

低分子肝素皮下注射治疗小儿肾病综合征疗效及肝、肾、凝血功能的影响

刘志芳 王倩 李晓盼

(河南省郑州市妇幼保健院儿科 郑州 450012)

摘要:目的:探究低分子肝素皮下注射治疗小儿肾病综合征疗效、凝血功能的影响。方法:选取 2017 年 1 月至 2019 年 2 月收治的肾病综合征患儿 320 例为研究对象,随机分为对照组和肝素组,各 160 例。两组均接受抗感染、利尿等治疗,在此基础上对照组给予口服泼尼松治疗,肝素组于对照组基础上加用低分子肝素皮下注射治疗。对比两组临床疗效,治疗前后肝、肾功能指标及凝血功能指标。结果:治疗后肝素组治疗总有效率、肌酐清除率、血浆蛋白、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间水平平均高于对照组($P<0.05$);治疗后肝素组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、尿素氮、总胆固醇、纤维蛋白原水平平均低于对照组($P<0.05$)。结论:低分子肝素皮下注射治疗可提升小儿肾病综合征临床疗效,促进患儿肝、肾、凝血功能改善。

关键词:小儿肾病综合征;低分子肝素;凝血功能

中图分类号:R725.8

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.04.024

小儿肾病综合征(PNS)是患者由肾小球基膜滤过作用降低、血管内皮细胞损伤及凝血机制激活等因素导致血浆蛋白无法从尿液中滤过、血液凝固性增加的一组症候群,通常多发于学龄前儿童,其主要临床特征为“三高一低”,即大量病理性蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症^[1-3]。目前主要治疗手段为对症(利尿、消水肿)治疗,抗免疫及炎症治疗,调节血脂、抑制肾小球高滤过、抗凝及溶栓等^[4-5]。低分子肝素(LMWH)抗凝效果十分显著,它可降低对血浆和血小板的亲和力,通过作用于凝血酶、凝血活性因子、血小板,从而达到抗凝、防止血栓形成的效果。有研究^[6-7]表明,LMWH 联合泼尼松在 PNS 治疗中的应用价值较高,可以提高 PNS 疗效,虽然对患儿疗效有较大提高,但对患儿肝、肾功能改善效果尚不明确。基于此,本研究探究 LMWH 治疗 PNS 的效果及对患儿凝血功能及肝、肾功能的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 1 月至 2019 年 2 月收治的 PNS 患儿 320 例,随机分为对照组和肝素组,各 160 例。对照组男 85 例,女 75 例;年龄 3~10 岁,平均 (6.51 ± 1.29) 岁;病程 1~11 个月,平均 (7.34 ± 1.21) 个月。肝素组男 89 例,女 71 例;年龄 2~10 岁,平均 (6.37 ± 1.52) 岁;病程 1~12 个月,平均

(7.23 ± 1.19) 个月。纳入标准:(1)根据临床症状,结合实验室等检查结果符合 PNS 诊断标准^[8];(2)年龄 ≤ 13 岁;(3)资料完整,监护人对本研究内容知情并签署知情同意书。排除标准:(1)原发性高凝血症者;(2)其他基础疾病过于严重;(3)重要器官功能先天性异常者,如大脑、心脏、肝脏等。

1.2 治疗方法 两组患儿均接受抗感染、利尿等治疗,同时保持低盐低油低蛋白饮食。在此基础上,对照组接受常规药物治疗,口服醋酸泼尼松片(国药准字 H42021526),初始剂量 $2.0\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,最高不超过 60 mg ;后续在患儿尿蛋白持续转阴 2 周后,将剂量调整为 $2.0\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,隔日顿服,服药 1 个月后进行撤退性给药,直到停药。肝素组于对照组基础上加用 LMWH(注册号 H20090246)皮下注射, $50\sim 100\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,1 次/d,持续治疗 1 个月。若患儿体质量低于 40 kg 和(或)血肌酐(SCr)高于 $200\text{ }\mu\text{mol/L}$,则需将 LMWH 剂量减半。

