

肿瘤相关性肾损伤的研究进展

黄雷招¹, 刘华锋², 曾蕾¹

1. 湛江中心人民医院肾内科, 广东 湛江 524037; 2. 广东医科大学附属第一医院肾内科, 广东 湛江 524001

关键词: 肾损伤, 肿瘤相关; 病理类型; 肾前性因素; 肾性因素; 肾后因素

中图分类号: R 730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0549-03

肿瘤是目前人类健康的第二大杀手, 仅次于心血管疾病^[1]。随着诊疗水平的日益提高, 肿瘤患者带瘤生存状态越来越常见, 而由于肿瘤本身及治疗过程中导致的肾损伤也日益受到医护人员的重视。一方面, 肿瘤可以通过直接侵犯肾脏等方式损伤肾脏, 另一方面, 改进的肿瘤治疗可延长患者的生存期, 但也增加急性和慢性肾损伤的几率^[2], 因此, 肿瘤和肾脏疾病的结合使临床医生面临极大的挑战, 近年来出现的肿瘤-肾脏病学逐渐被人们重视。本文结合当前的研究现状对这一领域的相关问题进行阐述。

1 肿瘤相关性肾损伤的病理类型

恶性肿瘤相关性肾损伤几乎分布于各种肾脏病理类型中, 临床上常见的是膜性肾病、肾小球微小病变、系膜增生性肾炎等^[3], 现阐述如下。

1.1 膜性肾病 肿瘤相关性膜性肾病在实体肿瘤肾损害中最为常见(占 44%~69%)^[4], 目前关于肿瘤相关性膜性肾病的发病机制暂未阐明, 研究表明可能与肾小球 IgG1 和 IgG2 亚型沉积, 肿瘤抗原或足细胞抗原诱发免疫反应形成循环免疫复合物有关^[4-6]。目前如何诊断鉴别肿瘤相关性膜性肾病是临床工作的难题之一, 但对于肿瘤患者有以下危险因素则需排除发生肿瘤相关性膜性肾病的可能性: (1) 年龄 > 65 岁, 抽烟史 > 20 年^[7]; (2) 血清 M 型磷脂酶 A2 抗体缺失^[5]; (3) 肾小球 IgG1/A₂G2 沉积占优势或者肾小球的 IgG4 沉积缺失^[8]; (4) 肾小球 M 型磷脂酶 A2 正常染色, 但每个肾小球的炎症细胞超过 8 个^[7,9]。值得注意的是, 有 10% 膜性肾病患者肾活检同时或活检后 1 年内继发恶性肿瘤, 鉴于恶性肿瘤是中老年患者膜性肾病不可忽视的一个继发病因, 对于有危险因素(如长期抽烟史等)的膜性肾病患者应通过一系列的检查(如肠镜检查、CT 等)和必要的随访以排除恶性肿瘤的可能性, 但膜性肾病是恶性肿瘤的首发症状也较常见, 其中以胃肠道和支气管肿瘤最为常见^[10]。

1.2 微小病变型肾病 在肿瘤相关肾小球疾病中, 有 40% 的肾小球疾病患者的活检病理是此类型, 其中在胸腺瘤引起的肾损伤中, 微小病变型肾病最常见^[11]。肿瘤相关性微小病变

型肾病常出现在恶性肿瘤被确诊时或之前, 如在确诊霍奇金淋巴瘤时可有 55.50% 的患者同时确诊为微小病变型肾病^[12], 因此当微小病变型肾病患者有发热、体质量下降、红细胞沉降率升高、C 反应蛋白阳性、球蛋白升高、贫血、皮质醇激素治疗反应差等症状时, 临床工作者应通过相关检查排除是否有恶性肿瘤存在, 特别是霍奇金淋巴瘤^[7,13], 其原因可能与霍奇金淋巴瘤患者 RS 细胞表达白细胞介素 13 和 CMAF 诱导蛋白有关^[14]。

1.3 局灶节段性肾小球硬化 局灶节段性肾小球硬化在肉瘤样肾细胞癌、胸腺瘤、骨髓异常增殖性疾病等中也有报道^[15-17], 其中骨髓增殖性肿瘤患者之所以出现局灶节段性肾小球硬化, 可能是因为生长因子的浓度异常, 而引起肾小球硬化和纤维化等病理学改变^[17]。与微小病变型肾病相比, 肿瘤相关性局灶节段性肾小球硬化的化疗后肾病综合征的缓解率较差, 例如, 在霍奇金淋巴瘤患者中, 微小病变型肾病化疗后肾病综合征的缓解率明显高于局灶节段性肾小球硬化化疗后肾病综合征^[4]。

