

抗凝药相关性肾病

于艳 柏明 孙世仁

【摘要】 抗凝药相关性肾病(ARN)是近年发现的一种由过量使用华法林或其他抗凝药所致的急性肾损伤,可增加肾损伤发病率和全因病死亡率。该文就 ARN 的流行病学、危险因素、发病机制、临床特点及治疗等研究进展作一综述,以期提高临床医师对该病的认识。

【关键词】 抗凝药;抗凝药相关性肾病;急性肾损伤

Anticoagulant-related nephropathy Yu Yan, Bai Ming, Sun Shiren. Department of Nephrology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author, Sun Shiren, E-mail: sunshiren@medmail.com.cn

【Abstract】 Anticoagulant-related nephropathy (ARN) is a type of acute kidney injury (AKI) induced by excessive use of warfarin or other anticoagulants, which can increase the prevalence of renal injury and all-cause mortality rate. In this paper, the research progress on the epidemiology, risk factor, pathogenesis, clinical characteristics and therapy of ARN were reviewed and summarized, aiming to enhance the understanding of ARN for clinicians.

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

抗凝药相关性肾病(ARN)是近年发现的一种常见但往往容易被忽视的抗凝药相关并发症^[1]。早在 1964 年,Reilly 报道了 200 例应用华法林的患者中有 35 例并发血尿,但未发现凝血酶原时间和血尿之间有相关性,2009 年 Brodsky 等^[2]报道了 9 例既往无肾病病史,在华法林抗凝过量后出现血尿、急性肾衰竭的患者,肾脏病理主要表现为包曼氏囊出血,肾小管内大量红细胞阻塞及红细胞管型,推测可能与华法林抗凝过量有关,从而引发急性肾衰竭。2010 年 Brodsky 等^[3]回顾了 148 例慢性肾脏病(CKD)患者,发现华法林抗凝过量会加速 CKD 的进展。2011 年 Brodsky 等^[4]回顾性分析了 4 006 例服用华法林且国际标准化比值(INR)维持在 3.0 以上的非 CKD 患者,首次提出了华法林相关性肾病(WRN)的概念,发现 WRN 除了发生于 CKD 患者,也发生于非 CKD 患者,且发生后会增加其病死率。此后多位学者于 2013 年起先后报道了 4 例由凝血酶因子 II a 直接抑制剂达比加群导致的急性肾损伤(AKI),提示不仅华法林,其他抗凝药也可导致肾损伤^[5-8]。因此 Ryan 等^[9]提出 ARN 的概念,其定义为使用华法林或其他抗凝药

时 INR 大于 3.0,出现无其他原因可解释的 AKI (血清肌酐上升超过 26.5 $\mu\text{mol/L}$)称之为 ARN^[1]。为了加强临床医师对于 ARN 的认识,提高诊断率及相关危险因素的认识,本文就 ARN 的相关研究进展作一综述。

一、流行病学及危险因素

1. 流行病学

华法林是最常见的口服抗凝药,临床应用已 60 余年,但其肾损伤的不良反应在近几年才被发^[2]。近年来,达比加群、利伐沙班等新型抗凝药已逐步取代华法林,成为老年心房颤动患者的标准治疗药物,随着应用的广泛性,临床医师对抗凝药物肾损伤的不良反应也有了更多的认识。

Brodsky 等^[4]在进行大型回顾性研究中发现,WRN 总体发病率为 20.5%,在 CKD 患者中的发病率为 33%,在非 CKD 患者中发病率为 16.5%,WRN 患者的病死率高于非 WRN 患者。韩国 An 等^[10]的研究纳入 1 297 例患者,结果表明非 CKD 患者中 WRN 发生率达 17.4%,CKD 患者中达 24%,WRN 患者 2 年病死率达 42.8%。在华法林等抗凝药物治疗过程中,据估计至少 20.5% 的患

者发生过 ARN。然而这种血清肌酐升高是否一定和抗凝药相关仍不清楚。目前这些研究还基于病历数据等回顾性资料,由于缺乏肾活组织检查(活检)的相关数据,也未严格排除其他原因导致的 AKI,因此很难明确其确切发病率。另外,相比 2009 年报道的经肾活检明确的 ARN 里程碑式研究中所有 9 例患者均出现了血尿,而后几项大型回顾性研究的近半数患者并未出现血尿。因此,后续几项研究可能高估了 ARN 的发病率。由于危重患者往往频繁监测血清肌酐,在 INR 升高的 1 周内检测血清肌酐可能有偏倚,导致高估了 ARN 的发病率。

