

# 直接口服抗凝血药所致抗凝相关性肾病的文献病例分析<sup>△</sup>

师春焕\*, 王维波, 白陆函, 王淑廷, 宁金堂<sup>#</sup>(东营市人民医院药学部, 山东 东营 257091)

中图分类号 R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)05-0627-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.026



**摘要** 目的:了解直接口服抗凝血药所致抗凝相关性肾病(ARN)的临床特征,为临床安全用药提供参考。方法:检索国内外相关文献数据库(截至2023年9月30日),收集直接口服抗凝血药所致ARN的病例报告类文献,记录患者性别、年龄、用药情况、合并疾病、肾损伤发生情况以及处置和预后等情况,进行描述性统计分析。结果:共纳入36例患者(国内3例,国外33例),其中涉及达比加群酯26例,利伐沙班7例,阿哌沙班3例;男性患者23例,女性患者13例;年龄为59~89岁,平均年龄为75.75岁;肾功能正常22例,既往有慢性肾病14例;36例患者均有合并疾病/既往史;22例有联合用药,14例未提及。患者使用抗凝血药至发生肾损伤的时间为2d至3年,其中30例在用药1年内出现肾损伤;24例患者进行了肾脏活检;36例患者血清肌酐水平均升高,主要表现为血尿(肉眼血尿16例、镜下血尿7例),少数患者表现为少尿(7例)、无尿(1例)或蛋白尿(10例)。发生肾损伤后,36例患者均停药,并接受了不同的治疗;其中6例使用达比加群酯逆转剂依达赛珠单抗,14例进行血液透析,15例使用糖皮质激素治疗,6例静脉注射液体。经过停药及对症治疗后,24例患者的肾功能好转或恢复正常,但仍有6例患者未改善,3例患者出现恶化,3例患者死亡(死于其他并发症)。结论:临床需警惕直接口服抗凝血药所致ARN的发生,用药期间应密切关注患者的肾功能以及是否有血尿等临床表现,尽早识别和诊断,必要时进行肾脏活检。一旦出现ARN,应根据患者的情况进行对症支持治疗。

**关键词** 抗凝相关性肾病;利伐沙班;阿哌沙班;达比加群;肾损伤

## Literature Case Analysis of Anticoagulant-Related Nephropathy Induced by Direct Oral Anticoagulants<sup>△</sup>

SHI Chunhuan, WANG Weibo, BAI Luhan, WANG Shuting, NING Jintang (Dept. of Pharmacy, Dongying People's Hospital, Shandong Dongying 257091, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics of anticoagulant-related nephropathy (ARN) induced by direct oral anticoagulants, so as to provide reference for clinical safe drug use. **METHODS:** Relevant literature databases at home and abroad (up to Sept. 30th, 2023) were retrieved, case report literature related to ARN induced by direct oral anticoagulants were collected. Patients' gender, age, medication, comorbidities, occurrence of renal injury were recorded and statistically analyzed. **RESULTS:** A total of 36 patients were enrolled (3 domestic cases and 33 foreign cases), including 26 cases of dabigatran etexilate, 7 cases of rivaroxaban, and 3 cases of apixaban. There were 23 males and 13 females, the age ranged from 59 to 89 years, with an average age of 75.75 years. Totally 22 cases had normal renal function and 14 cases had a history of chronic renal disease. Thirty-six patients had comorbidities/past medical history; 22 cases had drug combination and 14 cases were not mentioned. The time from the use of anticoagulants to occurrence of renal injury was 2 d to 3 years, of which 30 cases had renal injury within 1 year. Renal biopsy was performed in 24 patients. Serum creatinine levels increased in 36 patients, mainly manifested as hematuria (16 cases of gross hematuria, 7 cases of microscopic hematuria), and a few patients showed oliguria (7 cases), anuria (1 case) or proteinuria (10 cases). After the diagnosis of renal injury, 36 patients stopped using direct oral anticoagulants and received different treatments. Among them, 6 patients received idarucizumab (dabigatran etexilate reversal agent), 14 patients underwent hemodialysis, 15 patients received glucocorticoid treatment, and 6 patients received intravenous fluid. After drug withdrawal and symptomatic treatment, the renal function of 24 patients was improved or returned to normal, but there were still 6 patients showed no improvement, 3 patients deteriorated, and 3 patients died (died from other complications). **CONCLUSIONS:** Clinically, it is necessary to be alert to the occurrence of ARN induced by direct oral anticoagulants, pay close attention to patients' renal function and clinical manifestations such as hematuria during medication, identify and diagnose as soon as possible, and perform renal biopsy if necessary. Once ARN occurs, symptomatic supportive treatment should be given according to the patients' condition.

