

## 不同剂量低分子肝素联合泼尼松治疗难治性肾病综合征的临床研究

许国兵

岳阳市第一人民医院, 湖南 岳阳 414000

**摘要:** **目的** 探讨不同剂量低分子肝素联合泼尼松治疗难治性肾病综合征的临床疗效。**方法** 选取2012年9月—2014年4月岳阳市第一人民医院收治的难治性肾病综合征患者128例, 随机分为对照组和低分子肝素大、中、小剂量组, 每组32例。对照组口服醋酸泼尼松片1 mg/(kg·d), 8周后逐渐降至维持量5~10 mg/d。低分子肝素大、中、小剂量组在对照组的基础上sc低分子肝素钙注射液3 075 U/次, 大剂量组2次/d; 中剂量组1次/d; 小剂量组隔日1次。4组患者均连续治疗6个月。观察4组的临床疗效, 同时比较4组患者24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白(ALB)、肌酐(CREA)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)的变化。**结果** 治疗后, 对照组和低分子肝素大、中、小剂量组缓解率分别为65.0%、95.0%、85.0%、70.0%, 大、中剂量组的缓解率明显高于对照组; 大剂量组的缓解率明显高于中、小剂量组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。4组患者24 h尿蛋白定量均较治疗前显著降低, ALB显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 大、中、小剂量组患者CREA均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且大剂量组24 h尿蛋白定量、ALB、CREA的改善程度优于其他3组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。大、中、小剂量组TG、TC、LDL均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且大、中、小剂量组的改善程度优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。低分子肝素大、中、小剂量组PT、APTT均较治疗前明显延长, 其中大剂量组高于中、小剂量组( $P < 0.05$ ); FIB较治疗前明显减少, 且大剂量组FIB低于小剂量组( $P < 0.05$ )。**结论** 低分子肝素治疗难治性肾病综合征具有较好的临床疗效, 可改善患者的高凝状态, 尤其是大剂量组疗效更佳。

**关键词:** 低分子肝素钙注射液; 醋酸泼尼松片; 难治性肾病综合征; 高凝状态

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)02-0171-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.013

## Clinical study on different dosages of low molecular heparin combined with prednisone in treatment of refractory nephrotic syndrome

XU Guo-bing

The First People's Hospital of Yueyang, Yueyang 414000, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of different dosages of low molecular heparin combined with prednisone in treatment of refractory nephrotic syndrome. **Methods** The patients with refractory nephrotic syndrome (128 cases) of the First People's Hospital of Yueyang from September 2012 to April 2014 were randomly divided into control, large, medium and small dosage groups, and each group had 32 cases. The patients in the control group were *po* administered with Prednisone Acetate Tablets 1 mg/(kg·d). The dosage gradually fell to maintain level 5 — 10 mg/d after 8 weeks. The patients in low molecular heparin large, medium and small dosages groups were *sc* administered with Low Molecular Heparin Calcium Injection 3075 U/time on the basis of the control group, large dosage group twice daily; medium dosage group once daily; small dosage group once two days. Four groups were continuously treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy in four groups were evaluated, while the changes of 24 h urine protein quantity, ALB, CREA, PT, APTT, FIB, TG, LDL, HDL, and TC were compared. **Results** After treatment, remission rate in the control group, large, medium and small dosage groups were 65.0%, 95.0%, 85.0%, and 70.0%. The remission rate in large, medium dosage groups were obviously higher than that in control group, while remission rate in large dosage group was obviously higher than that in medium and small dosage groups, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Urine protein quantity of 24 h in four groups significantly reduced, and ALB significantly elevated, and the differences were statistically significant before and after treatment in

