

情的严重程度和进展与 IgG3 有直接关系,提示在分析新生儿溶血试验结果的同时,如果检测到新生儿体内 IgG1 含量也升高,则新生儿受累的可能性较大,若 IgG3 同步升高,则提示新生儿病情严重、进展快,换血的概率大大提高,如果仅是 IgG2 和(或)IgG4 升高,则新生儿病情轻微,可能不需要过多干预治疗^[16]。

基于以上回顾性分析,本研究结果证实了新生儿溶血 3 项试验与体内血型抗体 IgG 亚型具有一定的相关性。前者对高胆红素血症具有诊断价值,但严重程度与体内 IgG 亚型,特别是 IgG1 和 IgG3 亚型关系密切。在临床实践中,有必要针对溶血 3 项试验阳性的新生儿进一步检测 IgG 亚型,有助于对新生儿发生高胆红素血症的概率和危重程度进行精确判断,为临床提供参考,二者联合检测对于早期精准治疗母婴血型不合 HDN 具有重要意义,值得临床实验室推广应用。

参考文献

- 1 蔡晓红,王学锋. 胎儿新生儿溶血病的实验诊断[J]. 诊断学理论与实践,2015,14(6):507-509
- 2 孙昂,方奎明,粟玉萍,等. HLA 基因多态性与新生儿溶血病相关性研究[J]. 中国输血杂志,2014,27(9):940-942
- 3 毛中华,王维娜,邢志勇,等. 新生儿溶血病与 O 型孕妇血清 IgG 抗体的相关性分析[J]. 中国输血杂志,2016,29(5):503-504
- 4 朱梅,陶存武,张循善,等. 微柱凝胶技术在新生儿 ABO 溶血病检测中的应用[J]. 临床输血与检验,2013,15(3):225-227
- 5 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志,2014,52:745-748
- 6 马印图,王更银,李玉秋,等. 微柱凝胶技术检测血型抗体 IgG 亚型试验方法的建立[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2018,31(4):253-256
- 7 吴淑华,苗锐. 150 例高胆红素血症新生儿溶血三项检测及相关影响因素分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(9):1134-1136
- 8 雷芳,王苗,杨亚兴. 新生儿溶血三项及孕妇血清抗体效价检测在新生儿溶血病诊断中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践,2019,18(6):83-85
- 9 郭莹莹,霍姿含,王震. 1350 例新生儿溶血三项试验的血清学检测分析[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(9):1357-1359
- 10 刘光箭. 新生儿溶血病预报与产前孕妇 IgG 抗体分析[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2015,28(10):900-902
- 11 蔡忠鹤,遇红梅,刘铁梅. 孕妇血型 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病率关系的分析[J]. 中国实验诊断学,2015,19(4):629-631
- 12 Kagan KO, Eiben B, Kozlowski P. Combined first trimester screening and cell-free fetal DNA - "next generation screening" [J]. Ultrachall Med,2014,35:229-236
- 13 张泉,周金安. 6000 例新生儿溶血病标本血型抗体分析[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2017,30(12):975-976
- 14 王秀华,彭春花,丁嫦娥,等. 孕妇血清中 IgG 型抗 A(B)检测的临床意义[J]. 临床血液学杂志:输血与检验,2014,27(4):316-317
- 15 夏爱军,樊文昕,张献清,等. IgG 亚型检测对高效价抗体孕妇的临床意义[J]. 中国输血杂志,2014,27(2):182-183
- 16 陈明,陈小鹤,曾钰. 孕妇 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病的相关研究[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(4):432-434

(收稿日期:2020-02-16)

(修回日期:2020-02-17)