**KEYWORDS** Anticoagulant-related nephropathy; Rivaroxaban; Apixaban; Dabigatran; Renal injury

△ 基金项目:山东省卫生政策研究课题(No. WZY202314)

\* 主管药师。研究方向:临床药学、合理用药。E-mail:shichunhuan@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学、合理用药。E-mail:295220729@qq.com

抗凝血药在血栓栓塞性疾病患者中发挥着极为重要的作用。口服抗凝血药包括传统药物华法林和较新的直接口服抗凝血药(DOACs,如Xa因子直接抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和直接凝血酶抑制剂达比加群酯)。DOACs也被称为新型口服抗凝血药或非维生素K拮抗剂,具有起效快、不需要常规频繁监测、出血风险低、抗凝作用稳定且可预测的特点。2010年,首个DOACs达比加群酯经美国食品药品监督管理局批准上市,开创了新型口服抗凝血药的先河,随之Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班逐渐被开发上市。抗凝血药最常见的不良反应是出血,近年来才发现抗凝相关性肾病(anticoagulant-related nephropathy, ARN)。ARN在部分患者中会引起不可逆的肾损伤,并增加死亡风险。因DOACs比华法林有较低的肾脏风险,其诱发的肾损伤常常被忽视。但随着DOACs在临床上的广泛应用,国内外已有多例DOACs所致ARN的报道,但尚无关于其临床特征的系统评价。本研究通过对相关文献报道进行汇总分析,总结DOACs所致ARN的发生规律和特点,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“抗凝剂相关肾病”“利伐沙班”“阿哌沙班”“艾多沙班”“达比加群”“肾损伤”“肾毒性”和“anticoagulant related nephropathy or ARN”“rivaroxaban”“apixaban”“edoxaban”“dabigatran”“kidney injury”“renal toxicity”为中英文检索词,分别检索中国知网、万方数据库、维普数据库和PubMed、MEDLINE、Web of Science等国内外数据库(截至2023年9月30日),收集利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和达比加群酯相关肾损伤的病例报告类文献。排除诊断不明确、重复报道及资料不全的文献报道。

### 1.2 方法

2名研究者根据预定的纳入标准和排除标准独立进行文献检索,遇到分歧时,与第3名研究者进行深入讨论并达成共识。采用Excel软件对文献中的患者信息进行统计分析,涉及的内容有国籍、性别、年龄、合并疾病、用药情况、不良反应发生时间、临床表现、处理措施以及疾病转归等信息。

## 2 结果

### 2.1 患者基本信息

共检索到符合纳入标准的文献32篇,其中英文29篇,中文2篇,法文1篇。涉及36例患者,其中达比加群酯26例,利伐沙班7例,阿哌沙班3例;患者来自16个国家,包括美国11例,斯洛文尼亚5例,中国3例,意大利、法国、葡萄牙及日本各2例,奥地利、希腊、韩国、以色列、挪威、加拿大、新西兰、澳大利亚及荷兰各1例;男性患者23例,女性患者13例,年龄为59~89岁,平均年龄为75.75岁;22例肾功能正常,14例既往有慢性肾病;36例患者均有合并疾病/既往史;22例有联合用药,14例未提及。

### 2.2 ARN发生情况

2.2.1 ARN发生时间:患者服用DOACs后,肾损伤出现时间范围为2d至3年,大多数发生在用药1年内(30例,占83.33%),仅有少数病例发生在用药超过1年后(3例,占8.33%),3例发生时间未知,见表1。

2.2.2 ARN的临床表现及辅助检查:36例患者均出现了不同程度的肾损伤,主要表现为血尿(肉眼血尿16例、镜下血尿7例),少数患者表现为少尿(7例)或无尿(1例)、恶心/呕吐(5例);实验室检查结果显示,血清肌酐和尿素氮同时升高18例,血清肌酐升高17例,蛋白尿10例;24例患者接受了肾活检,肾活检结果显示ARN典型的组织学特征,包括急性肾小管损伤、肾小球出血、红细胞铸型堵塞管腔、红细胞在肾小囊聚集等,见表1。

