

• 临床研究 •

氯沙坦钾治疗 136 例肾移植后红细胞增多症临床研究

姜 庆¹, 王平贤², 张银甫^{2△}

(1. 重庆医科大学第二附属医院泌尿外科 400010; 2. 第三军医大学新桥医院, 重庆 400037)

摘要:目的 观察血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)受体拮抗剂氯沙坦钾治疗肾移植后红细胞增多症的疗效和安全性。方法 对重庆医科大学第二附属医院和重庆新桥医院 2000 年 1 月至 2008 年 12 月期间使用氯沙坦钾治疗肾移植后红细胞增多症、连续治疗期大于 3 个月的 136 例患者的临床疗效与不良反应进行回顾性分析。结果 服用氯沙坦钾 1 个月后, 患者过高的红细胞压积(HCT)明显下降($P < 0.05$), 2 个月后有 112 例 HCT 降为正常, 3 个月后有 127 例 HCT 恢复正常, 此后 HCT 稳定在正常范围内。停药 3 个月内红细胞增多症复发者 9 例, 有 7 例再次服用氯沙坦钾, 其 HCT 均恢复正常。有 116 例停止服用氯沙坦钾 6 个月以上, HCT 仍正常。所有患者无贫血及其他不良反应。结论 氯沙坦钾是一种治疗肾移植后红细胞增多症安全、有效的药物。

关键词:肾; 移植; 红细胞增多症; 氯沙坦钾

中图分类号: R622.906

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)12-1536-02

Effect of losartan on post-renal transplant erythrocytosis of 136 cases

JIANG Qing¹, WANG Ping-xian², ZHANG Yin-fu^{2△}

(1. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400030, China;

2. Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: **Objective** To determine the safety and efficacy of losartan, a specific angiotensin II receptor antagonist, in reducing hematocrit (HCT) in patients with posttransplant erythrocytosis (PTE). **Methods** 136 renal allograft recipients complicating erythrocytosis were treated with losartan for more than 3 months between January 1, 2000 and December 30, 2008. **Results** A significant decline of hematocrit was observed one month after the treatment and returned to normal in 112 cases within 2 months. 127 patients had normal hematocrit after 3 months of treatment. The hematocrit has been stabilized and no patient becomes anemia. Erythrocytosis recurred in 9 cases after discontinued losartan for 3 months, but satisfactory therapeutic response was observed again after the resumed use of losartan. 116 cases have discontinued losartan for at least 6 months with no recurrence of erythrocytosis. No side effects were noted in all patients. **Conclusion** Losartan is safe and effective for the treatment of posttransplant erythrocytosis.

Key words: kidney; transplantation; erythrocytosis; losartan potassium

红细胞增多症是肾移植后一种常见的并发症, 其发生率为 10%~15%^[1], 通常多见于术后前 2 年, 而且移植肾功能良好。其原因尚不清楚, 一般认为可能是自体原肾或移植肾产生了过多的促红细胞生成素(EPO)所致^[2]。已有研究显示血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂可治疗肾移植后红细胞增多症, 但它有致患者出现咳嗽等激肽系统的不良反应^[3]。目前口服血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂已广泛应用于临床, 本研究旨在探讨血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂氯沙坦钾(2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-[[2'-(1H-四氮唑-5-基)联苯基-4-基]咪唑]治疗肾移植后红细胞增多症的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 重庆医科大学第二附属医院泌尿外科和重庆新桥医院泌尿外科, 从 2000 年 1 月~2008 年 12 月期间, 使用氯沙坦钾治疗肾移植后红细胞增多症, 且连续治疗期大于 3 个月的肾移植患者共 136 例, 其中男 91 例, 女 45 例, 均因慢性肾小球肾炎、尿毒症而行同种异体肾移植术, 都带有自体肾。上述患者均为连续 2 次以上检查显示红细胞压积(HCT)≥0.51 (2 次检查间隔时间在 1 周以上), 这些患者血红蛋白均大于 150 g/L。患者红细胞增多症的发生时间为肾移植后 2.0~14.3 个月(5.6±4.4 个月)。使用氯沙坦钾前红细胞增多症持续 1~15 个月(4.6±7.2 个月), 均未发生严重的并发症, 也未

作特殊治疗。在发生红细胞增多症期间, 所有患者血肌酐、尿素氮、血白细胞(WBC)和血小板(PLT)等均正常。血压为 140±15/85±10 mm Hg, 除 6 例间断口服心痛定外, 其他患者未使用任何降压药。患者免疫抑制剂的使用方案为: 环孢素 A 2~7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ (或普乐可复 0.5~3 mg, bid), 霉酚酸脂 500 mg, bid, 泼尼松为 10~15 mg/d。所有患者均不吸烟、无肾动脉狭窄、无慢性阻塞性肺疾病等。

