

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.039

高低剂量低分子肝素联合阿托伐他汀治疗肾病综合征疗效比较*

王莉¹, 黄俊波¹, 彭莉¹, 刘杰¹, 张凌燕²

(1. 长江大学附属仙桃市第一人民医院, 湖北 仙桃 433000; 2. 武汉161医院, 湖北 武汉 430012)

摘要:目的 探讨不同剂量低分子肝素联合阿托伐他汀治疗肾病综合征(NS)的临床疗效。方法 选取仙桃市第一人民医院2017年1月至2018年12月收治的NS患者120例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各60例。两组患者均予常规治疗及口服阿托伐他汀钙片,对照组患者加用低剂量低分子肝素,治疗组患者加用高剂量低分子肝素。结果 治疗组有效率为93.33%,显著高于对照组的76.67% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的血尿素氮(BUN)、24h尿蛋白(24hUP)、血肌酐(SCr)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血浆黏度、红细胞比容均显著降低,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均显著延长,治疗组患者上述指标改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$);治疗组与对照组不良反应发生率相当(11.67%比10.00%, $P > 0.05$)。结论 与低剂量相比,高剂量低分子肝素联合阿托伐他汀治疗NS,改善肾功能、降低蛋白尿及血脂水平、促进血液循环的疗效更好。

关键词: 剂量;低分子肝素;他汀类药物;肾病综合征;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0131-03

Different Doses of Low Molecular Weight Heparin Combined with Atorvastatin on Nephrotic Syndrome

WANG Li¹, HUANG Junbo¹, PENG Li¹, LIU Jie¹, ZHANG Lingyan²

(1. Xiantao First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Xiantao, Hubei, China 433000; 2. Wuhan No. 161 Hospital, Wuhan, Hubei, China 430012)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of different doses of low molecular weight heparin (LMWH) combined with atorvastatin on nephrotic syndrome (NS). **Methods** A total of 120 NS patients who were admitted to the hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into the treatment group and control group according to the random number table method, 60 cases in each group. The control group was given low-dose LMWH and atorvastatin calcium, while treatment group was given with high-dose LMWH and atorvastatin calcium. Both groups were continuously treated for 4 months. **Results** The effective rate in the treatment group was 93.33%, which was significantly higher than 76.67% in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the blood urea nitrogen (BUN), 24h urine protein (24hUP), serum creatinine (SCr), triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), plasma viscosity, and hematocrit were significantly reduced, while the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly prolonged; the improvement of the above indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions was similar between the two groups (11.67% vs. 10.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** High-dose LMWH combined with atorvastatin in treatment of NS can significantly improve renal function, reduce proteinuria and blood lipid levels, and promote blood circulation.

Key words: dose; low molecular weight heparin; statins; nephrotic syndrome; clinical efficacy

肾病综合征(NS)是由多种原因所致肾小球通透性增加而引发尿蛋白大量丢失的临床症状群,主要临床表现为大量蛋白尿、高脂血症、高度水肿等,大量蛋白尿会损伤肾小球及肾小管,导致肾小球硬化、肾小管间质

纤维化,甚者发展为慢性肾衰竭^[1]。糖皮质激素是临床常用NS治疗药物,但耐药性、依赖性及不良反应较大^[2-3]。他汀类药物是临床常用调血脂类药物,能有效调控血脂水平^[4]。NS患者肾小球病变与凝血、纤溶功能

*基金项目:湖北省自然科学基金[2017CBD0147]。

第一作者:王莉,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肾病内科学,(电子信箱)goulei627805@163.com。

- [10] 王琦,邵欣,刘小强. 亮丙瑞林辅助腹腔镜治疗子宫内膜异位症临床疗效评价[J]. 中国药业,2018,27(9):23-25.
- [11] 崔明华,李龙珠,张梅,等. 桂枝茯苓丸联合达那唑治疗子宫内膜异位症临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2016,38(2):132-136.
- [12] 邢思思. 醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症患者的临床疗效及不良反应[J]. 河北医学,2018,24(2):336-339.
- [13] 吴颖,陈燕娥,葛菲,等. 小金胶囊联合戈舍瑞林缓释植入剂治疗子宫内膜异位症腹腔镜术后的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(3):703-706.

- [14] 许宝珍,薛芸. 子宫内膜异位症腹腔镜手术后醋酸亮丙瑞林联合坤泰胶囊对子宫内膜受容性的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(12):1183-1188.
- [15] 徐建锋,陈翠平,马艳娜,等. 醋酸亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症效果和对氧化应激及炎症反应的影响[J]. 解放军医药杂志,2018,30(5):105-108.
- [16] 张媛媛,李丽,薛娟,等. 米非司酮联合小金胶囊治疗子宫内膜异位症的临床研究[J]. 世界中医药,2017,12(9):2047-2049.