### 2.3 处置与转归

36例患者均停用DOACs,有8例患者在一段时间后又有再用药情况记录,其中5例改用华法林治疗,2例改用肝素类药物治疗,1例重启达比加群酯治疗但减少了剂量。在治疗方面,有6例患者使用了达比加群酯逆转剂依达赛珠单抗,15例患者使用糖皮质激素,14例患者进行血液透析,6例患者静脉注射液体。在肾功能恢复方面,24例患者肾功能好转或恢复正常,6例未有改善,3例肾功能恶化,3例患者因其他并发症而死亡。

## 3 讨论

ARN是一种由抗凝血药引发的肾脏并发症,最早的病例多为服用华法林的患者,因此被称为“华法林相关肾病(WRN)”。近年来,随着DOACs在临床上的广泛应用,DOACs出现无法用其他原因解释的AKI的个案报道也逐渐增多,有学者建议使用ARN来代替WRN<sup>[33]</sup>。当使用华法林或其他抗凝血药时,即使没有凝血功能障碍和活性性出血的任何迹象,也可能发生不明原因的AKI(血清肌酐升高 $>0.3$  mg/dL),称之为ARN<sup>[34]</sup>。ARN的临床表现缺乏特异性,目前报道的病例多以血尿为首发症状。然而,大样本的回顾性研究结果显示,血尿与ARN并无必然联系,部分患者的血尿可能是一过性的,近50%的患者并没有出现血尿,因此,没有血尿并不能排除ARN的存在<sup>[35]</sup>。此外,ARN患者可出现不同程度的蛋白尿<sup>[35]</sup>。其他临床表现主要取决于AKI的严重程度,如可能出现高血压、容量负荷及尿量减少等症状。基于本研究的36例病例,DOACs相关肾损伤基本伴有血清肌酐升高,可能会伴有尿素氮升高,临床表现主要为血尿,同时也可能出现少尿或无尿、蛋白尿、恶心呕吐及消化道出血等症状。还有一些患者可能无临床症状,仅在尿液分析或组织学检查时被偶然发现。观察性研究结果显示,ARN主要发生在华法林使用后的8周内<sup>[36]</sup>。本研究结果显示,DOACs诱发的ARN多发生在用药1年内。因此,建议在抗凝血药使用的初期密切监测患者的肾功能以及临床表现,以便及时发现并处理ARN。

研究发现,利伐沙班、阿哌沙班及达比加群酯在使用过程中总体发生AKI的风险比华法林低<sup>[37]</sup>。可能维生素K缺乏引起血管钙化与肾功能恶化有关<sup>[38]</sup>。然而,对于肾功能严重受损的患者,Shin等<sup>[39]</sup>观察到不同的结果,与服用华法林的患者相比,服用达比加群酯、阿哌沙班、利伐沙班的患者更容易发生AKI。DOACs主要通过肾脏排泄,其中达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班的排泄比例分别约为80%、35%和27%。相比之下,华法林分子不经过肾脏排泄。在肾功能严重受损的患者中,使用DOACs会增加肾脏负担,导致急性肾功能恶化。作为最新的直接凝血酶抑制剂,艾多沙班所致ARN的相关

