



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.003

· 综述与讲座 ·

肿瘤相关性急性肾损伤

蔡士铭 李月红

[关键词] 肿瘤; 急性肾损伤; 化疗

肿瘤相关性肾损伤以急性肾损伤(AKI)最为常见,其原因包括肿瘤本身、肿瘤相关并发症和药物治疗的不良反应。肿瘤患者 AKI 的发生增加了其全因死亡率,影响化疗药物使用剂量,增加药物不良反应,降低肿瘤缓解率^[1]。因此,肿瘤相关 AKI 的预防、早期诊断和治疗非常重要。

一、肿瘤相关性 AKI 的危险因素

肿瘤相关性 AKI 的危险因素包括患者因素和肿瘤相关因素。年龄 >65 岁的肿瘤患者有基础疾病[慢性肾脏病、糖尿病,长期使用肾毒性药物(如非甾体抗炎药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂等),合并疾病(如肝硬化、心力衰竭、肾病综合征等)],有效循环容量下降,肾脏低灌注,增加 AKI 的风险。肿瘤本身也可直接引起肾脏损害,其他相关因素还包括感染引起脓毒血症、肿瘤相关尿路梗阻、肿瘤溶解综合征、高钙血症、化疗药物毒性、造血干细胞移植(HSCT)术后等。基础情况差的肿瘤患者和有上述危险因素的高危患者要及早干预,纠正可逆高危因素,避免 AKI 的发生。

二、血液系统肿瘤相关 AKI

血液系统肿瘤(如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等)患者是 AKI 高风险人群。白血病、淋巴瘤容易浸润肾脏,肿瘤细胞浸润引起肾小管阻塞、微循环障碍,导致 AKI 发生。AKI 患者影像学检查结果中可见肾脏增大,肾脏穿刺病理检查结果中可见肾间质肿瘤细胞弥漫性浸润。多发性骨髓瘤常引起轻链管型肾病,研究发现 20%~50% 的多发性骨髓瘤患者可伴有 AKI,

常见原因是单克隆免疫球蛋白和游离轻链过度产生导致管型肾病。其他原因还包括轻链相关近端肾小管坏死伴或不伴 Fanconi 综合征、轻链沉积病、淀粉样变性病(多见于 λ 轻链)、高钙血症和高尿酸血症等^[2]。

血液肿瘤患者伴肌酐升高时,需行尿常规、24 小时尿蛋白、血、尿蛋白电泳、血、尿游离轻链、肾脏超声检查,必要时行肾脏病理检查以明确 AKI 病因。溶菌酶尿引起的 AKI 常见于急性髓细胞性白血病、慢性粒细胞白血病,主要机制为此类肿瘤细胞释放大量的溶菌酶,溶菌酶经肾小球滤过后主要经近端小管重吸收,引起肾小管损伤。

三、HSCT 相关 AKI

血液肿瘤患者行 HSCT 前、后因其免疫功能下降、中性粒细胞缺乏,易发生严重感染和脓毒血症。脓毒血症时循环血容量下降、肾脏灌注减少,急性肾小管坏死风险增加。此外,细胞因子活化、内皮损伤和微血栓形成也是 AKI 的形成因素。HSCT 相关 AKI 的原因还包括化疗或放疗损伤、肝窦阻塞综合征、血栓性微血管病、移植抗宿主病、肾毒性药物等。危险因素包括高龄、基础肾小球滤过率低、高血压、使用钙调磷酸酶抑制剂、全身放疗等。同种异体或自体移植及化疗强度不同,HSCT 相关 AKI 发生率也不相同,为 15%~73%。清髓处理或同种异体 HSCT 患者 AKI 发生率较高,其中 5%~30% 的患者需行肾脏替代治疗。

急性移植抗宿主病主要是因细胞介导炎症反应引起肾脏损害,呕吐、腹泻导致循环血容量下降,使肾脏血流量灌注减少,AKI 风险增加。HSCT 后肝脏排异或使用肝毒性药物引起患者肝功能损伤,可导致肝窦阻塞综合征,表现为肝脏肿大、黄疸、少尿、腹水、肝肾综合征等。肝窦阻塞综合征是 AKI 的独立危险因素^[3],不易自行缓解,部分患者需肾脏替代治疗。HSCT 相关血栓性微血管病(TMA)也可引起 AKI,甚至进展为慢性肾脏病(CKD),危险因素包括移植抗宿主病、

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

供/受者错配、严重病毒感染等。移植抗宿主病或钙调磷酸酶抑制剂药物可因对内皮细胞的直接毒性引起 TMA^[4],治疗时要停用钙调磷酸酶抑制剂或血浆置换等^[5]。利妥昔单抗用于此类患者的治疗还需更多临床数据支持。Hingorani 等^[6]研究结果显示,HSCT 后 6 个月~10 年中 7%~48% 的患者发展为 CKD。

