



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.001

· 综述与讲座 ·

# 肿瘤相关性急性肾损伤的研究进展

李湛 毛永辉

[关键词] 肿瘤; 急性肾损伤

急性肾损伤(AKI)是全球范围常见的疾病之一,其发生率及死亡率呈逐年升高趋势。肿瘤患者由于感染、脓毒血症、溶瘤综合征(TLS)、肾脏侵犯及肿瘤相关治疗等因素而导致AKI的发生。AKI进一步延迟患者的住院时间,阻碍患者可选择的肿瘤治疗,最终影响其疗效及预后。目前临床医师对肿瘤相关肾脏损伤缺乏足够认识和重视。本文对肿瘤相关性AKI的危险因素、诊断及常见病因等进行阐述,以期提高临床对此类疾病的认识。

## 一、肿瘤相关性 AKI 的发病率及危险因素

由于肿瘤类型及分期不同,且AKI的诊断标准尚未完全统一,目前肿瘤患者AKI的发病率差异较大。2011年丹麦学者Christiansen等<sup>[1]</sup>研究发现,25.8%的肿瘤患者发生AKI,以RIFLE标准诊断,确诊肿瘤后的第1年,AKI的发病率为258/1 000人年,第1年和第5年的AKI发生率分别为17.5%和27.0%。AKI常见于肾癌、肝癌及多发骨髓瘤患者,发生率分别为44.0%、33.0%和31.8%。整体而言,血液系统肿瘤患者AKI的发生率普遍高于实体肿瘤<sup>[2-3]</sup>,其AKI发生率波动于18.3%~36.0%;骨髓瘤患者确诊时AKI的发生率为30%~40%,在随后的病程中,AKI的累积发生率更高,达50%<sup>[4]</sup>。我国Jin等<sup>[5]</sup>横断面分析了2013年全国44家医院的住院患者,以2012年改善全球肾脏病预后组织(KIDGO)-AKI诊断标准和扩充标准(血肌酐在住院期间升高或降低50%)定义AKI,7 604例AKI患者入组分析,其中肿瘤相关性AKI比例为18.6%(1 418/7 604),肿瘤相关性AKI发生率最高为消化系统肿瘤(50.1%),其次是生殖系统肿瘤(15.3%)、血液系统肿瘤(13.1%)、呼吸系统肿瘤(11.8%)及其他系统肿瘤(8.3%)。

肿瘤患者发生AKI受较多因素影响,常见的危险

因素包括脓毒血症、肿瘤直接侵犯肾脏、代谢及电解质紊乱、肾毒性抗肿瘤药物、老年和女性患者、既往存在慢性肾脏病(CKD)、糖尿病及体液丢失(呕吐及腹泻导致)或肾脏灌注不足等。根据肿瘤的相关性与否将肿瘤患者AKI的危险因素分为患者相关危险因素及肿瘤相关危险因素,见表1。

表1 肿瘤患者 AKI 的危险因素

患者相关危险因素	肿瘤相关危险因素
1. 年龄 > 65 岁	1. 中性粒细胞减少及相关脓毒血症
2. CKD	2. 肾癌肾脏切除术后
3. 糖尿病	3. 血液系统肿瘤
4. 可能的肾损害药物(非甾体抗炎药、肾素血管紧张素转化酶抑制剂等)	4. 尿路梗阻
5. 其他合并症(肝硬化、心力衰竭等)	5. 造血干细胞移植术后
	6. 血栓性微血管病
	7. TLS
	8. 高钙血症
	9. 副蛋白相关肾小球疾病
	10. 化疗药物毒性