表 1 36 例 DOACs 相关肾损伤患者的临床病例资料

序号	国家	性别	年龄/岁	药物及剂量	合并疾病	联合用药	用药前肾功能	是否肾活检	出现临床表现的时间	是否有血尿	其他临床表现及实验室检查	是否停药	治疗	肾功能转归
1	美国 <sup>[1]</sup>	男性	81	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、椎管狭窄	阿司匹林	慢性肾病 3b 期	是, 急性肾损伤 (AKI)	2 周	无	血清肌酐升高、蛋白尿	调整剂量为 150 mg, 1 日 1 次, 1 个月 after 停用	使用甲泼尼龙、泼尼松	恶化
2	美国 <sup>[2]</sup>	男性	74	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、厌食症、弥漫性胃炎	—	正常	否	1 周	无	吐血、血清肌酐和尿素氮升高	是	输注血浆和红细胞、凝血酶原复合物浓缩物、重组凝血因子 VIIa、血液透析	死亡, 死于吸入性肺炎
3	美国 <sup>[3]</sup>	女性	82	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、高血压、高脂血症	胺碘酮、卡维地洛、辛伐他汀、呋塞米	正常	否	1 周	无	虚弱、头晕、食欲减退、恶心、呕吐、血清肌酐和尿素氮升高	是, 后调整剂量为 75 mg, 1 日 2 次	静脉注射液体	恢复
4	美国 <sup>[4]</sup>	男性	67	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、冠心病、IgA 肾病	赖诺普利、阿司匹林、索他洛尔、奥美拉唑	正常	是, AKI	1 周	肉眼血尿	清肌酐升高	是, 转换为华法林治疗	静脉注射液体	改善
5	美国 <sup>[5]</sup>	男性	71	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、终末期肝病、短暂性脑缺血发作、2 型糖尿病、高血压、高脂血症、前列腺增生	—	正常	否	—	肉眼血尿	呕心、胃肠道出血、血清肌酐和尿素氮升高	是	使用奥曲肽、泮托拉唑、维生素 K、依达赛珠单抗、新鲜冰冻血浆 (FFP)、去氨加压素、抗生素、白蛋白、米多君等, 静脉注射液体	死亡, 因弥漫性出血放弃治疗
6	美国 <sup>[6]</sup>	女性	86	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、尿路感染	环丙沙星、利福平	慢性肾脏病 (CKD) 3 期	否	6 个月	镜下血尿	少尿、发烧、恶心、呕吐、昏迷、血清肌酐升高	是	使用甲泼尼龙、维生素 K	恢复
7	美国 <sup>[7]</sup>	男性	79	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、高脂血症	瑞舒伐他汀、缬沙坦、氨氯地平、维生素 D	正常	是, AKI	7 周	镜下血尿	乏力、血清肌酐和尿素氮升高、蛋白尿	是	血液透析、使用甲泼尼龙	未改善
8	美国 <sup>[8]</sup>	男性	59	达比加群酯	心房颤动、高血压、糖尿病、CKD 3 期、骨髓炎、贫血	—	CKD 3 期	是, AKI	3 周	无	血清肌酐和尿素氮升高、蛋白尿	是	使用泼尼松	改善
9	中国 <sup>[9]</sup>	男性	61	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、阵发性心房颤动、酒精性肝硬化	—	正常	是, AKI	1 年	肉眼血尿	血清肌酐升高	是	维生素 K、血液透析、泼尼松	恢复
10	中国 <sup>[10]</sup>	男性	66	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、脑梗死、糖尿病	比索洛尔、格列齐特、阿托伐他汀钙	肾功能轻度降低	否	1 年	肉眼血尿	乏力、恶心、呕吐、消化道出血、血清肌酐和尿素氮升高、少量蛋白尿	是	使用依达赛珠单抗、血液透析	改善
11	奥地利 <sup>[11]</sup>	男性	87	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、冠状动脉旁路移植术、高血压	辛伐他汀、阿司匹林	正常	否	3 年	无	黑便、血清肌酐升高	是	血液透析、使用利尿剂	改善
12	法国 <sup>[12]</sup>	男性	80	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、下肢静脉炎、室上性心律失常、高血压、2 型糖尿病、膀胱癌、阿尔茨海默病	氨氯地平、氢氯噻嗪、格列吡嗪、缬沙坦、甲状腺素、曲马多	正常	否	3 个月	无	少尿、血清肌酐和尿素氮升高	是	输注血浆、血液透析	恢复
13	希腊 <sup>[13]</sup>	女性	78	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压	地高辛、氨氯地平、缬沙坦、呋塞米、阿托伐他汀、奥美拉唑	正常	是, AKI	1 年	肉眼血尿	血清肌酐和尿素氮升高	是	不详	改善
14	意大利 <sup>[14]</sup>	男性	71	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、慢性阻塞性肺炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、高胆固醇血症	—	正常	是, AKI	9 个月	肉眼血尿	咯血、鼻出血、血清肌酐和尿素氮升高、蛋白尿	是	使用依达赛珠单抗、泼尼松、碳酸氢钠、甘露醇等	改善

