

· 综述 ·

肉瘤样肾细胞癌的诊疗进展*

游琦¹ 陈少豪¹ 许宁^{1△}

[摘要] 肉瘤样肾细胞癌(sarcomatoid renal cell carcinoma, SRCC)是一种特殊类型的肾癌,临床少见,恶性程度高,无特异性临床表现,缺乏生物标记物,传统治疗方式疗效不佳,预后极差,是临床上较难诊治的疾病。目前诊断仍首选CT检查,联合CT、MRI、PET/CT及穿刺病理活检等多种方式对于SRCC诊断及鉴别诊断具有重要临床意义。治疗上多采取以根治性肾切除术为主,辅以基于免疫治疗的全身治疗。随着SRCC分子机制研究的不断深入及临床试验的开展,免疫联合靶向治疗显示出广阔应用前景,但现有证据较少,且多数为小样本回顾性研究,存在局限性,仍需进一步前瞻性随机对照研究为SRCC的诊疗提供更高等级的循证医学证据。

[关键词] 肉瘤样肾细胞癌;诊断;靶向治疗;免疫治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.01.016

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Progress in diagnosis and treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma

YOU Qi CHEN Shaohao XU Ning

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Urology Research Institute of Fujian Medical University, Fuzhou, 350005, China)

Corresponding author: XU Ning, E-mail: drxun@fjmu.edu.cn

Abstract Sarcomatoid renal cell carcinoma (SRCC) is a rare renal carcinoma of special type, with a high degree of malignancy and poor prognosis. Due to lacking special clinical manifestations and biomarkers, and poor efficacy of traditional therapy, it is difficult to diagnose and treat SRCC clinically. At present, CT examination remains the initial choice for diagnosing SRCC. The combination of CT, MRI, PET/CT and biopsy is of great clinical significance in the diagnosis and differential diagnosis of SRCC. Radical nephrectomy supplemented by immunotherapy-based systemic therapy remains the mainstay of treating SRCC. With the deepening research of molecular mechanism and the development of clinical trials in SRCC, immunotherapy in combination with targeted therapy shows a broad application prospect. However, the available evidence remains relatively few, and most studies were small sample retrospective design with limitations. Hence, further prospective randomized controlled studies are needed to provide higher levels of evidence-based medical basis for the diagnosis and treatment of SRCC.

Key words sarcomatoid renal cell carcinoma; diagnosis; targeted therapy; immunotherapy

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏中最常见的恶性肿瘤,发病率占泌尿系恶性肿瘤的21.82%,仅次于前列腺癌和膀胱癌,居泌尿系恶性肿瘤第三位^[1]。近年来,我国RCC发病率逐年上升。在组织学上,RCC肉瘤样分化特征为原来的上皮肿瘤细胞分化为梭形细胞,增强了其侵袭性^[2]。这种伴有肉瘤样分化的RCC临床通常被称为肉瘤样肾细胞癌(sarcomatoid renal cell carcinoma, SRCC)。SRCC患者在临床少见,恶性程度高,约占RCC患者的4%~5%^[3]。据统计,患者多见于54~63岁之间发病,男性患者与女性患者比例在1.3:1~2:1之间^[4],而这种发病率的表现出的性别差异的机制尚不清楚,可能与患者的吸烟史

及激素影响有关^[5]。

由于临床病例较少,目前人们对SRCC了解甚少,而传统单一治疗方式疗效不佳,Lebacle等^[6]研究报道,SRCC患者的中位总生存期(overall survival, OS)为10个月~2年,且在过去20年内,SRCC的患者生存率几乎没有提高^[4],临床上迫切需要新的治疗策略,故本文主要针对SRCC的诊疗现状及相关治疗研究进展进行综述。

1 SRCC的定义

“肉瘤样肾细胞癌”这一概念于1968年由Farrow等^[7]第一次提出,并将其定义为“与多形性梭形细胞,或类似肉瘤的巨细胞恶性肿瘤密切相关的肾细胞癌”。随后报道发现SRCC相较于普通RCC更具有侵袭性,被认为是一种独特的组织学亚型。Thoenes等^[8]提出了肾肿瘤的Mainz分类,将SRCC视为一种晚期去分化肿瘤。直到2012年,国际泌尿病理学学会(International Society of

* 基金项目:福建医科大学启航基金项目(No:2020QH1024)

