

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.024

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.1831.042.html>(2022-02-25)

吗替麦考酚酯致移植肾失功的血液透析患者 难治性贫血 1 例及文献复习^{*}

孙蔚倩,施丹晔,胡 屏,佟怡婧,唐余燕,吴佳君,贺海东,徐旭东[△]

(复旦大学附属闵行医院/上海市闵行区中心医院肾内科 201199)

[摘要] **目的** 研究分析维持性血液透析患者出现难治性贫血的病因、临床特点 and 治疗方法。**方法** 结合相关文献分析移植肾失功的血液透析患者的临床特点、实验室检查结果和病理资料,明确难治性贫血的病因。**结果** 结合患者相关病史、实验室检查,以及骨髓细胞学检查和骨髓活检诊断为吗替麦考酚酯(MMF)所致的难治性贫血。**结论** MMF 及代谢产物在肾衰竭患者中排泄减少,导致骨髓抑制及贫血难以纠正,正确诊断和规范治疗是纠正难治性贫血的有效手段。

[关键词] 吗替麦考酚酯;肾性贫血;移植肾;血液透析**[中图分类号]** R556**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2817-04

Refractory renal anemia in hemodialysis patients with renal transplantation dysfunction caused by mycophenolate mofetil: a case report and literature review^{*}

SUN Weiqian, SHI Danye, HU Ping, TONG Yijing, TANG Yuyan,

WU Jiajun, HE Haidong, XU Xudong[△](Department of Nephrology, Affiliated Minhang Hospital, Fudan University/Minhang District
Central Hospital, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective** To study and analyze the etiology, clinical characteristics and treatment method of refractory anemia in maintenance hemodialysis patients. **Methods** The clinical characteristics, laboratory examination results and pathological data of a hemodialysis patient with renal transplantation dysfunction were analyzed by combining with relevant literature. **Results** By combining with relevant medical history, laboratory examination, bone marrow cytological examination and bone marrow biopsy, the patient was diagnosed as refractory anemia caused by mycophenolate mofetil (MMF). **Conclusion** The excretion of MMF and its metabolic products in the patients with renal failure is decreased, which results in the bone marrow suppression and anemia difficult to be corrected. Correct diagnosis and standardized treatment are the effective means to correct refractory anemia.

[Key words] mycophenolate mofetil; renal anemia; kidney transplantation; hemodialysis

肾性贫血(renal anemia)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)最常见的并发症之一,尤其在终末期肾病患者中。贫血发生机制复杂,本院收治了 1 例难治性贫血患者,现将其临床特点、实验室检查结果病理资料报道如下,旨在为肾性贫血的发生机制、诊治等提供借鉴。

1 临床资料

患者,男,31 岁。入院前 20 年因眼睑和下肢浮

肿,尿检蛋白阳性,诊断为肾病综合征,外院肾穿刺病理检查为 IgAN(局灶节段硬化),予以激素、免疫抑制药物和中药治疗,疗效欠佳。2011 年查血肌酐 200 $\mu\text{mol/L}$,2012 年因血肌酐持续性增高,肾功能衰竭行肾移植术,术后病情稳定,长期口服吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)75mg,每天 2 次。2019 年 9 月因劳累后出现乏力、食欲缺乏,重度贫血[血红蛋白(Hb)40 g/L],外院骨髓穿刺活检:镜下骨

