

长期伊马替尼导致慢性肾间质病变、缺血性肾损伤伴微血管病变1例

廖进¹, 龙李熳¹, 陈莹¹, 殷薇¹, 向梦琴¹, 刘抗寒^{1,2*}

¹湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)肾脏内科, 湖南 长沙

²湖南省慢性肾脏病诊疗中心, 湖南 长沙

收稿日期: 2025年2月7日; 录用日期: 2025年3月1日; 发布日期: 2025年3月7日

摘要

伊马替尼是第一代酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 在治疗费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph + CML)和不能切除和/或发生转移的恶性胃肠道间质瘤(GIST)的成人患者中取得了巨大成功。由于伊马替尼的肾脏清除可以忽略, 对于肾功能损害的患者不需要调整剂量, 一般认为肾毒性较小。然而, 伊马替尼导致的肾脏损伤逐步受到重视。现报道一例长期服用伊马替尼导致慢性肾间质病变、缺血性肾损伤伴微血管病变的患者。

关键词

伊马替尼, 肾间质病变, 缺血性肾损伤, 微血管病变

A Case of Chronic Renal Interstitial Lesions and Ischemic Renal Injury with Microvascular Lesions Induced by Long-Term Imatinib Use

Jin Liao¹, Liman Long¹, Ying Chen¹, Wei Yin¹, Mengqin Xiang¹, Kanghan Liu^{1,2*}

¹Department of Nephrology, Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha Hunan

²Hunan Chronic Kidney Disease Diagnosis and Treatment Center, Changsha Hunan

Received: Feb. 7th, 2025; accepted: Mar. 1st, 2025; published: Mar. 7th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 廖进, 龙李熳, 陈莹, 殷薇, 向梦琴, 刘抗寒. 长期伊马替尼导致慢性肾间质病变、缺血性肾损伤伴微血管病变 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 460-465. DOI: 10.12677/acm.2025.153637

Abstract

Imatinib, a first-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), has achieved significant success in treating Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph + CML) and unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST) in adult patients. Since renal clearance of imatinib is negligible, dose adjustment is not required for patients with renal impairment, and it is generally considered to have low nephrotoxicity. However, renal injury caused by imatinib is gradually gaining attention. This report presents a case of chronic renal interstitial lesions and ischemic renal injury with microvascular lesions induced by long-term imatinib use.

Keywords

Imatinib, Renal Interstitial Lesions, Ischemic Renal Injury, Microvascular Lesions