¹ 福建医科大学附属第一医院泌尿外科 福建医科大学泌尿外科研究所(福州,350005)

[△] 审校者

通信作者:许宁, E-mail: drxun@fjmu.edu.cn

Urological Pathology, ISUP) 共识会议^[9]上定义“只要肾细胞癌中含有非典型梭形细胞,并存在肉瘤样改变,则可被认定为 SRCC”,同时将肉瘤样去分化的 RCC 纳入 WHO-ISUP4 级标准。近年来,SRCC 不再被认为是 RCC 的独特组织学亚型,而被认为是一种“去分化模式”。

2 SRCC 的诊断

由于 RCC 患者缺乏特异临床表现及特异生物标志物,影像学检查仍是临床 RCC 筛查的常用方法^[6]。以往多项研究报道术前 CT、MRI 检查对于 RCC 的诊断具有一定指导意义,Schieda 等^[10]通过纹理分析评估 SRCC 和肾透明细胞癌(CCRCC)患者的术前 CT 图像,发现与 CCRCC 相比,SRCC 的肿瘤周围新血管形成更多($P=0.001$),纹理分析更不规则($P<0.001$),Mazin 等^[11]研究报道多参数 MRI(multi-parameter MRI, mpMRI)中 SOM-LVQ 对 SRCC 有约 70% 的检出率,认为 mpMRI 可以用于辅助 SRCC 诊断。而随着各项技术的不断更新发展,PET/CT 已被广泛用于肿瘤检测、术前分期、复发后再分期和疗效监测,左长京团队收集 29 例 SRCC 和 82 例 CCRCC,分析患者术前¹⁸F-FDG PET/CT 图像参数,发现 SRCC 的 FDG 摄取较强,有着更高的 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 和 SUV_{peak} 值,肿瘤坏死和肿瘤周围的新生血管更为常见,认为“火环标志”有助于 SRCC 的诊断^[12]。而郭宏骞团队则回顾对比 CCRCC 患者的术前⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 图像参数和术后病理特征^[13],研究报道肉瘤样亚组患者的 SUV_{max} 存在显著差异,认为⁶⁸Ga-PSMA-11PET/CT 图像参数可以有效区分 CCRCC 的不良病理特征。

3 SRCC 的治疗现状及争议

3.1 手术治疗

保留肾单位肾部分切除术(partial nephrectomy, PN)目前仍是局限性无肉瘤样改变的 RCC 患者的主要治疗方案。Merrill 等^[14]纳入 77 例接受 PN 治疗的局限性 SRCC 患者,研究发现 77% 局限性 SRCC 在术后发生复发,中位复发时间为 26.2 个月,认为 PN 治疗对于局限性 SRCC 患者疗效并不显著。Alevizakos 等^[15]纳入 879 例 SRCC,其中 472 例为转移性 SRCC(mSRCC),研究报道,接受减瘤手术患者术后的 1 年、3 年、5 年的疾病特异性生存率分别为 33.7%、10.8%、6.2%,中位疾病特异性生存期为 7 个月,而未接受减瘤手术患者术后 1 年、3 年、5 年的疾病特异性生存率分别为 11.5%、1.9%、0,中位疾病特异性生存期为 4 个月,多变量 Cox 比例风险模型分析显示 mSRCC 患者行减瘤手术与疾病特异性生存期的提高显著且独立相关。尽管减瘤手术有益于缓解 SRCC 患者部分症状,但术前确诊率低,几项回顾性研究结论

的相互矛盾^[4],并且缺少随机对照试验来支持减瘤手术在 SRCC 患者中的应用价值,使减瘤手术在 SRCC 患者中的应用仍存在争议。夏宇等^[16]研究结果认为,肾根治切除术是 mSRCC 患者(特别是存在骨、肺或多发远处转移)的独立保护因素之一。而转移灶切除手术是否能令 mSRCC 患者获得生存获益也同样存在争议,Thomas 等^[17]纳入 80 例 mSRCC 患者的研究认为,对已行肾切除术的 mSRCC 患者行进一步的转移灶切除术并未对预后显著改善。

