

## 尿激酶联合奥美沙坦酯治疗 IgA 肾病的临床研究

张国召, 王伟, 任 稹\*, 卢志远

京东誉美中西医结合肾病医院 肾内科, 河北 廊坊 065201

**摘要:** **目的** 探讨尿激酶联合奥美沙坦酯治疗 IgA 肾病的临床疗效。**方法** 选择 2017 年 1 月—2018 年 1 月京东誉美中西医结合肾病医院收治的 IgA 肾病轻中度蛋白尿 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组口服奥美沙坦酯片, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上静脉滴注注射用尿激酶, 10 万 U/次, 加入 5%葡萄糖溶液 250 mL 中, 1 次/d。两组均连续治疗 15 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血肌酐 (Scr)、胱抑素 C、24 h 尿蛋白定量、微量白蛋白 (MA) 的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 62.5%、87.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后 Scr、胱抑素 C 水平无明显差异。治疗后, 两组 24 h 尿蛋白定量、MA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 24 h 尿蛋白定量、MA 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 尿激酶联合奥美沙坦酯治疗 IgA 肾病疗效显著, 能更好地降低患者的蛋白尿, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用尿激酶; 奥美沙坦酯片; IgA 肾病; 血肌酐; 胱抑素 C; 24 h 尿蛋白定量; 尿微量白蛋白

**中图分类号:** R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)08 - 2095 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.052

## Clinical study of urokinase combined with olmesartan medoxomil in treatment of IgA nephropathy

ZHANG Guo-zhao, WANG Wei, REN Zhen, LU Zhi-yuan

Department of Nephrology, Jingdong Yumei Kidney Disease Hospital, Langfang 065201, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of urokinase combined with olmesartan medoxomil in treatment of IgA nephropathy. **Methods** Patients (80 cases) with IgA nephropathy in Jingdong Yumei Kidney Disease Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Olmesartan Medoxomil Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Urokinase for Injection on the basis of the control group,  $1 \times 10^5$  U added to 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of Scr, cystatin C, 24 h urinary protein quantification, urinary microalbumin (ALB) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 62.5% and 87.5%, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in Scr and cystatin C levels between two groups before and after treatment. After treatment, 24 h urinary protein quantification and ALB were significantly decreased in two groups, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, 24 h urinary protein quantification and ALB in the treatment group were lower than those in the control groups, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Urokinase combined with olmesartan medoxomil has significant clinical effect in treatment of IgA nephropathy, and can lower the proteinuria better, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Urokinase for Injection; Olmesartan Medoxomil Tablets; IgA nephropathy; Scr; cystatin C; 24 h urinary protein quantification; urinary microalbumin

收稿日期: 2018-01-19

作者简介: 张国召, 主治医师, 研究方向是肾内科疾病的诊疗。

\*通信作者 任 稹, 工作于京东誉美中西医结合肾病医院肾内科。

免疫球蛋白 A (IgA) 肾病是一种原发性肾小球疾病, 以肾小球系膜区 IgA 沉积为特征, 是全世界最为常见的免疫复合物肾小球肾炎, 也是慢性肾脏病的主要类型。我国原发性肾小球疾病占 40%~47<sup>[1-2]</sup>。IgA 肾病不是一种良性疾病, IgA 肾病患者在确诊病情 10~20 年内会有 25%~50% 患者逐渐演变成肾衰竭, 有的甚至发展为终末期肾衰竭<sup>[3]</sup>。2012 年改善全球肾脏病预后组织指南提出<sup>[4]</sup>, IgA 肾病的治疗包括激素、免疫抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB)、鱼油等。IgA 肾病发病机制并没有确定, 与多种因素有直接或间接的关系, 目前临床上缺乏有效的治疗方法。因此, 如何防治 IgA 肾病是临床上一直探讨的问题<sup>[5]</sup>。尿激酶具有提高血管 ADP 酶活性, 抑制 ADP 诱导血小板聚集的作用, 可降解血液循环中的纤维蛋白原, 发挥溶栓作用。目前国内关于尿激酶联合奥美沙坦酯对 IgA 肾病轻中度蛋白尿患者疗效的报道较少, 本研究笔者就对其联合治疗的综合疗效展开报道, 旨在为临床提供指导。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般材料

选择 2017 年 1 月—2018 年 1 月京东誉美中西医结合肾病医院收治的 IgA 肾病轻中度蛋白尿 80 例为研究对象, 其中男性 41 例, 女性 39 例; 年龄 15~55 岁, 平均年龄 (37.61±9.64) 岁, 平均病程 (15.1±8.12) 个月。

