

## 肾移植相关易栓症的研究进展

严紫嫣 苗芸

**【摘要】** 易栓症是由各种遗传性或获得性因素分别或叠加作用下导致的血栓形成和血栓栓塞倾向的病理状态。在肾移植中，患有易栓症的肾移植受者具有更高的血栓形成和急性排斥反应发生的风险，严重影响受者和移植物存活率。风险评估、早期诊断和适当干预对肾移植相关易栓症的管理至关重要。本文通过总结肾移植相关易栓症的流行病学、常见病因与发病机制以及管理策略，旨在提高临床医师对肾移植相关易栓症的认识和诊疗水平。

**【关键词】** 易栓症；肾移植；遗传性易栓症；获得性易栓症；血栓形成；血栓栓塞；急性排斥反应；移植物存活率

**【中图分类号】** R617, R552 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 02-0016-07

**Research progress on thrombophilia related to kidney transplantation** Yan Ziyan, Miao Yun. Department of Organ Transplantation, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Miao Yun, Email: miaoyunecho@126.com

**【Abstract】** Thrombophilia is a pathological state characterized by a tendency towards thrombosis and thromboembolism caused by various genetic or acquired factors, either alone or in combination. In kidney transplantation, recipients with thrombophilia have a higher risk of thrombosis and acute rejection, which seriously affects the survival rate of both the recipient and the graft. Risk assessment, early diagnosis and appropriate intervention are crucial for the management of thrombophilia related to kidney transplantation. This article aims to enhance clinicians' understanding and treatment level of thrombophilia related to kidney transplantation by summarizing its epidemiology, common causes and pathogenesis, as well as management strategies.

**【Key words】** Thrombophilia; Kidney transplantation; Hereditary thrombophilia; Acquired thrombophilia; Thrombosis; Thromboembolism; Acute rejection; Graft survival rate

易栓症是指因各种遗传性或获得性因素导致高血栓形成和血栓栓塞倾向的病理状态<sup>[1-2]</sup>。在肾移植领域，易栓症患者肾移植术后血栓栓塞发生率和早期移植失败率更高<sup>[3]</sup>。然而，由于终末期肾病患者慢性血栓前状态较为普遍，潜在遗传性或获得性易栓症的筛查通常被忽视，易栓症往往在早期未能及时诊断和获得有效干预，导致肾移植术后早期移植肾丢失甚至受者死亡等不良结局<sup>[4-6]</sup>。本文通过总结肾移植相关易

栓症的流行病学、常见病因与发病机制以及管理策略，旨在提高临床医师对肾移植相关易栓症的认识和诊疗水平。

### 1 流行病学及危害

易栓症的主要临床表现为静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE），如深静脉血栓形成（deep vein thrombosis, DVT）、肺血栓栓塞症

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024277

基金项目：国家自然科学基金（82270784、82070770）；广东省基础与应用基础研究基金（2023A1515012276、2024A1515012700）；广州地区临床高新和重大技术项目（2024CL-GX03）

作者单位：510515 广州，南方医科大学南方医院器官移植科

作者简介：严紫嫣（ORCID 0009-0003-5370-1548），博士，医师，研究方向为肾移植，Email: ziyan\_yan@126.com

通信作者：苗芸（ORCID 0000-0003-3592-4695），博士，主任医师，研究方向为肾移植，Email: miaoyunecho@126.com

(pulmonary thromboembolism, PTE)、颅内静脉血栓形成等<sup>[1]</sup>。就肾移植而言, 患易栓症的肾移植受者容易发生血栓形成以及急性排斥反应事件, 二者均为早期肾移植失败的重要危险因素<sup>[5-7]</sup>。

