

## 肾移植术后贫血的危险因素分析

黄正宇, 李敏如, 洪良庆\*, 纳 宁, 缪 斌, 华学锋, 欧阳斌  
(中山大学附属第三医院器官移植中心, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨肾移植术后贫血(PTA)的发生率、危险因素。【方法】分析 2004 年 1 月至 2008 年 6 月在本院进行肾移植术的患者资料,并根据术后是否发生 PTA 将患者分成 PTA 组(44 例)及对照组(132 例),记录可能引起 PTA 的各项参数,分别用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验进行单因素分析,对  $P < 0.2$  的参数进行 Logistic 多因素分析,计算其相对危险度(RR)及 95% 可信区间(95%CI)。【结果】PTA(男性血红蛋白(Hb)  $< 120$  g/L 或红细胞压积(Hct)  $< 0.38$  或成年女性 Hb  $< 110$  g/L 或 Hct  $< 0.35$ )在本中心的发病率为 31%。单因素及 Logistic 多因素回归分析表明:女性(RR = 8.738; 95%CI 2.558 ~ 29.853;  $P = 0.001$ );平均肌酐水平(RR = 1.035; 95%CI 1.018 ~ 1.052;  $P < 0.001$ )以及急性排斥(RR = 19.827; 95%CI 2.056 ~ 191.19;  $P = 0.01$ )等 3 项因素与 PTA 的发生密切相关。【结论】PTA 是肾移植术后一项常见的并发症,女性、移植肾功能较差以及急性排斥的发生是 PTA 的危险因素。

**关键词:** 贫血; 肾移植; 危险因素分析

中图分类号: R69 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)01-0129-05

### Risk Factors for Development of Posttransplantation Anemia Following Kidney Transplantation

HUANG Zheng-yu, LI Min-ru, HONG Liang-qing, NA Ning, MIAO Bin, HUA Xue-feng, OUYANG Bin  
(Department of Organ Transplantation, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the incidence and risk factors for posttransplantation anemia (PTA) following kidney transplantation. 【Methods】 A retrospective cohort study reviewing the medical records of the patients who received a renal transplant at our center from January 2004 to June 2008 was performed. All possible risk factors for PTA were recorded. Outcomes among the patients with PTA were compared with those without PTA using  $t$ -test and chi-square analysis methods. Logistic regression analysis was done to rank the relative risk of potential variables and calculate the 95% CI. 【Results】 Prevalence of PTA in our center was 31.0% (hemoglobin  $< 120$  g/L or Hct  $< 0.38$  for males,  $< 110$  g/L or Hct  $< 0.35$  for males). Univariate and Logistic regression analysis revealed that the risk factors for PTA after kidney transplantation were female (RR = 8.738; 95%CI 2.558 ~ 29.853;  $P = 0.001$ ), creatinine level (RR = 1.035; 95%CI 1.018 ~ 1.052;  $P < 0.001$ ) and acute rejection (RR = 19.827; 95%CI 2.056 ~ 191.19;  $P = 0.01$ ); 【Conclusions】 PTA is a frequent complication after kidney transplantation. Great attention should be paid to this complication considering its negative effect on graft function. Female, impaired renal function and acute rejection are risk factors of anemia in kidney transplantation recipients.

**Key words:** anemia; kidney transplantation; risk factor analysis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(1): 129-133]

随着新型免疫抑制剂的应用及配型技术的发展,肾移植术后患者短期及长期存活率均有了很大的提高,术后随着移植肾功能恢复,血红蛋白逐渐恢复,但贫血依然是移植术后常见并发症。移植

术后贫血(posttransplantation anemia, PTA)能增加患者发生充血性心力衰竭以及左心室肥大的风险<sup>[1]</sup>。研究报道严重的心血管并发症导致了 36% 移植肾有功能的患者死亡<sup>[2]</sup>,因此,持续的贫血亦

收稿日期: 2009-05-06

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B080703016)

作者简介: 黄正宇,医学博士, E-mail: hzhengyu@yahoo.cn; \* 通信作者: 洪良庆,医学博士,副教授,硕士生导师, E-mail: horselq@163.com

可能是患者死亡的一个重要原因。探讨肾移植术后远期贫血的危险因素,对于改善肾移植患者的预后,减少心血管并发症的发生具有重要意义。本文对肾移植术后远期(移植 6 个月后)贫血患者的临床资料进行回顾性研究,以了解 PTA 的发病率及引起其发病的危险因素。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