## 二、肿瘤相关性 AKI 的诊断

肿瘤相关性AKI的诊断沿用了普通患者AKI的诊断标准,目前主要是基于血肌酐及尿量变化。由于肿瘤患者中老年人比例较大,且易合并营养不良等因素,因此,通过检测血肌酐诊断AKI易发生漏诊及滞后诊断。血清胱抑素C是另一项反映肾功能变化的指标,其不受肌肉含量及肾小管分泌的影响,有学者认为其更适用于诊断肿瘤患者AKI。诊断AKI的新型生物标记物主要分为3类:第1类是炎性生物标记物,如中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、白细胞介素(IL)-6、IL-18等;第2类为细胞损伤相关标记物,如肾脏损伤分子-1(KIM-1)、肝脏型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)等;第3类为细胞循环标记物,如尿液金属蛋白酶-2组织抑制剂(TIMP-2)、胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP-7)等。目前关于何种生物学标记物最适合肿瘤患者AKI诊断尚无定论,仍需要更深入的研究进一步探讨。

### 三、TLS 与 AKI

TLS 是肿瘤急症之一,肿瘤细胞溶解,细胞内大量钾、磷及尿酸释放入血,导致机体代谢及电解质紊乱,引起一系列临床综合征。TLS 常发生于肿瘤负荷较大,且对化疗药物敏感的非霍奇金淋巴瘤及急性淋巴细胞白血病患者化疗期间。有研究结果显示,发生 TLS 的肿瘤患者住院期间的死亡率为 21%,70% 的患者至少经历 1 次严重的并发症(脓毒血症、肾脏透析、急性呼吸衰竭、应用辅助机械通气、心脏骤停等)<sup>[6]</sup>。

TLS 导致 AKI 的发病机制主要包括以下方面:

(1)高尿酸血症、高磷血症及钙磷沉积加重,高黄嘌呤血症等因素导致肾脏远端肾小管形成结晶;(2)肿瘤细胞因子导致肾间质小管炎性损伤;(3)高尿酸血症导致肾血管收缩,发生氧化应激,释放炎性细胞因子。目前相关指南建议根据肿瘤类型、肿瘤负荷情况、治疗方案、治疗的预期反应和肾功能等情况对 TLS 患者进行危险分级,合理制定监测和预防 TLS 的策略<sup>[7]</sup>。

水化治疗可改善肾脏灌注和肾小球滤过,增加尿量,降低尿酸及钙、磷等物质在肾小管的沉积和结晶,被推荐用于所有接受化疗的血液系统肿瘤患者,尤其是具有中高危险因素的患者。由于碱化尿液可能加重钙、磷在肾小管的沉积,目前此治疗只推荐用于出现代谢性酸中毒的患者。此外,降尿酸药物(别嘌醇、非布司他、拉布立酶)也可通过抑制血尿酸升高有效地预防 TLS 的发生。近期一项研究表明,拉布立酶降低血尿酸的疗效优于别嘌醇,但 TLS 患者最终的临床预后差异无统计学意义<sup>[8]</sup>。对于别嘌醇不耐受或存在禁忌证患者,可考虑使用此类药物预防 TLS。对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏的患者,拉布立酶可导致溶血性贫血,临床上禁止使用。对于严重的 TLS 患者,尤其出现少尿性 AKI 的患者,在水化及降尿酸治疗基础上,可予以肾脏替代治疗,快速纠正电解质及代谢紊乱,改善患者近期预后。

### 四、多发性骨髓瘤与 AKI

大约 50% 的骨髓瘤患者在疾病进程中会出现 AKI 或发展为 CKD。在新诊断的骨髓瘤患者中,有 20% ~ 50% 可同时发现 AKI 或 CKD。骨髓瘤导致 AKI 的发病机制复杂,最常见的病因为管型肾病,由于大量具有肾毒性的单克隆球蛋白及轻链过度生成,并大量沉积在远曲肾小管形成管型堵塞肾小管,导致肾脏小管及间质急性或慢性损伤。发生肾损伤的骨髓瘤患者与未发生肾损伤患者比较,其生存率更低;骨髓瘤患者发生 AKI 且未能脱离透析的患者预后更差。

管型肾病主要的治疗手段包括充分水化、纠正电解质及代谢紊乱、原发病治疗(化疗)等。由于单克隆轻链是管型肾病的核心致病因素,近年来人们试图通过新型的血液净化模式(高截留血液透析)加强游离轻链的清除,从而改善肾脏功能。高截留血液透析由于滤器膜孔径大,通透性高,可有效清除分子量较大的游离轻链,近年来被用于治疗管型肾病。但近期的两项随机对照试验(RCT)研究均未能发现高截留血液透析较传统的血液透析滤过模式能更好地改善肾脏预后<sup>[9-10]</sup>。