在临床诊疗过程中,ARN 也极可能被漏诊,主要有以下 2 个原因:①一般情况下,抗凝治疗期间出血及肾活检术后出血风险较大,肾科医师不建议肾活检。这些患者的肾活检一般安排在 INR 恢复到安全治疗范围值内,而 INR 恢复到安全治疗范围值时,血清肌酐往往已经好转或稳定,此时部分医师也不建议肾活检,从而导致 ARN 的确诊率低。②ARN 也可能被忽视,主要是由于 AKI 常由多因素引起,比如华法林治疗中可合并其他药物导致的间质性肾炎、血管及微血管钙化、内膜增生及血管内微血栓。由于这些多种危险因素的存在,造成 ARN 难以识别。因此,即使 ARN 发病率较高,但确诊率可能很低。研究发现 ARN 一般发生在开始应用抗凝药后的 8 周内,而这些危重患者基本上在发生 ARN 的 1 个月内死亡,这也是诊断率低的另一重要原因^[3,4]。

2. 危险因素

华法林或其他抗凝药导致的中度或重度凝血障碍是 ARN 的主要危险因素,研究发现 INR 通常大于 3^[3,4,10]。其他新型抗凝药也能导致 ARN。小样本动物研究及个案报道发现,直接凝血酶抑制剂中的凝血酶 II a 抑制剂达比加群也能导致 ARN^[9,11]。Xa 抑制剂导致凝血障碍的患者未见报道,但 Xa 因子抑制剂导致的凝血障碍也可成为 ARN 的致病原因之一。

CKD 也是 ARN 的主要危险因素之一。CKD 人群 ARN 发生率为 33%~37%,而非 CKD 人群约为 16.5%^[3,4]。除此之外,其他独立危险因素包括老年、糖尿病、心力衰竭、高血压病、肾小球肾炎以及肾病综合征^[3,4,10]。

另外,还有一些因素也可能增加患者发生 ARN 的风险,如应用抗生素时可促使 INR 升高,

从而容易引发 ARN;感染则可引起 INR >3 的患者血清肌酐升高。

二、发病机制

ARN 的分子发病机制仍不清楚,目前研究局限于肾活组织和动物模型^[2,12-13]。ARN 的发病机制可能是多因素所致,包括肾小球出血、红细胞管型阻塞肾小管、肾小管上皮细胞损伤。研究显示,华法林或其他抗凝药抗凝过度后导致肾小球滤过屏障破坏、包曼氏囊出血,继而造成红细胞管型完全阻塞肾小管,致缺血、最终闭塞,进而导致 AKI^[9]。肾小球屏障异常尤其容易导致出血,譬如薄基底膜肾病或厚基底膜肾病。肾小球包曼氏囊出血导致肾小管红细胞管型是 ARN 肾活组织和动物模型的最主要病理学特征^[2,12-13]。

然而,显微镜下观察到的肾小管阻塞数量似乎不足以解释肾小球滤过率的下降。部分患者和动物的肾活组织里,仅少部分肾小管红细胞管型完全阻塞^[14]。2014 年 Ryan 等^[9]在大鼠模型上研究发现,活化部分凝血活酶时间、血清肌酐、血尿、蛋白尿与达比加群呈剂量依赖性增加,肾脏病理显示肾小管内红细胞管型,提示过度抗凝可导致 AKI 发生,而红细胞阻塞肾小管可能只是 AKI 其中的一个机制。另外,肾小管损伤还可能由红细胞的氧化应激所致^[15-17]。最终,抗凝药本身也可能直接对肾小管产生毒性^[13]。

三、肾脏病理改变及临床表现

1. 肾脏病理改变

ARN 最主要的病理学特征是红细胞管型阻塞肾小管(主要是远端肾小管)。光镜、荧光或电镜下肾小球变化轻微或无异常^[2]。

2. 临床表现

ARN 缺乏特异性临床表现,目前报道多以血尿为首发症状^[18]。最初 Brodsky 等^[2]详细报道的 9 例由肾活检确诊的 ARN 患者,均出现血尿,随后血清肌酐升高。然而, Brodsky 等^[3,4]随后报道血尿与 ARN 无关,近一半患者可不出现血尿,因此无血尿并不能排除 ARN。部分患者的血尿可能是一过性的,由于红细胞管型可阻止肾小球继续出血或小管损伤出现在临床症状之前,使得出现 AKI 时未检测到血尿。在 ARN 动物模型中也能观察到无血尿的情况^[12-13]。肉眼血尿较镜下血尿少见^[2,4]。在上述研究中,9 例中仅 1 例有肉眼血尿。尿沉渣分析显示为变形红细胞,偶尔有红细胞管型,白细胞尿不常见。Lim 等^[19]研究发现血尿程度与 INR

