

· 临床研究 ·

常染色体显性多囊肾病患者并发肉眼血尿治疗方法的回顾研究

马熠熠 陈冬平 梅长林 郁胜强 戎爻 张彤 李林

【摘要】目的 寻找治疗常染色体显性多囊肾病(ADPKD)并发肉眼血尿的理想疗法。**方法** 1993 年以来曾在我科住院治疗以及目前在我科多囊肾病专科门诊定期就诊随访的 ADPKD 患者为对象。收集 ADPKD 患者出现肉眼血尿时的平均年龄、性别构成、肾功能水平、诱发因素、治疗方案、症状持续时间、血小板计数、凝血参数、肾脏囊肿大小等资料,分别以不同的肉眼血尿诱发因素及治疗方案进行分组,比较其各指标间的差异。**结果** 共筛选出 ADPKD 患者 905 例。279 例(男 150 例,女 129 例)曾有肉眼血尿病史,其中 146 例能提供完整的病史和治疗经过,而只有 101 例能提供相关的实验室检查结果。在这 101 例中,肉眼血尿可出现在慢性肾脏病(CKD)任何一期;GFR 为 $(56.4 \pm 44.1) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;症状持续时间 $(8.8 \pm 8.0) \text{ d}$;男、女患者症状持续时间差异无统计学意义 $[(8.2 \pm 7.3) \text{ d}$ 比 $(9.5 \pm 8.8) \text{ d}$, $P = 0.426$);凝血参数均在正常参考范围内,其中 91 例患者血小板计数正常。不同诱发因素导致的肉眼血尿持续时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。卧床休息组症状持续时间显著短于其他组患者 ($P < 0.05$)。各组间血小板计数、凝血酶时间和国际标准化比值等差异无统计学意义。**结论** 对出现肉眼血尿的 ADPKD 患者应首先明确其诱因。卧床休息应作为核心治疗措施。在考虑使用止血药物时建议使用抗纤维蛋白溶解类药物,不需要预防性使用抗生素。

【关键词】 常染色体显性多囊肾病; 肉眼血尿; 治疗

A retrospective study on management of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease patients MA Yi-yi, CHEN Dong-ping, MEI Chang-lin, YU Sheng-qiang, RONG Shu, ZHANG Tong, LI Lin. Department of Nephrology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: MEI Chang-lin, Email: chlmei1954@126.com

【Abstract】 Objective To search the ideal management for gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). **Methods** ADPKD patients who were ever hospitalized and followed up in our department since 1993 were enrolled in the study. Demographic and clinical data were collected, such as gender, age of gross hematuria, level of renal function, causative factors, management strategies, duration of gross hematuria, blood platelet count, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio, size of kidney cyst and so on. ADPKD patients were divided into different groups according to causative factors or management. The clinical data were compared among groups. **Results** A total of 905 ADPKD patients were screened, among whom 279 patients ever had gross hematuria (male/female:150/129). One hundred and forty-six patients had integrated therapeutic process records, while only 101 patients could provide relevant laboratory examination results. In these 101 patients, gross hematuria was found in any stage of chronic kidney disease (CKD); the average eGFR was $(56.4 \pm 44.1) \text{ mml} \cdot$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.06.004

基金项目:上海市科委重大科技攻关项目(08dz1900601);上海市重点学科建设项目(B902)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院肾内科 解放军肾脏病研究所

通信作者:梅长林,Email:chlmei1954@126.com

$\text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$; the duration of gross hematuria was $(8.8 \pm 8.0) \text{ d}$; no significant difference between male and female in duration of gross hematuria existed $[(8.2 \pm 7.3) \text{ d vs } (9.5 \pm 8.8) \text{ d}, P = 0.426]$; coagulation parameters were all normal. The platelet count was also normal in 91 patients. Duration of gross hematuria among groups divided according to different causative factors was significantly different ($P < 0.05$). The patients in bed rest group had significantly shorter duration of gross hematuria compared with other groups ($P < 0.05$). The platelet count, prothrombin time and international normalized ratio were all at similar level in different groups. **Conclusions** The causative factors in ADPKD patients with gross hematuria should be confirmed as the first step of management strategies. Bed rest is the key point in management. Antifibrinolytic agent is a proper choice in the cases receiving hemostatic drugs. It is unnecessary to use antibiotic agent for prevention.