纳入标准:自 2004 年 1 月至 2008 年 6 月在本中心行同种异体肾移植术且长期定期随访的患者。排除标准:多种器官移植、移植物原发无功能,移植术后时程少于 6 个月以及患有明显失血性疾病的病例如慢性糜烂性胃炎、上下消化道出血等。临床资料及分组:共有 142 例患者进入该项研究;原发病为慢性肾小球肾炎 109 例,糖尿病肾病 11 例,肾病综合征 9 例,多囊肾 8 例,狼疮性肾炎 3 例,高血压性肾病 2 例;其中男性 78 例,女性 64 例,年龄 18 ~ 78 岁,平均 43.4 ( $S = 13.1$ ) 岁;随访时间为 6 ~ 42 ( $27.2 \pm 12.5$ ) 个月。贫血诊断及分组:成年男性血红蛋白(Hb) < 120 g/L 或红细胞压积(Hct) < 0.38 或成年女性 Hb < 110 g/L 或 Hct < 0.35 诊断为贫血; Hb < 60 g/L 则诊断为重度贫血;按照是否发生贫血将患者分为 PTA 组和非 PTA 组(具体资料见表 1)。

### 1.2 免疫抑制方案

依据术前评估决定是否采用免疫诱导治疗,诱导方案为术中即开始使用兔抗人胸腺细胞球蛋白多克隆抗体(即复宁,法国赛达)  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连用 5 ~ 7 d;采用环孢素 A(CsA)或他克莫司(TAC)、霉酚酸酯及糖皮质激素三联免疫抑制维持方案。术后第 3 天开始口服 CsA 或 TAC, CsA 起始量 5 ~ 6  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , TAC 起始剂量为 0.10 ~ 0.15  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,均分 2 次服用,以后根据血药浓度谷值调整其用量;所有患者术后第 1 天开始服用吗替麦考酚酯(骁悉,罗氏制药有限公司)剂量为 1.0 ~ 2.0 g/d。

### 1.3 降压药物的使用

患者血压超过基础血压 20% 时使用降压药物控制血压,以血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitory, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor

blocker, ARB)为基础药物,必要时加用钙离子拮抗剂或其它类药物控制。

### 1.4 统计方法

记录 PTA 与非 PTA 组所有患者的年龄、性别、供者类型(尸体/活体)、免疫抑制剂的类型(CsA/TAC)、免疫诱导、移植物功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)、急性排斥、平均肌酐水平、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染、ARB 及 ACEI 药物使用情况、HLA 配合程度、移植术后糖尿病(posttransplant diabetes mellitus, PTDM)等指标,采用 SPSS 统计软件(13.0 版)进行统计学分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,先对两组参数进行单因素分析,计量资料使用组间比较 Students' *t* 检验,计数资料使用  $\chi^2$  检验,将单因素分析中  $P$  值 < 0.2 的变量纳入 Logistic 多因素回归分析,  $P$  < 0.05 被认为具有统计学差异;记录 Logistic 多因素回归分析后的相对危险度(RR)和 95% 可信区间(95%CI)。

## 2 结 果

共有 142 例患者进入该项研究,其中 PTA 组 44 例,非 PTA 组 98 例;PTA 在我中心的总发生率为 31.0%,PTA 组与非 PTA 组患者的 Hb 值分别为  $(91.3 \pm 17.2) \text{ g/L}$  和  $(135.4 \pm 21.7) \text{ g/L}$  ( $P < 0.001$ );重度贫血患者 6 例,占 13.6%;正细胞性贫血 37 例(84.1%),小细胞性贫血 5 例(11.4%),大细胞性贫血 2 例(4.5%);PTA 发生于男性患者占 23.1%(18/78),发生于女性患者占 40.1%(26/64);单因素分析显示与非贫血组相比,女性肾移植受者术后贫血发生率较男性高( $P < 0.05$ )。DGF 出现于 18 例患者,占 12.7%,发生于 PTA 组与非 PTA 组的比例差值较大(29.4% vs. 8.9%,  $P < 0.05$ );共有 22 例患者出现急性排斥,发生率为 15.5%,PTA 组较非 PTA 组比例高(41.9% vs. 10.1%,  $P < 0.01$ );移植肾功能是造成影响肾移植术后远期贫血的一个重要因素,PTA 组平均肌酐水平高于非 PTA 组明显( $120.7 \pm 35.1$  vs.  $94.1 \pm 31.0$ ,  $P < 0.001$ );血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂在两组中使用比例均比较高,分别为 95.5% 及 96.0%,两组比较差异不明显( $P = 1.000$ );而患者年龄、供体类型、抗体诱导、免疫抑制剂种类、HLA 错配程度、CMV 感染情况以及肾

