

低分子肝素钙联合他克莫司治疗膜性肾病的临床研究

荀利如¹, 孙燕¹, 王晓明¹, 李振江¹, 高秋英^{2*}

1. 陕西省人民医院 肾病血透中心, 陕西 西安 710068

2. 陕西省人民医院 血液科, 陕西 西安 710068

摘要: **目的** 探讨低分子肝素钙联合他克莫司治疗膜性肾病的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2018年6月陕西省人民医院收治的膜性肾病患者94例, 随机分成对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组餐前1h口服他克莫司胶囊, 0.05 mg/(kg·d), 2次/d。治疗组在对照组基础上腹壁皮下注射低分子肝素钙注射液, 5000 AXa单位/次, 1次/d。两组均连续治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者24h尿蛋白定量(24h-UTP)、肌酐(Cr)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及凝血纤溶指标及炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为78.7%和93.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组24h-UTP及血清Cr、TC、TG水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$), 血清ALB浓度均显著升高($P < 0.05$), 且治疗后治疗组24h-UTP、Cr、ALB、TC、TG水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血浆纤维蛋白原(FIB)、血管性血友病因子(vWF)水平及血清D-二聚体(D-D)、白介素-4(IL-4)、IL-10水平均显著下降($P < 0.05$), 且治疗组上述凝血纤溶指标和炎症因子明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 低分子肝素钙联合他克莫司治疗膜性肾病可明显减轻患者症状, 改善凝血纤溶状态, 抑制炎症反应, 保护肾功能。

关键词: 低分子肝素钙注射液; 他克莫司胶囊; 膜性肾病; 24h尿蛋白定量; 凝血纤溶; 血管性血友病因子; 肾功能

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)12-3340-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.057

Clinical study on low molecular weight heparin calcium combined with tacrolimus in treatment of membranous nephropathy

XUN Li-ru¹, SUN Yan¹, WANG Xiao-ming¹, LI Zhen-jiang¹, GAO Qiu-ying²

1. Nephrology and Hemodialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

2. Department of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of low molecular weight heparin calcium combined with tacrolimus in treatment of membranous nephropathy. **Methods** Patients (94 cases) with membranous nephropathy in Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2016 to June 2018 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Tacrolimus Capsules 1 h before meals, 0.05 mg/(kg·d), twice daily. Patients in the treatment group were abdominal subcutaneous injection administered with Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection on the basis of the control group, 5 000 AXa/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of 24 h-UTP, Cr, ALB, TC, TG, the coagulation-fibrinolysis indexes, and inflammatory factors in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 78.7% and 93.6% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h-UTP, Cr, TC, and TG levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the serum ALB concentration in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FIB and vWF in plasma, the levels of D-D, IL-4, IL-10 in serum in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the coagulation-fibrinolysis indexes and inflammatory factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin calcium combined with tacrolimus in treatment of membranous nephropathy can obviously relieve the symptoms, improve the coagulation and fibrinolysis status, and inhibit inflammatory reaction and protect renal function.

收稿日期: 2018-09-19

作者简介: 荀利如(1979—), 女, 主治医师, 研究方向为肾脏病学。E-mail: xunliru229@163.com

*通信作者 高秋英, 硕士, 研究方向是血液病学。E-mail: 18629451569@163.com

Key words: Tacrolimus Capsules; Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection; membranous nephropathy, 24 h-UTP; coagulation-fibrinolysis; vWF; renal function

膜性肾病是慢性肾小球肾炎的一种常见病理类型,亦是诱发成人肾病综合征的重要病因。本病起病隐匿,发病高峰在30~50岁,男女比例约为2:1。患者早期症状不明显,随病程进展,患者可出现大量蛋白尿、高度水肿、高血压、低蛋白血症、肾功能损伤、高脂血症等临床表现^[1]。同时膜性肾病患者的肾功能减退主要以慢性进展性为特征,若未予以有效处理,会逐渐演变为终末期肾病,威胁患者生命。当前临床治疗此类肾病的手段包括积极控制肾病综合征、抗凝、免疫治疗等^[2]。他克莫司为大环内酯类药物,具有强效抑制淋巴因子生成、阻断T细胞活化与增生等作用,是目前治疗膜性肾病的常用免疫抑制剂^[3]。低分子肝素钙属抗凝血药,具有强大的抗凝血因子Xa(FXa)活性作用,而对凝血酶的抑制作用相对较小,从而在保证抗凝效果的同时,能有效减少出血等不良反应,是膜性肾病抗凝治疗的首选药物^[4]。因此,本研究采取低分子肝素钙联合他克莫司治疗膜性肾病,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年1月—2018年6月陕西省人民医院收治的94例膜性肾病患者为研究对象,均满足膜性肾病诊断标准^[5]。其中男53例,女41例;年龄25~65岁,平均年龄(46.7±7.3)岁;病程3~17个月,平均病程(11.2±2.7)个月;体质量51.4~85.3 kg,平均体质量(69.2±8.1) kg。

