

- [13] 童海. 高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9):746-750.
- [14] 杨娉婷, 袁洪, 王雅琴, 等. 高血压前期体检人群血管内皮功能及其与脉搏波传导速度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(5):472-476.
- [15] 李贤. 内皮细胞微粒的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(4):522-524.
- [16] Teragawa H, Mitsuba N, Ishibashi K, et al. Positive influence of aspirin on coronary endothelial function: importance of the dose[J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(11):426-433.
- [17] Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e90286.
- [18] Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(8):1345-1351.
- [19] Chang PY, Chen YJ, Chang FH, et al. Aspirin protects human coronary artery endothelial cells against atherogenic electronegative LDL via an epigenetic mechanism: a novel cytoprotective role of aspirin in acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1):137-145.
- [20] Ou HC, Lee WJ, Wu CM, et al. Aspirin prevents resistin-induced endothelial dysfunction by modulating AMPK, ROS, and Akt/eNOS signaling[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(4):1104-1115.
- [21] Chen B, Zhao J, Zhang S, et al. Aspirin inhibits the production of reactive oxygen species by downregulating Nox4 and inducible nitric oxide synthase in human endothelial cells exposed to oxidized low-density lipoprotein[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(5):405-412.
- [22] Silverman MG, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Potential implications of coronary artery calcium testing for guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):624-626.

收稿日期:2015-10-27

华法林相关性肾病

王鹏举 综述 陈茂 审校

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 华法林相关性肾病是华法林治疗过程中一种并不少见的并发症, 虽然该概念已提出 15 年, 但其发病机制仍不清楚, 同时也缺乏相对具有特异性、敏感性的临床诊断标准, 现将华法林相关性肾病的研究进展进行综述。

【关键词】 华法林; 华法林相关性肾病; 急性肾损伤

【中图分类号】 R973⁺2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Warfarin-related Ephropathy

WANG Pengju, CHEN Mao

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Warfarin-related nephropathy is not a rare complication during treatment with warfarin. Although the concept has been proposed for 15 years, the etiology is still not clear. Correspondingly there is lack of diagnostic criteria characterized by well sensitivity and specificity in clinical practice. The present study reviews the etiology, clinical manifestation, risk factors and prognosis of warfarin-related nephropathy.

【Key words】 Warfarin; Warfarin-related nephropathy; Acute kidney injury

华法林属于双香豆素类口服抗凝药物, 主要通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶, 抑制凝血因子 II、VII、IX、X 的合成, 达到抗凝作用^[1]。近年来广泛应用于预防和治疗各种血栓性疾病(心房颤动、肺栓塞、下肢深静脉血栓等), 华法林抗凝效果确切, 但是临床使用常常受限于其较窄的治疗窗, 较大的个体之间剂量差异(受基因、饮食、药物等影响), 以及复杂的监测[需

要频繁检测凝血酶原时间和国际标准化比值(INR)调整用药剂量]^[2]。华法林常见的并发症是出血, 其风险与患者血栓栓塞风险呈现较强的相关性。近来发现, 慢性肾病患者使用华法林治疗过程中极易过度抗凝造成肾小球出血, 进而导致急性肾损伤, 这种在华法林使用过程中, 因华法林过度抗凝导致的急性肾损伤现象, 被称为“华法林相关性肾病”。

1 华法林相关性肾病定义

2011 年 Brodsky 等^[3]提出华法林相关性肾病的概念,认为在使用华法林的情况下,出现过度抗凝(INR > 3.0) 1 周内血肌酐升高 26.52 $\mu\text{mol/L}$,且不伴有出血即可诊断华法林相关性肾病。

