

镰状细胞疾病肾损害

张志宏 王金泉

【摘要】 镰状细胞疾病（SCD）是一种由编码血红蛋白多肽的基因发生点突变后引起的遗传病。患者红细胞内出现病态的血红蛋白 S（HbS），在氧张力低的毛细血管，HbS 形成凝胶结构，导致红细胞扭曲成僵硬的镰刀状。镰状红细胞不能通过毛细血管，加上 HbS 的凝胶化使血液的黏滞度增大，阻塞毛细血管，引起局部组织器官缺血。肾脏是 SCD 常见受累器官，严重影响患者预后。该文综述了近年 SCD 肾损害的研究概况与进展。

【关键词】 镰状细胞疾病；血红蛋白 S；镰状细胞疾病肾损害

Kidney complications in sickle cell disease Zhang Zhihong, Wang Jinquan. National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210000, China
Corresponding author, Wang Jinquan, E-mail: wangjq@medmail.com.cn

【Abstract】 Sickle cell disease (SCD) is an inherited anemia disorder due to the mutation of β -globin gene encoding hemoglobin peptide. SCD patients present with homozygous inheritance of hemoglobin S (HbS). HbS can form gel structure within the capillary with low oxygen tension, which leads to rigid sickle mass twisted by the red blood cells. The sickle red blood cells fail to penetrate the capillary. In addition, the gelation of HbS increases the blood viscosity, blocks capillary vessels and provokes ischemia of topical tissues and organs. Kidney is the common organ affected by SCD and significantly influences the clinical prognosis. This paper summarizes the recent research progress on the kidney injuries caused by SCD.

【Key words】 Sickle cell disease; Hemoglobin S; Sickle cell nephropathy

镰状细胞疾病(SCD)是第一个被确定病因的分子病，主要见于非洲撒哈拉沙漠以南疟疾疫区，也见于印度、中东、地中海沿岸及加勒比地区，在我国华南地区亦有散发报道^[1-2]。SCD 的病因是位于 11 号染色体编码血红蛋白多肽的 HBB 基因发生点突变，第 6 个密码子由 GAG 变为 GTG，导致血红蛋白 β 链 N 端第 6 个氨基酸残基由谷氨酸变成缬氨酸，形成血红蛋白 S(HbS)。临床上，SCD 主要有 3 种表现形式：①纯合子状态(HBSS)，即镰状细胞性贫血；②杂合子状态(HBAS)，即镰状细胞性状；③HbS 与其他异常血红蛋白的双杂合子状态，包括血红蛋白 S- β 珠蛋白生成障碍性贫血、血红蛋白 C 病、血红蛋白 D 病等^[3-4]。SCD 病变不仅限于血液系统，肾脏亦是常见受累器官。本文综述了镰状细胞疾病肾损害(SCN)的研究概况与进展，以供临床同道参考。

一、SCD 与 SCN 的流行病学特点

SCD 流行病学呈现明显的地域和种族差异，如美籍西班牙裔新生儿中 SCD 发病率为 1/16 300，而非洲裔新生儿中 SCD 发病率高达 1/365^[5]。截至 2010 年，全球每年新增镰状细胞性贫血患儿 31 万余例，而 SCD 患者增加约 550 万例^[6]。既往 SCD 生存期不足 20 年，随着对疾病认识的深入与治疗手段的更新，目前 SCD 患者的预期寿命已延长至 50 岁以上^[7]。肾脏是 SCD 最常累及器官之一，研究发现近 70% 成人 SCD 患者病程中出现微量白蛋白尿，其中 30% 表现为显性蛋白尿，最终约 5% ~ 18% 患者进展至肾衰竭^[8]。蛋白尿与肾小球滤过率(GFR)降低均增加 SCD 患者死亡风险^[9-10]。全部死因可追溯于肾性因素的占 16% ~ 18%^[11]。

二、SCN 的发病机制

异常的 HbS 是 SCD/SCN 发病的基础。由于带

负电的极性亲水谷氨酸被不带电的非极性疏水缬氨酸所代替，致使 HbS 的溶解度下降。在氧张力低的毛细血管区，脱氧 HbS 形成管状凝胶结构，导致红细胞扭曲成镰刀状（即镰变）。镰变的红细胞失去正常红细胞的平滑与弹性，一方面不易通过毛细血管，加上 HbS 的凝胶化使血液的黏滞度增大，容易阻塞微循环，引起局部组织器官缺血、缺氧，导致相应脏器发生梗死与缺血-再灌注损伤；另一方面，镰变红细胞寿命仅是正常红细胞的 1/10，为 12~16 d，易发生血管内溶血，释放游离的 HbS 和精氨酸酶进入血浆^[12]。