1.3 观察指标 (1)比较两组临床疗效。判定标准^[9]:显效,相关症状及体征均消退,肾功能指标正常,24 h 尿蛋白定量(24 h UTP)水平低于 0.3 g ;有效,相关症状、体征及肾功能指标均已改善,24 h UTP 水平减少 $>50\%$;无效,相关症状、体征及肾功能指标并无缓解甚至加重,24 h UTP 水平减少 $<50\%$ 。总有效率 =

(显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。(2) 比较两组治疗前、治疗 1 个月后肝、肾功能指标水平, 包括 24 h UTP、SCr、肌酐清除率 (CCr)、尿素氮 (BUN)、血浆白蛋白 (ALB) 及总胆固醇 (TC)。(3) 比较两组治疗前、治疗 1 个月凝血功能指标, 包括凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT) 及纤维蛋白原 (FIB)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件处理数据。计数资料以 % 表示, 组间对比采用 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间对比行独立 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 肝素组总有效率为

90.00%, 高于对照组的 78.12% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	160	81 (50.62)	44 (27.50)	35 (21.88)	125 (78.12)
肝素组	160	96 (60.00)	48 (30.00)	16 (10.00)	144 (90.00)
χ^2					8.420
P					0.003

2.2 两组治疗前后肝、肾功能指标比较 治疗前, 两组肝、肾功能指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 24 h UTP、SCr、BUN、TC 水平均较治疗前降低, 且肝素组低于对照组 ($P < 0.05$), 两组 CCr、ALB 水平均较治疗前升高, 且肝素组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后肝、肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=160)		肝素组 (n=160)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
24 h UTP (g)	8.22± 1.21	1.54± 0.36*	8.23± 1.19	1.21± 0.33**
SCr (μmol/L)	94.06± 10.31	82.35± 10.16*	94.12± 10.14	79.16± 7.43**
BUN (mmol/L)	9.12± 0.53	8.42± 0.45*	9.11± 0.47	7.49± 0.37**
CCr (ml/min)	52.36± 4.42	58.24± 4.17*	51.34± 5.53	61.93± 5.42**
ALB (g/L)	19.68± 4.34	26.73± 4.26*	19.72± 4.28	33.15± 5.29**
TC (mmol/L)	12.92± 4.57	8.92± 1.53*	12.81± 4.44	7.31± 1.66**

注: 与本组治疗前相比, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比, ** $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后凝血功能指标比较 治疗前, 两组凝血功能指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组患儿治疗后 PT、APTT、FIB 水平与治

疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 肝素组患儿治疗后 PT、APTT 水平均较治疗前升高, FIB 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT (s)		APTT (s)		FIB (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	160	11.93± 1.32	12.23± 1.21	28.63± 3.24	29.33± 3.01	4.78± 1.08	4.69± 1.18
肝素组	160	11.86± 1.41	13.62± 1.52*	28.35± 3.68	33.21± 3.46*	4.82± 1.04	3.36± 1.09*
t		0.458	9.050	0.722	10.702	0.337	6.667
P		0.647	0.000	0.471	0.000	0.736	0.000

注: 与本组治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

PNS 患儿由于肾小球损伤引起蛋白尿, 肝脏过度代偿合成的脂质及蛋白质增多, 继而引起肾脏或全身性凝血异常, 最终进一步加重肾小球病变^[10-11]。PNS 患儿由于自身凝血机制的激活, 导致凝血酶过度增殖、血小板凝聚、血液黏性升高呈高凝状态, 而治疗使用的糖皮质激素、利尿药等均会加剧血液呈

