

- data from 7 medical institutions[J]. *Chin Gen Pract*, 2021, 24(2): 205-209. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.486.
- [3] 李文杰, 李小云, 范雪亮. 骨肽注射剂致过敏性休克文献分析[J]. *中国医药*, 2012, 7(7): 861-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.07.031.
- Li WJ, Li XY, Fan XL. Analysis of anaphylactic shock induced by *Gutai* injection[J]. *Chin Med*, 2012, 7(7): 861-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.07.031.
- [4] Braganza JM. Mast cell: pivotal player in lethal acute pancreatitis[J]. *QJM*, 2000, 93(7): 469-476. DOI: 10.1093/qjmed/93.7.469.
- [5] Sah RP, Pannala R, Zhang L, et al. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(11): 2485-2491. DOI: 10.1038/ajg.2010.236.
- [6] Zhang L, Guo L, Huang Y, et al. Allergic diseases, immunoglobulin E, and autoimmune pancreatitis: a retrospective study of 22 patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(23): 4104-4109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20141684.
- [7] 国家药品监督管理局. 骨肽类注射剂[骨肽注射液、骨肽氯化钠注射液、注射用骨肽和注射用骨肽(I)]说明书修订要求 [EB/OL]. (2020-01-06) [2020-12-20]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_smssggg/202001/t20200106_47012.html.
- National Medical Products Administration. Revision requirements of instructions for bone peptide injections [ossotide injection, ossotide sodium chloride injection, ossotide for injection, and ossotide (I) for injection][EB/OL]. (2020-01-06) [2020-12-20]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_smssggg/202001/t20200106_47012.html.
- (收稿日期:2021-01-05)
(本文编辑:孟艳)

安罗替尼致肾脏血栓性微血管病

张悦怡¹ 叶文玲² 李明喜² 叶葳² 文煜冰² 郑可² 李雪梅² 艾三喜²

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内科, 北京 100730; ²中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肾内科, 北京 100730

通信作者:艾三喜, Email: sanxiai@163.com

【摘要】 1例64岁女性患者因直肠癌伴双肺多发转移行直肠癌根治术, 术后接受奥沙利铂联合卡培他滨治疗无效, 改用安罗替尼 12 mg/d 口服, 治疗 2 周, 停药 1 周, 3 周为 1 个周期。在安罗替尼第 2 周期治疗期间出现水肿、蛋白尿、高血压和低白蛋白血症, 血清肌酐正常, 肾脏穿刺病理学提示肾脏血栓性微血管病, 符合抗血管内皮生长因子药物相关肾损伤的临床和病理表现。停用安罗替尼, 给予降压及对症治疗, 水肿逐渐消退, 尿蛋白逐渐减少, 3 个月后尿蛋白转阴, 血白蛋白恢复正常。

【关键词】 抗肿瘤药; 血栓性微血管病; 安罗替尼

基金项目:北京协和医学院研究生教育教学改革项目(10023201800101)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201229-01296

Anlotinib-induced renal thrombotic microangiopathy

Zhang Yueyi¹, Ye Wenling², Li Mingxi², Ye Wei², Wen Yubing², Zheng Ke², Li Xuemei², Ai Sanxi²

¹Department of Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ai Sanxi, Email: sanxiai@163.com

【Abstract】 A 64-year-old female patient received postoperative adjuvant chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine after radical resection of rectal cancer for rectal adenocarcinoma with multiple lung metastases. Due to poor therapeutic effect, the patient was switched to anlotinib treatment at a dose of 12 mg/d orally for 2 weeks with a 1-week break and 3 weeks was one cycle. During the second cycle of anlotinib treatment, the patient developed edema, proteinuria, hypertension, and hypoalbuminemia, with normal serum creatinine. The renal pathology suggested renal thrombotic microangiopathy, which was in line with the clinical and pathological manifestations of drug-related renal injury due to anti-vascular endothelial growth factor. After discontinuation of anlotinib and receiving symptomatic treatment such as blood pressure control, the edema gradually subsided along with remission of proteinuria. Three months later, the patient had no proteinuria and the serum albumin was normal.