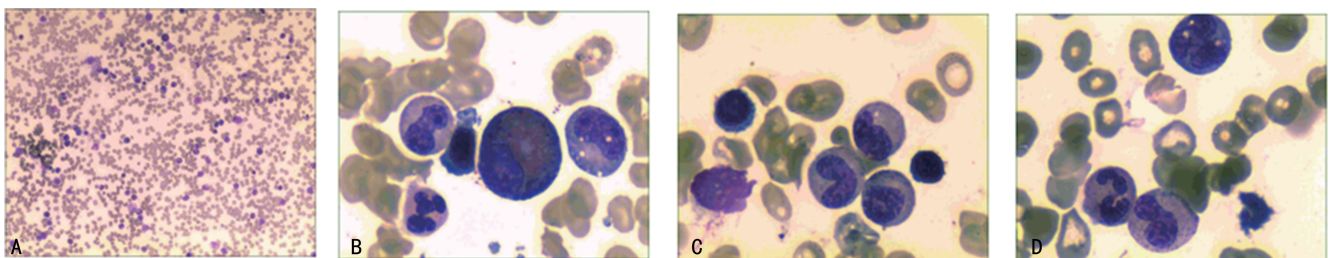
^{*} **基金项目:**上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2020JP011);上海市闵行区科委自然科学基金课题(2019MHZ056);上海市闵行区特色专科建设项目(2020MWTZB07)。**作者简介:**孙蔚倩(1983—),副主任医师,硕士,主要从事 IgA 肾病、血液净化的研究。[△] **通信作者,**E-mail: xxdmzx@sina.com。

髓造血组织与脂肪组织比约占 30%，造血组织三系细胞均可见，巨核细胞轻度增生，细胞形态和分布未见异常，免疫组织化学检查提示淋巴细胞、浆细胞数目未增多，考虑有核红细胞增生受抑制；正电子发射计算机断层显像 CT 检查未提示肿瘤相关性疾病；巨细胞病毒 (CMV) IgM 抗体阳性；结合检查结果，考虑 CMV 感染导致移植肾失功，于右侧颈内静脉置入隧道型透析导管行血液净化治疗，并给予红细胞生成刺激剂 (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)、铁剂、叶酸、输血等对症治疗，MMF 25 mg，每天 2 次，维持口服。2020 年 1 月转至本院维持性血液透析，每周 1 次，透析模式：血液透析、血液透析滤过联合血液灌流，每次 4 h，根据 Hb 值改变幅度调整 ESAs 剂量，每月定期监测 Hb 波动在 110~130 g/L。2020 年 8 月查 Hb 114 g/L，给予 ESAs 10 000 U 每周 1 次，静脉注射；2020 年 9 月 Hb 下降至 85 g/L，平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白量和平均红细胞血红蛋白浓度均正常，否认有黑便、呕血等，给予 ESAs 加量至 20 000 U/每周；2020 年 10 月查 Hb 70 g/L，门诊查 CMV 抗体 IgG 抗体 (+)，CMV IgM 抗体 (-)，EB 病毒衣壳抗原 IgG 抗体 (+)，EB 病毒核抗原 IgG 抗体 (+)，EB 病毒早期抗原 IgM 抗体 (-)，EB VC IgM 抗体 (-)；叶酸和维生素 B₁₂ 正常；铁蛋白 240.5 ng/mL，考虑 ESAs 治疗肾性贫血低反应，故予以低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 治疗，贫血无好转 (Hb 58 g/L)，为进一步诊治收入院。

既往有高血压 16 年，平日服用缬沙坦氨氯地平降压，血压波动在 (110~140)/(60~90) mm Hg，无糖尿病史，乙型肝炎、丙型肝炎、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 和梅毒快速血清反应试验阴性。入院查血常

规：白细胞 $4.43 \times 10^9/L$ ，Hb 45 g/L，血小板计数 $176 \times 10^9/L$ ；血生化：丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶正常，清蛋白 35 g/L，肌酐升高 914 $\mu\text{mol/L}$ ，钙下降 2.09 mmol/L，磷升高 1.66 mmol/L；铁代谢：血清铁 42.3 $\mu\text{mol/L}$ ，总铁结合力 43 $\mu\text{mol/L}$ ，铁蛋白 266.20 ng/mL；甲状腺功能：血清游离三碘甲状腺原氨酸 2.96 pmol/L，血清游离甲状腺素 8.56 pmol/L，促甲状腺激素 0.03 $\mu\text{IU/L}$ ；自身抗体谱：抗双链 DNA 抗体、抗可溶性抗原、抗核抗体、抗中性粒细胞浆抗体等均未见异常，抗肾小球基底膜抗体 (-)；肿瘤标志物：癌胚抗原上升 5.25 ng/mL，甲胎蛋白、糖类抗原 (Ca199、Ca724、Ca125、Ca211)、前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原均正常；甲状旁腺激素 304 pg/mL；叶酸 6.04 ng/mL；维生素 B₁₂ 1 425 pg/mL。粪便：转铁蛋白阴性，大便潜血阴性。辅助检查：上腹部 CT 检查示双肾萎缩，双肾结石，左肾囊肿，脾肿大。下腹部增强 CT：双肾萎缩，左肾囊肿，移植肾未见强化，无功能？腹盆腔积液，脾肿大。胃镜检查：十二指肠球部炎症，慢性浅表性胃炎。促红细胞生成素 (EPO) $>750 \text{ mIU/mL}$ ；EPO 抗体阴性。

