

· 综述 ·

溶血性尿毒综合征

叶礼燕, 黄俊景, 王承峰 综述 余自华 审校

(南京军区福州总医院儿科, 福建 福州 350025)

[中图分类号] R552 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)06-0531-04

溶血性尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是一种非免疫性溶血性贫血。具有突然出现的溶血性贫血、血小板减少、急性肾衰竭三大特征,并排除其他原因引起的急性肾衰竭、肾小球肾炎、血小板减少和溶血性贫血。近年来在儿童呈增加趋势,成为急性肾功能衰竭的常见原发病之一。目前对该病的发病机制并不十分清楚,且尚乏有效的治疗方法,预后严重。

本病按诱因分为:志贺样毒素相关 HUS(Stx-Associated HUS, Stx-HUS, 典型 HUS)和非志贺样毒素相关 HUS(Non-Stx-Associated HUS, non-Stx-HUS, 非典型 HUS)。按病情分为轻型和重型,重型诊断标准:血红蛋白 60 g/L 以下,尿素氮 ≥ 17.9 mmol/L,有少尿或无尿和/或严重并发症(如高血压脑病、肺水肿等)。按病程分为前驱期、急性期和晚期。前驱期 1~10 d,常见上呼吸道和胃肠道症状;急性期 1~2 周至 2 月,指病初短期内出现的以溶血性贫血、血小板减少、急性肾衰竭为主要症状的阶段;晚期指急性期后患儿仍有持续尿检异常、反复高血压、肾功能逐渐减退以至于发展为终末肾。

1 病因和流行病学

1.1 Stx-HUS

在儿童,该病大多数是由产 Stx 大肠埃希菌(Stx-*E. coli*)诱发的。在北美及西欧,70%的 Stx-HUS 病例是继感染 *E. coli* O₁₅₇:H₇ 后^[1]。其他血清型的 *E. coli* (O₁₁₁:H₈, O₁₀₃:H₂, O₁₂₁, O₁₄₅, O₂₆, and O₁₁₃)也可诱发 HUS。血清型 I 型痢疾志贺菌内毒素通常与发展中国家(亚洲、非洲)所发生的 Stx-HUS 相关联^[2]。38%~61%的患者出现出血性结肠炎,3%~9%(散发病例)和 20%(流行性)发展

为 HUS^[3]。Stx-HUS 的发病率为每年 2.1 例/10 万。5 岁以下儿童发病率高每年 6.1 例/10 万;50~59 岁的发病率最低,每年 0.5 例/10 万^[4]。发病率受 O₁₅₇:H₇ 感染的影响随季节波动,在 6 月和 9 月达到高峰。在阿根廷和乌拉圭,志贺菌感染流行,Stx-HUS 是儿童急性肾衰的常见原因,发病率每年 10.5 例/10 万。地方性 HUS 与阿根廷传统的畜牧业有关。39%的健康小牛的粪便样本中检出 O₁₇₄^[5]。生活在农村的人们感染的几率高,可经被感染的动物、人或受污染的牛奶、肉及水感染。

1.2 Non-Stx-HUS

是该疾病中除外 Stx 所致的 HUS,比 Stx-HUS 少见,仅占有所有病例的 5%~19%。它可以发生在任何年龄,成年人的发病率高一些。美国最新的数据显示,儿童 Non-Stx-HUS 的发病率仅为 Stx-HUS 的 10%,约为每年 2 例/10 万^[6]。

1.2.1 散发性 Non-Stx-HUS 发病因素很多,可以是多种感染、药物、恶性肿瘤、移植、妊娠和其他疾病。在美国,肺炎链球菌占 non-Stx-HUS 病因的 40%,在儿童占 4.7%^[6]。最常见的药物有抗肿瘤药物、免疫抑制剂、抗血小板因子。2%~10%的丝裂霉素使用者出现 HUS。4 个月内的死亡率高达 75%^[7]。移植术后的发病率不断升高,可以发生在以往无 HUS 的移植术后,也可以出现在因 HUS 导致的终末肾移植患者^[8]。使用环孢霉素 A 的肾移植病人的发病率为 5%~15%,使用他克莫司者为 1%^[9]。约 50%的散发 Non-Stx-HUS 找不到发病诱因,称为原发性 HUS。

