

舒尼替尼致肾病综合征文献分析^Δ

张旭升*, 刘 鹏, 梁 霄, 沈承武, 卢翠翠[#](山东第一医科大学附属省立医院药学部, 济南 250021)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)14-1739-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.15



摘要 目的 分析舒尼替尼致肾病综合征的临床特点,为临床安全用药提供参考。方法 计算机检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed、Web of Science、Medline,收集舒尼替尼致肾病综合征的个案报道,对报告涉及的患者性别、年龄、原发疾病、用药情况、临床表现、治疗和转归等进行统计分析,检索时限均为建库起至2022年10月30日。结果 共纳入文献15篇,涉及17例患者,其中男性10例、女性7例,平均年龄(59.35±15.72)岁。17例患者中,肾细胞癌10例、胃肠道间质瘤7例,均为有指征用药;15例患者记载了舒尼替尼的用药剂量,且均在药品说明书推荐范围内;9例患者为联合用药;服用舒尼替尼后至发生肾病综合征时间为21 d~52个月,其中11例为≤2年。13例患者的临床表现主要包括水肿、少尿、泡沫尿、体重增加、疲劳、劳累性呼吸困难等。8例患者在发生肾病综合征前出现了舒尼替尼诱发的其他不良反应,包括新发高血压或原有高血压恶化、手足综合征。肾活检主要表现为血栓性微血管病、局灶节段性肾小球硬化症和免疫复合物肾小球肾炎。所有患者均停用或减量使用舒尼替尼,并给予糖皮质激素、降压药等对症治疗,其中16例患者症状缓解,1例患者肾功能恶化并需要透析。6例患者再次使用了舒尼替尼,其中5例患者再次出现肌酐升高、大量蛋白尿等症。结论 临床在使用舒尼替尼时,应定期监测患者肾功能,如果出现肾功能恶化、蛋白尿、水肿等症,需及时完善相关检查并尽早干预,同时警惕再次使用舒尼替尼后肾病综合征的复发。

关键词 舒尼替尼;药品不良反应;肾病综合征;文献分析

Literature analysis of sunitinib-induced nephrotic syndrome

ZHANG Xusheng, LIU Peng, LIANG Xiao, SHEN Chengwu, LU Cuicui (Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the clinical characteristics of nephrotic syndrome induced by sunitinib, and to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS** Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang data, PubMed, Web of Science and Medline, case report about sunitinib-induced nephrotic syndrome were collected from the inception to Oct. 30th, 2022. Those case reports were analyzed statistically in terms of gender, age, primary disease, drug use, clinical manifestations, treatment and outcome. **RESULTS** A total of 15 pieces of literature were collected and 17 patients were involved, including 10 males and 7 females. The average age of patients was (59.35±15.72) years. Among 17 patients, there were 10 patients with renal cell carcinoma and 7 patients with gastrointestinal stromal tumor, all of whom received evidence-based medication; the dosage of sunitinib in 15 cases was recorded, and all of them were within the recommended range of the instructions; 9 patients received combined therapy; the time from sunitinib application to the occurrence of nephrotic syndrome was 21 days-52 months, of which 11 cases were ≤2 years. The clinical manifestations in 13 patients were described, including edema, oliguria, foamy urine, weight gain, fatigue, dyspnea on exertion, etc. Eight patients had other adverse reactions induced by sunitinib before suffering from nephrotic syndrome, including new hypertension or worsening of original hypertension, and hand-foot syndrome. Renal biopsy mainly manifested as thrombotic microangiopathy, focal segmental glomerular sclerosis and immune complex glomerulonephritis. Sunitinib withdrawal or dosage reduction was adopted in all patients, and they were given symptomatic treatment such as glucocorticoids and antihypertensive agents. Symptoms of 16 patients were improved, and renal function of one patient deteriorated and hemodialysis was started. Sunitinib was re-challenged in 6 patients, elevated creatinine and substantial proteinuria recurred in 5 patients. **CONCLUSIONS** In clinical use of sunitinib, it is advisable to periodically monitor renal function. In case of deterioration of renal function, albuminuria, edema, etc., relevant examinations should be implemented in time, and symptomatic intervention should be taken as soon as possible. Besides, we should be alert to the recurrence of nephrotic syndrome after sunitinib rechallenge.

