

免疫检查点抑制剂在膀胱尿路上皮癌中的研究进展

周毅恒^{1Δ} 麦海星¹ 陈立军¹

[摘要] 膀胱尿路上皮癌(UBC)是常见的恶性肿瘤,可分为非肌层浸润性尿路上皮癌(NMIUC)、肌层浸润性尿路上皮癌(MIUC)和转移性尿路上皮癌(mUC)。mUC的一线治疗方案是以铂类为基础的化疗。然而,很多患者因基础状况较差无法耐受化疗的不良反应。即使能够接受化疗的患者,其获益也往往十分有限。目前,对尿路上皮肿瘤免疫学特征的研究有了很大的进展,尤其是免疫检查点抑制剂的相关研究,有望优化 UBC 的一线 and 二线治疗。本文旨在对免疫检查点抑制剂的研究进展作一综述,包括免疫检查点抑制剂的作用原理、疗效评价标准、免疫检查点抑制剂的联合应用和早期应用的探索,以及药物的不良反应及其处理。

[关键词] 尿路上皮癌;免疫检查点抑制剂

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.04.018

[中图分类号] R737.1 **[文献标志码]** A

Progress of immune checkpoint blockade treatment in bladder urothelial cell carcinoma

ZHOU Yiheng MAI Haixing CHEN Lijun

(Department of Urology, 307 Hospital of People's Liberation Army, Beijing, 100071, China)
Corresponding author: CHEN Lijun, E-mail: chenlj829@163.com

Abstract Bladder urothelial carcinoma (UBC) is one of the common malignant tumors, including non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIUC), muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) and metastatic urothelial carcinoma (mUC). The first-line treatment of mUC is platinum-based chemotherapy. However, many patients can't tolerate chemotherapy's side effects due to their poor baseline conditions. Even patients are able to endure such side effects, their benefits are likely to be limited. Luckily, the study of the immunological characteristics of urinary tract epithelium cancer has made great progress, especially immune checkpoint blockade related research, which has the potential to optimize UBC's therapy. This paper is intended to review the progress of immune checkpoint blockade treatment in bladder urothelial cell carcinoma, including immune checkpoint blockade's basic principle, the efficacy evaluation criteria, the combined use of immune checkpoint blockade, the application in early stage of tumor and the adverse reactions.

Key words urothelial carcinoma; immune checkpoint blockade

在世界范围内,90%的位于膀胱、肾盂、输尿管和尿道的肿瘤来源于尿路上皮,即尿路上皮细胞癌(UC)。大多数的新诊断病例(70%~80%)为非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌(NMIUC),经尿道膀胱肿瘤切除辅以辅助性膀胱内化疗药物或卡介苗(BCG)灌注是此类肿瘤的标准治疗方案;20%~30%的病例为肌层浸润性尿路上皮癌(MIUC)。此类肿瘤易发生远处转移,治疗方法包括膀胱部分切除术和根治性膀胱切除术,并配合新辅助化疗或辅助化疗。转移性膀胱尿路上皮癌(mUC)则往往预后不佳,5年生存率仅为5%^[1],原因是膀胱癌患者最常见于75~84岁的老人(中位年龄73岁),只有2%的患者年龄低于45岁^[1]。而且半数以上的mUC患者由于一般状况差或合并有肾功能不全、缺血性心脏病或周围神经病变等,被排除在铂

类的一线化疗标准之外。因此,迫切需要更有效和毒性更小的晚期膀胱癌的治疗方案。目前,对尿路上皮肿瘤免疫学特征的研究有了很大的进展,尤其是免疫检查点抑制剂的相关研究,有望推动新治疗方法的产生,并进一步优化 UBC 的一线 and 二线治疗。阿特珠单抗(Atezolizumab)和纳武单抗(Nivolumab)已被 FDA 批准用于 mUC 的二线治疗,伊匹单抗(Ipilimumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)等其他的检查点抑制剂正处于临床试验阶段。现对免疫检查点抑制剂在 UBC 中的研究进展作一综述。

1 基本原理

T 细胞完全活化需要 2 种信号,其第一信号是指 T 细胞受体(TCR)识别抗原呈递细胞(APC)表面上的主要组织相容性复合体(MHC)所呈递的抗原,接受第一信号的 T 细胞被初步活化;第二信号是 T 细胞完全激活所必需的,通过 T 细胞的 CD28 分子与成熟树突细胞的 B7 分子结合实现^[2]。