氧化应激是导致 SCD 器官损伤的关键因素。进入血浆的游离 HbS 很快发生自身氧化反应生成高铁血红蛋白，并产生超氧化物副产物，据测算 HbS 的氧化反应速率是 HbA 的 1.7 倍，生成过氧化氢和氢氧根离子的量是 HbA 的 2 倍。游离 HbS 和超氧化物的氧化反应链消耗大量一氧化氮；同时，生成的过氧化硝基 (ONOO⁻) 可抑制血管内皮细胞一氧化氮合酶，导致一氧化氮生成显著减少。上述氧化应激反应可激活系统性炎症反应，损伤内皮细胞功能，上调血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子、E-选择素和 P-选择素的表达，进一步促进红细胞、白细胞黏附于受损内皮细胞表面，活化血小板与凝血通路、释放细胞颗粒成分、增加血管通透性；从而加剧耗氧与血液浓缩，促进更多红细胞镰变^[13]。

肾脏皮质与髓质特殊的血管结构与 SCN 发病密切相关。肾动脉进入肾门后不断向下级分支，在肾小球内形成毛细血管襻；皮质肾单位的出球小动脉离开肾小体后再次分支形成肾小管周围毛细血管

网；髓旁肾单位的出球小动脉则越过弓状动脉形成较长的直小动脉进入髓质，进入髓质的直小动脉在髓质外带内区形成血管束，在走行过程中，发出分支进入髓质肾小管和集合管周围，形成毛细血管网。在肾皮质，SCN 损伤多为溶血反应-内皮功能障碍所致。镰变红细胞因溶血反应释放 HbS 进入血浆，HbS 水平升高以及诱发的氧化应激与炎症反应可活化肾组织、血管内皮细胞和白细胞中的血红素加氧酶 (HO-1)，加速扩张血管物质一氧化碳的生成，其他物质如前列腺素和激肽释放酶也部分参与血管舒张^[16-18]。另外，因消耗增加或生成减少导致循环一氧化氮水平下降亦加剧了内皮细胞损伤。此外，SCD 患者往往表现出高血流动力学状态，其血浆容量及心输出量均高于同龄健康者。上述诸多因素导致 SCD 患者肾脏血流量与灌注水平升高，引起肾小球肥大、高滤过，迁延进展则发生肾小球硬化，最终影响 GFR。在肾髓质，肾单位损伤体现了 SCD 血液黏滞-血管阻塞效应^[19]。肾髓质血管网络相对稀疏，髓质深部微循环氧分压亦较低，镰变的红细胞容易滞留、阻塞髓质毛细血管网，造成局部缺血缺氧梗死、缺血-再灌注损伤、直小血管毁损以及髓质纤维化。值得注意的是，肾髓质缺血缺氧状态反而促进前列腺素等扩血管物质合成，使得 SCN 患者肾脏总体血循环仍显示高灌注状态，形成特殊的“灌注悖论”现象（图 1，图 2）。

血流动力学也是 SCN 不可忽视的影响因素。Afolabi 等^[14]测量了 25 例 HBSS 女性患者与 19 名健康女性血浆容量和循环 RAS 水平，结果发现 HBSS 患者血浆容量较对照组升高（分别以体质量