1.2.2 家族性 Non-Stx-HUS 占 HUS 3% 以下,为常染色体显性和隐性遗传。常染色体隐性遗传者,通常在儿童期发病^[10]。

[收稿日期] 2006-05-14; [修回日期] 2006-07-13

[作者简介] 叶礼燕,女,硕士,主任医师,儿科主任。主攻方向:小儿消化系统疾病。

2 发病机制

2.1 Stx-HUS

现已明确,STx可分为两类,即STx1和STx2。 $O_{157}:H_7$ 大肠杆菌可产生STx1和/或STx2。近年流行病学调查发现,由产生STx1大肠杆菌引起的出血性肠炎的患儿均不并发HUS,故此认为HUS主要因STx2所致。

STx由一个A亚基(酶活性亚单位)和五个B亚基(结合亚单位)组成的复合体。Stx通过肠道进入血循环,然后转运到靶器官的具体机制仍不清楚。目前认为只有中性粒细胞(PMNs)能结合Stx并通过血循环转运到内皮细胞。到达靶器官的Stx与靶器官细胞膜上Stx受体结合,发挥细胞毒作用。

2.1.1 STx的直接细胞毒作用 研究发现人类肾脏皮质和髓质均有高水平的Gb3受体表达,而且胎儿及幼儿对STx的结合力较成人强。在体外细胞实验发现,STx2对培养的内皮细胞、上皮细胞和系膜细胞均有毒性作用。STx毒素可能通过抑制蛋白合成、诱导细胞死亡,损害肾组织。STx对肾固有细胞,特别是内皮细胞的直接损伤作用可能是HUS发病的基础。

2.1.2 STx间接免疫损伤机制 典型HUS多发生于出血性腹泻后的5~8d左右,因此认为单用STx直接损伤机制不能解释这一现象。有学者发现STx可刺激单核-巨噬细胞分泌TNF α ,IL21 β 等细胞因子,这些细胞因子可提高Gb3受体的表达和增加受体的活性。同时STx能抑制多核白细胞的凋亡和促进骨髓多核白细胞的再生,使外周血多核白细胞增多(临床上WBC常高达 $20 \times 10^9/L$)。STx还可促使本已增高的白细胞粘附至血管内皮,而粘附的白细胞产生一氧化氮等进一步损伤血管,引起微血管的改变,从而导致HUS的发生。

2.1.3 基因差异 粪便检验发现30% HUS患儿的父母和45%的同胞兄妹感染产Stx-EHEC,但并没患病,推测这可能与多种因素有关。其中Gb3脂肪酸链的基因差异决定着宿主对Stx敏感性的不同,所以可能是一个重要原因。

2.2 Non-Stx-HUS

家族性Non-Stx-HUS与调节补体蛋白的基因异常有关,类似的基因异常还出现在散发的non-Stx-HUS病例中,主要是原发性病例。在妊娠HUS、产后HUS、噬氯吡啶诱发HUS和脑膜炎双球菌感染后HUS中也有少数。