(收稿日期:2019-08-05)

等系统改变密切相关,机体易出现高凝状态^[5],临床可采用低分子肝素联合治疗,但对用药剂量尚无统一标准。本研究中观察了不同剂量低分子肝素联合他汀类药物治疗 NS 的临床疗效及对患者肾功能、血脂水平和血液流变学的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的原发性 NS 诊断标准^[6];具备治疗适应证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:继发性或先天性 NS;继发性或遗传性肾脏病变;糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、严重感染等糖尿病急性并发症;恶性肿瘤或肾衰竭;心、肝、脑等重要器官严重疾病;心肌梗死,心力衰竭;中风;泌尿系统及免疫系统疾病,肾小球肾炎;血液系统疾病,凝血功能障碍,近期使用抗凝促凝治疗,造血系统疾病;严重精神疾病;重金属中毒;妊娠期或哺乳期;对本研究拟用药物存在禁忌证或过敏。

病例选择与分组:选取仙桃市第一人民医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 120 例 NS 患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 60 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 60$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,月)
治疗组	37/23	42.51 ± 6.35	18.32 ± 6.92
对照组	35/25	43.05 ± 6.42	18.24 ± 7.05
χ^2/t 值	0.139	0.463	0.063
P 值	0.709	0.644	0.950

1.2 方法

两组患者均予免疫抑制、控制血压、排尿、指导健康饮食等常规治疗,并口服阿托伐他汀钙分散片(广东百利制药有限公司,国药准字 H20120021,规格为每片 10 mg),每次 10 mg,每天 1 次。对照组患者加用低剂量低分子肝素钙注射液(天津葛兰素史克有限公司,国药准字 J20090005,规格为每支 0.4 mL:4 100 AXaU)皮下注射,每次 3 050 U,每天 1 次。治疗组患者加用高剂量低分子肝素钙注射液皮下注射,每次 3 000 U,每天 2 次。两组均连续治疗 4 个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血各 3~5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清及血浆。采用酶联免疫吸附法检测患者肾功能指标[肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白(24hUP)和血尿素氮(BUN)]水平及凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶

时间(APTT)]水平,常规检测患者血脂[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)]水平,采用全自动生化分析仪检测患者血液流变学指标(血浆黏度、红细胞比容)。

疗效判定:完全缓解,临床症状、体征基本恢复正常,24hUP ≤ 0.2 g/L,肾功能恢复正常或好转;显著缓解,临床症状、体征明显好转,24hUP < 1.5 g/L,肾功能恢复正常;部分缓解,临床症状、体征有所改善,24hUP 下降 50% 以上,但仍 > 1.5 g/L;无效,临床症状、体征无显著变化,24hUP 下降不超过 50%,肾功能持续恶化。以前三者合计为有效。

安全性:观察两组患者治疗期间血小板减少、皮下瘀斑、上消化道出血等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

组别	完全缓解	显著缓解	部分缓解	无效	有效
治疗组	22(36.67)	18(30.00)	16(26.67)	4(6.67)	56(93.33)*
对照组	20(33.33)	15(25.00)	11(18.33)	14(23.33)	46(76.67)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 6.536$, * $P = 0.011 < 0.05$ 。

表 3 两组患者肾功能指标比较($n = 60$)

组别	BUN(mmol/L)		24hUP(g/L)		Scr(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	9.73 ± 1.41	5.32 ± 0.99*	1.70 ± 0.42	1.13 ± 0.23*	138.42 ± 11.63	109.43 ± 9.62*
对照组	9.80 ± 1.38	6.02 ± 0.94*	1.72 ± 0.40	1.41 ± 0.26*	139.24 ± 10.48	120.21 ± 9.71*
t 值	0.233	3.362	0.226	5.289	0.343	5.172
P 值	0.817	0.001	0.822	0.000	0.732	0.000

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 4 至表 6 同。

表 4 两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n = 60$)

组别	TG		TC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	2.85 ± 0.36	1.59 ± 0.18*	8.96 ± 0.84	5.07 ± 1.06*
对照组	2.91 ± 0.39	1.95 ± 0.20*	8.93 ± 0.91	6.84 ± 1.11*
t 值	0.876	10.364	0.188	8.933
P 值	0.383	0.000	0.852	0.000

表 5 两组患者凝血功能指标比较($\bar{X} \pm s$, s, $n = 60$)

组别	PT		APTT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	11.47 ± 1.22	14.57 ± 1.72*	26.52 ± 3.74	35.91 ± 4.32*
对照组	11.52 ± 1.31	12.54 ± 1.69*	26.49 ± 4.12	32.08 ± 4.58*
t 值	0.216	6.521	0.042	4.712
P 值	0.829	0.000	0.967	0.000

表6 两组患者血液流变学指标比较($n=60$)

组别	血液黏度(mPa·s)		红细胞比容(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	4.01 ± 0.76	1.65 ± 0.41*	50.32 ± 3.89	38.96 ± 3.22*
对照组	4.03 ± 0.81	2.85 ± 0.48*	49.99 ± 4.12	42.53 ± 2.85*
t 值	0.139	14.725	0.451	6.431
P 值	0.889	0.000	0.653	0.000

表7 两组患者不良反应比较[例(%), $n=60$]

组别	血小板减少	皮下瘀斑	上消化道出血	合计
治疗组	1(1.67)	6(10.00)	0(0)	7(11.67)*
对照组	1(1.67)	4(6.67)	1(1.67)	6(10.00)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.086$, $*P=0.769>0.05$ 。

