



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.005

• 综述与讲座 •

造血干细胞移植后肾脏疾病

吕佳璇 李月红

【摘要】 造血干细胞移植(HSCT)后急性肾损伤(AKI)和慢性肾脏病(CKD)发病率较高,与原发性、移植类型、放疗、感染和药物等均相关,临床表现有急性肾小管坏死、血栓性微血管病(TMA)、骨髓移植抗宿主病(GVHD)、感染相关肾损害等。了解 HSCT 后肾损伤的相关危险因素,有利于早期预防,减少肾脏不良预后。

【关键词】 造血干细胞移植; 移植抗宿主病; 肾损伤

【中图分类号】 R457.7

【文献标识码】 A

自 1980 年以来,造血干细胞移植(HSCT)技术越来越成熟,是治愈多种血液病的重要手段,延长了血液病患者的生命,但术后肾损伤可累及肾小球、肾小管间质及肾小血管,其危险因素逐渐被认知。急性肾损伤(AKI)是 HSCT 常见的早期并发症,发病率约为 33%^[1-3],大多数 AKI 患者不需要透析治疗,但需要透析治疗的 AKI 患者死亡率接近 80%^[4-5],病因包括急性肾小管坏死、肝窦阻塞综合征(HSOS)、钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)肾毒性、肿瘤溶解综合征、血栓性微血管病(TMA)和骨髓移植抗宿主病(GVHD)等^[6-7]。慢性肾脏病(CKD)的发病率为 27.8%,严重者可发展为终末期肾病(ESRD),严重影响患者的生活质量及生存率,其危险因素包括 AKI、GVHD、移植类型、性别、年龄、放疗、基础肾功能、CNIs 毒性、移植后使用肾毒性药物(氨基糖苷类药物、两性霉素 B、万古霉素)^[8-9],2%~5%的 HSCT 患者出现肾功能损害,需要透析治疗,预后极差。本文总结 HSCT 后肾脏疾病的流行病学、发病机制、危险因素、临床类型、治疗及预后,以期有利于早期预防,改善肾脏预后。

一、流行病学和危险因素

1. 移植类型

HSCT 目前主要包括 3 种类型——自体 HSCT、清髓性 HSCT 和非清髓性 HSCT。大多数 AKI 发生在移植后 100 天内,与非清髓治疗方案(22~60 天)比较,清

髓治疗(7~40 天)的患者发病较早^[10]。Ellis 等^[11]发现清髓性方案发生 AKI 的机率为 69%,非清髓性为 40%,自体移植为 21%。异基因 HSCT 后 CKD 的发病率为 27.8%,术前平均估算的肾小球滤过率(eGFR)为 105.7 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,第 12 个月为 78.7 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,第 24 个月为 77.4 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。自体 HSCT 后 CKD 发病率为 25.2%,术后 eGFR 下降幅度较小,移植前平均 eGFR 为 107.4 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,12 个月时平均为 90.5 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,24 个月时平均为 88.8 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。1 000 天内清髓性异基因移植、非清髓性异基因移植及自体移植与 AKI 相关的死亡率分别为 54%、48% 和 11%^[12]。

2. 放疗

电离辐射可损伤患者的肾实质及血管,肾单位呈时间和剂量依赖性改变^[13],可引起肾小球硬化和肾间质纤维化,包括不同程度的毛细血管祥增厚、上皮细胞肿胀和基底膜双轨征,临床可表现为急性慢性放射性肾病及 TMA。研究表明,低于 17 Gy 的辐射量不会引起 CKD,大多数 CKD 患者都接受超过 20 Gy 的辐射剂量。60 例接受放疗的 HSCT 患者 2 年随访时发现,接受全身照射(TBI)的 34 例(57%)患者 GFR 下降 20% 以上。

3. HSOS

通常在移植后前 30 天出现,临床表现类似肝肾综合征,几乎仅见于清髓性 HSCT 后,发病率高达 31%^[12]。HSOS 的病因主要为炎症因子释放、谷胱甘肽耗竭等因素导致肝细胞坏死、纤维化,进而引起肝小静脉/肝窦的纤维化及狭窄。血浆胆红素 > 120 μmol/L 提示血液透析的风险高,肾功能可预测 HSOS 的预后。研

基金项目:首都临床特色应用研究(Z181100001718129);教育部科技发展中心天诚汇智创新促教基金项目(2018A01005);北京清华长庚医院青年基金项目(12019C1001)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾脏内科

通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

究发现肾功能正常的患者死亡率为 17%, 血清肌酐 (SCr) 中度升高的患者死亡率为 37%, 需要透析的患者死亡率高达 84%。

4. 感染

HSCT 患者需长期接受免疫抑制治疗, 化疗及放疗均可增加细菌、病毒、真菌感染机会, 细胞因子释放和脓毒症可导致肾脏微血管收缩、毛细血管渗透性增加, 肾脏有效灌注不足引起肾脏损害。感染是 TMA 启动或促进性因素, 一项回顾性研究结果发现, 35 例存在 HSCT 相关 TMA 患者的尸检结果表明, 感染为 54% HSCT 患者的死亡原因, 导致感染最常见的微生物是曲霉菌及巨细胞病毒。

