



[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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[2]</sup>。血液系统恶性肿瘤患者的 AKI 预后较一般患者更差<sup>[2]</sup>。

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<sup>[4]</sup>。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 Venous 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] Mirrakhimov 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)

肾脏灌注不足(48.2%)、溶瘤综合征(43.8%)、急性肾小管坏死(28.5%)、使用肾毒性药物(20.4%)、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(14.6%)、恶性肿瘤直接浸润(5.8%)和尿路感染(4.4%)<sup>[5]</sup>,部分患者存在两种或两种以上的原因。

1. 肾前性 AKI

肾前性 AKI 是血液系统恶性肿瘤患者 AKI 最常见的原因,患者由于使用化疗药物导致食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等,或同时合用利尿剂等药物治疗,导致有效循环血量相对不足。在此基础上,若患者合并肝硬化、心力衰竭(简称心衰)等疾病更易发生 AKI。此外,影响肾脏灌注的药物如肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂、非甾体类抗炎药、利尿剂等可增加 AKI 发生的风险。患者尿液检查结果通常正常,偶有透明管型。肾前性 AKI 的诊断基于患者病史、体格检查及实验室检查结果,治疗手段主要包括支持治疗、补充晶体液及停用可疑药物<sup>[4]</sup>。

2. 肾后性 AKI

白血病患者尿路梗阻的可能原因包括肿瘤或肿大的淋巴结直接压迫输尿管、腹膜后纤维化、溶瘤综合征导致的肾小管弥漫性阻塞等。无尿性 AKI 需考虑为双侧输尿管梗阻。一项大样本研究结果显示,淋巴瘤患者双侧输尿管梗阻发生率为 4%,溶瘤综合征可导致尿酸盐大量排泄,也可引起双侧输尿管梗阻<sup>[2]</sup>,此时发生溶瘤综合征的 AKI 患者可表现为血尿和脓尿,超声检查结果提示肾盂积水。对于肾外梗阻的治疗最重要的是尽快解除梗阻。

3. 肾实质性 AKI

肾实质性 AKI 的原因可分为缺血和非缺血性急性肾小管坏死(ATN)、肾小管-间质病变、肾血管病变及肾小球疾病<sup>[4]</sup>。血流动力学异常(如严重的血容量不足、心衰或感染)介导和药物导致的损害最为常见。此外肿瘤直接浸润也可导致肾实质性 AKI,这是由于浸润的肿瘤压迫肾小管及损伤肾脏微血管所致<sup>[4]</sup>。肾实质性 AKI 的诊断依赖辅助检查。肾脏 CT 检查结果若显示肾脏体积弥漫性增大,则提示肿瘤肾脏浸润;尿液检查结果非常重要,尿液中若出现肾小管上皮细胞及管型形成则提示 ATN;若出现白细胞和白细胞管型则提示肿瘤浸润、间质性肾炎或严重的肾盂肾炎;若出现变形红细胞尿和红细胞管型则提示肾小球疾病<sup>[4]</sup>。肾穿刺活检是诊断肾实质性 AKI 的金标准,光镜下苏木素-伊红染色可显示肾小球、肾小管-间质及肾血管病变;免疫荧光染色及电镜检查结果可进一步提供肾小球疾病的更多信息。但血液系统恶性肿瘤患者由于其血小板和肾功能异常,肾穿刺活检风险增加。

二、肾小球疾病

血液系统恶性肿瘤可引起肾小球疾病,但很少见,肾小球疾病作为副肿瘤综合征的表现,可出现于血液恶性肿瘤诊断之前或之后<sup>[2]</sup>。临床可表现为肾病综合征、非肾病综合征范围内的蛋白尿和血尿、肾衰竭<sup>[6]</sup>。不同类型肿瘤导致的肾小球疾病种类不同,见表 1。当尿液检查提示肾小球疾病时应该行肾活检明确诊断。治疗应针对原发肿瘤。

