

肿瘤相关性急性肾损伤的诊断与治疗

江薇 庄守纲

全世界每年新增肿瘤患者人数达 1200 万,肿瘤已成为继心血管疾病后人类的第二大杀手^[1]。随着肿瘤的早期诊断和治疗方案的不断改进,肿瘤患者的生存率提高了,其 5 年生存率由 1975~1977 年的 50.3% 上升至 1999~2006 年的 67.8%^[2],但随之而来也带来一些新的问题。急性肾损伤(AKI)就是肿瘤及其治疗过程中出现的一种严重并发症,如何及时诊断及防治 AKI 是肾脏科和肿瘤科医生面临的一个新挑战。本文就肿瘤相关 AKI 的流行病学、肿瘤及其治疗过程中引起 AKI 的原因及其防治措施予以综述。

一、流行病学

丹麦学者对 120 万人进行的一项研究发现:1999~2006 年期间接受调查的人群中有 37 267 人患有肿瘤,其中 1 年内发生 AKI 的风险为 17.5%(AKI 定义为血肌酐值上升超过基线值的 50%),5 年以上发生 AKI 的风险为 27.0%。肾癌、多发性骨髓瘤、肝癌 1 年内发生 AKI 的风险最高,分别为 44.0%、33.0% 和 31.8%^[3-4]。其他一些肿瘤如急性淋巴瘤或白血病的患者接受化疗时发生 AKI 的风险也较高。有研究报道 537 例急性粒细胞性白血病或高危骨髓增生异常综合征接受诱导治疗的患者中有 36% 出现 AKI。伴有轻度 AKI(根据 RIFLE 分级定义)的患者 8 周内病死率为 13.6%,而没有伴发 AKI 的患者 8 周内病死率仅为 3.8%,其中需要肾脏替代治疗的患者病死率为 61.7%^[5]。接受全肾切除术的肾细胞癌患者术后发生 AKI 的风险高达 33.7%,且多在 1 年内进展为慢性肾脏病^[6]。尽管目前尚缺乏部分肾切除术后发生 AKI 风险的相关报道,但与全肾切除术相比,其术后发生慢性肾脏病(CKD)的风险明显减少^[7],最近的研究结果也表明其具有更好的心血管预后和更高的生存率^[8]。造血干细胞移植(HCT)和 AKI 之间的关系近来也有相关研究,在接受 HCT 的患者中,AKI 的发生及其严重程度和死亡风险相关^[9-10]。

与非肿瘤并发的 AKI 患者相比,肿瘤合并 AKI 患者的住院时间、费用和病死率均增加。Candrilli 等^[11]研究分析了 2004 年 383 403 例血液系统恶性肿瘤患者,发现 27 654 例患者伴有轻、中度 AKI(不需要透析),5148 例患者伴有严重的 AKI(需要透析),350 601 例患者没有发生 AKI,各组平均住院天数分别为 12.2、17.6、7.4 d,费用分别为 25 636、

44 617、13 947 美元。

伴有严重 AKI 的肿瘤患者是否需要肾脏替代治疗也值得探讨。研究数据显示在重症监护室并发 AKI 需要透析的肿瘤患者,其病死率与非肿瘤患者并发 AKI 相当^[11-12]。但对于肿瘤并发 AKI 的患者予以肾脏替代治疗,临床上发现可避免此类患者其进入长期透析^[13]。有学者报道,ICU 中的 22 例发生 AKI 需要透析的患者中,仅 5 例 6 月后仍需透析维持^[14]。

二、肿瘤相关 AKI 的病因及防治

1. 肾前性因素:肿瘤患者由于肿瘤本身的症状(尤其是消化系统肿瘤)以及肿瘤治疗过程中化疗的毒副作用易引起恶心、呕吐或腹泻,导致容量的丢失。对于肿瘤合并高血压和(或)糖尿病的患者,利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物的应用很广泛,但这些药物可导致肾前性氮质血症。高钙血症是肿瘤的常见并发症,发生率在 20%~30%。高钙血症可直接作用于肾脏血管或通过刺激儿茶酚胺释放,使肾血管收缩,肾血流量减少;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,导致肾小管浓缩功能的减退。以上两个因素共同导致了 AKI 的发生。因此,维持有效的血容量对预防肾前性的 AKI 至关重要。而对于肿瘤合并高血压和(或)糖尿病的患者,无论使用 ACEI 或 ARB 类药物是否长期有益,需要关注其增加肿瘤相关性 AKI 短期风险的问题。