纳入标准:(1)24 h尿蛋白定量(24 h-UTP) > 3.5 g;(2)受试者自愿,签订知情同意书;(3)血清白蛋白(ALB) < 30 g/L;(4)年龄18~65岁;(5)近3个月内未有糖皮质激素、抗凝、溶栓、免疫抑制剂等相关治疗史。

排除标准:(1)由免疫性疾病(系统性红斑狼疮等)、药物或毒素(非甾体类抗炎药(NSAIDs)、青霉胺等)、肿瘤、感染或寄生虫疾病(如乙型肝炎、血吸虫病)等继发性因素而致的膜性肾病者;(2)有药物过敏史或过敏体质者;(3)凝血机制障碍或有出血倾向(如先兆流产、视网膜血管性病、严重肝肾功不全、消化系统溃疡等)者;(4)孕妇或哺乳期妇女;(5)伴血小板减少症或急性细菌性心内膜炎者;(6)精神疾病者。

1.2 药物

低分子肝素钙注射液由深圳赛保尔生物药业有限公司生产,规格1.0 mL:5 000 AXa单位/支,产品批号151004、170509;他克莫司胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产,规格1 mg/片,产品批号20150903、20170611。

1.3 分组和治疗方法

随机将94例患者分成对照组(47例)和治疗组(47例)。其中对照组男28例,女19例;年龄25~64岁,平均年龄(46.1±7.5)岁;病程3~16个月,平均病程(10.9±2.8)个月;体质量52.1~85.3 kg,平均体质量(69.5±7.9) kg。治疗组男25例,女22例;年龄27~65岁,平均年龄(46.9±7.0)岁;病程5~17个月,平均病程(11.5±2.4)个月;体质量51.4~84.8 kg,平均体质量(68.7±8.3) kg。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采取相同的基础治疗,包括一般治疗(如充足休息、限钠、饮食指导)、利尿、调脂及控制血压等。对照组在此基础上餐前1 h口服他克莫司胶囊,0.05 mg/(kg·d),2次/d。治疗组在对照组基础上于腹壁皮下注射低分子肝素钙注射液,5 000 AXa单位/次,1次/d。两组均连续治疗4周。

1.4 疗效判定标准^[6]

完全缓解:24 h-UTP ≤ 0.2 g,多次测定蛋白尿阴性,血清ALB正常或 ≥ 35 g/L,肾病综合征表现完全消除,肾功能正常;显著缓解:血清ALB显著改善,多次测定24 h-UTP < 1 g,肾功能正常或接近正常;部分缓解:24 h-UTP < 3 g,多次测定蛋白尿有所减轻,血清ALB亦有改善,肾功能好转;无效:血清ALB、尿蛋白均无大变化,肾功能未见好转,肾病综合征表现未消除。

总有效率 = (完全缓解 + 显著缓解 + 部分缓解) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 24 h-UTP 收集患者24 h尿液样本,使用双缩脲比色法检测24 h-UTP。

1.5.2 血清相关指标 患者在治疗前后清晨各采两管静脉血,5 mL/管,1份经抗凝处理后用于测定凝血纤溶功能,另1管血液样本经离心后留取血清样本,用于检测血清相关指标。仪器采用生化分析仪(日本日立,型号7600),采取碱性苦味酸动力法测

定肌酐 (Cr), ALB 运用溴甲酚绿比色法, 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 分别采用胆固醇和磷酸甘油氧化酶法检测, 选用免疫比浊法检测 D-二聚体 (D-D), 白介素 (IL) -4、IL-10 均使用酶联免疫法, 试剂盒均由北京贝尔生物提供, 操作按说明书。

1.5.3 凝血纤溶功能 运用全自动血凝仪 (日本 Sysmex, 型号 CA510) 分析纤维蛋白原 (FIB)、血管性血友病因子 (vWF) 血浆水平。

1.6 不良反应观察

用药期间, 记录患者因药物而致的副反应 (如震颤、头痛、失眠等)。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 22.0 处理数据, 计数资料以 % 表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 8 例, 显著缓解