3.2 SRCC 辅助治疗

3.2.1 放射治疗 放射治疗被广泛应用于多种恶性肿瘤辅助治疗,但 RCC 对放疗不敏感,使放疗在 RCC 的应用中受到限制,主要被用于晚期 RCC 患者的姑息治疗^[18]。Eminaga 等^[19]纳入 408 例未转移的 SRCC 患者,认为在术后接受辅助放射治疗的 SRCC 患者的总体生存率(1 年、3 年、5 年)与仅接受手术治疗的患者未表现出显著性差异。而近年来,立体定向全身放射治疗(SBRT)在 mRCC 患者中的应用日益增多,Santoni 等^[20]纳入多中心共 48 例 mRCC、57 个颅外转移灶行 SBRT 治疗,结果发现 72.4% 病灶在 40 个月时无进展,小转移病灶无进展生存期(PFS)明显改善,1 年局部疾病控制率为 87.7%,显示出 SBRT 应用于 mRCC 治疗的可行性,但其在 SRCC 的临床应用则仍需更多临床试验支持。综上,迄今为止,评估 SRCC 单纯放射治疗疗效的研究较少,临床上放射治疗主要用于转移性或术后复发 SRCC 患者的姑息治疗^[4],可以减轻疼痛,改善患者生存质量。

3.2.2 化学治疗及靶向治疗 目前 SRCC 化学治疗的药物选择有限。ECOG8802 II 期试验纳入 38 例接受“吉西他滨+多柔比星”联合治疗的晚期或 mSRCC 患者,结果显示客观缓解率(ORR)为 16%,中位 OS 为 8.8 个月,且肉瘤样成分越多获益越大^[6]。而 Kondisetty 等^[21]研究结果则认为,目前用于 SRCC 患者的辅助化疗方案未能在临床上显示出明确的生存优势。SRCC 肉瘤样成分中表皮因子生长受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达显著升高,并且可能与 SRCC 发生及进展有关^[22-23]。然而,Iacovelli 等^[24]一项荟萃分析认为,单独使用 VEGF 抑制靶向治疗对于 mSRCC 患者并未表现出显著的生存获益(ORR 约为 20%)。Keskin 等^[25]回顾研究发现,靶向治疗相对于免疫治疗未显著提高 SRCC 患者的长期生存率,临床上迫切需要寻找新的治疗策略。化疗联合靶向治疗亦可用于治疗 SRCC。Michaelson 等^[26]纳入 39 例接受“舒尼替尼联合吉西他滨”治疗 mSRCC 患者的 II 期试验报道,患者

ORR 为 26%，中位 OS 为 10 个月，有一定临床获益。Maiti 等^[27]报道 34 例接受“卡培他滨/吉西他滨联合贝伐单抗”治疗的 SRCC 患者，患者 ORR 为 20%，其中 5 例部分缓解、1 例完全缓解，中位 PFS、OS 分别为 5.5 个月和 12 个月。总的来说，SRCC 对于化疗反应性普遍较低，综合现有研究结果，化疗联合靶向治疗对于 SRCC 患者具有一定应用前景，但仍需进一步研究来获得更高等级的支持证据。

