

· 临床研究 ·

多发性骨髓瘤患者肾损害临床与病理特征

——附 24 例分析

王金泉 刘志红 章海涛 唐政 胡伟新 黎磊石

【摘要】 目的 了解多发性骨髓瘤(MM)肾损害患者临床病理特征。方法 回顾性分析经临床、病理明确诊断的 24 例 MM 肾损害患者的临床病理特征。结果 MM 肾损害的临床症候群以肾功能不全(肌酐 $>177\mu\text{mol/L}$)最为常见(83.3%),其次为肾病综合征(12.5%)、无症状尿检异常(4.17%)。病理改变以管型肾病最为常见(62.0%, 13/21 例),慢性间质性肾炎、轻链沉积病、肾小球淀粉样变性和肾小球系膜增生性病变的发生率分别为 14.3%, 9.52%, 9.52% 和 4.76%。血清轻链阳性率为 68.4%(13/19 例),尿中轻链阳性率为 70.0%(14/20 例),以 λ 链为主。肾组织 κ, λ 轻链阳性检出率为 82.3%(14/17 例)。管型肾病(13 例)较非管型肾病患者(8 例)肾功能不全更为常见(100% vs 62.5%, $P < 0.05$)、本周氏蛋白阳性率更高(53.8% vs 13.5%, $P < 0.05$)、小管间质病变更重(重度小管间质病变发生率 76.9% vs 25.0%, $P < 0.05$)。结论 MM 伴肾损害患者临床症候群以肾功能不全多见,病理主要表现为管型肾病。血清与尿液中轻链以 λ 为主。MM 伴肾损害、管型肾病患者其临床表现与病理改变均有一定的特点。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 肾功能衰竭; 管型肾病

Clinical and pathological analysis of multiple myeloma with renal involvement

WANG Jinquan, LIU Zhihong, ZHANG Haitao, TANG Zheng, HU Weixin, LI Leishi
Research Institute of Nephrology, Jinling Hospital, Nanjing University School
of Medicine, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical and histopathological features of 24 cases of multiple myeloma (MM) with renal involvement. Methods From January 1991 to March 2001, 24 patients with MM were diagnosed in the Research Institute of Nephrology of Jinling Hospital (Nanjing, China). Renal biopsies were done in 21 of them. The clinical and pathological features of this group of patients were analyzed. Results In these 24 patients, renal insufficiency ($\text{SCr} > 177.0 \mu\text{mol/L}$) was the most frequent syndrome (83.3%), followed by nephrotic syndrome (12.5%) and syndrome of urinary abnormalities (4.17%). The incidences of hypertension, heavy proteinuria ($\geq 3.5\text{g}/24\text{h}$), end stage of renal failure ($\text{SCr} > 452 \mu\text{mol/L}$) and hyperglobulinemia ($> 30.0\text{g/L}$) were 20.8%, 41.7%, 62.5% and 37.5%, respectively. Cast nephropathy was the most frequent pathologic type (62.0%), followed by chronic tubulo-interstitial nephritis (14.3%), light chain deposition disease (9.52%), glomerular amyloidosis (9.52%) and mesangial proliferative lesion (4.76%). Free light chain was detected in serum of 13 (13/19) patients, in urine of 14 (14/20) patients, with λ chain as the dominant type. Free light chain was also found in renal tissue of 14 (14/17) patients. Renal failure was significantly higher (100% vs 62.5%, $P < 0.05$), B-J proteinuria and severe tubulo-interstitial lesion were significantly more frequent (53.8% vs 12.5%, $P < 0.05$; 76.3% vs 25.0%, $P < 0.05$, respectively) in 13 patients with cast nephropathy than those in other 8 patients with non-cast nephropathy. Conclusions The most frequent clinical syndrome of MM with renal lesion is renal insufficiency. Cast nephropathy is the most frequent pathological type. The clinical manifestations and pathological changes of MM patients with renal lesion and cast nephropathy have some common features.

