

肾病综合征时血栓形成的病理生理机制及临床诊治

白 杨¹综述, 沈 凯²审校(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 武汉 430030; 2. 重庆市中山医院骨科 401336)

【关键词】 肾病综合征; 血栓形成; 抗凝

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 16. 053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)16-2308-03

肾病综合征(NS)是指一组临床症状, 临床特点为三高一低, 即大量蛋白尿(≥ 3.5 g/d)、水肿、高脂血症, 血浆蛋白低(≤ 30 g/L)^[1]。病情严重者会有浆膜腔积液、无尿表现。其患者普遍存在高凝状态, 血栓形成为其常见并发症, 发生率高达 8.5%~38.0%^[2], 严重影响该病的治疗及预后。本文从机制入手着重探讨肾病综合征时血栓形成的原因及临床诊治。从而更好地指导临床, 加强对肾病综合征患者的管理, 预防并发症的产生, 改善患者的预后。

1 肾病综合征血栓形成的主要机制

肾病综合征时, 多种机制都参与到血栓形成过程中, 其中最重要的是凝血系统功能亢进、血小板功能异常, 以及内源性抗凝物质的缺乏和纤溶系统功能减弱^[3]。

肾病综合征患者所产生的大量蛋白尿导致了凝血因子Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ和凝血酶原、抗凝血酶原、 α_2 抗纤溶蛋白原的减少, 这些因子的丢失量超过了机体合成量, 并通过凝血因子间的相互作用导致凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ的增加^[4]。而作为大分子物质的凝血因子Ⅴ、Ⅷ、von Willebrand 因子、 α_2 巨球蛋白却相对增加, 这可能与机体合成增加有关^[5]。此外, 血浆纤维蛋白原水平与血浆清蛋白水平之间存在负相关性, 因此造成肾病综合征患者合并高纤维蛋白原血症, 而后者可能通过提供更多的纤维蛋白生成底物和提高血小板超聚合力、增加血液黏滞度, 以及红细胞聚合力来促使肾病综合征患者机体达到一个高凝状态^[6]。另一方面, 因为抗凝血酶(AT)Ⅲ的相对分子量极小, 其在蛋白尿患者中大量丢失, 与此同时, 血管内凝血作用增强使得 AT 加速消耗, 从而无法抑制凝血酶作用^[7-8]。上述多种因素最终导致了机体高凝状态的产生。

有大量证据表明肾病综合征患者的血小板存在功能异常。而血小板的活性和聚合力在增加肾病综合征患者发生血栓风险方面扮演着重要角色。其功能异常主要与肾病综合征时患者血小板增多、红细胞变形能力减低、von willebrand 因子水平增多有关, 上述情况直接导致血小板转运至血管壁的能力增强并增加血小板黏附性^[9]。此外, 血小板高度聚集还与低蛋白血症、高脂血症、高纤维蛋白原血症有关。清蛋白除了可结合花生四烯酸外, 还可抑制花生四烯酸介导的血小板聚集过程, 可抑制从磷脂类血小板向内过氧化物中间体和血栓素 A₂ 转变过程中释放花生四烯酸的转化。低蛋白血症使花生四烯酸利用率减低, 从而增加血栓素 A₂ 形成增加, 而血栓素 A₂ 是血小板聚集、寿命缩短的促发因素。这类血小板被腺苷二磷酸、胶原和花生四烯酸所聚集^[10]。以上多种因素最终导致血小板高度聚集。

研究表明, 部分肾病综合征患者抗凝血酶减少, 尤其是蛋白质 C、蛋白质 S 和组织因子途径抑制物(TFPI)的情况更为突出。蛋白质 C 是一种依赖维生素 K 起抗凝作用的蛋白质,

它可以抑制凝血因子Ⅴ和Ⅷ的活性。蛋白质 S 是蛋白 C 活化的辅因子^[11], 这些物质的减少也对血栓形成造成一定的影响。

作为血栓形成的重要参与因素, 纤溶系统功能减弱在肾病综合征患者中亦很常见。这与纤维蛋白溶酶原及纤溶酶原激活剂抑制物-1(PAI-1)随尿蛋白大量丢失所致的浓度降低有关。此外, 由于清蛋白是连接纤维蛋白溶酶原、纤维蛋白和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)的辅助因子, 其浓度的减少本身就可以减弱纤溶活动^[12]。