¹ 中国人民解放军第三〇七医院泌尿外科(北京,100071)

^Δ 审校者

通信作者:陈立军, E-mail: chenlj829@163.com

为了控制免疫应答,活化的T细胞会上调被称为“免疫检查点”的细胞表面蛋白。这些免疫检查点蛋白可以调节T细胞活化的程度、Th1细胞因子的分泌和T细胞介导的细胞毒性。目前,已经发现了大量的免疫检查点蛋白,有针对性药物对其抑制的有2个,即细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)。这种免疫系统的自身调节是极其重要的,它可以控制炎症的程度,避免自身免疫的发生。

在肿瘤患者中,人们观察到进展期和转移性肿瘤比早期肿瘤有更丰富的PD-1表达;PD-1表达的上调与膀胱根治性切除后降低的总生存时间(OS)和无瘤生存时间(RFS)有关^[3~6]。这些现象提示,膀胱肿瘤会上调免疫检查点的表达来逃避机体的免疫系统。

2 疗效评价

患者对检查点抑制剂的反应与患者免疫系统的功能状态有关^[2]。在一些患者中,检查点抑制剂使机体抗肿瘤免疫反应快速激活,引起免疫细胞趋化至肿瘤组织并导致组织水肿,这种反应可能在影

像学上被误认为是肿瘤出现了进展^[7]。这种现象被称为“假性进展”。这是一个必须引起重视的问题,因为医生通常使用实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST)来判断患者是否出现药物治疗失败,并更改治疗方案。因此,应用检查点抑制剂需要新的评价疗效的标准。于是,人们设计了抗肿瘤细胞免疫治疗疗效评价标准(irRC)来描述细胞毒性药物之外的疗效评价标准。irRC强调总肿瘤负荷的概念,要求评估所有病变以判定治疗反应,有些新病变的出现不会被判定为肿瘤自身进展(表1)。

在应用免疫检查点抑制剂治疗UC患者时,临床医生需了解以下重要的原则:①与化疗相比,免疫检查点抑制剂观察到疗效需要更长的时间;②抗肿瘤效应可能在传统上的“疾病进展”之后才出现;③盲目中断治疗是不恰当的,除非证实疾病确实出现进展;④在“临床上不显著”的疾病进展后,应该考虑继续治疗(例如在有其他有反应的病变后出现了新的却很小的病损);⑤持续的疾病稳定状态也可能提示治疗是有效的^[8,9]。

表1 RECIST与irRC的比较

评估标准	irRC	RECIST
新发现可测量病灶	需要纳入总肿瘤负荷再评价是否是肿瘤进展	判定为PD
新发现不可测量病灶	不判定为肿瘤进展	判定为PD
完全缓解(CR)	在间隔 ≥ 4 周的2次连续的观察点均证实所有病灶消失	全部病灶消失,无新病灶出现
部分缓解(PR)	在间隔 ≥ 4 周的2次连续的观察点均证实总肿瘤负荷较基线下降 $\geq 50\%$	肿瘤最长径之和缩小 $\geq 30\%$,并至少维持4周
稳定(SD)	在2次连续的观察点证实总肿瘤负荷下降 $< 50\%$,或增加 $\leq 25\%$	肿瘤最长径之和缩小 $< 30\%$,或增大 $< 20\%$
疾病进展(PD)	在间隔 ≥ 4 周的2次连续的观察点的任一时间检测到总肿瘤负荷增加 25%	肿瘤最长径之和增大 $> 20\%$,和(或)出现新病灶,和(或)出现其他疾病进展

3 CTLA-4抑制剂的临床应用进展

CTLA-4抑制剂Ipilimumab已被观察到在晚期黑色素瘤患者中可以产生持久的治疗反应。但是,与PD-1/PD-L1抑制剂相比,其免疫相关毒性的发生率更高,大部分涉及皮肤和胃肠道^[10]。在包含15例患者的Ib期研究中,Ipilimumab(3 mg/kg或10 mg/kg)作为接受手术切除的MIBC患者的新辅助单药治疗,产生的免疫相关不良事件均可耐受,其中皮肤和胃肠道是最常见的受累器官^[11]。对于Ipilimumab而言,未来的研究多集中于其他的免疫调定点的联合应用上,例如Nivolumab(NCT01928394和NCT02553642)、Nivolumab和Cabozantinib(NCT02496208)。

