

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00578

• 短篇报道 •

低分子肝素联合贝那普利治疗儿童肾病综合征临床观察

Low-molecular-weight heparin combined with benazepril in treatment of children with nephrotic syndrome: a clinical observation

龚红蕾*, 黄 锋, 陈尚明, 吴月芳

南通大学附属医院儿科, 南通 226001

[关键词] 低分子量肝素; 贝那普利; 儿童; 肾病综合征; 纤维蛋白原

[中图分类号] R 726.92 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2010)05-0578-02

儿童肾病综合征是儿童泌尿系统的常见疾病之一, 男性比女性发病率高(男女比为 3.7 : 1), 3~5 岁为发病高峰^[1], 近年来发现肾病综合征发病有年龄趋小之势。本病因未明, 易复发和迁延, 年龄越小治疗难度越大。自 2006 年 4 月至 2009 年 12 月, 我们采用低分子肝素联合贝那普利治疗儿童肾病综合征 25 例, 疗效满意, 现报告如下。

1 一般资料

1.1 临床资料 原发性肾病综合征 45 例, 其中男 35 例, 女 10 例; 年龄 1~14 岁, 其中 1~3 岁 12 例, 3~7 岁 25 例, 7~14 岁 8 例。诊断均符合 1985 年全国小儿肾脏病协作组制定的标准。入院时均有眼睑水肿表现, 其中 10 例合并腹水, 2 例合并胸腔积液。治疗组 25 例, 对照组 20 例, 两组间在年龄、性别、病情程度上均无统计学差异。对照组使用贝那普利、泼尼松、双密达莫、复方丹参滴丸、保肾康, 治疗组使用贝那普利、泼尼松、双密达莫、低分子肝素、保肾康。给药方法: (1) 贝那普利(批号: X0214, 北京诺华制药有限公司) 2.5~5 mg/d, 连用 2~4 周; (2) 泼尼松(批号: 0911241, 江苏鹏鹞药业有限公司) 1.5~2 mg/(kg·d), 连用 4~8 周, 尿蛋白转阴后, 巩固 1~2 周逐渐减量改为隔日疗法; (3) 双密达莫(批号: 091205, 亚宝药业集团股份有限公司) 4~6 mg/(kg·d), 连用 4~6 个月; (4) 低分子肝素钙(批号: 100307, 河北常山生化药业有限公司) 60~100 U/(kg·d), 连用 2~4 周; (5) 保肾康(批号: 090401, 湖南康普制药有限公司) 50~150 mg/d, 分 3 次口服, 连用 2~3 个月; (6) 复方丹参滴丸(批号: 090515, 天津天士力制药有限公司) 5~10 丸/d, 连用 4 周。两组均未使用大剂量激素冲击疗法, 未使用细胞毒药物。

1.2 临床疗效判定^[2] 临床治愈: 完全缓解, 且停药 > 3 年无复发; 完全缓解: 生化及尿常规完全正常; 部分缓解: 尿蛋白阳性 < III; 未缓解: 尿蛋白 ≥ III。

1.3 检测指标 治疗前及治疗后 4 周进行 24 h 尿蛋白定量和血浆总蛋白、白蛋白、纤维蛋白原、胆固醇测定。

1.4 统计学处理 临床疗效计数资料采用 χ^2 检验; 检查指标数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后 7~10 d, 患儿乏力、眼睑四肢水肿、尿少等现象消失, 腹水、胸腔积液吸收。疗程结束后, 45 例患儿治愈 25 例, 完全缓解 20 例, 无效 0 例。治疗期间 5 例并发热、呕吐等消化道感染症状, 5 例并发咳嗽等呼吸道感染症状。1 例病程 3 个月后出现一过性小腿增粗, 经抗炎、加强抗凝治疗后缓解。治疗组治愈 18 例, 完全缓解 7 例; 对照组治愈 8 例, 完全缓解 12 例, 两组疗效差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.64, P < 0.05$)。

2.2 检测指标的变化 由表 1 可见, 治疗前两组患儿 24 h 尿蛋白定量及血浆总蛋白、白蛋白、纤维蛋白原、胆固醇水平差异无统计学意义。治疗后 4 周, 两组 24 h 尿蛋白定量和血浆纤维蛋白原、胆固醇均明显降低, 而血浆总蛋白和白蛋白均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且低分子肝素联合贝那普利治疗组上述指标的改变程度比对照组更明显 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