表 1 白血病和淋巴瘤相关的肾小球疾病特点<sup>[4]</sup>

肿瘤类型	引起的肾小球病变	特点
ALL	MCD	蛋白尿可由肾小管损伤导致的溶菌酶尿排泄增加引起
	FSGS	肾小球疾病的表现常早于肿瘤本身;主要见于儿童
AML	MCD	蛋白尿可由肾小管损伤导致的溶菌酶尿排泄增加引起
	FSGS	可能与导致肿瘤的 RNA 病毒有关
	MPGN	-
	膜增生性 GN	-
CLL	MCD	伴有自身免疫性疾病
	FSGS	90% 的患者有肾脏浸润(可以有症状,也可无症状)
	膜性肾病	-
	MPGN IgG κ 和 λ 淀粉样变性(AA 型)	-
	新月体形成性 GN	-
	免疫管状肾病	-
	膜增生性 GN	-
CML	MCD	-
	膜性肾病	有使用干扰素-α 或骨髓移植病史
	MPGN	-
HL	MCD	发生于疾病的晚期
	FSGS	与肿瘤疾病进展和严重程度无关
	淀粉样变性(AA 型)	模型中伴有 VEGF-25、TGF-β 表达的增高
	新月体形成 GN	-
	MCD	发生于疾病早期
	FSGS	肾脏疾病严重程度反映肿瘤的进展情况
NHL	膜性肾病	伴有丙型肝炎病毒和 EB 病毒感染
	MPGN	-
	膜增生性 GN	-
	新月体 GN	-
	淀粉样变性(AL 型)	-
	IgA 肾病	-
	免疫管状肾病	-
	纤维样肾小球病	-

注:ALL:急性淋巴细胞性白血病;AML:急性髓细胞白血病;CLL:慢性淋巴细胞性白血病;CML:慢性髓细胞白血病;CMML:慢性单核细胞白血病;FSGS:局灶性节段性肾小球硬化症;GN:肾小球肾炎;HL:霍奇金淋巴瘤;Ig:免疫球蛋白;MCD:肾小球微小病变;MPGN:膜增生性肾小球肾炎;NHL:非霍奇金淋巴瘤;PV:真性红细胞增多症;TGF:转化生长因子;VEGF:血管内皮生长因子

### 三、电解质和酸碱平衡紊乱

各种血液系统恶性肿瘤都可能并发多种电解质和酸碱平衡紊乱,白血病和淋巴瘤导致的电解质和酸碱平衡紊乱见表 2。引起二者紊乱的原因可能为肿瘤本身、肿瘤浸润、细胞破坏或化疗药物导致 AKI 等。高钾血症是最常见的电解质异常(43% ~ 64%),其次是低镁血症(25% ~ 32%)和低磷血症(16% ~ 30%)<sup>[7]</sup>。

表 2 白血病和淋巴瘤导致的电解质和酸碱平衡紊乱<sup>[4]</sup>

电解质和酸碱平衡紊乱类型	原因
低钾血症	胃肠道丢失(腹泻、呕吐);尿钾排泄增加;肾小管功能障碍(药物、溶菌酶尿),低镁血症;肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋;血容量不足,肿瘤分泌肾素;细胞内外钾转移异常;增殖活跃的细胞外的钾向细胞内转移
高钾血症	细胞破坏(肿瘤细胞溶解);GFR 下降(AKI);假性高钾血症(采血过程导致的细胞破坏)
低镁血症	胃肠道丢失;尿镁排泄增加;肾小管功能障碍(溶菌酶尿、药物);细胞内外镁分布异常
低磷血症	胃肠道丢失;尿磷排泄增加(肾小管功能障碍);细胞内外磷分布异常
高磷血症	细胞破坏(肿瘤细胞溶解);GFR 下降(AKI)
低钠血症	低容量性低钠血症;SIADH
高钠血症	中枢性尿崩症
低钙血症	溶瘤综合征时钙-磷沉积;活性维生素 D 水平不足;慢性呼吸性碱中毒;低蛋白血症;低镁血症
高钙血症	PTHrp 表达增高;细胞因子介导的 RANK-L 高表达
代谢性酸中毒	B 型乳酸性酸中毒

注:GFR:肾小球滤过率;PTHrp:血清甲状旁腺激素相关蛋白;RANK-L:核转运因子-κB 配体的受体激动剂;SIADH:抗利尿激素分泌不当综合征

### 四、MM 导致的肾脏损害

约 20% ~ 40% 新诊断的 MM 患者也表现出不同程度的肾脏损伤,其中 25% 肾脏损伤严重<sup>[8]</sup>。伴肾脏损伤的 MM 患者总体生存率较低,早期死亡率较高。MM 导致肾脏损伤的机制有多种,大部分是因单克隆免疫球蛋白(MIg)或其轻链、重链直接沉积于肾脏引起,这类肾脏损伤以肾脏组织中 MIg 沉积为特征。MIg 的理化特点及大小决定了其致病特征,其可沉积于肾小球、肾小管间质和肾血管中。大分子的 MIg 包含重链和轻链,因不能通过肾小球滤过膜而沉积于肾小球,后继发炎症;而小分子 MIg 仅含轻链,可通过肾小球滤过膜到达肾小管,导致肾小管病变,如管型肾病