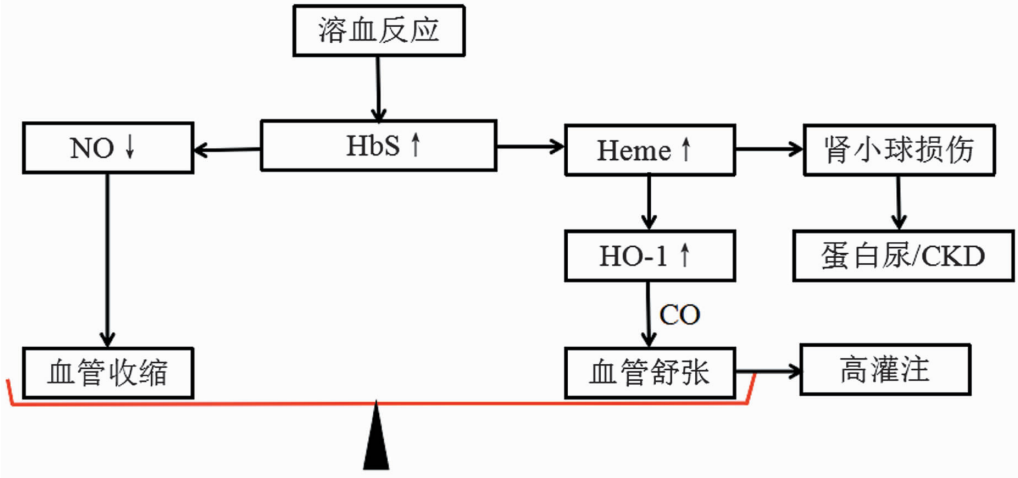


图 1 肾皮质溶血反应-内皮功能障碍损伤机制示意图

NO：一氧化氮；HbS：血红蛋白 S；Heme：血红素；HO-1：血红素加氧酶；CO：一氧化碳；CKD：慢性肾脏病

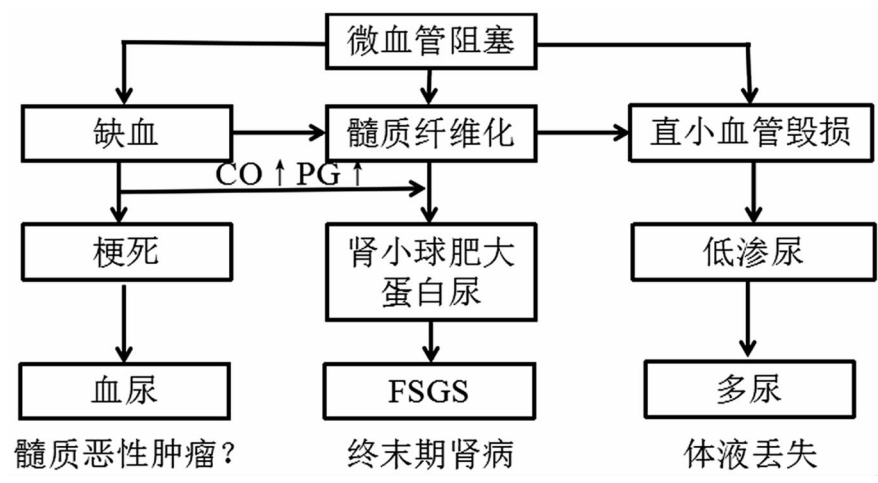


图2 肾髓质血液黏滞-血管阻塞损伤机制示意图

CO：一氧化碳；PG：前列腺素；FSGS：局灶节段性肾小球硬化

或 BMI 或体表面积校正，均 $P < 0.005$ ），提示 HB-SS 患者体内存在高循环、高灌注状态。肾素-血管紧张素-醛固酮系统在维持血管张力、调节有效血容量及肾脏灌注方面发挥重要作用。近年 dos Santos 等^[15]研究发现，转基因 SCD 动物模型（Berkeley 小鼠）与年龄、性别匹配的野生型 C57BL/6 小鼠相比，血浆血管紧张素 II 平均浓度下降约 90%，肾组织相关基因表达强度亦下降；在给予羟基脲以 75 mg/（kg·d）剂量，每周 5 次，连续治疗 4 周后，血浆血管紧张素 II 升至与野生型小鼠相近水平。目前，RASS 活性在 SCN 发病中的作用尚未阐明，仍有待深入研究。

三、SCN 临床表现

肾脏受累最早的变化是髓质尿液浓缩功能减退，表现为低渗尿和多尿。患儿禁饮 13 h 后尿渗量往往降至 400 mOsm/（kg·H₂O）以下，浓缩功能减退初期为功能性障碍，输注正常红细胞可以逆转；但迁延至 15 岁后，髓质病灶发生广泛纤维化，病变将永久固化。与肾髓质浓缩功能减退不同，SCN 患者尿液稀释能力基本稳定。SCD 患者出现蛋白尿的几率随年龄增长而增加，30 岁以下患者蛋白尿阳性率为 27%，年龄稍长患者蛋白尿阳性率接近 70%。基因变异与蛋白尿发生率有一定联系，如 HBSS 患者较其他类型患者出现蛋白尿几率更高^[20]。MYH9 和 APOL1 基因单核苷酸多态性亦与蛋白尿相关^[21]。SCN 患者尿检多见微量白蛋白尿，仅 4% 患者达到肾病综合征蛋白尿，出现大量蛋白尿是 SCN 患者肾功能不全的独立预测因子^[22]。SCN 患者镜下血尿常见，可出现于任何年龄和任何基因背景。血尿往往提示髓质毛细血管淤

