

多发性骨髓瘤肾损害早期评估的研究进展

钟赞¹ 侯健¹

[关键词] 多发性骨髓瘤;肾损害;胱抑素 C;视黄醇结合蛋白

[中图分类号] R554 [文献标志码] A [文章编号] 1004-2806(2012)07-0418-03

肾损害是多发性骨髓瘤(MM)最常见的严重并发症之一^[1]。10%~40% MM 确诊时已出现肾功能损害,整个病程中 25%~50% 的 MM 患者会出现程度不同的肾功能异常^[2-3]。美国和欧洲对过去数年终末期肾病的统计数据显示,由 MM 引起的终末期肾病的 2 年病死率远远高于非 MM 引起的终末期肾病(58% 对比于 31%, $P < 0.01$)^[4]。有研究显示伴有肾损害的 MM 患者的中位生存期少于 2 年^[5]。然而不少 MM 所导致的肾损害在早期无明显特征性,很容易导致漏诊。研究表明,MM 患者肾损害小于 3 个月肾功能逆转达 50%~70%,而 MM 患者肾损害大于 3 个月肾功能逆转只有 10%。MM 肾损害患者往往在明确诊断时肾功能已不能逆转,已经失去治疗的良机。因此,如何诊断及治疗 MM 导致的早期肾损害是临床治疗的难点和当务之急。

1 MM 肾损害的发病机制

1.1 轻链的肾损害作用

MM 对肾的损害是由多因素造成的,其中最主要的是由 MM 瘤细胞分泌的单克隆免疫球蛋白轻链(LC)引起的^[6]。LC 可以较自由地通过肾小球滤过并在肾小管分解重吸收,正常人尿液中的 LC 是多克隆的,含量极低,而 MM 患者尿中的 LC 明显升高,超过了肾小管分解吸收的能力。研究中发现 LC 是具有肾毒性的,在早期甚至未出现临床症状的阶段,就能导致 MM 肾损害^[7]。LC 的肾损害作用是分别通过损害肾单位的不同部位如肾小球、肾小管、肾间质等来产生的,其中肾小管的损害尤为重要。有研究证实了 LC 对近端小管上皮细胞有直接毒性,导致肾小管上皮细胞退化、萎缩、坏死和从基底膜剥脱。此外,近端肾小管过量重吸收 LC,导致局部分解 LC 障碍,在近端肾小管细胞内形成晶状包涵体,妨碍了膜运载蛋白,从而引起出现范可尼综合征的症状。其表现为肾性过多丢失的全氨基酸尿、肾小管酸中毒、葡萄糖尿、磷酸盐尿,以及引起的各种代谢性酸中毒、低磷血症、低钙血症、脱水。

1.2 管型肾病

管型肾病(cast nephropathy,CN)是 MM 肾损

害最常见的病理类型,占骨髓瘤肾损害的 40%~63%^[8],以肾小管管型形成导致肾功能衰竭为主要特征。常常累积远端小管,是以肾小管萎缩和肾间质纤维化最主要的特征^[9]。MM 患者产生过量的 LC,而 LC 能与塔姆-霍斯福尔糖蛋白(Tamm-Horsfall glycoprotein,THP)发生结合而形成管型聚集物,导致远端小管的阻塞,升高了管腔内的压力,从而造成肾小球滤过率的降低和肾间质血流的减少^[1]。管型形成机制包括 LC 对近端小管上皮细胞的直接毒性,以及 THP 和 LC 的相互作用,而后者是管型形成的最重要原因。

1.3 单克隆免疫球蛋白沉积病

单克隆免疫球蛋白沉积病(monoclonal immunoglobulin deposition disease,MIDD)表现为轻链和重链沉积病(light chain and heavy chain deposition disease,LHCDD)、单克隆轻链沉积病(light chain deposition disease,LCDD)和单克隆重链沉积病(heavy chain deposition disease,HCDD)。占骨髓瘤肾病的 19%~26%^[8]。颗粒状的 LC 常沉积在肾基底膜上,也可沉积在动脉和微血管上,使得周边基底膜增厚,类似于 II 型膜性增生性肾小球肾炎。主要对肾小球和肾小管造成损害。

1.4 淀粉样变性

肾淀粉样变性是指淀粉样物质沉积于肾脏引起的病变,占骨髓瘤肾病的 7%~30%^[8],主要沉积在肾小球。淀粉样蛋白源于单克隆浆细胞产生的 κ 或 λ 轻链片段,或是轻链由巨噬细胞裂解成的碎片。这些 LC 片段或碎片的自身聚合,或与其他成分如淀粉样蛋白 P、氨基聚糖的相互作用,构成了多聚纤维丝样结构,LC 以 κ 型为主。本病发病机制未明,目前认为其与 LC 亚群、可变区结构和氨基酸序列及特异的理化性质有关。