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

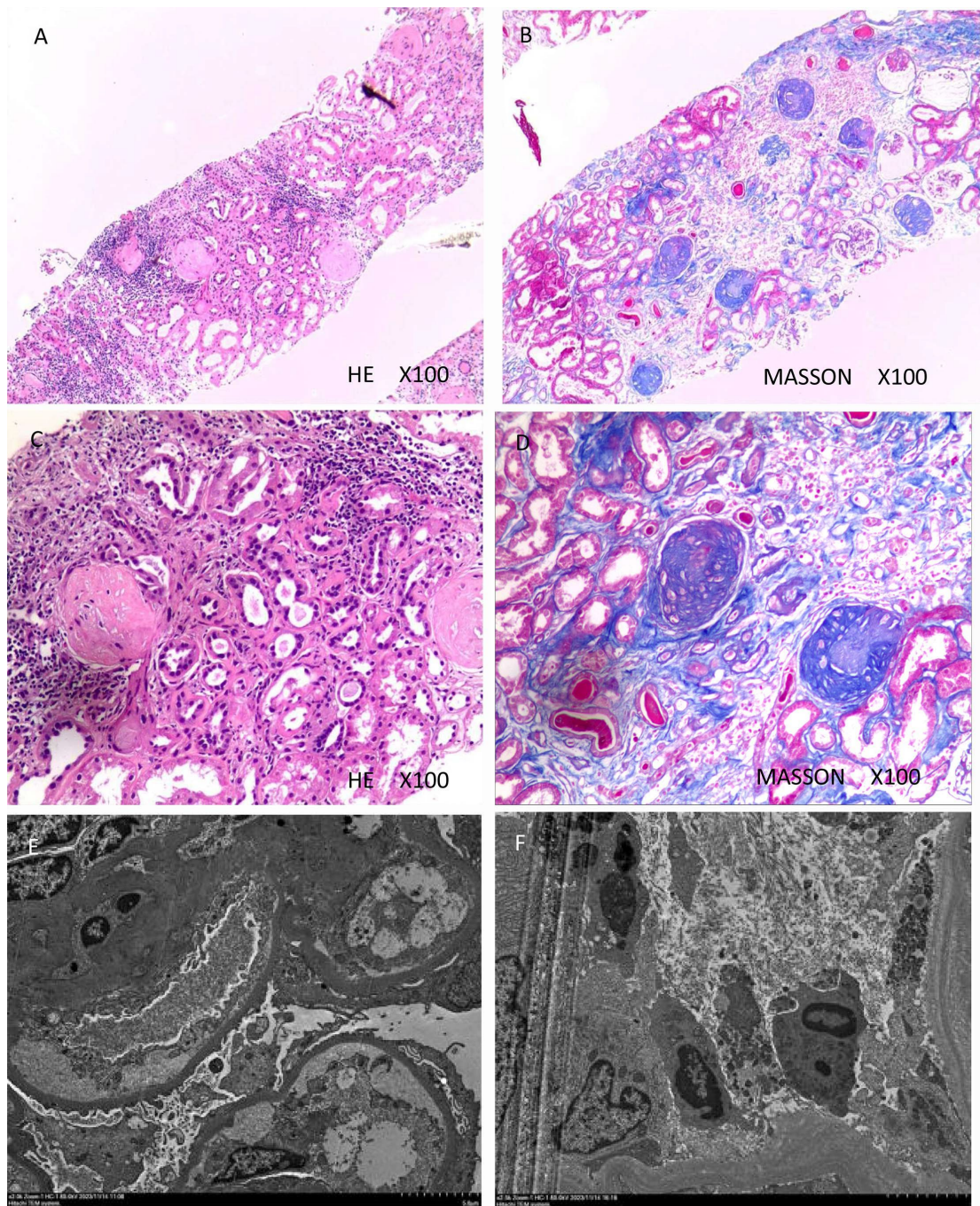


Open Access

1. 病例资料

邹某某, 70 岁, 发现肾功能不全半年入院。患者半年前间断颜面部浮肿, 血肌酐升高, 达 158 $\mu\text{mol/L}$ 。2023 年 10 月 12 日在当地医院查尿蛋白 1+, 尿素氮 8.41 mmol/L , 血肌酐 163 $\mu\text{mol/L}$, 无排尿不适, 无腰痛、肉眼血尿, 无皮疹、关节痛、面部红斑、口腔溃疡、骨痛等, 无畏寒、发热。2006 年发现胃间质瘤, 开腹手术发现无法手术治疗, 一直予以伊马替尼 400 mg/d 口服, 期间出现贫血、白细胞减少, 曾输血治疗。8 个月前发现血压升高, SBP 最高 150~160 mmHg , 未治疗。无其他特殊药物史。体查: BP 160/68 mmHg , 慢性病容、贫血貌, 肾区无叩击痛, 双下肢无水肿。入院后完善相关检查, 尿沉渣: 尿蛋白阴性, RBC、WBC 正常; ACR 26.94; 尿免疫球蛋白、 α_2 -巨球蛋白正常; 尿 α_1 -MG 15.46 mg/L , 尿 N-乙酰-B-D-氨基葡萄糖苷酶 12.42 U/L (0.3~11.5), 尿视黄醇结合蛋白 0.83 mg/L (0~0.7); 24 小时尿蛋白定量 221 mg/L , 尿微量白蛋白定量 39 mg/L ; 肾功能: BUN 9.05 mmol/L , Cr 164 $\mu\text{mol/L}$, UA 461 $\mu\text{mol/L}$; 抗磷脂酶 A2 受体抗体 IgG 阴性; 免疫固相电泳阴性, ANCA 阴性, 抗 GBM 阴性, ENA、RF、ASO 阴性; 免疫全套: IgM 0.32 g/L , C3 0.7 g/L ; ECG 正常, 彩超: 双肾实质回声增强, 前列腺增生多发钙化。肺部 CT: 双肺小炎症结节, 胸膜增厚, 纵膈淋巴结稍增大, 冠状动脉硬化。