目前一部分研究焦点集中在肾小球内凝血功能异常上。很多研究结果证实, 在肾病综合征患者肾脏内部有血栓形成和凝血酶生成, 凝血酶的形成使得肾小球纤维蛋白沉积, 而后者又使得肾静脉血中纤维蛋白原水平升高, 同时加重肾小球的损伤。其次, 肾小球固有细胞或疾病中球内浸润的细胞引起一些凝血元素激活, 造成球内原位凝血。

肾病综合征患者伴随的纤维蛋白原升高、高半胱氨酸血症、C 反应蛋白升高、抗磷脂抗体升高及血小板高敏感性等因素可导致内皮细胞受损, 以致凝血平衡改变。此外, 其他一些因素, 如血容量大量减少也有助于肾病综合征患者血栓形成。肾病综合征的患者血液浓缩, 这导致血容量大量减少, 而利尿剂的使用及高纤维蛋白原血症会加剧这一情况^[13]。对于膜性肾病, 免疫损伤也在血栓形成中占有重要作用。最后, 一部分研究认为, 作为肾病综合征治疗的重要药物——类固醇激素的使用也会增加血栓形成的风险。

2 临床诊疗策略

临床上, 肾病综合征所致的血栓疾病可大致分为深静脉血栓、肺栓塞、肾静脉血栓、动脉栓塞。其中肾静脉血栓的比例大约为 25%~30%。而深静脉血栓的比例高达 15%。在没有肾静脉血栓的患者中, 肺栓塞的比例为 10%, 而在有肾静脉血栓的患者中, 这一比例为 20%。动脉栓塞的比例较少, 但危险性极大。

临床上, 由于血栓疾病发病隐匿且发展缓慢, 早期往往容易被忽视, 而产生严重后果, 如肢体功能障碍、肾功能迅速恶化甚至危及生命。因此, 能否及时诊断血栓疾病对于改善患者预后起着至关重要的作用。

肾病综合征合并血栓形成患者依据血栓部位的不同, 临床表现也不尽相同。其中, 发病率较高的肾静脉血栓患者的典型临床表现为(1)剧烈的肋腹痛, 肋脊角压痛;(2)蛋白尿突然加重;(3)肉眼血尿;(4)肾功能减退^[14]。部分患者症状轻微, 如肾区隐痛, 肿胀。而下肢深静脉血栓患者的临床表现往往取决于被阻塞深静脉的大小及血流受阻程度。最常见的是一侧肢体突然肿胀, 轻者仅局部胀痛, 站立时症状加重; 重者则局部疼痛明显, 行走困难。体检可见双下肢不对称性水肿, 同时伴有压痛及浅表静脉曲张, 皮肤僵硬和色素沉着等^[15]。肺动脉栓

塞患者可见胸痛、咯血、呼吸困难三联征。严重者可出现休克、呼吸困难、低氧血症及心搏骤停。

目前临床上单纯依靠临床表现往往不易明确诊断血栓形成,而需要依赖临床检查,其主要为以下几种:静脉肾孟造影、肾动脉造影、CT、MRI、超声、肾闪烁照相术、数字减影血管造影。其中肾动脉造影及静脉肾孟造影因其有创性及潜在的肾功能损害而较少使用。MRI 对肾静脉血栓的诊断敏感性太低。而肾闪烁照相术及数字减影血管造影则因为临床报道较少同样少有人问津。临床上,由于多排螺旋 CT 在诊断血栓上的高敏感性和高特异性而被广泛使用。超声影像技术虽然被广泛应用于血栓疾病的诊断中,但目前的研究却显示其特异性及敏感性并不令人满意。因此,在条件允许的情况下,对于肾病综合征患者血栓疾病的诊断,临床上还是以多排螺旋 CT 为首选^[16]。CT 肾静脉成像在肾静脉血栓的直接征象是肾静脉内低密度充盈缺损。此项技术目前可完全替代创伤性的选择性肾静脉造影。而 CT 肺动脉成像诊断肺栓塞的直接征象是肺动脉内低密度充盈缺损,完全梗阻及轨道征等,间接征象有左右肺动脉扩张,血管断而细小、缺支,马赛克征及肺梗死灶等。目前这项技术因其快速、显像清晰、敏感性高、特异性强等特点而被广泛使用,已代替肺通气/灌注扫描成为检测肺栓塞的首选检查手段^[17]。

此外,常规的血液检测,如血气分析、D-二聚体检测、凝血功能等均对诊断有不同程度的帮助^[18]。近年来,有部分学者提出使用血栓弹力图评价血栓风险,为肾病综合征合并血栓形成的诊断提供了新的思路。