血栓形成和血栓栓塞是肾移植术后的重要并发症, 发生率为 6.3%~8.3%, 是术后 30 d 内移植丢失的首要原因<sup>[5, 8]</sup>。其中, 回顾性分析结果显示, 在首次发生术后血栓形成事件的肾移植受者中, 50%~67% 存在易栓症, 仅 28% 未见明显血栓形成的倾向<sup>[5, 9]</sup>。在反复出现血栓事件的肾移植受者中, 66.7% 存在易栓症, 患易栓症的肾移植受者术后 1 年内移植肾丢失率较非易栓症肾移植受者可高出近 4 倍<sup>[10]</sup>。同时, 易栓症与肾移植术后急性排斥反应的发生相关, 主要表现为急性血管排斥反应<sup>[9, 11]</sup>。回顾性分析结果显示, 患遗传性易栓症肾移植受者术后 3 个月内急性排斥反应发生率为 68%~71%, 对照组则为 35%<sup>[12]</sup>。除上述并发症外, 肾移植相关易栓症还是术后血管坏死的重要危险因素, 可导致股骨头缺血性坏死。回顾性分析结果显示, 血管坏死肾移植受者组中遗传性易栓症群体显著高于对照组 (42.1% 比 7.9%,  $P = 0.004$ )<sup>[13]</sup>。此外, 遗传性易栓症存在种族差异, 高加索人种以凝血因子功能增强为主, 而我国及亚洲其他地区则以抗凝蛋白缺陷为主<sup>[1, 8]</sup>。

## 2 常见病因与发病机制

血栓形成发病机制的主要理论被称作 Virchow 三要素, 即血流淤滞、血管内皮损伤和血液成分改变<sup>[4]</sup>。各种直接或间接影响上述三个基本环节的病理生理变化均可能导致易栓症, 通常为凝血-抗凝血或纤溶-抗纤溶系统失衡引起的血液高凝状态所致<sup>[1]</sup>。就肾移植而言, 易栓症的病因可以分为两大类, 一为遗传性因素所致易栓症, 主要为莱顿第五因子 (factor V Leiden, FVL) 和凝血酶原基因 G20210A 发生突变, 以及蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 等抗凝蛋白缺陷; 二为获得性因素所致易栓症, 以抗磷脂综合征和高同型半胱氨酸血症为主, 其他因素如免疫抑制剂、慢性肾病及腹膜透析史、移植后红细胞增多症、急性巨细胞病毒感染等<sup>[8, 15-17]</sup>。以下对几种常见肾移植相关易栓症病因进行概述。

### 2.1 FVL 突变

FVL 是一种由凝血因子 V 点突变引起活化蛋白 C (activated protein C, APC) 抗性的常染色体显性

遗传性疾病<sup>[18]</sup>。在凝血-抗凝血系统中, 凝血酶与血栓调节蛋白结合后成为抗凝剂, 激活 APC, APC 通过切割灭活活化凝血因子 V (activated coagulation factor V, FV a) 及活化凝血因子 VIII (activated coagulation factor VIII, FVIII a) 发挥抗凝作用<sup>[18]</sup>。FVL 突变后, APC 的裂解位点被破坏, 抗凝功能受损, 突变的 FVL 相较于正常因子 V 的灭活速度减慢约 10 倍, 并在循环系统中存活更长时间, 导致凝血酶生成增加并引发血栓前状态<sup>[10, 18]</sup>。

FVL 在肾移植受者和普通人群中流行率相似, 为 5%~8%, 主要发生于高加索人种<sup>[15]</sup>。FVL 杂合突变可将血栓风险提高 4~8 倍, 纯合突变则可进一步提高 10 倍以上<sup>[10, 18]</sup>。FVL 与多种肾移植术后并发症相关, 包括静脉血栓栓塞、移植功能延迟恢复 (delayed graft function, DGF)、急性排斥反应、早期移植肾丢失和慢性移植肾功能不全等<sup>[11, 19]</sup>。

### 2.2 凝血酶原基因 G20210A 突变

凝血酶原 (凝血因子 II) 基因 G20210A 突变属于常染色体显性遗传性疾病, 其突变为位于凝血酶原基因 3' 端非编码区的单碱基替换 (20210G→A)<sup>[15]</sup>。该突变通过提高信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 3' 端加工效率及精确度, 促进 mRNA 积累和凝血酶原蛋白合成增加, 导致凝血酶原水平升高, 从而增加凝血酶的含量, 最终促使凝血酶介导纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 增强凝血效应<sup>[20]</sup>。