【Key words】 Antineoplastic agents; Thrombotic microangiopathies; Anlotinib

Fund program: Teaching Reform Program for Postgraduate Education of Peking Union Medical College (10023201800101)
DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201229-01296

患者女,64岁,因发现蛋白尿20 d,于2019年12月30日收入我院肾内科。患者2019年6月诊断直肠癌伴双肺多发转移,行直肠癌根治术,术前查尿常规及血清肌酐(serum creatinine, Scr)均正常。2019年8月至10月行XELOX方案(奥沙利铂、卡培他滨)化疗4个周期,效果欠佳。11月7日起改用安罗替尼12 mg/d口服,治疗2周,停药1周,3周为1个周期,并于12月1日接受卡瑞利珠单抗200 mg静脉滴注1次。12月10日开始第2周期安罗替尼治疗,治疗期间患者出现眼睑及双下肢水肿,伴血压升高,最高达210/120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);无发热、皮疹及尿量减少。尿常规检查示孤立性蛋白尿,24 h尿蛋白4.6 g;血生化检查示Scr 50 μ mol/L,白蛋白25 g/L,肝功能正常。考虑肾损伤可能与抗肿瘤治疗有关,停用安罗替尼及卡瑞利珠单抗,给予硝苯地平控释片、缬沙坦控制血压,水肿逐渐缓解,为进一步诊治收入院。患者既往无高血压病、糖尿病和慢性肾病史,无药物过敏史。

入院体检:体温36.5 $^{\circ}$ C,心率82次/min,呼吸18次/min,血压136/84 mmHg。皮肤无黄疸,眼睑无水肿;心、肺、腹部检查无明显异常,双下肢无水肿。入院后给予对症治疗,并完善相关检查。实验室检查:白细胞计数 3.78×10^9 /L,血红蛋白117 g/L,血小板计数 122×10^9 /L,血涂片未见破碎红细胞;尿蛋白0.3 g/L,尿潜血阴性,24 h尿蛋白2.7 g;Scr 41 μ mol/L,白蛋白31 g/L,肝功能正常;病毒性肝炎、艾滋病和梅毒筛查均阴性;糖化血红蛋白、血和尿免疫固定电泳、抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体、抗磷脂酶A2受体抗体均阴性。泌尿系统超声检查:左肾长径12.5 cm,右肾长径12.4 cm,双肾、输尿管、膀胱未见异常。入院第7天行肾穿刺活组织检查。肾脏病理结果:光镜下可见23个肾小球,节段性系膜细胞和内皮细胞增生,系膜基质节段性增多,内皮细胞肿胀,部分毛细血管襻受压变窄;肾小球基底膜节段性增厚,部分节段可见内皮细胞疏松层肿胀,内皮下间隙增宽(图1);肾小管上皮细胞可见颗粒变性,肾间质和小血管未见明显异常。免疫荧光检查可见13个肾小球,免疫球蛋白A(+)-(++)、补体C4(+),弥漫颗粒样分布于系膜区和毛细血管襻,以系膜区为主。结合免疫荧光,肾脏病理改变符合肾脏血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)内皮型。住院2周,患者尿蛋白减少,24 h尿蛋白1.6 g,好转出院。出院后继续服用缬沙坦降压治疗,出院3个月和6个月时复查,尿蛋白转阴,血白蛋白恢复正常,Scr正常。

讨论 本例患者既往无高血压病、糖尿病史,半年前诊断直肠癌,当时尿常规、肾功能正常,抗肿瘤药物治疗过程中出现蛋白尿、高血压等肾病综合征表现,Scr正常。实验室检查可排除代谢、感染、免疫等原因所致肾病综合征,肾

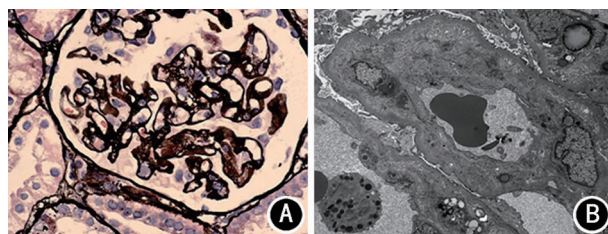


图1 安罗替尼致血栓性微血管病的肾脏病理改变 A:肾小球基底膜节段性内皮细胞肿胀、增生,内皮下间隙增宽,毛细血管襻节段性变窄 过碘酸六胺银染色 $\times 400$; B:肾小球基底膜内皮细胞肿胀,内皮下间隙增宽,上皮细胞足突节段融合 电镜 $\times 5000$