伴急性肾损伤的肿瘤相关性肾病临床及肾脏病理特点分析

刘 华 贾 强 董星彤 李 文 李银平 林 娜 吴雷云 张爱华

摘 要 **目的** 临床表现肿瘤相关性肾病合并急性肾损伤,确诊为恶性肿瘤并行肾活检的患者,分析其肾脏病变的临床及病理特征。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月~2019 年 6 月以急性肾损伤在笔者医院肾内科住院治疗,行肾活检并确诊恶性肿瘤的 33 例肾病患者,分析其临床特点及肾脏病理分布谱。**结果** 33 例患者中,男性 25 例,女性 8 例,患者年龄 32~68 岁。肿瘤分布广泛,其中实体肿瘤 18 例,血液系统肿瘤 15 例。所有患者临床均表现急性肾损伤,伴不同程度的蛋白尿,伴发贫血、血尿、红细胞沉降率增快,γ 球蛋白升高,实体肿瘤患者主要表现肾病综合征,膜性肾病为主要的肾脏病理改变,病因以消化道来源肿瘤最多,血液系统肿瘤以多发性骨髓瘤最多见,临床突出表现急性肾损伤,病理以管型肾病最常见,患者肾功能预后取决于原发病性质和治疗的时机,积极治疗肾功能可完全或部分恢复,部分需要替代治疗。**结论** 不同来源的恶性肿瘤造成肾功能损害的临

基金项目:国家卫生和计划生育委员会卫生公益性行业科研专项基金资助项目(201502010)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院肾内科

通讯作者:张爱华,zhangaihua0982@sina.com

床特征和病理类型存在差异。对于中老年肾脏疾病患者,尤其伴发急性肾损伤、贫血、 γ 球蛋白升高,需加强肿瘤筛查避免漏诊,特殊类型的患者在原发病缓解后仍应注意肾病的发生。

关键词 肿瘤相关性肾病 急性肾损伤 肾脏病理

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.028

Clinical and Pathological Analysis of Tumor – associated Nephropathy with Acute Kidney Injury. Liu Hua, Jia Qiang, Dong Xingtong, et al. Department of Nephrology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract Objective To analyze the clinical and pathological features of renal lesions in nephropathy patients associated with malignant tumor accompany with acute kidney injury (AKI). **Methods** 33 patients of tumor – associated nephropathy with AKI who were admitted to the department of nephrology were analyzed retrospectively from January 2010 to June 2019. **Results** 25 males and 8 females aged 32 – 68 years old. The malignant tumors were widely distributed, including 18 solid tumors and 15 hematological system tumors. All patients presented with AKI, accompanied by certain degrees of proteinuria, anemia, hematuria, elevated serum γ – globulin. The patients with solid tumor mainly presented with nephrotic syndrome. Membranous nephropathy was the main pathological change of kidney. The most common hematological malignancies were multiple myeloma, AKI was the most prominent clinical manifestation, and tubular renal disease was the most common type of renal injury with multiple myeloma. The prognosis of renal function may depend on primary diseases and renal function can be fully or partially restored with active treatment. **Conclusion** The clinical features and pathological types of renal dysfunction caused by malignant tumors of different origins are different. Middle – aged and elderly patients with renal disease should strengthen tumor screening to avoid missed diagnosis, especially associated with acute kidney injury, anemia, elevated γ – globulin. Special types of patients in the primary disease relief should still pay attention to the occurrence of kidney disease.

Key words Tumor – associated nephropathy; Acute kidney injury; Renal pathology

伴随着社会人口不断老龄化,恶性肿瘤的发生率呈逐年上升趋势。由于治疗方法的改进,肿瘤患者的存活率明显改善,相关的肾脏问题日趋增加。既往关注点主要集中在肿瘤治疗过程中肾前性、放化疗、肿瘤压迫、转移等肾后性因素导致的急性肾损伤。目前国内关于恶性肿瘤伴发肾脏病的病理研究和肿瘤相关性肾病合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的研究较少。尽管对 50 岁以上的肾病患者常规进行肿瘤筛查,但极少在肾病诊断时发现恶性肿瘤,特别是以 AKI 为首发症状的患者,常忽视对肿瘤的筛查,如何及时诊断及防治肿瘤相关性肾病所致的 AKI 目前尚缺乏大规模的研究,是亟需关注的问题。本研究回顾性分析笔者医院近 10 年来因 AKI 在肾科就诊,确诊恶性肿瘤并行肾穿刺活检的 33 例肾病患者临床表现、病理特征、治疗及预后,以提高对肿瘤相关性肾病合并 AKI 的认识。