的高低呈非线性正相关。

ARN 导致不同程度的蛋白尿均有报道,但研究只局限于有 CKD 基础的患者^[2,18]。因此,抗凝药作用于非 CKD 患者是否可引起大量蛋白尿尚不清楚。

观察性研究发现,AKI 主要发生在华法林使用后的 8 周内,INR 一般大于 3^[3,4,10]。达比加群致 ARN 患者的 INR 往往可能在正常范围内^[9,11]。

ARN 行超声等形态学检查一般无特殊表现。

ARN 的其他临床表现取决于 AKI 的严重程度。重度 AKI 患者可出现高血压、容量负荷及尿量减少。

四、诊断及鉴别诊断

1. 诊断

对于 AKI 高危风险、长期应用抗凝药治疗的患者,如果出现抗凝过度,而病因、临床特点及血清学检查又能排除其他原因所致 AKI,诊断应考虑 ARN。肾活检可明确 ARN 诊断,但鉴于 INR 升高时肾穿刺术后的出血风险大,ARN 的诊断不宜依赖肾活检。因此,对于正在使用抗凝药的患者,当 INR >3 且出现了无明显其他病因的 AKI(血清肌酐升高 >26.5 μmol/L)时,可诊断为 ARN^[1]。

具体诊断流程如下:对于应用抗凝药的患者,近期 INR >3、伴随 AKI 时,行尿液检查、尿电解质分析及肾脏超声等初步检查。如有血尿(肉眼或镜下)、又排除其他原因的 AKI,诊断主要考虑 ARN。然而,对于无血尿的患者,如在抗凝期间出现无其他原因解释的 AKI,也应该考虑 ARN,并按 ARN 给予治疗。

如伴随以下情况时需行肾活检:①大多数 ARN 患者在 INR 恢复至治疗范围后,血清肌酐在几周内回落。因此,对于凝血障碍已纠正在治疗范围内,但血清肌酐持续升高或维持高于基线水平的患者可以进行肾活检。②对于 INR 控制至安全治疗范围后血尿持续或再现的患者,常提示患者可能有潜在的肾小球肾炎或异常的薄基底膜或厚基底膜肾病^[3,20-21]。为明确诊断,上述患者应该行肾活检,但为了减少出血风险,在肾活检前应先处理凝血障碍,这点很重要。

如上所述,抗凝过度是否一定导致 ARN 尚不清楚。上述研究中 INR 一般大于 3^[24,10]。但部分患者在发现 AKI 之前凝血障碍可能已经被纠正,这些患者 INR 检查结果往往在治疗范围内。另外,非华法林抗凝药的患者中,包括直接凝血酶抑制剂

(达比加群)或 Xa 因子抑制剂导致 ARN 患者的 INR 可能正常。病例报告显示,达比加群抗凝过度所致 AKI 的患者,有明显多部位出血及肾小管出血的组织学证据^[9,11]。因此,如果 AKI 明显是由凝血障碍引起的,那么诊断 ARN 是合理的。

2. 鉴别诊断

因肾活检出血风险大、无法在发病初期进行,所以鉴别诊断很重要。AKI 的鉴别诊断范围很广,需详细回顾病史,排除低血压发作或造影剂引起的急性肾小管坏死;对治疗中的药物进行分析,排除药物相关性 AKI;认真进行体格检查,注意观察是否有容量不足的体征。所有患者均需行泌尿系 B 超检查以排除梗阻,行尿检及尿蛋白定量等实验室检查排除肾小球肾炎。

对于血尿患者,尤其有变形红细胞及红细胞管型的,重点鉴别肾小球肾炎及血管炎。对于无血尿的患者,应排除肾前性和肾后性梗阻。

容量不足或 ACEI 或 ARB 治疗所致的肾前性 AKI,可通过病史(包括呕吐、腹泻、摄入量不足等)、治疗过程和补液试验排除。

还需排除其他少见原因的 AKI,比如高钙血症、急性磷酸盐肾病;大剂量应用非糖皮质激素抗炎药或对乙酰氨基酚;尿酸盐产生过多或短期摄入大量草酸盐的结晶导致的肾病;骨髓瘤管型肾病等。