KEYWORDS sunitinib; adverse drug reaction; nephrotic syndrome; literature analysis

^Δ 基金项目 山东省药品化妆品不良反应监测哨点课题(No. 2022SDADRKY01);山东省医学会临床药学科专项基金(No. YXH2022ZX001);医院药物警戒研究协作组医院药学科专项课题(No.DRM2022018)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0531-78776461。E-mail:xusheng2022123@163.com

[#] 通信作者 副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:0531-78776461。E-mail:cece2021@163.com

舒尼替尼是一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有抑制肿瘤血管生成、抗肿瘤细胞生长等作用^[1]。2006年1月,美国FDA批准舒尼替尼用于甲磺酸伊马替尼应答差或不耐受的肾细胞癌和胃肠道间质瘤。同年

12月,美国FDA批准舒尼替尼用于不能手术切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤。2007年2月,舒尼替尼在我国上市,用于转移性肾细胞癌、胃肠道间质瘤和胰腺神经内分泌瘤的治疗。

随着舒尼替尼的广泛应用,其引起的不良反应不容忽视,该药的常见不良反应包括胃肠道不适、皮肤褪色、食欲减退等^[2]。但有研究发现,在转移性肾细胞癌患者中,接受舒尼替尼治疗后患者的尿蛋白发生率高达28.6%^[3]。有研究发现,即使在停用舒尼替尼2周后,舒尼替尼致肾病综合征患者的病情仍然恶化并需要给予血液透析^[4]。这提示了舒尼替尼致肾病综合征的严重性。本研究对舒尼替尼致肾病综合征的文献进行分析,了解其临床特点,加强对肾病综合征的防范和诊治管理,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)明确诊断为肾病综合征,且判定与舒尼替尼有关;(2)患者临床资料相对完整。

本研究的排除标准为:(1)综述、指南、共识;(2)重复的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、维普网、万方数据、PubMed、Web of Science、Medline。中文检索词为“舒尼替尼”“肾病综合征”“蛋白尿”“低蛋白血症”;英文检索词为“sunitinib”“nephrotic syndrome”“proteinuria”“hypoproteinaemia”。检索时限均为建库起至2022年10月30日。

1.3 资料提取

由2位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,遇到分歧则讨论解决。提取资料包括:性别、年龄、原发疾病、用药情况、临床表现、治疗及转归等。

1.4 关联性评价方法

根据《药品不良反应报告和监测工作手册》评价舒尼替尼与肾病综合征的关联性,分为“可能”“很可能”“肯定”^[5]。

1.5 分析方法

本研究对所得结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献272篇,经阅读题目、摘要和全文后,最终纳入文献15篇^[4,6-19],其中英文文献14篇^[4,6-15,17-19]、中文文献1篇^[6];共涉及患者17例。结果见表1。

2.2 患者的性别与年龄

17例患者中,男性10例、女性7例;年龄为15~74岁,平均(59.35±15.72)岁;<18岁1例、18~65岁8例、>65岁8例。结果见表1。

2.3 患者的用药情况

17例患者中,所有患者均为有指征用药,包括肾细胞癌10例、胃肠道间质瘤7例。15例患者记载了舒尼替尼

的用药剂量,且均在药品说明书推荐范围内(11例患者采用50 mg/d,服药4周,停药2周方案,即4/2方案;3例患者采用37.5 mg/d给药方案;1例患者采用37.5 mg/d,4/2方案);2例患者用药剂量、频次不详。9例患者为联合用药,主要包括降压药、降糖药等。结果见表1。

2.4 肾病综合征发生情况

17例患者中,服用舒尼替尼后至发生肾病综合征时间为21 d~52个月,其中11例为≤2年。13例患者临床表现主要包括水肿、少尿、泡沫尿、体重增加、疲劳、劳累性呼吸困难等。结果见表1。

