



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.002>

· 综述与讲座 ·

实体肿瘤相关性肾病

许慧莹 李月红

[关键词] 实体肿瘤; 肾病; 化疗

实体肿瘤相关性肾病是继发于实体器官肿瘤的肾脏疾病,肿瘤患者中肾损伤的发生率约为 7% ~ 34%^[1]。1922 年 Galloway^[2] 首次提出副肿瘤性肾病的概念,1939 年 Cornig 报道了 1 例霍奇金病合并肾病综合征的病例^[3],1966 年 Lee 等^[4] 报道肿瘤与肾病综合征的关系。肿瘤可通过直接或间接机制引起肾脏损害,包括化疗、靶向治疗及免疫治疗等,随着肿瘤肾病学研究的进展,肿瘤与肾脏疾病的相关性越来越被认知。

一、实体肿瘤患者肾损害发生的流行病学

肿瘤与肾病患者率的调查研究存在较多影响因素,包括检测因素的偏倚(如膜性肾病患者更注重肿瘤筛查)和人口学因素(如膜性肾病和肿瘤多发生于老年人和吸烟人群)。目前仅有少量研究评估肿瘤相关性肾病的患病率。Rihova 等^[5] 研究发现 129 例膜性肾病患者中 8 例为肿瘤患者。Lefaucheur 等^[6] 研究发现 240 例膜性肾病患者中 24 例存在肿瘤,最常见的肿瘤为肺癌、前列腺癌和胃癌。Pascal 和 Beaufils 等^[7-8] 的研究发现 17% ~ 55% 的肿瘤患者尸检时存在轻微肾小球病变,在肾小球系膜区和内皮区可见免疫复合物沉积。Puolijoki 等^[9] 研究发现,600 例支气管肺癌患者中蛋白尿发生率为 10%,血尿发生率为 7%。Sawyer 等^[10] 研究了 504 例肿瘤患者,其中 34% 的患者有病理学蛋白尿。Bacchetta 等^[11] 发现在 344 例实体肿瘤相关肾损害的病例中,最常见的肾病病理类型为膜性肾病,其次为微小病变、增生性肾炎、IgA 肾病和局灶性肾小球硬化。发生肾损害的实体肿瘤最常见于肺癌,其次为乳腺癌、泌尿生殖系统肿瘤、胃肠道肿瘤、神经和皮肤等恶性肿瘤。

二、实体肿瘤引起肾损害的发病机制

1. 肿瘤细胞直接浸润:实体肿瘤可通过血行转移、淋巴转移或直接浸润转移至肾脏引起肾损害,通过肾血管内栓塞形成或局部肿瘤压迫引起缺血性或梗阻性肾病。

2. 代谢和电解质紊乱:(1)高钙血症:骨质破坏、甲状旁腺功能亢进等可导致血钙升高、尿钙增加,引起肾小管炎症细胞浸润、肾小管坏死、肾间质纤维化,多见于甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌等^[12]。(2)高尿酸血症:常见于化疗引起的溶瘤综合征,肿瘤细胞坏死引起血尿酸水平急剧升高,尿酸沉积在肾小管引起梗阻性肾病,对肾脏有直接毒性作用,通过激活免疫反应也可导致肾损害^[13]。(3)低钾血症:部分肿瘤如垂体腺瘤、肾上腺皮质癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌等可引起肾上腺皮质激素、肾素、醛固酮水平升高,导致低钾血症,长期低钾血症可引起肾小管上皮空泡变性和肾间质病变^[14]。

3. 免疫反应:肿瘤释放相关抗原诱导体内抗体产生,抗原抗体形成免疫复合物沉积于肾脏引起肾损害,最常见的病理类型为膜性肾病^[15]。Takeda 等^[16] 研究发现,T 细胞应答在肿瘤相关肾小球疾病的发生中有重要作用。辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 与增生性肾炎和新月体肾炎有关,Th2 细胞与膜性肾病相关^[16-17],肿瘤相关微小病变与血管内皮生长因子(VEGF)水平升高相关。Taniguchi 等^[18] 报道 1 例结肠癌相关的肾脏微小病变,肿瘤切除后其 VEGF 水平下降,肾脏微小病变同时缓解。Eremina 等^[19-20] 研究发现,VEGF 过表达会导致塌陷型局灶性节段性肾小球硬化(FSGS),而其低表达又与肾脏血栓性微血管病有关。