12 例, 部分缓解 17 例, 无效 10 例, 临床总有效率为 78.7%; 治疗组患者完全缓解 11 例, 显著缓解 14 例, 部分缓解 19 例, 无效 3 例, 临床总有效率为 93.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 24 h-UTP、Cr、ALB、TC、TG 比较

治疗后, 两组 24 h-UTP 及血清 Cr、TC、TG 水平较治疗前均显著降低, 血清 ALB 浓度显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 24 h-UTP、Cr、ALB、TC、TG 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血纤溶指标及炎症因子比较

治疗后, 两组患者血浆 FIB、vWF 水平及血清 D-D、IL-4、IL-10 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述凝血纤溶指标和炎症因子明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	显著缓解/例	部分缓解/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	8	12	17	10	78.7
治疗	47	11	14	19	3	93.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 24 h-UTP、Cr、ALB、TC、TG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on 24 h - UTP, Cr, ALB, TC, TG between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	24 h-UTP/g	Cr($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	47	治疗前	7.08 \pm 1.54	117.58 \pm 16.73	24.67 \pm 3.85	8.85 \pm 1.63	3.20 \pm 0.82
		治疗后	2.57 \pm 0.61*	91.36 \pm 13.78*	31.25 \pm 4.37*	5.69 \pm 1.20*	2.08 \pm 0.54*
治疗	47	治疗前	6.83 \pm 1.65	121.05 \pm 17.41	25.29 \pm 4.12	8.63 \pm 1.55	3.06 \pm 0.75
		治疗后	1.36 \pm 0.32* [▲]	80.14 \pm 12.62* [▲]	34.31 \pm 3.74* [▲]	4.41 \pm 0.97* [▲]	1.65 \pm 0.42* [▲]

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

表 3 两组凝血纤溶指标和炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on coagulation-fibrinolysis indexes and inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FIB($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	vWF/%	D-D($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-4($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-10($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	47	治疗前	4.25 \pm 1.37	151.26 \pm 23.40	364.27 \pm 56.18	32.15 \pm 6.43	26.54 \pm 5.73
		治疗后	3.46 \pm 0.82*	112.48 \pm 16.09*	241.05 \pm 41.33*	27.32 \pm 5.56*	21.30 \pm 4.21*
治疗	47	治疗前	4.10 \pm 1.29	147.54 \pm 25.18	371.05 \pm 53.20	30.27 \pm 6.10	28.21 \pm 5.48
		治疗后	3.01 \pm 0.64* [▲]	95.37 \pm 14.72* [▲]	193.47 \pm 32.16* [▲]	23.15 \pm 4.33* [▲]	17.45 \pm 3.67* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现 1 例震颤, 1 例失眠, 不良反应发生率为 4.3%; 治疗组发生 1 例头痛, 1 例震颤, 1 例注射部位皮下瘀血, 不良反应发生率为 6.4%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

膜性肾病主要由抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体介导的一种免疫性肾小球疾病, 其病理特征是免疫复合物沉积于肾小球基底膜上皮侧, 在补体参与下, 形成膜攻击复合物, 继而造成足细胞损伤及肾小球滤过屏障被破坏, 最终出现显性的非选择性蛋白尿和肾病综合征的其他表现^[7]。免疫治疗是这类肾小球疾病临床治疗的重点, 目前可用于免疫治疗的药物有糖皮质激素和免疫抑制剂^[8]。他克莫司属免疫调节剂, 可通过抑制钙调神经磷酸酶 (CaN) 活性, 直接阻止 T 细胞活化及下调淋巴因子表达, 还能通过降低树突状细胞 (DCs) 抗原呈递能力、抑制 DCs 成熟等方式, 对免疫系统起到间接调控作用, 促进调节性 T 细胞 (Treg) 增殖、诱导 T 细胞无能等, 进而维持免疫耐受, 此外本品还具有足细胞保护、减少尿蛋白等药理作用^[9]。

膜性肾病极易并发静脉血栓, 且血栓形成可见于心、肺、下肢等任何部位, 但以肾静脉血栓更为多见, 而肾静脉血栓会加速病情进展, 部分患者甚至可因栓子脱落而引发猝死^[10]。因此抗凝治疗在预防肾静脉血栓形成、减少蛋白尿、改善肾功能等方面具有积极意义。低分子肝素钙是一种由普通肝素解聚而成的钙盐, 本品除了有强效抗凝、抗血栓形成等作用外, 还可能具备抑制肾小球系膜细胞增生、下调单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达、降低白细胞及单核细胞黏附功能、调血脂、减轻内皮细胞损伤、抗炎等多重作用机制^[11]。本研究中, 治疗组治疗后总有效率为 93.6%, 明显高于对照组的 78.7%, 且治疗组 24h-UTP 及血清 Cr、TC、TG 水平较对照组同期均显著降低, 血清 ALB 浓度显著升高, 同时两组患者不良反应率均较低, 都为震颤、失眠、注射部位皮下瘀血等轻微症状。说明膜性肾病采取低分子肝素钙+他克莫司联合治疗能安全有效的缓解患者肾病综合征表现、改善肾功能等。