续表 1

序号	国家	性别	年龄/ 岁	药物及剂量	合并疾病	联合用药	用药前 肾功能	是否肾 活检	出现临 床表现 的时间	是否 有血 尿	其他临床表现及 实验室检查	是否停药	治疗	肾功能转归
15	韩国 <sup>[15]</sup>	男性	66	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、脑梗死、 慢性肝病、糖尿病、 高血压	—	正常	否	1 年	肉眼 血尿	口腔及静脉注射部 位出血、血清肌酐 和尿素氮升高	是	输注红细胞和 血浆	未改善
16	以色 列 <sup>[16]</sup>	女性	80	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、新冠冠 状病毒感染、胃食 管反流病、下肢深 静脉血栓、甲状 腺功能减退症、 干燥综合征	奥美拉唑、泼尼 松、比索洛尔、 L-甲状腺素	正常	是, AKI	2 个月	肉眼 血尿	少尿、血清肌酐 和尿素氮升高	是	使用依达赛珠 单抗	恢复
17	挪威 <sup>[17]</sup>	男性	89	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、CKD、 慢性阻塞性肺炎	布美他尼、布地奈 德、氯化钾、茚达 特罗、孟鲁司特、 聚乙二醇	CKD 3a 期	否	2 月	无	胃肠道出血、无尿、 血清肌酐升高	是	输注血浆和红细 胞、血管活性药 物治疗	死亡, 死于 胃肠道 出血
18	葡萄 牙 <sup>[18]</sup>	女性	69	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压	雷米普利	正常	是, AKI	2 周	镜下 血尿	少尿、血清肌酐 升高	是	血液透析、静脉 注射液体	改善
19	加拿 大 <sup>[19]</sup>	女性	81	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、冠心病、 CKD、1 型糖尿病、 高血压、慢性淋巴 细胞白血病、甲状 腺功能减退症、 肺结节	氯沙坦、硝酸甘 油、甘精胰岛素、 阿司匹林、氨氯地 平、氢氯噻嗪、比 索洛尔、二甲双 胍、赖脯胰岛素、 L-甲状腺素	CKD 2 期	是, AKI	2 年	镜下 血尿	少尿、血清肌酐和 尿素氮升高	是	血液透析、静脉 注射液体、使用 呋塞米	未改善
20	斯洛文 尼亚 <sup>[20]</sup>	男性	69	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、 2 型糖尿病、 肝硬化	—	正常	是, AKI	2 个月	镜下 血尿	血清肌酐升高	是	使用甲泼尼松	改善
21	斯洛文 尼亚 <sup>[20]</sup>	女性	82	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、 2 型糖尿病	—	肾功能 不全	是, AKI	18 d	肉眼 血尿	血清肌酐升高	是	使用甲泼尼松、 血液透析	改善
22	斯洛文 尼亚 <sup>[20]</sup>	男性	81	达比加群酯 110 mg, 1 日 2 次	心房颤动、缺血性 卒中、慢性心力 衰竭、布加综合征	—	肾功能 不全	是, AKI	3 周	肉眼 血尿	血清肌酐升高	是	未用药	未改善
23	日本 <sup>[21]</sup>	女性	67	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	深静脉血栓、高血 压、糖尿病	氨氯地平、咪达普 利、二甲双胍、 利格列汀	正常	是, AKI	10 d	肉眼 血尿	血清肌酐升高	是	未用药	恢复
24	意大 利 <sup>[22]</sup>	男性	82	达比加群酯 100 mg, 1 日 2 次	心房颤动、前列腺 腺癌、高血压、慢性 贫血、CKD	地高辛、氢氯噻 嗪、奥美沙坦、比 索洛尔、非布司 他、度他雄胺	CKD 3b 期	否	未知	无	血清肌酐升高	是	血液透析, 使用 氨甲环酸、 呋塞米	改善
25	新西 兰 <sup>[23]</sup>	男性	78	达比加群酯 100 mg, 1 日 2 次	心房颤动、二尖瓣 病史、下腰椎椎体 滑脱	氟卡尼、依那普 利、胺碘酮、阿莫 西林、头孢曲松、 庆大霉素	正常	否	未知	肉眼 血尿	血清肌酐升高	是	使用依达赛珠 单抗	改善
26	澳大利 亚 <sup>[24]</sup>	男性	71	达比加群酯 150 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、 缺血性脑血管疾病	美托洛尔、替米沙 坦、阿托伐他汀	正常	是, AKI	6 周	无	贫血、黑便、少尿、 血清肌酐和尿素 氮升高	是, 后转换为 华法林	使用依达赛珠 单抗、泼尼松龙、 静脉输液, 输 血红细胞	恢复
27	斯洛文 尼亚 <sup>[20]</sup>	男性	67	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	心房颤动、IgA 血管 炎累及皮肤	—	正常	是, AKI	2.5 个 月	肉眼 血尿	血清肌酐升高	是	使用甲泼尼松	改善
28	斯洛文 尼亚 <sup>[20]</sup>	女性	82	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	高血压、缺血性 心脏病	—	肾功能 不全	是, AKI	1 周	肉眼 血尿	血清肌酐升高	是	使用甲泼尼松	改善
29	中国 <sup>[25]</sup>	女性	67	利伐沙班 5 mg, 1 日 1 次	心房颤动、2 型糖尿 病、高血压、高脂血 症、类风湿关节炎、 风湿性心脏病	—	CKD 2 期	否	1 年	无	血清肌酐和尿 素氮升高	是, 后转换为 华法林	肾康宁胶囊、金 水宝胶囊以保护 肾功能	恢复