1974年就发现在家族性和散发的Non-Stx-HUS患者体内C3水平下降。C3下降不是因为本身缺陷,而是被微血管系统消耗所致,这已被沉积在HUS患者肾小球和小动脉中的C3所证实,而C4的水平则正常^[11]。家族性HUS体内的C3水平永久性降低,即使在未患病的家族成员中也是如此,这说明遗传缺陷导致补体过度下降。1998年,Warwicker等^[12]通过对3个HUS家族的研究,确定调节补体激活的基因位于人常染色体1q32,它编码多个补体调节蛋白。在这个区域第一个验证的候补基因是HF1基因。现已基本明确:由于H因子基因突变而导致补体H因子缺乏或功能异常,不能有效的抑制C3bBb复合物形成和辅助I因子对C3bBb进行降解等功能,致使补体通过旁路途径过度激活是家族性HUS的主要原因。当某些诱因,如病毒、细菌毒素或药物等对内皮细胞具有潜在损害作用因素的诱发下,局部血管内皮损伤和血管内血栓形成,而后者又促进C3bBb转化酶的形成而启动补体旁路途径,而此时,由于H因子的数量不足或功能异常,补体过度活化而导致HUS。

多组研究总计80例Non-Stx-HUS患者(36例家族性,44例散发)中检出50个不同的HF1基因变异^[13~15]。在散发者中,变异可以来源于健康父母。家族型中,变异频率可到40%,而在散发者中仅有13%~17%。其他候补基因如DAF,CR1,CD59,C3和因子B的研究均在^[10]。

以上研究结果提示,对表现为Non-Stx-HUS的患者应先检查血清C3的浓度,然而C3水平正常并不能排除补体功能障碍。检测C3d/C3的比例或者肾活检找到C3沉积物可能更敏感。检测血清中HF1的浓度有助于发现因HF1变异所致的HF1水平下降。但并不是所有的HF1变异者体内都出现补体下降。第2步是查找HF1基因的突变^[10]。

3 临床特征

3.1 Stx-HUS

本病的特征是在急性肾功能衰竭之前有腹泻前驱症状。与感染*E. coli*间隔时间为1~8d,平均为3d。约25% Stx-HUS并不出现腹泻症状。疾病特征性的表现是腹部痉挛性痛和非出血性腹泻。70%病例1~2d内,腹泻发展为出血性^[16]。30%~60%有呕吐,白细胞计数通常升高,钡灌肠表现出拇指压迹,提示水肿和黏膜下出血,尤其在升结肠和横结肠。HUS一般在腹泻6d后诊断。症状消失数周

内仍有 Stx-*E. coli* 菌随粪便排出,尤其是 5 岁儿童。检测方法有粪培养检测 *E. coli*,血清毒素和 O₁₅₇ 脂多糖抗体,现可从粪便中快速检出 O₁₅₇ 和毒素。血便、发热、呕吐、白细胞升高、尤其是年龄及女性和应用抑制肠蠕动药物可增加发生 HUS 的风险^[17]。

Stx-HUS 不是一种良性疾病,约 55% ~ 70% 的病例出现急性肾功能衰竭,大多数肾功能能够恢复。70% 的患者需要输注红细胞,50% 需要透析,25% 有神经系统受累,包括中风、癫痫发作、昏迷^[18]。虽然发达国家的透析及重症护理条件都很先进,但婴幼儿的急性期死亡率仍有 3% ~ 5%。近期一篇荟萃分析显示^[18],本病有 12% 的患者最终死亡或者进入终末肾,25% 的患者 GFR < 80 mL/min。本病急性期的严重性与中枢神经系统症状有关,早期需要透析的长期预后差。痢疾志贺菌感染所致的 D + HUS 常常伴随菌血症、感染性休克、全身血管内凝血、急性皮质坏死、肾脏坏死,且死亡率高达 30%。

3.2 Non-Stx-HUS

与 Stx-HUS 相比较,它没有明确的致病因子和季节性,罕见以腹泻作为前驱症状,可以散发,也可以家族性^[10]。Non-Stx-HUS 预后很差,50% 以上发展至终末肾或者存在不可逆的脑损害,25% 在急性期死亡。其中家族性 Non-Stx-HUS 预后更差,死亡率可达 60% ~ 70%,常见复发。常染色体显性遗传者通常在成年期发病,死亡和终末肾的比例 50% ~ 90%。

