

造血干细胞移植后肾损伤的研究进展

张静茹*, 窦颖[#]

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染免疫重庆市重点实验室 重庆

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月23日

摘要

近年来, 随着医学界对造血干细胞移植(hematopoietic stem cell trans-plantation, HSCT)的研究不断加深, 这种治疗方法的适应证也在不断扩大, 越来越多的非肿瘤性疾病, 如再生障碍性贫血、免疫缺陷和先天代谢紊乱也可以通过HSCT得到有效的治疗。化疗药物相关的肾毒性、移植物抗宿主病(GVHD)、和感染等因素, 使患儿在接受造血干细胞移植后发生肾损伤的风险大大增加。而目前对于这种移植后短期或长期肾脏功能损害的研究并不完备。本文就移植后肾损伤的类型、相关危险因素以及目前的诊疗进展进行综述, 期望能够对HSCT相关肾损伤的研究提供进一步的研究思路。

关键词

造血干细胞移植, 肾损伤, 影响因素

Research Progress of Kidney Injury after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children

Jingru Zhang*, Ying Dou[#]

Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Key Laboratory of Childhood Developmental Diseases Ministry of Education, Chongqing Municipal Key Laboratory of Pediatric Infection and Immunity, Chongqing

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 23rd, 2025

Abstract

In recent years, as research on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has deepened within

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 张静茹, 窦颖. 造血干细胞移植后肾损伤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1603-1608.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551533

the medical community, the indications for this treatment method have expanded. Non-neoplastic diseases such as aplastic anemia, immune deficiency, and congenital metabolic disorders can now be effectively treated by HSCT. However, chemotherapy drug-related nephrotoxicity, graft-versus-host disease (GVHD), and infection increase the risk of kidney injury after HSCT. Currently, our understanding of short-term or long-term renal function impairment after transplantation is incomplete. This article reviews the types of renal injury related to HSCT, explores associated risk factors and discusses current progress in diagnosis and treatment. It aims to provide further research ideas for studying HSCT-related renal injury.

Keywords

Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Kidney Injury, Risk Factor

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 移植后肾损伤的类型

与造血干细胞移植直接相关的肾损伤包括多种结构和功能上的异常, 临床表现也多种多样, 可以表现为血管损伤(高血压、血栓性微血管病)、肾小球疾病(血尿、蛋白尿、水肿等)和肾小管间质损伤(肾小管性蛋白尿、水电解质紊乱等)[1]。除此之外, 按照发病时间和急缓程度分类可以分为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾损伤(chronic kidney disease, CKD)。

1.1. 急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)

目前广泛使用且较为规范的 AKI 诊断指南主要有以下三种: AKIN (Acute Kidney Injury Network), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease), 其中最新和最常用的是 KDIGO 指南。而 AKI 在儿童的发病率目前并没有确切的统一数据, 原因之一是既往研究采用了非标准化的 AKI 定义, 而目前主流的 AKI 诊断标准是否适用于儿童仍然有一定的争议。在一项包括 571 例 HSCT 术后患儿的研究中, 124 例患儿(21.7%)在移植后 100 天内发生 AKI, 中位发病时间为 4~6 周[2]。与未发生 AKI 的患者相比, 发生 AKI 的患者 2 年总生存率较低, 3~4 级急性移植抗宿主病(GVHD)发生率较高[3]。

1.2. 慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)

CKD 定义为肾脏结构或功能异常>3 个月, 其分级是基于估算 GFR (eGFR)水平, 分为 1~5 期。慢性肾脏病最早可在移植后 6 个月发生, 最长可在 10 年后发生。接受造血干细胞移植的人群 CKD 的发病率是健康人群的 10 倍[4]。在 1635 例成人和儿童造血干细胞移植患者的研究队列中, CKD 的发病率为 23 %。慢性肾脏病的患病风险因移植类型而异, 接受自体干细胞移植的患者患病风险较低, 而接受非清髓性同种异体移植的患者则风险较高[5]。有研究表明, 儿童移植后 CKD 的发病率低于成人[6], 发生移植后急性肾损伤的患者罹患慢性肾脏病的几率会更高[7], 而无论患者是否发生移植后急性肾损伤, aGVHD II~IV 级或 cGVHD 都会使慢性肾脏病的风险增加。此外, 高达 1/3 的 HSCT 后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患儿可能发展为慢性肾脏病(CKD) [8]。预处理方案中使用全身照射(total body irradiation, TBI)并不会增加罹患慢性肾脏病的风险[9]。