血，其他少见原因包括肾盂黏膜下毛细血管淤血或破裂、直小血管阻塞区域肾梗死以及罕见的肾髓质恶性肿瘤^[23]。膀胱镜检查见血尿多来自左侧，这是由于左肾静脉较右侧更为迂曲，静脉压力较高所致。由于血管扩张和水钠流失，SCD 患者高血压发生率低于同龄人群。部分 HBSS 患者远端肾小管泌氢能力下降，但临床出现有症状的肾小管酸中毒很少见，患者近端肾小管重吸收碳酸氢盐能力不受影响。SCD 患者中约 10% 发生急性肾损伤（AKI），诱因主要为感染或横纹肌溶解，相对少见原因有肾静脉血栓栓塞或急性溶血反应。AKI 多数预后较好，去除诱因，83% 的患者肾功能可完全恢复。慢性肾功能减退（CRF）的危险因素较多，除蛋白尿外，还包括年龄、高血压病、贫血、溶血、既往血管栓塞危象、肺动脉高压、感染以及 βS-基因单倍体等^[24]。一般而言，合并 CRF 的 SCN 患者 30 岁后将快速进展至终末期肾病。

四、SCN 的病理特征

SCN 在不同阶段的肾组织病理改变差异明显，光镜下可见肾小球基底膜增厚、系膜增生、皮质毛细血管、髓质直小血管和肾小球毛细血管襻淤血、肾小管含铁血黄素沉积。局灶节段性肾小球硬化（FSGS）是较为常见的肾小球病变，其他如膜增殖性肾小球肾炎（MPGN）样病变及血栓性微血管病（TMA）样病理改变亦有报道。免疫荧光染色多数为阴性，但在 MPGN 样病变组织可见非特异性免疫球蛋白与补体成分沉积。电镜下可见毛细血管内淤滞的镰变红细胞。有研究认为，普鲁士蓝染色在 SCN 的鉴别诊断中具有一定价值^[25]。在对 29 例确诊的 TMA、IgA 肾病和急性肾小管损伤的肾组织

分别进行普鲁士蓝铁染色后发现, 13 例 TMA 中仅有 3 例肾组织观察到不及 10% 的肾小管铁染色呈阳性, 12 例 IgA 肾病中仅有 3 例肾组织观察到不及 1% 的肾小管铁染色呈阳性, 而急性肾小管损伤的肾组织铁染色均呈阴性。不过, 近端小管铁染色阳性并非 SCN 的特征性病理改变, 需要结合其他检查确诊。

五、SCN 诊断与治疗

SCD 的诊断可参考英国血液疾病标准化委员会 2010 年制定的指南。在观察到镰变的红细胞基础上, 结合血红蛋白电泳、高效液相色谱法、等电子聚焦及 PCR 等实验室检查明确病因。明确 SCD 诊断后, 对有蛋白尿患者行肾穿刺活组织检查, 结合前述肾组织病理改变及普鲁士蓝铁染色可确立 SCN 诊断。

SCN 治疗的关键是控制原发病 SCD。根据美国国立心肺与血液疾病研究院 2014 年制定的专家共识, 主要措施包括免疫接种, 儿童时期预防性使用青霉素, 避免劳累与感染; 肉眼血尿期间应卧床休息, 充分补液, 保持尿量 2 L/24 h 以上; 活动性出血需要考虑成分输血及短期应用纤维溶解抑制药物^[2]。羟基脲是一种核苷二磷酸还原酶抑制剂, 既往主要用于治疗粒细胞白血病与骨髓增生性疾病, 被专家共识推荐为 SCD 的一线治疗药物^[2,26]。羟基脲能够增加一氧化氮浓度, 激活鸟苷酸环化酶, 提高环磷酸鸟苷的浓度, 增加胎儿血红蛋白所需的丙种球蛋白合成, 同时清除快速分裂产生 HbS 的细胞。新近的研究显示, 使用羟基脲能够降低高危患者反复输血的需求, 减少血管栓塞相关卒中发作, 并可能具有降低尿蛋白的作用^[27-28]。同种异体干细胞移植和基因编辑技术治疗 SCD 具有广阔的应用前景, 但目前仍处于研究试验阶段^[29]。肾脏方面, 专家共识建议 SCD 患者自 10 岁开始每年进行尿蛋白检测, 伴有微量白蛋白尿的成人 SCN 患者排除禁忌证后应接受 ACEI/ARB 治疗^[2]。