17例患者中,有8例患者在发生肾病综合征前出现了舒尼替尼诱发的其他不良反应,主要表现为新发高血压或原有高血压恶化(编号3、5、6、10、13、14、16),手足综合征(编号7、10、13)。1例患者(编号3)既往血压正常,使用舒尼替尼几周后,血压上升到200/95 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),需要联合使用3种降压药^[7]。1例患者(编号5)既往血压正常,使用舒尼替尼2年后,高血压恶化,需多次添加降压药^[8]。1例患者(编号6)既往血压正常,使用舒尼替尼1个月后,出现新发高血压,需使用2种降压药物^[9]。1例患者(编号7)使用舒尼替尼3个月后,出现进行性Ⅱ级手足综合征^[9]。1例患者(编号10)使用舒尼替尼43个月后,出现Ⅲ~Ⅳ级手足综合征、高血压失控^[12]。1例患者(编号13)使用舒尼替尼前6个月内报告了毒性反应,包括甲状腺功能减退(Ⅱ级)、手足综合征(Ⅲ级)、体重减轻(>20%基线体重)(Ⅲ级)和高血压(Ⅲ级)^[15]。1例患者(编号14)初始血压正常,使用舒尼替尼1个月后血压升高^[16]。1例患者(编号16)已知患有高血压,使用舒尼替尼几周内,高血压恶化,即便使用多种药物(最初使用美托洛尔、呋塞米和赖诺普利,随后使用胍屈嗪和卡维地洛)也难以控制^[18]。

2.5 实验室检查及肾活检情况

17例患者中,尽管有些患者缺乏血清白蛋白、24 h尿蛋白等相关数据,但所有患者的肾病综合征均诊断明确。其中,11例患者的血清白蛋白为1.4~2.7 g/dL,10例患者的尿蛋白为3.2~15.7 g/24 h,9例患者的蛋白/肌酐比值为4.0~20.8 g/g。

肾活检结果显示,血栓性微血管病2例(编号11、14)、局灶性节段性肾小球硬化症2例(编号为8、9)、免疫复合物肾小球肾炎2例(编号2、10)、血栓性微血管病合并局灶性节段性肾小球硬化症2例(编号3、17)、膜性肾病1例(编号16)、微小病变性肾病1例(编号1)。结果见表1。

2.6 肾病综合征治疗及转归情况

17例患者均停用或减量使用舒尼替尼,其中4例患者(编号1、10、11、13)给予糖皮质激素治疗,其他患者视情况给予对症治疗。16例患者症状缓解,1例患者(编号2)停用舒尼替尼并给予对症治疗,肌酐水平下降,但在接下来的几天里,肾功能迅速恶化并开始血液透析(表