4 治疗

4.1 Stx-HUS

产志贺样毒素 *E. coli* 感染是否要用抗生素,至今仍无统一的意见。Wong 等^[19]指出,用抗生素治疗 Stx-*E. coli* 感染,使得罹患 HUS 的几率提高 17 倍。存在一个假说,即抗生素诱导细菌膜的破坏,导致大量毒素迅速释放出来。然而,新近的荟萃分析^[20]未能证实抗生素的使用导致 HUS 的发病率提高。菌血症在痢疾志贺菌 I 型引起的 Stx-HUS 非常常见,除非尽早使用有效的抗生素,否则病人最终将发展到死亡^[21],而由 O₁₅₇:H7 感染引起的 HUS 患者中菌血症是否常见尚无定论^[22]。有专家建议 Stx-*E. coli* 导致的胃肠道感染,除非存在脓毒血症,应避免使用抗生素^[10]。

一些临床试验显示,急性期的大多数治疗,如血浆置换、静脉注射丙球、纤维蛋白溶解剂、抗血小板药物、激素和抗氧化剂均无效^[23]。而在进入慢性肾

脏疾病期,血压的控制和 ACEI 类药物的使用有独特的效果。一项研究显示,早期控制蛋白摄入和使用 ACEI 类药物,对肾脏的远期预后有帮助,其他研究显示^[24],8 ~ 15 年的 ACEI 类药物治疗,可降低蛋白尿、改善 GFR。对于终末肾的儿童,肾移植是一种安全、有效的治疗手段^[25,26]。复发率 0 ~ 10%,10 年存活率比其他疾病接受肾移植的儿童高^[27,28]。

4.2 Non-Stx-HUS

尽管 Non-Stx-HUS 预后不良,随着血浆疗法的引入,死亡率从 50% 降至 25%。然而,仍然存在急性期血浆疗法是否有效的争议^[29~31]。部分研究指出,Non-Stx-HUS 进行血浆治疗是有效的。已经证实,血浆置换比血浆输入效果显著,这是因为血浆置换能清除血液中的有害毒素。并无证据显示会导致再次形成血栓性微血管病,血浆置换或者血浆输入后,血小板计数通常恢复正常,而用蛋白质来替代血浆无法提升血小板计数。当出现肾功能不全或者心衰时,血浆交换是第一选择。血浆治疗应在征兆出现的 24 h 内,治疗的延迟会导致失败。通常血浆交换量每次 40 mL/kg^[32],增加血浆置换量能提高治疗效果。对于不耐受的患者,可以将血浆每天分两次进行置换,以减少输入的循环血浆。血浆的置换量第 1 天 30 ~ 40 mL/kg,此后 10 ~ 20 mL/kg,最少 2 d,直至完全缓解。血浆输入和置换用于 HUS 和 HF1 变异的根据是:这些方法可以提供正常的 HF1 来弥补基因的缺陷。一些病人对上述治疗无反应或者最终进入终末肾^[32]。Stratton 等^[33]认为,输血浆能持续缓解那些因为 HF1 缺陷导致 HUS 急性发作需要血透的病人,每周 1 次,连续 3 个月的血浆置换,病人肾功能恢复,无需透析,血浆治疗也停止。停止血浆置换 1 年后,患者仍正常且无需透析治疗。对于肺炎双球菌所致的 HUS 则不能进行血浆置换,因为成年人的血浆中含有抗体,会加重病情。

抗血小板因子,前列环素,肝素或者纤维蛋白溶解剂,类固醇和静脉注射丙种球蛋白均无显效。

50% ~ 60% 的 non-Stx-HUS 患者发展成终末肾。与 Stx-HUS 不同的是,肾移植并不是必然的选择,50% 接受移植手术的患者,移植肾脏再次出现 HUS,移植后再发 HUS 的平均时间为 30 d^[34]。目前尚无有效的治疗手段来防止复发。90% 再发 HUS 的患者出现移植肾衰竭。再发导致的肾移植失败者,不能再接受其他的移植。基因研究将更加精确预测复发风险。