4. 放疗、化疗、靶向药物及免疫抑制治疗:抗肿瘤治疗的铂类、阿霉素类、核苷类似物等药物可引起肾小管间质损伤,放射治疗可引起放射性肾损伤。

5. 营养状态:肿瘤晚期患者全身器官衰竭、营养不

基金项目:教育部科技发展中心天诚汇智创新促教基金项目(12019B6001);首都临床特色研究与推广项目(Z181100001718129)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科
清华大学临床医学院

通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

良,有效循环血量降低,肾脏灌注减少引起肾损伤。

三、实体肿瘤相关膜性肾病

实体肿瘤患者最常见的肾病病理类型为膜性肾病,占实体肿瘤肾损害的 44% ~ 69%^[21]。最常见的引起膜性肾病的恶性实体肿瘤为支气管肺癌和胃癌,其次为肾癌、前列腺癌和胸腺瘤。部分研究发现结肠癌、胰腺癌、食管癌、肝癌、乳腺癌也可发生肿瘤相关性膜性肾病。其他罕见肿瘤包括肉瘤、睾丸精原细胞癌、肾上腺神经节瘤、脊髓神经鞘瘤和颈动脉体瘤等^[11]。

原发性膜性肾病和实体瘤继发膜性肾病需要进行鉴别。已知恶性肿瘤或确诊恶性肿瘤 12 个月内的患者中发生蛋白尿或肾病综合征可能与继发性肾小球疾病有关,尤其是肿瘤相关性膜性肾病^[21]。Lefaucheur 等^[6]研究发现,高龄(>65 岁)和吸烟史(>20 包/年)在继发性膜性肾病多见,可用于与原发膜性肾病进行鉴别。Beck 等^[22]研究发现,大多数成人原发性膜性肾病患者中存在抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体,而在继发性膜性肾病患者中该抗体检测阴性。Qin 等^[23]研究发现,在 10 例实体瘤伴膜性肾病患者中,3 例患者 PLA2R 抗体水平升高,此 3 例患者肾脏病理组织中均有 IgG4 沉积,且在肿瘤切除后仍存在持续性蛋白尿,其他 7 例膜性肾病患者肾脏病理组织中未见到 IgG4 沉积,证明 3 例 PLA2R 抗体阳性患者的膜性肾病与肿瘤无关。Lefaucheur 等^[6]与 Ohtani 等^[24]报道,与原发性膜性肾病比较,肿瘤相关性膜性肾病患者肾脏病理组织中炎性细胞数量增加(每个肾小球中>8 个炎症细胞),IgG1、IgG2 沉积增加。

实体肿瘤相关膜性肾病的发病机制包括:针对肿瘤相关抗原产生相应抗体,形成原位免疫复合物沉积在肾小球上皮下;肿瘤抗原释放入血导致抗体产生,形成循环免疫复合物,经循环到达肾小球毛细血管;还有外部因素如病毒感染、免疫紊乱等。

膜性肾病伴有恶性肿瘤的发生率高,Lefaucheur 等^[6]研究发现在 240 例膜性肾病患者中,10% 的患者在肾脏病理活检同时或 1 年后发现恶性肿瘤。膜性肾病患者中肿瘤患病率为 1% ~ 22%^[11],对每例膜性肾病患者均应详细筛查潜伏期肿瘤,尤其是高龄和吸烟人群。筛查项目包括前列腺抗原、大便常规、乳腺影像学检查、结肠镜检查,对吸烟患者需行胸部影像学检查以排除胸部恶性肿瘤的可能。

四、实体肿瘤相关其他肾病病理类型

肾脏微小病变占肿瘤相关性肾病病理类型的 40%^[25],最常见于淋巴瘤患者,其他常见的实体恶性

肿瘤包括肺癌、结直肠癌、肾细胞癌和胸腺瘤,少见肿瘤包括胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌和食管癌等^[21]。微小病变患者若出现体重下降、糖皮质激素治疗反应差等需筛查肿瘤。局灶性节段性肾小球硬化在实体肿瘤患者中较少发生,多发生于肾细胞癌、胸腺瘤、肺癌、乳腺癌和食管癌患者^[11]。膜增生性肾小球肾炎最常见于肺癌、肾癌和胃癌,黑色素瘤、乳腺癌和胸腺瘤也有报道^[11]。