高凝状态, 从而加快深静脉血栓的形成^[12-14]。LMWH 是由肝素酶解、化学方式降解获得的一种抗凝药物, 由于其分子长度低于普通肝素, 可高效激活凝血活性因子、抑制激活的凝血机制, 阻止暂时性血小板凝块进一步发展至永久血小板凝块^[15]。且除了抗凝作用, 其还可抑制肾小球基质及系膜相关细胞的增殖, 从而辅助治疗 PNS 患儿肾小球失效的滤过作用^[16-18]。

本研究结果显示,治疗后肝素组治疗总有效率、CCr、ALB、PT、APTT 水平高于对照组;24 h UTP、SCr、BUN、TC、FIB 水平均低于对照组,说明 LMWH 治疗可显著改善患儿肝、肾及凝血功能,显著缓解高脂血症、高蛋白尿及高凝状态,从而提高临床疗效。分析其原因在于 LMWH 是通过化学方式制备成的肝素片段,半衰期时间长、安全性高,可以改善患儿蛋白尿和低蛋白血症症状,有利于保护抗 β_2 -糖蛋白 I 抗体(a β_2 -GP I) [19-21]。同时通过改善蛋白尿外排调节脂质代谢,减少脂质和脂蛋白堆积,进而减少过氧化脂蛋白产生,以此抑制其炎性反应发生,并且对肝、肾脏等脏器进行保护 [22-24]。本研究结果和孙宏伟等 [25-26] 报道的结果基本一致,证明 LMWH 辅助治疗 PNS 的疗效突出,可以改善凝血指标、生化指标等。

综上所述,采用 LMWH 辅助治疗 PNS 的疗效突出,可较好改善患者肝、肾及凝血功能,建议临床推广使用。

参考文献

[1]郑悦,王秀丽,侯玲,等.儿童肾病综合征和特应性疾病[J].中国小儿急救医学,2020,27(1):59-63.
[2]陈朝英,涂娟.儿童肾病综合征合并重症感染的诊断和治疗[J].中国小儿急救医学,2021,28(7):864-867.
[3]陈丽,蔡露茜.他克莫司联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效和相关因子检测[J].中国妇幼保健,2021,36(15):3531-3533.
[4]王芳,徐可.儿童肾病综合征水肿的管理[J].中国小儿急救医学,2021,28(7):571-575.
[5]曹静,李娟,沈红.贝那普利联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床效果[J].临床和实验医学杂志,2019,18(23):2543-2546.
[6]周平,谭忠友,秦弦.小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果[J].检验医学与临床,2016,13(19):2810-2812.
[7]冯清胜,李春焕.低分子肝素联合泼尼松在小儿肾病综合征治疗中的应用价值探究[J].中国卫生标准管理,2016,7(5):69-70.
[8]王海燕.肾脏病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008.126-130.
[9]张婵.低分子肝素联合强的松治疗小儿肾病综合征的疗效及对肾