2 华法林相关性肾病的发现

自 20 世纪 50 年代以来,华法林作为被批准的口服抗凝药,用于各种血栓性疾病的治疗与预防,但因其狭窄的治疗窗,同时受到各种常用药物和饮食因素,尤其是绿叶蔬菜的相互作用,使它在使用过程中需要密切地检测凝血常规。出血是华法林最常见的并发症,在慢性肾脏病患者,风险增加了两倍多。早在 1964 年,Reilly 等^[4]发现 200 例接受华法林治疗的患者有 35 例出现血尿,但发现血浆凝血酶原水平及尿潜血无相关性。2000 年 Abt 等^[5]报道了 1 例 59 岁薄基底膜肾病伴有高血压患者,因左下肢深静脉血栓在使用华法林 1 年后出现肉眼血尿和急性肾损伤。此后虽然陆续出现多例关于既往有慢性肾脏疾病(CKD)的患者使用华法林后出现血尿和急性肾损伤的报道^[6-10],但仍没有一个合理的理由解释接受华法林治疗患者出现不明原因的急性肾损伤。2009 年 Brodsky 等^[11]报道了 9 例无急性肾小球肾炎患者在使用华法林后出现难以解释的血尿和急性肾损伤,9 例患者中有 4 例患者完全依赖透析治疗,1 例患者肾功能未恢复但不愿进行透析治疗,1 例患者经透析治疗后死亡,仅 3 例患者肾功能完全恢复;肾脏活检发现,鲍曼氏囊(肾小球囊)和肾小管内见大量红细胞,红细胞管型主要闭塞远端肾小管。本次报告他们扩大了这些华法林治疗患者出现不明原因的急性肾损伤的肾活检结果。作为华法林治疗中一种并不少见的并发症,在首次报道 11 年后才提出华法林相关性肾病的概念,造成这种认识滞后的原因有以下几点:(1)华法林相关性肾病不是造成急性肾损伤的原因;(2)CKD 患者接受华法林治疗的回顾性分析表明,华法林相关性肾病通常在华法林治疗过程的早期出现;(3)华法林治疗的患者中出现华法林相关性肾病的病例不足;(4)目前研究显示,存在多种危险因素的患者,患华法林相关性肾病的风险特别高,由于这些危险因素的存在,造成华法林相关性肾病难以识别;(5)患者使用华法林期间出血风险增加,当患者出现出血、肾功能下降时肾脏科医师不愿为其进行肾脏活检,直接导致华法林相关性肾病的确诊率低^[3]。

2.1 华法林相关性肾病的发病机制

华法林相关性肾病的发病机制目前尚不清楚,

Brodsky 等^[3]在 2011 年报道中提出肾小球出血及红细胞管型阻塞肾小管可能是华法林相关性肾病发生急性肾损伤的主要机制。同年 Ware 等^[12]发现华法林过度抗凝可导致肾脏内皮细胞及非内皮细胞的程序性细胞死亡,特别是肾小球;因此,肾小球细胞程序性细胞死亡可能也有助于华法林相关性肾病的发病。Ware 等^[13]在随后的动物模型研究中发现即使红细胞未完全堵塞肾小管,红细胞的氧化应激作用也会直接损害肾小管。2012 年 Ozcan 等^[14]通过研究华法林相关性肾病动物模型进一步证实其发病可能是华法林抗凝直接引起肾小球出血所致。为了改善这一现象,随后直接凝血酶抑制剂达比加群,直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、依度沙班作为华法林的替代品,被越来越多地使用^[15-17]。2013 年,Moockel 等^[18]报道了 1 例 67 岁轻度 IgA 肾病伴有心房颤动患者在达比加群替代阿司匹林治疗后出现持续性肉眼血尿和急性肾损伤,肾脏活检呈现广泛弥漫性肾小管损伤,肾小管内见大量红细胞管型;肾小球毛细血管充血同时系膜基质扩张。肾脏活检排除 IgA 肾病直接导致急性肾损伤的可能性,提出达比加群过度抗凝也可直接导致肾小球出血,而肾小球的过度出血,可以通过血红蛋白的毒性损伤机制导致急性肾损伤。2014 年 Ryan 等^[19]在老鼠的动物模型上研究了新型口服抗凝剂达比加群与肾损伤的关系,发现活化部分凝血活酶时间、血清肌酐、血尿、蛋白尿与达比加群成剂量依赖性增加;肾脏病活检显示肾小管内红细胞管型,提示抗凝剂的过度抗凝均可导致急性肾损伤发生,而红细胞阻塞肾小管可能只是急性肾损伤其中的一个机制。华法林相关性肾病或许是一类疾病,存在于不同的抗凝药中。

2.2 华法林相关性肾病的临床表现

目前华法林相关性肾病报道多以血尿为首发症状。Brodsky 等^[3,20]报道发现血尿与华法林相关性肾病无明显相关性,近一半的患者可不出现血尿,通常只在原有肾脏疾病的患者中出现。Lim 等研究发现血尿程度与 INR 的高低呈非线性正相关^[21]。目前华法林相关性肾病缺乏临床特异性表现,也无有效的诊疗手段,加之临床上使用华法林的患者往往合并有多种急性肾损伤的高危因素,出血风险较正常患者高,因此临床医生常因担心并发症而不敢行肾穿刺活检,以上原因均造成华法林相关性肾病诊断率低。