3 讨论

NS是肾内科常见免疫性疾病,临床多采用激素、免疫抑制剂等治疗,能快速缓解症状,但糖皮质激素的治疗周期长,易产生耐药性及依赖性,长期应用临床疗效欠佳,甚至引起感染、肾功能衰竭等严重并发症。NS患者血液呈高凝状态,易形成血栓,加重肾功能损伤,临床认为患者的血液高凝状态与血液浓缩、血容量减少、血脂异常等均有相关性^[7-8],同时,机体原有蛋白大量丢失,导致肝脏代偿性合成蛋白增加,引起凝血、抗凝、纤溶系统异常。因此临床认为,治疗NS的关键在于缓解机体高凝状态。

阿托伐他汀是他汀类调脂药,能抑制低密度脂蛋白的分泌,调节脂蛋白与血浆中胆固醇水平,从而改善免疫功能;同时,还可促进血管扩张,改善血液循环,适合于饮食或非药物治疗后仍不能有效控制血脂水平者的辅助调脂治疗^[9-10]。低分子肝素是临床常用抗凝药物,通过酶解反应或化学降解反应得到分子量较小的普通肝素片段,能与抗凝血酶Ⅲ结合成复合物,以阻断凝血连锁反应;同时,可通过抗凝血酶Xa活性抑制凝血酶原形成,抑制血小板黏附聚集,从而有效阻止血栓形成;低分子肝素能增加血管壁通透性,以调控血管新生,达到保护血管内皮完整性及脏器功能的作用;同时还具有调脂、抗炎等作用;且较普通肝素不良反应更少^[11-12]。

本研究结果显示,治疗组的临床有效率显著高于对照组,提示高剂量低分子肝素联合阿托伐他汀治疗NS的临床疗效优于低剂量低分子肝素联合阿托伐他汀。治疗组患者的BUN、24hUP及SCr水平改善幅度优于对照组,说明高剂量低分子肝素联合阿托伐他汀更有利于肾功能的改善,可有效减少蛋白尿,抗炎效果更显著,有助于肾功能的恢复^[13]。治疗组患者的PT及APTT显著长于对照组,血液黏度、红细胞比容显著低于对照组。PT及APTT是评估凝血系统止血功能及血液系统疾病的重要指标,凝血时间过长,表明凝血机制较差,不易止

血,凝血时间过短说明凝血过快,易形成血栓,低分子肝素能抑制血小板聚集,有效抗血栓,缓解高凝状态,发挥改善血液流变学的作用^[14]。使用低分子肝素时应注意使用剂量,并予血液监护。若用量较大可能导致机体自发性出血,本研究中两组不良反应发生率相当,可能与纳入样本量、统计学分析偏倚有一定关系。

综上所述,与低剂量相比,高剂量低分子肝素联合阿托伐他汀治疗NS,改善肾功能、降低蛋白尿及血脂水平、促进血液循环的疗效更优。

参考文献:

- [1] 赵丽萍,杨玲云,成芸. 肾病综合征并发的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(5):333-336.
- [2] 鹿伟. 中药对原发性肾病综合征糖皮质激素治疗的增效减毒作用分析[J]. 河北医药,2017,39(13):1952-1955.
- [3] 李青. 他克莫司联合激素治疗激素抵抗型肾病综合征临床疗效评价[J]. 中国药业,2016,25(21):40-42.
- [4] 魏立新,叶秋萍,叶洪,等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9在肾病综合征高脂血症中的作用及洛伐他汀干预对其的影响[J]. 中华高血压杂志,2018,26(4):66-70.
- [5] 陈汉,尹梦笛,吕筱航,等. 儿童初发原发性肾病综合征伴高凝状态57例临床分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(4):268-272.
- [6] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志,2014,6(6):467-474.
- [7] 刘海燕,刘镇江,李芹. 综合方案治疗对肾病综合征患者血液高凝状态、血小板及肾功能的影响[J]. 血栓与止血学,2016,22(3):293-296.
- [8] 张瑄,张碧丽,王文红,等. 血栓调节蛋白、超敏C反应蛋白与儿童原发性肾病综合征高凝状态的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(5):342-345.
- [9] 谭尧月,刘俊,李泽,等. 短期应用阿托伐他汀联合依折麦布对原发性肾病综合征合并高脂血症患者降脂疗效及相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(6):773-776.
- [10] 韦翠美,何永成,李彤. 他汀类药物与肾脏之间的双重关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(9):833-834.
- [11] 魏强. 低分子肝素治疗肾病综合征的应用价值评估及分析[J]. 临床内科杂志,2017,34(4):280-281.
- [12] 周平,谭忠友,秦弦. 小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果[J]. 检验医学与临床,2016,13(19):2810-2812.
- [13] 吴海樱,史菀萍. 不同剂量低分子肝素联合瑞舒伐他汀治疗肾病综合征的临床疗效分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(1):37-39.
- [14] 田建梅,刘晓伟. 低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的效果、相关临床指标及预后分析[J]. 中国医药导报,2017,14(24):147-150.

(收稿日期:2019-08-05)