5. CNIs 毒性

由于氧化应激^[13]、内皮细胞损伤、扩血管物质(如前列腺素和一氧化氮)减少及缩血管物质(如内皮素和血栓素)增加等因素, CNIs 可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 引起肾小球入球小动脉和出球小动脉血管收缩, 肾脏血流量和 GFR 下降, 临床表现为高血压及 SCr 升高。慢性 CNIs 毒性会引起肾小管间质、血管特征性改变(条纹纤维化)^[4,14], 肾脏组织活检病理表现为肾小球缺血、局灶节段性硬化、肾小管萎缩空泡变性、肾间质纤维化和小动脉闭塞等, 高剂量 CNIs 短时间内即可导致肾脏病变^[15]。

6. 肾毒性药物

抗真菌药物及氨基糖苷类抗生素是常见的肾毒性药物^[16]。两性霉素 B 对远端肾小管上皮细胞有直接毒性, 可引起肾血管收缩, 降低肾血流量及 GFR, 应尽量减少两性霉素 B 的使用^[17]。氨基糖苷类药物的肾毒性与其在细胞内聚集有关, 可导致膜通透性破坏, 抑制近端肾小管细胞内磷脂酶, 引起肾脏损害^[18]。

7. ABO 血型不相合的 HSCT

接受主要 ABO 血型不合 HSCT 后, 患者存在溶血和血红蛋白尿所致 AKI 风险^[19]。

二、临床类型和治疗

1. 急性肾小管坏死

常见于全血细胞减少的脓毒症患者, 与应用肾毒性药物有关, 其机制包括直接肾损伤及药物过敏反应引起的急性间质性肾炎, 如两性霉素 B、氨基糖苷类、阿昔洛韦等药物。供体与受体 ABO 血型不合引起溶血、血红蛋白尿也可引起肾小管坏死^[1]。充分分离移植红细胞, 加强水化、利尿等可预防 AKI 的发生。

2. TMA

通常在 HSCT 后 6~12 个月出现^[20-21], 其病理学特征是内皮细胞肿胀、毛细血管袢和小动脉内纤维蛋

白血栓形成、红细胞破碎及肾小球和小动脉脉管壁增厚^[22]。补体替代途径异常可能使患者易于发生 HSCT 相关 TMA。一项研究结果显示, 在 6 例 HSCT 后发生 TMA 的 HSCT 受者中, 5 例存在补体因子 H 相关基因的杂合性缺失, 但在 18 例未发生血栓性微血管病的移植受者中无此现象^[23]。TMA 的危险因素包括 TBI、CNIs、急性 GVHD 和感染等^[24]。TMA 的临床表现为血小板减少、溶血性贫血、神经系统疾病和肾功能不全。TMA 患者的体征和实验室检查结果与 HSCT 后临床表现有较多重叠, 如贫血、血小板减少和 AKI 等, 因此诊断较难^[23,25]。血浆置换对 HSCT 后 TMA 的疗效欠佳^[26], 此类 TMA 多与药物或辐射有关, 而经典 TMA 是 ADAMTS-13 蛋白酶缺乏所致。TMA 往往与 CNIs 的毒性有关, 应停止使用, 使用赛尼哌和依库珠单抗^[27]对 TMA 患者有一定疗效。通过屏蔽肾脏、分次 TBI、替换 CNIs、预处理方案中避免使用肾毒性药物(如铂类)、强力水化等可减少 TMA 发生。

3. GVHD

肾脏是急、慢性 GVHD 的靶器官之一, 主要机制是 T 细胞介导对肾小管、肾小动脉的免疫损伤。急性 GVHD 是 AKI 发生的独立危险因素^[28], 急性 GVHD 时尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)含量、尿素氮水平明显升高, 可预测急性 GVHD 肾损害。慢性 GVHD 常表现为肾病综合征, 与免疫抑制降低有关, 通常认为与 T 细胞和 B 细胞的异常调节、细胞因子及自身抗体的高表达相关。慢性 GVHD 最常见的病理类型为膜性肾病和微小病变^[29], 少数为局灶节段性肾小球硬化症^[30]。有文献报道 42 例患者在 HSCT 后 8~14 个月发生肾病综合征, 肾脏病理检查结果显示, 60% 为膜性肾病, 22% 为微小病变。糖皮质激素或抗 B 细胞治疗(如利妥昔单抗)对 GVHD 有效^[31], 但也有部分患者进展为 ESRD。