肾脏病理: 光镜: 可见 58 个肾小球, 其中 37 个肾小球硬化, 其余肾小球系膜细胞和基质轻度节段增生, 基底膜缺血皱缩, 肾小管上皮细胞空泡及颗粒状变性, 多灶性及片状萎缩(60%), 管腔内可见少许蛋白管型, 部分肾小管上皮胞浆内可见色素样颗粒, 肾间质多灶性及片状(50%)淋巴和单核细胞浸润, 伴显著纤维化, 小动脉管壁增厚伴玻璃样变, 节段性内膜黏液样水肿, 内膜纤维性增生硬化, 管腔狭窄、闭塞。免疫荧光: IgG、IgA、IgM、C3、C1q、 κ 、 λ 、IgG1~IgG4、ALB、FRA 均阴性。刚果红染色阴性。电镜: 可见 1 个肾小球, 部分毛细血管祥狭窄, 节段性内皮细胞肿胀, 系膜基质轻度增生, 基底膜皱缩, 增厚, 厚度达 2000 nm , 肾小管管腔扩张、萎缩, 微绒毛脱落, 管腔内可见脱落细胞碎片, 肾间质可见较多淋巴细胞浸润, 伴胶原纤维增生, 血管壁增厚、变性, 未见电子致密物。诊断考虑: 1) 慢性肾小管间质肾病, 请结合患者血压、用药情况综合考虑, 2) 缺血性肾损伤伴微血管病。病理活检如图 1 所示。



注：((A) (C)) HE 染色可见众多肾小球硬化，其余肾小球系膜细胞和基质轻度节段性增生，基底膜缺血皱缩，肾间质多灶性及片状(50%)淋巴和单核细胞浸润。((B) (D)) MASSON 染色可见肾小球硬化，肾间质多灶性及片状淋巴和单核细胞浸润，显著纤维化。((E) (F)) 电镜可见部分毛细血管样狭窄，节段性内皮细胞肿胀，肾间质可见较多淋巴细胞浸润，伴胶原纤维增生。

Figure 1. Renal biopsy pathology images of the patient
图 1. 患者肾活检病理图片

治疗上给予厄贝沙坦降血压降尿蛋白，金水宝护肾，罗沙司他改善贫血，建议更换二代 TKI，患者因经济原因继续伊马替尼治疗，随访 3 个月后复查尿蛋白+，血肌酐维持在 130 $\mu\text{mol/L}$ 。

2. 讨论

首先有学者观察到伊马替尼导致的急性肾损伤,这种急性肾损伤与肾小管间质损伤有关,大部分能恢复。Foringer 等[1]报道了一名被诊断患有前列腺癌的 64 岁男性参加了甲磺酸伊马替尼加泰索帝的 I 期试验,该试验方案需要单独使用甲磺酸伊马替尼一段磨合期。在甲磺酸伊马替尼治疗期间,患者出现急性肾功能衰竭,需要血液透析。肾活检显示肾小管空泡化。停用甲磺酸伊马替尼后肾衰竭得到缓解。同时期,发现 3 例甲磺酸伊马替尼引起的急性肾衰竭与肾小管细胞的毒性作用有关。Gafer-Gvili 等[2]报道了一名 CML 患者,在 IM 治疗期间出现肾功能衰竭,停药后肾功能衰竭得到缓解,并且尼罗替尼给药后肾功能衰竭并未加重。Barta 等[3]报道了一例用甲磺酸伊马替尼治疗的 GIST 肿瘤的 76 岁女性。治疗开始后不久,患者出现急性肾损伤,血清肌酐为 1.7 mg/dL,肾活检显示急性药物性肾小管损伤,停用该药剂可改善肾功能。Agrawal 等[4]也报道了伊马替尼导致急性肾损伤的罕见病例。Zarrabi 等[5]报道了一例在直肠 GIST 手术切除后接受辅助化疗的 48 岁男性,开始伊马替尼治疗后,患者的血清肌酐稳定上升,并在治疗 20 个月后达到肾损伤标准。停药导致肾功能正常化,但在重新开始治疗后,血清肌酐再次急剧升高。患者复发性急性肾损伤导致无限期停药。Vidal-Petiot 等[6]的研究表明,通过在慢性粒细胞白血病中以可逆方式抑制其肾小管分泌来增加血清肌酐。伊马替尼完全抑制肾小管肌酐的分泌,这是一种先前未报道的药理学特性,这种抑制作用会增加血清肌酐,与任何肾小球功能障碍无关,并且在伊马替尼停药后完全可逆。