SCD 预后不佳, 严重影响患者寿命。新近一项纳入 735 例 SCD 患者、中位随访 2.7 年的队列研究发现患者总病死率为 6.1%, 平均死亡年龄 36.6 岁, 多因素回归分析提示白细胞计数升高是死亡的独立影响因素^[30]。肾脏方面, 美国 SCD 协作研究共纳入 708 例 HBSS 成人患者, 中位随访 3 年死亡 59 例, 校正年龄和 eGFR 后发现, 蛋白尿阳性患者死亡风险是阴性患者的 2.48 倍^[31]。

六、结 语

SCD 是一种由编码血红蛋白多肽的基因发生点突变后引起的常染色体隐性遗传病。病态的 HbS 是发病基础。SCN 是 SCD 常见并发症, 肾皮质与髓质损伤机制有所不同, 患者临床表现无特异性, 肾组织普鲁士蓝铁染色有助于 SCN 诊断; 治疗的关键是控制 SCD, ACEI/ARB 与羟基脲已被证实具有一定疗效。

参 考 文 献

- [1] Alli NA, Patel M, Alli HD, Bassa F, Coetzee MJ, Davidson A, Essop MR, Lakha A, Louw VJ, Novitzky N, Philip V, Poole JE, Wainwright RD. Recommendations for the management of sickle cell disease in South Africa. *S Afr Med J*, 2014, 104 (11): 743-751.
- [2] Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease; summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*, 2014, 312 (10): 1033-1048.
- [3] Williams TN. Sickle cell disease in Sub-Saharan Africa. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30 (2): 343-358.
- [4] Kato GJ. New insights into sickle cell disease; mechanisms and investigational therapies. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23 (3): 224-232.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sickle cell disease (SCD): data and statistics. www.cdc.gov/ncbddd/sickle-cell/data.html, 2016-08-31.
- [6] Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, Temperley WH, Williams TN, Weatherall DJ, Hay SI. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates; a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*, 2013, 381 (9861): 142-151.
- [7] Savage WJ, Buchanan GR, Yawn BP, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Goldsmith JC, Hassell KL, James AH, John-Sowah J, Jordan L, Lottenberg R, Murad MH, Ortiz E, Tanabe PJ, Ware RE, Lanzkron SM. Evidence gaps in the management of sickle cell disease; a summary of needed research. *Am J Hematol*, 2015, 90 (4): 273-275.
- [8] Nath KA, Heibel RP. Sickle cell disease; renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11 (3): 161-171.
- [9] Gladwin MT, Barst RJ, Gibbs JS, Hildesheim M, Sachdev V, Nouraie M, Hassell KL, Little JA, Schraufnagel DE, Krishnamurti L, Novelli E, Girgis RE, Morris CR, Berman Rosenzweig E, Badesch DB, Lanzkron S, Castro OL, Taylor JG, Goldsmith JC, Kato GJ, Gordeuk VR, Machado RF; walk-PHaSST Investigators and Patients. Risk factors for death in 632 patients with sickle cell disease in the United States and United Kingdom.