【Key words】 Autosomal dominant polycystic kidney disease; Gross hematuria; Therapy

常染色体显性多囊肾病(ADPKD)是人类最常见的单基因遗传性肾病,发病率为 0.1%~0.25%^[1],是终末期肾脏病第 4 位病因,国内约有 150 余万患者。肾结石、囊肿出血、感染是 ADPKD 常见并发症^[2]。目前尚无有效的病因治疗措施,临床治疗以对症处理、减少和控制并发症为主。本研究回顾分析在我科住院治疗或门诊随访的 ADPKD 患者临床资料,寻找针对出现肉眼血尿患者的最适当治疗方法。

对象与方法

1. 对象:1993 年以来曾在我科住院治疗以及目前在我科多囊肾病专科门诊定期随访的 ADPKD 患者为对象。诊断标准:有家族遗传史;15~39 岁患者有 ≥ 3 个肾囊肿(单侧或双侧);40~59 岁患者每侧肾脏有 ≥ 2 个囊肿; ≥ 60 岁患者每侧肾脏有 ≥ 4 个囊肿^[3]。

2. 资料采集及分析:(1)收集住院资料,对保留有效通讯信息的患者进行电话随访;门诊患者就诊时询问相关病史。(2)记录第 1 次出现肉眼血尿的时间、年龄、性别构成、肾功能水平、诱发因素、治疗经过、持续时间及复发的次数;出现肉眼血尿时的 Scr、血小板、凝血参数以及囊肿影像学结果。(4)根据 CKD-EPI 公式计算 eGFR,对慢性肾脏病(CKD)进行分期。(5)比较不同诱发因素致病的患者在年龄、性别、eGFR 水平、治疗方案、症状持续时间、血小板、凝血指标以及肾脏囊肿大小等方面的差异。(6)比较不同治疗方案组在年龄、性别、eGFR 水平、诱发因素、症状持续时间、血小板、凝血指标以及肾脏囊肿大小等方

面的差异。

4. 统计:使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间采用方差分析。计数资料采用卡方检验。

结 果

1. 一般资料:本研究共筛查了在我科住院治疗的 ADPKD 患者 423 例,专科门诊随访 482 例。279 例曾有肉眼血尿病史(男/女=150/129),其中 146 例有完整的病史及治疗经过,而只有 101 例有相关的实验室检查结果。

279 例中,86 例出现了 ≥ 2 次的肉眼血尿;146 例中,41 例单次肉眼血尿持续时间超过了 7 d;3 例最终行一侧肾切除,2 例行节段性动脉介入栓塞治疗。

146 例中,引起肉眼血尿原因:(1)运动性(劳累、重体力劳动、剧烈运动等)占 25.3%(37/146);(2)外伤性占 6.9%(10/146);(3)其他因素占 67.8%(99/146),包括肾结石 6 例、泌尿系感染 11 例(5 例急性膀胱炎、1 例肾盂肾炎、5 例为囊肿感染)、无明显诱因 82 例。

101 例患者发生肉眼血尿时年龄为 (42.9 ± 12.6) 岁,Scr 为 $(333.6 \pm 381.2) \mu\text{mol/L}$,GFR 为 $(56.4 \pm 44.1) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,肉眼血尿持续时间为 $(8.8 \pm 8.0) \text{ d}$ 。男、女性患者持续时间差异无统计学意义 $[(8.2 \pm 7.3) \text{ d vs } (9.5 \pm 8.8) \text{ d}, P = 0.426]$;不同 CKD 分期患者的年龄、性别、GFR 水平、症状持续时间、发病诱因、治疗方案分布、血小板计数、凝血参数以及肾脏囊肿 B 超测量值等

表 1 101 例不同 CKD 分期 ADPKD 患者临床特征及实验室检查结果($\bar{x} \pm s$)

项目		1 期	2 期	3 期	4 期	5 期	全组
性别(例)	男	21	9	5	9	11	55
	女	7	12	5	3	19	46
年龄(岁) ^a	男	31.9±11.6	41.2±7.7	49.0±3.2	45.4±7.3	50.9±9.6	42.9±12.6
	女	36.3±11.6	37.6±10.4	43.4±10.4	50.7±23.0	53.2±9.1	
eGFR ^b	男	113.1±16.5	77.9±8.4	44.2±10.6	22.5±5.4	6.8±3.1	56.4±44.1
	女	107.3±12.2	77.8±6.5	52.7±7.3	20.4±2.9	6.1±3.5	
诱发因素(例)	运动	13	6	4	2	2	27
	外伤	1	1	1	2	0	5
	其他	14	14	5	8	28	69
治疗方案(例)	休息	10	3	1	0	6	20
	止血	10	10	3	5	14	42
	混合	8	8	6	7	10	39
持续时间(d)		4.7±2.9 ^c	9±8.1	7.7±5.8	9.6±6.8	12.5±10.4	8.8±8.0
血小板($\times 10^9/L$)		153.5±35.4	169.0±50.1	203.3±83.0 ^c	140.6±38.2	144.4±50.8	156.1±50.7
APTT(s)		28.4±2.8	29.3±3.4	30.6±5.1	30.0±8.5	29.7±6.8	29.5±5.5
PT(s)		12.8±1.1	12.4±1.9	13.3±2.3	12.9±2.2	13.1±1.7	13.0±1.6
INR		1.02±0.15	1.00±0.09	1.06±0.07	1.03±0.07	1.03±0.10	1.02±0.10
MCA(cm^2)		22.4±11.3 ^c	35.6±12.0	36.3±26.7	49.7±24.3	45.3±25.1	37.0±22.1