同样地, 凝血酶原基因 G20210A 突变在肾移植受者和普通人群中流行率相似, 为 1%~3%。凝血酶原基因 G20210A 突变主要发生于高加索人种, 在亚洲人、非洲人和美洲原住民后裔中均少见<sup>[21]</sup>。单独凝血酶原基因 G20210A 突变事件所致血栓风险增幅有限, 为 2~4 倍, 但当它与其他遗传背景或危险因素并存时, 整体血栓风险将显著增加。曾有研究表明 FVL 与凝血酶原基因突变的结合与静脉血栓形成风险增加呈近 60 倍相关性<sup>[10]</sup>。同时, 凝血酶原基因 G20210A 突变被认为与移植存活率相关, 回顾性分析结果显示, 该突变使移植丢失的风险增加 2.95 倍, 突变携带者的移植存活时间下降至 66 个月, 而对照组的存活时间为 149 个月<sup>[22]</sup>。

### 2.3 抗凝蛋白缺陷

易栓症的遗传性因素还包括蛋白 C、蛋白 S 以及抗凝血酶 III (antithrombin III, AT III) 缺乏等常染色体显性抗凝蛋白缺陷症<sup>[15]</sup>。蛋白 C 与蛋白 S 均为维

生素 K 依赖性抗凝蛋白, APC 正常生理状态下抗凝作用如上文 2.1 所述, 游离蛋白 S 则是 APC 降解 FVa、FVIIIa 过程中的辅助因子<sup>[23]</sup>。ATIII 则通过抑制参与凝血过程的丝氨酸蛋白酶起到抗凝作用, 包括活化凝血因子 VII/IX/X/XI<sup>[23]</sup>。

抗凝蛋白缺陷症主要见于亚洲地区, 在欧美地区流行率不足 1%<sup>[21]</sup>。我国华中地区的易栓症分子遗传学研究显示, 蛋白 C 缺陷最为常见, 杂合子在汉族健康人群的比例为 0.8%~2.4%, 其静脉血栓栓塞风险增加 2.5~6.4 倍<sup>[1]</sup>, 而蛋白 C 缺陷纯合子患者通常在童年早期死亡<sup>[24]</sup>。值得注意的是, 蛋白 C、蛋白 S 和 ATIII 缺乏可以是获得性的, 通常发生于败血症、弥漫性血管内凝血、肝病、大手术和急性血栓形成期间<sup>[15, 25]</sup>。回顾性研究结果显示, 抗凝蛋白缺陷肾移植受者术后血栓形成风险增加, 术后 6 个月内急性排斥反应发生率显著升高<sup>[5, 15]</sup>, 但尚不清楚获得性抗凝蛋白水平一过性下降是否会增加肾移植受者血栓形成的风险。

## 2.4 抗磷脂综合征

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种血栓性炎症性疾病, 由识别细胞表面磷脂和磷脂结合蛋白的循环自身抗体-抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, aPL) 引发, 其结果是血栓事件、产科并发症以及各种其他自身免疫性疾病和炎症并发症的风险增加<sup>[26]</sup>。aPL 包括狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL) 和抗  $\beta$ 2-糖蛋白 I 抗体 (anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibody,  $\alpha\beta$ 2GPI), 其中 APS 的主要促血栓机制涉及 aPL 与细胞表面的  $\beta$ 2GPI 结合<sup>[27]</sup>。aPL 通过与细胞表面受体结合, 诱导各种血液和免疫细胞以及补体系统的激活, 从而产生促凝和促炎作用, 使循环血管内环境倾向于原位血栓形成, 并促进其他自身免疫性疾病和炎症并发症的发展<sup>[27]</sup>。

APS 是肾移植术后多种并发症的重要危险因素, 患有 APS 的终末期肾病患者在肾移植术后具有较高的动静脉血栓栓塞、原发性移植血栓形成及早期移植失败的风险<sup>[28]</sup>。一项回顾性分析结果显示, 27% 的 aPL 阳性肾移植受者术后存在移植血栓形成, 而 aPL 阴性者比例为 6.9%<sup>[15]</sup>。有研究认为, 若不进行预防性抗凝治疗, 几乎 100% APS 肾移植受者会发生血栓形成事件<sup>[29-30]</sup>。LA、aCL 和  $\alpha\beta$ 2GPI 抗体呈阳

性的无症状患者 (即三阳性患者) 首次发生静脉血栓栓塞的风险为每 100 例中有 5.3 例; 即使接受了抗凝治疗, 44% 的三阳性 APS 患者在 10 年的随访期内复发血栓形成事件, 提示此类患者需要更密切的监测和更积极的治疗干预<sup>[17, 26, 31]</sup>。值得注意的是, 多项研究认为, 移植前单独循环 aCL 抗体的存在不会影响移植肾功能及其长期存活率<sup>[32-34]</sup>, 而肾移植受者中 LA 的存在被认为与移植肾典型 APS 肾病特征的发生风险增加有关, 尤其是在 APS 患者中, 术后早期发生血栓性微血管病的风险显著增加<sup>[28, 35]</sup>。