3.2.3 免疫治疗 近年来，免疫治疗逐渐广泛应用于 RCC 综合治疗，PD-1/PD-L1 抑制剂等免疫检查点抑制剂已被 FDA 批准用于治疗 RCC 患者^[28]。McGregor 等^[29]研究报道，无肉瘤样分化的 RCC 组织中仅有 3% 表达 PD-L1，而高达 50% 的 SRCC 组织表达 PD-L1；SRCC 肿瘤组织 PD-L1 和浸润淋巴细胞 PD-1 表达水平显著高于无肉瘤样分化的 RCC 组织，伴肉瘤样分化的 RCC 患者可能是抗 PD-1/PD-L1 治疗的良好候选者。Buonerba 等^[30]一项随机对照试验研究报道，对于 SRCC 患者，基于 PD-1/PD-L1 抑制剂的免疫治疗较舒尼替尼更为有效。多项双免疫联合治疗临床试验目前正在开展。CheckMate 214 研究^[31]纳入 139 例 SRCC 患者，结果显示纳武单抗联合伊匹单抗的免疫治疗组和舒尼替尼单药靶向治疗组中位 PFS 分别为 26.5 个月和 5.1 个月，且无论 PD-L1 表达水平，纳武单抗联合伊匹单抗组疗效均明显优于舒尼替尼组。同样地，McGregor 等^[29]报道的一项 II 期研究，纳入 60 例未接受过免疫治疗和贝伐单抗治疗的患者，接受阿特珠单抗联合贝伐单抗治疗，其中 42 例非透明细胞 RCC 患者，18 例伴肉瘤样分化的透明细胞 RCC 患者，伴肉瘤样分化的 CCRCC 患者 ORR 为 50%，中位 FPS 为 8.3 月，认为对于 SRCC 患者，阿特珠单抗联合贝伐单抗治疗临床疗效更佳。Immotion 151 试验^[32]纳入 142 例 SRCC 患者，随机分为阿特珠单抗联合贝伐单抗治疗组 ($n=68$) 和舒尼替尼治疗组 ($n=74$)，联合免疫治疗组的中位无进展生存期显著延长 (8.3 个月 vs. 5.3 个月， $HR=0.52$, $95\%CI: 0.26\sim 0.77$)，联合免疫治疗组 ORR (49% vs. 14%) 及完全缓解率 (10% vs. 3%) 均较舒尼替尼治疗组升高。SRCC 患者可能受益于免疫联合靶向治疗。近期，KEYNOTE-426 研究^[33]更新了肉瘤样亚组研究结果，578 例 RCC 中共有 105 例存在肉瘤样成分，其中舒尼替尼治疗组 54 例，帕博丽珠单抗+阿昔替尼联合治疗组 51 例，结果显示免疫联合靶向治疗组相较于舒尼替尼组显著改善患者总生存期 ($HR=0.58$, $95\%CI: 0.21\sim 1.59$)。Choueiri 等^[34]报道的一项 III 期临床试验认为，晚期 RCC 患者接受纳武单抗联合卡博替尼方案治疗后，相较于单独接受舒尼替尼治疗

组，中位无进展期 (16.6 个月 vs. 8.3 个月) 显著延长，生活质量明显提高。JAVELIN-Renal 101 试验^[35]则评估了阿维鲁单抗联合阿昔替尼对比舒尼替尼在晚期 RCC 患者中的疗效，纳入肉瘤样亚组 108 例，研究发现联合治疗组相比于舒尼替尼治疗组患者客观有效率更高 (46.8% vs. 21.3%)。此外，目前仍有许多新药的前瞻性实验正在进行，如新型免疫检测点抑制剂、T 细胞受体激动剂，有望制定出对于 SRCC 患者基于免疫治疗的全新联合治疗策略。

4 结论

SRCC 临床少见，恶性程度高，无特异性临床表现，缺乏生物标记物，预后极差，是临床上较难诊治的疾病。目前诊断仍首选 CT 检查，PET/CT 则对于 SRCC 与 CCRCC 的鉴别诊断具有一定临床意义。结合 CT 图像 (边界不清、浸润性扩展模式)、MRI 图像、PET/CT 图像及肿瘤周围血管特征的评估以及穿刺病理活检 (明显异型性的梭形细胞，同时具备上皮和间质成分) 对 SRCC 进行术前诊断，可能有利于 SRCC 患者早期诊治。治疗上，单纯手术治疗 (部分肾切除术、减瘤手术等) 及辅助治疗对于 SRCC 疗效并不确切，目前临床上多采取以根治性肾切除术为主，辅以基于免疫治疗的全身治疗。随着 SRCC 分子机制研究的不断深入及临床试验的开展，免疫治疗联合靶向治疗具有广阔应用前景，但由于现有证据较少且其中大多为小样本回顾性研究，部分存在局限性，临床上迫切需要进一步针对 SRCC 的前瞻性研究为 SRCC 患者的诊疗提供更高等级的临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Mouallem NE, Smith SC, Paul AK. Sarcomatoid renal cell carcinoma: Biology and treatment advances[J]. Urol Oncol, 2018, 36(6): 265-271.
- [3] Kim T, Zargar-Shoshtari K, Dhillon J, et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma[J]. Clin Genitourin Cancer, 2015, 13(3): 225-230.
- [4] Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(12): 659-678.
- [5] Lucca I, Klatt T, Fajkovic H, et al. Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer[J]. Nat Rev Urol, 2015, 12(12): 653.
- [6] Lebacle C, Pooli A, Bessede T, et al. Epidemiology, biology and treatment of sarcomatoid RCC: current state of the art[J]. World J Urol, 2019, 37(1): 115-123.
- [7] Farrow G, Harrison E, Utz D. Sarcomas and sarcoma-