表1 17例纳入患者的基本信息

编号	年龄/岁	性别	原发疾病	舒尼替尼 用药剂量	联合用药	潜伏期	临床表现	实验室检查			病理分型	处置及转归
								血清白蛋白/ (g/dL)	尿蛋白/ (g/24h)	(蛋白/肌酐 比值)/(g/g)		
1 ^[4]	67	男	转移性肾透明细胞癌	37.5 mg/d	未描述	21 d	泡沫尿、少尿、体重增加、全身水肿、劳累性呼吸困难	1.5	未描述	20.0	微小病理性肾病	停用舒尼替尼2周后,病情仍然恶化。给予血液透析,肌酐有所改善,但尿蛋白损失增加;给予30 mg/d泼尼松龙4周后,症状好转
2 ^[6]	61	女	转移性肾细胞癌	50 mg/d, 4/2 方案	未描述	25 d	恶心、呕吐	未描述	未描述	未描述	免疫复合物肾小球肾炎	停用舒尼替尼,给予对症治疗,肌酐水平下降,但在接下来的几天里,肾功能迅速恶化并开始血液透析
3 ^[7]	66	男	转移性肾透明细胞癌	50 mg/d, 4/2 方案	依那普利、氨氯地平、氢氯噻嗪	10个月	水肿、少尿	2.4	5.4	未描述	血栓性微血管病、局灶性节段性肾小球硬化症	停用舒尼替尼,给予对症治疗,6个月后症状完全消失
4 ^[8]	69	男	转移性肾细胞癌	50 mg/d, 4/2 方案	依那普利、美托洛尔、缬沙坦、氢氯噻嗪、氨氯地平、阿司匹林、左甲状腺素、阿托伐他汀	3年	未描述	未描述	4.0	未描述	未描述	停用舒尼替尼后症状好转
5 ^[8]	65	女	转移性肾细胞癌	37.5 mg/d, 4/2 方案	孕激素、左甲状腺素、氨氯地平、美托洛尔、缬沙坦、氢氯噻嗪	3年	未描述	未描述	3.2	5.2	未描述	停用舒尼替尼后症状好转
6 ^[8]	68	男	转移性肾细胞癌	50 mg/d, 4/2 方案	左甲状腺素、贝伐珠单抗	5个月	未描述	未描述	未描述	4.0	未描述	停用贝伐珠单抗,舒尼替尼减量后,肾功能、尿蛋白等有所改善
7 ^[9]	27	女	转移性肾细胞癌	37.5 mg/d	未描述	5个月	水肿、泡沫尿	1.9	未描述	5.2	未描述	停用舒尼替尼,给予对症治疗,约2个月后康复
8 ^[10]	72	男	恶性胃肠道间质瘤	50 mg/d, 4/2 方案	缬沙坦	6个月	水肿、体重增加	2.0	10.1	未描述	局灶性节段性肾小球硬化症	停用舒尼替尼,给予对症治疗缓解
9 ^[11]	61	女	转移性胃肠道间质瘤	50 mg/d, 4/2 方案	未描述	10周	严重疲劳、全身水肿	2.7	15.7	未描述	局灶性节段性肾小球硬化症	停用舒尼替尼2个月后,症状好转,4个月后症状完全缓解
10 ^[12]	52	男	转移性胃肠道间质瘤	37.5 mg/d	雷米普利、氢氯噻嗪	52个月	水肿、体重增加	未描述	12.0	未描述	免疫复合物肾小球肾炎	口服泼尼松 25 mg/d 和对症治疗,病情加重,停用舒尼替尼后症状好转
11 ^[13]	60	男	转移性肾细胞癌	50 mg/d, 4/2 方案	二甲双胍、美托洛尔、左甲状腺素	34个月	水肿、腹胀、食欲不振	2.6	4.7	5.6	血栓性微血管病	停用舒尼替尼,给予泼尼松 1 mg/(kg·d),并进行血液透析,肾功能和尿蛋白显著改善
12 ^[14]	15	男	播散性胶质瘤/肾细胞癌/中枢神经胶质瘤	50 mg/d, 4/2 方案	未描述	4个月	精神状态改变、面部肿胀、体重增加、少尿	2.5	未描述	15.0	未描述	停用舒尼替尼,1个月内肌酐恢复正常,接下来2个月尿蛋白、贫血等恢复正常
13 ^[15]	67	女	转移性肾细胞癌	50 mg/d, 4/2 方案	氨氯地平、左甲状腺素	38个月	疲劳、下肢周围水肿	1.4	未描述	14.0	未描述	停用舒尼替尼,给予皮质类固醇,尿液指数有所改善,但血清生化指标相对未变
14 ^[16]	61	女	胃恶性间质瘤	50 mg/d, 4/2 方案	未描述	30个月	泡沫尿、水肿	2.3	4.0	未描述	血栓性微血管病	停用舒尼替尼,给予对症治疗,停药2周后水肿消退、血压正常,停药1个月后复查肾功能及尿蛋白均明显改善
15 ^[17]	54	女	转移性胃肠道间质瘤	未描述	未描述	8个月	未描述	未描述	3.5	未描述	未描述	停用舒尼替尼后症状缓解
16 ^[18]	70	男	转移性胃肠道间质瘤	未描述	美托洛尔、呋塞米、赖诺普利、胍屈嗪、卡维地洛	2年	水肿	2.2	未描述	20.8	膜性肾病	停用舒尼替尼,给予对症治疗症状好转
17 ^[19]	74	男	胃肠道间质瘤	50 mg/d, 4/2 方案	未描述	20个月	水肿、阵发性夜间呼吸困难、劳累性呼吸困难	1.6	5.8	20.0	血栓性微血管病、局灶性节段性肾小球硬化症	停用舒尼替尼,肾功能显著改善,症状缓解