四、肿瘤溶解综合征相关 AKI

在肿瘤治疗过程中,肿瘤溶解综合征可引起 AKI。引起肿瘤溶解综合征的危险因素包括对化疗高度敏感的恶性肿瘤(如淋巴瘤和白血病)、肿瘤负荷高、使用细胞溶解化疗方案、乳酸脱氢酶升高(>1 500 IU)及有肾脏基础疾病等^[7]。容易引起肿瘤溶解综合征的恶性肿瘤主要包括非霍奇金淋巴瘤、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病及各种实体瘤,死亡率可高达 21%。肿瘤溶解综合征的机制为化疗后肿瘤细胞样物质释放,细胞因子释放导致肾小管损伤,引起高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症等,导致急性尿酸性肾病、磷酸钙沉积引起尿路结石等。尿酸、磷酸钙和(或)黄嘌呤晶体可引起急性肾小管阻塞和肾小管间质肾炎,高尿酸血症还可导致肾血管收缩、活性氧自由基形成及炎性细胞因子释放,促进 AKI 的发生^[8]。

肿瘤溶解综合征相关 AKI 通常在化疗后 24 小时左右发生,预防十分重要,尤其是对于肿瘤负荷高、基础肾小球滤过率低、对化疗药物敏感的肿瘤患者。纠正电解质紊乱、降低血尿酸、充分水化可降低 AKI 风险,也可在化疗前对高危患者进行静脉补液^[9]。水化可降低血尿酸、血磷和血钾浓度,增加肾脏血流量,维持正常电解质平衡。

五、高钙血症相关 AKI

20%~30% 的肿瘤患者合并高钙血症(尤其是多发性骨髓瘤、鳞状细胞癌等),高钙血症可引起肾脏入球小动脉收缩或通过儿茶酚胺释放使肾血管收缩,肾脏血流灌注减少,还可激活髓袢钙敏感受体导致钠丢失,通过抑制远端肾小管精氨酸加压素活性,引起水排泄增加^[10],造成全身循环血容量减少、肾脏供血不足,从而导致 AKI。当钙磷乘积>70 mg²/dl²时,容易引起磷酸钙沉积于肾脏,增加 AKI 的发生风险。可采取静脉补液降低血钙水平,增加肾脏血流灌注,改善肾小球滤过率。也可使用帕米膦酸盐纠正高钙血症,药物剂量需根据患者肾功能进行调整。

六、药物相关 AKI

药物相关 AKI 通常与使用的化疗药物和免疫抑

制剂等有关。常见肾脏损害主要包括急性肾小管坏死、急性间质性肾炎、肾小球和肾血管损伤等。肿瘤治疗主要包括传统化疗、靶向治疗和免疫治疗。

传统化疗药物可损伤肾小管、肾间质、肾小球和肾血管,引起多种形式的 AKI。化疗药物可导致血管内皮细胞损伤,释放血管性血友病因子多聚体和纤溶酶原激活物抑制剂,导致肾脏微血管中纤蛋白沉积、血小板聚集,引起 TMA。此时应停用化疗药物或采取血浆置换^[11]。许多化疗药物易引起急性肾小管坏死,如铂类药物(顺铂和卡铂)、异环磷酰胺、培美曲塞、唑来膦酸盐等,其通过直接细胞毒性引起细胞凋亡,产生活性氧自由基和氧化应激反应,引起线粒体损伤和肾小管上皮受损^[12]。

甲氨蝶呤引起的 AKI 与晶体沉积有关,晶体沉积使肾小管阻塞并引起间质炎症反应,可采取静脉水化、碱化尿液进行预防,毒素蓄积严重时需要血液透析治疗。

抗肿瘤靶向治疗药物主要是针对特定恶性肿瘤突变基因,抑制与肿瘤生长相关的致癌信号级联反应以达到治疗效果。部分患者使用后也会引起 AKI、蛋白尿、高血压及电解质紊乱等。针对血管内皮生长因子的靶向抗血管生成药物(如贝伐单抗、阿昔替尼、索拉非尼和舒尼替尼)可能会引起 TMA、局灶节段性肾小球硬化、急性间质性肾炎而导致 AKI 发生^[13]。

丝氨酸/苏氨酸激酶 BRAF 抑制剂(维罗非尼和达帕非尼)相关 AKI 则通常与药物剂量有关。部分药物(如克唑替尼)停用后,肾小管间质损伤可部分逆转^[14]。其他免疫治疗药物包括干扰素、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抑制剂、程序性死亡受体-1 抑制剂等,均可引起 AKI 和蛋白尿。嵌合抗原受体 T 细胞则可引起毛细血管渗漏综合征,引起肾前性 AKI。常见抗肿瘤药物引起肾脏损伤部位或病理类型见表 1。