2. 肾性因素:(1)肾脏浸润:肿瘤直接侵犯肾脏可导致肾损害,以血液系统肿瘤较常见。淋巴瘤的肾脏浸润(LIK)是血液系统恶性肿瘤已知和常见的并发症。大约半数非何杰金病的患者出现结外病变。一项大型研究的结果显示,34% 的淋巴瘤患者有肾实质侵犯,但仅有 14% 的患者死亡前被诊断^[15]。目前尚缺乏 LIK 的发生与淋巴瘤分型有关的数据支持。LIK 仍几乎均通过肾穿刺来明确诊断^[16]。根据病理表现将肾脏淋巴瘤分为肾间质浸润型和肾小球浸润型,80% 的患者表现为肾间质浸润型。肾间质浸润型中 87% 表现为急性肾衰竭,而肾小球浸润型中,45% 表现为急性肾衰竭^[17]。治疗原则主要着重于原发性恶性肿瘤的治疗,治疗后肾功能可能得到改善。(2)管型肾病:管型肾病(也称骨髓瘤肾病)是多发性骨髓瘤相关性 AKI 的最常见的表现,也是单克隆免疫球蛋白病的最常见的组织学改变。正常生理情况下,免疫球蛋白轻链通

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.07.017

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院肾内科

通信作者:庄守纲,Email:gangzhuang@hotmail.com

过肾小球滤过,由肾小管细胞通过其 cubilin/megalin 受体重吸收^[18]。当肿瘤浆细胞产生轻链增加,超过了近端小管重新吸收的功能时,过多的轻链在远端小管与 Tamm-Horfall 蛋白结合,导致肾小管堵塞,GFR 下降。促使管型形成的因素包括远端肾小管游离轻链(SFLC)的超负荷、酸性尿、同时使用利尿剂和非甾体类抗炎药、脱水、造影剂的使用和高钙血症等^[19]。如果及早治疗,管型肾病有可能被逆转。因此,一旦诊断成立就应立即治疗。治疗措施包括通过静脉输注等渗盐水或碳酸氢钠扩充容量,使轻链浓度下降;碱化尿液增加 SFLC 的溶解度;尽早使用治疗骨髓瘤的药物(马利兰、地塞米松、萨利多胺、来那度胺)以减少 SFLC 的产生等,有助于管型肾病肾功能的恢复^[20]。应避免使用肾毒性药物,包括非甾体类抗炎药、造影剂、袢利尿剂、ACEI 或 ARB 类药物、氨基糖甙类抗生素等。

3. 肾后因素:梗阻是 AKI 的另一个重要原因。最常见于前列腺、膀胱、肾脏肿瘤,或者继发于原发或转移性腹部或盆腔恶性肿瘤外压尿道流出道。许多肾细胞癌患者只有单个肾脏,因此,单侧输尿管的梗阻易引起 AKI。通过腹部 B 超或 CT 检查可诊断梗阻。但在低血容量、梗阻早期或部分梗阻、腹膜后纤维化造成的梗阻时可出现假阴性结果。解除梗阻包括放置支架和经皮肾造口术,都可解除梗阻,逆转肾损害。

4. 与肿瘤治疗相关的 AKI:(1)肿瘤溶解综合征:肿瘤溶解综合征(TSL)是恶性肿瘤患者引起 AKI 的最常见的原因,也是肿瘤科的急症之一。当肿瘤细胞释放其细胞内物质入血时发生 TSL,其结果是导致包括高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症在内的一系列代谢紊乱。电解质紊乱增加了患者心律失常、癫痫发作和死亡的风险。尽管 TSL 可以是自然发生,但更常见于恶性肿瘤标准化的化疗、放疗、糖皮质激素、免疫治疗、单克隆抗体和其他靶向的治疗过程中。其发生的高危因素包括高尿酸血症、肾衰竭、肿瘤的快速生长、对化疗的高敏感性和低血容量^[21]。TSL 导致 AKI 发生的病理生理学机制包括尿酸、磷酸钙和(或)黄嘌呤共同组成的晶体形成,这些晶体可导致肾小管的阻塞和炎症反应及肾小球滤过率下降。高尿酸血症也可通过非晶体机制引起 AKI,如肾血管收缩、肾血流量减少、活性氧簇和炎症反应^[22]。另外,高尿酸血症可加重氧化应激引起的肾损伤。我们的研究发现氧化应激可致肾小管细胞凋亡和溶解坏死^[23-24]。