- toid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. 3[J]. *Cancer*, 1968, 22(3): 556-563.
- [8] Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics[J]. *Pathol Res Pract*, 1986, 181(2): 125-143.
- [9] Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 46-54.
- [10] Schieda N, Thornhill RE, Al-Subhi M, et al. Diagnosis of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With CT: Evaluation by Qualitative Imaging Features and Texture Analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(5): 1013-1023.
- [11] Mazin A, Hawkins SH, Stringfield O, et al. Identification of sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma by machine learning on multiparametric MRI [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3785.
- [12] Zhu H, Zhao S, Zuo C, et al. FDG PET/CT and CT Findings of Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid Differentiation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(3): 645-651.
- [13] Gao J, Xu Q, Fu Y, et al. Comprehensive evaluation of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT parameters for discriminating pathological characteristics in primary clear-cell renal cell carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 561-569.
- [14] Merrill MM, Wood CG, Tannir NM, et al. Clinically nonmetastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation: Natural history and outcomes after surgical resection with curative intent[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(4): 166. e21-e29.
- [15] Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, et al. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: Population-Based Study of 879 Patients[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(3): e447-e453.
- [16] 夏宇, 黄滔, 徐丹枫, 等. 转移型肉瘤样肾癌的生存分析研究及治疗进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(12): 984-990.
- [17] Thomas AZ, Adibi M, Slack RS, et al. The Role of Metastasectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Dedifferentiation: A Matched Controlled Analysis [J]. *J Urol*, 2016, 196(3): 678-684.
- [18] 曾文锋, 林善鸿, 赵玉婉, 等. 药物联合放射治疗在肾癌中的研究进展[J]. *肿瘤*, 2020, 40(12): 864-871.
- [19] Eminaga O, Akbarov I, Wille S, et al. Does postoperative radiation therapy impact survival in non-metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma? A SEER-based study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(10): 1653-1663.
- [20] Santoni M, Heng D, Aurilio G, et al. Combining Radiotherapy with Immunocheckpoint Inhibitors or CAR-T in Renal Cell Carcinoma[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(4): 416-423.
- [21] Kondisetty G, Borkar PV, Kondisetty S, et al. Retrospective review of experience with sarcomatoid renal cell carcinoma: Multimodality treatment remains an unmet goal[J]. *Urol Ann*, 2019, 11(4): 385-388.
- [22] Wang X, MacLennan GT, Zhang S, et al. Sarcomatoid carcinoma of the upper urinary tract: clinical outcome and molecular characterization[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(2): 211-217.
- [23] Tickoo SK, Alden D, Olgac S, et al. Immunohistochemical expression of hypoxia inducible factor-1alpha and its downstream molecules in sarcomatoid renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2007, 177(4): 1258-1263.
- [24] Iacovelli R, Ciccamese C, Bria E, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma-re-defining the first-line of treatment: A meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 136: 195-203.
- [25] Keskin SK, Msaouel P, Hess KR, et al. Outcomes of Patients with Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Dedifferentiation Treated with Nephrectomy and Systemic Therapies: Comparison between the Cytokine and Targeted Therapy Eras[J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 530-537.
- [26] Michaelson MD, McKay RR, Werner L, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2015, 121(19): 3435-3443.
- [27] Maiti A, Nemat-Shafae M, Msaouel P, et al. Phase 2 Trial of Capecitabine, Gemcitabine, and Bevacizumab in Sarcomatoid Renal-Cell Carcinoma[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017.
- [28] Kiyozawa D, Takamatsu D, Kohashi K, et al. Programmed death ligand 1/indoleamine 2,3-dioxygenase 1 expression and tumor-infiltrating lymphocyte status in renal cell carcinoma with sarcomatoid changes and rhabdoid features[J]. *Hum Pathol*, 2020, 101: 31-39.
- [29] McGregor BA, McKay RR, Braun DA, et al. Results of a Multicenter Phase II Study of Atezolizumab and Bevacizumab for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Variant Histology and/or Sarcomatoid Features[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 63-70.
- [30] Buonerba C, Dolce P, Iaccarino S, et al. Outcomes Associated with First-Line anti-PD-1/ PD-L1 agents vs. Sunitinib in Patients with Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 408.
- [31] Tannir N, Signoretti S, Choueiri T, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 78-86.