### 五、高钙血症与 AKI

高钙血症发生于 20% ~ 30% 的恶性肿瘤患者中,尤其在多发性骨髓瘤及鳞状细胞肺癌患者中更常见,也是 AKI 的常见病因之一<sup>[11]</sup>。高钙血症导致 AKI 的发病机制包括以下方面:(1)通过加强入球小动脉收缩,减少肾脏血流灌注;(2)激活髓袢升段钙感受体、抑制钠-钾-氯离子转移泵,导致肾小管内尿钠及水分大量丢失;(3)肾小管内钙磷沉积形成结晶或结石导致肾内梗阻性肾病;(4)恶心、呕吐、纳差导致胃肠道水分丢失等。高钙血症的持续时间可能影响 AKI 的发生及肾功能的恢复,尽快降低血钙水平可有效预防 AKI 发生并改善患者预后。及时、大量的静脉补液治疗可改善肾脏灌注,并加速钙离子排出。目前临床上不建议补液联合使用利尿药物(加重肾小管内钙盐沉积)加速血钙排除及预防 AKI 发生。此外,二磷酸盐类及地诺单抗[中和核因子(NF)- $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL),其作用为抑制破骨细胞活化、减少骨吸收]等降钙药物也可在补液基础上联合使用,可预防高钙血症的复发。严重高钙血症时,可采用血液透析治疗快速降低患者血钙水平。

### 六、抗肿瘤药物与 AKI

抗肿瘤药物导致的 AKI 是所有肿瘤患者都可能面临的问题。目前抗肿瘤药物大致分为 3 类:(1)传统化疗药物;(2)靶向药物;(3)新型免疫疗法药物。各类抗肿瘤药物导致 AKI 的发病机制亦存在不同。

#### 1. 传统化疗药物与 AKI

传统化疗药物主要包括烷化剂、抗代谢药物、抗癌抗生素等,可损伤肾脏各个部位(肾小管间质、肾血管、肾小球),导致 AKI<sup>[12]</sup>。AKI 最常见病因为急性肾小管间质损伤,代表药物如铂类(卡铂)、异环磷酰胺、培美曲塞、唑来膦酸等,可通过肾小管上皮细胞直接毒性、激活细胞凋亡及氧化应激反应、线粒体损伤等机制介导肾损伤。即使停用化疗药物并加强对症支持治疗,病情严重的 AKI 患者仍可进一步发展为 CKD。其

他化疗药物如吉西他滨、丝裂霉素 C、顺铂可损伤血管内皮,发生血栓性微血管病(TMA),出现严重 AKI,甚至导致肾功能无法恢复,需要长期维持透析治疗<sup>[13]</sup>。发生 TMA 时可采用血浆置换治疗,但疗效不确定,也可采用美罗华及依库珠单抗(抗 C5 单克隆抗体)治疗。此外,抗叶酸代谢类药物(甲氨蝶呤)容易于肾小管形成结晶,导致肾小管阻塞及间质损伤;大量水化及碱化尿液可预防及治疗甲氨蝶呤导致的 AKI,病情严重时,可予以血液透析及解毒药物(glucarbidas)治疗。甲氨蝶呤主要通过肾脏清除,AKI 发生后其血药浓度明显升高,导致严重骨髓抑制,因此,使用此类药物期间需密切监测肾小球滤过率及血药浓度,一旦发生 AKI 需及时进行干预和治疗。