注:eGFR 单位: $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$; APTT: 部分凝血活酶时间; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; MCA: 最大囊肿截面积; CKD1 期、2 期与 CKD5 期比较, ^a $P < 0.05$; 不同 CKD 分期间比较, ^b $P < 0.05$; 与其他各期比较, ^c $P < 0.05$

表 2 不同诱因引起的肉眼血尿的临床参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	eGFR	A(例)	B(例)	C(例)	血小板 ($\times 10^9/L$)	MCA (cm^2)	APTT(s)	PT(s)	INR	持续时间 (d) ^b
运动	17/10	34.6±12.5	82.5±39.9 ^a	6	11	10	165.6±43.5	28.4±20.0 ^a	29.4±4.6	12.1±1.7	0.99±0.11	5.2±3.0
外伤	3/2	39.2±9.3	54.3±34.1	0	3	2	170.0±34.9	49.7±26.7	29.1±2.7	13.1±1.8	1.04±0.04	15.8±9.1
其他	35/34	46.5±11.3	46.4±42.5	14	28	27	155.4±55.0	39.9±20.9	29.1±5.5	12.9±2.2	1.02±0.11	9.7±8.7

注:eGFR 单位: $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$; A、B、C: 单纯卧床休息(休息组)、卧床休息+止血药物(止血组)、卧床休息+止血药+其他处理(混合组); 与其他因素组比较, ^a $P < 0.05$; 3 组间两两比较, ^b $P < 0.05$

见表 1。随年龄增长, eGFR 逐渐下降, 但各 CKD 分期中男、女患者间差异均无统计学意义。CKD 1 期患者肉眼血尿持续时间显著短于其他 CKD 期 ($P < 0.05$); 外伤性因素患者例数少; 治疗方案分组较为平均; 血小板、凝血参数均处于正常参考值范围内。CKD 3 期患者血小板水平较高 ($P < 0.05$)。CKD 1 期患者肾囊肿截面积显著小于其他期 ($P < 0.05$)。不同出血诱因导致的症状持续时间、治疗方案、GFR、血小板、凝血参数、囊肿大小等见表 2。不同诱因组间的肉眼血尿持续时间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。运动性诱因组 eGFR 显著高于其他诱因组, 肾囊肿截面积显著小于其他诱因组 ($P < 0.05$), 凝血参数差异无统

计学意义。

2. 治疗方案: 146 例 ADPKD 患者在我科及其他医院曾经采用的治疗方案: (1) 单纯卧床休息 26 例, 占 19.9%(休息组); (2) 卧床休息+止血药物治疗 52 例, 占 35.6%(止血组); (3) 卧床休息+止血药+其他处理 65 例, 占 44.5%(混合组), 包括加用抗生素 60 例、手术 3 例、介入治疗 2 例。其中 101 例具备实验室检查结果的患者根据其处理方式分 3 组, 相关 eGFR、诱因、症状持续时间、年龄、血小板、凝血功能、囊肿大小等参数比较见表 3。休息组患者例数少于其他两组; 而年龄、eGFR、血小板、肾囊肿截面积、PT 及 INR 等差异无统计学意义。止血组患者治疗前 APTT 显著

表 3 101 例接受不同治疗方案的 ADPKD 患者临床参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	eGFR	A (例)	B (例)	C (例)	持续时间 (d)	血小板 ($\times 10^9/L$)	MCA (cm^2)	APTT (s)	PT (s)	INR	多次肉眼 血尿(例)
休息	9/11	41.2 \pm 14.8	71.8 \pm 46.8	6	0	14	3.8 \pm 2.5 ^a	164.5 \pm 46.0	33.3 \pm 22.0	29.7 \pm 4.2	13.4 \pm 2.5	1.06 \pm 0.18	7
止血	25/17	42.2 \pm 11.0	53.1 \pm 45.0	11	3	28	9.5 \pm 8.6	157.7 \pm 55.9	40.5 \pm 24.8	27.2 \pm 4.0 ^b	12.7 \pm 1.7	1.00 \pm 0.09	9
混合	21/18	44.7 \pm 13.2	52.2 \pm 40.9	10	2	27	10.6 \pm 8.2	150.7 \pm 49.2	36.3 \pm 18.4	31.0 \pm 6.3	12.9 \pm 2.0	1.01 \pm 0.10	9