功能的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(14):1677-1678.
[10]黄忠.小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床价值体会[J].临床检验杂志(电子版),2019,8(4):256-257.
[11]马娜,张丽明.小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果分析[J].航空航天医学杂志,2019,30(5):578-580.
[12]吴海樱,史菟萍.不同剂量低分子肝素联合瑞舒伐他汀治疗肾病综合征的临床疗效分析[J].检验医学与临床,2017,14(1):37-39.
[13]段学峰,王双珠,叶华茂,等.黄芪仙灵脾汤联合活血通脉片对肾病综合征高凝血症患者 CRP 和 TNF- α 及血液流变学的影响[J].中华全科医学,2018,16(7):1121-1124.
[14]宋吉叶,张梦雪,马惠芳,等.低分子肝素联合泼尼松对小儿肾病综合征患儿 PT、APTT 水平的影响及疗效观察[J].中国保健营养,2019,29(4):115.
[15]郑方芳,刘增香,岳计辉.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床疗效及其对患儿肾功能和血清 β_2 -GP I /ox-LDL 的影响[J].临床合理用药杂志,2018,11(30):44-46.
[16]张钰丹.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床疗效及并发症发生率影响观察[J].饮食保健,2019,6(1):34-35.
[17]田建梅,刘晓伟.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的效果、相关临床指标及预后分析[J].中国医药导报,2017,14(24):147-150.
[18]刘敏.低分子肝素与强的松对小儿肾病综合征的疗效及对肾功能的疗效研究[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(15):72-73.
[19]陈怡.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效及安全性分析[J].基层医学论坛,2020,24(2):198-199.
[20]何洋,赵小玉.低分子肝素联合强的松对小儿肾病综合征的治疗效果及对患儿肾功能、APTT、PT 水平的影响分析[J].川北医学院学报,2018,33(2):268-270.
[21]方春茹.泼尼松联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征的疗效及对肾功能指标的影响分析[J].数理医药学杂志,2020,33(11):1691-1692.
[22]白亚杰,朱翠敏,李琛,等.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效观察[J].中国妇幼保健研究,2018,29(1):117-120.
[23]黄茂,王俐,鲁志力,等.小剂量低分子肝素钠联合糖皮质激素治疗儿童原发性肾病综合征临床疗效分析[J].儿科药理学杂志,2017,23(6):18-21.
[24]赵艳君,马步国.低分子肝素钙联合普通肝素钠抗凝治疗对原发性肾病综合征患儿尿蛋白和高凝状态的影响[J].广西医学,2019,41(2):174-177.
[25]孙宏伟,刘云霞,刘胜阳.低分子肝素治疗对肾病综合征患者凝血指标、生化指标及临床疗效的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(3):32-34,41.
[26]宋伟帮.低分子肝素联合强的松治疗小儿肾病综合征的疗效及对患儿肾功能的影响[J].医学理论与实践,2017,30(9):1318-1320.

(收稿日期: 2021-12-13)

(上接第 36 页)APS 所致闭经用药规律研究[J].湖南中医杂志,2021,37(7):117-121.
[3]蒙燕燕,吕丽红.归红桃膝汤配合黄体酮对非典型抗精神病药所致的药源性闭经-泌乳综合征患者子宫内膜厚度和性激素影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(26):2928-2931.
[4]张新颖.四物汤加减治疗抗精神病药物所致闭经临床效果观察[J].中医临床研究,2017,9(33):95-96.
[5]中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)[M].山东:山东科学技术出版社,2001.78.
[6]秦瑶,裴瑜.祛痰消积活血法治抗精神病药物所致闭经的临床疗效[J].山西医药杂志,2021,50(1):95-98.
[7]苏珊娜,祁富生,丁振江,等.苍附导痰汤治疗抗精神病药所致闭经患者的效果[J].中国民康医学,2021,33(21):107-109.
[8]秦瑶,高利民.中药治疗抗精神病药物所致闭经临床疗效研究[J].山西医药杂志,2021,50(21):3054-3056.

[9]崔晓庆,张林.血府逐瘀汤联合阿立哌唑治疗抗精神病药物所致闭经的精神分裂症的效果[J].中外医学研究,2019,17(30):160-161.
[10]常永霞,李姣,侯文丽,等.涤痰汤合桃红四物汤加减对脑梗死恢复早期痰瘀阻络证脑神经的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):135-140.
[11]欧阳小妹.桃红四物汤治疗女性黄褐斑伴月经不调的临床疗效观察[J].中国处方药,2020,18(4):148-149.
[12]邹婕凡,鲁翠香.桃红四物汤对月经失调伴黄褐斑的治疗作用研究[J].中医临床研究,2020,12(28):121-123.
[13]孙峰俐,虞芳,任志斌,等.二陈汤合桃红四物汤治疗非典型抗精神病药物所致痰瘀互结型代谢综合征的临床研究[J].浙江中医药大学学报,2021,45(6):612-617,624.
[14]李娅,黄爱武,周素芬,等.温胞饮合桃红四物汤对宫腔粘连分离术后患者相关指标的影响[J].湖南中医杂志,2021,37(9):21-23,33.

(收稿日期: 2021-12-11)