纳入标准<sup>[6]</sup> 确诊为 IgA 肾病系膜增生性肾小球肾炎 (经肾穿刺活检), 且 Lee 分级不小于 III 级; 患者肾功能正常且临床表现为轻中度蛋白尿 (24 h 尿蛋白定量 0.5~2.0 g); 无严重的其他内外科疾病; 患者及家属对于随机分组和治疗方案均了解并签订知情同意书。

排除标准 根据临床病史排除继发性肾病 (如红斑狼疮性肾小球肾炎、肝硬化肾病、代谢性肾炎等); 对尿激酶或奥美沙坦酯药物存在过敏者; 哺乳期或妊娠期妇女等。

### 1.2 药物

注射用尿激酶由丽珠集团丽珠制药厂生产, 规格 50 万 U/支, 产品批号 20160911; 奥美沙坦酯片由第一三共制药 (上海) 有限公司生产, 规格 20 mg/片, 产品批号 20160415。

### 1.3 分组和治疗方法

采用随机分组方法将研究对象分为对照组和治

疗组, 每组各 40 例。其中对照组男性 19 例, 女性: 21 例; 年龄 17~55 岁, 平均年龄 (38.92±12.43) 岁; 病程: 2~35 个月, 平均病程 (14.97±5.61) 个月。治疗组男性 22 例, 女性 18 例; 患者年龄 15~54 岁, 平均年龄 (37.17±12.71) 岁; 病程 3~31 个月, 平均病程 (15.72±4.56) 个月。两组研究对象在性别组成、年龄、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服奥美沙坦酯片, 20 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注注射用尿激酶, 10 万单位/次, 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中, 1 次/d。两组均连续治疗 15 d。在治疗期间, 患者暂停服用其他药物, 若患者出现其他症状应及时对症处理。

### 1.4 两组临床疗效标准<sup>[7]</sup>

显效: 治疗后患者的临床症状、体征基本消失或显著缓解, 尿蛋白表达水平减少 >80.0%; 有效: 治疗后患者的临床症状、体征有所缓解, 尿蛋白表达水平减少 50.0%~80.0%; 无效: 治疗后临床症状、体征无变化或加重, 尿蛋白表达水平减少 <50.0%。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

分别于治疗前后, 采用全自动生化分析仪 (日立 7070 型) 检测血肌酐 (Scr)、胱抑素 C、24 h 尿蛋白定量、微量白蛋白 (MA) 水平。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无腹泻、血管疼、头晕等不良反应发生。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件处理研究所得数据。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 8 例, 有效 17 例, 总有效率是 62.5%; 治疗组显效 10 例, 有效 25 例, 总有效率是 87.5%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组生化指标比较

两组治疗前后 Scr、胱抑素 C 水平无明显差异; 治疗后, 两组 24 h 尿蛋白定量、MA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组患者 24 h 尿蛋白定量、MA

水平显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表2。

### 2.3 两组不良反应比较

治疗过程中，对照组患者发生腹泻2例，血管

疼1例，头晕2例，不良反应发生率12.5%；治疗组患者发生血管疼1例，头晕1例，不良反应发生率为5.0%，两组不良反应比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	8	17	15	62.5
治疗	40	10	25	5	87.5*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on biochemical indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	Scr/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	胱抑素 C/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	24 h 尿蛋白定量/g	MA/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	40	治疗前	127.45 ± 18.46	2.58 ± 0.39	1.21 ± 0.48	135.64 ± 39.54
		治疗后	127.98 ± 17.36	2.56 ± 0.35	0.89 ± 0.34*	94.79 ± 35.61*
治疗	40	治疗前	127.64 ± 17.64	2.59 ± 0.42	1.22 ± 0.47	137.95 ± 45.12
		治疗后	127.31 ± 14.98	2.57 ± 0.38	0.31 ± 0.51*▲	61.39 ± 34.65*▲

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

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

### 3 讨论

IgA 肾病是最常见的以儿童和青少年多发的疾病，特征为反复发作性血尿（肉眼或镜下血尿），且伴有一定程度的蛋白尿，肾组织存在免疫球蛋白沉积（以 IgA 为主），是原发肾小球疾病之一，最终可导致终末期肾病<sup>[8-9]</sup>。IgA 肾病患者治疗不及时易进展至尿毒症期，需要进行维持性透析治疗<sup>[10]</sup>。目前临床治疗 IgA 肾病分为一般治疗、药物治疗（如雷公藤多苷、双嘧达莫、ACEI 等）及血液净化治疗（血液透析或腹膜透析等）。有关研究显示<sup>[11]</sup>，IgA 肾病患者由于局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS 系统）表达过度，会导致肾脏出现损伤，在 RAAS 系统中血管紧张素 II 是最重要的生物活性因子，对全身尤其是肾脏的血流都存在影响，可使肾小球压力升高，导致肾小球硬化，产生蛋白尿，严重影响 IgA 预后。肾脏局部存在高凝状态或纤溶功能低下，会导致 IgA 肾病病变进展或加重，导致肾小球纤维化。因此，预防及改善预后重点在于积极防治蛋白尿的产生及调节凝血纤溶系统<sup>[12]</sup>。研究发现<sup>[13]</sup>，肾病综合征发生因素较为复杂，主要因素为低蛋白血症，在机体的血浆白蛋白水平  $< 25 \text{ g/L}$  情况下，易造成血浆的胶体渗透压下降，进而导致液