【Key words】 myeloma, multiple; renal failure; cast nephropathy

作者单位: 210002 南京, 南京军区南京总医院(南京大学医学院南京金陵医院), 全军肾脏病研究所

作者简介: 王金泉, 男, 医学博士, 副主任医师, 副教授

通讯作者: 刘志红, 电话: 025-3387871 - 58038, E-mail: zhihong@public1.ptt.js.cn; 王金泉, 电话: 025-3387871 - 58118

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞缓慢增殖的恶性单克隆 B 细胞疾病,好发于中老年人。近年,发病率呈现上升趋势^[1]。由于 MM 恶性增生程度和浸润范围不一,合成分泌单克隆免疫球蛋白多寡及种类不同,MM 患者临床表现与病理改变复杂多样。肾脏是 MM 常常累及的器官之一,许多患者因肾脏病变而就诊。MM 患者肾损害临床表现和病理改变与中老年患者其他常见的继发性肾脏病变难以鉴别,而治疗方案又截然不同。为此,作者对 24 例以肾脏病变就诊的 MM 肾损害患者临床表现与病理改变进行全面分析,旨在提高 MM 肾损害的诊断水平。

1 对象和方法

1.1 病例选择 选择 1991 年 10 月至 2001 年 3 月在解放军肾脏病研究所住院,经临床、病理明确诊断的 MM 患者。24 例患者中男 20 例,女 4 例。就诊时平均年龄 35~71 岁(55±10)岁,年龄分布为:≥70 岁 1 例,60~70 岁 9 例,50~60 岁 6 例,40~50 岁 6 例,<40 岁 2 例。原发病平均病程 0.25~15 个月(4.8±4.2)个月,肾脏病变平均病程 0.25~15 个月(3.6±3.8)个月。有 20 例患者肾脏病变与全身病变同时起病,另 4 例患者分别在全身病变 11, 11.5 和 2 个月后发现肾脏病变。所有患者至少符合下列 4 项诊断标准中的 2 条^[2]:①骨髓穿刺:浆细胞>20%;②血清蛋白电泳,存在 M 带;③尿中可检测出轻链;④溶骨性损害。

1.2 血液检查 所有患者均接受血红蛋白(Hb)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、尿酸(Ua)、白蛋白(A)、球蛋白(G)、钙(Ca)等检测。

1.3 尿液检查 所有患者均接受 24h 尿蛋白定量(双缩脲法)、尿沉渣镜检、尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG,终点法)、溶菌酶(比浊法)、禁饮 13h 尿渗量(冰点法)检查。有 11 例患者接受尿蛋白谱(SDS-PAGE 垂直平板电泳法)检查。

1.4 特殊蛋白检查 17 例患者接受血清蛋白电泳检查,19 例患者接受血清 κ,λ 轻链检测(免疫双扩法)。

所有患者均接受尿本周氏(B-J)蛋白检测(磷酸盐法),20 例患者接受尿 κ,λ 轻链检测(免疫双扩法)。

1.5 影像学检查 所有患者均接受头颅、骨盆平片,双肾 B 型超声波检查。

1.6 肾组织学检查 21 例患者接受肾穿刺活检,肾

组织进行常规光镜(HE、PAS、PASM-Masson 染色)。PAP 三层法或免疫荧光法(间接法)检测肾组织中免疫球蛋白(IgG, IgA, IgM)沉积。其中 17 例患者接受肾组织有无 κ,λ 轻链沉积(间接免疫荧光法)检测。

1.7 统计学处理 计量资料结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。统计学检验采用四格表确切概率法或未配对计量资料比较 *t* 检验。