通过上述分析检查,排除了其他原因导致的 AKI 后,可诊断为 ARN。

五、治疗与监测

1. 治疗

目前缺乏有效治疗手段,ARN 的治疗主要是对症支持,包括将患者 INR 控制至治疗范围内及 AKI 的对症治疗。理论上推断,INR 长时间升高将导致肾小球持续出血、破坏更多的肾小管。纠正凝血障碍可减轻肾小球出血所致急性和慢性肾损伤,有利于肾功能恢复。然而,尚无证据表明快速纠正 INR 可减轻肾损伤。纠正华法林抗凝过度一般依靠 INR 的上升程度、过度抗凝的表现以及是否出现出血。Ozcan 等^[13]发现,在 WRN 的 5/6 肾切除术小鼠中使用华法林直接对抗剂维生素 K 不仅能逆转抗凝过量,而且能促进 AKI 的恢复。维生素 K 可减少 WRN 的发生,或许维生素 K 可用于 WRN 的预防和治疗。

Brodsky 等^[4]研究发现,增加肾小球静水压的药物,如非二氢吡啶类钙拮抗剂、β₂受体阻滞剂

等会增加 ARN 的风险,同时使用其他影响凝血系统的药物,如阿司匹林也会使发生 ARN 的风险加大。因此,严格控制血压,同时减少抗凝药的应用是降低 ARN 发生风险的可行措施。

考虑到长时间的肾损伤会导致不可逆性损害,且目前缺乏有效治疗手段,因此 ARN 的最佳治疗方式就是早期监测和预防。对于所有应用抗凝药的患者均应严密监测凝血和肾功能指标。

2. 监测

2016 年 Wheeler 等^[1]提出了具体的监测推荐:

①由于 ARN 最可能发生于开始抗凝治疗后的前 6~8 周内,因此开始抗凝治疗后的前 3 个月内每 3~4 周应监测 1 次 INR 和肾功能指标。为避免 INR 快速升高,应避免大剂量调整华法林的用量;②抗凝治疗的中重度 CKD 患者($C_{cr} < 60 \text{ ml/min}$)需每 3~6 个月监测 1 次肾功能;③任何出现 INR 超出治疗目标上限的患者均应尽快检测肾功能指标,严密监测 INR,直至其 INR 控制到安全治疗目标范围内为止;④接受抗凝的患者,只要是肾功能快速进展均需立即行肾脏疾病相关检查,包括尿常规、尿电解质及肾脏超声,如果检查结果正常或单纯血尿,还需对 ARN 进行鉴别诊断;⑤尚缺乏新型口服抗凝药有关肾毒性的安全性数据及 ARN 的发生率数据。不过,从 WRN 的发展进程来看,在达比加群、利伐沙班等新型抗凝药抗凝治疗的前 3 个月内,有必要密切监测肾功能。

六、预防

最主要的预防就是及时恰当调整抗凝药剂量,避免过度抗凝,尤其对 CKD 患者,因为这些患者容易发生 ARN。不同患者对华法林的反应差异也很大^[22]。在达到相同治疗效果的情况下,不同个体的用药剂量可能相差 20 倍之多。华法林的治疗剂量受多种因素影响,这就要求临床医师在应用华法林时需注重个体化用药及选择最优治疗方案。为避免达比加群临床不良反应,推荐使用包括估计肾小球滤过率($eGFR$)和 CKD 分期的肾脏风险分层指南^[23]。达比加群的建议用药剂量在 CKD 1~3 期患者为 150 mg,每日 2 次;在 CKD 4 期患者推荐 75 mg,每日 2 次;不推荐 CKD 5 期患者($eGFR < 15 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)使用达比加群。

七、转归

大部分 ARN 患者在凝血障碍纠正后,血清肌酐在几周内稳定或改善。然而,一些患者肾功能可能恢复不明显或无法恢复^[2]。Brodsky 等^[2]报道的

9 例肾活检明确的患者中,5 例患者没有恢复到以前的肾功能。在校正了年龄、性别、种族、出血、心房颤动、心力衰竭和糖尿病等因素后,ARN 仍能增加患者病死率。Brodsky 等^[4]回顾分析了 4 006 例 $INR > 3$ 的患者,结果表明 ARN 患者的 1 年存活率(68.9%)及 5 年存活率(58%)明显低于非 ARN 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 $INR > 3.0$ 后的前几周内。因此,临床工作中,重点是预防患者出现 ARN。