续表 1

序号	国家	性别	年龄/岁	药物及剂量	合并疾病	联合用药	用药前肾功能	是否肾活检	出现临床表现的时间	是否有血尿	其他临床表现及实验室检查	是否停药	治疗	肾功能转归
30	荷兰 <sup>[26]</sup>	男性	82	利伐沙班 15 mg, 1 日 1 次	心房颤动、高血压、 Ⅲ度房室传导阻 滞、肾功能不全	替米沙坦	CKD 3 期	是, AKI	3 周	无	血清肌酐和尿素 氮升高、轻度至 中度蛋白尿	是	使用泼尼松、 血液透析	改善
31	日本 <sup>[27]</sup>	男性	75	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	心房颤动、IgA 血管 炎、高血压、糖尿 病、脑梗死	—	正常	是, AKI	3 年	肉眼 血尿	恶心、厌食、血清 肌酐和尿素氮 升高、蛋白尿	是	血液透析	恶化
32	法国 <sup>[28]</sup>	男性	87	利伐沙班 10 mg, 1 日 1 次	右颈动脉狭窄、 脑梗死、高血压、 血脂异常	阿托伐他汀	正常	是, AKI	2 d	镜下 血尿	血清肌酐升高、 蛋白尿	是	使用糖皮质激素	改善
33	葡萄 牙 <sup>[29]</sup>	女性	82	利伐沙班 20 mg, 1 日 1 次	心房颤动、高血压、 2 型糖尿病、高脂 血症、充血性 心力衰竭	呋塞米、氨氯地 平、培哌普利、阿 托伐他汀、长效 胰岛素	正常	是, AKI	2 个月	肉眼 血尿	血清肌酐和尿素 氮升高、蛋白尿	是, 后调整为 依诺肝素	血液透析、使用 N-乙酰半胱氨酸	恶化
34	美国 <sup>[30]</sup>	女性	82	阿哌沙班 2.5 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、 慢性阻塞性肺炎、 冠状动脉疾病、充 血性心力衰竭、CKD	—	CKD 3 期	是, AKI	10 d	镜下 血尿	少尿、血清肌酐 升高、蛋白尿	是, 改为皮下 注射肝素	血液透析	未改善
35	美国 <sup>[31]</sup>	女性	76	阿哌沙班 2.5 mg, 1 日 2 次	心房颤动、高血压、 肺动脉高压、2 型 糖尿病	硝苯地平、胺碘 酮、格列吡嗪、胍 曲嗪、美托洛尔、 阿托伐他汀、阿司 匹林、西地那非	CKD 4 期	否	6 个月	无	血清肌酐和尿素 氮升高	是, 后转换为 华法林	使用糖皮质激素	改善
36	美国 <sup>[32]</sup>	男性	70	阿哌沙班 5 mg, 1 日 2 次	心房颤动、 高脂血症、 高血压	氨氯地平、依普罗 酮、胆甾醇、多非 利特、美托洛尔、 瑞舒伐他汀、 镁制剂	正常	是, AKI	1 年	无	血清肌酐和尿素 氮升高	是, 后转换为 华法林	使用泼尼松	未改善

注:“—”表示未提及。

研究数据较少。已有研究结果显示,艾多沙班对肾功能无有害影响,但还需要进一步验证<sup>[40]</sup>。在临床实践中,医师应根据患者具体情况和药物特性来制定治疗方案,同时应遵循指南推荐,根据患者肾功能情况调整药物剂量。对于肾功能受损的患者,需要特别关注抗凝血药对肾脏的影响。

ARN 的宏观病理生理学机制主要是由于肾小球滤过屏障的破坏导致肾小囊和肾小管内出血,造成管腔阻塞,进而导致局部缺血和小管闭塞<sup>[41]</sup>。除红细胞堵塞外,ARN 的发生还可能涉及其他潜在机制。DOACs 与华法林具有不同的抗凝机制,在肾损伤机制方面可能存在差异。然而,尽管其通过不同的机制诱导抗凝血作用,但最终共同结果是凝血酶活性的抑制。目前,ARN 分子层面的致病机制仍在进一步探究中,可能涉及一个重要的受体蛋白酶激活受体 1,该受体与凝血酶的结合和激活有关<sup>[41]</sup>。ARN 研究最多的 DOACs 是达比加群酯,在动物模型中使用达比加群酯后出现急性肾小管上皮细胞损伤、肾小管红细胞管型以及血压升高。此外,利伐沙班可能具有抗炎作用,而阿哌沙班可减轻系膜细胞的氧化应激反应,以上机制可能与上述 2 种药物相对较低的肾损伤水平有关<sup>[34]</sup>。