2 结果

2.1 多发性骨髓瘤肾脏病变特征

2.1.1 临床表现:24 例患者临床症状群以肾功能不全(血肌酐≥177μmol/L)最为常见,占 83.3% (20/24 例);其次为肾病综合征(尿蛋白定量≥3.5g/24h),占 12.5% (3/24 例);无症状尿检异常占 4.17% (1/24 例)。高血压[收缩压≥140mmHg 和(或)舒张压≥90mmHg]^[3]和镜下血尿发生率分别为 20.8%, 8.33%。血液检查:明显贫血(血红蛋白<10.0g/dl)、肾功能不全(血肌酐 177~452 μmol/L)、肾功能衰竭(血肌酐≥452 μmol/L)发生率分别为 87.5%、20.8% 和 62.5%;低白蛋白血症(<35.0 g/L)、高球蛋白血症[>30.0 g/L,平均 34.5~92.7g/L(63.5±22.1) g/L] 发生率分别为 25.0% 和 37.5%。所有患者均存在近端和(或)远端肾小管功能障碍,100% 患者尿 NAG 升高,尿溶菌酶升高和尿浓缩功能减退(禁饮 13h 尿渗透压<650 mOsm/kg·H₂O)分别为 50.0% 和 91.7%。B 超检查显示双肾大小正常,左肾长轴为 87.1~130cm (106±10.0) cm,右肾长轴为 85.1~130cm (104±11.2) cm。

11 例患者尿蛋白谱分析表明,尿蛋白以小分子蛋白为主,大分子(≥70 000ku)、中分子(60 000~70 000ku)和小分子蛋白(<60 000 ku)分别为 18.6%±9.9% (1.2%~33.3%)、20.2%±12.5% (8.3%~41.2%) 和 61.2%±17.0% (36.8%~90.5%)。

2.1.2 肾脏病理特征:21 例患者中管型肾病、轻链沉积病、肾小球淀粉样病变、慢性间质性肾炎和肾小球系膜增生性病变的发生率分别为 61.9%, 9.5%, 9.5%, 14.3% 和 4.76% (图 1, 2, 3)。在 13 例管型肾病患者中,有 1 例患者起病前服用氨苄西林并伴皮肤过敏,病理上同时出现急性间质性肾炎改变。平均肾小球硬化发生率为(3.14%±5.40)% (0~21.7%)%, 有 12 例患者肾组织切片未见肾小球硬

化。轻度(病变散在,累及范围<15%)、中度(局灶或斑块状病变,累及范围15%~50%)和重度(弥漫病变,累及范围≥50%)肾小管间质病变分别占4.76%,38.1%和57.1%^[4]。单纯 IgG、单纯 IgA、单纯 IgM 以及 IgG、IgA 和 IgM 共同在肾组织沉积者分别为 9.52%,4.76%,9.52%和14.3%,免疫病理检查肾组织免疫球蛋白阴性者占 61.9%。

2.2 特殊蛋白分布 17 例患者接受血清蛋白电泳, M 蛋白阳性率 29.4%(5 例)。19 例患者接受血清 κ,λ 轻链检测,总检出率为 68.4%,单独 κ、单独 λ 以及 κ 和 λ 轻链共同阳性分布为 2 例(10.5%)、10 例(52.6%)和 1 例(5.26%)。20 例患者接受尿液 κ,λ 轻链检测,总检出率为 70.0%,单独 κ、单独 λ 以及 κ 和 λ 轻链共同阳性分布为 3 例(15.0%)、10 例(50.0%)和 1 例(5.0%)。除了 1 例患者单独进行尿液轻链检测且 κ 轻链为阳性外,19 例同时接受血清与尿液 κ 和 λ 轻链检测者,其阳性率及其分布完全一致。

所有患者均接受了一次或多次尿 B-J 蛋白检测,9 例阳性。进一步分析显示,尿 B-J 蛋白阳性者较阴性者尿蛋白定量显著减少 [(1.98±0.96) vs (5.23±6.45) g/24h, P<0.05]。非大量蛋白尿较大量蛋白尿患者尿 B-J 蛋白阳性率显著增高 (57.6% vs 10.0%, P<0.01)。

与血清和尿液中 κ,λ 轻链分布完全一致不同,肾组织 κ,λ 轻链沉积与血清、尿液轻链分布不完全相同,总阳性检出率为 82.3%(14/17 例),主要表现为 κ,λ 轻链管型阳性(图 4,5)。