1.2 药品来源 氯沙坦钾由杭州默沙东制药有限公司生产, 其商品名为: 科素亚。

1.3 给药方案 氯沙坦钾使用剂量从 25 mg/d 开始, 1 周后增至 50 mg/d, 以后依据 HCT 的情况最多增至 75 mg/d。患者术后 3 个月内, 每 2~4 周复查 1 次血常规和肾功能, 3 个月后每 4~8 周检查 1 次。当 HCT 降至正常(小于 0.51)时, 将氯沙坦钾改为 25 mg/d, 再持续治疗 3 个月。

1.4 统计学方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用 t 检验。

2 结果

2.1 一般资料 在接受氯沙坦钾治疗过程中, 本组有 4 例患者发生过 1 次急性排斥反应, 以甲基强的松龙连续冲击治疗 4 d 后, 血肌酐逐渐降为正常。其他患者移植肾功能均正常(血肌酐小于 105 μmol/L)。

2.2 使用氯沙坦钾后血常规各参数的变化

△ 通讯作者, 电话: (023)68774617; E-mail: wpx8@21cn.com。

2.2.1 患者在接受氯沙坦钾治疗 1 个月后,其过高的 HCT 明显下降($P<0.01$),2 个月后有 112 例 HCT 降为正常(<0.51),另 16 例将氯沙坦钾剂量增至 75 mg/d,3 个月后有 127 例 HCT 恢复正常,此后 HCT 稳定在正常范围内,不因继续服用氯沙坦钾而持续下降(3 个月与 6 个月时 HCT 比较, $P>0.05$),无 1 例发生贫血。不同时期白细胞以及血小板计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。各项检查结果见表 1,HCT 动态变化见图 1。

表 1 使用氯沙坦钾前后血常规参数($\bar{x}\pm s$)

项目	服氯沙坦钾前 ($n=136$)	服氯沙坦钾后	
		3 个月($n=136$)	6 个月($n=122$)
HCT	$0.537\pm0.023^*$	0.472 ± 0.046	$0.463\pm0.039^\Delta$
RBC($\times 10^{12}/L$)	$5.860\pm1.24^*$	5.440 ± 1.72	$5.290\pm1.34^\Delta$
HB(g/L)	178.000 ± 21	$155.000\pm22^*$	$148.000\pm24^*$
WBC($\times 10^9/L$)	6.440 ± 2.44	$6.950\pm2.72^*$	$6.540\pm2.19^*$
PLT($\times 10^9/L$)	143.000 ± 57	$154.000\pm65^*$	$147.000\pm67^*$

HCT:红细胞压积;RBC:红细胞计数;HB:血红蛋白;WBC:白细胞计数;PLT:血小板细胞计数。与服用氯沙坦钾 3 个月后比较,*: $P<0.01$;与服用氯沙坦钾 3 个月后比较, $^\Delta$: $P>0.05$;与服用氯沙坦钾前比较, * : $P>0.05$ 。

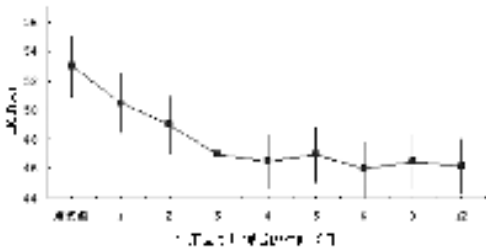


图 1 使用氯沙坦钾前后 HCT 动态变化

2.2.2 有 9 例停用氯沙坦钾 3 个月后红细胞增多症复发(HCT 分别由 0.45 ± 0.04 升至 0.51 以上),为此有 7 例再次服用氯沙坦钾,其效果与第一次服用氯沙坦钾的反应相似。有 116 例已停止服用氯沙坦钾 6 个月以上,HCT 仍正常。

2.3 氯沙坦钾对血压的影响 本组所有患者对氯沙坦钾耐受良好,用药后血压有轻度下降,维持在 $125\sim150(135\pm15)/70\sim100(85\pm10)$ mm Hg,部分患者高血压症状明显好转,应用氯沙坦钾期间,无 1 例发生心慌、头晕等低血压并发症;所有患者无贫血。

3 讨论

红细胞增多症系指单位体积的血液中红细胞的数量超过了同地区、同性别、同年龄人的正常值^[4]。估计红细胞增多症的病理生理学影响及其对患者的危害通常以 HCT 为指标。一般将 $HCT\geq 0.51$ 定为红细胞增多症,其主要的危害包括血栓形成、高血压、心衰、中风和患者自觉头晕等。尽管肾移植患者红细胞增多症在 2~5 年后常可自行缓解,但从本组 136 例患者的情况来看,其 HCT 的降低显然与氯沙坦钾的应用有关。过去对重症患者的治疗包括静脉放血、原肾切除等,但放血不仅导致铁的丢失,而且不是恒久的治疗方法;原肾切除对患者打击大、疗效也不确切^[5]。