4 PD-L1表达水平与对治疗敏感性的关系

PD-L1在尿路上皮癌中高表达,并与病理分期和OS相关。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂的快速发展催生了对预测性生物标志物的迫切需求,以帮助选择最有可能对治疗有反应的患者。许多临床试验,特别是单一疗法的临床试验表明,表达PD-L1的肿瘤或肿瘤浸润免疫细胞的患者对PD-1/PD-L1抑制具有更加明显的反应^[12,13]。然而,相当大比例的PD-L1阴性肿瘤患者也可受益于PD-1/PD-L1抑制剂。如果PD-L1表达水平与PD-1/PD-L1抑制剂的效果相关,那么就可以通过使用增加肿瘤中PD-L1表达的免疫调节剂来增强PD-1/PD-L1抑制剂的效果。这就是联合免疫治疗的主

要原理。在检查点抑制剂临床试验中,使用 PD-L1 作为预测性生物标志物存在 2 个主要问题。首先,PD-L1 的表达状态是动态的,因此,一个时间点的活检样本,如试验的基线样本,可能不能准确反映肿瘤微环境。其次,PD-L1 抗体测定和 IHC 染色的解释不是标准化的,因此是高度可变的。在 4 种常见的 PD-L1 抗体测定 (SP142、22C3、28-8 和 5H1) 中,一些测量针对肿瘤中的 PD-L1,另一些则测量免疫浸润细胞中的 PD-L1,还有二者都测量的^[14]。这些测定法使用不同的截断值,包括 1%、5% 和可变范围的免疫组化评分。因此,缺乏标准化的 PD-L1 测试方法是比较各个试验以 PD-L1 作为预测性生物标志物来预测反应强度的主要障碍。

II 期阿唑珠单抗 (Atezolizumab) IMVIG-OR210 试验中,分析了在铂类化疗后出现进展的局部晚期或 mUC 患者的肿瘤样品,以研究 PD-L1 在肿瘤浸润性免疫细胞上的表达和治疗反应的关系^[15]。14.8% 的患者在 2.1~13.8 个月出现了肿瘤缩小。在浸润性免疫细胞 PD-L1 表达阳性的患者中,26% 的患者肿瘤缩小,然而 9.5% 浸润性免疫细胞 PD-L1 表达阴性的患者也出现了肿瘤缩小。这些数据表明,在这种情况下,浸润免疫细胞上的 PD-L1 表达可预测哪类患者将从这种治疗中获益最多。因此,FDA 还批准了应用 Atezolizumab 的补充(但非强制性)诊断措施,即 Ventana PD-L1(SP142)测定定量化肿瘤浸润免疫细胞上的 PD-L1 表达^[16]。

另一方面,一项旨在探索阿唑珠单抗疗效与 PD-L1(+) 浸润免疫细胞关系的试验发现,在顺铂治疗失败的局部晚期或 mUC 患者中,PD-L1 的表达没有引起疗效的提高。这将在 2 个 III 期研究中进一步分析,即针对初治患者的 IMVigor 130 (NCT02807636) 和铂类治疗后患者的 IMVigor 211 (NCT02302807)^[17]。有趣的是,具有高 PD-L1 + 浸润免疫细胞的肿瘤的 mUC 患者如果先前已经用化学疗法治疗,则对使用 Atezolizumab 的单一疗法的反应更好。在未接受化疗的患者中,却没有观察到类似现象。这提示我们化疗可能起到了免疫调节的作用,增加了肿瘤免疫浸润细胞中 PD-L1 的表达。新辅助化疗前后 40 例肌层浸润性膀胱癌 (MIBC) 患者配对标本中免疫组化染色测定 PD-L1 的回顾性分析证实了这一点^[18]。新辅助化疗后 PD-L1 肿瘤的表达明显高于基线水平 ($P=0.0235$),说明新辅助化疗的 MIBC 患者可发生 PD-L1 表达的适应性调节。

5 2 种检查点抑制联合应用

由于 2 种检查点通路的作用时间和部位不尽相同,这提示人们将 PD1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-

4 抑制剂联合应用可能具有协同作用,产生更强大和更持久的抗肿瘤免疫应答^[2,19]。

在转移性黑色素瘤的若干研究已经证明,Ipilimumab+Nivolumab 联合应用可以显著提高客观缓解率(ORR)和无进展生存期(PFS)^[20,21]。但是,这种改善的出现同时伴随着毒性的显著增加。在联合治疗组中,54%~55% 的患者发生了 3~4 级的不良反应,而 Ipilimumab 单用患者的发生率仅为 24%~27%^[20,21]。序贯治疗可能比联合治疗更易被耐受,因为首先使用 CTLA-4 抑制并没有促进后续使用 PD-1 抑制剂诱发免疫相关不良反应(irAEs)^[2]。