2.3 伴随症状 溶骨性损害和(或)骨折、消瘦(无明显诱因下 4 个月内体重下降≥6kg)、高钙血症(>2.6mmol/L)、肺部感染的发生率分别为 41.7%(10 例),29.2%(7 例),16.7%(4 例)和 4.17%(1 例)。

2.4 管型肾病的临床病理特征 进一步对 13 例管型肾病与 8 例非管型肾病患者临床病理特征进行了比较,结果表明,两组患者在年龄、性别分布、MM 病程、肾脏病病程、血与尿中轻链分布等方面无明显差异(数据未显示,其余见表 1)。

3 讨论

MM 肾损害临床上虽然少见,近年发生率呈现明显的上升趋势^[1,5-7],解放军肾脏病研究所对 MM 肾损害的临床与病理特征曾作过分析,但由于例数有限,未对不同类型的 MM 肾损害再作进一步的研究^[8]。分析我国 MM 肾损害及常见亚型 MM 肾损

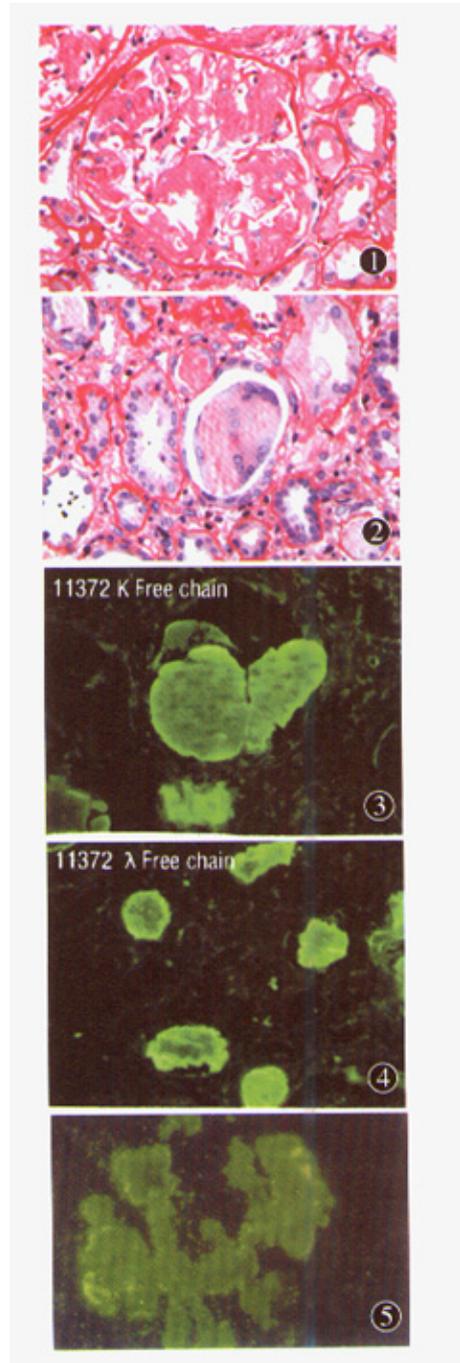


图 1 淀粉样变性
图 2 管型肾病
图 3 κ 链在管型中沉积
图 4 λ 链在管型中沉积
图 5 轻链沉积病

表 1 13 例管型肾病患者临床和病理特征

项 目	管型肾病(13 例)	非管型肾病(8 例)
临床症候群*		
肾功能衰竭(%)	100	62.5
肾病综合征(%)	0.0	37.5
高血压(%)	23.1	25.0
尿蛋白(g/24h)*	3.0±1.9	6.2±6.1
≥3.5(g/24h)(%)	30.8	62.5
镜下血尿(%)	0.0	25.0
NAG(U/g·Cr)	41.8±30.4	62.5±21.8
溶菌酶升高(%)	53.8	50.0
本-周氏蛋白尿(%)*	53.8	12.5
渗透压降低(<650mOsm/kg·H ₂ O)(%)	100	87.5
尿素氮(mmol/L)	22.0±8.2	16.3±10.6
肌酐(μmol/L)	695±422	423±509
<177.0(%)*	0	37.5
177.0~452.0(%)	23.1	25.0
≥452.0(%)	76.9	37.5
白蛋白(g/L)	39.8±5.2	38.6±13.0
<35.0(g/L)(%)	15.4	25.0
球蛋白(g/L)	39.9±20.1	32.3±11.8
>30.0(g/L)(%)	38.5	25.0
肾小管间质病变*		
轻度(%)	0.0	12.5
中度(%)	23.1	62.5
重度(%)	76.9	25.0
免疫球蛋白在肾小球沉积		