移植术后糖尿病的发生率等情况在两组之间的差异经统计检验不具统计学意义(表 1)。

表 1 PTA 组与对照组的临床病例资料及危险因素的单变量分析

Table 1 Comparison of potential risk factors in patients with and without PTA

Risk factors	PTA (n = 44)	Non-PTA (n=98)	P value
Age(year)	44.50 ± 12.67	42.86 ± 13.36	0.492
Sex(M/F)	18/26	60/38	0.029
Donor type(C/L)	1/43	5/93	0.666
Immunosuppressant (CsA/TAC)	30/14	69/29	0.844
Antibody induction(Y/N)	5/39	21/77	0.169
DGF(Y/N)	10/34	8/90	0.027
Acute rejection(Y/N)	13/31	9/89	0.005
Creatinine level (μmol/L)	120.7 ± 35.1	94.1 ± 31.0	0.000
ACEI/ARB (Y/N)	42/2	94/4	1.000
CMV infection(Y/N)	5/39	9/89	0.763
HLA mismatch(0~3 />3)	23/21	61/37	0.275
PTDM(Y/N)	10/34	12/86	0.134

C: cadaver; L: living; TAC: tacrolimus; DGF: delayed graft function; PTDM: Posttransplant Diabetes Mellitus; variables with a P value < 0.2 were used for the multivariate analysis

将单因素分析  $P < 0.2$  的变量: 女性、DGF、急性排斥、平均肌酐水平、抗体诱导、PTDM 纳入 Logistic 多因素回归分析后发现: 女性 (RR = 8.738; 95%CI 2.558 ~ 29.853;  $P = 0.001$ ); 平均肌酐水平 (RR = 1.035; 95% CI 1.018 ~ 1.052;  $P < 0.001$ ) 以及急性排斥 (RR = 19.827; 95% CI 2.056 ~ 191.19;  $P = 0.01$ ) 等 3 项因素是引起 PTM 的危险因素; 而患者年龄、供体类型、抗体诱导、免疫

抑制剂种类、HLA 错配程度、CMV 感染情况、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂、DGF 以及肾移植术后糖尿病的发生率等情况在两组之间的差异经统计检验不具统计学意义(表2)。

### 3 讨论

心血管并发症是慢性肾功能障碍 (chronic kidney dysfunction, CKD) 人群亦是肾移植术后人群死亡的首要原因<sup>[3]</sup>。研究证明贫血引起肾移植患者中高动力性循环改变所致的左心室壁增厚、充血性心力衰竭等改变是移植患者死亡的独立危险因素, 血红蛋白降低减少了血液携带氧气的的能力以及其引起的充血性心力衰竭可使移植植物氧供减少<sup>[4]</sup>, 通过一系列复杂的机制例如低氧血症导致小管间质纤维化等亦能引起移植植物肾功能下降。因此, 探讨移植术后贫血 (posttransplantation anemia, PTA) 的危险因素, 对于改善肾移植患者的预后, 减少心血管并发症的发生具有重要意义。

各研究对 PTA 发病率的报道差别较大, 约为 20% ~ 60%, 取决于贫血的定义、移植术后的时程等<sup>[5-6]</sup>, 以肾移植术后第 6 个月为临界点可将 PTA 分为早期和晚期<sup>[7]</sup>。我们将晚期 PTA 患者作为研究对象是考虑到早期阶段有很多因素能导致术后的急性贫血, 例如: CKD 状态下促红细胞生成素的产生能力低下、手术失血、手术或感染环境下对促红细胞生成素的抵抗、术后血液稀释、多次抽血检查等等, 而且由于移植植物发挥功能时间不长, 我们更倾向于视其为 CKD 的过渡状态。PTA 在我中心的发病率为 31.0%, 由此可见 PTA 是肾移植术后一项常见的并发症, 需引起我们的足够重视。

表 2 发生 PTA 危险因素的多变量逻辑回归分析

Table 2 Multivariate analysis identifying risk factors that predispose to the development of PTA