体滞留于间质区；若白蛋白水平  $< 15 \text{ g/L}$ ，易形成腹水、胸水，导致病情进一步加重。同时，肾内因子能引起肾小管的管周液相关平衡机制发生改变，造成曲小管重吸收钠离子，引起尿中钾离子、水分出现大量外流，发挥利尿作用。因此，采用渗透性利尿剂能通过肾小球的自由滤过，同时避免肾小管重吸收，使肾小管渗透浓度增加，预防近曲小管、远曲小管重吸收水钠，从而达到利尿效果，改善病情。

已有研究显示，血清中胱抑素 C 水平、Scr 及 ALB 和 24 h 尿蛋白水平是与肾脏功能密切相关的生物大分子，其联合检测对分析肾脏功能具有重要的参考价值<sup>[14-15]</sup>。奥美沙坦酯是一种选择性血管紧张素 II 受体抑制剂，可以较为理想的减少蛋白尿的产生，改善肾脏的病理结构，延缓肾脏疾病的进展，对 IgA 肾病的疗效值得肯定。奥美沙坦酯可降低血压，减少蛋白尿，同时可抑制细胞外基质，预防肾衰竭的发生。尿激酶为纤溶酶原激活物，可以激活纤溶酶原，促进内皮细胞增生，延缓肾组织纤维化进展，减少蛋白尿<sup>[16]</sup>。联合应用尿激酶与奥美沙坦酯治疗 IgA 肾病，既可减少蛋白尿的产生，又可调节凝血纤溶系统，对预防和改善预后均有良好效果。

结果显示, 治疗组患者的总有效率(87.50%)明显高于对照组(62.50%)。治疗后, 两组24 h尿蛋白定量、ALB水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组24 h尿蛋白定量、ALB水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明尿激酶联合奥美沙坦酯治疗IgA肾病更能保护肾脏, 延缓肾脏疾病的进展, 具有协同作用。

综上所述, 尿激酶联合奥美沙坦酯治疗IgA肾病疗效显著, 能更好地降低患者的蛋白尿, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 张娜, 崔文鹏, 崔英春, 等. 原发性IgA肾病的基因多态性研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(7): 1237-1239.
- [2] 刘双信, 史伟. IgA肾病的治疗进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(4): 196-200.
- [3] 周悦玲, 蒋更如. IgA肾病进展至终末期肾病临床预测的研究现状 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2016, 36(2): 296-301.
- [4] 改善全球肾脏病预后组织. 改善全球肾脏病预后组织慢性肾脏病贫血指南(概要) [J]. 中华内科杂志, 2013(6): 521-523.
- [5] 李翀. 中医药防治IgA肾病的相关研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(7): 194-197.
- [6] 丁洁. 原发性IgA肾病诊治循证指南(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 68(9): 643-646.
- [7] 史伟. IgA肾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 53-59.
- [8] 何川鄂, 朱平, 杨芦荟, 等. 临床表现为肾病综合征的IgA肾病临床分析及治疗效果 [J]. 广东医学, 2014, 35(16): 2586-2589.
- [9] 祝爽爽, 李永强, 周树录, 等. 血清中IgA/C3比值在IgA肾病诊断预测中的价值及其与IgA肾病临床及病理联系 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(12): 1683-1688.
- [10] 汪力, 王少清. IgA肾病的发病机制及治疗进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(15): 2712-2714.
- [11] 赵飞, 任野平, 孔凡武. 慢性肾脏病患者交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统与肾脏疾病进展之间的关系 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017(5): 394-397.
- [12] 赵芳红, 钟清. IgA肾病治疗研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(8): 1192-1195.
- [13] 樊春荔, 吴嘉, 卜晓敏, 等. 肾病综合征患儿的血清游离脂肪酸与白蛋白比值显著升高 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(10): 1382-1385.
- [14] 邱升强. 血清胱抑素C与肌酐、尿素氮联合检测在肾功能损害诊断中的运用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(2): 413-415.
- [15] 张家永, 郭进, 陈玉玲, 等. 联合检测血清胱抑素C与尿微量白蛋白/肌酐指数对SLE早期肾损伤的临床意义 [J]. 当代医学, 2018, 24(5): 1-4.
- [16] 李亚英. 沙坦类药物的药理作用及临床应用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(31): 6558-6559.