阴性(%)	69.2	50.0
阳性(%)	31.8	50.0
轻链分布#		
阴性(%)	20.0	14.3
沉积于肾小球和(或)肾小管 基底膜(%)	20.0	28.6
沉积于管型(%)	60.0	57.1

注: * P<0.05, #管型肾病患者仅 10 例接受轻链检测,非管型肾病患者仅 7 例接受轻链检测

害患者临床及病理特征,对于提高 MM 肾损害的诊断水平以及进一步的研究和干预治疗均具有重要的意义。

3.1 多发性骨髓瘤肾损害临床特征 对 24 例患者临床表现分析显示,MM 肾损害患者具有下列特征:高血压发生率低;相当一部分患者在肾功能衰竭时仍存在大量蛋白尿,但常常不伴有低蛋白血症;尿沉渣检查常无明显异常;绝大多数患者合并明显的近端和远端肾小管功能损害;虽然大多数患者已出现肾功能不全,但 B 超显示,双肾并无明显缩小。

由于 MM 为骨髓浆细胞异常增殖导致的恶性单克隆 B 细胞疾病,常常累及骨骼、造血系统、肾脏,从而临床上出现消瘦、贫血、骨质破坏和高钙血症、高球蛋白血症。由于尿中蛋白主要为小分子异常蛋白,因而这类患者虽有大量蛋白尿但并不出现明显的低蛋白血症。因此,对于中老年患者,尤其是≥50 岁的男性,出现肾脏大小正常、肾功能不全时应考虑除外 MM,特别是患者具有下列临床表现:无明显原因的消瘦、溶骨性损害/骨折、血压正常、大量蛋白尿、尿沉渣检查基本正常、高球蛋白血症、高

钙血症。上述特征显然不同于常见的急性肾功能不全与慢性肾功能不全,是否可以冠以“多发性骨髓瘤肾功能不全症候群”值得进一步商讨。对这类患者应进一步行血、尿特殊蛋白检测,骨髓穿刺,必要时行肾活检以明确诊断。

在上述分析的基础上,进一步将本组资料与国外文献资料进行对比,西班牙 Blade 等^[9]报道了 94 例 MM 伴肾功能不全(血肌酐 $\geq 177\mu\text{mol/L}$)患者,贫血、溶骨性损害、高钙血症发生率分别为 53%, 22% 和 38%。贫血与溶骨性损害发生率较本组资料低,高钙血症发生率较本组患者高,但统计学检查并无明显差异。高钙血症也是 MM 患者肾功能不全的一个重要原因,本组有 4 例出现高钙血症,尽管高钙血症患者与非高钙血症患者肾功能不全发生率无统计学差异(资料未显示),但本组 4 例高钙血症患者无一例外地出现肾功能不全。以上种种现象究竟是源于两组资料样本大小不一,还是不同种族 MM 伴肾功能不全患者临床表现之间并无差别,高钙血症在 MM 肾损害中的确切作用仍有待在更多的患者中加以验证。