随着随访时间的延长,伊马替尼对 eGFR 的影响也逐渐受到关注。Marcolino 等[7]观察了 105 名接受伊马替尼治疗的 CML 患者,分析中包括从伊马替尼治疗开始直至随访结束(中位 4.5 年),7%的患者出现急性肾损伤,仅 1 名患者的肌酐水平恢复到基线。估计 GFR 的平均基线值为 88.9 ml/min/1.73m²。随着伊马替尼治疗时间的延长,估计的 GFR 显著下降,年均减少量为 2.77 ml/min/1.73m² ($p < 0.001$); 12%的患者出现慢性肾功能衰竭。一项荟萃分析[8]发现,伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病患者,治疗后估计肾小球滤过率(eGFR)显著下降($p < 0.05$),与其他 TKI 使用者相比,伊马替尼使用者发生肾功能障碍(慢性肾病或急性肾损伤)的风险显著更高,汇总相对风险为 2.70 (95% CI: 1.49~4.91),敏感性分析还显示,使用伊马替尼导致肾功能障碍的风险始终较高。Sakurai 等[9]分析了 82 例慢性粒细胞白血病患者,接受伊马替尼治疗 5 年以上,平均估计肾小球滤过率(eGFR)在 5 年内显著下降(77 ± 17 至 62 ± 14 ml/min/1.73m², $p < 0.001$);通过多变量分析,伊马替尼开始时的较高年龄和较低的 eGFR 值与肾功能障碍的发展显著相关。

近年来,陆续有伊马替尼导致的肾小球病变的病例报道。Seki 等[10] 2020 年报道了一例慢性粒细胞白血病患者长期接受酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼 3.5 年、尼罗替尼 11 年)治疗后,病理结果提示多器官血管内皮损伤(肾小管和肝动脉内皮细胞肥大,肾小球、门静脉和肝窦内皮细胞丢失)。Wang 等[11]报道了一例伊马替尼治疗胃肠道间质瘤患者时,2 个月出现肾病综合征表现,肾脏病理提示足细胞病变,停用伊马替尼、强的松治疗后蛋白尿缓解。伊马替尼引起的足细胞病变是一种罕见但需警惕的肾脏不良反应,其机制可能与酪氨酸激酶抑制和氧化应激有关。Morita 等[12]报道了一例 13 年前被诊断出患有慢性粒细胞白血病,并接受了伊马替尼治疗,获得了深度分子反应,但他在第一年出现了 1+蛋白尿,此后逐渐恶化,2 年前停用伊马替尼,但蛋白尿和肾功能不全是进行性的,经皮肾活检显示轻度系膜细胞增多和基质增加,内皮细胞肿胀,小叶间动脉内皮下水肿,电子显微镜显示内皮损伤伴有严重的内皮下水肿。1 年前第二次肾活检可见肾小球硬化显著增加以及严重的间质纤维化和肾小管萎缩,节段性肾小球硬化伴足细胞增生。肾脏作为人体重要的排泄和代谢器官,在维持机体内环境稳定中起着不可或缺的作用。伊马替尼导致肾脏损伤的机制较为复杂,涉及多个方面。从药物代谢角度来看,伊马替尼及其代谢产物在肾脏的蓄积,可能会干扰肾脏细胞的正常代谢过程,影响细胞的能量供应和物质转运,进而损伤肾脏细

胞。此外,伊马替尼可能通过影响肾脏血流动力学,改变肾血管的舒缩状态,导致肾小球滤过率下降,影响肾脏的正常滤过功能。同时,伊马替尼还可能引发机体的免疫反应,导致免疫复合物在肾脏沉积,激活炎症细胞,释放炎症介质,造成肾脏的炎症损伤。

患者老年男性,发现肾功能不全半年,表现肾小管性蛋白尿,肾脏病理表现为慢性肾小管间质肾病和缺血性肾病伴微血管病变。回顾患者病史,高血压病程不长,且血压不高;无干燥综合征、IgG4 肾病、肺结节病等导致间质性肾炎的依据,除因胃间质瘤长期服用伊马替尼外,无其他特殊药物病史,故可推测是伊马替尼导致的肾损害。本例患者除了慢性肾间质纤维化,突出表现为缺血性肾损伤伴微血管病变,与 Morita 等学者报道的病例十分类似。我们推测可能与长期接受伊马替尼治疗导致内皮功能障碍有关,这个过程往往是漫长而缓慢的。

