] 具有独特的心血管保护作用

雅施达[®] 是被美国和欧洲同时批准稳定性冠心病适应症的ACEI



冠心病研究



高危高血压研究



卒中研究



2型糖尿病研究



老年慢性心力衰竭研究



老年高血压研究



急性心肌梗死后研究

*血管紧张素转化酶抑制剂

简短处方

雅施达 是长效血管紧张素转换酶抑制剂，通用名称：培哌普利片。适应症：高血压与充血性心力衰竭。
用量用法：高血压：每日服4mg，餐前服用，可于3至4周内逐渐增至8mg/天，一次服用，充血性心力衰竭：由每天早餐2mg开始治疗，同时监测血压，必要时增加至每天4mg，一次服用，特殊人群用法用量、禁忌症、不良反应、注意事项等详见药品说明书。

【4mg规格】成份：每片含4毫克培哌普利叔丁胺盐。资料包装：10片，30片/盒。国药准字H20034053（4mg）

【8mg规格】成份：每片含8毫克培哌普利叔丁胺盐。包装：15片/盒。国药准字H20103382（8mg）

详细处方资料请参阅药品说明书。



津药广审（文）第2013100178号

施维雅（天津）制药有限公司

地址：北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心西楼6层

电话：(010) 65610341

传真：(010) 65610348

邮编：100020

网址：www.servier.com.cn

详细资料备索

登录施维雅公司国际网站www.servier.com, "Healthcare Professionals"栏目下"SERVIER Medical Art"免费下载心血管病、糖尿病、耳鼻喉科、神经科学、骨质疏松、静脉疾病领域多种精美图片，将使您以更生动的形式参与学术交流。

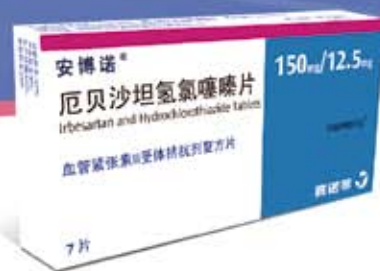
2013广审

安博诺 厄贝沙坦氢氯噻嗪片

方便有效 持续降压

✓ 安博诺 降压作用方便有效

✓ 安博诺 每日1次，持续24小时



- [通用名] 厄贝沙坦氢氯噻嗪片
- [规格] 150mg/12.5mg 每片含厄贝沙坦150mg、氢氯噻嗪12.5mg。
- [包装] 铝塑包装。7片/盒。
- [适应症] 用于治疗原发性高血压。该固定剂量复方用于治疗单用厄贝沙坦或氢氯噻嗪不能有效控制血压的患者。
- [用法用量] 本品每日1次，空腹或进餐时使用，用于治疗单用厄贝沙坦或氢氯噻嗪不能有效控制血压的患者。推荐患者可对单一成份(即厄贝沙坦或氢氯噻嗪)进行调整。下列情况下可以考虑由单一成份直接转为固定复方治疗：本品150mg/12.5mg 复方可以用于单独使用氢氯噻嗪或厄贝沙坦150mg不能有效控制血压的患者。不推荐使用每日一次剂量大于厄贝沙坦300mg/氢氯噻嗪25mg。必要时本品可以合用其它降压药物。
- [不良反应] 不良事件发生与剂量(在推荐的剂量范围内)、性别、年龄、种族或治疗期无关。常见(>1%)的不良反应有头晕、疲劳、恶心/呕吐、排尿异常，尿素氮、肌酐和肌酸酐酶增加(很少有临床意义)。过敏反应罕见。对其他不常见的、罕见和极其罕见的副作用，请查看完整产品说明书。
- [禁忌] 怀孕的第4至第9个月，哺乳期。已知对本品活性成份或其中的任何赋形剂成份过敏或对其它磺胺衍生物过敏者(氢氯噻嗪是一种磺胺衍生物)。下列禁忌症和氢氯噻嗪有关：严重肾功能损害(肌酐清除率<30ml/min)；顽固性低钾血症、高钙血症；严重肝功能损害、胆汁性肝硬化和胆汁淤积。
- 本广告仅供医学药学专业人士阅读



赛诺菲

赛诺菲(杭州)制药有限公司

上海办事处地址：上海市静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19楼

电话：021-22266666

分装地址：杭州市滨江区江陵路325号

产品咨询电话：800(400)-820-8884

进口药品注册证号：H20130007

进口药品分装批准文号：国药准字J20130041

浙药广审(文)第2015030039号

Baxter

GAMBRO

Revaclear 高通量透析器

行于效 惠于质



Revaclear, 品质源于您的关注

进口医疗器械注册证号码：国食药监械(进)字2013第3452015号

生产企业名称：Gambro Dialysatoren GmbH

沪医械广审(文)第2015030189号

医疗器械名称：血液透析滤过器

注意事项见说明书

www.baxter.com

Baxter 是百特国际有限公司在中国的注册商标



阿尔马尔®
盐酸阿罗洛尔

盐酸阿罗洛尔片

$\alpha\beta$ 双重阻滞 平稳降压 保护心肾



第3代 β 受体阻滞剂

- $\alpha\beta$ 有效阻断肾脏交感神经系统，降压效果良好**
- $\alpha\beta$ 减少肾脏血管阻力，保护肾功能**
- $\alpha\beta$ 主要经肠道排泄(排泄率84%)，蛋白结合率91%，无蓄积性**
- $\alpha\beta$ 有效保护心肾，坚持使用对糖脂代谢无明显影响**

禁忌：严重心动过缓、严重房室传导阻滞(II、III度)、等病人禁用，其它请详见说明书。

不良反应：详见说明书。

注意事项：详见说明书。

进口药品注册证号：H20090777

批准文号：国药准字J20110018

生产企业名称：Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

分包装厂：住友制药(苏州)有限公司

苏药广审(文)第2013010028号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

适应症：原发性高血压 心绞痛 心动过速性心律失常 原发性震颤



DAINIPPON
SUMITOMO
PHARMA

住友制药

北京市东城区东直门南大街1号来福士中心办公楼1701室
上海市黄浦区淮海中路300号香港新世界大厦57F

电话：(010) 57322000
电话：(021) 53866565

传真：(010) 57322199
传真：(021) 63916866

邮编：100007
邮编：200021