4. 病毒相关性肾病

BK 病毒、多瘤病毒和腺病毒可导致出血性膀胱炎^[32], 临床表现为血尿、排尿困难及腹痛, 可引起肾功能损害。病毒相关性肾病的组织学特征包括细胞核内发现病毒包涵体、肾小管基底膜剥落和间质水肿, 严重者可导致不可逆的肾小管萎缩及间质纤维化^[33]。一线治疗方案为减少免疫抑制剂剂量及使用西多福韦或来氟米特^[31-35]。

综上所述, HSCT 后肾脏疾病发病率高, 分析其病因、临床表现等尤为重要, 有利于早期预防, 减少肾脏不良预后。

参 考 文 献

[1] Helal I, Byzun A, Rerolle JP, et al. Acute renal failure following

- allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011, 22(3):437-443.
- [2] Chien JW. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation[J]. N Engl J Med, 2010, 363(22):2091-2101.
- [3] Kemmner S, Verbeek M, Heemann U. Renal dysfunction following bone marrow transplantation[J]. J Nephrol, 2017, 30(2):201-209.
- [4] Nankivell BJ, P' Ng CH, O' Connell PJ, et al. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras[J]. Transplantation, 2016, 100(8):1723-1731.
- [5] Wu Q, Kuca K. Metabolic Pathway of Cyclosporine A and Its Correlation with Nephrotoxicity[J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(2):84-90.
- [6] Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation[J]. Intern Med, 2018, 57(11):1503-1508.
- [7] Sedhom R, Sedhom D, Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant[J]. Clin Nephrol, 2018, 89(6):389-402.
- [8] Ando M, Mori J, Ohashi K, et al. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(9):1427-1434.
- [9] Singh N, Meneely J, Parikh S, et al. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5):809-821.
- [10] Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(11):1399-1408.
- [11] Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, et al. Chronic Kidney Disease After Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review[J]. Am J Transplant, 2010, 8(11):2378-2390.
- [12] Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(7):1271-1280.
- [13] Sina R, Amir G, Hassan A, et al. Oxidative stress-induced renal telomere shortening as a mechanism of cyclosporine-induced nephrotoxicity[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2018, 32(8):e22166.
- [14] Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 69(5):e21-e22.
- [15] Renaghan DM, Jaimes EA, Malyszko J, et al. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(2):289-297.
- [16] Ileri T, Ertem M, Ozcakar ZB, et al. Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2010, 14(1):138-144.
- [17] Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2014, 7:457-468.
- [18] Karasawa T, Steyger PS. Intracellular mechanisms of aminoglycoside-induced cytotoxicity[J]. Integr Biol, 2011, 3(9):879-886.
- [19] Tekgündüz SA, Özbek N. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transfus Apher Sci, 2016, 54(1):24-29.
- [20] Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults[J]. Blood, 2014, 124(4):645-653.
- [21] Labrador J, López-Corral L, López-Godino O, et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(5):684-690.
- [22] Rimda W, Bayer RL, Claude B, et al. Emerging Concepts in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Renal Thrombotic Microangiopathy and Prospects for New Treatments[J]. Am J Kid Dis, 2018, 72(6):857-865.
- [23] Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Blood, 2013, 122(12):2003-2007.
- [24] Rosenthal J, Pawlowska A, Bolotin E, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(1):142-146.
- [25] Girsberger M, Halter JP, Hopfer H, et al. Kidney Pathology after Hematologic Cell Transplantation-A Single-Center Observation Study of Indication Biopsies and Autopsies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(3):571-580.
- [26] Sartain S, Shubert S, Wu MF, et al. Therapeutic Plasma Exchange does not Improve Renal Function in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy: An Institutional Experience[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(1):157-162.
- [27] Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(2):307-315.
- [28] Mori J, Ohashi K, Yamaguchi T, et al. Risk assessment for acute kidney injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation based on Acute Kidney Injury Network criteria[J]. Inter Med, 2012, 51(16):2105-2110.
- [29] Beyar-Katz O, Davila EK, Zuckerman T, et al. Adult Nephrotic Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Renal Pathology Is the Best Predictor of Response to Therapy[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(6):975-981.
- [30] 姚明瑞, 卢珊, 张晓雪, 等. 转基因造血干细胞移植术后继发肾小球硬化症 1 例[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(1):87-88.
- [31] Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2014, 21(1):96-105.
- [32] Gilis L, Morisset S, Billaud G, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(5):664-670.
- [33] 石炳毅, 范宇. 器官移植受者 BK 病毒感染和 BK 病毒性肾病临床诊疗规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3):31-36.
- [34] Cesaro S, De Filippi P, Di Meglio A, et al. Different outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in a pair of twins affected by juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Int J Hematol, 2014, 99(2):208-212.
- [35] Koskenvuo M, Dumoulin A, Lautenschlager I, et al. BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: treatment response and evidence for nosocomial transmission[J]. J Clin Virol, 2013, 56(1):77-81.

(收稿日期:2020-12-28)

(本文编辑:余晓曼)