和轻链近端肾小管病(LCPT);MIg 还可与其他蛋白质相互作用致病,如与载脂蛋白作用导致淀粉样变性、与基质蛋白相互作用导致 MIg 沉积病(MIDD)<sup>[9]</sup>。此外还有免疫球蛋白通过非直接机制导致的疾病,如 C3 肾小球肾炎、不伴 MIg 沉积的血栓性微血管病等<sup>[10]</sup>。

#### 1. 肾小球疾病

MM 引起的常见肾小球疾病包括淀粉样变性、MIDD,还有一些少见疾病,如增生性肾小球肾炎伴 MIg 沉积病、冷球蛋白血症肾小球肾炎、纤维样肾小球病、免疫触须样肾小球病、结晶储积性组织细胞增多症、MIg 伴 C3 肾小球肾炎等。

#### (1) 淀粉样变性

包括轻链(AL)淀粉样变性、重链(AH)淀粉样变性和轻重链淀粉样变性(AHL),其中 AL 淀粉样变性最为常见。约 70% AL 淀粉样变性患者肾脏受累,4% ~ 5% 在诊断时已开始肾脏替代治疗<sup>[11]</sup>。淀粉样变性可累及肾脏任何部分,包括肾小球、血管、肾小管基底膜和肾间质。光镜下肾小球系膜区呈无细胞性增宽,肾小球基底膜(GBM)增厚,毛细血管壁破坏,形成无结构团块。嗜银染色 GBM 在光镜下可呈现“睫毛”或“羽毛”样改变,较为特异。小动脉壁也常见无结构淀粉样蛋白沉积,严重时可在肾间质、肾小管基底膜沉积。刚果红染色阳性(呈砖红色),在偏振光下呈苹果绿色双折光。免疫荧光示免疫球蛋白轻链(λ/κ,以 λ 多见,λ:κ 约为 7:1)染色阳性。电镜下可见杂乱分布的无分支的纤维状结构,直径 7 ~ 13 nm<sup>[10]</sup>。淀粉样变性患者临床主要表现为大量蛋白尿,大部分患者有肾病综合征表现。无肾小球受累表现患者可表现为进行性肾功能恶化。高血压在淀粉样变性患者中少见,部分患者可有体位性低血压。超声检查结果显示患者肾脏体积增大。肾外表现常见,心脏淀粉样变性是患者的主要死因。与 AL 型相比,AH 和 AHL 型不容易并发心脏损害,血尿的发生率更高,对治疗的反应性更好,生存率更高<sup>[3]</sup>。

#### (2) MIDD

MIDD 的特征是 MIg 沉积于肾小球和肾小管基底膜。MIDD 分为 3 种类型:当沉积物仅有轻链时称为轻链沉积病(LCDD),当沉积物仅有重链时称重链沉积病(HCDD),当沉积物轻链和重链都存在时称轻重链沉积病(LHCDD)<sup>[12]</sup>。LCDD 是最常见的类型,占 80% ~ 90%,轻链以 κ 亚型和 VκIV 型为主。MIDD 光镜下典型的表现是结节硬化性肾小球病伴膜增生性肾炎,可有新月体形成。过碘酸-雪夫(PAS)染色显示带状肾小管基底膜沉积物。免疫荧光染色显示系膜区结节样、肾小球、Bowman's 囊、肾小管、血管基底膜弥漫

的单克隆轻链、重链或轻/重链的线样沉积;补体成分一般阴性,在 HCDD 和 LHCDD 可见到 C3 或 C1 单克隆沉积。电镜显示颗粒状电子致密物在系膜区、沿肾小球、肾小管和小动脉基底膜沉积。