防治 TSL 可以减少肿瘤治疗过程中 AKI 的发生。在肿瘤患者接受化疗或放疗之前,应纠正容量不足、高钙血症、泌尿道梗阻等可逆因素。补充容量是预防 TSL 的一个主要措施,对于高危患者,静脉补充晶体可增加体内钾、磷和尿酸的清除^[25]。目前较为统一的意见是在化疗开始前口服或静脉补充液体 3 L/d,但对于已存在容量过多或少尿型 AKI 的患者应避免液体过剩^[26]。别嘌醇和拉布立酶作为降尿酸药物可预防 TSL 的发生^[27],但别嘌醇由于其严重的过敏反应和肾衰竭时需调整药物剂量等因素,限

制了其在部分患者中的应用,而拉布立酶疗效好、安全、不良反应少^[27]。目前一般建议有发生 TSL 的低危患者采用别嘌醇预防,而高危患者则采用拉布立酶预防^[28]。对于是否采用碱化尿液来预防 TSL 尚有争议。碱化尿液可改变尿酸碱度使更多尿酸盐溶解,减少小管内晶体形成。但外源性给予碱性药物可减少磷酸钙的溶解,导致软组织和肾小管磷酸钙的沉积增加;此外,碱血症可使钙与白蛋白结合,减少离子钙的浓度,低血钙可引起手足抽搐或心律失常。因此碱化尿液不广泛推荐用于预防和治疗 TSL^[29]。当 TSL 出现 AKI 时,需进行血液透析治疗。血液透析能快速清除因肿瘤细胞溶解所产生的钾、磷和尿酸。透析方式应采用持续性的肾脏替代治疗,透析液或置换液的流速需达到 3 ~ 4 L/h^[6,30-32]。急诊腹膜透析由于不能充分清除尿酸而不被推荐用于 TSL 的治疗^[33]。

(2)化疗药物引起的 AKI:化疗药物的肾毒性目前仍是肿瘤治疗的一个重要并发症。化疗药物的肾毒性可以表现为肾血管的损害,如血栓性微血管病;肾小球损害如微小病变和局灶节段性肾小球硬化;小管间质损害,如急性肾小管坏死、间质性肾炎等。由于化疗药物种类繁多,本文仅挑选几种常用的、可引起急性肾小管损伤进而导致 AKI 的药物予以阐述。①顺铂:顺铂是目前使用最为广泛、有效的化疗药物之一。其主要的不良反应是肾毒性。主要表现为肾小管功能损害和非少尿型急性肾衰竭。顺铂并发的 AKI 呈剂量依赖性。25% ~ 42% 的患者在首次使用顺铂后可发生轻度可逆性肾功能减退^[34],随着顺铂的反复应用,肾衰竭的发生率呈上升趋势,程度也愈严重,甚至出现不可逆肾衰竭。预防措施主要为减少顺铂的剂量和缩短给药时间,同时采用生理盐水水化和联合速利尿剂治疗。也有人使用甘露醇予以强制利尿,但其缺乏有益证据。也有报道这种方法有可能导致肾功能损害^[35]。②环磷酰胺和异环磷酰胺:环磷酰胺和异环磷酰胺主要不良反应为水排泄减少引起的一过性稀释性低钠血症、出血性膀胱炎和慢性膀胱纤维化,大剂量环磷酰胺通过使入球小动脉收缩,影响 GFR 或结晶堵塞远端肾单位,造成肾内梗阻,引发 AKI^[36]。AKI 通常是可逆的,但也可以是持续的^[37-38]。目前尚缺乏有效的预防措施。美司钠对于出血性膀胱炎有效,但对于肾损伤作用有限。减少环磷酰胺剂量可有效预防 AKI,但限制了其对肿瘤细胞的杀伤作用。补充电解质、监测 CKD 的进展、有指征地透析都是很重要的治疗措施。③甲氨蝶呤:大剂量甲氨蝶呤目前被用于治疗一些恶性肿瘤如淋巴瘤。肾毒性是大剂量(1 ~ 12 g/m²)治疗的一个并发症,但其很少发生于一般剂量的长期治疗^[37-39]。甲氨蝶呤及其代谢产物 7-羟基甲氨蝶呤容易在酸性环境中形成结晶,在肾小管内沉积,堵塞肾小管,导致 AKI。甲氨蝶呤引起 AKI 的危险因素包括血容量减少、尿 pH 值酸性以及原有肾脏疾病(GFR < 60 ml/min)^[37,40]。因此,给予适当水化,碳酸氢钠碱化尿液可减少甲氨蝶呤肾毒性。甲氨蝶呤治疗后 24 ~ 36 h 亚叶酸