- check; validation of diagnostic statistics for PLS-DA models in metabolomics studies [J]. *Metabolomics*, 2012, 8(Suppl 1): 3-16.
- [29] Misra BB, van der Hoof J. Updates in metabolomics tools and resources; 2014-2015 [J]. *Electrophoresis*, 2016, 37(1): 86-110.
- [30] Spicer R, Salek RM, Moreno P, et al. Navigating freely-available software tools for metabolomics analysis [J]. *Metabolomics*, 2017, 13(9): 106.
- [31] O'Shea K, Misra BB. Software tools, databases and resources in metabolomics: updates from 2018 to 2019 [J]. *Metabolomics*, 2020, 16(3): 36.
- [32] Misra BB, Mohapatra S. Tools and resources for metabolomics research community: A 2017-2018 update [J]. *Electrophoresis*, 2019, 40(2): 227-246.
- [33] Garcia-Perez I, Villaseñor A, Wijeyesekera A, et al. Urinary metabolic phenotyping the *slc26a6* (chloride-oxalate exchanger) null mouse model [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(9): 4425-4435.
- [34] Gao S, Yang R, Peng Z, et al. Metabolomics analysis for hydroxy-L-proline-induced calcium oxalate nephrolithiasis in rats based on ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30142.
- [35] Chao Y, Gao S, Wang X, et al. Untargeted lipidomics based on UPLC-QTOF-MS/MS and structural characterization reveals dramatic compositional changes in serum and renal lipids in mice with glyoxylate-induced nephrolithiasis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1095: 258-266.
- [36] 王学雷, 晁玉凡, 高松燕, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 平台的结晶肾损伤小鼠的尿液代谢组学研究 [J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(2): 126-134.
- [37] Gao S, Chen W, Peng Z, et al. Urinary metabolomics elucidate the therapeutic mechanism of *Orthosiphon stamineus* in mouse crystal-induced kidney injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 323-332.
- [38] Chen W, Liu WR, Hou JB, et al. Metabolomic analysis reveals a protective effect of Fu-Fang-Jin-Qian-Chao herbal granules on oxalate-induced kidney injury [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(2): BSR20181833.
- [39] 赖丽嫦, 陈丰连, 王术玲, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的广金钱草水提物抗肾草酸钙结石大鼠的血清代谢组学研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(8): 950-959.
- [40] 刘晓晨. 金钱草和广金钱草中黄酮类化合物的鉴定比较及基于体内成分分析的金钱草抗大鼠肾草酸钙结石作用机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [41] Duan H, Guan N, Wu Y, et al. Identification of biomarkers for melamine-induced nephrolithiasis in young children based on ultra high performance liquid chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry (U-HPLC-Q-TOF/MS) [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(30): 3544-3550.
- [42] 高瑶, 林东红, 陈敏, 等. 基于液相色谱/电喷雾飞行时间质谱技术的结石症尿液代谢组学探讨 [J]. *分析试验室*, 2015, 34(6): 625-629.
- [43] Wang X, Wang M, Ruan J, et al. Identification of urine biomarkers for calcium-oxalate urolithiasis in adults based on UPLC-Q-TOF/MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1124: 290-297.
- [44] Duan X, Zhang T, Ou L, et al. ¹H NMR-based metabolomic study of metabolic profiling for the urine of kidney stone patients [J]. *Urolithiasis*, 2020, 48(1): 27-35.
- [45] 张优, 卢宏涛, 谌卫, 等. 肾结石患者行输尿管镜术后尿液代谢产物轮廓分析 [J]. *上海医学*, 2015, 38(5): 409-414.
- [46] 马超. 含钙肾结石病人血和尿液代谢组学研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [47] Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Database issue): D521-D526.

(收稿日期: 2020-09-07)

(上接第 73 页)

- [32] Rini BI, Motzer RJ, Powles T, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(5): 659-662.
- [33] Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563-1573.
- [34] Choueiri TK, 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.
- [35] Choueiri TK, Larkin J, Pal S, et al. Efficacy and correlative analyses of avelumab plus axitinib versus sunitinib in sarcomatoid renal cell carcinoma: post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3): 100101.

(收稿日期: 2021-08-27)