综上所述,伊马替尼治疗可能导致肾小管间质损伤、内皮细胞和足细胞损伤,eGFR 下降。长期接受伊马替尼治疗的患者需注意动态检测蛋白尿、肾功能变化情况,必要时肾活检明确肾脏病理,警惕肾病综合征或肾功能异常。若出现严重肾脏不良反应(如足细胞病变),需根据血药浓度监测结果调整剂量或暂停用药,必要时联合糖皮质激素治疗。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Foringer, J.R., Verani, R.R., Tjia, V.M., Finkel, K.W., Samuels, J.A. and Guntupalli, J.S. (2005) Acute Renal Failure Secondary to Imatinib Mesylate Treatment in Prostate Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, **39**, 2136-2138. <https://doi.org/10.1345/aph.1g131>
- [2] Gafter-Gvili, A., Ram, R., Gafter, U., Shpilberg, O. and Raanani, P. (2010) Renal Failure Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors—Case Report and Review of the Literature. *Leukemia Research*, **34**, 123-127. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.07.009>
- [3] Barta, V.S., Uppal, N.N., Pullman, J.M., Levy, A.T. and Jhaveri, K.D. (2017) Acute Tubular Injury Associated with Imatinib (Gleevec): A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Onco-Nephrology*, **1**, 57-61. <https://doi.org/10.5301/jo-n.5000008>
- [4] Agrawal, R., Saha, K. and Mohapatra, S. (2016) A Rare Case of Imatinib Mesylate Induced Acute Kidney Injury. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, **16**, 1678-1680. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20162491>
- [5] Zarrabi, K., Sweeny, K. and Keresztes, R. (2016) Imatinib Mesylate-Induced Kidney Injury in the Treatment of a Gastrointestinal Stromal Tumor. *Case Reports in Internal Medicine*, **4**, 30-34. <https://doi.org/10.5430/crim.v4n1p30>
- [6] Vidal-Petiot, E., Rea, D., Serrano, F., Stehlé, T., Gardin, C., Rousselot, P., et al. (2016) Imatinib Increases Serum Creatinine by Inhibiting Its Tubular Secretion in a Reversible Fashion in Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **16**, 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.12.001>
- [7] Marcolino, M.S., Boersma, E., Clementino, N.C.D., Macedo, A.V., Marx-Neto, A.D., Silva, M.H.C.R., et al. (2011) Imatinib Treatment Duration Is Related to Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Annals of Oncology*, **22**, 2073-2079. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq715>
- [8] Singh, A.K., Hussain, S., Ahmed, R., Agrawal, N., Bhurani, D., Klugar, M., et al. (2022) Impact of Imatinib Treatment on Renal Function in Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Nephrology*, **27**, 318-326. <https://doi.org/10.1111/nep.14014>
- [9] Sakurai, M., Kikuchi, T., Karigane, D., Kasahara, H., Matsuki, E., Hashida, R., et al. (2019) Renal Dysfunction and Anemia Associated with Long-Term Imatinib Treatment in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. *International Journal of Hematology*, **109**, 292-298. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02596-z>
- [10] Seki, Y., Nagano, O., Koda, R., Morita, S. and Hasegawa, G. (2020) Pathological Findings Suggesting Vascular Endothelial Damage in Multiple Organs in Chronic Myelogenous Leukemia Patients on Long-Term Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *International Journal of Hematology*, **112**, 584-591. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02913-x>
- [11] Wang, G., Zhuo, N., Luo, Y. and Li, J. (2021) Imatinib-Induced Podocytopathies in a Patient with Gastrointestinal Stromal Tumor. *Renal Failure*, **43**, 886-889. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2021.1930049>

-
- [12] Morita, N., Ozaki, T., Yokota, S., Sasaki, H., Watanabe, M., Takahashi, K., *et al.* (2021) Focal Segmental Glomerulosclerosis and Concurrent Glomerular Microangiopathy after Long-Term Imatinib Administration. *CEN Case Reports*, **11**, 134-140. <https://doi.org/10.1007/s13730-021-00622-w>