## 2.5 高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是蛋氨酸代谢过程的中间产物, 通过再甲基化和转硫作用两种酶代谢途径可分别转化为甲硫氨酸和半胱氨酸<sup>[32]</sup>。高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 则是指血液中 Hcy 水平异常升高, 可分为轻度 (15~29  $\mu\text{mol/L}$ )、中度 (30~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 和重度 (>100  $\mu\text{mol/L}$ ) 3 个等级<sup>[34]</sup>。HHcy 的主要病因是与 Hcy 代谢相关的酶和辅因子功能障碍, 既可由后天获得性因素引发, 也可源于先天性遗传因素。叶酸、维生素 B12 和维生素 B6 等 Hcy 代谢途径必需辅因子的缺乏是 HHcy 最常见的后天获得性因素, 可通过及时补充上述辅因子的含量以降低血液 Hcy 水平<sup>[36]</sup>。HHcy 最常见的遗传原因是亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetra hydro folate reductase, MTHFR) 基因点突变 (C677T), 可导致 Hcy 再甲基化活性降低, 与轻度 HHcy 相关, 其纯合突变在普通人群中流行率为 10%~20%<sup>[10]</sup>。HHcy 也常见于各类系统性疾病的并发症, 如慢性肾衰竭、甲状腺功能减退、恶性贫血以及乳腺、卵巢和胰腺恶性肿瘤等<sup>[32]</sup>。

HHcy 是一种已知的促血栓因素, 其诱发血栓形成的机制复杂多样, 包括促进血小板聚集、激活多种凝血因子和凝血级联反应、诱导内皮损伤以及增加血管氧化应激水平<sup>[32, 37]</sup>。HHcy 被认为是肾移植受者心血管疾病和血栓栓塞事件的独立风险因素<sup>[15]</sup>。高水平 Hcy 与动静脉血栓形成风险增加相关, HHcy (>18  $\mu\text{mol/L}$ ) 可使血栓形成风险增加 2.5 倍, 而在 50 岁以上肾移植受者中, 该风险增加超过 5 倍<sup>[38]</sup>。此外, 当 HHcy 与其他促血栓性疾病并存时, 血栓风险进一步增加, 如携带 FVL 突变且伴有 HHcy 的肾移植受者, 其血栓形成风险增加了近 22 倍, 提示获得性与遗传性易栓症叠加时对整体血栓形成风险的显著提升<sup>[10]</sup>。

### 3 治疗与管理策略

对于肾移植相关易栓症，有三个需要思考的临床问题，一是应对哪些等待肾移植患者进行易栓症筛查；二是应如何评估等待肾移植患者的血栓形成倾向；三是应采取何种预防措施避免易栓症患者发生肾移植术后血栓形成事件。

关于是否在肾移植术前进行易栓症筛查的问题，目前仍存在较大争议<sup>[4]</sup>，且尚未有任何经过验证的指南发表<sup>[39]</sup>。易栓症的筛查主要建立于 VTE 的基础，首先，根据患者的个人或家族 VTE 史初步识别遗传性易栓症（表 1）；其次，符合表 1 临床特征的患者建议进行进一步的易栓症筛查（表 2）<sup>[39]</sup>。当 VTE 事件发生或正在接受抗凝治疗时不宜进行检测，且维生素 K 拮抗剂至少停药 2 周，直接口服抗凝剂至少停药 2 d，普通/低分子肝素至少停药 24 h 才可进行检测<sup>[39]</sup>。就肾移植而言，由于儿童和青少年患者肾血管并发症的发生率较高，应考虑对常见的易栓症危险因素进行筛查，包括 FVL、凝血酶原基因 G20210A、蛋白 S、蛋白 C、ATⅢ以及 APS；所有成年肾移植受者应进行 aPL 筛查，其他易栓症的筛查则应根据患者病史进行，尤其需关注年轻时/无明显诱因 VTE 病史；对于胰肾联合移植患者，由于移植物血栓形成的发生率较高，建议降低表 1 筛查指标阈值<sup>[8, 10, 15-17]</sup>。值得注意的是，终末期肾病患者的 Hcy 及 FⅧ水平通常异常升高，提示 HHcy 和 FⅧ的筛查价值有限<sup>[10]</sup>。