3 肾病综合征的抗凝治疗方案

3.1 治疗 肾病综合征患者一旦确诊为血栓形成,临床上的处理措施主要为:一般治疗,即治疗原发病,适度运动,减少卧床时间,降脂,尽量避免反复大剂量使用利尿剂等。同时予以抗凝治疗,目前使用较多的药物为华法林、肝素(包括低分子肝素)及溶栓药物。其中华法林及肝素的使用时间最长,其疗效也最肯定,对肾脏功能的恢复也最明显。临床上常常将华法林作为慢性血栓疾病的首选药物,而肝素则常用于急性血栓疾病的早期用药,以弥补华法林使用中起效较慢的弊端。作为一线药物,肝素的使用需监测活化部分凝血活酶时间(APTT),华法林的使用需监测国际标准化比值(INR)。此外,临床上还较常使用潘生丁及低分子肝素。但潘生丁需大剂量至 200~300 mg/d 才起抗凝效果,而剂量过大易引起严重头痛,甚至中断治疗,故疗效不确切。低分子肝素(LMWH)来自肝素的分离降解,其半衰期长,抗凝作用强,无出血不良反应,使用方便,不必实验监测,但对于肾病患者却可能造成药物体内聚集而带来出血风险增加。近几年利伐沙班也被越来越多的国外医生用于临床治疗血栓疾病中,但由于价格因素,其在国内尚未大规模推广^[19]。

目前,对于低分子肝素的使用剂量尚缺乏统一标准,较为常用的方法为 200 U/(kg·d),每天 2 次,皮下注射^[20]。症状改善后可改为华法林口服治疗,控制 INR 在 2~3。但也有文献提出,对于 AT Ⅲ缺乏患者不推荐使用低分子肝素,因其可出现肝素抵抗现象。对于华法林的使用需注意的,其一般在低分子肝素使用 3~5 d 后启动,同时需监测 INR 值,并需要规范饮食^[21]。

临床上对于肾病综合征患者合并血栓形成是否应使用溶栓药物尚存在争议。因为目前尚缺乏临床研究评价其使用的

获益情况。因溶栓药物所致的出血风险较高,临床上普遍认为,只有在急性血栓形成造成急性肾衰竭或出现急性肺栓塞等危及生命的情况下才推荐使用溶栓药物。目前使用较多的溶栓药物为 t-PA。因为其使血栓溶解的同时几乎不影响循环中的纤溶系统,是最理想的纤溶药物,但价格昂贵。而传统的溶栓药物,即链激酶、尿激酶,因出血风险较大已逐渐退出一线溶栓药物行列。需要指出的是,对于大面积肺栓塞患者的溶栓治疗,溶栓窗为 7~14 d。而美国胸科医师学会(ACCP)和欧洲心脏病协会(ESC)的推荐剂量为 100 mg 静脉滴注 2 h^[22]。而国内指南基于临床试验结论建议使用 50 mg。

3.2 预防 目前临床上普遍认为对于肾病综合征的患者如无特殊禁忌证,如活动性出血等,应使用预防性抗血栓药物,尤其以下高危患者:(1)膜性肾病的患者,且血清清蛋白低于 25 g/L;(2)病程较长,超过 8 周不缓解,血清清蛋白低于 20 g/L,胆固醇高于 12 mmol/L;(3)血液浓缩,纤维蛋白原大于或等于 600 mg/dL,血小板计数大于 $300 \times 10^9/L$ 。(4)合并抗心磷脂抗体,狼疮性抗凝物质阳性者;(5)有中心静脉置管者;(6)抗凝血因子丢失,AT Ⅲ小于 20 mg/dL;(7)长期卧床。而临床上较常用的抗凝药物为华法林。部分文献提出,不同于一般抗凝治疗中华法林的使用,肾病综合征患者服用华法林时要求 INR 控制在 1.0~1.8。但这种观点仍然缺乏大型临床试验的数据支持。如条件许可,也可使用低分子肝素预防性抗凝,推荐剂量为 100 U/(kg·d),每天 1 次,皮下注射。如使用利伐沙班预防性抗凝,国外推荐剂量为 10 mg/d。

