

· 论 著 ·

小剂量肝素钙治疗小儿原发性肾病综合征疗效评价

吴小川 易著文 党西强 何庆南 黄丹琳

(中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室 湖南 * 长沙 410011)

[摘 要] 目的 探讨小剂量肝素钙在小儿原发性肾病综合征中的治疗作用。方法 对 82 例原发性肾病综合征合并高凝状态的患儿进行前瞻性研究 所有患儿均常规服用泼尼松每日 2 mg/kg(最大量 < 60 mg/d) 其中 52 例患儿为肝素钙治疗组(每日 50 IU/kg 静脉点滴 4 周) 另外 30 例为对照组。结果 治疗组尿蛋白转阴率与对照组差异无显著性 ($P > 0.05$)。尿蛋白转阴病例中 治疗组尿蛋白转阴时间明显短于对照组(13.08 ± 4.75) d vs (19.33 ± 4.48) d [$P < 0.01$] 开始利尿时间亦明显少于对照组(9.64 ± 2.65) d vs (17.07 ± 3.99) d [$P < 0.01$] 治疗组血纤维蛋白原恢复正常率明显高于对照组(93.3% vs 65.4%) [$P < 0.05$] 治疗组尿 FDP 恢复正常率与对照组差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 小剂量肝素钙不能提高原发性肾病综合征患儿尿蛋白转阴率 但可缩短诱导缓解时间 增强利尿效果 且小剂量肝素钙抗凝作用明显。

[关 键 词] 肝素钙 肾病综合征 治疗 儿童

[中图分类号] R692 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2002)03-0177-03

Therapeutic Effect of Low-Dose Heparin in the Childhood Primary Nephrotic Syndrome

WU Xiao-Chuan , YI Zhu-Wen , DANG Xi-Qiang , et al.

Laboratory of Pediatric Nephrology , Second Xiangya Hospital , Central South University , Changsha 410011 , China

Abstract : Objective To investigate the effect of low - dose heparin in the treatment of the primary nephrotic syndrome in children. **Methods** Eighty-two children with the primary nephrotic syndrome in the hypercoagulable state were studied prospectively. All the patients were administrated with prednisone 2 mg/kg·d (maximum dose \leq 60 mg/d). Fifty-two of them , besides prednisone , were administrated with heparin (50 IU/kg·d , intravenous injection for 4 weeks) , who formed the treatment group. The other 30 belonged to the control group. **Results** There was no significant difference in remission (negative proteinuria) between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). The time taken for remission was shorter in the treatment group [(13.08 ± 4.75) d] than that in the control group [(19.33 ± 4.48) d] ($P < 0.01$) , so was the initial diuresis time [(9.64 ± 2.65) d vs (17.07 ± 3.99) d] ($P < 0.01$). The plasma fibrinogen recovery efficiency in the treatment group (93.3%) was significantly higher than that in the control group (65.4%) ($P < 0.05$). However , no significant difference in the urinary FDP recovery efficiency was found between the two groups. **Conclusions** Low-dose heparin had an obvious anticoagulation effect. Although it can not improve the remission rate of urinary protein in the treatment of the primary nephrotic syndrome in children , it can shorten the induced remission time and enhance diuresis effects.

Key words : Heparin ; Nephrotic syndrome ; Treatment ; Child

肾病综合征是儿童常见肾脏疾病 高凝状态及血栓形成是其常见并发症。有研究表明 肾病综合征高凝状态程度及血栓形成常与肾小球病变的严重性和活动性有关 亦是肾小球及肾小管间质病变进展的重要因素之一 且可能影响疾病对激素治疗的敏感性 加重临床水肿及少尿症状 严重的导致组织及器官变性及坏死。故抗凝治疗已成为肾病综合征治疗的必要措施。肝素作为抗凝药物在肾病综合征及其他肾脏疾病中被广泛应用 其不仅有抗凝抗血栓作用 且有抗炎、抗过敏、抗补体、利尿、抗肾素醛

固酮活性等作用^[1 2]。糖皮质激素治疗肾病综合征中早期可能加重高凝状态,故本研究在常规糖皮质激素治疗肾病综合征的基础上,加用小剂量肝素钙,观察患儿血凝状态及尿量、尿蛋白的变化,旨在探讨小剂量肝素钙在原发性肾病综合征治疗中的作用,为临床进一步应用提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