6 早期使用检查点抑制

也有研究正在探索在非转移性 MIUC 患者中使用检查点抑制剂是否可以作为比传统化疗更好耐受的新辅助或辅助治疗,尤其是在特定的患者中。例如在一项 2 期试验中,12 例 MIUC 患者在根治性膀胱切除术之前接受了 1~2 周期的 Ipilimumab^[22]。这种新辅助治疗的安全性是可接受的,并且在所有患者中均可观察到可测量的免疫学效应。计划或正在进行的试验包括 IMVigor010,一项研究 Atezolizumab 辅助治疗的随机多中心 3 期临床试验 (NCT02450331),还有研究 Atezolizumab(NCT02662309) 和 Pembrolizumab 新辅助治疗的 2 个 2 期临床试验。

甚至有研究在探索检查点抑制剂应用于 NMIUC。一项在 BCG 灌注抵抗的、高危的 NMIUC 患者中应用 Pembrolizumab 的 2 期临床试验正在进行中。另有一项 2 期试验主要评估 BCG 疗效差且不能耐受新辅助化疗的 NMIUC 和 MIUC 患者在膀胱切除术前应用 Atezolizumab 新辅助治疗的可行性(NCT02451423)。

未来 NMIUC 患者有可能联合应用 BCG 和检查点抑制以预防肿瘤进展。膀胱内 BCG 灌注治疗的疗效有待提高,接受膀胱内 BCG 灌注治疗的患者,即使是积极的接受膀胱镜检查随访,也大多会在 5 年后复发^[23]。这可能是因为当 BCG 激活机体的免疫系统产生抗肿瘤效应后,肿瘤组织会上调 PD-L1 的表达来“逃避”免疫系统^[23]。一项研究显示,在 BCG 治疗失败的 12 例 NMIUC 患者中有 11 例存在高水平的肿瘤细胞 PD-L1 表达^[24]。

检查点抑制剂的膀胱内灌注则是另外一个有待探索的领域。这种给药方法可以最大程度地减少药物全身浓度高引起的 irAEs,同时保持在肿瘤组织中的局部高药物浓度^[1]。

7 irAEs

应用检查点抑制剂治疗期间可能会发生 irAEs。这些不良反应与化疗药物造成的不良反应

有许多差异,主要表现为机体各个系统器官的炎症。这是由于机体的免疫系统功能的上调所引起。在临床试验中,常见的 irAEs 包括皮肤损害、特异质反应、内分泌系统损害、肝毒性和肺部损害^[25]。有时候,这些不良反应出现很晚,甚至在治疗已经结束才发生^[26]。

因此,无论使用哪种检查点抑制剂,都应该谨慎地选择治疗方案,并密切监测患者病情。有时候甚至需要一直监测到治疗结束1年后^[26,27]。目前的大多数试验已经排除了存在自身免疫性疾病的患者,所以如何在这些患者中使用检查点抑制剂还有待进一步研究。

研究发现,应用 CTLA-4 抑制剂时 irAEs 的发生率比 PD-1 及其配体相关的免疫调定点抑制要高得多^[23]。二者间差异的发生机制还有待进一步研究,已有研究结果认为可能是由于 CTLA-4 在调节性 T 细胞(Th 细胞)中高表达,而这些细胞在皮肤、胆道、以及肝脏和其他组织中广泛存在^[28,29]。PD-1 却不是所有组织中都有表达,只在肿瘤和发生活动性炎症组织中表达^[30]。这2种免疫调定点分子在体内分布的差异可能导致了 CTLA-4 抑制剂中 irAEs 的发生率高于 PD-1 抑制剂。

8 总结

免疫检查点抑制是继铂系化疗后 UC 全身治疗中最具突破性的发展。已有 Atezolizumab 和 Nivolumab 2 种检查点抑制剂被 FDA 批准用于晚期 UC,另有若干种药物正处于临床试验阶段,相信未来会有更多的免疫抑制剂投入临床。对于免疫检查点抑制剂的临床应用,包括发现可被鉴定的生物标志物来找到最有可能从检查点抑制剂中受益的患者,制定化疗和免疫治疗的序贯或联合治疗方案,以及评估并管理免疫检查点抑制的不良反将是进一步研究的重点。相信随着研究的深入,免疫检查点治疗将进入 UC 治疗的最前沿。