表 1 常见抗肿瘤药物引起肾脏损伤部位或病理类型	
抗肿瘤药物	肾脏损伤部位或病理类型
酪氨酸激酶抑制剂; BRAF 抑制剂; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抑制剂; 程序性死亡受体-1 抑制剂	肾小管间质损伤
药物相关性结晶, 如甲氨蝶呤; 代谢性结晶, 如尿酸结晶	结晶性肾病
干扰素; 抗血管生成药物; 帕米膦酸二钠	局灶节段性肾小球硬化
吉西他滨; 抗血管生成药物; 丝裂霉素 C	TMA
铂类; 异环磷酰胺; 培美曲塞; 唑来膦酸	急性肾小管损伤

其他引起 AKI 的药物还包括非甾体抗炎药、钙调磷酸酶抑制剂等,均可引起肾小动脉收缩。碘造影剂可增加造影剂肾病风险,高渗(>1 400 mOsm/kg)或低渗(600~800 mOsm/kg)造影剂均会导致 AKI 的发生



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.004

· 综述与讲座 ·

血液系统恶性肿瘤相关的肾脏损害

王利华 乔晞

[关键词] 血液系统; 恶性肿瘤; 肾脏

随着全球血液系统恶性肿瘤患病率的增加及新治疗手段带来的药物不良反应日益凸显,血液系统恶性肿瘤相关的肾脏损害明显增加^[1]。肾脏损害可以由肿瘤本身导致,也可能是治疗引起的并发症或化疗药物的直接肾脏毒性所致^[2]。骨髓移植是治疗血液系统恶性肿瘤的有效手段,但可能引起肾脏损害。血液系统恶性肿瘤导致的肾脏损害有多种表现,包括急性肾损伤(AKI)、肾血管疾病、肿瘤侵犯肾实质、梗阻性肾病、免疫异常导致的肾小球疾病、电解质和酸碱平衡紊乱、溶瘤综合征、化疗药物相关的肾脏损害等。本文就血液系统恶性肿瘤相关的肾脏损害作一综述。

一、AKI

恶性肿瘤好发于 AKI 患者,其中血液系统恶性肿

瘤患者 AKI 的总体发生率约为 30%~36%,AKI 患者住院率高于其他肿瘤患者^[3]。不同类型的血液系统恶性肿瘤患者 AKI 的发生率不同,最高的是多发性骨髓瘤(MM,31.8%),其次是白血病(27.5%)和淋巴瘤(18.8%)。AKI 会导致抗肿瘤治疗的缓解率下降、复发率升高,治疗难度增加。血液系统恶性肿瘤患者发生 AKI 的危险因素包括:高龄、机械通气、使用肾毒性药物、低血压、低蛋白血症、慢性肾脏病病史、白细胞计数高、异基因骨髓移植等^[2]。血液系统恶性肿瘤患者的 AKI 预后较一般患者更差^[2]。

根据病因发生的解剖部位,AKI 分为肾前性、肾后性和肾实质性。肾实质性 AKI 按照损伤部位可分为肾小管性、肾间质性、肾小球性和肾血管性。血液系统恶性肿瘤患者 AKI 病因中以肾前性 AKI 和急性肾小管坏死最为常见^[4]。AKI 可由恶性肿瘤直接导致,也可以是肿瘤的并发症,或是由肿瘤化疗药物引起。一项研究显示,血液系统恶性肿瘤导致 AKI 的原因包括

作者单位:030001 太原,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
通讯作者:王利华,E-mail:lihuawang236@126.com

风险较高,根据肾功能选择其用量并加强水化可降低肾损伤风险。抗感染药物如两性霉素 B、氨基糖苷类、万古霉素等均为肾毒性药物,需警惕并根据肾功能调整用量。

综上,肿瘤相关 AKI 与多种因素有关,高龄、基础肾功能差、合并多脏器功能不全或长期使用肾毒性药物的肿瘤患者,在抗肿瘤药物选择上需根据肾功能进行调整。及早发现肿瘤相关并发症,纠正电解质紊乱,及时给予治疗可降低 AKI 风险,改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival[J]. PLoS One, 2013, 8(2): 55870.
- [2] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 538-548.
- [3] Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(3): 400-409.

- [4] Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, et al. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 129-137.
- [5] Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(9): 1489-1500.
- [6] Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2016, 374(23): 2256-2267.
- [7] Mirzakhimov AE, Voore P, Khan M, et al. Tumor lysis syndrome: a clinical review[J]. World J Crit Care Med, 2015, 4(2): 130-138.
- [8] Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies[J]. J Oncol, 2017, 2017: 9684909.
- [9] 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.
- [10] Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): 1770-1781.
- [11] Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(5): 857-868.
- [12] Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2014, 21(1): 56-63.
- [13] Izzedine H, Mangier M, Ory V, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy[J]. Kidney Int, 2014, 85(2): 457-470.
- [14] Perazella MA, Izzedine H. Crizotinib: renal safety evaluation[J]. J Oncol Nephrol, 2017, 1(1): 49-56.

(收稿日期:2020-01-11)

(本文编辑:余晓曼)