	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
						Lower	Upper
Cr	0.034	0.008	16.943	0.000	1.035	1.018	1.052
Sex(F)	2.168	0.627	11.960	0.001	8.738	2.558	29.853
DGF	-0.140	1.040	0.018	0.893	0.869	0.113	6.673
AR	2.987	1.156	6.674	0.010	19.827	2.056	191.185
PTDM	0.898	0.755	1.417	0.234	2.456	0.560	10.779
Constant	-6.252	1.186	27.784	0.000	0.002		

AR: acute rejection

本研究显示,PTA 组患者的平均肌酐水平明显高于非 PTA 组( $120.7 \pm 35.1$  vs.  $94.1 \pm 31.0$ ,  $P < 0.001$ ),说明移植肾功能与患者贫血与否密切相关,移植肾功能严重地影响骨髓的造血功能,从而导致贫血的发生。因此,移植肾功能是影响严重贫血与否及轻重的一个重要原因。Shah 等<sup>[8]</sup>对 1 511 例肾移植术后患者进行一项大型回顾性研究也证实移植肾功能是影响血红蛋白水平最强烈的预测指标( $r = 0.33$ ;  $P < 0.001$ )。本研究还发现,肾移植术后是否急性排斥,影响到肾移植术后远期贫血的发生( $RR = 19.827$ ;  $95\% \text{ CI } 2.056 \sim 191.19$ ;  $P = 0.01$ )。这可能是由于急性排斥,特别是发生于移植术后早期的急性排斥导致 EPO 迅速下降,另外,急性排斥还能导致参与血红蛋白合成和转录的基因下调,铁和叶酸结合以及转运功能下降<sup>[9]</sup>。

研究认为免疫抑制剂影响肾移植术后远期贫血,SRL 和霉酚酸酯均存在骨髓抑制的副作用,当两者联合应用时,其骨髓抑制的作用要远远大于两者单独的相加,部分患者由于严重的贫血副作用不能耐受此免疫抑制方案。由于本研究两组患者均使用霉酚酸酯作为基础免疫抑制药物,因此这种对照研究未能进行。本研究发现钙调素抑制剂 CsA 或 TAC 的使用在贫血与非贫血组无明显相关,这是由于钙调素抑制剂并不直接抑制骨髓的功能因此不产生致贫血效应,实际上这两种药物用于再生障碍性贫血的治疗常常收效显著。

由于 ACEI、ARB 类药物能够控制血压减少移植术后心血管死亡率,减轻肾组织纤维化,减少蛋白尿,保护移植肾功能而被广泛应用于肾移植患者<sup>[10]</sup>,在本研究中,PTA 组与非 PTA 组分别有 95.5% 和 95.9% 的患者使用 ACEI 或 ARB 作为基础降压药物。在正常人群中 ACEI 或 ARB 类药物能降低红细胞压积并且导致血浆 EPO 浓度下降<sup>[8]</sup>,因此理论上引起贫血的可能。然而,本研究并未揭示 ACEI 或 ARB 药物的使用与贫血的相关关系。分析原因我们原以为是由于 ACEI 等药物对人群中血红蛋白的影响相对较小,因此小样本的研究或许不能揭示差异的显著性,然而在一项大型的回顾性研究中,TRESAM 研究观察了 4 263 例移植受者,其中 25.9% 的受者使用 ACEI,10.3% 的受者使用 ARB,使用 ACEI 组和未使用 ACEI 组之间 Hb 水平以及贫血发生率上并

无区别;ARB 治疗组(Hb 129 g/L)和无 ARB 组(Hb 132 g/L)在 Hb 水平上仅存在轻度差异,认为并不存在临床意义<sup>[11]</sup>;Inigo 等<sup>[12]</sup>也报道了针对 276 例肾移植术后患者使用 ARB 药物氯沙坦后,患者血压、尿蛋白、肾功能等指标均显著下降,而贫血的发生率并未增高。因此,我们认为即使 ACEI、ARB 理论上加重贫血的可能,但由于大样本的研究亦未能证明这种相关性至少说明这种负性影响很小,并不妨碍我们在移植术后应用 ACEI、ARB,不能因此而放弃使用它们带来的保护肾脏移植物和心脏的好处;对于某些对此类药物敏感的特殊患者,在使用后可能出现血红蛋白水平的显著下降,我们也可以通过停药后观察血红蛋白是否回升来证明。