资料与方法

1. 临床资料:研究组选取符合以下所有条件的患者:①2010 年 1 月 ~ 2019 年 6 月因肾病合并 AKI 住院并行肾活检的患者;②年龄 ≥ 18 岁;③既往、住院期间或随访期间诊断恶性肿瘤的患者,不包括由于肾前性或肾后性因素导致的 AKI 而无肾脏病理的患者。肾脏病理检查经皮肾穿刺获得肾组织标本分为 3 个部分,分别做光镜、免疫荧光染色检查和电镜检

查,所有病理组织均送至北京协和医院肾科病理室检查。选取同期 112 例行肾穿刺确诊为原发膜性肾病的患者为对照组。排除标准:除外糖尿病肾病、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒等其他病因引起的继发性肾病。

2. 方法:收集患者入院时的一般资料,包括性别、年龄、肾脏发病时间、肿瘤病理、肾活检日期。实验室检查包括血红蛋白、血白蛋白、尿常规、24h 尿蛋白定量、尿沉渣红细胞计数、肾功能、红细胞沉降率、蛋白电泳等临床资料及实验室指标。肾病综合征定义为 24h 尿蛋白定量 $> 3.5\text{g}/24\text{h}$,血白蛋白 $< 30\text{g}/\text{L}$ 。急性肾损伤 (AKI) 定义:根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) AKI 的诊断标准,肾功能在 48h 内迅速减退,血肌酐升高绝对值 $\geq 26.5\mu\text{mol}/\text{L}$,或较基线值升高 ≥ 1.5 倍及以上,上述情况发生在 7 天之内;或尿量 $< 0.5\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续 $> 6\text{h}$ 。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析,所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,服从正态分布的计量资料两组间比较使用 t 检验。计数资料采用例数或构成比 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肿瘤分布疾病谱和临床资料:2010 年 1 月 ~

2019年6月笔者医院33例因急性肾损伤在肾内科住院,行肾活检并最终确诊恶性肿瘤的肾病患者,男性居多,患者平均年龄 58.6 ± 17.9 岁,中位肾脏病程2(1~13)个月,并发急性损伤的中位病程6(0~7)天。肿瘤的诊断时间距离肾活检多数在前后1年之内,其中实体肿瘤患者住院期间确诊16例,出院后随访发现2例,肿瘤发生于各个系统,其中以消化系统为主,占33%,其次为呼吸、泌尿系统、胸腺肿瘤。血液系统肿瘤以多发性骨髓瘤最多见,占67%,其他为4例淋巴瘤,1例急性淋巴细胞白血病。45.5%的患者红细胞沉降率明显增快,67.0%伴与肾功能不平行的贫血,51.5%的患者 γ 球蛋白升高,详见表1。

实体肿瘤18例(男性患者13例,女性患者5例),其中消化道肿瘤6例(结肠癌/直肠癌2例、胃癌2例、胰腺癌1例和肝癌1例),肺癌3例,胸腺瘤3

例,肾癌3例,前列腺癌2例,皮肤鳞状细胞癌1例。83%以双下肢水肿、肾病综合征为首发症状,其中16例在肾病综合征诊断的同时及1个月内发现恶性肿瘤,另外2例在肾病发现半年至1年内随诊确诊为恶性肿瘤。经治疗后有15例肾功能完全恢复,另3例肾功能部分恢复。血液系统肿瘤15例(男性患者12例,女性患者3例),其中多发性骨髓瘤最多见,共10例(67.7%),非霍奇金淋巴瘤3例,霍奇金淋巴瘤1例,急性淋巴细胞白血病1例。在15例血液系统肿瘤中,其中13例在肾病科住院期间确诊肿瘤,1例霍奇金淋巴瘤和1例非霍奇金中枢性淋巴瘤在原发病确诊后病情完全缓解,分别在行自体干细胞移植3个月和5个月后发现急性肾损伤,治疗后11例肾功能完全恢复,3例肾功能部分恢复,1例肾功能没有恢复需要替代治疗。