2020 年 12 月骨髓涂片：(1)骨髓小粒可见，有核细胞增生尚可，平均每高倍视野下 15~30 个；(2)粒系增生尚可，以中性杆状、分叶核粒细胞为主，少数粒细胞胞体略大，可见空泡；(3)红系增生尚可，以中晚幼红细胞为主，形态尚可；(4)单核细胞比例增高，细胞成熟，可见空泡，吞噬细胞可见；(5)淋巴细胞比例及形态未见明显异常；(6)巨核细胞全片约见 11 个，血小板簇状分布；(7)铁染色：外铁 (++)，内铁 86%；(8)NAP 染色：阳性率为 24%，积分 28 分。见图 1。

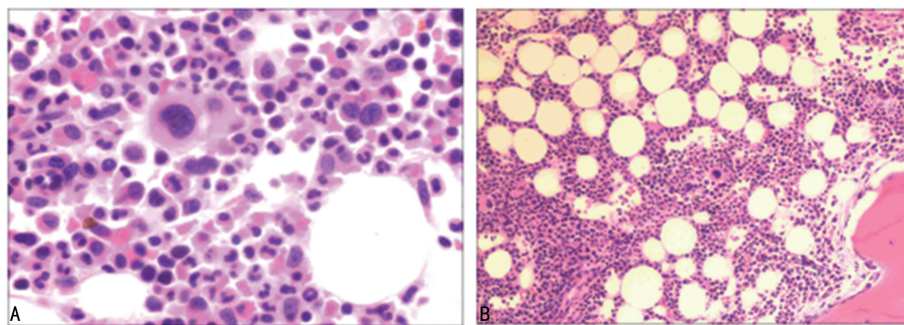


A: $\times 100$; B~D: $\times 1\,000$ 。

图 1 骨髓细胞涂片检查 (Giemsa)

2020 年 12 月骨髓组织活检：较完整的骨小梁间区 10 个，有核细胞增生活跃，脂肪成分一般，造血容积占 65%~75%；粒红比大致正常；粒系增生活跃，原始细胞散在可见，细胞成熟良好，红系增生活跃，以中晚阶段为主；巨核细胞增生活跃，平均一个高倍视野 2~4 个，散在性分布；淋巴细胞散在可见；浆细胞未见

增多；未见纤维组织增生；组织化学和免疫化染色：(1)Gomori 染色 (-)。(2)甲苯胺蓝染色偶见阳性细胞。(3)CD19 1% (+)，CD138 0.5% (+)，CD56-CD117 1% (+)，CD34 0.5% (+)，CD235a 18% (+)，CD61 巨核 (+) MPO 60% (+)。造血良好，未见浆细胞增多。见图 2。



A: ×400; B: ×100。

图 2 骨髓组织活检(HE×20)

2 讨论

肾性贫血是 CKD 最常见的并发症之一。CKD5d 期患者贫血发生率高达 98.2%^[1-2]。贫血可加速 CKD 疾病进展,住院率和死亡率均增加,也是心血管疾病的独立危险因素^[3]。肾性贫血发生机制复杂:EPO 产生减少,尿毒症毒素和红细胞生成抑制因子导致患者对 EPO 的反应性降低,骨髓微环境改变,营养不良,可有铁、叶酸缺乏,潜在出血因素,红细胞寿命缩短和溶血等。此外,继发性甲状旁腺功能亢进症、铝中毒等亦加重贫血^[4]。目前对于肾性贫血的治疗主要是重组人 EPO(rhEPO),通过结合骨髓中的红细胞前体细胞表面受体介导红细胞成熟。HIF-PHI 作为一种具有全新作用机制的口服药,通过增加 HIF 转录活性,促使 EPO、EPO 受体、血红素生物合成酶、促进铁吸收和转运的蛋白质的早期反应靶基因的功能性激活,从而导致协调的红细胞生成,发挥治疗肾性贫血的作用^[5-6]。

