

· 临床经验 ·

小剂量肝素联合尿激酶治疗儿童原发性 肾病综合征伴严重高凝状态

付强¹ 周艳玲¹ 宋晓翔² 万申红¹ 毛利平¹ 胡荆江¹ 余孔贵¹ 封其华²

(1. 华中科技大学同济医学院附属荆州医院儿科, 湖北 荆州 434000;

2. 苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科, 江苏 苏州 215003)

[中图分类号] R692 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2011)11-0921-02

多数原发性肾病综合征(PNS)患儿都存在不同程度的高凝状态,应用肝素或尿激酶对PNS合并高凝状态进行治疗已为业界所公认,但临床上发现,有些患儿单用肝素或单用尿激酶疗效欠佳,由此,我们想到联合应用小剂量肝素和尿激酶治疗。本研究对21例确诊为PNS并伴有严重高凝状态的儿童在应用激素治疗的基础上,给予小剂量肝素联合尿激酶治疗,疗效较好,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2009年1月至2011年5月在我院儿科住院的PNS患儿21例,临床诊断符合中华医学会儿科学会肾脏学组2000年珠海会议制定的标准,且都符合严重高凝状态诊断标准^[1]。其中单纯型肾病16例,男10例,女6例,年龄2岁6个月至11岁,平均年龄6岁3个月;肾炎型肾病5例,男3例,女2例,年龄1岁6个月至10岁2个月,平均年龄5岁5个月。所有患儿均为初发病例,均排除了紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎等继发性肾脏疾病和其他免疫性疾病,且均无肾脏病家族史。随访时间最短3个月,最长21个月。

1.2 治疗方法

常规采用激素治疗:以泼尼松每日2 mg/kg(按身高标准体重),最大量60 mg/d,分次服用。若4周内尿蛋白转阴,则自转阴后至少巩固2周后方减量。肝素每日50 u/kg溶于5%葡萄糖溶液50~100 mL内缓慢静滴,隔6 h后用尿激酶每日2000 u/kg溶于5%葡萄糖溶液100 mL内缓慢静

滴,每3天监测凝血酶原时间(PT),调整用量,使控制在正常值的2倍以内。

1.3 观察指标

检测所有患儿治疗前和治疗后4周的24 h尿蛋白定量、尿系列微量蛋白、血清白蛋白、总胆固醇及凝血指标PT、部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB),并观察患儿有无出血并发症。

1.4 疗效判定标准

疗效判定标准参照文献^[2]。①完全缓解:血生化和尿检查完全正常;②部分缓解:尿蛋白阳性,但<(++) ;③未缓解:尿蛋白≥(+++)。完全缓解及部分缓解为有效。

1.5 统计学分析

采用SPSS 10.0统计软件包进行分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后各项指标比较采用配对t检验或秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

21例患儿中,14例完全缓解,5例部分缓解,2例未缓解,总有效率为90%。

2.2 临床分型与疗效的关系

16例单纯型肾病综合征患儿中,13例完全缓解,1例部分缓解,总有效率为88%;5例肾炎型肾病综合征患儿中,1例完全缓解,3例部分缓解,总有效率为80%,两组不同类型肾病综合征患儿总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.6875$, $P < 0.05$)。

[收稿日期]2011-06-04;[修回日期]2011-07-01

[基金项目]江苏省卫生厅课题资助(H200613)。

[作者简介]付强,男,硕士,主治医师。

2.3 肾脏病理与疗效的关系

4组不同肾脏病理类型的PNS患儿间疗效比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.8333, P < 0.01$)。微小病变型及膜性肾病疗效较好。见表1。

表1 肾脏病理与疗效的关系 (例)

| 病理 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 未缓解 | 有效率 (%) |
|------------|----|------|------|-----|---------|
| 微小病变型 | 15 | 13 | 2 | 0 | 100 |
| 膜性肾病 | 1 | 0 | 1 | 0 | 100 |
| 系膜增生型 | 4 | 1 | 2 | 1 | 75 |
| 局灶节段性肾小球硬化 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |

表2 患儿治疗前后24h尿蛋白定量及尿系列微量蛋白变化 (n=21, $\bar{x} \pm s$)

| | 24 h 尿蛋白 (g/L) | TRF (mg/L) | IgG (mg/L) | α_1 M (mg/L) | β_2 M (mg/L) | NAG (U/L) |
|-------|----------------|--------------|-------------|---------------------|--------------------|-------------|
| 治疗前 | 3.01 ± 0.53 | 108.2 ± 49.0 | 87.6 ± 27.0 | 18.3 ± 9.9 | 0.77 ± 0.84 | 17.6 ± 12.1 |
| 治疗后4周 | 0.33 ± 0.12 | 6.8 ± 2.8 | 3.0 ± 1.2 | 3.5 ± 2.0 | 0.23 ± 0.09 | 3.7 ± 1.6 |
| Z值 | 6.01 | 4.33 | 4.25 | 3.88 | 2.13 | 3.76 |
| P值 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:TRF:转铁蛋白;IgG:免疫球蛋白G; α_1 M: α_1 -微球蛋白; β_2 M: β_2 -微球蛋白;NAG:N-乙酰-氨基葡萄糖苷酶。

表3 患儿治疗前后各项血液指标的变化 (n=21, $\bar{x} \pm s$)

| | 血浆总蛋白 (g/L) | 血浆白蛋白 (g/L) | 血总胆固醇 (mmol/L) | PT (s) | APTT (s) | FIB (g/L) |
|-------|-------------|-------------|----------------|------------|------------|-----------|
| 治疗前 | 41 ± 11 | 20 ± 9 | 12.6 ± 3.4 | 5.3 ± 1.9 | 20.6 ± 3.6 | 5.2 ± 1.8 |
| 治疗后4周 | 58 ± 14 | 39 ± 12 | 5.0 ± 1.6 | 10.5 ± 2.1 | 33.2 ± 6.8 | 3.9 ± 1.2 |
| t值 | 5.28 | 6.07 | 6.69 | 6.88 | 5.13 | 4.99 |
| P值 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:PT:凝血酶原时间;APTT:部分凝血活酶时间;FIB:血浆纤维蛋白原。

2.6 近期不良反应

治疗过程中,21例患儿均未出现明显自发性出血倾向。

3 讨论

本研究中患儿治疗前临床及实验室检查显示肾脏受累较重,且存在明显高凝状态,在常规应用糖皮质激素治疗的基础上,采用小剂量肝素联合尿激酶治疗,结果显示:治疗后尿系列微量蛋白及血总胆固醇显著降低,血浆白蛋白显著升高,血凝指标显著改善,与治疗前相比差异均有统计学意义,总有效率达90%。其中,单纯型肾病综合征疗效优于肾炎型肾病综合征,微小病变型疗效较好。本组病例在治疗中未发生明显的不良反应,如自发性出血倾向等。

肝素不仅可抗凝,还具有抑制肾小球系膜细胞和内皮细胞的增殖,以及明显的抗补体激活效应,并有抑制炎症反应和良好的利尿作用,另外其本身所具有的大量负电荷有利于保护肾小球基底膜屏障,防止白蛋白漏出^[3,4]。肝素还可促进脂蛋白酶的释放并保护其活性,从而降低血脂,因此可用于治疗肾小球疾病。尿激酶是纤溶酶原激活剂,可增强组织

2.4 治疗前后尿液的变化

治疗后4周时24h尿蛋白定量及尿系列微量蛋白明显下降,与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.5 治疗前后各项血液指标的变化

治疗后血浆总蛋白、白蛋白明显上升,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后血PT、APTT较治疗前明显增加,FIB较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

局部纤溶活性,增强血管通透性,促进内皮细胞增生,从而促进肾组织微血管再生,维持肾组织微血管的完整,减缓组织纤维化进展^[5]。

本研究结果表明,小剂量肝素联合尿激酶治疗儿童PNS伴严重高凝状态近期疗效好,不良反应少,提示对该类患儿应及时选择联合用药,以获得较好的疗效,减轻肾脏损害,改善预后。但由于观察例数较少及随访时间有限,其总体及远期疗效尚待多中心、大样本、严格配对的临床双盲随机对照试验加以证实。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学会肾脏病学组. 肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-747.
- [2] 中华医学会儿科学会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一):激素敏感、复发、依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167-170.
- [3] Jones SG, Morrissy K, Phillips AO. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell fibroblast growth factor-2 generation by heparin[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(3): 597-609.
- [4] 何先红,李志良,黄世丽. 低分子肝素治疗原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 泸州医学院学报, 2005, 28(2): 150-152.
- [5] 王海燕. 肾病综合征肾脏病学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2008:940-954.

(本文编辑:邓芳明)