## 2. 靶向药物与 AKI

抗肿瘤靶向药物可针对肿瘤生长的特异信号途径阻断肿瘤的发生发展。此类药物可高效地治疗相关肿瘤,但研究发现其与患者 AKI、蛋白尿、高血压、电解质紊乱密切相关。靶向药物阻断的肿瘤生长通路与肾脏功能相关通路存在重合,可能是此类药物导致肾损伤的原因。抗血管生成类靶向药物如贝伐单抗、索拉非尼、舒尼替尼等,其治疗靶点是血管内皮生长因子(VEGF),易造成肾脏 TMA,也有少量报道可发生局灶节段肾小球硬化症(FSGS)和急性间质性肾炎伴严重高血压。停用相关药物后大部分 AKI 可完全缓解。

## 3. 新型免疫疗法与 AKI

免疫治疗是肿瘤治疗的重要组成部分,尤其是免疫检查点抑制剂(ICPIs)近几年不断发展成为最重要的抗肿瘤药物。研究发现,ICPIs 导致的肾脏损伤相对少见,多数患者仅表现为实验室检查结果异常,无明确临床症状;严重时可发生少尿性 AKI<sup>[14-16]</sup>。新近一项研究分析了 1 016 例使用 ICPIs 的患者,17% (169 例)出现 AKI,8% (82 例)表现为持续性 AKI,3% (30 例)发生 ICPIs 诱导的 AKI,平均 AKI 发生时间为 ICPIs 使用后 106 天<sup>[17]</sup>。AKI 的主要病因是急性间质性肾炎,10% 的患者合并发热及皮疹,相关实验室检查表现为血肌酐及嗜酸性粒细胞急性升高、低钠血症等。近期一项研究筛查了 10 年间(2008 ~ 2018 年)使用 ICPIs 的 6 412 例患者,结果发现 16 例实体或血液系统肿瘤患者发生 AKI,14 例患者病理表现为急性小管间质性肾炎,15 例患者停用 ICPIs 并使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,大部分患者获得完全或部分肾脏缓解<sup>[18]</sup>。

## 七、肿瘤相关性 AKI 的治疗决策

肿瘤相关性 AKI 的治疗关键在于及时诊断 AKI 的病因,根据危险因素及病因有针对性地进行防治。

对于病情严重的 AKI 患者何时开始肾脏替代治疗,需要全面综合地评价肿瘤患者情况后制定,往往需考虑如下因素:AKI 是否可逆、肿瘤类型及其预后,患者发生 AKI 前的生活质量及患者本人的意愿等。

## 八、小结

肿瘤相关 AKI 的病因复杂,其发生率差异较大,肿瘤相关 AKI 患者死亡率高,整体预后差。全面识别肿瘤患者 AKI 的危险因素及病因,及时诊断 AKI 并合理制定有效的预防和治疗措施,可有效减少 AKI 的发生,并改善肿瘤患者预后。

## 参 考 文 献

- [1] Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients; a Danish population-based cohort study [J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(4): 399-406.
- [2] Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(1): 12-20.
- [3] Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury inpatients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer*, 2010, 116(17): 4063-4068.
- [4] Heher EC, Renke HG, Laubach JP, et al. Kidney disease and multiple myeloma [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(11): 2007-2017.
- [5] Jin J, Wang Y, Shen Q, et al. Acute kidney injury in cancer patients: A nationwide survey in China [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3540.
- [6] Durani U, Shah ND, Go RS. In-Hospital Outcomes of Tumor Lysis Syndrome: A Population-Based Study Using the National Inpatient Sample [J]. *Oncologist*, 2017, 22(12): 1506-1509.
- [7] Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases; an expert TLS panel consensus [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(4): 578-586.
- [8] Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, et al. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult; a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 481-492.
- [9] Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(4): e217-e228.
- [10] Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(21): 2099-2110.
- [11] Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1722-1729.
- [12] Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1713-1721.
- [13] Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 857-868.
- [14] Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(12): 1457-1461.
- [15] Airy M, Raghavan R, Truong LD, et al. Tubulointerstitial nephritis and cancer chemotherapy: update on a neglected clinical entity [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(10): 2502-2509.
- [16] Lefebvre J, Glezerman IG. Kidney Toxicities Associated With Novel Cancer Therapies [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(4): 233-240.
- [17] Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(12): 1692-1700.
- [18] 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.

(收稿日期:2020-01-21)

(本文编辑:余晓曼)