1)。6例患者症状缓解后,再次使用了舒尼替尼(编号7、8、9、10为减量,编号15、16为剂量不明),使用后有5例患者(编号7、8、9、15、16)再次出现肌酐升高、大量尿蛋白等症,1例患者(编号10)未见明显不良反应。

2.7 关联性评价结果

关联性评价结果显示,5例患者(编号7、8、9、15、16)肾病综合征与舒尼替尼的关联性为“肯定”,2例(编号1、6)为“可能”,其余为“很可能”。据报道,贝伐珠单抗可诱发肾病综合征^[20]。本研究中,1例患者(编号6)停用贝伐珠单抗,舒尼替尼减量后,肾功能、尿蛋白等有所改善,故肾病综合征与舒尼替尼的关联性为“可能”。

3 讨论

3.1 舒尼替尼致肾病综合征的临床特点

本研究纳入的17例患者中,患者年龄为15~74岁,平均(59.35±15.72)岁,这可能与肿瘤患者的年龄普遍较大有关。服用舒尼替尼后至发生肾病综合征时间为21 d~52个月。这表明舒尼替尼致肾病综合征的发生率虽然较低,但潜伏期较长,在临床中易被忽视,临床医师应提高警惕。13例患者的临床表现为水肿、少尿、泡沫尿、体重增加、疲劳、劳累性呼吸困难等;7例患者在发生肾病综合征前出现了舒尼替尼诱发的其他不良反应,主要表现为新发高血压或高血压恶化、手足综合征。其原因可能与高血压、手足综合征等是舒尼替尼较为常见

的不良反应有关。据报道,在使用舒尼替尼的患者中,有37.2%患者发生了高血压^[21],约30%的患者在使用舒尼替尼过程中出现手足综合征^[22]。Motzer等^[23]研究发现,舒尼替尼相关的Ⅲ级以上不良反应主要包括高血压、疲劳、腹泻和手足综合征。

3.2 舒尼替尼致肾病综合征的发生机制

肾病综合征是一组临床上比较常见的肾脏疾病综合征,主要表现为大量尿蛋白($>3.5\text{ g}/24\text{ h}$)、低白蛋白血症($<3.0\text{ g}/\text{dL}$)和不同程度的外周水肿、高脂血症。但不同地区对肾病综合征的定义可能存在差异,例如有文献将大量尿蛋白定义为 $>3.0\text{ g}/24\text{ h}$ ^[24]。舒尼替尼致肾病综合征的机制尚不清楚,可能与足细胞-内皮细胞-血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)轴信号紊乱有关。据报道,其他抗VEGF的药物(如贝伐珠单抗、索拉非尼)也能诱发肾病综合征^[25]。笔者认为,肾病综合征是抗VEGF药物的类效应(因作用于相同途径的药物可能诱发相似的不良反应),其可能机制主要包括以下几点:(1)VEGF由足细胞表达和分泌,并作用于肾小球内皮细胞的VEGF受体,该途径对于肾小球内皮的发育和维持至关重要。在临床前研究中,抑制VEGF信号通路会减少内皮孔形成和下调肾病蛋白,从而导致肾小球内皮细胞肿胀、脱离及肾小球滤过屏障破坏^[26]。(2)一氧化氮(nitric oxide, NO)是主要的血管扩张剂,而VEGF是内皮细胞合成NO的主要调节因子,因此抑制VEGF会引起高血压和内皮细胞损伤^[27]。(3)Patel等^[28]报告7例患者服用舒尼替尼或索拉非尼后,出现了以高血压和蛋白尿为特征的“先兆子痫样综合征”,所有患者均未进行肾活检,在停药后高血压和蛋白尿均有显著改善。另有研究发现,先兆子痫患者VEGF表达失调^[29],而抑制VEGF有助于减轻患者的内皮细胞损伤和蛋白尿^[30]。考虑到先兆子痫与舒尼替尼诱发肾病综合征的临床表现相似,因此VEGF信号传导可能在舒尼替尼诱导的肾病综合征中发挥重要的作用。