4 总 结

血栓形成作为肾病综合征极其重要的一项并发症,多年来一直受到临床医生的关注。如何有效的诊断、治疗及预防血栓形成对于肾病综合征患者的预后起着极其重要的作用。目前研究认为,肾病综合征患者血栓形成的原因是多种机制共同作用的结果。其中,研究较多的有凝血系统及血小板功能的异常、抗凝血物质的减少及纤溶系统减弱。而对于血栓形成的诊断,目前临床上仍更多依赖于多排螺旋 CT,而金标准仍然是血管造影。其他检测手段仍有不同程度的缺陷,因而较少被应用。作为治疗血栓形成的重要手段,抗凝药物的使用依然倾向于华法林及肝素治疗,并建议长期维持治疗。而对于预防性使用抗凝剂则更多的倾向于高危患者。但总体而言,目前尚缺乏足够的大型临床研究探讨其预防性治疗的获益,希望能在以后的研究中得到改善。

参考文献

- [1] Gao C, Xie R, Yu C, et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(4): 681-689.
- [2] Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome[J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(5): 725-734.
- [3] Kerlin B, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(6): 989-997.
- [4] 张炯. 肾病综合征血栓栓塞症的病理生理学基础[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(5): 455-459.
- [5] Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in

- the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(3): 397-407.
- [6] Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(1): 105-110.
- [7] Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(3): 281-285.
- [8] Zaffanello M, Brugnara M, Fanos V, et al. Prophylaxis with AT III for thromboembolism in nephrotic syndrome: why should it be done? [J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(3): 713-716.
- [9] Bonomini M, Dottori S, Amoroso L, et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(8): 1275-1281.
- [10] Trappenburg MC, van Schilfgaarde M, Marchetti M, et al. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia[J]. *Haematologica*, 2009, 94(7): 911-918.
- [11] Gilbert RE, Marsden PA. Activated protein C and diabetic nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15): 1628-1630.
- [12] Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease[J]. *Kidney Int*, 1994, 46(2): 287-296.
- [13] Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study[J]. *Circulation*, 2008, 117(2): 224-230.
- [14] Rodriguez-Fanjul J, Trenchs V, Muñoz-Santanach D, et al. Deep vein thrombosis: rare cases of diagnoses in a pediatric emergency department[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2011, 27(5): 417-419.
- [15] Zhang L, Yang G, Shen W, et al. Spectrum of the inferior vena cava: MDCT findings[J]. *Abdom Imaging*, 2007, 32(4): 495-503.
- [16] 张龙江, 罗松, 周长圣, 等. CT 血管成像在儿科肾病综合征患者肾静脉血栓检出和随访中的价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2012, 23(2): 125-127.
- [17] Imberti D. D-dimer testing: advantages and limitations in emergency medicine for managing acute venous thromboembolism[J]. *Intern Emerg Med*, 2007, 2(1): 70-71.
- [18] 吴燕. 肾病综合征合并静脉血栓栓塞症的治疗及预防[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19(5): 468-470.
- [19] Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin [J]. *Nephron*, 1995, 69(1): 20-28.
- [20] Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(5): 823-831.
- [21] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology(ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(18): 2276-2315.
- [22] Li SJ, Guo JZ, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(3): 501-505.
- (收稿日期: 2013-11-14 修回日期: 2014-01-18)
- (上接第 2307 页)
- [20] 李维媛, 王晓燕. SYMEX-2100 血细胞分析仪血小板直方图异常标本结果的原因分析[J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2012, 1(1): 276.
- [21] 丛玉隆, 尹一兵, 陈瑜. 检验医学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 143.
- [22] Thomas S, Kickler MD, Sinichiro O, et al. A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(2): 282-287.
- [23] 徐健, 周道银, 俞靖龙, 等. 冷凝集对血常规检测结果的影响及处理方案探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2011, 26(6): 105-108.
- [24] 文宾, 杨辉. 冷凝集现象对血细胞分析仪检测结果的影响及处理[J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2012, 6(6): 241.
- [25] 曾琼, 周燕, 邹毅. 肺炎支原体肺炎致血常规严重冷凝集[J]. *临床误诊误治*, 2005, 18(11): 791-791.
- [26] 熊立凡. 临床检验基础[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [27] 化范例, 刘惠萍, 高松. EDTA-K₂ 依赖性假性严重血小板减少 1 例[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(3): 310.
- [28] 张晓斌, 李伟皓, 魏宏莲, 等. 血细胞分析仪血小板参数不显示的变化特点及原因分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(11): 1303-1304.
- [29] 王琦. 两类血细胞分析仪检测血小板参数显示不完全的对比分析[J]. *中国保健营养*, 2013, 1(2): 475.
- (收稿日期: 2013-12-03 修回日期: 2014-02-08)