- PLoS One, 2014, 9 (7): e99489.
- [10] Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, Ashley-Koch AE, Telen MJ. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*, 2014, 89 (5): 530-535.
- [11] Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (9): 1482-1486.
- [12] Meier ER, Rampersad A. Pediatric sickle cell disease: past successes and future challenges. *Pediatr Res*, 2017, 81 (1-2): 249-258.
- [13] Chirico EN, Pialoux V. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease. *IUBMB Life*, 2012, 64 (1): 72-80.
- [14] Afolabi BB, Oladipo OO, Akanmu AS, Abudu OO, Sofola OA, Broughton Pipkin F. Volume regulatory hormones and plasma volume in pregnant women with sickle cell disorder. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016, 17 (3): 1470320316670444.
- [15] dos Santos AF, Almeida CB, Brugnerotto AF, Roversi FM, Palis FR, Franco-Penteado CF, Lanaro C, Albuquerque DM, Leonardo FC, Costa FF, Conran N. Reduced plasma angiotensin II levels are reversed by hydroxyurea treatment in mice with sickle cell disease. *Life Sci*, 2014, 117 (1): 7-12.
- [16] Lever JM, Boddu R, George JF, Agarwal A. Heme Oxygenase-1 in kidney health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25 (3): 165-183.
- [17] Ogawa R, Watanabe A, Morii A. Ultrasound up-regulates expression of heme oxygenase-1 gene in endothelial cells. *J Med Ultrasound* (2001), 2015, 42 (4): 467-475.
- [18] Aslan M, Celmeli G, Özcan F, Kupesiz A. LC-MS/MS analysis of plasma polyunsaturated fatty acids in patients with homozygous sickle cell disease. *Clin Exp Med*, 2015, 15 (3): 397-403.
- [19] Nath KA, Katusic ZS. Vasculature and kidney complications in sickle cell disease. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23 (5): 781-784.
- [20] McPherson Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, Clement L, Lane PA, Eckman JR, Guasch A. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (11): 2628-2633.
- [21] Ashley-Koch AE, Okocha EC, Garrett ME, Soldano K, De Castro LM, Jonassaint JC, Orringer EP, Eckman JR, Telen MJ. MYH9 and APOL1 are both associated with sickle cell disease nephropathy. *Br J Haematol*, 2011, 155 (3): 386-394.
- [22] Gosmanova EO, Zaidi S, Wan JY, Adams-Graves PE. Prevalence and progression of chronic kidney disease in adult patients with sickle cell disease. *J Investig Med*, 2014, 62 (5): 804-807.
- [23] Gebreselassie S, Simmons MN, Montague DK. Genitourinary manifestations of sickle cell disease. *Cleve Clin J Med*, 2015, 82 (10): 679-683.
- [24] Lebensburger J, Johnson SM, Askenazi DJ, Rozario NL, Howard TH, Hilliard LM. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*, 2011, 86 (5): 430-432.
- [25] Wang Y, Doshi M, Khan S, Li W, Zhang PL. Utility of iron staining in identifying the cause of renal allograft dysfunction in patients with sickle cell disease. *Case Rep Transplant*, 2015, 2015: 528792.
- [26] 武忍侠, 桑桂珍, 李循昌. 羟基脲联合化疗治疗高白细胞性急性白血病 22 例疗效观察. *新医学*, 2000, 31 (6): 343-344.
- [27] Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, Odame I, Fuh B, George A, Owen W, Luchman-Jones L, Rogers ZR, Hilliard L, Gauger C, Piccone C, Lee MT, Kwiatkowski JL, Jackson S, Miller ST, Roberts C, Heeney MM, Kalfa TA, Nelson S, Imran H, Nottage K, Alvarez O, Rhodes M, Thompson AA, Rothman JA, Helton KJ, Roberts D, Coleman J, Bonner MJ, Kutlar A, Patel N, Wood J, Piller L, Wei P, Luden J, Mortier NA, Stuber SE, Luban NL, Cohen AR, Pressel S, Adams RJ. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2016, 387 (10019): 661-670.
- [28] Silva Junior GB, Vieira AP, Couto Bem AX, Alves MP, Menezes GC, Martins AM, Araújo SM, Libório AV, Daher EF. Proteinuria in adults with sickle-cell disease: the role of hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a protective agent. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36 (4): 766-770.
- [29] Tasan I, Jain S, Zhao H. Use of genome-editing tools to treat sickle cell disease. *Hum Genet*, 2016, 135 (9): 1011-1028.
- [30] Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, Buyukkurt NT, Gereklioglu C, Kasar M, Ozbalcı D, Unal S, Kaya H, Gurkan E, Yeral M, Sariturk Ç, Boga C, Ozdogu H. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol*, 2016, 95 (6): 993-1000.
- [31] Drawz P, Ayyappan S, Nouraie M, Saraf S, Gordeuk V, Hostetter T, Gladwin MT, Little J. Kidney Disease among patients with sickle cell disease, hemoglobin SS and SC. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11 (2): 207-215.

(收稿日期: 2016-11-28)

(本文编辑: 林燕薇)