本例患者 ESAs 治疗中出现 Hb 进行性下降,ESAs 剂量加倍或 HIF-PHI 治疗后仍不能达到 Hb 靶目标,考虑肾性贫血治疗的低反应。肾性贫血治疗低反应最主要的原因是铁缺乏和 ESAs 低反应性,但也包括慢性炎症状态、恶性肿瘤、免疫性疾病的活跃、透析不充分、继发性甲状旁腺功能亢进、铝中毒、营养不良、叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏、血液系统肿瘤(如多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征等)、地中海贫血、骨髓纤维化、rhEPO 抗体引起纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)、脾亢进、左卡尼汀缺乏、容量负荷过重、药物相互反应等危险因素,以及合并其他贫血性疾病^[7]。结合患者相关实验室检查结果,排除营养不良性贫血、溶血性贫血、出血性贫血等可能。根据会诊意见和科内讨论,检测外周血 EPO 抗体阴性,排除 EPO 抗体介导的 PRCA,同时骨髓穿刺活检未见明显异常,纠正可能加重肾性贫血的危险因素,贫血治疗疗效欠佳,其低反应的原因值得进一步探讨。

患者既往曾行肾穿刺确诊为 IgA 肾病,异体肾移植失功后仍长期服用免疫抑制剂,属于特殊人群的肾性贫血。移植后铁缺乏、免疫抑制剂的应用、肾功能减退等是移植后贫血(PTA)发生的已知危险因

素^[8-10];(1)病毒感染,引起 PTA 的病毒感染主要有 CMV、细小病毒 B19(PVB19)、EB 病毒、HIV 等。CMV 感染是肾移植术后常见的并发症之一,引起 PTA 的原因可能是通过抑制 EPO 的生成。本例患者 2019 年曾因 CMV 感染发生移植肾失功、重度贫血,当时骨髓穿刺检查提示有核红细胞增生受抑制。此次再次出现贫血,CMV、EB 病毒、HIV、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒等抗体检测均排除近期病毒感染的可能。入院后多次查 C 反应蛋白、降钙素原等指标正常,无发热等临床表现,故感染导致 ESAs 治疗低反应、贫血加重的依据不足。此外,PVB19 感染可导致肾移植患者术后出现纯红再生障碍性贫血。本院无 PVB19 检测,但患者骨髓穿刺活检无纯红再生障碍性贫血的骨髓表现,故 PVB19 感染导致贫血的依据不足。(2)药物影响,免疫抑制剂引起贫血的原因主要为骨髓抑制作用,MMF、硫唑嘌呤、西罗莫司、ACEI/ARB 以及抗病毒药物等均可能引起 PTA^[11]。

肾移植术后患者长期口服 MMF,MMF 经肝脏代谢后绝大部分代谢产物随胆汁排入小肠,在肠道细菌作用下重新转化为霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)。MPA 是选择性的、可逆性的、强效的和非竞争性次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(inosine monophosphate dehydrogenase,IMPDH)抑制剂,使鸟嘌呤核苷酸的合成减少,选择性抑制 T、B 淋巴细胞的增殖和功能^[12],用于抑制肾移植术后的排斥反应中。理论上讲 MMF 虽然不会影响红细胞生成,但 MPA 及其代谢产物——霉酚酸葡萄糖苷酸(mycophenolic acid glucuronide,MPAG)大部分是通过肾小球滤过、肾小管分泌后经尿液排出体外的。当肾功能减退时 MPA 和 MPAG 排泄减少,导致血中 MPAG 浓度升高^[13]。虽然 MPAG 在药理学上是非活性的,但接近 82% 的 MPAG 与清蛋白结合,97% 的 MPA 与血浆清蛋白结合^[14]。体内蓄积的 MPAG 经过肝肠循环,与 MPA 竞争清蛋白结合,引起 MPA 浓度增加,进而影响 MPA 的免疫抑制效应^[15]。由于 MPA 的治疗窗窄,MPA 暴露量过低会增加排斥风险,暴露量过高则易出现腹泻、感染、血小板减少、贫血、白细胞减少等不良反应。药代动力学个体差异较大,与其免疫抑制效