尽管易栓症检测结果通常不会直接影响 VTE 治疗的临床决策，但在部分医疗中心，易栓症筛查及后续检测几乎成为常规做法；其主要目的是为患者及其

表 1 VTE 患者中提示遗传性易栓症的临床特征

Table 1 Clinical features suggestive of hereditary thrombophilia in VTE patients

患者年龄	提示遗传性易栓症的临床特征
<50 岁	无明显诱因或弱诱因 <sup>①</sup> （小手术、联合口服抗凝剂或暂时性低活动度）的 VTE 个人史存在复发性 VTE 事件 <sup>②</sup>
不限	严重 VTE 家族史（一级亲属，<50 岁）内脏或脑静脉等异常部位的 VTE <sup>③</sup>

注：①对应强诱因是重大创伤、重大手术或重大疾病；②需要与获得性易栓症 APS 进行鉴别诊断；③内脏静脉 VTE 患者应进行骨髓增生性肿瘤和阵发性睡眠性血红蛋白尿的评估。

家属在未来的临床决策提供参考，而非指导即时的 VTE 管理<sup>[39-40]</sup>。在肾移植领域，易栓症筛查旨在及早识别高风险患者，从而有效预防术后血栓栓塞事件的发生。针对肾移植易栓症患者的血栓预防，应遵循高风险手术的标准：在基础预防（如下肢活动和避免脱水）的基础上，还需实施物理预防（如使用压力袜）和药物抗凝预防（如低分子肝素）<sup>[8]</sup>。

关于易栓症肾移植受者术后抗凝方案的选择，目前多为国外中心的经验总结，尚未形成明确的指南。相较于欧美人群，我国人群普遍表现出较“低凝”或“易出血”体质，因此在借鉴国外经验时，需警惕评估潜在的出血风险<sup>[1]</sup>。根据多中心经验，建议术后使用低分子肝素 20 mg 皮下注射（每晚 1 次）直至出院。此后，应根据患者的风险等级制定相应的抗凝方案，如表 3 所示<sup>[8, 15-17]</sup>。此外，遗传性易栓症尚无根治方法，而获得性易栓症则需积极治疗原发疾病、去除和纠正诱发因素<sup>[1]</sup>。

抗凝治疗的持续时间主要取决于 VTE 的诱因是否存在，而非易栓症检测的结果。对于存在诱因的 VTE 患者，通常建议进行 3 个月的抗凝治疗；而对于无诱因的 VTE 患者，可能需要终身进行抗凝治疗<sup>[39]</sup>。因此，针对无诱因 VTE 患者的个体化评估至关重要，需要在治疗过程中权衡抗凝治疗带来的出血风险与预防 VTE 复发的益处；可使用 DASH 评分、Vienna 预测模型、HERDOO2 评分等风险分层工具进

表 2 VTE 患者的易栓症检测内容

Table 2 The detection content of thrombophilia in VTE patients

首次 VTE	检测内容
强诱因	不检测
<50 岁，弱诱因+严重家族史	检测 FVL、PTG <sup>①</sup> 、蛋白 S、蛋白 C、ATⅢ 若为 DVT 或 PTE，检测 aPL
无诱因	动脉血栓或反复 VTE，检测 aPL 若 <50 岁+严重家族史，检测 FVL、PTG、蛋白 S、蛋白 C、ATⅢ
异常部位	内脏静脉，检测 FVL、PTG、蛋白 S、蛋白 C、ATⅢ、aPL 脑静脉，检测遗传性易栓症、aPL、MPN <sup>②</sup> 、PNH <sup>③</sup>

注：①PTG 为凝血酶原基因突变；②MPN 为骨髓增生性肿瘤；③PNH 为阵发性睡眠性血红蛋白尿评估。

表 3 不同风险等级的患血栓症肾移植受者抗凝治疗方案

Table 3 Anticoagulant therapy scheme for kidney transplant recipients with different risk levels of thrombophilia