2. 导致肾损伤的原因

造血干细胞移植后发生肾损伤的病因通常是多因素的, 目前的研究表明, 包括脓毒症、肾毒性药物、窦阻塞综合征、移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)、移植物抗宿主病(GVHD)等在内的诸多因素均可能参与移植后肾损伤的发病[10]。

2.1. 肾毒性药物

使用肾毒性药物引起的移植后肾损伤最为常见[11]。这些药物可损伤肾脏的各个微小结构, 如肾小球、肾小管、肾间质。为了预防 GVHD, 患儿通常会在移植后使用钙调磷酸酶抑制剂(CNI)等肾毒性免疫抑制药物。CNI 可以通过影响入球小动脉和出球小动脉来造成肾损伤, 还能引发肾小管的空泡化和功能障碍[12], 并且 CNI 会增加氧化应激水平, 从而损害肾小球内皮细胞, 使血栓性微血管病(TMA)的发生几率增加[13]。根据 CNI 对出球小动脉和入球小动脉造成的影响而造成肾损伤的发病机制, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统可能对于预防 CNI 的肾毒性有一定的作用[1]。此外, 临床上常用于治疗 HSCT 后感染的抗菌药物(如氨基糖苷类、万古霉素、两性霉素)及抗病毒药物均可引起肾损伤[14], 以阿昔洛韦为代表的抗病毒药物可以通过多种机制引起 AKI, 临床上较为常见的有急性肾小管坏死(ATN)、急性间质性肾炎(AIN)等[15]。而肾毒性药物对于成人与儿童的影响似乎有所不同, 在两项将肾毒性药物纳入影响因素的研究中, 得出了不同的结果: 在成人患者中, 使用 ≥ 3 种肾毒性药物与 HSCT 后 AKI 有显著相关性[16], 而另一项针对儿童患者的研究显示, HSCT 后 AKI 与使用 ≥ 3 种肾毒性药物的相关性并不显著[17], 这可能与儿童患者在药物选择方面更加谨慎有关, 且药物剂量也有很大不同, 因此, 如何在统一的标准下讨论肾毒性药物对肾脏的影响仍然值得探究。

2.2. 移植物抗宿主病(GVHD)

以往观点认为 GVHD 的靶器官主要是皮肤、肝脏和胃肠道, 肾脏并非 GVHD 的靶器官[11]。弹力素(elafin)是一种内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂, 在炎症过程中, 它可以抑制中性粒细胞释放的弹性蛋白酶等对机体的过度损伤。在探索 GVHD 特异性生物标志物的研究中, elafin 被确定为皮肤 GVHD 的生物标志物[18]。在另一项测定 HSCT 术后患者尿 elafin 水平的研究[19]中发现, 发生肾损伤的患者尿液 elafin 水平高于未发生肾损伤的患者, 发生蛋白尿的患者尿液 elafin 水平也高于未发生蛋白尿的患者。此外, elafin 还与 CKD 的发生有关。这些数据表明类似于累及皮肤的 GVHD 的炎症可能同样会发生在肾脏。除上述临床研究外, GVHD 相关的肾损伤也进行了动物实验, 目前的实验表明, 来源于供者的免疫细胞的浸润、细胞因子和趋化因子的释放以及补体系统的激活可能是移植后肾损伤的原因。然而, 与肠道 GVHD 相关的腹泻可引起脱水从而间接导致肾损伤, 用于预防 GVHD 的 CNI 也可引起肾损伤。因此, 肾损伤与 GVHD 的关系仍然存在争议。

2.3. 移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)

移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)是 HSCT 的另一个并发症, 常发生在 HSCT 后期, 通常为亚急性或慢性起病[20]。与移植相关的血管内皮损伤会导致毛细血管和小动脉内血栓形成以及纤维蛋白沉积、溶血性贫血和血小板减少症[8]。TBI、白消胺、钙调磷酸酶抑制剂、急性 GVHD、感染(BK 病毒、巨细胞病毒、微小病毒 B19、曲霉菌种、腺病毒)、外周血干细胞移植、使用无关供者干细胞均为 TA-TMA 的危险因素[13]。TA-TMA 的实验室指标包括乳酸脱氢酶升高、非免疫介导的溶血性贫血、外周血涂片存在碎裂红细胞、血小板减少、蛋白尿、血浆血清可溶性膜攻击复合物(sC5b-9)升高(≥ 244 ng/mL), 组织病理学特征为肾小球内纤维蛋白沉积, 毛细血管管腔狭窄, 肾小球内可见碎裂红细胞, 基底膜增生, 系膜溶解,