八、小结

ARN 是一种常见但被低估了的抗凝药相关并发症,是一种由过量使用华法林或其他抗凝药所致的 AKI,其增加肾损伤发病率和全因病死率。其主要病因是由华法林或其他抗凝药过量所致的中度或重度凝血障碍。当 $INR > 3$ 时,ARN 发病风险加大,其他高危因素包括 CKD、糖尿病、心力衰竭、高血压病、肾小球肾炎等。目前对其发病机制、预防和有效治疗方法尚不明确。在华法林等抗凝治疗期间应适时调整抗凝药剂量、密切监测 INR 及血清肌酐值,一旦出现抗凝过量或肾功能异常,应尽早处理,预防 ARN 的发生。认识 ARN 的危险性,对临床正确使用华法林等抗凝药、降低病死率有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost*, 2016, 14 (3): 461-467.
- [2] Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54 (6): 1121-1126.
- [3] Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, Wu H, Bhatt U, Nadasdy T, Hebert LA. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115 (2): e142-e146.
- [4] Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*, 2011, 80 (2): 181-189.
- [5] Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother*, 2012, 46 (4): e10.
- [6] Maddy JK, Amir MK, Sessions D, Heard K. Fatal dabigatran

- toxicity secondary to acute renal failure. *Am J Emerg Med*, 2013, 31 (2): 462.
- [7] Shafi ST, Negrete H, Roy P, Julius CJ, Sarac E. A case of dabigatran-associated acute renal failure. *WMJ*, 2013, 112 (4): 173-175.
- [8] Bachelier B, Ruiz S, Conil JM, Crognier L, Seguin T, Georges B, Fourcade O. Patient with acute renal injury presenting dabigatran overdose: Hemodialysis for surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2014, 33 (1): 44-46.
- [9] Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, Brodsky SV. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (12): 2228-2234.
- [10] An JN, Ahn SY, Yoon CH, Youn TJ, Han MK, Kim S, Chin HJ, Na KY, Chae DW. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e57661.
- [11] Berger R, Salhanick SD, Chase M, Ganetsky M. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann Emerg Med*, 2013, 61 (4): 475-479.
- [12] Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H, Rovin BH, Bhatt U, Von Visger J, Hebert LA, Brodsky SV. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (10): 1856-1862.
- [13] Ozcan A, Ware K, Calomeni E, Nadasdy T, Forbes R, Satoskar AA, Nadasdy G, Rovin BH, Hebert LA, Brodsky SV. 5/6 nephrectomy as a validated rat model mimicking human warfarin-related nephropathy. *Am J Nephrol*, 2012, 35 (4): 356-364.
- [14] Schützer KM, Svensson MK, Zetterstrand S, Eriksson UG, Wähländer K. Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66 (9): 903-910.
- [15] Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (2): 414-420.
- [16] Homsí E, Janino P, de Faria JB. Role of caspases on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 2006, 69 (8): 1385-1392.
- [17] Ware K, Qamri Z, Ozcan A, Satoskar AA, Nadasdy G, Rovin BH, Hebert LA, Nadasdy T, Brodsky SV. N-acetylcysteine ameliorates acute kidney injury but not glomerular hemorrhage in an animal model of warfarin-related nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304 (12): F1421-F1427.
- [18] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R31.
- [19] Lim AK, Campbell DA. Haematuria and acute kidney injury in elderly patients admitted to hospital with supratherapeutic warfarin anticoagulation. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45 (2): 561-570.
- [20] Brodsky SV, Rovin BH, Hebert LA. Benefit of cyclophosphamide therapy in IgA nephritis may have been obscured by warfarin-related nephropathy in the randomized trials in which warfarin and dipyridamole were used in combination with cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (2): 475-477.
- [21] Woo KT, Lee GS, Foo MW, Chan CM. Warfarin-related nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2012, 82 (1): 113.
- [22] 王建春, 赵勇, 邵建华. 华法林在老年患者中的应用. *新医学*, 2007, 38 (4): 260-261.
- [23] Pazmiño P. New Oral Anticoagulants in elderly adults with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90 (11): 1587-1589.

(收稿日期: 2017-03-25)

(本文编辑: 林燕薇)