临床上大部分患者表现为蛋白尿、肾病综合征和肾功能不全,可有血尿和高血压。尿中的蛋白质以 MIg 轻链和白蛋白为主。可伴有其他脏器损害,如心脏、肝脏和皮肤。

## 2. 肾小管疾病

最常见的肾小管受累表现是管型肾病和 LCPT。

### (1) 管型肾病

管型肾病是 MM 患者最常见的肾脏损害,表现为肾小管损害,管型呈强嗜酸性、PAS 淡染或阴性。管型是 MIg 轻链与髓袢升支粗段分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白在远端肾小管结合形成的,外形表现为“易碎”,边缘锐利,周围被肾小管内的单核细胞、中性粒细胞和巨细胞包绕,呈现炎症反应。免疫荧光染色显示其管型为单克隆轻链( $\kappa$  或  $\lambda$ )<sup>[13]</sup>。

大部分患者表现为 AKI,部分患者进展为慢性肾脏病(CKD)。高血压不常见。患者血或尿液中均可检出单克隆轻链。疑诊为管型肾病的患者需行肾活检明确诊断。但若血清游离轻链(FLC) > 500 mg/L,应高度怀疑管型肾病。

### (2) LCPT

LCPT 以近端肾小管上皮细胞浆内单克隆轻链( $\kappa$  较  $\lambda$  多见)包涵体为特征。单克隆轻链通过兆蛋白-吞饮受体被近端肾小管上皮细胞摄取,之后转运至核内体和吞噬溶酶体被蛋白酶分解,形成包涵体。包涵体可以呈结晶形,也可为非结晶形,其中结晶形更多见。 $\kappa$  链中的 V $\kappa$ 1 致病性最强,因为其可变区有疏水链,能抑制蛋白酶分解,有利于结晶形成。结晶形和非结晶形 LCPT 的病理表现均为急性肾小管损伤,包括刷毛缘脱落、肾小管变性、上皮细胞凋亡等。肾小球结构一般比较正常,免疫荧光染色显示,几乎所有的结晶形 LCPT $\kappa$  染色为阳性,仅 1/3 的非结晶形 LCPT $\lambda$  染色为阳性<sup>[14]</sup>。电镜结果证实肾小管上皮细胞胞浆内的结晶呈菱形、矩形或针形,结晶可存在于吞噬溶酶体内(有包膜包被),也可存在于胞浆内(无包膜包被)。非结晶形则表现为细胞浆内的小滴或空泡。

95% 以上的 LCPT 患者表现为蛋白尿,蛋白尿成分为单克隆轻链和白蛋白,不伴肾病综合征;大部分患者肾功能受损。肾小管受损的典型表现为 Fanconi 综

合征,可有代谢性酸中毒(近端肾小管酸中毒)、低磷血症、低尿酸血症。

综上所述,血液系统恶性肿瘤相关的肾脏损害是不容忽视的问题<sup>[1]</sup>。AKI 是其最常见的并发症,其次是免疫介导的损伤和治疗相关的肾损伤,临床医生应认识并警惕血液系统肿瘤及其治疗导致的肾脏损害。深入研究血液系统恶性肿瘤导致肾脏损害的机制对于改进治疗手段和改善患者预后非常重要。此外,寻找新的对肾脏毒性更小的治疗措施也是今后研究的方向。

## 参 考 文 献

- [1] Rodriguez-Abreu D, Bordon A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies[J]. Ann Oncol, 2007, 18 Suppl 1: i3-i8.
- [2] Ganguli A, Sawinski D, Berns JS. Kidney diseases associated with haematological cancers[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(8): 478-490.
- [3] Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis[J]. Kidney Int, 2013, 83(3): 463-470.
- [4] Luciano RL, Brewster UC. Kidney involvement in leukemia and lymphoma[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2014, 21(1): 27-35.
- [5] 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): e55870.
- [6] 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.
- [7] Filippatos TD, Milonis HJ, Elisaf MS. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia[J]. Eur J Haematol, 2005, 75(6): 449-460.
- [8] Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastiris E. Managing renal complications in multiple myeloma[J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(9): 839-850.
- [9] Sethi S, Vrana JA, Theis JD, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis[J]. Kidney Int, 2012, 82(2): 226-234.
- [10] Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(7): 1810-1823.
- [11] Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis[J]. Blood, 2014, 124(15): 2325-2332.
- [12] Motwani SS, Herlitz L, Monga D, et al. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(12): 2260-2272.
- [13] Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, et al. Paraprotein-Related Kidney Disease: Evaluation and Treatment of Myeloma Cast Nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(12): 2273-2279.
- [14] Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1555-1565.

(收稿日期:2020-02-11)

(本文编辑:余晓曼)