3 讨论

儿童肾病综合征为免疫性疾病, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗肾病综合征已有 20 年的历史, 它能选择性地扩张肾小球动脉, 尤其是出球小动脉, 减低肾小球内压, 减少尿蛋白的排出, 阻滞系膜细胞和内皮细胞促生长作用, 缩小屏障孔径, 改善电荷屏障, 减少蛋白的渗漏, 有效地保护肾功能, 延缓病程, 减慢其恶化的进程。有学者在大鼠肾病模型中证实, ACEI 可能通过降低凋亡相关蛋白 Fas 及 FasL 在肾组织表达而抑制肾脏细胞过度凋亡, 从而发挥其延缓肾小球硬化的作用^[3]。

[收稿日期] 2009-09-02 [接受日期] 2010-03-18

[作者简介] 龚红蕾, 硕士, 主任医师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0513-85052565, E-mail: honglei.gong@yahoo.com.cn

表1 治疗前后两组患儿各指标的变化

 $(\bar{x} \pm s)$

组别		24 h 尿蛋白定量 (m/g)	血浆总蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	血浆白蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	血浆纤维蛋白原 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	血浆胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$
对照组(n=20)	治疗前	3.33±2.23	41.71±10.96	21.48±5.79	4.47±0.43	8.81±2.22
	治疗后	0.08±0.03**	56.55±2.79**	35.60±3.60**	3.31±0.31**	5.95±1.36**
治疗组(n=25)	治疗前	2.53±1.52	42.00±5.03	19.39±3.93	4.58±0.86	9.89±2.52
	治疗后	0.05±0.01** $\Delta\Delta$	63.52±2.97** $\Delta\Delta$	49.80±7.11** $\Delta\Delta$	1.97±0.47** $\Delta\Delta$	4.83±0.81** $\Delta\Delta$

** $P < 0.01$ 与同组治疗前比较; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 与对照组治疗后比较

肾病综合征引起血液高凝状态及血栓形成已被大家公认^[4]。肾病综合征患儿均有不同程度水肿,利尿剂和糖皮质激素的应用可使高凝状态进一步加重,而血栓形成、纤溶异常将导致肾组织细胞外基质的异常,可加重肾小球损伤和肾小管基质纤维化,从而加重肾功能损害的进展,严重影响预后^[5]。本研究中45例原发性肾病综合征患儿,治疗前血浆纤维蛋白原明显升高,提示存在不同程度的高凝状态。使用抗凝药物治疗肾病的指征仍有争议,迄今为止无统一规定或措施。不少作者主张血浆白蛋白 < 20 g/L时^[6-7]即给予肝素。我们认为肾病时如有血液浓缩,血脂明显升高,并长期应用激素时,应及时进行有关凝血功能检查,短期使用抗凝治疗。临床上我们观察到使用低分子肝素抗凝疗效优于复方丹参滴丸,低分子肝素联合贝那普利治疗组与对照组组比较,治疗4周时两组血浆总蛋白、白蛋白、纤维蛋白原、胆固醇的变化差异有统计学意义($P < 0.01$),说明低分子肝素联合贝那普利组治疗儿童肾病综合征临床疗效较好。而且使用低分子肝素抗凝很少发生出血,无需实验室监测。低分子肝素联合贝那普利治疗儿童肾病综合征临床值得推广。

[参考文献]

[1] 徐虹. 肾病综合征[M]//儿科学. 7版. 北京:人民卫生出版

社,2008:323-328.

- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志,2001,39:746-749.
- [3] 韩子明,王宏伟,邢燕,梁秀玲,周建华. 贝那普利减轻肾小球硬化机制及与肾脏细胞凋亡关系的研究[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19:15-17.
- [4] Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability intraglomerular coagulation and thromboembolism in nephritic syndrome[J]. Nephron,1995,70:271-275.
- [5] 党西强,易著文,何小解,吴小川,刘建华,何庆南. 小儿肾病综合征血管紧张素I转换酶基因多态性的研究[J]. 中华儿科杂志,2000,38:288-291.
- [6] Brun P, Beaufilets F, Pillion G, Schlegel N, Loirat C. [Thrombosis of the renal veins in the newborn: treatment and long term prognosis][J]. Ann Pediatr (Paris),1993,40:75-80.
- [7] Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Jazaerli N, Radier C, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin[J]. Nephron,1995,69:20-28.

[本文编辑] 孙岩