研究结果表明,CKD、高龄、合并疾病(糖尿病、高血压及心力衰竭等)、联合用药(抗高血压药、抗血小板药等)均可增加 ARN 的风险<sup>[42]</sup>。本研究中的案例也验证了上述观点,纳入的患者中,年龄≥60 岁的患者占绝大多数,且大部分合并高血压、糖尿病等疾病,38.89% 的患者合并基础肾脏疾病;此外,有联

合用药的患者大部分使用了抗高血压药或抗血小板药。值得注意的是,ARN 的风险因素可能因抗凝血药而异,需要进一步研究明确。我国一项关于利伐沙班的研究指出,高龄并伴有糖尿病是利伐沙班患者出现 AKI 的危险因素,而高血压合并 CKD 并不是利伐沙班的危险因素<sup>[43]</sup>。

目前没有专门针对 ARN 的特定治疗方法,主要是纠正凝血障碍(即停用抗凝血药和给予拮抗剂)、对症治疗及肾脏替代治疗。达比加群酯的特异性逆转剂依达赛珠单抗已获批并用于临床。对症治疗包括维持酸碱平衡、控制血压和血糖等。肾脏替代治疗则可以作为一种支持手段,帮助肾脏功能逐渐恢复正常。此外,尿液的碱化和输注液体等措施也可以作为辅助治疗措施。糖皮质激素的使用也被报道具有一定的疗效,可以抑制肾小球出血和肾小管阻塞产生的炎症反应,从而恢复部分肾功能<sup>[44]</sup>。本研究中,36 例患者均停用了 DOACs,6 例使用了达比加群酯逆转剂依达赛珠单抗,15 例使用糖皮质激素治疗,14 例进行血液透析,6 例静脉注射液体。对于 ARN 的预后,多种因素可能影响疾病的发展和恢复,如原发病的性质、患者的健康状况、AKI 的严重程度、接受治疗的时间以及是否存在并发症等。本研究中,大部分患者治疗后肾功能改善或恢复正常,但仍有部分患者肾功能无法恢复或恶化。

综上所述,随着 DOACs 的广泛应用,识别其引发的肾损伤十分重要。DOACs 相关的肾损伤特点是多出现在用药 1 年内,基本伴有血清肌酐升高,表现主要为血尿,同时也可出现少

尿、无尿、蛋白尿等症状。部分患者可能无临床症状,必要时需进行肾活检。风险因素主要为高龄、CKD、合并疾病及联合用药等,该类患者应更加警惕 DOACs 诱发 ARN 的可能性。建议在 DOACs 使用初期密切监测患者的肾功能以及临床表现,一旦出现 ARN,应根据患者的情况进行对症支持治疗。然而,对于 ARN 发病机制及防治对策还需要前瞻性研究以阐明。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

## 参考文献

[1] JANSKY L, MUKKAMALA P, JEBAKUMAR D, et al. Acute kidney injury and undiagnosed immunoglobulin A nephropathy after dabigatran therapy[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018, 31(3): 321-323.

[2] MADDRY J K, AMIR M K, SESSIONS D, et al. Fatal dabigatran toxicity secondary to acute renal failure[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(2): 462. e1-462. e2.

[3] FOUNTZILAS C, GEORGE J, LEVINE R. Dabigatran overdose secondary to acute kidney injury and amiodarone use[J]. *N Z Med J*, 2013, 126(1370): 110-112.

[4] MOECKEL G W, LUCIANO R L, BREWSTER U C. Warfarin-related nephropathy in a patient with mild IgA nephropathy on dabigatran and aspirin[J]. *Clin Kidney J*, 2013, 6(5): 507-509.

[5] NOVAK J E, ALAMIRI K, YEE J. Dabigatran reversal in a patient with end-stage liver disease and acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(1): 137-141.

[6] BASETTY P, BELLOVICH K. A cautionary tale: dabigatran toxicity associated with allergic interstitial nephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(4): 24.

[7] SHAFI S T, NEGRETE H, ROY P, et al. A case of dabigatran-associated acute renal failure[J]. *WMJ*, 2013, 112(4): 173-176.