注:eGFR 单位: $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$; A、B、C: 运动性因素、外伤因素、其他因素; 与其他 2 组比较, ^a $P < 0.05$; 与混合组比较, ^b $P < 0.05$

低于混合组。休息组肉眼血尿持续时间显著短于其他两组。

3. 其他参数与肉眼血尿: 单个囊肿截面面积为 $2.1 cm \times 1.4 cm \sim 9 cm \times 11 cm$ 。运动性因素导致肉眼血尿的肾囊肿截面面积显著小于其他因素。101 例中, 血小板计数均 $> 60 \times 10^9/L$, 91 例 $> 100 \times 10^9/L$, 各项凝血指标均正常。除止血组患者治疗开始前 APTT 较混合组显著缩短外, 余均未见显著差异。

4. 伴发症状: 146 例出现肉眼血尿时, 其他临床症状较少, 包括发热 14 例(1 例肾盂肾炎、5 例肾囊肿感染、2 例肾结石感染、6 例怀疑上呼吸道感染)、疼痛 41 例(9 例腹痛伴腰背部疼痛、32 例腰背部疼痛)、尿路不适 22 例。

5. 药物: 注射用蛇毒血凝酶针(立止血)、酚磺乙胺注射液(止血敏)、氨甲苯酸注射液(止血芳酸)、维生素 K 针和垂体后叶素针, 均只在绝对卧床休息 72 h 后仍持续肉眼血尿的患者中使用, 其中垂体后叶素曾在个别(2 例)患者常规药物止血治疗无效时使用, 目前已不建议使用。常用治疗方案包括注射用蛇毒血凝酶针 1 kU 肌注 bid(使用不超过 3 d); 酚磺乙胺注射液 1000 mg 静脉滴注 bid 等。感染病例选用抗生素以培养及药敏结果为准, 非感染病例均不预防性使用抗生素。混合治疗组中加用抗生素治疗的种类主要包括头孢菌素类(二代及三代)、喹诺酮类、甲硝唑等, 其中 2 例患者最终行节段性动脉栓塞治疗后肉眼血尿消失。所有在我科治疗的肉眼血尿患者均临床治愈。

讨 论

肉眼血尿是 ADPKD 常见临床症状之一, 囊肿上皮细胞产生的血管内皮生长因子会促进血管发生并导致囊肿内出血; 囊肿与集合系统交通

后会出现肉眼血尿; 发生率约 40%, 是影响预后的重要因素^[2-5]。有学者认为囊肿出血及肉眼血尿呈自限性, 症状持续 2~7 d, 可通过休息、镇痛药物、适当水化等好转^[6]。只有在囊肿破裂致肾包膜下或腹膜后血肿, 出现红细胞比容下降时才需要进一步干预, 包括药物治疗、节段性动脉血管栓塞, 甚至肾脏切除^[1-2, 6-7]。

本研究肉眼血尿发生率为 30.8%, 低于国外报道^[7-9], 但持续时间长于国外数据^[7], 与国内报道相当^[10]。肉眼血尿能出现在任何 CKD 分期中。肾脏囊肿直径 $< 5 cm$ 仍然有出现肉眼血尿的风险。随着年龄增长, 肾功能水平逐步下降, 肾囊肿逐渐增大, 即使凝血功能、血小板计数未发生明显改变, 肉眼血尿持续时间亦呈逐渐延长趋势, 但仅 CKD 1 期与 CKD 5 期差异有统计学意义。此外, 运动性因素起病的患者, 其 GFR 显著高于其他诱发因素组, 其肾脏囊肿体积显著小于其他诱发因素组。在肾功能下降的患者中, 即使没有运动性损伤, 凝血功能仍处于同等水平的情况下, 同样可出现肉眼血尿, 这些结果都与 ADPKD 的病理生理改变相一致^[2]; ADPKD 患者肾功能减低主要源于肾脏囊肿体积及量的增长^[11], 囊肿增大其自发性出血风险进一步增加。不同诱发因素导致的肉眼血尿在症状持续时间上差异显著, 外伤所致者持续时间最长, 运动因素导致者较短。我们曾对维持性透析后出现肉眼血尿的 9 例 ADPKD 进行了统计, 尽管其透析间歇凝血功能正常, 其血尿持续时间为 $(21.0 \pm 12.0) d$, 显著长于其他诱发因素组的 $(8.0 \pm 6.8) d$ 。5 例囊肿感染患者肉眼血尿持续时间达 $(19.4 \pm 10.7) d$, 也显著长于其他诱发因素组的 $(9.4 \pm 7.7) d$ 。基于此, 无论采用哪种治疗方法, 导致肉眼血尿的诱发因素将直接影响患者的持续时间, 是制约疗效的首要因素之一, 且肾功能好的疗效优于肾功能差者。