我们于 1998 年 10 月至 2000 年 7 月对 82 例原发性肾病综合征合并高凝状态的患儿进行前瞻性研究,其中男 55 例,女 27 例;年龄 2~14 岁,平均 8.3 岁,病程 2 周至 4 年,平均 9 个月。诊断标准参照全国小儿肾脏病科研协作组制定标准^[3]。52 例患儿为治疗组(单纯型肾病 35 例,肾炎型肾病 17 例),30 例为对照组(单纯型肾病 21 例,肾炎型肾病 9 例),两组临床分型差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有患儿均常规服用泼尼松每日 2 mg/kg(最大量 60 mg/d),其中治疗组加用肝素钙(商品名:凯瑞,山东正大福瑞达制药有限公司生产)每日 50 IU/kg,静脉点滴 4 周;另外 30 例为对照组。治疗组肾活检 33 例,对照组肾活检 21 例,两组中微小病变病例与非微小病变病例的分布差异无显著性($P > 0.05$)。肾组织均常规包埋进行光镜、电镜、免疫荧光检查。

1.3 统计学分析

所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,输入 SPSS 10.0 统计软件包,两两均数比较用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

治疗 4 周后,治疗组尿蛋白转阴率为 69.2%(36/52),对照组尿蛋白转阴率 50%(15/30),两者差异无显著性($\chi^2 = 2.99, P > 0.05$)。治疗组中病理为非微小病变型病例尿蛋白转阴率为 62.5%(15/24),微小病变型病例为 66.7%(6/9);对照组中病理为非微小病变型病例尿蛋白转阴率为 42.9%(6/14),微小病变型病例为 71.4%(5/7)。治疗组和对照组尿蛋白转阴率在非微小病变型病例中差异无显著性($\chi^2 = 1.38, P > 0.05$),在微小病变型病例中差异亦无显著性(Fisher's Exact Test, $P > 0.05$)。

尿蛋白转阴病例中,治疗组尿蛋白转阴时间明显短于对照组($t = 4.35, P < 0.01$),开始利尿时间亦明显少于对照组($t = 7.81, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 治疗组与对照组尿蛋白转阴时间和开始利尿时间比较

Table 1 Comparison of the time of taken for remission of negative proteinuria and the initial diuresis time between the treatment group and control group ($\bar{x} \pm s, d$)			
组别	例数	尿蛋白转阴时间	开始利尿时间
对照组	15	19.33 \pm 4.48	17.07 \pm 3.99
治疗组	36	13.08 \pm 4.75 ^a	9.64 \pm 2.65 ^a

注: * "a" 与对照组比较 $P < 0.01$

治疗组血纤维蛋白原恢复正常比例为 93.3%(42/45),对照组为 65.4%(17/26),两组差异有显著性($\chi^2 = 9.17, P < 0.05$)。治疗组尿 FDP 恢复正常比例为 84.4%(27/32),对照组为 65.2%(15/23),两组差异无显著性($\chi^2 = 2.72, P > 0.05$)。治疗组治疗过程中有两例发生皮下瘀血,1 例肉眼血尿,停药后痊愈,其余均无出血现象。

3 讨论

本研究发现糖皮质激素合并小剂量肝素钙使用虽不能明显提高小儿原发性肾病综合征尿蛋白转阴率,但可缩短诱导缓解时间,增强利尿效果。肝素为一族天然酸性粘多糖,为线性强聚阴离子,能促进毛细血管基膜阴离子重建,结合血管内皮细胞,灭活对血管内皮有损伤的活性物质,保护内皮细胞。此作用在肾小球内局部抗凝及阴离子修复中有重要作用,可使已破坏的毛细血管基膜阴离子屏障重建,减少尿蛋白。肝素钙还有较强的抗肾素及醛固酮活性作用,故治疗中有利尿的作用。此外,肝素尚能抗炎、抗过敏,抑制系膜细胞及基质增生,促进血管内皮细胞脂蛋白酯酶释放并激活,故可减轻局部炎症反应,改善病理程度而减少蛋白尿的排出^[1 4 5],从而缩短糖皮质激素治疗的诱导缓解时间。

肝素通过与抗凝血酶Ⅲ结合抑制多种凝血因子发挥抗凝作用,其最初作用靶点为 F_{ax},所以小剂量肝素能发挥抗凝效果。研究表明小剂量肝素钙抗凝作用明显,亦印证了该理论。肝素尚有降低血浆纤维蛋白原作用,本研究发现,小剂量肝素钙对原发性肾病综合征血浆纤维蛋白原的降低有明显作用,且临床出血发生少,使用较为安全。

故使用糖皮质激素治疗原发性肾病综合征的过程中,可早期加用小剂量肝素钙,以期改善水肿及高凝状态,缩短尿蛋白转阴时间。

[参 考 文 献]

[1] 张庆怡,何颖欣. 肝素钙在肾小球疾病中的应用及评价[J]. 中国实用内科杂志,1994,14(5):311-314.