红细胞增多症是肾移植后一个常见的并发症,发病原因尚不清楚^[6-7]。已有大量证据表明肾素-血管紧张素系统可以影响促红细胞生成素(EPO)的合成^[8]。EPO 产生于肾皮质的毛

细血管内皮细胞,其分泌量受局部氧浓度的调节。肾素-血管紧张素系统可能是通过这一环节调节 EPO 的合成^[9]。基于这一点,人们成功地用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗红细胞增多症^[10]。然而在不少患者中,ACE 抑制剂虽然有效地降低了患者过高的血红蛋白,却不影响该患者血中 EPO 的浓度^[11];特别是不少红细胞增多症患者血中 EPO 浓度是正常的,甚至还低于正常^[12],显然 ACE 抑制剂通过降低 EPO 的产生从而治疗红细胞增多症的假设不能适用于所有患者。

已有研究发现,在原红细胞表面有血管紧张素 II 的受体,当血管紧张素 II 与该受体结合后,可刺激原红细胞增殖分化产生红细胞,本实验显示血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦钾能有效地降低红细胞增多症患者的 HCT,由此推测肾移植后红细胞增多症并不是由于血中过多的 EPO 所致,而可能是由于血管紧张素 II 直接作用于原红细胞的结果^[13]。但当 HCT 降至正常后,HCT 不因继续使用氯沙坦钾而持续下降;在非红细胞增多症患者中也没有发现氯沙坦钾能导致患者贫血,这些原因尚不清楚^[14]。

本组患者对氯沙坦钾耐受良好,患者除 HCT 降低外,血中白细胞和血小板无明显改变,亦无贫血、无低血压发生。虽然氯沙坦钾和 ACE 抑制剂都可治疗肾移植后红细胞增多症,但氯沙坦钾不干扰血管紧张素转化酶的功能,故患者服用氯沙坦钾后不会发生使用 ACEI 时出现咳嗽等激肽系统的不良反应。本研究显示氯沙坦钾是一种治疗肾移植后红细胞增多症安全、有效的药物。

参考文献:

[1] Sessa A, Esposito A, Giliberti A, et al. Immunosuppressive agents and metabolic factors of cardiovascular risk in renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2009, 41(4):1178.

[2] Spanoudakis E, Tsatalas C. Hemopoiesis in ph-negative chronic myeloproliferative disorders[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2009, 4(2):154.

[3] 胡厚源,陈运贞. 氧化高密度脂蛋白对人脐静脉内皮细胞一氧化氮合酶活性的影响及药物干预[J]. 重庆医学, 2000, 29(5):285.

[4] Augustine JJ, Rodriguez V, Padiyar A, et al. Reduction in erythropoietin resistance after conversion from sirolimus to enteric coated mycophenolate sodium[J]. Transplantation, 2008, 86(4):548.

[5] Sandra J, Taler. Transplant hypertension[J]. Hypertension, 2007, 361:1452.

[6] Steven G, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease[J]. Medical Clinics of North America, 2005, 89(3): 649.

[7] Maran J, Prchal J. Polycythemia and oxygen sensing[J]. Pathologie Biologie, 2004, 52(5):280.

[8] Ullah K, Ahmed P, Raza S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in hematological disorders: single center experience from Pakistan[J]. Transplant Proc, 2007, 9(10):3347.

[9] Matthew R, Weir. Blood pressure management in the kidney transplant recipient[J]. Advances in Chronic Kidney Disease, 2004, 11(2):172.

(下转第 1539 页)

表 1 贫血程度

贫血程度	n	百分比(%)
轻度	15	14.15
中度	55	51.89
重度	36	33.96

表 2 贫血的形态学特征分析

项目	n	百分比(%)
大细胞性贫血	39	36.79
正细胞性贫血	52	49.06
小细胞性贫血	15	14.15

表 3 贫血的临床表现

临床表现	n	百分比(%)
乏力	66	62.26
心悸	9	43
发热	43	40.57
黄疸加深	79	74.53
一过性腰痛	3	2.83
无明显症状	13	12.26

实验室检查:73 例(68.87%)患者有血清珠蛋白 Hp 下降,平均 Hp 值为 19.57 g/L。68 例(64.15%)患者网织红细胞百分比升高。仅有 39 例(36.79%)患者 Coomb's 试验呈阳性,其中 36 例为直接试验和间接试验均呈阳性,2 例为直接试验呈阳性、间接试验呈弱阳性,1 例为仅直接试验呈弱阳性。2 例(1.89%)患者血红蛋白电泳检查 HbA₂ 升高。3 例(2.83%)患者 ANA 抗体阳性。无 1 例患者酸溶血试验呈阳性。103 例(97.17%)骨髓检查提示骨髓红细胞增生旺盛,3 例提示骨髓增生低下。有 9 例(8.49%)患者在溶血检查中 Hp 不降低,且 Coomb's 试验呈阴性。