风险等级	治疗方案
无血栓形成高风险因素的 低风险患者	低分子肝素20 mg, 皮下注射, QHS <sup>①</sup> , 自POD <sup>②</sup> #2起至出院 无需监测 出院时, 若无禁忌证, 给予低剂量阿司匹林, 每日1次; 若术前已使用阿司匹林, 维持原用法用量
有DVT、PTE、动脉血栓病史并 术前使用华法林的患者	低分子肝素20 mg, 皮下注射, QHS, POD #2和#3使用 低分子肝素1 mg/kg, 皮下注射, QHS, POD #4开始使用, 直至恢复华法林治疗。其中, 恢复华法林的时间取决于患者的华法林治疗指征、术后出血情况、临床医师的经验判断及患者营养状态。通常在患者能正常进食后恢复华法林。如发生DGF, 继续予低分子肝素1 mg/kg, QHS
高风险患者 <sup>③</sup>	低分子肝素20 mg, 皮下注射, QHS, 自POD #2起至出院; 出院后, 低分子肝素30 mg, 皮下注射, QHS, 至POD #30 需监测抗Xa因子水平。如发生DGF, 则于出院当日及之后每周监测1次; 如未发生DGF, 则无需监测 若aPL阳性, 低分子肝素30 mg皮下注射至POD #30, 随后复查 若发现APC抗性 <sup>④</sup> 或凝血酶原基因突变阳性, 低分子肝素30 mg, 皮下注射, QHS, 持续6周, 并安排血液科随访

注: ①QHS为每晚1次; ②POD为术后天数; ③代表有DVT或PTE病史者, 终末期肾病由狼疮引起者或曾因血管并发症、早期排斥反应导致移植失败的特别高风险受者, 胰腺移植受者, 有多次自然流产史的女性患者; ④其中蛋白C和蛋白S缺陷患者不能使用华法林等香豆素类抗凝剂作为初始抗凝治疗, 因可引起血栓倾向加重、皮肤坏死等不良反应。

行评估<sup>[39]</sup>。此外, 获得性易栓症 APS 通常被认为会增加复发性 VTE 的风险, 因此建议进行长期抗凝治疗<sup>[41-42]</sup>。然而, 在极少数情况下, APS 即使在标准强度的抗凝治疗下, 仍可能发展为灾难性事件, 导致多器官衰竭甚至死亡<sup>[26]</sup>。

#### 4 小 结

综上, 肾移植相关易栓症的管理仍面临诸多挑战, 尤其是在术前如何有效评估和预测血栓风险方面。移植前的全面风险评估与及时采取预防性策略至关重要, 包括基于患者病史和个体风险的有针对性筛查、预防以及术后管理策略。这些措施对于降低移植并发症的风险、提高移植物和患者的存活率具有重要意义。未来的研究应着力于开发更精确的风险预测模型及优化治疗方案, 个性化地评估抗凝治疗的风险与收益, 以进一步提高移植物和患者的长期存活率。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 881-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.001.

- Chinese Medical Association Hematology Branch Thrombosis and Hemostasis Group. Chinese guidelines for diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia (2021 edition)[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(11): 881-888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.001.
- [2] DICKS A B, MOUSSALLEM E, STANBRO M, et al. A comprehensive review of risk factors and thrombophilia evaluation in venous thromboembolism[J]. J Clin Med, 2024, 13(2): 362. DOI: 10.3390/jcm13020362.
- [3] VAN DEN BERG T A J, NIEUWENHUIS-MOEKE G J, LISMAN T, et al. Pathophysiological changes in the hemostatic system and antithrombotic management in kidney transplant recipients[J]. Transplantation, 2023, 107(6): 1248-1257. DOI: 10.1097/TP.0000000000004452.
- [4] DHOUHA B, HELA B, LILIA B F, et al. Relevance of inherited thrombophilia screening in adult kidney transplant recipients[J]. Exp Clin Transplant, 2021, 19(3): 212-216. DOI: 10.6002/ect.2020.0234.
- [5] 孙豪杰, 王锁刚. 移植肾血栓性微血管病的发病机制和诊疗进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(3): 286-290. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2023.03.018.
- SUN H J, WANG S G. Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy in transplanted kidney[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2023, 32(3): 286-290. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2023.03.018.
- [6] MORRISSEY P E, RAMIREZ P J, GOHH R Y, et al. Management of thrombophilia in renal transplant patients[J]. Am J Transplant, 2002, 2(9): 872-876. DOI:

- 10.1034/j.1600-6143.2002.20910.x.
- [7] REDONDO-PACHÓN D, CALATAYUD E, BUXEDA A, et al. Evolution of kidney allograft loss causes over 40 years (1979-2019)[J]. *Nefrologia*, 2023, 43(3): 316-327. DOI: 10.1016/j.nefro.2023.07.003.
- [8] KFOURY E, TAHER A, SAGHIEH S, et al. The impact of inherited thrombophilia on surgery: a factor to consider before transplantation?[J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(5): 1041-1051. DOI: 10.1007/s11033-008-9278-4.
- [9] HEIDENREICH S, DERCKEN C, AUGUST C, et al. High rate of acute rejections in renal allograft recipients with thrombophilic risk factors[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(7): 1309-1313. DOI: 10.1681/ASN.V971309.
- [10] KUJOVICH J L. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients[J]. *Transplantation*, 2004, 77(7): 959-964. DOI: 10.1097/01.tp.0000107185.50838.ee.
- [11] HOCHER B, SLOWINSKI T, HAUSER I, et al. Association of factor V Leiden mutation with delayed graft function, acute rejection episodes and long-term graft dysfunction in kidney transplant recipients[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87(2): 194-198. DOI: 10.1055/s-0037-1612972.
- [12] HEIDENREICH S, JUNKER R, WOLTERS H, et al. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: data of a prospective study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(1): 234-239. DOI: 10.1097/01.asn.0000039567.22063.9d.
- [13] EKMEKCI Y, KEVEN K, AKAR N, et al. Thrombophilia and avascular necrosis of femoral head in kidney allograft recipients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(12): 3555-3558. DOI: 10.1093/ndt/gfl400.
- [14] KUSHNER A, WEST W P, KHAN SUHEB M Z, et al. Virchow triad[M]. *Treasure Island (FL): StatPearls*, 2024.
- [15] 梁诚, 杨立. 肾移植围术期凝血功能的分析和管理的[J/OL]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9(5): 398-402. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.05.014.
- LIANG C, YANG L. Analysis and management of coagulation function during perioperative period of kidney transplantation[J/OL]. *Pract J Organ Transplant (Electr Vers)*, 2021, 9(5): 398-402. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.05.014.
- [16] PARAJULI S, LOCKRIDGE J B, LANGEWISCH E D, et al. Hypercoagulability in kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2016, 100(4): 719-726. DOI: 10.1097/tp.0000000000000887.
- [17] CAMPELLO E, SPIEZIA L, ADAMO A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(3): 147-158. DOI: 10.1080/17474086.2019.1583555.
- [18] MOORE G W, CASTOLDI E, TERUYA J, et al. Factor V Leiden-independent activated protein C resistance: communication from the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(1): 164-174. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.10.014.
- [19] SANCHEZ-GONZALEZ C, FERNÁNDEZ AGUILAR J L, SÁNCHEZ PÉREZ B, et al. Value of factor V in the diagnosis of early graft dysfunction after liver transplantation: internal validation[J]. *Liver Transpl*, 2024, DOI: 10.1097/LVT.0000000000000500 [Epub ahead of print].
- [20] PAJIĆ T. Testing for factor V Leiden (FVL) and prothrombin G20210A genetic variants[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2663: 233-251. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1\_14.
- [21] ZHU X J, LIU Z Y, WANG P W, et al. Congenital thrombophilia in East-Asian venous thromboembolism population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(6): 102157. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102157.
- [22] FISCHEREDER M, SCHNEEBERGER H, LOHSE P, et al. Increased rate of renal transplant failure in patients with the G20210A mutation of the prothrombin gene[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(5): 1061-1064. DOI: 10.1053/ajkd.2001.28602.
- [23] LI X, SONG X, MAHMOOD D F D, et al. Activated protein C, protein S, and tissue factor pathway inhibitor cooperate to inhibit thrombin activation[J]. *Thromb Res*, 2023, 230: 84-93. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.08.012.
- [24] SIFFEL C, WADHWA A, TONGBRAM V, et al. Comprehensive literature review of protein C concentrate use in patients with severe congenital protein C deficiency[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024, 8(6): 102542. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102542.
- [25] O'LEARY J G, GREENBERG C S, PATTON H M, et al. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 34-43. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
- [26] KNIGHT J S, BRANCH D W, ORTEL T L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management[J]. *BMJ*, 2023, 380: e069717. DOI: 10.1136/bmj-2021-069717.
- [27] KNIGHT J S, KANTHI Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(3): 347-362. DOI: 10.1007/s00281-022-00916-w.
- [28] ORNELLA S, GARCÍA L, COSENTINO M, et al. Results and prognosis of kidney transplantation in lupus nephritis: experience of an Argentine center[J]. *Lupus*, 2024, 33(7): 762-768. DOI: 10.1177/09612033241244508.
- [29] 张瑞敏, 陶冶. 抗磷脂综合征肾损害[J]. *华西医学*, 2015, 30(10): 1975-1978. DOI: 10.7507/1002-0179.20150564.
- ZHANG R M, TAO Y. Renal damage caused by antiphospholipid syndrome[J]. *West China Med J*, 2015, 30(10): 1975-1978. DOI: 10.7507/1002-0179.20150564.
- [30] MORALES J M, SERRANO M, MARTINEZ-FLORES J A, et al. Antiphospholipid syndrome and renal allograft thrombosis[J]. *Transplantation*, 2019, 103(3): 481-486. DOI: 10.1097/tp.00000000000002510.
- [31] FURMAŃCZYK-ZAWISKA A, BUŁŁO-PIONTECKA B, KOMORNICZAK M, et al. Antiphospholipid syndrome in renal allograft recipients-a long-term multicenter analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 667.