[参考文献]

- 1 Smith S G, Zaharoff D A. Future directions in bladder cancer immunotherapy: towards adaptive immunity[J]. Immunotherapy, 2016, 8(3): 351-365.
- 2 Buchbinder E I, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1): 98-106.
- 3 Powles T, Eder J P, Fine G D, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. Nature, 2014, 515(7528): 558-562.
- 4 Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers [J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(8): 1173-1182.
- 5 Inman B A, Sebo T J, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression [J]. Cancer, 2007, 109(8): 1499-1505.
- 6 Boorjian S A, Sheinin Y, Crispen P L, et al. T-cell co-regulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(15): 4800-4888.
- 7 Chiou V L, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(31): 3541-3543.
- 8 Hodi F S, Hwu W J, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1510-1517.
- 9 Dreicer R. Immunomodulatory treatment in urothelial cancer[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1475-1477.
- 10 Bertrand A, Kostine M, Barnetteche T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta analysis [J]. BMC Med, 2015, 13: 211-211.
- 11 Carthon B C, Wolchok J D, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(10): 2861-2871.
- 12 Massard C, Gordon M S, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26): 3119-3125.
- 13 Apolo A B, Infante J R, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2117-2124.
- 14 Apolo A B. PDL1: The Illusion of an Ideal Biomarker [J]. Eur Urol Focus, 2016, 1(3): 269-271.
- 15 Rosenberg J E, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10031): 1909-1920.
- 16 Davarpanah N N, Yuno A, Trepel J B, et al. Immunotherapy: a new treatment paradigm in bladder cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2017, 29(3): 184-195.
- 17 Balar A V, Galsky M D, Rosenberg J E, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet, 2017, 389(10064): 67-76.

- 18 McDaniel A S, Alva A, Zhan T, et al. Expression of PDL1 (B7-H1) Before and After Neoadjuvant Chemotherapy in Urothelial Carcinoma[J]. *Eur Urol Focus*, 2016, 1(3):265-268.
- 19 Kamat A M, Bellmunt J, Matthew D, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):68-68.
- 20 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34.
- 21 Postow M A, Chesney J, Pavlick A C, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2006-2017.
- 22 Carthon B C, Wolchok J D, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10):2861-2871.
- 23 Bardoli A D, Afshar M, Viney R, et al. The PD-1/PD-L1 axis in the pathogenesis of urothelial bladder cancer and evaluating its potential as a therapeutic target[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(5):595-600.
- 24 Inman B A, Sebo T J, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata; associations with localized stage progression [J]. *Cancer*, 2007, 109 (8): 1499-1505.
- 25 Postow M A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015, 35:76-83.
- 26 Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities; a collaborative position paper [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (4):559-574.
- 27 Teplý B A, Lipson E J. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2014, 28 (suppl 3): 30-38.
- 28 Weber J S, Yang J C, Atkins M B, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18):2092-2099.
- 29 Jago C B, Yates J, Câmara N O, et al. Differential expression of CTLA-4 among T cell subsets [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(3):463-471.
- 30 Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(2):130-146.

(收稿日期:2017-10-10)

(上接第 321 页)

- 25 Mulay S R, Kulkarni O P, Rupanagudi K V, et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):236-246.
- 26 Kusmartsev S, Dominguez-Gutierrez P R, Canales B K, et al. Calcium Oxalate Stone Fragment and Crystal Phagocytosis by Human Macrophages [J]. *J Urol*, 2016, 195(4 Pt 1):1143-1151.
- 27 Ip W K E, Medzhitov R. Macrophages monitor tissue osmolarity and induce inflammatory response through NLRP3 and NLRC4 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6931.
- 28 Bause A S, Matsui M S, Haigis M C. The protein deacetylase SIRT3 prevents oxidative stress-induced keratinocyte differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (51):36484-36491.
- 29 Ferroni M C, Rycyna K J, Averch T D, et al. Vitamin D Repletion in Kidney Stone Formers-A Randomized Controlled Trial [J]. *J Urol*, 2017, 197(4):1079-1083.
- 30 Wang L, Chen W, Peng Z, et al. Vorinostat protects against calcium oxalate-induced kidney injury in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3):4291-4297.

(收稿日期:2018-07-17)