果及药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)相关^[16-17]。据文献报道,MPA 谷浓度与急性排斥反应相关性较大,峰浓度与不良反应相关性较大^[1]。加之 MPA 的蛋白结合率为 97%~99%,常规血液透析难以完全清除。

入院后补充病史发现,患者肾移植失功后平日口服 MMF 25 mg,每天 2 次治疗,2020 年 9 月起因考虑再次肾移植,MMF 加量至 75 mg,每天 2 次。基于以上情况,考虑患者肾性贫血治疗低反应不排除与 MMF 剂量调整有关。科内讨论后予以 MMF 减量至 25 mg,每天 2 次,出院后继续 ESAs 治疗,门诊规律血液透析。2020 年 12 月出院时查 Hb 68 g/L,2021 年 1 月查 Hb 104 g/L,贫血得到显著改善,验证了患者贫血治疗低反应与药物有关。当肾小球滤过率下降时 MMF 及代谢产物排泄减少,导致骨髓抑制等不良反应的发生,因此,在应用免疫抑制的透析患者中不仅需要考虑药物间的相关作用及代谢情况,还要考虑残肾功能以及透析对药物的影响,对于特殊群体建议多学科联合诊治,个体化给予调整治疗方案。

参考文献

- [1] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872.
- [2] 林攀, 丁小强, 袁敏, 等. 慢性肾脏病患者贫血患病现状调查[J]. *复旦学报(医学版)*, 2009, 36(5): 562-565.
- [3] HE J, SHLIPAK M, ANDERSON A, et al. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005336.
- [4] WU C J, CHEN C Y, LAI T S, et al. The role of indoxyl sulfate in renal anemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 83030-83037.
- [5] BECKER K, SAAD M. A new approach to the management of anemia in CKD patients: a review on roxadustat[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(4): 848-853.
- [6] GUPTA N, WISH J B. Hypoxia-Inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 815-826.
- [7] KDIGO Clinical Practice Guideline Working Group. KDIGO clinical practice guideline for Anemia in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2012, 2(4): 288-335.
- [8] EISENGA M F, MINOVIC I, BERGER S P, et al. Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(11): 1176-1183.
- [9] LORENZ M, KLETZMAYR J, PERSCHL A, et al. Anemia and Iron deficiencies among long-term renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3): 794-797.
- [10] PATIL M R, CHOUDHURY A R, CHOHWANGLIM M, et al. Post renal transplant pure red cell aplasia-is tacrolimus a culprit? [J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(4): 603-605.
- [11] YABU J M, WINKELMAYER W C. Posttransplantation anemia: mechanisms and management[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(7): 1794-1801.
- [12] 张志来, 顾觉奋. 酚霉脂酸作用机制的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(23): 2744-2747, 2770.
- [13] MERKEL U, LINDNER S, VOLLANDT R, et al. Trough levels of mycophenolic acid and its glucuronidated metabolite in renal transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43(8): 379-388.
- [14] STAATZ C E, TETT S E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(7): 1351-1389.
- [15] 张耀东, 段丽芳, 叶驰霞. 血游离霉酚酸浓度监测的研究进展[J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(6): 352-354.
- [16] 沈兵, 谭建明. 在肾移植中麦考酚酸酯药物浓度监测研究现状[J]. *世界临床药物*, 2006, 27(2): 80-85.
- [17] STAATZ C E, TETT S E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(1): 13-58.
- [18] BARTEN M J, RAHMEL A, GARBADE J, et al. C0h/C2h monitoring of the pharmacodynamics of cyclosporin plus mycophenolate mofetil in human heart transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(2): 1360-1361.

(收稿日期: 2021-10-19 修回日期: 2022-01-18)