[8] PATEL S, HOSSAIN M A, AJAM F, et al. Dabigatran-induced acute interstitial nephritis: an important complication of newer oral anticoagulation agents[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(10): 791-794.

[9] LI X, CHEUNG C Y. Dabigatran causing severe acute kidney injury in a patient with liver cirrhosis[J]. *CEN Case Rep*, 2019, 8(2): 125-127.

[10] 马子祎, 杨莉, 马力. 达比加群酯过量致抗凝剂相关性肾病一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(9): 83-86.

[11] JUD P, GARY T, TIESENHAUSEN K, et al. Renal failure caused by a partly calcified aortic aneurysm in a patient with dabigatran therapy: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(17): e6789.

[12] BACHELLERIE B, RUIZ S, CONIL J M, et al. [Patient with acute renal injury presenting dabigatran overdose: hemodialysis for surgery][J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2014, 33(1): 44-46.

[13] KALAITZIDIS R G, DUNI A, LIAPIS G, et al. Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(8): 1401-1407.

[14] ZENI L, MANENTI C, FISOGNI S, et al. Acute kidney injury due to anticoagulant-related nephropathy: a suggestion for therapy[J]. *Case Rep Nephrol*, 2020, 2020: 8952670.

[15] MOON H H, LEE S E, OH D J, et al. Dabigatran toxicity

secondary to acute kidney injury[J]. *J Korean Soc Clin Toxicol*, 2014, 12(2): 92-96.

[16] AWESAT J, SAGY I, HAVIV Y S, et al. Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with Idarucizumab—case report and literature review[J]. *Thromb Res*, 2018, 169: 120-122.

[17] HAVIG S M, LEA D, KRPO M, et al. Fatal adverse event with dabigatran in elderly patient with reduced kidney function[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2): 221-226.

[18] ESCOLI R, SANTOS P, ANDRADE S, et al. Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA nephropathy[J]. *Case Rep Nephrol*, 2015, 2015: 298261.

[19] SHARFUDDIN N, NOURBAKHS M, BOX A, et al. Anticoagulant related nephropathy induced by dabigatran[J]. *Case Rep Nephrol*, 2018, 2018: 7381505.

[20] BELČIĆ MIKIĆ T, KOJC N, FRELIH M, et al. Management of anticoagulant-related nephropathy: a single center experience[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 796.

[21] IKEDA M, TANAKA M, SHIMODA S, et al. Dabigatran-induced anticoagulant-related nephropathy with undiagnosed IgA nephropathy in a patient with normal baseline renal function[J]. *CEN Case Rep*, 2019, 8(4): 292-296.

[22] GALASSI A, PODDA G, MONCIINO P, et al. Dabigatran overload in acute kidney injury: haemodialysis or idarucizumab? A case report and proposal for a decisional algorithm[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(2): 712-714.

[23] ALSAMARRAI A, EADDY N, CURRY E. Idarucizumab for the treatment of dabigatran-related nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(2): 710-711.

[24] MCBRIDE L, WANG J L, HO P, et al. Dabigatran toxicity in acute kidney injury: hemodialysis and idarucizumab required[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(3): 500-504.

[25] 国警月, 王益品, 武明芬, 等. 利伐沙班致多种慢性疾病老年患者肾脏不良反应一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(4): 74-77.

[26] MONAHAN R C, SUTTORP M M, GABREËLS B A T F. A case of rivaroxaban-associated acute tubulointerstitial nephritis[J]. *Neth J Med*, 2017, 75(4): 169-171.

[27] FUJINO Y, TAKAHASHI C, MITSUMOTO K, et al. Rivaroxaban-related acute kidney injury in a patient with IgA vasculitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(1): e227756.

[28] DANTEC A, VIROT J S, FILANCIA A, et al. [Acute tubulointerstitial nephritis due to RIVAROXABAN (XARELTO)][J]. *Presse Med*, 2017, 46(5): 541-542.

[29] OLIVEIRA M, LIMA C, GOIS M, et al. Rivaroxaban-related nephropathy[J]. *Port J Nephrol Hypert*, 2017, 31(3): 212-216.

[30] BRODSKY S V, MHASKAR N S, THIRUVEEDI S, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: another twist of anticoagulant-related nephropathy[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2017, 36(4): 387-392.

[31] ABDULHADI B, MULKI R, GOYAL A, et al. Novel oral anticoagulant and kidney injury: apixaban-related acute interstitial nephritis[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2017221641.

(下转第 635 页)