表1 肿瘤组与原发肾病组临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	尿蛋白 (g/24h)	尿红细胞 (个/微升)	血红蛋白 (g/L)	红细胞 沉降率(mm/h)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	血白蛋白 (mg/L)	γ 球蛋白血症 (%)
肿瘤组($n=33$)	$58.6 \pm 17.9^*$	4.9 ± 2.1	$32.3 \pm 5.6^*$	$85.0 \pm 9.1^*$	52.6 ± 13.7	$236.5 \pm 72.8^*$	23.9 ± 0.7	51.5^*
原发肾病组($n=112$)	45.8 ± 13.0	5.2 ± 2.6	7.0 ± 3.5	112.0 ± 6.3	28.3 ± 10.2	87.5 ± 21.3	24.6 ± 0.7	2.7

与原发肾病组比较,* $P < 0.05$

2. 肾脏病理类型:肿瘤相关性肾脏病理改变呈多样化,导致急性肾损伤的病理因素常合并存在,如急性肾小管坏死、过敏性间质性肾炎等。(1)实体肿瘤相关肾病病理:以膜性病变最常见,7例表现为膜性肾病,光镜和荧光与特发性膜性肾病比较,差异无统计学意义,为早期病变(I~II期),3例表现为不典型膜性肾病,光镜下除肾小球基膜增厚外,可见系膜细胞、内皮细胞显著增生,免疫荧光显示多种免疫复合物及补体在上皮下、系膜区及内皮下沉积,其中1例不典型膜性肾病合并过敏性间质性肾炎。4例为微小病变肾病,其中2例合并急性肾小管坏死,1例合并过敏性间质性肾炎。其他病理类型均可见:局灶节段性肾小球硬化、血栓性微血管病(TMA)(内皮细胞型)、恶性高血压和中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎。(2)血液系统肿瘤相关肾病病理:多发性骨髓瘤以管型肾病多见,其他依次可见淀粉样变性、单克隆免疫球蛋白沉积病。1例霍奇金淋巴瘤和1例非霍奇金中枢性淋巴瘤在行自体干细胞移植后病理表现血栓性微血管病,1例急性淋巴细胞白血病和1例非霍奇金淋巴瘤表现肿瘤细胞直接浸润,1例非霍奇金淋巴瘤病理微小病变。

讨 论

伴随肿瘤发生率的增加和治疗方法的改进,肿瘤的生存率不断提高,生存期延长,使肿瘤相关肾损害逐渐得到重视。AKI是肿瘤患者常见的并发症,严重影响患者的生存率,发生的原因通常是多因素的,临床上分为肾前性、肾性和肾后性3种。既往对肿瘤导致AKI研究主要集中在容量不足导致的肾前性因素、化疗药物肾毒性、溶瘤综合征、巨大肿瘤负荷或广泛转移导致尿路梗阻等肾后性因素,肿瘤相关性肾病等肾性因素所致急性肾损伤的研究相对较少^[1]。肿瘤相关性肾病可见于各种病理类型,临床以肾病综合征为主要表现,合并AKI相关报道较少。

肿瘤相关性肾病合并AKI的病因与发生机制:(1)肿瘤本身的疾病特点导致的AKI:如胸腺瘤相关性肾病、淋巴瘤或白血病的肿瘤细胞肾脏浸润、多发骨髓瘤异常浆细胞产生的轻链沉积导致的管型肾病。(2)肿瘤相关性肾病的病理特点导致的AKI:多发骨髓瘤并继发淀粉样变性、单克隆免疫球蛋白沉积症,ANCA相关性血管炎、TMA。(3)肿瘤相关肾病常见并发症导致的AKI:膜性肾病并发血栓、微小病变并发急性肾小管坏死、局灶节段硬化性肾炎合并恶性高

血压等。(4)肿瘤治疗措施导致的 AKI:肿瘤免疫治疗也参与 AKI 的发病:如干细胞移植后移植物抗宿主病、TMA 等,如 2 例淋巴瘤患者在原发病完全缓解后,行自体干细胞移植半年内,出现移植相关 TMA。