1.4 IgA 肾病 老年 IgA 肾病患者易伴发癌症, 较常见的有肾脏、呼吸道和鼻咽部等肿瘤, 其中肾细胞癌伴 IgA 肾病较常见^[18], 这可能与肾细胞肿瘤周围的淋巴结与浆细胞均可分泌 IgA 有关^[19]。肿瘤与 IgA 肾病可相互影响, 如肿瘤切除或得到正确有效治疗后, IgA 肾病的病情会获缓解, 但也有研究报道使用糖皮质激素治疗 IgA 肾病而使肿瘤病情恶化和使用索拉非尼治疗肿瘤而使 IgA 肾病病情加重^[20]。

1.5 其他病理类型肾病 系膜增生性肾小球肾炎和新月体性肾小球肾炎在肺部肿瘤、肾细胞癌、胃癌等恶性肿瘤中均有报道^[7,13]。纤维样肾小球病和免疫触须样肾小球病虽然罕见, 但这类患者同时患癌症的几率非常高, 如在美国的纤维样肾小球病患者中, 其潜在的癌症发病率是 23%^[21]。肿瘤相关肾间质疾病报道较少, 往往是化疗引起, 有些是地方性疾病, 如巴尔干岛地方性肾病, 其与泌尿系统癌症关系密切, 这类患者的肿瘤抑制因子 p53 和 E-CD 基因往往表达异常^[22]。

2 肿瘤相关肾损伤病因及机制

2.1 肾前性因素 肾前性因素有以下几种情况。(1) 体液容量的变化: 消化系统等癌症和化疗药物的副作用引起恶心呕吐等消化道症状导致患者体液大量丢失^[23]。目前研究发现, 在肾脏发生缺血再灌注损伤后, 可在近端小管上皮中检测到分泌蛋白富含半胱氨酸蛋白 61 的表达, 富含半胱氨酸蛋白 61

虽可促进癌症的进展与分化,但其可通过多种机制对肾脏发挥保护作用,例如可通过磷酸化黏着斑激酶以促进细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶的产生,促进肾小管上皮细胞增殖,抑制细胞凋亡,从而保护肾脏^[24-25]。(2)肾前性氮质血症:肿瘤患者常合并其他基础病(如高血压、糖尿病等),因此利尿剂、血管紧张素受体拮抗剂等的使用很常见,而这类药物如果使用不当会造成氮质血症从而损伤肾脏。(3)高钙血症:高钙血症在肿瘤患者中的发生率是 20%~30%。高钙血症一可直接作用于肾脏血管(钙在肾小管上皮细胞和肾小管基底膜周围沉积后可造成炎症细胞浸润、肾间质纤维化和肾小管坏死等病理改变),二可通过刺激儿茶酚胺释放使肾脏血流量减少,三可通过抑制髓袢升支的钠转运以及集合管抗利尿激素的作用,影响肾小管的浓缩功能^[23,26]。(4)造血干细胞移植的过程中,由于高强度的放疗导致肝窦内皮细胞和 3 区肝小叶的肝细胞损伤,引起肾脏灌注不足也可损伤肾脏,同时使用环孢素治疗移植体抗宿主病时,如长期使用可造成入球小动脉透明变性和间质纤维化^[23,27]。

2.2 肾性因素 血液系统等肿瘤可经血行、淋巴管播散或直接蔓延侵犯肾脏,如 34% 淋巴瘤患者的肾实质都受到侵犯^[28]。管型肾病比较常见,其原因可能如下:肾小管细胞是通过 cubilin/megalin 受体重吸收免疫球蛋白轻链,从而保持肾脏内环境的稳定,但当肿瘤浆细胞产生的免疫球蛋白轻链超过近端小管重新吸收功能时,过多的轻链与 Tamm-Horfall 蛋白结合后可导致肾小管堵塞^[29]。除肿瘤因素外,酸性尿、同时使用利尿剂和非甾体类抗炎药、脱水、造影剂和高钙血症等均可引起管型肾病^[30],这应引起临床工作者的注意。如在行伽马刀治疗的肿瘤患者中,其急性肾损伤的发生率可达 25%,其中多数与造影剂有关。由此在诊疗过程中,应评估各种危险因素尽量在造影前后给予充分水化及减少造影剂用量^[31]。肿瘤溶解综合征是恶性肿瘤患者引起急性肾损伤的最常见原因(常见于实体肿瘤、白血病、侵袭性淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤),也是肿瘤科的急症之一。肿瘤溶解综合征常有尿酸、磷酸钙和(或)黄嘌呤共同组成的晶体形成,其中,高尿酸是造成肾损伤的主要原因,除了尿酸结晶在肾组织沉积诱发炎症反应造成间质损害外,可溶性尿酸可通过刺激肾血管收缩、损伤肾脏自主调节功能等机制导致肾小管细胞凋亡和溶解坏死从而影响肾功能^[28]。