Fig 1 Renal pathological changes of anlotinib-induced thrombotic microangiopathy A: Segmental endothelial cell swelling and hyperplasia in the glomerular basement membrane, widening of the subendothelial space, and segmental narrowing of the capillary loop lumen (periodic acid methenamine silver, $\times 400$); B: Glomerular basement membrane endothelial cell swelling, subendothelial space widening, epithelial cell foot process segment fusion (electron microscopy, $\times 5000$)

脏病理表现为TMA。综合以上资料,主要考虑为抗肿瘤药物相关肾损伤。患者先后使用的抗肿瘤药物包括奥沙利铂、卡培他滨、安罗替尼和卡瑞利珠单抗。本例患者肾损伤发生在停用奥沙利铂和卡培他滨2个月后,且卡培他滨由非肾途径清除,导致肾损伤可能性小;而奥沙利铂肾毒性罕见,主要表现为急性肾小管坏死^[1],本例患者肾脏病理未见肾小管损伤,基本可排除奥沙利铂和卡培他滨导致的肾损伤。本例患者肾损伤出现于第2周期安罗替尼治疗期间及卡瑞利珠单抗治疗9 d后。卡瑞利珠单抗是一种程序性细胞死亡受体1(programmed cell death receptor-1, PD-1)抑制剂,肾损伤是其罕见不良反应,主要表现为急性肾小管间质肾炎,也有免疫复合物性肾小球肾炎和TMA的报道^[2-3],且发生时间相对较晚。Cortazar等^[2]和Mamlouk等^[3]报道的中位诊断时间分别是开始治疗后91(21~245)d和14(6~56)周。本例患者TMA发生于卡瑞利珠单抗治疗后9 d,考虑PD-1抑制剂相关肾损伤可能性小,而由安罗替尼导致的可能性较大。

安罗替尼是我国自主研发的一种新型小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),靶向作用于血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)及其他参与肿瘤生成的受体胞内结构域,发挥抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用,2018年5月在我国上市。目前,安罗替尼仅被批准用于晚期非小细胞肺癌患者的三线治疗,同时多项临床试验亦在探索其在结直肠癌、肝癌等实体癌的治疗作用^[4]。本例患者在以奥沙利铂为主的

方案治疗无效后启动安罗替尼治疗,并非结直肠癌化疗的最佳选择。与所有抗 VEGF/VEGFR 靶向药物一样,TKI 的肾脏不良反应主要表现为蛋白尿、高血压、肾功能不全。肾脏病理表现多样,包括 TMA、微小病变(minimal change disease, MCD)和局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、膜增生性病变等,其中以 TMA 和 MCD、FSGS 最为常见^[5]。Izzedine 等^[6]一项回顾性研究中,VEGF 相关肾损伤患者中 73%(73/100)为 TMA,其中半数患者无肾外临床表现,其 TMA 病理改变仅局限于肾小球内。Pfister 等^[7]也同样发现抗 VEGF 诱导的肾脏 TMA 病变局限于肾小球内,典型的形态学特征为节段性肾小球微血管瘤形成和透明样变,微血栓或红细胞碎片罕见。本例患者在使用安罗替尼过程中出现了肾病综合征和高血压,肾脏病理提示 TMA,符合安罗替尼肾损伤的临床和病理特点,停用安罗替尼后肾病综合征缓解亦支持此诊断。