内皮细胞水肿[21]。肾脏 TA-TMA 常出现高血压、蛋白尿和 GFR 下降, 高血压是此类患者最先出现的表现之一[22]。此外, 约 80% 的患儿可有蛋白尿表现, 蛋白尿可以作为评估肾功能损害的重要指标, 是疾病严重程度的评估指标, 与 6 个月死亡率相关[4]。

3. 诊断及治疗的进展

在一项探寻 HSCT 对儿童肾功能影响的单中心研究中, pRIFLE 标准认定超过一半的儿童患有 AKI, 而 KDIGO 标准只认定其中四分之一的儿童患有 AKI [23]。这种偏差证实依靠单一诊断标准给出的结果可能具有误导性。在目前使用较广泛的几种诊断标准(AKIN, KDIGO, pRIFLE)中, AKI 的诊断和分期主要取决于以下因素: 血肌酐(sCr)水平、尿量和估算肾小球滤过率(eGFR), 而 sCr 水平容易受到各种因素的影响, 如肌肉量、年龄, 以及移植后患儿常见的液体输注过多, 进而影响 eGFR 的准确性。以上因素均可以造成 AKI 的误诊或漏诊[24]。比起单独使用肌酐评估 AKI, 将肌酐与血清胱抑素 C (cysC)和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合使用可以更有效地识别 HSCT 后较早期的 AKI, 能更敏锐地识别预后较差的患者。在一项评估 HSCT 术后儿童的前瞻性研究中, 将血肌酐、cysC 和尿 NGAL 作为评估肾功能的生物标志物, 根据生物标志物的阳性组合, 将 HSCT 术后 AKI 定义为 7 种类型。通过这种方法, 75% 的患者至少通过一组阳性组合诊断 AKI, 三种生物标志物均为阳性的 AKI 患者的发病率和死亡率在该研究中是最高的[25]。因此, 联合使用多种生物标志物评估 HSCT 后肾功能可以更有效地识别可能发生 AKI 的患儿, 及时进行干预。在两项针对儿童的研究中表明, 因为肿瘤性疾病而行 HSCT 的患儿, 移植后早期的高 eGFR 可能对于移植后早期肾损伤的诊断有意义[23] [26]。

对于造血干细胞移植后 AKI 的早期预防, 需要密切监测患者的液体出入量, 动态监测肾功能, 并且, 由于干细胞移植后患者发生 GVHD 以及感染的几率增加, 在免疫抑制剂和抗生素的药物选择上应该尤为慎重, 并应该定期监测药物的血药浓度。当患者临床确诊 TA-TMA 后, 首先应该停用或尽量减少潜在的触发剂(即钙调神经磷酸酶抑制剂), 评估是否停用这些药物(如他克莫司和环孢素 A), 或减少药物剂量, 但由于停用钙调磷酸酶抑制剂会增加 GVHD 发病的风险, 而 GVHD 又是 TA-TMA 的危险因素, 因此临床医生应谨慎评估调整药物的时机。目前血浆置换术(Therapeutic Plasma Exchange, TPE)对于 TA-TMA 的治疗效果仍有争议, 但一旦开始 TPE 治疗, 则需要在严密地监测 TMA 标志物的情况下选择停止 TPE 的时机, 过早停止 TPE 可能导致 TA-TMA 复发[27]。一项包括 15 名 HSCT 后 TA-TMA 患儿的研究发现, TPE 治疗在预防 CKD 方面并没有效果[28]。当前针对 TA-TMA 的特异性治疗中, 最有希望的是依库珠单抗(eculizumab), 这是一种 C5 补体抑制剂, 其作用机制可能与补体参与 TA-TMA 的发病机制有关。一系列包括 6 名确诊 TA-TMA 患儿的研究表明, eculizumab 可以作为急性发作 TA-TMA 患者的一线治疗, 并且可以防止亚急性 TA-TMA 所造成的不可逆器官损伤[29]。但对于有高危因素的 TA-TMA 患者(如补体过度激活、蛋白尿), 依库珠单抗可能效果不佳[30]。

患者出现移植后急性肾损伤时估算的肾小球滤过率(GFR)是评估 CKD 发展的重要指标, 在一项纳入 275 例异体 HSCT 术后患儿的队列研究中, 如果 AKI 发生时的估算 $GFR < 80 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 那么 CKD 在第 1 年和第 3 年的发生率分别为 69.5%和 69.8% [5]。因此, 对于 $GFR < 80 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的高危患儿, 应密切监测肾功能, 尽可能早期发现 CKD, 然后采取干预措施, 如重新评估肾毒性药物的使用, 更加谨慎地监测与控制血压, 并对蛋白尿进行积极的处理。除了 GFR, 白蛋白尿(尿白蛋白/肌酐 $> 30 \text{ mg/g}$)也是儿童 HSCT 术后长期随访监测的重要指标, 可早期识别 CKD [4]。