收稿日期: 2014-10-22

作者简介: 许国兵, 男, 工作于岳阳市第一人民医院。Tel: 13791497911 E-mail: wangwenming1971@126.com

the same group ( $P < 0.05$ ). CREA in large, medium and small dosage groups significantly reduced with the significant difference ( $P < 0.05$ ). The improvement degrees of 24 h urine protein quantity, ALB, and CREA in large dosage group were better than the other three groups with the significant difference ( $P < 0.05$ ). TG, TC, and LDL in large, medium and small dosage groups significantly reduced, and the differences were statistically significant before and after treatment in the same group ( $P < 0.05$ ). The improvement degrees in large, medium and small dosage groups were better than control group with the significant difference ( $P < 0.05$ ). PT and APTT in large, medium and small dosage groups were significantly longer, and those in large dosage group were longer than medium and small dosage groups ( $P < 0.05$ ). FIB in three dosage groups were significantly reduced, and large dosage group was lower than the low dosage group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low molecular heparin combined with prednisone has a good clinical efficacy in treatment of refractory nephrotic syndrome, and can improve the hypercoagulable state, especially the curative effect of large dosage group is better.

**Key words:** Low Molecular Heparin Calcium Injection; Prednisone Acetate Tablets; refractory nephrotic syndrome; hypercoagulable state

难治性肾病综合征是指在足量强的松治疗 8~12 周以上无效或经强的松治疗能缓解,但经常复发(一年内复发 3 次或半年内发作超过 2 次以上)的肾病综合征<sup>[1]</sup>,病理类型包括膜性肾病、局灶节段性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾炎、中重度系膜增生性肾炎。若患者久治不愈会发展成为慢性肾功能衰竭,严重影响患者的身心健康,增加患者经济负担,甚至威胁患者生命<sup>[2]</sup>。

有研究表明,难治性肾病综合征多伴有高凝状态和血栓栓塞综合征<sup>[3]</sup>,而使用激素更容易诱发血栓形成,因此临床治疗难治性肾病综合征多加用抗凝药物<sup>[4-5]</sup>。低分子肝素由于疗效确切、生物利用度高、不良反应少被临床用于治疗难治性肾病综合征,但关于其使用剂量、疗效及安全性国内外研究者意见不一致<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在探讨不同剂量低分子肝素联合泼尼松治疗难治性肾病综合征的临床疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2012 年 9 月—2014 年 4 月岳阳市一人民医院收治的难治性肾病综合征患者共 128 例为研究对象,其中男 67 例,女 61 例;年龄 18~52 岁,平均年龄(41.5±8.3)岁;病程 3~14 个月。所有患者均符合南京肾脏病学术会议修订的诊断标准<sup>[8]</sup>。

纳入标准:使用激素治疗 6 个月以上无效或经强的松治疗能缓解,但经常复发者;无意识和精神障碍者;高度水肿者;知情并同意研究者。入组患者均符合高凝状态的诊断标准,凝血酶原时间(PT)缩短大于 3 s,正常 11~14 s;活化部分凝血活酶时间(APTT)缩短大于 10 s,正常 35~45 s,血浆纤维蛋白原(FIB)大于 4 g/L。排除造血功能障碍,出血性疾病者;继发性肾病。本研究经过所有患者

同意并签字及本院道德伦理委员会批准。

### 1.2 药物

醋酸泼尼松片由上海信谊药厂有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 120815;低分子肝素钙注射液由葛兰素史克(天津)有限公司生产,规格 0.3 mL:3 075 U/支,产品批号 120702。

### 1.3 分组和治疗方法

按照患者入院的先后顺序及本人意愿随机分成低分子肝素大、中、小剂量组和对照组,每组 32 例。其中大剂量组男 18 例,女 14 例;年龄 18~51 岁,平均年龄(42.2±9.5)岁;病程 3~13 个月,平均病程 10.4 个月。中剂量组男 17 例,女 15 例;年龄 19~52 岁,平均年龄(41.2±10.7)岁;病程 4~14 个月,平均病程 11.2 个月。小剂量组男 17 例,女 15 例;年龄 18~52 岁,平均年龄(40.7±10.2)岁;病程 3~14 个月,平均病程 10.6 个月。对照组男 15 例,女 17 例;年龄 18~50 岁,平均年龄(41.0±11.5)岁;病程 3~14 个月,平均病程 10.5 个月。4 组患者在性别组成、年龄、病程病情等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服醋酸泼尼松片 1 mg/(kg·d),8 周后逐渐降至维持量 5~10 mg/d。低分子肝素大、中、小剂量组在对照组的基础上 sc 低分子肝素钙注射液 3 075 U/次,大剂量组 2 次/d;中剂量组 1 次/d;小剂量组隔日 1 次。4 组患者均连续治疗 6 个月。