不同的肿瘤类型导致的肾脏损害病理类型有所不同。常见实体肿瘤相关肾病肾脏病理改变呈多样化,以肾小球膜性病变最常见,约占 60%~70%,与之前的报道一致,病理上与原发性肾病比较差异无统计学意义,临床表现以肾病综合征为主,常因并发症导致 AKI 如膜性肾病合并血栓、微小病变合并急性肾小管坏死,病理为两种病变合并存在^[2,3]。其他少见的病理类型如 ANCA 相关性血管炎多以急性 AKI 起病。对于某些特殊肿瘤,如胸腺瘤,常见病理类型为膜性肾病、微小病变,其他病理类型局灶节段硬化性肾炎、TMA 少见,但不论何种病理类型,均以急性肾损伤为突出及首发症状起病,可能与胸腺在免疫调节中具有重要地位,胸腺瘤起病隐匿,常导致免疫调节紊乱而缺乏直接侵犯症状,伴发副肿瘤综合征的比例高有关^[4-6]。与肾病相关的实体肿瘤分布广泛,最为常见的为消化系统肿瘤和肺癌,可发生于各个年龄段,发生率随年龄增长而增加,因此对成人肾病患者应高度重视继发因素的筛查,注意潜在的肿瘤可能。肾病与肿瘤并非同时出现,部分肾病发生于肿瘤诊断前后 1 年内,因此应常规做肿瘤标志物检测,尤其在膜性肾病患者,进行必要的随访观察。

血液系统肿瘤常见以 AKI 起病,临床一般表现蛋白尿、血尿,肾病综合征少见,如多发性骨髓瘤导致的管型肾病、淀粉样变性和单克隆免疫球蛋白沉积病,肾功能评估多发性骨髓瘤患者肾脏受累的重要指标^[7,8]。淋巴瘤、白血病均可见肿瘤细胞直接浸润肾脏导致肾内梗阻,另外化疗药物、病毒、干细胞移植、生物靶向治疗等均可造成 TMA 而导致肾损害。肾损伤发生在原发病治疗或完全缓解期间,容易忽视肾损伤和原发病的关联。

本研究患者肾功能的预后差异大,主要取决于肿瘤的性质和治疗的时机,而非伴发的肾脏疾病。实体肿瘤相关性肾病预后与肿瘤的治疗密切相关,肾功能在原发病治疗后基本恢复正常。血液系统肿瘤中,多发性骨髓瘤常以 AKI 起病,替代治疗可以快速减少

轻链负载和沉积,有效改善肾功能。针对原发病白血病和淋巴瘤的化疗,有助于减轻瘤细胞浸润导致的肾损害。新型治疗方式干细胞移植可导致 TMA,应注意治疗过程中 TMA 危险因素防治。本研究肾功能的预后均较好,积极治疗肿瘤对患者及肾病的预后都至关重要,因此在所有表现肾病的中老年患者,尤其当存在无法用肾病解释的肾外表现,如贫血、 γ 球蛋白升高、急性肾损伤、红细胞沉降率增快,应高度警惕存在恶性肿瘤。不仅行常规肿瘤筛查,对部分可疑患者应定期随诊,以免延误肿瘤的诊治。肿瘤相关性肾病合并 AKI 增加肿瘤患者的病死率,部分肾功能无法恢复而依赖透析治疗,新的靶向药物及免疫抑制剂的应用导致 AKI 逐渐成为研究的热点。因此需提高对肿瘤相关性肾病合并 AKI 的认识,针对危险因素进行干预,制定合理的治疗方案,对改善患者的远期预后至关重要。

参考文献

- 1 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2: 1-138
- 2 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
- 3 梁丹丹,何大锋,梁少娜,等. 伴恶性肿瘤肾脏疾病患者的临床及肾脏病理特征[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(3): 207-212
- 4 Long Q, Wu P, Jiang G, et al. Minimal change nephritic syndrome associated with invasive thymoma: a case report with literature review[J]. *Clin Nephrol*, 2014, 81(4): 296-301
- 5 Yamauchi J, Ubara Y, Suwabe T. Focal segmental glomerulosclerosis associated with invasive thymoma[J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(2): 210-211
- 6 郑茜子,高碧霞,喻小娟,等. 胸腺瘤相关性肾小球病 12 例临床及病理特点分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(8): 587-591
- 7 Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6): 786-794
- 8 Gorsane I, Barbouch S, Mayara M, et al. Renal impairment in multiple myeloma: A single center experience[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27(3): 480-485

(收稿日期:2020-05-07)

(修回日期:2020-05-20)