[参 考 文 献]

- [1] Thorpe CM. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(9): 1298-1303.
- [2] Guerin PJ, Brasher C, Baron E, Mic D, Grimont F, Ryan M, et al. *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: Intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone [J]. Lancet, 2003, 362(9385): 705-706.
- [3] Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings [J]. Infect Dis, 2001, 183(7): 1063-1070.
- [4] Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Kidney Int, 2001, 60(3): 831-846.
- [5] Meichtri L, Miliwecky E, Gioffre A, Chinen I, Baschkier A, Chillemi G, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in healthy young beef steers from Argentina: Prevalence and virulence properties [J]. Int J Food Microbiol, 2004, 96(2): 189-198.
- [6] Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: Causes and short-term course [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(6): 976-982.
- [7] Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: A concise review [J]. Ther Apher Dial, 2004, 8(2): 102-111.
- [8] Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(5): 1058-1068.
- [9] Ruggenti P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome [J]. Kidney Int, 2002, 62(3): 1093-1104.
- [10] Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(4): 1035-1050.
- [11] Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency [J]. J Pediatr, 2001, 138(3): 412-417.
- [12] Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome [J]. Kidney Int, 1998, 53(4): 836-844.
- [13] Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20 [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(2): 297-307.
- [14] Buddles MR, Donne RL, Richards A, Goodship J, Goodship TH. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2000, 66(5): 1721-1722.
- [15] Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Hill A, Knoll G, Goodship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(8): 908-911.
- [16] Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, Williams GD, Watkins SL, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome [J]. N Engl J Med, 2002, 346(1): 23-32.
- [17] Beatty ME, Griffin PM, Tulu AN, Olsen SJ. Culturing practices and antibiotic use in children with diarrhea [J]. Pediatrics, 2004, 113(3 Pt 1): 628-629.
- [18] Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. JAMA, 2003, 290(10): 1360-1370.
- [19] Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections [J]. N Engl J Med, 2000, 342(26): 1930-1936.
- [20] Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 enteritis: A meta-analysis [J]. JAMA, 2002, 288(8): 996-1001.
- [21] Oneko M, Nyathi MN, Doehring E. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in Bulawayo, Zimbabwe [J]. Pediatr Nephrol, 2001, 16(12): 1142-1145.
- [22] Chiurciu C, Firrincieli A, Santostefano M, Fusaroli M, Remuzzi G, Ruggenti P. Adult nondiarrhea hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin *Escherichia coli* O157: H7 bacteremia and urinary tract infection [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(1): E4.
- [23] Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. JAMA, 2003, 290(10): 1360-1370.
- [24] Caletti MG, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(10): 1148-1152.
- [25] Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(6): 688-690.
- [26] Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children [J]. Pediatr Nephrol, 2003, 18(11): 1095-1101.
- [27] Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: High rate of recurrence and increased incidence of acute rejections [J]. Transplantation, 2003, 76(5): 821-826.
- [28] Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S, Caletti MG, Vallejo G, Piantanida JJ, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation [J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(10): 809-814.
- [29] Tsai HM. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(4): 625-631.
- [30] Tsai HM. Deficiency of ADAMTS-13 in thrombotic and thrombocytopenic purpura [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(9): 2038-2040.
- [31] Remuzzi G. Is ADAMTS-13 deficiency specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? No [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(4): 632-634.
- [32] Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H deficiency [J]. J Pediatr, 2001, 138(3): 412-417.
- [33] Stratton JD, Warwicker P. Successful treatment of factor H-related haemolytic uraemic syndrome [J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(4): 684-685.
- [34] Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: High rate of recurrence and increased incidence of acute rejections [J]. Transplantation, 2003, 76(5): 821-826.

(本文编辑: 吉耕中)