### 1.4 疗效判定<sup>[9]</sup>

完全缓解:临床症状、体征消失,肾功能正常,24 h 尿蛋白定量小于 0.3 g;部分缓解:临床症状、体征明显改善,肾功能好转,24 h 尿蛋白定量减少大于 50%;无效:临床症状和体征无改善或加重,24 h 尿蛋白定量减少小于 50%。

缓解率=(完全缓解+部分缓解)/患者总数

### 1.5 观察指标

检测治疗前后两组患者 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白 (ALB)、肌酐 (CREA)、PT、APTT、FIB、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、总胆固醇 (TC)。尿蛋白定量采用双缩脲法, 血液检查采用美国贝克曼公司生产的五分类血球分析仪测定。

### 1.6 不良反应

观察所有患者在治疗过程中有无深静脉血栓、注射部位皮下硬节等不良反应发生。

### 1.7 统计学处理

用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 4 组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 8 例, 部分缓解 5 例, 缓解率 65.0%; 大剂量组完全缓解 16 例, 部分缓解 3 例, 缓解率 95.0%; 中剂量组完全缓解 14 例, 部分缓解 3 例, 缓解率 85.0%; 小剂量组完全缓解 12 例, 部分缓解 2 例, 缓解率 70.0%, 大、中剂量组患者的缓解率明显高于对照组, 差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 大剂量组的缓解率明显高于中、小剂量组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 4 组 24 h 尿蛋白定量、ALB、CREA 比较

治疗后, 4 组患者 24 h 尿蛋白定量均较治疗前显著降低, ALB 显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 大、中、小剂量组患者 CREA 均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且大剂量组尿蛋白定量、ALB、CREA 的改善程度优于其他 3 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 4 组血脂变化比较

治疗后, 大、中、小剂量组 TG、TC、LDL 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且大、中、小剂量组的改善程度优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 4 组凝血指标比较

治疗后, 对照组患者各凝血指标与治疗前比较差异无统计学意义; 大、中、小剂量组患者 PT、APTT 均较同组治疗前明显延长, 其中大剂量组明显高于中、小剂量组 ( $P < 0.05$ ); 3 组 FIB 较治疗前明显减少, 且大剂量组 FIB 低于小剂量组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 4 组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy in four groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	无效/例	缓解率/%
对照	32	8	5	7	65.0
大剂量	32	16	3	1	95.0*
中剂量	32	14	3	3	85.0* <sup>▲</sup>
小剂量	32	12	2	6	70.0 <sup>▲</sup>

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与大剂量组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs large dosage group

表 2 4 组 24 h 尿蛋白定量、ALB、CREA 比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=32$ )

Table 2 Comparison on 24 h urine protein quantity, ALB, and CREA in four groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=32$ )

组别	24 h 尿蛋白定量/g		ALB/(g·L <sup>-1</sup> )		CREA/(μmol·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	6.49 ± 1.34	1.52 ± 0.29* <sup>#</sup>	20.69 ± 5.66	31.57 ± 4.57*	231.74 ± 14.56	220.05 ± 12.47
大剂量	6.47 ± 1.42	1.14 ± 0.25* <sup>▲</sup>	20.73 ± 7.12	37.02 ± 5.55* <sup>▲</sup>	230.24 ± 17.85	127.61 ± 13.07* <sup>▲</sup>
中剂量	6.56 ± 1.36	1.41 ± 0.40* <sup>#</sup>	20.65 ± 6.98	35.95 ± 6.03* <sup>▲</sup>	232.35 ± 19.23	134.49 ± 2.68* <sup>▲</sup>
小剂量	6.51 ± 1.35	1.47 ± 0.41*	21.00 ± 4.53	33.14 ± 3.36* <sup>#</sup>	231.21 ± 19.33	143.92 ± 14.33*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与大剂量组治疗后比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs large dosage group after treatment