3.3 舒尼替尼致肾病综合征的诊治与管理

肿瘤患者肾病综合征的治疗需要综合评估是否与基础疾病、化疗或其他原因有关。而药物诱发的肾病综合征是一种排除性的诊断,首先要确认存在肾病综合征,其次应排除其他诱因,再通过不良反应关联性评价来明确肾病综合征与可疑药物的相关性。根据《肾癌分子靶向药舒尼替尼用药安全共识》,患者在使用靶向药物时,应定期监测肾功能,若尿蛋白 $<2\text{ g}/24\text{ h}$,可按原剂量继续用药;若尿蛋白 $>2\text{ g}/24\text{ h}$,应暂停用药,同时复查尿蛋白和肌酐清除率,以调整用药剂量或更改给药方案,必要时可考虑激素治疗^[31]。

有研究认为,舒尼替尼的不良反应与其使用剂量相关,尤其是在肾细胞癌中^[32]。随着用药周期的延长,大多数不良反应的严重程度会增加,但可在随后的2周休息期内得到缓解^[33]。舒尼替尼致不良反应可采用对症治疗、降低剂量或延迟给药等干预措施。舒尼替尼通常

采用 $50\text{ mg}/\text{d}$, 4/2给药方案,如果不良反应较为严重,则可采用 $37.5\text{ mg}/\text{d}$, 4/2给药方案;减量后如果不良反应未得到有效缓解,可进一步降低剂量,采用 $25\text{ mg}/\text{d}$, 4/2给药方案。本研究中,17例患者在出现肾病综合征后停用或减量舒尼替尼并给予糖皮质激素和对症治疗,患者的肾功能好转或恢复正常。5例患者再次使用舒尼替尼后,4例出现肌酐升高、大量尿蛋白等。因此,临床应权衡停药导致的肿瘤进展与肾病综合征风险之间的关系,可根据患者情况制定个体化的停药或减量方案。

肾病综合征应根据病理类型选择不同的给药方案,糖皮质激素的应用有助于患者尽快缓解病情,减少并发症和保护肾功能^[34]。根据相关指南,糖皮质激素治疗肾病综合征的初始治疗方案为每日口服泼尼松 $60\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 或 $2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,最大剂量为 $60\text{ mg}/\text{d}$ ^[34]。本研究中,有4例患者使用了糖皮质激素治疗,3例给药剂量分别为 25 、 $30\text{ mg}/\text{d}$ 和 $1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,1例剂量不明,基本符合指南推荐的剂量范围。

4 结语

舒尼替尼致肾病综合征的发生率较低,大多发生在用药2年内,临床主要表现为水肿、少尿、泡沫尿等,患者一旦出现肾功能恶化、蛋白尿、水肿等症,应考虑停用或减量使用舒尼替尼,必要时给予糖皮质激素和对症治疗,以避免肾损伤进行性加重。此外,由于甲磺酸伊马替尼应答差或不耐受的肾细胞癌和胃肠道间质瘤没有其他的替代治疗方案,而维持舒尼替尼最低有效剂量或许是最佳选择,因此临床应权衡获益和风险后,再决定是否无限期停用舒尼替尼。

参考文献

- [1] GAN H K, SERUGA B, KNOX J J. Sunitinib in solid tumors[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18 (6): 821-834.
- [2] KASSEM M G, MOTIUR RAHMAN A F M, KORASHY H M. Sunitinib malate[J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2012, 37: 363-388.
- [3] TAMADA S, KONDOH C, MATSUBARA N, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: outcomes of Japanese patients enrolled in the randomized, phase III, open-label KEYNOTE-426 study[J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27 (1): 154-164.
- [4] CHEN Y S, CHEN C L, WANG J S. Nephrotic syndrome and acute renal failure apparently induced by sunitinib[J]. Case Rep Oncol, 2009, 2(3): 172-176.
- [5] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司,国家药品不良反应监测中心.药品不良反应报告和监测工作手册[M].北京:国家药品不良反应监测中心,2012:49-51.
- [6] ROLLEMAN E J, WEENING J, BETJES M G H. Acute nephritic syndrome after anti-VEGF therapy for renal cell carcinoma[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (6): 2002-2003.
- [7] COSTERO O, PICAZO M L, ZAMORA P, et al. Inhibi-

