

• 临床名家谈 •

肾移植受者贫血的病因与诊治策略

朱有华

关键词 肾移植 贫血 治疗



目前肾移植技术日臻成熟,越来越多的终末期肾病的患者选择行肾移植术。肾移植术后随移植肾功能的逐渐恢复,绝大部分患者在肾移植早期(10~16周)贫血即得到纠正,然而仍有少部分患者持续贫血或后期发生继发性贫血。移植

后贫血(PTA)是肾移植术后常见并发症之一,也是肾移植后心血管并发症的重要危险因素之一,因此,临床肾移植医师应高度重视。PTA通常是指移植后发生的所有贫血现象,一般男性血红蛋白(Hb) < 120 g/L、女性 < 110 g/L 则视为贫血。其与移植后肾功能状况密切相关,随着术后时间的推移,移植肾功能减退,其发生率逐渐增高,据文献报道显示,受者术后1年PTA的发生率约25%。

病因及发病机制

肾移植早期贫血的改善与肾功能有着密切关系。移植肾功能恢复越快,则血清促红细胞生成素(EPO)高峰出现越早,反之,受者出现移植肾功能延迟恢复(DGF)或(和)急性排斥反应时,血清Hb高峰及贫血纠正延迟。移植早期的贫血病因相对明显,其治疗也较容易。然而,移植后期的贫血病因相对复杂,且纠

正也较困难。归纳肾移植后期的贫血病因见表1。

表1 肾移植后期贫血的原因

1. 骨髓抑制	免疫抑制剂: 硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、西罗莫司、环磷酰胺 抗生素/抗病毒药: 氟霉素、磺胺类、更昔洛韦、利巴韦林等 病毒感染: 巨细胞病毒、EB病毒、微小病毒 B19、HIV 病毒等
2. 移植肾功能减退	促红细胞生成素(EPO) 缺乏 EPO 抵抗
3. 营养素和铁剂缺乏	铁剂缺乏、叶酸、维生素 B12 缺乏
4. 慢性失血	消化性溃疡出血、化学性膀胱炎、寄生虫感染、女性妇科失血、结核和肿瘤等

免疫抑制剂 目前常用的免疫抑制剂都有潜在的骨髓抑制作用,硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯(MMF)、西罗莫司和环磷酰胺等,均与移植后贫血有关。若西罗莫司与MMF联合使用时,骨髓抑制作用更严重。但也有人认为往往是在出现排斥反应的受者才使用该联合治疗方案,这些受者移植肾功能较差,贫血也就可能更为严重。

移植肾功能减退 移植肾功能减退是导致PTA最重要的病因,随着移植后时间的推移,移植肾功能减退的受者中其发生率明显增加,而且与血清肌酐(SCr)水平呈正相关,SCr > 176.8 μmol/L的移植受者贫血发生率是SCr < 176.8 μmol/L者的3倍。但肾功能减退并不是引起PTA的唯一因素。还有研究发现移植肾失功受者比未移植的尿毒症患者贫血风险更高,Hb水平更低,EPO与Hb比值更高,认为移植肾失功受者存在EPO抵抗。如果肾移植受者重返透析后,移植肾未切除,其炎症反应与EPO抵抗有关。

排斥反应 在移植后早期排斥反应可造成受者EPO水平分泌高峰迅速下降。但如果急性排斥反应得以控制,EPO分泌水平是可恢复的,慢性排斥反应

[作者单位] 第二军医大学附属长征医院解放军器官移植研究所 (上海 200003)

(朱有华: 教授、主任医师、博士生导师,解放军器官移植研究所所长、解放军器官移植专业委员会主任委员、中华医学会器官移植学分会副主任委员、上海市肾移植质控中心主任、国际泌尿外科协会会员,《中华器官移植杂志》副总编)