的使用,可减少非恶性细胞的损伤^[37,41-42]。当出现严重 AKI 时,高通量透析能有效清除血液中甲氨蝶呤(76%),但需注意透析后血浆浓度的反弹^[37,39]。④培美曲塞:培美曲塞是一种抗叶酸制剂,通过抑制嘌呤或嘧啶的代谢,从而抑制肿瘤细胞 RNA 或 DNA 的合成,常用于治疗恶性间质瘤和非小细胞性肺癌。主要通过肾脏排泄,大剂量应用时可出现可逆性的 AKI。Glezerman 等^[43]报道培美曲塞的肾毒性损伤包括急性肾小管坏死 5 例,急性间质性肾炎 2 例,肾源性尿崩症 1 例,肾源性尿崩症合并肾小管酸中毒 1 例。大多数患者停药后肾功能恢复,但也可造成 CKD。肾脏组织病理学表现为慢性小管间质纤维化和小管萎缩^[43]。

(3)造血干细胞移植(HCT)后的 AKI:造血干细胞移植从 20 世纪 60 年代起用于部分恶性或(和)良性肿瘤治疗。尽管 HCT 为化疗抵抗的一些情况提供了一种治疗可能,但也可引起宿主器官的毒性,AKI 是其中最严重的并发症之一^[10]。大多数病例的 AKI 发生在 HCT 后的 100 d 内,清髓的(7~40 d)较非清髓的(22~60 d)发生更早^[10]。HCT 并发 AKI 的患者总病死率为 37%~46%,在需要透析的患者中高达 88%^[44-45]。HCT 后引起 AKI 分为早期(30 d 内)和晚期(>3~4 月)。在移植前期,最常见引起 AKI 的原因为脓毒血症、低血压和肾毒性药物接触史(甲氨蝶呤、两性霉素 B、阿昔洛韦、氨基糖苷类、ACEI 类、造影剂和钙调磷酸酶抑制剂),这些因素造成急性肾小管坏死^[46]。此外,抗生素和别嘌醇的应用可引起急性间质性肾炎。肝窦阻塞综合征在 HCT 后早期出现,其临床表现及实验室检查与肝肾综合征类似。HCT 后晚期出现的 AKI 通常是由于血栓性微血管病(TMA)和钙调磷酸酶抑制剂(CNI)毒性所致。因此,对于 HCT 后的患者因密切监测其肾功能,一旦出现 AKI 应根据病因及早治疗,慎用肾毒性药物,对于需透析患者,应优先选用连续性肾脏替代治疗。

综上所述,AKI 是肿瘤患者很常见的并发症之一。为提高肿瘤患者的生存率,肿瘤科医师及肾脏科医师需共同关注肿瘤引起 AKI 的原因并选择最佳的治疗方案,肿瘤相关性肾损伤这一特殊领域也将进一步得到发展。