- tion of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(3):1001-1003.
- [8] JHAVERI K D, FLOMBAUM C D, KROOG G, et al. Nephrotoxicities associated with the use of tyrosine kinase inhibitors: a single-center experience and review of the literature[J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117 (4) : c312-c319.
- [9] LIU Y C, CHANG P M, LIU C Y, et al. Sunitinib-induced nephrotic syndrome in association with drug response in a patient with Xp11.2 translocation renal cell carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(11):1277-1281.
- [10] TAKAHASHI D, NAGAHAMA K, TSUURA Y, et al. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16 (2) : 310-315.
- [11] TURAN N, BENEKLI M, OZTURK S C, et al. Sunitinib and sorafenib-induced nephrotic syndrome in a patient with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(10):e27.
- [12] PALLOTTI M C, PANTALEO M A, NANNINI M, et al. Development of a nephrotic syndrome in a patient with gastrointestinal stromal tumor during a long-time treatment with sunitinib[J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5 (3) : 651-656.
- [13] JHA P K, VANKALAKUNTI M, SIDDINI V, et al. Sunitinib induced nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy[J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(1):67-70.
- [14] RUEBNER R L, COPELOVITCH L, EVAGELIOU N F, et al. Nephrotic syndrome associated with tyrosine kinase inhibitors for pediatric malignancy: case series and review of the literature[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(5):863-869.
- [15] QUINTYNE K I, NEENAN T, CASSERLY L, et al. Uncommon side effect with a commonly used targeted agent: sunitinib-induced nephrotic syndrome in a patient with metastatic renal cell carcinoma[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014:bcr2013201183.
- [16] 吴小芳,徐缓,李孜. 1例舒尼替尼致肾脏血栓性微血管病变及肾病综合征报道[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(10):85-89.
- [17] HAKSÖYLER V, PAYDAŞ S. An interesting case: sunitinib-induced microangiopathic hemolytic anemia and nephrotic syndrome[J]. *Turk J Haematol*, 2021, 38 (2) : 163-165.
- [18] ZONOOZI S, PALMER M, URSINA T, et al. Worsening membranous nephropathy in a patient with GIST treated with sunitinib[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(8):e243567.
- [19] NIETO-RÍOS J F, GARCÍA-PRADA C A, ARISTIZABAL-ALZATE A, et al. Nephrotic syndrome as a manifestation of thrombotic microangiopathy due to long-term use of sunitinib[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2022, 42(6):722-726.
- [20] GEORGE B A, ZHOU X J, TOTO R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2):e23-e29.
- [21] CHOUERI T K, POWLES T, BUROTTO M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (9) : 829-841.
- [22] KOLLMANNBERGER C, BJARNASON G, BURNETT P, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities[J]. *Oncologist*, 2011, 16(5):543-553.
- [23] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon Alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11):1965-1971.
- [24] KHANNA R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome[J]. *Mo Med*, 2011, 108(1):33-36.
- [25] KIM E, KOO Y J, LEE D H. Bevacizumab-associated nephrotic syndrome in a woman with unilateral renal agenesis[J]. *Am J Ther*, 2020, 28(3):368-369.
- [26] GUREVICH F, PERAZELLA M A. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist[J]. *Am J Med*, 2009, 122(4):322-328.
- [27] GOLDBERG R J, NAKAGAWA T, JOHNSON R J, et al. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(6):1168-1174.
- [28] PATEL T V, MORGAN J A, DEMETRI G D, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(4):282-284.
- [29] OLAYA-C M, GARRIDO M, HERNANDEZ-LOSA J, et al. The umbilical cord, preeclampsia and the VEGF family [J]. *Int J Womens Health*, 2018, 10:783-795.
- [30] EDDY A C, BIDWELL G L, GEORGE E M. Proangiogenic therapeutics for preeclampsia[J]. *Biol Sex Differ*, 2018, 9(1):36.
- [31] 中国医促会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会. 肾癌分子靶向药舒尼替尼用药安全共识[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(10):862-869.
- [32] HOUK B E, BELLO C L, MICHAELSON M D, et al. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma(mRCC): a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (18_suppl):5027.
- [33] HENG D Y C, KOLLMANNBERGER C. Sunitinib[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2010, 184:71-82.
- [34] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S):S1-S276.

(收稿日期:2022-12-05 修回日期:2023-06-16)
(编辑:陈 宏)