3.2 多发性骨髓瘤肾损害病理特征 病理改变仍以管型肾病最为常见。肾小球病变轻微,与之相反肾小管间质病变较重,绝大多数患者呈现中~重度肾小管间质病变。其特征性病理改变之一为肾组织有大蛋白管型,周围包绕有多核细胞、单核细胞、多核巨细胞。这也可以解释为什么 MM 肾损害患者临床上存在明显的肾小管功能损害。从免疫病理角度分析,MM 肾损害主要为寡免疫复合物沉积,有 3 例患者肾组织有 IgG, IgA 和 IgM 同时沉积,其中 2 例为肾小球淀粉样病变。尹广等^[10]1994 年报道 8 例肾小球淀粉样变性患者的临床、病理及免疫病理特征,虽然 8 例患者无 1 例明确诊断为 MM,但其中 7 例免疫病理呈现为“满堂红”。文献资料也显示,管型肾病与肾小球淀粉样变性很少出现重叠^[11]。除了轻链本身的特性外,免疫复合物在肾组织中沉积与否是否也是产生管型肾病或肾小球淀粉样变性的机制之一?值得后续观察。从 MM 肾损害患者肾组织学改变特点进一步证实其肾脏损害主要源于轻链毒性,而非免疫因素介导。

3.3 管型肾病临床与病理特征 分析显示,管型肾病患者临床症候群以肾功能不全更为多见,尿 B-J 蛋白阳性率更高,小管间质病变更重;但 24h 尿蛋白定量、镜下尿尿发生率较 MM 非管型肾病组明显减

少;虽然血浆球蛋白水平、肾组织免疫球蛋白沉积、肾组织轻链阳性率及其分布在两组患者中无明显差异,但是管型肾病患者血浆球蛋白水平出现增高趋势,肾免疫复合物沉积呈现减少趋势,异常的免疫球蛋白轻链更多地沉积于管型。管型肾病患者为什么出现上述特征?虽然多种因素可以介导肾脏损害,但其主要因素为轻链的肾毒性。由于轻链有两个独立的球形区——恒定区与可变区,编码恒定区的基因仅有 1 个,而编码可变区的基因有多个,它们之间既有结构上的相似性,又有生理生化上的差异,从而导致肾损害的多样性。动物实验显示,肾脏病变的性质与程度取决于轻链的理化特性,从肾功能不全 MM 患者血浆中提纯的轻链可以介导实验大鼠、小鼠出现管型肾病,而不伴肾脏病变的 MM 患者血浆中提纯的轻链不能造成实验大鼠、小鼠肾脏损害^[11]。也有学者发现 MM 伴 Franconi 综合征患者的轻链可以被组织蛋白酶 B 消化;导致远端肾小管阻塞的轻链对糜蛋白酶、胃蛋白酶抵抗;一些肾毒性轻链在远端肾小管具有凝集成多聚体的能力^[11]。B-J 蛋白对近端小管上皮损害的程度与其浓度以及和肾小管上皮细胞接触时间呈正相关^[12]。Sanders 等^[13]发现有些 B-J 蛋白可以引起肾小管上皮细胞形态与功能损害,而有些 B-J 蛋白则无肾小管上皮细胞毒性作用,但其确切机制尚不清楚。以上种种结果均表明,轻链的性质与肾脏病变密切相关^[1,14-16]。

3.4 特殊蛋白在 MM 肾损害患者中的分布 尿 B-J 蛋白检测是常规的筛选检查。资料显示,MM 伴肾损害患者尿 B-J 蛋白阳性率为 75%。前已述及管型肾病患者尿 B-J 蛋白阳性率高,在观察中还发现尿 B-J 蛋白阳性率与尿蛋白含量有关。为明确尿 B-J 蛋白与尿蛋白定量之间的关系,又从两方面对尿 B-J 蛋白与尿蛋白定量之间的关系进行了分析,结果均证实尿 B-J 蛋白与尿蛋白定量呈明显的负相关。虽然 MM 伴肾损害患者尿中蛋白以小分子蛋白为主,同时也混有大分子蛋白及白蛋白,上述蛋白质必然影响到 B-J 蛋白的检测结果。因此如何去除其他蛋白质干扰,提高尿 B-J 蛋白阳性率,值得进一步探讨。