[2] Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin[J]. Nephron,1995,69(1):20-28.

[3] 姜新猷,陈荣华.《关于肾小球疾病临床分类和治疗的建议》的修订意见[J]. 中华儿科杂志,1981,19(4):241-242.

[4] 张俊荣,师军华,宋玉芳,等. 肝素与黄酮注射液联合治疗对肾病综合征患者尿量的影响[J]. 中华肾脏病杂志,2000,16(6):346.

[5] Floege J, Eng E, Young BA, et al. Heparin suppresses mesangial cell proliferation and matrix expansion in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis[J]. Kidney Int,1993,43(2):369-380.

(本文编辑 刘丽旭)

· 病例报告 ·

以 Still 病样为主要临床表现的肺炎支原体感染 1 例

余健,刘雪梅,蔡根秀,聂国明

(广州军区武汉总医院儿科,湖北 * 武汉 430070)

[中图分类号] R375+2 [文献标识码] E

患儿,女,8岁,因反复发热2月余入院,病后体温在37.5~40.2℃之间,病初咳嗽较剧烈,起病后第3天开始在外院给予抗感染及对症治疗近2周,咳嗽控制,但体温仍持续波动在37~40.2℃左右,多为午后发热,午夜热退,伴大汗,持续2~8h,高热时诉四肢大关节及肌肉疼痛,并有一过性斑丘疹出现,皮疹分布于四肢远端,热退后关节、肌肉疼痛消失。在外院多次检查显示外周血白细胞升高,血沉快,C反应蛋白强阳性,多次血培养阴性,按全身型幼年类风湿给予激素治疗3周,高热控制,但体温仍在38℃左右。

入院体检:体温38.6℃,热性病容,消瘦,全身浅表淋巴结不肿大。双肺呼吸音稍粗糙。心界不扩大,心率116次/min。肝右肋下2cm,脾左肋下1cm,质地均中等。实验室检查:外周血 WBC 16.3×10⁹/L,N 0.84,L 0.15,M 0.01,CRP 94 mg/L。血电解质正常。血沉62 mm/h,类风湿因子阴性,抗“O”200 U。HbsAg 阴性。胸部X线检查正常。骨髓细胞学检查示感染性骨髓相。支原体抗体 IgM,IgG 均阳性,咽拭子支原体培养阳性。肥达反应,风湿全套,结核抗体,大小便及血培养均阴性。考虑为支原体感染,给予红霉素75万单位静脉滴注,每日1次,用药后6d热退,其它症状随之消失。治疗2周后实验室检查除支原体抗体仍阳性外,余均正常,治愈出院。随访2月患儿无任何不适。

讨论:肺炎支原体是急性呼吸道感染的常见病原之一。它不仅引起非典型肺炎,还引起呼吸道疾病,以及肺外其他系统如脑膜脑炎、心肌炎、心包炎、免疫性溶血性贫血及肾炎等多种并发症。而以类风湿关节炎的全身型为主要表现的病例极为少见。

支原体的抗原成分主要是脂质和蛋白质,脂质包括糖脂和脂多糖。有些人在支原体感染时,能引起广泛的免疫异常反应,包括多克隆激活B及T淋巴细胞、巨噬细胞、NK细胞及细胞毒性细胞的溶细胞活力,并刺激免疫活性细胞产生细胞因子,造成组织损伤。研究显示有些支原体与人体多种组织细胞膜以及某些细菌具有相同的糖脂成分,人体感染支原体后,产生的抗体与人细胞膜糖脂抗原可发生交叉反应。这些抗体除心磷脂抗体为IgM和IgG外,其他抗体均以IgM为主。这些非特异性IgM抗体的产生是肺炎支原体引起B淋巴细胞活力增强的结果。已证实肺炎支原体、鼠肺支原体及发酵支原体均可多克隆激活T,B淋巴细胞增殖,肺炎支原体能引起自身免疫性疾病,Still病目前仍认为其发病机制为自身免疫性疾病,虽经多年广泛的研究,尚无定论,一般认为与感染、遗传、免疫、代谢、营养及物理等因素有关,尤其是感染与免疫与类风湿性关节炎关系更为密切,其诱发因素中支原体感染是一个重要点,但其确切机制不明。

(本文编辑 吉耕中)