表3 4组血脂变化比较

Table 3 Comparison on lipid changes in four groups

组别	观察时间	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	3.4±0.3	9.5±1.6	7.1±1.4	2.0±0.4
	治疗后	2.4±0.2	5.5±1.5*	6.9±1.5	2.2±0.5
大剂量	治疗前	3.4±0.5	9.3±1.1	7.2±1.5	2.1±0.5
	治疗后	1.1±0.2* <sup>▲</sup>	4.0±1.5* <sup>▲</sup>	5.3±1.7* <sup>▲</sup>	2.3±0.7
中剂量	治疗前	3.5±0.3	9.5±1.8	7.2±1.8	2.0±0.8
	治疗后	1.2±0.4* <sup>▲</sup>	4.2±1.3* <sup>▲</sup>	5.5±1.6* <sup>▲</sup>	2.2±0.6
小剂量	治疗前	3.5±0.3	9.3±2.1	7.2±1.3	2.1±0.3
	治疗后	1.1±0.4* <sup>▲</sup>	4.7±1.3* <sup>▲</sup>	5.9±1.3* <sup>▲</sup>	2.3±0.3

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 4组患者凝血指标比较

Table 4 Comparison on coagulation indexes in four groups

组别	PT/s		APTT/s		FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	11.40±3.33	11.84±2.21	28.25±3.54	29.15±2.40	4.65±1.54	4.15±1.40
大剂量	11.34±2.45	14.41±3.22* <sup>▲</sup>	28.57±3.37	32.40±1.52* <sup>▲</sup>	4.67±1.37	3.10±1.12* <sup>▲</sup>
中剂量	11.35±2.30	13.60±2.42* <sup>▲</sup> #	28.45±3.63	31.15±2.80* <sup>▲</sup> #	4.55±1.63	3.29±1.08* <sup>▲</sup>
小剂量	11.42±3.32	13.41±1.40* <sup>▲</sup> #	28.60±4.93	30.25±3.53* <sup>▲</sup> #	4.50±1.23	3.82±1.13* <sup>▲</sup> #

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ ; 与大剂量组治疗后比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs large dosage group after treatment

## 2.5 不良反应

对照组患者有2例深静脉血栓,大剂量组患者有1例注射部位皮下出现硬节,疗程结束后自行缓解,无1例发生静脉血栓,无1例发生过过敏反应。

## 3 讨论

难治性肾病综合征的治愈率低、复发率高,久治不愈会发展成为慢性肾功能衰竭,严重影响患者的身心健康,增加患者经济负担,甚至威胁患者生命。由于大量蛋白从尿中流失、继发性高脂血症等原因导致肾脏综合征患者血液多处于高凝状态,高凝状态是难治性肾病综合征的一种病理状态<sup>[10-11]</sup>,较之正常状态只需少量的促凝物质即可引起血管内凝血,并导致血栓形成。在静脉和动脉血栓栓塞的发生过程中,是一个促发因素,也是导致难治性肾病综合征的重要因素。研究证实<sup>[12]</sup>,肾病综合征患者肾小球基底膜的通透性增加,大多数的血浆蛋白从尿中流失,导致患者低蛋白血症。血浆中的抗凝血酶III也可从肾小球滤过,基底膜通透性增加,抗凝血酶III自尿中流失严重,血浆中抗凝血酶III浓度降低,引起机体凝血,出现高凝状态<sup>[13]</sup>。临床使

用糖皮质激素治疗又会加重高凝状态并进一步促使血栓形成<sup>[14]</sup>。肾小球毛细血管内微血栓形成可加快肾小球病变发展,使肾病不易缓解或持续蛋白尿,导致患者病情进一步恶化。因此,抗凝治疗是目前难治性肾病治疗的重要措施之一<sup>[7]</sup>。

低分子肝素通过催化AT-III发挥抗凝、抗栓作用,其相对分子质量为4000~6500。抗Xa活性比普通肝素更强,但抗IIa的活性则明显不如普通肝素,抗Xa与抗IIa的活性之比为(1.9~5.0):1,因此,抗凝作用较强而出血作用较轻<sup>[15]</sup>。药理学研究证实,低分子肝素通过调节肾血流动力学,减轻肾脏的高凝状态<sup>[16]</sup>,还有利于保护肾小球基底膜,减少蛋白流失,增加血浆白蛋白浓度。