2 传统指标的局限性

目前临床上 MM 患者早期肾损害程度的评估常以检测 SCr 来进行,其主要是对肾小球功能的评价。Scr 水平受年龄、肌肉量等因素的影响,只有当 GFR 下降 1/2~1/3 时才开始升高,CCr 较 Scr 能更灵敏地反映 GFR 下降的指标,但也受肌肉容积影响,还受患者留尿依从性,容易出现误差,对轻度的肾功能损伤尤其是肾小管损伤缺乏足够的灵敏度。而 MM 肾损害尤其是早期绝大多数是肾小

¹第二军医大学附属长征医院血液科(上海,200003)
通信作者:侯健,E-mail:houljian167@sohu.com

管损伤,进一步影响肾小球,导致 GFR 下降。由此可见,目前临床评估 MM 患者肾损害具有滞后性,常常已达到 MM 肾损害中晚期时才被发现。因此我们需要寻找一个更加灵敏的指标来预测判断 MM 肾损害的受累情况。

3 新型检测指标

3.1 胱抑素 C 的生物学特性

胱抑素 C(Cys-C)是由 120 个氨基酸残基组成的相对分子质量为 13.5×10^3 的非糖基碱性分泌型蛋白,基因属“看家基因”。人体几乎所有的有核细胞都能持续地产生 Cys-C 并分泌到血清中,主要由肾脏进行分解代谢。由于 Cys-C 的低分子量及正常的 pH 和阳电荷,使其能自由滤过肾小球,几乎完全被肾小管重吸收,并且在肾近曲小管降解。

3.1.1 血 Cys-C 是反映肾小球滤过功能的内源性标志物 由于 Cys-C 完全通过肾小球膜滤过,没有明显的肾小管分泌。因此血清中 Cys-C 由肾小球滤过决定,而不依赖任何外在的因素,如年龄、性别、饮食和炎症等的影响。所以,Cys-C 是肾小球滤过理想的内源性标志物^[10]。Dharnidharka 等^[11]对国际上肾病患者的研究表明,Cys-C 与⁵¹Cr-EDTA 清除率的相关性($r=0.816$)显著高于 SCr($r=0.742$);Cys-C 对判断⁵¹Cr-EDTA 清除率 $<72 \text{ ml/min/1.73 m}^2$,其诊断敏感度显著高于 SCr。以 $>1.5 \text{ mg/L}$ 为判断线,Cys-C 指示肾功能轻度损害的患者占 71.4%,而 SCr(判断线 $>200 \mu\text{mol/L}$)仅 52.4%。研究表明 Cys-C 是评价肾功能轻度损害的较灵敏的指标。

3.1.2 尿 Cys-C 肾小管功能障碍的指标 血液中的 Cys-C 完全经肾小球滤过并几乎全部被近曲小管重吸收并分解,正常尿液中 Cys-C 含量极低,如果肾小管受到损伤,不管是肾小管上皮细胞或者间质,理论上都应该引起尿 Cys-C 浓度升高。Conti 等^[12]认为尿 Cys-C 是反映肾小管损伤的特异性指标。有实验表明,Cys-C 适合肾小管损伤程度的评价^[13]。尿中 Cys-C 的含量相对稳定,无周期性变化,更适用于对肾脏疾病中肾小管功能情况的评价。

3.2 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NAGL)基因定位于常染色体 9q34 上,全长 5 869 bp。NGAL 蛋白由一条含 178 个氨基酸残基的多肽链构成,相对分子质量为 25×10^3 。NGAL 既可自身聚合成 46×10^3 的同源二聚体,也可与基质金属蛋白酶 9(MMP9)聚合成 135×10^3 的异源二聚体。除存在于中性粒细胞的过氧化物酶阴性颗粒外,NGAL 蛋白还广泛存在于肾脏、支气管、胃、小肠、胰腺、前列腺及胸腺等处,但均呈低水平表达。肾脏只有在发生某些病理改变的情况下(如缺血-再

灌注损伤等)才高表达 NGAL 蛋白,且该蛋白的表达会随疾病的恢复而下降。近期研究认为,在成熟肾脏,NGAL 主要在近端小管表达,但也存在于远侧肾单位^[14],在肾脏受到损伤性刺激时由肾小管上皮细胞所分泌。新近研究表明,NGAL 是诊断急性肾损伤最有效的生物学标志之一^[15],Tuladhar 等^[16]研究发现,在成人心脏外科手术后,患者术后 2 h 血、尿 NGAL 浓度均明显升高,对 AKI 的发生有较好的预测作用;Haase 等^[17-18]的研究也提示 NGAL 是 AKI 的独立预测因子,与 CystatinC 效力相仿。

3.3 尿视黄醇结合蛋白

尿视黄醇结合蛋白(RBP)是体内正常存在的小分子蛋白,相对分子质量 21 200,血浆中 90% 以上的 RBP 是与甲状腺素前蛋白结合形成大分子蛋白复合物的方式存在,其不能从肾小球自由滤过。体内 RBP 主要将视黄醇从肝细胞转运至上皮细胞,随后 RBP 便游离到血浆中。血清中少量游离的 RBP 自由通过肾小球滤过膜,其中绝大部分被近端小管重吸收而分解代谢。因此正常情况下尿 RBP 排泄很少,当近端小管受损时因其重吸收功能下降,尿 RBP 才可明显升高。研究表明尿 RBP 是早期肾小管损伤的指标之一,与肾小管间质损害程度有明显相关性,已作为监测病情、指导治疗和判断预后的一项灵敏的指标。也有研究表明尿 RBP 对急性肾功能损伤有显著意义^[19]。