化疗药物的肾毒性是肿瘤治疗的一个重要并发症,但目前能够减轻肾损伤的药物或措施(如充分水化、 γ -氨基丁酸、补充镁剂等)治疗效果欠佳,还需进一步探讨研究^[32-33]。化疗药物的肾毒性可以损伤肾脏任何一个部位,例如肾血管的损害(如微小病变和局灶节段性肾小球硬化)和小管间质损害(如间质性肾炎等)。在化疗药物中,铂类药物是应用最广泛的抗肿瘤药物之一,迄今为止,还有 4 种铂类抗肿瘤药物(赛特铂、吡铂、LipoplatinTM 和 ProLindacTM)处于不同的临床研究阶段^[34],这类药物可通过直接损伤肾小管、损伤肾血管、氧化应激、炎症反应和损伤线粒体功能等多种机制损伤肾脏^[35-36]。另外,在临床上,丝裂霉素、亚硝胺类、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、干扰素和白细胞介素-2 等对肾脏造成损伤的现象

也比较常见^[37]。目前有研究发现,通过检测化疗患者的血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肾损伤分子-1、肾乳头抗原-1、丛生蛋白,有利于发现早期药物性肾损伤^[38-39]。

患者大量接受放射性照射后也可能发生肾脏间质和血管的损伤(放射性肾炎),临床表现为镜下血尿、水肿、蛋白尿、贫血,此类损伤常见于睾丸癌、卵巢癌、神经纤维肉瘤或腹腔内转移瘤的照射之后。但近年来随着放疗防护技术的改进,发生率已明显下降^[40]。

2.3 肾后因素 在急性肾损伤的恶性肿瘤患者中,以肾后梗阻因素最常见,且住院病死率较高^[40]。消化系统、泌尿系统肿瘤以及转移到盆腔或腹部的癌,如果压到或侵犯输尿管时,则可引起尿道梗阻而造成肾脏损伤,因此当肿瘤患者出现尿道梗阻时,应通过腹部 B 超等相关检查查找病因,从而做出个体化处理,如膀胱造瘘术或经皮肾造瘘术等,尽快解除肿瘤对泌尿系统的压迫^[41]。值得注意的是,肾后性急性肾损伤的疗效虽然比肾性及肾前性急性肾损伤好,但肾后性急性肾损伤在解除梗阻后仍然存在肾脏病变进展的可能性,其原因可能与梗阻时间、程度及基础肾脏疾病等综合因素有关,需注意随访患者肾功能情况以便及时处理^[42]。

综上所述,肾损伤和肿瘤之间的关系非常密切和复杂。肿瘤科及肾脏科医护人员需共同关注肾损伤和肿瘤方面的发展。值得注意的是,有些癌症患者并发肾损伤相对隐匿,这往往使临床对其治疗时间严重滞后,极大影响疗效^[43],因此,对于有危险因素(如高钙血症、球蛋白增高、高尿酸血症)的患者应密切监测肾功能,积极寻找原发病因,祛除诱因,根据患者的具体情况,个体化制定最佳的治疗方案,必要时行肾脏替代治疗^[44]。

参考文献

- [1] Humphreys BD. Onco-nephrology: kidney disease in the cancer patient; introduction [J]. Semin Nephrol, 2010, 30(6): 531-533.
- [2] Izzedine H, Perazella MA. Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 31(2): 1979-1988.
- [3] 刘芳, 付平. 恶性肿瘤肾损害 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(2): 100-102.
- [4] 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.
- [5] Hoxha E, Kneibler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy [J]. Kidney Int, 2012, 82(7): 797-804.
- [6] Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(6): 1223-1225.
- [7] 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.
- [8] Qu Z, Liu G, Li J, et al. Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5): 1931-1937.

- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Long Q, Wu P, Jiang G, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with invasive thymoma: a case report with literature review [J]. *Clin Nephrol*, 2014, 81(4): 296-301.
- [12] Kofman T, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with non-Hodgkin lymphoid disorders: a retrospective study of 18 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(24): 350-358.
- [13] Kocielska M, Mieczkowski M. Renal diseases in malignancies [J]. *Wiad Lek*, 2015, 68(4 Pt 2): 642-645.
- [14] Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes [J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3756-3762.
- [15] Yamauchi J, Ubara Y, Suwabe T. Focal segmental glomerulosclerosis associated with invasive thymoma [J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(2): 210-211.
- [16] Tucci M, Stucci S, Vallarelli S, et al. Paraneoplastic focal segmental glomerulosclerosis in sarcomatoid renal cell cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14): e66-e70.
- [17] Said SM, Leung N, Sethi S, et al. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(7): 753-759.
- [18] 田茂露, 胡章学. 肿瘤相关性膜性肾病 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(5): 451-453.
- [19] Mimura I, Tojo A, Kinugasa S, et al. Renal cell carcinoma in association with IgA nephropathy in the elderly [J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(5): 431-432.
- [20] Jonkers IJ, van Buren M. Nephrotic-range proteinuria in a patient with a renal allograft treated with sorafenib for metastatic renal-cell carcinoma [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13(4): 397-401.
- [21] Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(4): 775-784.
- [22] Jankovic Velickovic L, Dolicanin Z, Stefanovic V. Endemic nephropathy and upper urothelial carcinoma--new insights in molecular biology [J]. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 2014, 35(1): 57-64.
- [23] 张威. 肿瘤-肾脏病学: 肾脏病学的新领域 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(5): 463-468.
- [24] Huber MC, Falkenberg N1, Hauck SM, et al. Cyr61 and YB-1 are novel interacting partners of uPAR and elevate the malignancy of triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44062-44075.
- [25] 徐岩, 沈学飞, 宋年华, 等. 富含半胱氨酸蛋白 61 对人肾小管上皮细胞增殖与细胞周期的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(4): 273-276.
- [26] 邢昌赢, 赵传燕, 陈铭聿. 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.
- [27] Singh N, McNeely J, Parikh S, et al. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 809-821.
- [28] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19): 1844-1854.
- [29] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 8(1): 43-51.
- [30] Basnayake K, Cheung CK, Sheaff M, et al. Differential progression of renal scarring and determinants of late renal recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney [J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(10): 884-887.
- [31] Yellen ML, Buffum MD. Changing practice to prevent contrast-induced nephropathy [J]. *J Vasc Nurs*, 2014, 32(1): 10-17.
- [32] Ali BH, Al-Salam S, Al Za'abi M, et al. Renoprotective effects of gamma-aminobutyric acid on cisplatin-induced acute renal injury in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(1): 62-68.
- [33] Yoshida T, Niho S, Toda M, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(4): 346-354.
- [34] Spreckelmeyer S, Orvig C, Casini A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: an overview beyond cisplatin [J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 15584-15610.
- [35] 闫菲菲, 段建春, 王洁. 铂类抗肿瘤药物相关肾损伤作用机制的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(9): 580-586.
- [36] Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 20(14): 1-17.
- [37] 赵晓燕, 张福鹏, 高继宁. 化疗药物对老年肿瘤患者的肾损伤 [J]. *实用老年医学*, 2014, 28(4): 341-342.
- [38] 喻诚, 张煜, 卢仁泉. CysC、 β 2-MG、RBP、MAU 在肿瘤患者化疗后早期肾损伤中的临床意义 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(4): 340.
- [39] Rouse RL, Zhang J, Stewart SR, et al. Comparative profile of commercially available urinary biomarkers in preclinical drug-induced kidney injury and recovery in rats [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(11): 1186-1197.
- [40] 刘雪梅, 刘孟春, 马瑞霞. 恶性肿瘤伴发急性肾损伤患者的临床特点分析 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(11): 813-818.
- [41] 江薇, 庄守纲. 肿瘤相关性急性肾损伤的诊断与治疗 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(7): 547-550.
- [42] Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, et al. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(3): 721-733.
- [43] Lee EH, Kim HR, Baek SH, et al. Risk factors of postoperative acute kidney injury in patients undergoing esophageal cancer surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(4): 936-942.
- [44] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R72.