- DOI: 10.3390/jcm12020667.
- [32] 孙可歆, 林凡琪, 王淑美, 等. 高同型半胱氨酸血症的研究现状及进展[J/OL]. 吉林医药学院学报, 1-5 [2024-12-25]. <https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.20240722.003>.
- SUN K X, LIN F Q, WANG S M, et al. Current Status and Progress in the Research of Hyperhomocysteinemia[J/OL]. J Jilin Med Coll, 1-5 [2024-12-25]. <https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.20240722.003>.
- [33] KIM J, KIM H, ROH H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance[J]. Arch Pharm Res, 2018, 41(4): 372-383. DOI: 10.1007/s12272-018-1016-4.
- [34] MÉAN M, BREakey N, STALDER O, et al. Thrombophilia and outcomes of venous thromboembolism in older patients[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 7(1): 100015. DOI: 10.1016/j.rpth.2022.100015.
- [35] KLIMCZAK-TOMANIAK D, PĒDZICH E, RDZANEK A, et al. Renal function is associated with endothelial dysfunction and increase in NT-proBNP in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome patient: pilot study[J]. Kardiol Pol, 2024, 82(1): 82-85. DOI: 10.33963/v.kp.96937.
- [36] GONZÁLEZ-LAMUÑO D, ARRIETA-BLANCO F J, FUENTES E D, et al. Hyperhomocysteinemia in adult patients: a treatable metabolic condition[J]. Nutrients, 2023, 16(1): 135. DOI: 10.3390/nu16010135.
- [37] LEI W, LIU Z, SU Z, et al. Hyperhomocysteinemia potentiates megakaryocyte differentiation and thrombopoiesis via GH-PI3K-Akt axis[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 84. DOI: 10.1186/s13045-023-01481-x.
- [38] DEN HEIJER M, KOSTER T, BLOM H J, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis[J]. N Engl J Med, 1996, 334(12): 759-762. DOI: 10.1056/NEJM199603213341203.
- [39] CONNORS J M. Thrombophilia testing and venous thrombosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1177-1187. DOI: 10.1056/NEJMra1700365.
- [40] VROTNIAKAITE-BAJERCIENE K, TRITSCHLER T, JALOWIEC K A, et al. Adherence to thrombophilia testing guidelines and its influence on anticoagulation therapy: a single-center cross-sectional study[J]. Thromb Res, 2023, 223: 87-94. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.12.001.
- [41] BIENAIMÉ F, LEGENDRE C, TERZI F, et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease[J]. Kidney Int, 2017, 91(1): 34-44. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.026.
- [42] EMMERICH J, ZUILY S, GOUIN-THIBAUT I, et al. Impact of thrombophilia on venous thromboembolism management[J]. Presse Med, 2024, 53(4): 104247. DOI: 10.1016/j.lpm.2024.104247.

(收稿日期: 2024-10-07)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)