肾损伤是 HSCT 术后的常见并发症, 是 HSCT 术后导致患者死亡或进展至 CKD 的重要危险因素, 导致肾损伤的相关因素通常多而复杂, 并且相互影响, 时常同时存在, 例如, 除 aGVHD 本身炎症反应造成的肾损伤外, aGVHD 伴随的肾毒性药物使用以及常见的循环血容量不足均可能造成肾损伤, 严重感染

所致的脓毒症休克可以造成肾损伤, 而某些抗感染药物也具有肾毒性(如万古霉素), 除此之外, 感染还与 TA-TMA 的发生有关, 而 TA-TMA 与肾损伤有密切的关系。因此在实际临床工作的复杂情况下, 早期识别肾损伤并进行及时干预对于改善患者预后至关重要。但目前临床上对于 HSCT 后肾损伤的诊断仍主要依靠 Scr 及尿量进行, 而 Scr 极易受肌肉质量、年龄、性别、饮食、水合状态等个体因素的影响, 从而影响评估肾功能的可靠性。虽然目前有较多关于肾损伤生物标志物的研究, 例如尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和血清胱抑素 C (Cystatin C, cysC), 但目前尚无利用这些生物标志对肾脏疾病进行统一诊断的专家共识。还需要血液科、肾脏科等相关专家共同进一步研究, 以期能加强对 HSCT 后肾损伤的诊疗。