4 总结和展望

有学者认为,MM 肾损害的治疗时机是及其重要和迫切的^[20-21]。只有早期发现 MM 肾损害,才能尽早治疗,而 MM 早期肾损害主要是 LC 对肾小管的损害,引起轻微的肾功能损伤。然而传统的检测指标缺乏特异性和敏感性,因而建议联合检测上述新型指标评估 MM 患者早期肾功能。管型肾病主要是以远端肾小管的损害为主,建议采用肾小管的指标如尿 Cys-C、尿 NGAL 等检测,在进展到一定程度时,可以联合血 Cys-C 检测 GFR。对于淀粉样变性的患者,损害部位主要在肾小球,采用血 Cys-C 检测,优于传统的 Scr。轻链沉积病的损害涉及肾小球和肾小管,则可联合血 Cys-C、尿 Cys-C、尿 NGAL、尿 RBP 检测。范可尼综合征损害主要在近端小管,采用肾小管的指标如尿 Cys-C、尿 NGAL、尿 RBP 等检测,在进展到一定程度时,可以联合血 Cys-C 检测 GFR。随着各种新药的不断研发与应用,MM 患者的预后得到极大改观。很多方案对肾功能恢复有一定积极作用。国际骨髓瘤工作组推荐硼替佐米联合地塞米松的(VD)方案用于所有肾损害患者,VMP 方案适用于已接受一线治疗和发生肾损害的老年患者^[1]。因此建议用联合监测上述新型指标来评估 MM 患者的早期肾损

害以及化疗过程中的肾功能改善情况。

参考文献

- [1] DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E, ROSINOL L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2008, 22: 1485—1493.
- [2] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78: 21—33.
- [3] TERPOS E, KATODRITOU E, TSIFTSAKIS E, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration[J]. *Haematologica*, 2009, 94: 372—379.
- [4] ABBOTT K C, AGODOA L Y. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival[J]. *Clin Nephrol*, 2001, 56: 207—210.
- [5] ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU V, BAMIAS A, GIKA D, et al. Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48: 337—341.
- [6] 邹剑峰, 侯健. 多发性骨髓瘤的肾损害的发病机制及防治进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2007, 30(4): 323—327.
- [7] BLADE J, ROSINOL L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005, 18: 635—652.
- [8] MONTSENY J J, KLEINKNECHT D, MEYRIER A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 1438—1445.
- [9] DIMOPOULOS A, TERPOS E, CHANNA-KHAN A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4976—4984.
- [10] GRUBB A, BJÖRK, NYMAN U, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71: 145—149.
- [11] DHARNIDHARKA V R, KWON C, STEVENS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40: 221—226.
- [12] CONTI M, MOUTEREAU S, ZATER M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44: 288—291.
- [13] CONTI M, MOUTEREAU S, ESMILAIRE L, et al. Should kidney tubular markers be adjusted for urine creatinine? The example of urinary cystatin C[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47: 1553—1556.
- [14] DEVARAJML P. Emerging biomarkers of acute kidney injury[J]. *Contrib Nephrol*, 2007, 56: 203—212.
- [15] BOLIGNANO D, DONATO V, COPPOLINO G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as a marker of kidney damage[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52: 595—605.
- [16] TULADHAR S M, PUNTMANN V O, SONI M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 53: 261—266.
- [17] HAASE-FIELITZ A, BELLOMO R, DEVARAJAN P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 553—560.
- [18] HAASE M, BELLOMO R, DEVARAJAN P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adult[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88: 124—130.
- [19] FU K Y, CHEN R U, CAI J H, et al. Significance of detection of urinary sediment, RBP, NAG and renal pathological biopsy in analysis of acute renal failure[J]. *China Tropical Medicine*, 2009, 9: 1106—1107.
- [20] HUTCHISON C A, BRIDOUX F. Renal impairment in multiple myeloma: time is of the essence[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 312—313.
- [21] WIRK B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency[J]. *Bone Marrow Transplant*. 2011, 46: 771—783.

(收稿日期: 2011-08-02)

量和单位的规范用法

胆固醇、三酰甘油、葡萄糖的旧制单位 mg/dl 现已废除, 新的法定计量单位为 mmol/L。胆固醇、三酰甘油、葡萄糖新旧单位之间的换算系数分别为: 0.025 9、0.011 3、0.055 5。例如: 胆固醇: 110 mg/dl $\times$ 0.025 9 $\rightarrow$ 2.85 mmol/L; 三酰甘油: 20 mg/dl $\times$ 0.0113 $\rightarrow$ 0.226 mmol/L; 血糖: 70 mg/dl $\times$ 0.055 5 $\rightarrow$ 3.89 mmol/L。