参 考 文 献

- [1] Humphreys BD. Onco - Nephrology: Kidney Disease in the Cancer Patient: Introduction. *Seminars in Nephrology*, 2010, 30, 531-533.
- [2] Bethesda MD. SEER cancer statistics review, 1975 - 2007. National Cancer Institute, 2010.
- [3] Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*, 2011, 108:1556-1563.
- [4] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008, 111: 2516-2520.
- [5] Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 2010,116: 4063-4068.
- [6] Cho A, Lee JE, KwonGY, et al. Post - operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new - onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26: 3496-3501.
- [7] Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006,7: 735-740.
- [8] Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 2009, 181: 55-61.
- [9] Humphreys BD. Renal complications of hematopoietic stem cell transplantation// Cohen E. *Cancer and the Kidney*. Oxford: Oxford University Press, 2010: 205-216.
- [10] Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: Incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46: 1399-1408.
- [11] Candrilli S, Bell T, Irish W, et al. A comparison of inpatient length of stay and costs among patients with hematologic malignancies (excluding Hodgkin disease) associated with and without acute renal failure. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008, 8: 44-51.
- [12] Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med*, 2007, 33: 765-772.
- [13] Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, et al. Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C - SLED): Dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1338-1346.
- [14] Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4003-4010.
- [15] Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, et al. Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med*, 1962, 32: 184-207.
- [16] Tomroth T, Heiro M, Marcussen N, et al. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: 960-971.
- [17] 王海燕,周德福,刘玉春. 淋巴瘤肾损害//王海燕. 肾脏病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 1604-1607.
- [18] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8: 43-51.
- [19] 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 Clin Pathol*, 2010, 63: 884-887.
- [20] Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum - free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1129-1136.
- [21] Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*, 2004, 127: 3-11.
- [22] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1844-1854.
- [23] Zhuang S, Yan Y, Daubert RA, et al. ERK promotes hydrogen peroxide - induced apoptosis through caspase - 3 activation and inhibition of Akt in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292: 440-447.
- [24] Zhuang S, Kinsey GR, Yan Y, et al. Extracellular signal - regulated kinase activation mediates mitochondrial dysfunction and necrosis induced by hydrogen peroxide in renal proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325: 732-734.
- [25] Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *Br J Haematol*, 2011, 154: 3-13.
- [26] Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica*, 2008, 93: 1877-1885.
- [27] Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 151-161.
- [28] 王海燕, 周德福, 刘玉春. 肿瘤治疗过程中的肾损害//王海燕. 肾脏病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1604-1607.
- [29] Wilson FP, Berns JS. Onco - nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 1730-1739.
- [30] Agha - Razii M, Amyot SL, Pichette V, et al. Continuous veno - venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clin Nephrol*, 2000, 54: 59-63.
- [31] Pichette V, Leblanc M, Bonnardeaux A, et al. High dialysate flow rate continuous arteriovenous hemodialysis: a new approach for the treatment of acute renal failure and tumor lysis syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1994, 23: 591-596.
- [32] Heney D, Essex - Cater A, Brocklebank JT, et al. Continuous arteriovenous haemofiltration in the treatment of tumour lysis syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1990, 4: 245-247.
- [33] Duke M. Peritoneal dialysis in leukemia and uric acid nephropathy. *Am J Med Sci*, 1963, 245: 426-431.
- [34] Jongh FE, Veen RN, Veltman SJ, et al. Weekly high dose cisplatin is a feasible treatment option analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer*, 2003, 88: 1199-1206.
- [35] Morgan KP, Buie LW, Savage SW. The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Ann Pharmacother*, 2012, 46: 276-281.
- [36] 唐晋清, 石苇, 李本尚, 等. 含异环磷酰胺化疗方案的肾毒性研究. *同济大学学报(医学版)*, 2003, 24: 506-508.
- [37] Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol*, 2010, 30: 570-581.
- [38] Ciaramboli G, Holle SK, Vollenbroeker B, et al. New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol Pharm*, 2011, 8: 270-279.
- [39] Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy - associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5: 450-462.
- [40] Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy*, 2010, 56: 459-465.
- [41] Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med*, 1999, 106: 459-465.
- [42] Patterson DM, Lee SM. Glucarbitase following high - dose methotrexate: update on development. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10: 105-111.
- [43] Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, et al. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58: 817-820.
- [44] Gruss E, Bernis C, Tomas JF, et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol*, 1995, 15: 473-479.
- [45] Zager RA, O' Quigley J, Zager BK, et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13: 210-216.
- [46] Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int*, 1994, 46: 1443-1458.

(收稿日期: 2013-03-10)

(本文编辑: 孙玉玲)