利益冲突声明

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- [1] Renaghan, A.D., Jaimes, E.A., Malyszko, J., Perazella, M.A., Sprangers, B. and Rosner, M.H. (2019) Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 289-297. <https://doi.org/10.2215/cjn.08580719>
- [2] Didsbury, M.S., Mackie, F.E. and Kennedy, S.E. (2015) A Systematic Review of Acute Kidney Injury in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients. *Pediatric Transplantation*, **19**, 460-470. <https://doi.org/10.1111/ptr.12483>
- [3] Madsen, K., Pelletier, K., Côté, G., Kitchlu, A., Chen, S., Mattsson, J., *et al.* (2022) Acute Kidney Injury within 100 Days Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is Associated with Increased Risk of Post-Transplant Complications and Poor Transplant Outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, **57**, 1411-1420. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01744-0>
- [4] James, V., Angelo, J. and Elbahlawan, L. (2023) Kidney Injury in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Current Oncology*, **30**, 3329-3343. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030253>
- [5] Prasad, M., Jain, N.G., Radhakrishnan, J., Jin, Z. and Satwani, P. (2021) Risk Factors for Chronic Kidney Disease Following Acute Kidney Injury in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **56**, 1665-1673. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01228-7>
- [6] Hirano, D., Kakegawa, D., Miwa, S., Umeda, C., Takemasa, Y., Tokunaga, A., *et al.* (2020) Independent Risk Factors and Long-Term Outcomes for Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 373. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02045-8>
- [7] Wang, F. and Ding, J. (2020) Pediatric Acute Kidney Injury to the Subsequent CKD Transition. *Kidney Diseases*, **7**, 10-13. <https://doi.org/10.1159/000509935>
- [8] Ando, M. (2018) An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Internal Medicine*, **57**, 1503-1508. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9838-17>
- [9] Hingorani, S., Guthrie, K.A., Schoch, G., Weiss, N.S. and McDonald, G.B. (2007) Chronic Kidney Disease in Long-Term Survivors of Hematopoietic Cell Transplant. *Bone Marrow Transplantation*, **39**, 223-229. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705573>
- [10] Wanchoo, R., Stotter, B.R., Bayer, R.L. and Jhaveri, K.D. (2019) Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Current Opinion in Critical Care*, **25**, 531-538. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000657>
- [11] Hingorani, S. (2016) Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*, **374**, 2256-2267. <https://doi.org/10.1056/nejmra1404711>
- [12] Naesens, M., Kuypers, D.R.J. and Sarwal, M. (2009) Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **4**, 481-508. <https://doi.org/10.2215/cjn.04800908>
- [13] Wanchoo, R., Bayer, R.L., Bassil, C. and Jhaveri, K.D. (2018) Emerging Concepts in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Renal Thrombotic Microangiopathy and Prospects for New Treatments. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 857-865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.013>
- [14] Miyata, M., Ichikawa, K., Matsuki, E., Watanabe, M., Peltier, D. and Toubai, T. (2022) Recent Advances of Acute Kidney Injury in Hematopoietic Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 779881.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779881>
- [15] Leowattana, W. (2019) Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). *Infectious Disorders-Drug Targets*, **19**, 375-382. <https://doi.org/10.2174/1871526519666190617154137>
- [16] Sakaguchi, M., Nakayama, K., Yamaguchi, H., Mii, A., Shimizu, A., Inai, K., *et al.* (2019) Risk Factors for Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematopoietic Malignancies. *Acta Haematologica*, **143**, 452-464. <https://doi.org/10.1159/000504354>
- [17] 刘健, 陈志伟, 王英洁, 等. 儿童造血干细胞移植后急性肾损伤相关危险因素的回溯性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(10): 1136-1142.
- [18] Hingorani, S., Gooley, T., Pao, E., Sandmaier, B. and McDonald, G. (2013) Urinary Cytokines after HCT: Evidence for Renal Inflammation in the Pathogenesis of Proteinuria and Kidney Disease. *Bone Marrow Transplantation*, **49**, 403-409. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.197>
- [19] Hingorani, S., Finn, L.S., Pao, E., Lawler, R., Schoch, G., McDonald, G.B., *et al.* (2015) Urinary Elafin and Kidney Injury in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 12-20. <https://doi.org/10.2215/cjn.01840214>
- [20] Ho, V.T., Cutler, C., Carter, S., Martin, P., Adams, R., Horowitz, M., *et al.* (2005) Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee Consensus Summary: Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 571-575. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.06.001>
- [21] Mii, A., Shimizu, A., Yamaguchi, H. and Tsuruoka, S. (2020) Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Role of Graft-Versus-Host Disease in Renal Thrombotic Microangiopathy. *Journal of Nippon Medical School*, **87**, 7-12. https://doi.org/10.1272/jnms.jnms.2020_87-102
- [22] Jodele, S., Davies, S.M., Lane, A., Khoury, J., Dandoy, C., Goebel, J., *et al.* (2014) Diagnostic and Risk Criteria for HSCT-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study in Children and Young Adults. *Blood*, **124**, 645-653. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564997>
- [23] Musiał, K., Kałwak, K. and Zwolińska, D. (2021) The Impact of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Kidney Function in Children—A Single Center Experience. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 1113. <https://doi.org/10.3390/jcm10051113>
- [24] Redant, S., De Bels, D., Barbance, O., Massaut, J., Honoré, P.M., Taccone, F.S., *et al.* (2021) Creatinine Correction to Account for Fluid Overload in Children with Acute Respiratory Distress Syndrome Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Initial Exploratory Report. *Pediatric Nephrology*, **37**, 891-898. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05257-8>
- [25] Benoit, S.W., Dixon, B.P., Goldstein, S.L., Bennett, M.R., Lane, A., Lounder, D.T., *et al.* (2019) A Novel Strategy for Identifying Early Acute Kidney Injury in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1453-1461. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0428-6>
- [26] Tibúrcio, F.R., Rodrigues, K.E.d.S., Belisário, A.R. and Simões-e-Silva, A.C. (2018) Glomerular Hyperfiltration and β -2 Microglobulin as Biomarkers of Incipient Renal Dysfunction in Cancer Survivors. *Future Science OA*, **4**, FSO333. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0045>
- [27] Jodele, S., Laskin, B.L., Dandoy, C.E., Myers, K.C., El-Bietar, J., Davies, S.M., *et al.* (2015) A New Paradigm: Diagnosis and Management of HSCT-Associated Thrombotic Microangiopathy as Multi-System Endothelial Injury. *Blood Reviews*, **29**, 191-204. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.11.001>
- [28] Sartain, S., Shubert, S., Wu, M., Srivaths, P., Teruya, J., Krance, R., *et al.* (2019) Therapeutic Plasma Exchange Does Not Improve Renal Function in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: An Institutional Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 157-162. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.08.016>
- [29] Jodele, S., Fukuda, T., Vinks, A., Mizuno, K., Laskin, B.L., Goebel, J., *et al.* (2014) Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 518-525. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.12.565>
- [30] Jodele, S., Dandoy, C.E., Lane, A., Laskin, B.L., Teusink-Cross, A., Myers, K.C., *et al.* (2020) Complement Blockade for TA-TMA: Lessons Learned from Large Pediatric Cohort Treated with Eculizumab. *Blood*, **135**, 1049-1057. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004218>