膜性肾病患者有高凝倾向, 在低蛋白血症刺激下, 肝脏会异常合成分泌 FIB, 而此时纤维蛋白溶解作用减弱, 造成血中 FIB 升高^[12]。高凝状态是血

栓形成的基础, vWF 属促凝因子, 是一种糖基化蛋白, 系由血管内皮细胞合成分泌, 当内皮细胞遭受损伤时, vWF 会被大量释放入血, 继而引起血小板功能异常及凝血纤溶系统紊乱, 因此膜性肾病患者体内 vWF 水平显著升高是血小板性血栓形成的重要原因^[13]。D-D 是纤维蛋白的一种特异性降解产物, 可作为反映机体凝血纤溶活性状态的关键分子标志物, 而膜性肾病患者血中 D-D 水平异常增高, 预示着此类肾病患者静脉血栓形成的风险较大^[14]。炎症反应与膜性肾病的发生发展密切相关, 且以 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 为主导, IL-4、IL-10 是 Th2 细胞所分泌的代表性细胞因子, 其中 IL-4 具有上调内皮细胞 ICAM1 表达及黏蛋白基因表达、促进杯状细胞和肥大细胞化生、增加巨噬细胞活化与趋化 (使其在肾小球内大量浸润) 等活性, 进而加重体内炎症反应及组织损伤。IL-10 作为抗炎因子, 其血中浓度增高, 可能是机体代偿机制所致, 起到拮抗促炎因子损伤肾小球系膜细胞的作用, 从而保护肾功能^[15]。本研究中, 治疗组治疗后血浆 FIB、vWF 水平及血清 D-D、IL-4、IL-10 水平较对照组同期均显著下降, 可见低分子肝素钙联合他克莫司治疗膜性肾病效果切实。

综上所述, 低分子肝素钙联合他克莫司治疗膜性肾病能明显减轻患者症状, 改善凝血纤溶状态, 抑制炎症反应, 保护肾功能, 疗效显著, 患者耐受性较高, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张五星, 周伟, 王昱景, 等. 膜性肾病 49 例临床特点及治疗分析 [J]. 四川医学, 2011, 32(2): 168-170.
- [2] 潘阳彬, 万建新. 原发性膜性肾病的诊治进展 [J]. 世界临床药物, 2018, 39(2): 73-79.
- [3] 夏梦迪, 谢席胜, 艾娜. 他克莫司治疗膜性肾病进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 923-925.
- [4] 黄寿吾. 肝素钙临床应用研究进展 [J]. 临床荟萃, 1993, 8(9-10): 475-477.
- [5] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 第 14 版: 下册, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2170-2174.
- [6] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [7] 丛日华, 靳蕊霞. 69 例膜性肾病临床特点与病理资料分析 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(10): 996-999.
- [8] 张韬, 刘倩. 免疫抑制药治疗膜性肾病的研究概述 [J]. 中国药师, 2011, 14(6): 876-879.

- [9] 高丹, 吴歌. 他克莫司和来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效比较 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 675-677.
- [10] 李世军, 郭锦洲, 左科, 等. 膜性肾病静脉血栓栓塞症的临床研究 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(1): 29-34.
- [11] 杨俊茹. 低分子量肝素钙药理体外实验研究综述 [J]. 药物与人, 2014, 27(10): 29-30.
- [12] 周丽君, 卢国元. 血浆纤维蛋白原水平在肾小球疾病中的临床意义 [J]. 中国血液流变学杂志, 2013, 23(4): 640-642, 644.
- [13] 孟晨, 李胜开. 膜性及非膜性肾病综合征患者血浆血管性血友病因子及其裂解酶的变化及临床意义 [J]. 徐州医学院学报, 2014, 34(8): 523-527.
- [14] 项新, 施燕春, 何坤, 等. D-二聚体与原发肾病综合征临床及病理的相关分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(2): 104-107.
- [15] 王涛, 黄智敏, 俞香宝, 等. 不同病理类型肾小球疾病患者血清中IL-4、IL-10和IFN- γ 的改变及其临床意义 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(8): 1138-1141.