2.3 华法林相关性肾病的危险因素及治疗

Brodsky 等^[3,8,12,22-24]报道证实 CKD 是华法林相关性肾病发病的主要危险因素。2013 年动物试验也证实 CKD 患者与没有 CKD 的患者相比,患华法林相关

性肾病的风险更大,这个结论在欧洲及亚洲人群中已得到广泛认识。同时发现糖尿病、糖尿病肾病、冠状动脉疾病、慢性心力衰竭、高血压、低蛋白血症、肝功能异常、高龄是华法林相关性肾病的独立危险因素,性别与种族并不构成华法林相关性肾病的危险因素^[23]。

对于华法林相关性肾病的治疗,目前尚无标准治疗方案,有动物试验研究结果显示,维生素 K 第一可预防血肌酐的增加,逆转华法林凝血的血肌酐基线水平;第二可防止红细胞管型的形成和肾小管坏死,可能对华法林相关性肾病有一定的保护作用,虽然尚未得到临床研究证实,但可作为在华法林相关性肾病治疗中维生素 K 给药的一个客观证据^[14]。2011 年 Brodsky 等^[3, 21]发现影响肾小球流体静水压,提高肾小球毛细血管通透性的药物会增加华法林相关性肾病风险,他汀类药物可降低肾小球毛细血管通透性(减少蛋白尿),基于这个原因,提出他汀类药物可能会预防华法林相关性肾病,但对于该观点缺少大规模的临床研究;另外有报道发现他汀类药物与华法林合用有发生横纹肌溶解症的风险。2013 年在研究华法林治疗老年永久性心房颤动合并 CKD 患者时,发现华法林不仅可以延缓肾脏恶化,还可以提高患者 1 年生存率,提出心房颤动对华法林相关性肾病有保护作用^[25]。

2.4 华法林相关性肾病的预后

华法林相关性肾病多发生于开始华法林治疗后第一年内(发病率为 82.2%)^[23-24]。Brodsky 等^[3]回归性分析发现,华法林相关性肾病的总体发生率 20.5%,CKD 的人群 33.0%,无 CKD 人群 16.5%。华法林相关性肾病患者病死率(33.1%)明显高于未发生华法林相关性肾病患者的病死率(18.9%);华法林相关性肾病患者 1 年存活率(68.9%)及 5 年存活率(58%)明显低于无华法林相关性肾病患者 1 年存活率(81.1%)及 5 年存活率(73%);死亡风险最高出现在 INR >3.0 后的第一个星期之内,此后随时间的推移病死率呈进行性下降,直至 6 个月后达到不显著的水平^[3, 23]。

目前临床医生对于华法林相关性肾病的认识还不足,临床缺乏有效的诊疗手段,发病机制尚不清楚,疾病的长期预后和治疗方法等也有待大样本的前瞻性随机对照试验来阐明,这就要求临床医生在华法林使用时需综合考虑患者的年龄、基础疾病等情况,个体化给药,并适时检测患者的凝血功能、肾功能。2015 年 Wheeler 等^[26]对华法林及直接口服抗凝剂的使用提出以下几点建议:(1)在药物使用前 3 个月内应该每 3~4 周检测一次 INR 和肾脏功能,华法林剂量的

增加应慎重,避免 INR 的快速增长;(2)中度至重度 CKD 患者(肌酐清除率 <60 mL/min)抗凝治疗时应该每 3~6 个月监测一次肾脏功能;(3)任何抗凝治疗的患者 INR 超出治疗范围,应尽快评估并密切监测肾脏功能,直到 INR 返回到治疗范围;(4)对任何抗凝治疗的患者出现急性肾功能恶化,都需要立即进行包括尿液分析、尿电解质和肾脏超声的肾功能检查,如果检查阴性或显示孤立性血尿,应积极考虑华法林相关性肾病的鉴别诊断。

[参考文献]