本研究发现,使用低分子肝素治疗难治性肾病综合征,大剂量组的缓解率明显高于中、小剂量及对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。4组24h尿蛋白定量均有显著下降,但大剂量组下降程度明显优于中、小剂量及对照组。4组ALB上升明显,大剂量组CREA下降程度明显高于中、小剂量及对照组。结果提示,低分子肝素可显著减少尿蛋白水

平,减少了白蛋白从尿中的流失,血浆中白蛋白浓度得以提升。治疗后大、中、小剂量组 TG、TC、LDL 均有显著下降,对照组也有下降,但 TG 下降不明显,与对照组相比,大、中、小剂量组下降更显著。治疗前后 4 组患者凝血指标比较,大、中、小剂量组 PT、APTT 均比治疗前明显延长,其中大剂量组明显高于中、小剂量组;大、中、小组 FIB 较治疗前明显减少,且大剂量组 FIB 低于小剂量组 ( $P<0.05$ ),提示不同剂量低分子肝素均能改善难治性肾病综合征患者的高凝状态,尤以大剂量效果明显。

综上所述,低分子肝素治疗难治性肾病综合征具有较好的临床疗效,可改善患者的高凝状态,尤其是大剂量组疗效更佳。

参考文献

[1] Flatlter M D, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients [J]. *Lancet*, 2000, 355(9215): 1575-1581.

[2] 霍世寅,刘永恒,袁马恒,等. 他克莫司联合激素、低分子肝素治疗难治性肾病综合征的疗效观察 [J]. *广州医药*, 2012, 43(5): 29-31.

[3] 罗静,舒慧全,易晓颖,等. 中西医结合治疗难治性肾病综合征临床观察 [J]. *四川中医*, 2008, 19(9): 82-83.

[4] 魏红,马卓娅,焦洋,等. 难治性肾病综合征患者谷胱甘肽硫转移酶活性和基因多态性研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(2): 132-136.

[5] 黄颜颜,陆清竹,唐智. 来氟米特联合中小剂量糖皮质激素治疗原发性难治性肾病综合征 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(9): 759-761.

[6] 张忠贤,周福明. 难治性肾病综合征的中医药治疗进

展 [J]. *中华现代中医学杂志*, 2011, 7(2): 327-329.

[7] Kato S, Chernyavsky S, Tokita J E, et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(3): 281-285.

[8] 叶任高,沈清瑞. 肾脏病诊断与治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 199-200.

[9] Silverberb D, Weder D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(2): 163-170.

[10] Egarrá A, Jatem E, Quiles M T, et al. Value of soluble urokinase receptor serum levels in the differential diagnosis between idiopathic and secondary focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nefrologia*, 2014, 34(1): 53-61.

[11] 郭伟,蒋燕,斯海燕. 尿激酶对小儿难治性肾病综合征伴高凝状态疗效观察 [J]. *浙江临床医学*, 2014, 16(3): 393-394.

[12] Samama A M M, Horellou M H, Elalamy I, et al. D dimer levels, constitutional thrombophilia, and venous thrombosis prediction: clinical aspects and implications [J]. *Semin Vasc Med*, 2005, 5(4): 371-374.

[13] 简珊,何艳燕,宋红梅,等. 环孢素 A 治疗儿童难治性肾病综合征的疗效观察 [J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(4): 330-333.

[14] Ozkayin N, Mir S, Kavakli K. Hypercoagulability risk factors in children with minimal change disease and the protective role of protein cactivity [J]. *Intern Urol Nephrol*, 2004, 36(4): 599-603.

[15] Westhoff T H, van der Giet M. Tacrolimus in the treatment of idiopathic neohrotic syndrome [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16(7): 1099-1110.

[16] Bou Matar R N, Klein J D, Sands J M. Erlotinib preserves renal function and prevents salt retention in doxorubicin treated nephrotic rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): 238-245.