相关的炎症反应加重 PTA ,其原因为多种因素影响 Hb 转录与合成 ,并且铁和叶酸的结合与转运也下降。

营养素缺乏 有研究发现血清转铁蛋白、血清白蛋白等营养指标均与患者 Hb 呈正相关。移植术后短期内 Hb 的恢复常伴随血清铁蛋白的降低 ,提示铁储备相对不足。尤其是女性患者的低色素红细胞比例增高也提示铁缺乏。铁缺乏时往往转铁蛋白增高 ,理论上 ,转铁蛋白饱和度是铁缺乏的灵敏指标。因此 ,补铁治疗 特别是对女性患者可降低贫血的发生率。

病毒感染 移植后免疫抑制状态易感染微小病毒 B19 ,可导致再生障碍性贫血。尤其是导致移植后早期纯红性贫血 红细胞比容进行性下降 ,网织红细胞不增多 ,对 EPO 治疗无反应。

慢性出血 慢性消化道溃疡、化学性膀胱炎、寄生虫感染、女性妇科失血等 ,也是影响移植后贫血的因素。

诊治策略

贫血的诊断 WHO 的贫血标准为 Hb 男性 ≤ 130 g/L ,女性 ≤ 120 g/L (不论年龄和月经状况 ,低于此值即诊断为贫血) 。而 K/DOQI 和英国肾脏病学会的定义 ,男性和绝经期妇女 Hb ≤ 120 g/L ,未绝经女性 ≤ 110 g/L 为贫血。进一步明确病因诊断需要骨髓学检查、网织红细胞和外周血涂片分析、移植肾功能检测、移植肾彩超、移植肾活检、EPO 水平测

定、血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度、Coombs 试验等。根据患者的病情需要进行内镜及 CT 检查等排除胃肠道出血。

贫血治疗 在临床治疗过程中我们的体会是根据病因针对性治疗方可纠正贫血。同时强调对于肾移植受者贫血的纠正尽量避免输血 ,容易致敏 ,诱发供者特异性抗体 (DSA) 形成 ,不利于移植肾长期存活和再次移植。

(1) EPO 治疗: 肾移植后期贫血多与移植肾功能密切相关 ,即 EPO 分泌不足 ,因此首选 EPO 治疗。但目前采用 EPO 治疗约占 20% ,在应用 EPO 的同时应注意补充铁剂。(2) 抗感染治疗: 由于慢性感染所致的贫血 ,经抗感染治疗后贫血往往得到改善。如微小病毒 B19 感染的患者 ,可采用更昔洛韦抗病毒治疗 ,调整免疫抑制方案 将他克莫司改为环孢素 A 配合静脉注射丙种球蛋白或少量多次输注血浆 ,可获得良好疗效。(3) 补充营养治疗: 考虑营养因素所致贫血 ,应以纠正营养不良和补充铁剂为主。但若采用静脉补铁 ,可增加肝脏损害和感染的风险 ,因此 ,需注意应用剂量和间隔时间。

其他治疗 对于慢性出血应考虑普外和女性妇科疾病 ,应邀请兄弟科室协助诊治 ,方可取得治疗效果。

[收稿日期] 2013-03-26

(本文编辑 逸 沐)

(上接第 12 页)

- 16 Heximer S ,Husain M. A candidate hypertension gene: will SPON1 hold salt and water. *Circ Res* 2007 ,100(7) : 940-942.
- 17 Fridén V ,Oveland E ,Tenstad O ,et al. The glomerular endothelial cell coat is essential for glomerular filtration. *Kidney Int* ,2011 ,79(12) : 1322-1330.
- 18 Dai C ,Stolz DB ,Kiss LP ,et al. Wnt/beta-catenin signaling promotes podocyte dysfunction and albuminuria. *J Am Soc Nephrol* ,2009 ,20

(9) : 1997-2008.

- 19 Li Z ,Xu J ,Xu P ,et al. Wnt/beta-catenin signalling pathway mediates high glucose induced cell injury through activation of TRPC6 in podocytes. *Cell Prolif* 2013 ,46(1) : 76-85.

[收稿日期] 2013-12-16

(本文编辑 律 舟)