- [1] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e44S-88S.
- [2] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(10): 1095-1106.
- [3] Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate [J]. Kidney Int, 2011, 80(2): 181-189.
- [4] Reilly EB, Perry A, Fujita K, et al. Haematuria and anticoagulants [J]. Lancet, 1964, 1(7332): 554.
- [5] Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis [J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(3): 533-536.
- [6] Shafi ST, Negrete H, Roy P, et al. A case of dabigatran-associated acute renal failure [J]. WMJ, 2013, 112(4): 173-175; quiz 176.
- [7] Lim AK, Campbell DA. Haematuria and acute kidney injury in elderly patients admitted to hospital with supratherapeutic warfarin anticoagulation [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(2): 561-570.
- [8] Rizk DV, Warnock DG. Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug [J]. Kidney Int, 2011, 80(2): 131-133.
- [9] Nishio S, Tsuboi N, Kurashige M, et al. A case of acute kidney injury during warfarin therapy [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2013, 55(5): 966-971.
- [10] Zerah L, Brocheriou I, Galichon P, et al. Warfarin-related nephropathy: a case report [J]. Rev Med Interne, 2015, 36(1): 51-54.
- [11] Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(6): 1121-1126.
- [12] Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10): 1856-1862.
- [13] Ware K, Qamri Z, Ozcan A, et al. N-acetylcysteine ameliorates acute kidney injury but not glomerular hemorrhage in an animal model of warfarin-related nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(12): F1421-1427.
- [14] Ozcan A, Ware K, Calomeni E, et al. 5/6 nephrectomy as a validated rat model mimicking human warfarin-related nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2012, 35(4): 356-364.
- [15] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [16] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [17] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonval-

- vular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883-891.
- [18] Moeckel GW, Luciano RL, Brewster UC. Warfarin-related nephropathy in a patient with mild IgA nephropathy on dabigatran and aspirin[J]. *Clin Kidney J*, 2013, 6(5):507-509.
- [19] Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(12):2228-2234.
- [20] Santos C, Gomes AM, Ventura A, et al. An unusual cause of glomerular hematuria and acute kidney injury in a chronic kidney disease patient during warfarin therapy[J]. *Nefrologia*, 2013, 33(3):400-403.
- [21] Mogyrosi A, Bradley B, Showalter A, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin[J]. *J Intern Med*, 1999, 246(6):599-602.
- [22] Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115(2):c142-146.
- [23] An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e57661.
- [24] 冯双平, 赵施竹. 华法林相关肾病对肾脏的影响及患者预后[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(24):50-52.
- [25] Chang CC, Liou HH, Wu CL, et al. Warfarin slows deterioration of renal function in elderly patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8:523-529.
- [26] Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami JR. Anticoagulation-Related Nephropathy[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, Dec 16. doi: 10.1111/jth.13229 [Epub ahead of print].

收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-01-11

显微镜下多血管炎的心血管病变

汪汉 综述

(成都市心血管病研究所 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】显微镜下多血管炎是一种主要累及小血管的系统性血管炎,既往认为显微镜下多血管炎不常合并心血管疾病。但目前越来越多的研究发现其心血管疾病病死率可能并不低,且需要更多的研究肯定显微镜下多血管炎心血管相关的发病率、病因、发病机制、诊断和治疗。

【关键词】显微镜下多血管炎; 心血管疾病; 系统性血管炎

【中图分类号】R543.7

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Cardiovascular Involvement in Microscopic Polyangitis

WANG Han

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Disease Research Institute, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Microscopic polyangitis is a kind of systemic vasculitis, and mainly involved with small vessels. Previous studies had demonstrated that it's rarely consistent with cardiovascular diseases. However, increasing studies found that there is not a relatively lower rate of death in patients with microscopic polyangitis. Up to till, more studies should be need to confirm the prevalence, incidence, aetiology, pathomechanism, diagnosis, and treatment in microscopic polyangitis with cardiovascular diseases.

【Key words】Microscopic polyangitis; Cardiovascular disease; Systemic vasculitis

显微镜下多血管炎(microscopic polyangitis, MPA)是一种主要累及小血管,包括小动脉、微小静脉、微小动脉和毛细血管的系统性血管炎,既往将之归纳为结节性多动脉炎,1993年Chapel Hill会议将之单独列出,归于抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关

的血管炎中^[1-2]。与结节性动脉炎相区别的是后者常缺乏微小动脉、毛细血管和微小静脉等小血管的血管炎。

MPA相关的心血管疾病报道很少,据在2011年公布的《显微镜下多血管炎诊断及治疗指南》中认为