检索 PubMed、中国知网、万方数据库,截至 2020 年 6 月,仅 1 例安罗替尼相关肾损伤的报道^[8],该患者临床表现为肾病综合征和高血压,病理表现为肾小球膜增生样病变伴系膜溶解。对于 TKI 引起的肾损伤尚无标准治疗方案,多数情况下停药是最佳选择;但如果停药存在肿瘤难以控制或复发的风险,可以考虑药物减量。Hirano 等^[9]报告 1 例患者在应用达沙替尼过程中发生肾病综合征,停用达沙替尼后蛋白尿缓解,之后给予半量达沙替尼,蛋白尿未复发。换用同类药物也可能有效,但尚无文献报道不同 TKI 类药物之间存在交叉肾脏毒性或肾脏毒性大小存在差异。Maruyama 等^[10]报告 1 例吉非替尼相关肾病综合征患者,改用埃罗替尼后尿蛋白恢复正常。糖皮质激素对 TKI 相关肾损伤的治疗作用尚不明确,有个案报道糖皮质激素治疗有效^[11],但也有治疗无效的报道^[9, 12]。

多数病例在停药及降压治疗后,蛋白尿、高血压、肾损伤均可缓解,恢复时间长短不一^[6, 8]。Usui 等^[13]一项 TKI 相关肾损伤的病例系列研究中,尿蛋白转阴及肾功能恢复时间为 5~33 个月不等。少数患者停药后肾损伤仍进展,甚至需要肾脏替代治疗。Hanna 等^[12]报告 1 例患者应用索拉非尼后出现肾病综合征及肾功能下降,肾脏病理提示 FSGS 合并 TMA,停药后肾功能及尿蛋白仍持续恶化,最终行肾脏替代治疗。对于 TKI 相关肾损伤的预后,目前尚无明确预测因素,建议在用药过程中监测尿蛋白、血压及肾功能,早期发现药物相关肾损伤,合理把握停药指征。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Labaye J, Sarret D, Duvic C, et al. Renal toxicity of oxaliplatin [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(6): 1275-1276. DOI: 10.1093/ndt/gfh826.
- [2] Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune

- checkpoint inhibitors[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(3): 638-647. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008.
- [3] Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 2. DOI: 10.1186/s40425-018-0478-8.
- [4] 闻艺璇, 梁利军, 陈婷, 等. 安罗替尼临床应用研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(14): 979-985. Wen YX, Liang LJ, Chen T, et al. Clinical research progress of anlotinib[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2019, 26(14): 979-985.
- [5] 涂远茂, 谢红浪. 抗血管内皮生长因子及其受体靶向药物的肾脏毒性[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(6): 570-575. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.06.016.
- [6] Tu YM, Xie HL. Nephrotoxicity of anti vascular endothelial growth factor therapy[J]. *J Nephrol Dialy Transplantat*, 2018, 27(6): 570-575. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.06.016.
- [7] Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(24): 333-339. DOI: 10.1097/MD.0000000000000207.
- [8] Pfister F, Amann K, Daniel C, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy[J]. *Histopathology*, 2018, 73(6): 990-1001. DOI: 10.1111/his.13716.
- [9] 徐峰, 曾彩虹. 抗血管内皮生长因子药物肾损害合并免疫复合物相关性肾小球肾炎[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(6): 585-588. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.06.019.
- [10] Xu F, Zeng CH. Kidney injury after anti-vascular endothelial growth factor therapy complicated with immune complex glomerulonephritis[J]. *J Nephrol Dialy Transplantat*, 2018, 27(6): 585-588. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.06.019.
- [11] Hirano T, Hashimoto M, Korogi Y, et al. Dasatinib-induced nephrotic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 726-727. DOI: 10.3109/10428194.2015.1075020.
- [12] Maruyama K, Chinda J, Kuroshima T, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with gefitinib and a successful switch to erlotinib[J]. *Intern Med*, 2015, 54(7): 823-826. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3661.
- [13] Levey SA, Bajwa RS, Picken MM, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sunitinib, a VEGF inhibitor, in a patient with factor V Leiden mutation[J]. *NDT Plus*, 2008, 1(3): 154-156. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn013.
- [12] Hanna RM, Selamet U, Hasnain H, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis and thrombotic microangiopathy in a liver transplant patient on sorafenib for hepatocellular carcinoma: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 4033-4037. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.07.020.
- [13] Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(9): 1918-1927. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.05.015.

(收稿日期:2020-12-29)

(本文编辑:蔡皓东)