1984 年 Mustonen 等^[26]首次报道 IgA 肾病可继发于呼吸道、颊黏膜和鼻咽部恶性肿瘤。IgA 肾病相关的实体恶性肿瘤最常见于肾细胞癌,肿瘤切除后肾病可得到缓解^[26]。其发病机制与肿瘤细胞侵袭呼吸道、鼻咽部、肠道等部位黏膜引起 IgA 水平升高,并在肾小球系膜区沉积有关。Magyarlaci 等^[27]报道在 60 例肾细胞癌行肾脏切除患者中,发现 11 例患者肾小球系膜区有 IgA 沉积。过敏性紫癜也可继发于实体肿瘤。Pertuiset 等^[28]报道 19 例疑似肿瘤相关过敏性紫癜患者中,63% 为实体肿瘤,高龄和男性是肿瘤相关过敏性紫癜的危险因素。肿瘤相关过敏性紫癜导致肾脏受累的最常见病理类型为毛细血管内增生性肾小球肾炎,发病机制与肿瘤抗原抗体复合物沉积或异常 IgA 产生有关^[21]。

新月体肾炎多见于肾细胞癌、胃癌和肺癌患者^[11],血栓性微血管病多发生于胃癌、肺癌和乳腺癌患者^[21]。恶性肿瘤相关血栓性微血管病患者中,血管性血友病因子裂解酶 13(ADAMTS13)活性并无严重降低,且此类患者对血浆置换治疗反应差。既往研究发现,肿瘤相关血栓性微血管病患者的预后较肿瘤无关血栓性微血管病更差^[29]。

继发于实体肿瘤的淀粉样变性较为少见。有关文献报道了 2 例继发于肝脏腺瘤和 Castleman's 病的淀粉样变性病患者,引起其淀粉样变性的恶性肿瘤中肾细胞癌占 25% ~ 33%,其机制与肾肿瘤细胞产生白细胞介素-6 过多引起慢性炎症有关^[21]。

五、肿瘤相关性肾病的诊断和治疗

肿瘤相关性肾病诊断需符合 3 项标准:首先,肿瘤可通过手术、化疗或其他方法完全清除后,肾病得到缓解;其次,肿瘤复发可导致肾病复发;此外,要在肿瘤和肾病之间确立病理生理机制,如在上皮下检测到肿瘤相关抗原抗体免疫复合物沉积等^[21]。

肿瘤相关肾损害的病因复杂,治疗需首先考虑治疗其原发病。恶性肿瘤得到有效治疗或切除后,多数肿瘤相关肾病能有一定程度的缓解,如尿蛋白减少、肾功能改善等。但需警惕肿瘤化疗、放疗、靶向药物及免

疫治疗也可能对肾脏造成损伤,治疗上应注意维持水、电解质、酸碱平衡,防止低钾血症、高钙血症、高尿酸血症等。肾病综合征患者需注意限制水分摄入和维持液体平衡,溶瘤综合征患者需注意适当水化、碱化,对肾功能严重受损者需考虑肾脏替代治疗。

综上,实体恶性肿瘤及其相关治疗与肾病的发生相关,肿瘤相关性肾病的预后取决于肿瘤的恶性程度和肾病的严重程度。提高实体恶性肿瘤相关性肾病的认识,有利于早期发现、早期诊断和早期干预。实体肿瘤相关性肾病的发病机制尚需深入研究。

参 考 文 献

- [1] Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1701-1712.
- [2] Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease [J]. Br Med J, 1922, 2(3234): 1201-1208.
- [3] Wąrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Nephrotic syndrome and neoplasia: our experience and review of the literature [J]. Pol J Pathol, 2011, 62(1): 12-18.
- [4] Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome [J]. Ann Intern Med, 1966, 64(1): 41-51.
- [5] Rihova Z, Honsova E, Merta M, et al. Secondary membranous nephropathy-one center experience [J]. Ren Fail, 2005, 27(4): 397-402.
- [6] Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association [J]. Kidney Int, 2006, 70(8): 1510-1517.
- [7] Pascal RR, Iannaccone PM, Rollwagen FM. Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients [J]. Cancer Res, 1976, 36(1): 43-47.
- [8] Beaufils H, Jouanneau C, Chomette G. Kidney and cancer: results of immunofluorescence microscopy [J]. Nephron, 1985, 40(3): 303-308.
- [9] Puolijoki H, Mustonen J, Pettersson E. Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer [J]. Nephrol Dial Transplant, 1989, 4(11): 947-950.
- [10] Sawyer N, Wadsworth J, Wijnen M. Prevalence, concentration and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1988, 296(6632): 1295-1298.
- [11] Bacchetta J, Juillard L, Cochat P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 70(1): 39-58.
- [12] 顾勇. 肿瘤相关性肾损害 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(5): 52-56.
- [13] Tsimberidou AM, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer

- patients [J]. Contrib Nephrol, 2005, 147: 47-60.
- [14] 邢昌赢, 赵传燕, 陈铭书. 肿瘤相关肾损害的诊断与中西医结合治疗 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2015, 4(2): 74-77.
- [15] Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy [J]. Am J Kidney Dis, 1993, 22: 5-10.
- [16] Takeda S, Chinda J, Murakami T, et al. Development of features of glomerulopathy in tumor bearing rats: a potential model for paraneoplastic glomerulopathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5): 1786-1792.
- [17] Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis [J]. Kidney Int, 1999, 55(4): 1198-1216.
- [18] Taniguchi K, Fujioka H, Torashima Y, et al. Rectal cancer with paraneoplastic nephropathy: association of vascular endothelial growth factor [J]. Dig Surg, 2004, 21(5-6): 455-457.
- [19] Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases [J]. J Clin Invest, 2003, 111(5): 707-716.
- [20] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 1129-1136.
- [21] Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review [J]. Kidney Int, 2013, 84(1): 34-44.
- [22] Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy [J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.
- [23] Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(6): 1137-1143.
- [24] Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(3): 574-579.
- [25] 周素晗, 邢国兰. 肾脏病与肿瘤相关性研究进展 [J]. 国际移植与血液净化杂志, 2015, 13(1): 5-8.
- [26] Mustonen J, Pasternack A, Helin H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases [J]. Contrib Nephrol, 1984, 40: 283-291.
- [27] Magyarlaki T, Kiss B, Bazogány I, et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy [J]. Nephron, 1999, 82(2): 127-130.
- [28] Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, et al. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy [J]. Semin Arthritis Rheum, 2000, 29(6): 360-367.
- [29] Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases [J]. Oncologist, 2007, 12(1): 11-19.

(收稿日期: 2020-01-11)

(本文编辑: 余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2020 年 3 期《临床内科杂志》综述与讲座——“肿瘤相关性肾病”栏目导读

肿瘤相关性肾病是继发于肿瘤的肾脏疾病,肿瘤患者中肾损伤的发病率约为 7% ~ 34%。肿瘤可通过直接或间接机制引起肾脏损害,包括化疗、靶向治疗及免疫治疗等。随着肿瘤肾脏病研究的进展,肿瘤与肾脏疾病的相关性越来越被认知。肿瘤相关肾损伤以急性肾损伤 (AKI) 最为常见,肿瘤患者由于感染、脓毒血症、溶瘤综合征、肾脏侵犯及肿瘤相关治疗等,可引起 AKI。肿瘤患者的 AKI 增加全因死亡率,影响化疗药物的剂量,增加药物不良反应,降低肿瘤缓解率。本期“综述与讲座”栏目特别邀请清华大学附属北京清华长庚医院肾内科李月红教授为“肿瘤相关性肾病”专栏组稿,并邀请全国知名专家撰稿。北京医院肾脏内科、国家老年医学中心毛永辉教授撰写的《肿瘤相关性急性肾损伤的进展研究》对肿瘤相关性急性肾损伤的危险因素、诊断及发病机理进行了系统的阐述,包括溶瘤综合征及抗肿瘤药物等;清华大学附属北京清华长庚医院肾内科李月红教授撰写的《实体肿瘤相关性肾病》与《肿瘤相关性急性肾损伤》分别对实体肿瘤引起肾损害的流行病学、发病机制、肾脏病理类型、诊断和治疗及肿瘤相关性急性肾损伤的常见病因进行阐述;山西医科大学第二医院肾内科、山西省肾脏病研究所、山西医科大学肾脏病研究所王利华教授撰写的《血液系统恶性肿瘤相关的肾脏损害》对血液系统恶性肿瘤引起的肾脏损害类型、病因、诊断和治疗及多发性骨髓瘤肾损害进行阐述;中国医学科学院北京协和医院肾内科陈丽萌教授撰写的《肿瘤免疫治疗的肾脏毒性》综述了近年来新型肿瘤免疫抑制剂的种类,特别是免疫检查点抑制剂和嵌体抗原受体 T 细胞肾毒性的临床表现、发病机制和治疗策略。

您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站 (www.lcnkzz.com) 搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!