按不同治疗方案分组的结果显示, 3 组间在

性别、年龄、GFR 水平、血小板、PT、INR 以及多次肉眼血尿患者比例等差异均无统计学意义。止血治疗组患者起始 APTT 低于混合治疗组。休息组症状持续时间显著短于止血组和混合组,而后两组间差异无统计学意义,与报道类似^[6-7]。这现象充分说明卧床休息的疗效,而在使用止血药物的基础上增加抗生素并未改善疗效。卧床休息应作为核心治疗方案。出现这种显著性差异的可能原因:(1)休息组患者例数少,且 GFR 高于其余两组。对一般状况良好的患者,医生在治疗时更倾向于单纯采用休息、增加饮水量等措施。(2)止血组与混合组患者中,外伤及其他诱因导致血尿的比例高于休息组,使疗效较不确定。(3)80%患者采用了药物治疗;非住院患者需频繁往返于医院及家中,或多处就诊,反复活动,忽视了卧床休息,过度疲劳,影响了疗效。(4)患者在不同机构就诊时接受了包括中成药在内的多种不同种类的止血药物治疗,止血药物的种类及疗效不确定。39 例混合组患者中,仅 7 例有感染,但共 37 例次加用了抗生素。而部分抗生素(头孢哌酮等)会影响凝血功能。目前国际上有关 ADPKD 患者肉眼血尿的治疗观点仍提倡以卧床休息、增加饮水量等为主,仅对严重出血或有生命危险的患者采用积极的止血治疗,药物以抗纤维蛋白溶解,疗效较好^[12-13]。根据本研究结果,我们建议对出现肉眼血尿的 ADPKD 患者应首先明确诱因,采取针对性措施。在除外感染、结石、外伤或需肾替代治疗等情况后,首先应卧床休息,并适当增加饮水量;使用止血药物时建议使用抗纤溶类药物;预防性使用抗生素并不改善疗效。对药物保守治疗无法控制、危及生命的肉眼血尿可以采用手术或介入治疗^[14-15]。

有关 ADPKD 肉眼血尿的处理,国内各医疗机构不尽相同。本研究通过回顾 ADPKD 患者的资料,发现了目前在治疗 ADPKD 肉眼血尿过程中的一些误区,进一步肯定了卧床休息在治疗中的有效性。本研究希望能为医生制定治疗方案时提供帮助,减少不合理用药和不必要浪费,从而降低患者医疗负担,获得理想的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 2007, 369 (9569): 1287-1301.
- [2] Floege J, Johnson RJ, Feehally J, et al. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St. Louis: Missouri, 2010: 536-537.
- [3] Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 205-212.
- [4] Bello RE, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2001, 60: 37-45.
- [5] Gabow P, Johnson A, Kaehny W, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 1992, 41: 1311-1319.
- [6] Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. *Gene Reviews [Internet]: Polycystic kidney disease, autosomal dominant*. Seattle (WA): University of Washington, 2009.
- [7] Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 1992, 20: 140-143.
- [8] Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain-A review of the disease from aetiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med*, 2004, 50: 222-226.
- [9] Chapman AB. Cystic disease in women: Clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther*, 2003, 10: 24-30.
- [10] 戎受,梅长林,李青,等. 271 例常染色体显性遗传性多囊肾病患者临床分析. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21: 133-138.
- [11] Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1477-1485.
- [12] Vujkovic B, Sabovic M. A successful treatment of life-threatening bleeding from polycystic kidneys with antifibrinolytic agent tranexamic acid. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17: 589-591.
- [13] Alameel T, West M. Tranexamic acid treatment of life-threatening hematuria in polycystic kidney disease. *Int J Nephrol*, 2011, 2011: 203579.
- [14] 关天俊,梁萌,吴贵华. 应用肾动脉栓塞术成功抢救多囊肾出血 1 例. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2: 485.
- [15] 陆飏,叶敏,王伟明,等. 成人多囊肾病肉眼血尿的临床意义. *上海医学*, 2003, 26: 825-827.

(收稿日期:2011-10-26)

(本文编辑:李耀荣)