2.3 治疗结果 67 例(63.21%)患者在停止使用血浆后 Hb 下降停止,或有所上升。28 例(33.02%)患者由于贫血严重未能自行恢复,在给予洗涤红细胞输注后贫血好转。5 例(3.77%)由于合并肝病严重,在未出现贫血好转前自动出院或死亡。有 6 例(5.66%)患者由于经验不足,至出院时也未诊断血浆引起的溶血性贫血,使贫血未得到及时的纠正。

3 讨 论

人工肝血浆置换以及输注血浆、清蛋白等血液制品是目前终末期肝病的重要治疗手段,能明显提高重型肝炎的生存率^[3]。作者在临床工作中观察到,部分患者在血浆置换以及频

繁的血浆输注后可出现明显的 Hb 下降,严重者 Hb 下降超过 70 g/L。这类现象目前尚未见报道,其原因可能与迟发型输血反应有关,由于大量血浆输注导致自身抗体产生而发生自身免疫性溶血可能^[4~7]。这类患者,其贫血症状如乏力等常常被严重肝病症状掩盖,而溶血性黄疸往往被肝细胞性黄疸掩盖,由于溶血发生缓慢,腰痛等症状常常不明显,部分患者可出现发热的表现。进一步检查,典型患者可出现 Hp 降低(68.87%)、网织红细胞升高(64.15%)、骨髓检查提示增生性贫血等典型的溶血表现,但 Coomb's 试验在这类患者中阳性率不高(仅 36.79%)。对于这些临床表现典型的患者,由于诊断明确,能及早停止血浆的使用,避免了贫血的进一步加重。但有 9 例患者血清珠蛋白 Hp、Coomb's 检查均为阴性,其中 6 例因未能辨别血浆引起的溶血而继续血浆输注导致 Hb 进一步降低。因此,对这类不典型患者更应该高度警惕,不能因为检查结果阴性而排除溶血的发生,应根据具体临床表现来判断,必要时停止血浆输注观察 Hb 的变化也是重要的诊断方法。对于这类患者,最有效也是最根本的治疗就是停止血浆的使用并尽可能地避免其他血液制品的使用。如果盲目输注浓缩红细胞来改善贫血,可能会加重患者溶血程度。个别贫血严重者,可谨慎给予洗涤红细胞输注。对于出现血浆过敏性溶血的患者在以后的治疗中也应该尽可能避免血浆的再次使用。

参考文献:

[1] 病毒性肝炎学术会议. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):56.
[2] 张之南,李蓉生. 红细胞疾病基础与疾病[M]. 北京:科学出版社,2000:143.
[3] 梅小平,曾跃,敬雪明,等. 人工肝支持系统对重型肝炎疗效的影响[J]. 重庆医学,2005,34(8):1206.
[4] Firestone DT. Adverse effects of blood transfusion. In: Rudmann SV(ed):Textbook of blood banking and transfusion medicine[M]. Philadelphia Saunders,1995:411.
[5] Davies SC. Red cell alloimmunization in sickle cell disease[J]. Br J Haematol,1986,63:241.
[6] Lizza C,Myers J. Blood groups. In:Petz LD(ed):Clinical practice of transfusion medicine[M]. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc,1996:80.
[7] Blumberg N. Immune response to chronic red blood cell transfusion[J]. Vox Sang,1983,44:212.

(收稿日期:2009-08-11 修回日期:2009-11-16)

(上接第 1537 页)

[10] 姜庆,王平贤. 肾移植后尿转化因子 β1 对远期肾功能的预测研究[J]. 重庆医学,2008,37(14):1531.
[11] Pabico RC,McKenna BA,Yoo K,et al. Successful reversal of post-renal transplant (PRT) erythrocytosis (ERY) with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) [J]. American Journal of Hypertension,2005,18(1):951.
[12] Tsang WK,Tong KL,Chan HW,et al. Blockade of angiotensin II AT 1 receptor reduces hematocrit in patients with posttransplant erythrocytosis[J]. Transplantation

Proceedings,2006, 38:3072.
[13] Glezerman I,Patel H,Glicklich D,et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition induces death receptor apoptotic pathways in erythroid precursors following renal transplantation[J]. Am J Nephrol,2003,23(4):195.
[14] 王平贤,王安静,方丽,等. 洛沙坦对移植肾的保护作用[J]. 广东医学,2005,26(3):370.

(收稿日期:2009-08-24 修回日期:2009-11-16)