综上所述,PTA 是肾移植术后一项常见的并发症;我们的研究证实女性、肌酐水平、以及急性排斥的发生等 3 项因素是引起 PTA 的危险因素,由于移植术后贫血的高发生率以及其对移植患者及移植物的不良影响,术后对患者进行紧密监测以及及时纠正患者贫血状态是必要的;ACEI 和 ARB 类降压药物的使用是相对安全的;对 PTA 患者进行病因监测<sup>[13]</sup>并作出及时、相应的处理对改善患者的预后具有重要的意义。

#### 参考文献:

- [1] Rigatto C, Foley R, Jeffery J, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 (2):462-468.
- [2] Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function [J]. *Kidney Int*, 2000, 57(1):307-313.
- [3] Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications [J]. *Prim Care*, 2008, 35 (2): 329-344.
- [4] Tsuruya K, Hirakata H. Anemia as a risk factor for CKD and CVD [J]. *Nippon Rinsho*, 2008, 66(9): 1786-1793.
- [5] Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(11):1426-1433.
- [6] Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, et al. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(5):1347-

- 1352.
- [7] Ott U, Busch M, Steiner T, et al. Anemia after renal transplantation: an underestimated problem [J]. *Transplant Proc*, 2008,40(10):3481-3484.
- [8] Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, et al. Post-transplantation anemia in adult renal allograft recipients-prevalence and predictors [J]. *Transplantation*, 2006, 81(8):1112-1118.
- [9] Solid CA, Foley RN, Gill JS, et al. Epoetin use and kidney disease outcomes quality initiative hemoglobin targets in patients returning to dialysis with failed renal transplants [J]. *Kidney Int*, 2007,71(5):425-430.
- [10] Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, et al. Renal allograft protection with angiotensin II type 1 receptor antagonists [J]. *Am J Transplant*, 2007,7(1):243-248.
- [11] Vanrenterghem Y, Ponticeli C, Morales JM. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2003,3(7):835-845.
- [12] Inigo P, Campistol JM, Saracho R, et al. Renoprotective effects of losartan in renal transplant recipients. results of a retrospective study [J]. *Nephron Clin Pract*, 2003,95(3):c84-c90.
- [13] 赖毅妍,谭 获,周旭红,等. 骨髓小粒在贫血诊断及鉴别诊断中的意义 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2003,24(B03):139-141.

(编辑 徐 杰)

(上接第 94 页 from page 94)

- insight into obstructive nephropathy [J]. *J Urol*, 2008, 180(2):461-468.
- [4] Lutz J, Yao Y, Song E, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases during chronic allograft nephropathy in rats [J]. *Transplantation*, 2005,79(6):655-661.
- [5] 姜宗培,杨念生,韩东哲,等. 基质金属蛋白酶及其组织抑制物在 db/db 小鼠糖尿病肾病中的表达和活性 [J]. *中山大学学报:医学科学版*,2003,24(2):140-142.
- [6] McMorro T, Gaffney MM, Slattery C, et al. Cyclosporine A induced epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005,20(10):2215-2225.
- [7] Brook NR, Waller JR, Bicknell GR, et al. Cyclosporine and rapamycin act in a synergistic and dose-dependent manner in a model of immuno suppressant-induced kidney damage [J]. *Transplant Proc*, 2005,37(2):837-838.
- [8] Magendiramani V, Umesalma S, Kalayarsan S, et al. S-allylcysteine attenuates renal injury by altering the expressions of iNOS and matrix metallo proteinase-2 during cyclosporine-induced nephrotoxicity in Wistar rats [J]. *J Appl Toxicol*, 2009,9(6):522-530.
- [9] 孙良忠,岳智慧,陈述枚. 白蛋白超载诱导近端肾小管上皮细胞表达  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 [J]. *中国病理生理杂志*,2008,24(8):1575-1580.
- [10] 孙良忠,岳智慧,陈述枚. 白蛋白对肾小管上皮细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2007,28(6):347-351.
- [11] Slattery C, Campbell E, McMorro T, et al. Cyclosporine A-induced renal fibrosis: a role for epithelial-mesenchymal transition [J]. *Am J Pathol*, 2005,167(2):395-407.
- [12] 孙良忠, Ibrini Juma; Parker Emma;等. 白蛋白刺激肾小管上皮细胞表达基质金属蛋白酶 2 和 9 [J]. *中华肾脏病杂志*,2007,23(8):519-523.
- [13] Nishida M, Okumura Y, Ozawa S, et al. MMP-2 inhibition reduces renal macrophage infiltration with increased fibrosis in UUO [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007,354(1):133-139.

(编辑 张恩健)