MM 特征之一是异常增殖的浆细胞分泌单克隆免疫球蛋白或其片段。无论是血清、尿液还是肾组织特殊蛋白检测均显示本组患者异常蛋白阳性率

低。进一步对肾组织 κ, λ 轻链沉积与血清、尿中 κ, λ 轻链分布进行了对比,结果三者之间并无明显关联(数据未显示)。国外文献资料认为,MM 患者 κ, λ 轻链比约为 2:1^[1],Blade 等^[9]研究表明,在 MM 伴肾功能不全($\geq 177\mu\text{mol/L}$)与对照组($< 177\mu\text{mol/L}$)之间 κ, λ 轻链分布分别为 1:1.26 与 1:0.83。与国外文献资料不同的是本组资料 MM 患者以 λ 为主,血清与尿液中 κ, λ 轻链分布分别为 1:2.5 与 1:2.2,这是我国 MM 伴肾损害患者轻链分布特点,还是本组病人全部来源于肾脏病科这一特殊的患者群体,有待于进一步研究。

本组资料证实,MM 伴肾损害患者临床表现以肾功能不全多见,病理上主要表现为管型肾病,血清与尿液中轻链以 λ 为主,肾组织中主要表现为管型 κ, λ 轻链阳性。MM 伴肾损害患者、管型肾病患者其临床表现与病理改变均有一定的特点,本组患者与国外 MM 伴肾损害患者无论在临床表现还是在特殊蛋白分布上均有一定的差别。对 MM 伴肾损害患者临床、病理特征的全面阐述、不同种族 MM 伴肾损害患者之间的差异、不同单克隆免疫球蛋白、轻链与肾外表现、肾脏损害之间的关联有待于在更大范围与更广阔领域之间的合作。

参 考 文 献

- 1 Kyle RA. Plasma cell disorder. In: Harrison's principles of internal medicine(14th). Fauci AS, ed. McGraw-Hill Inc., 1998. 962-965.
- 2 Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int*, 1995, 48: 1347-1361.
- 3 陈达光. 美国关于预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第 6 次报告. *高血压杂志*, 1998, 6: 1-4.
- 4 王金泉, 刘志红, 周虹, 等. 补体膜攻击复合物和 CD59 在不同免疫类型 IgA 肾病发病机理中的作用. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1996, 5(4): 23-27.
- 5 黎磊石, 关天俊, 刘志红, 等. 4 298 例成年人肾小球疾

病病理类型及流行病学特点. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1997, 6: 103-109.

- 6 陈惠萍, 曾彩虹, 胡伟新, 等. 10 594 例肾活检病理资料分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2000, 9: 501-509.
- 7 曾彩虹, 陈惠萍, 俞雨生, 等. 22 年肾活检资料的流行病学分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2001, 10: 3-7.
- 8 胡伟新, 陈惠萍, 唐政, 等. 多发性骨髓瘤肾脏受累的临床及病理分析. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1996, 5(3): 28-31.
- 9 Blade J, Fernandez-Llana P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*, 1998, 158: 1889-1893.
- 10 尹广, 黎磊石, 刘志红, 等. 肾淀粉样变性的临床、病理及免疫病理. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1994, 3(1): 21-24.
- 11 Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, et al. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15: 301-304.
- 12 关天俊. 骨髓瘤肾病的发病机理与治疗进展. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1996, 5(12): 50-53.
- 13 Sanders PW, Herrera GA, Galla JH. Human Bence Jones protein toxicity in rat proximal tubule epithelium *in vivo*. *Kidney Int*, 1987, 32: 851-861.
- 14 陈惠萍. 骨髓瘤造成的急性肾损害. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1996, 5(3): 86-91.
- 15 Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis: clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med*, 1990, 112: 455-461.
- 16 Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potentials of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*, 1991, 324: 1845-1851.

(收稿日期:2002-10-24)

(本文编辑 周宇红)