

• 论 著 •

低相对分子质量肝素对免疫球蛋白 A 肾病的疗效观察

谢群兴, 揭冬兰, 何遼茂

(广昌县人民医院, 江西抚州 344900)

摘要:目的 探讨低相对分子质量肝素(LMWH)对免疫球蛋白 A(IgA)肾病的临床疗效。方法 57 例 IgA 肾病患者随机分成两组,即对照组[血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)+他汀类药物+口服抗凝剂治疗];观察组(ACEI 或 ARB+他汀类药物+LMWH 治疗)。疗程均为 6 个月。分别于治疗前、治疗后 1、3、6 个月,检测 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测尿转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和层粘蛋白(LN)水平。结果 与对照组相比,观察组在治疗 1、3 及 6 月后 24 h 尿蛋白定量、尿 TGF- β_1 和 LN 均明显减少($P<0.05$);治疗 6 月后,观察组(亚组)Scr 水平较对照组(亚组)明显下降($P<0.05$)。两组间治疗前后 PT、TT 及 APTT 水平均无明显变化($P>0.05$)。结论 联合 LMWH 治疗可进一步减少 IgA 肾病患者的蛋白尿,改善肾功能。

关键词:低相对分子质量肝素; 免疫球蛋白 A 肾病; 蛋白尿

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0930-03

Observation on effect of low molecular weight heparin in treating IgA nephropathy

Xie Qunxing, Jie Donglan, He Kuimao

(Department of Internal Medicine, Guangchang County People's Hospital, Guangchang, Jiangxi 344900, China)

Abstract: Objective To explore the effect of low molecular weight heparin (LMWH) in immunoglobulin A nephropathy (IgAN). Methods Totally 57 patients with IgAN were randomly assigned to two groups: the control group [treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) plus statins and oral anticoagulant]; the observation group (treatment of the same as the control group but instead LMWH for oral anticoagulant). All patients were treated for 6 months. 24 h urinary protein excretion, serum creatinine, prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were measured before treatment and at 1, 3, 6 months after treatment respectively. The level of urinary transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and laminin (LN) were assayed with the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Results Compared with the control group, 24 h urinary protein excretion, urinary TGF- β_1 and LN levels in the observation group were all decreased at 1, 3, 6 months after treatment ($P<0.05$). After 6-month treatment, serum Scr level in the observation group (subgroup) was decreased significantly compared with the control group (subgroup) ($P<0.05$). There were no significant differences in PT, TT and APTT before and after treatment between the two groups ($P>0.05$). Conclusion The combination therapy with LMWH can further decrease proteinuria and ameliorate the renal function of IgAN.

Key words: low molecular weight heparin; IgA nephropathy; proteinuria

IgA 肾病是最常见的原发性慢性肾小球肾炎,其发病率在我国高达 30%~40%^[1],其中 6%~43% 的患者在 10 年内进展为终末期肾脏病^[2]。

目前,IgA 肾病尚无统一的治疗方案,肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂及糖皮质激素等仅部分有效。研究显示,低相对分子质量肝素(LMWH)具有肾脏保护作用,该作用可能与其抑制肾小球基底膜(GBM)增厚、抑制系膜外基质(ECM)堆积及减少尿蛋白排泌有关^[3]。李俊霞等对 IgA 肾病小鼠的研究显示,LMWH 显著减少其蛋白尿、抑制肾小球硬化,对肾功能有明显的改善作用^[4]。然而,目前未见 LMWH 在 IgA 肾病患者临床疗效方面的报道。本研究通过临床随机对照实验方法,对 LMWH 在 IgA 肾病的疗效进行了观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选 2010 年 12 月至 2013 年 12 月在本院经肾活检确诊的 IgA 肾病 57 例,Hass 分级为 II~III 级。入选标准:病程大于 3 个月,年龄 20~65 岁;血压控制理想;24 h 尿蛋白定量在 1.0~3.5 g 之间;eGFR >30 mL/min/1.73 m²[按

MDRD(modification of diet in renal disease)公式计算]。排除标准:临床表现为急性肾综合征;继发性 IgA 肾病;应用糖皮质激素或其他免疫抑制剂者;合并糖尿病或慢性肝病或心肌梗死或脑血管意外或恶性高血压者。入选病例根据随机数字法按入院顺序编号,随机分为两组:对照组,27 例,其中男 16 例,女 11 例,20~63 岁,平均年龄(39.6 $\pm$ 16.5)岁,病程 4~65 个月;观察组,30 例,男 18 例,女 12 例,23~65 岁,平均年龄(41.5 $\pm$ 15.7)岁,病程 6~68 个月。两组患者年龄、性别、病程长短差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获江西广昌县人民医院伦理委员会批准。患者均签署临床研究知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 给药方案 对照组:血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)+他汀类药物+口服抗凝剂;观察组:ACEI 或 ARB+他汀类药物+LMWH(苏可诺,江苏万邦生化医药股份有限公司,5 000 IU,皮下注射,每日 1 次,每月注射不少于 20 次,女性患者避开月经期注射)。疗程均为

6 个月。

1.2.2 观察指标 分别于治疗前、治疗后 1、3、6 个月,采用常规生化方法,测定两组 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(Scr)、尿肌酐(UCr)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测尿转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)和层粘连蛋白(LN)水平(试剂盒分别购自美国 R&D 及 Rapidbio 公司),所测结果用 UCr 进行校正。

1.2.3 副作用 观察出血倾向、肝功能损害、血小板减少、药物过敏或其他毒副作用。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件进行统计,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较用方差(ANOVA)分析,两组间比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 24 h 尿蛋白定量比较 对照组和观察组 24 h 尿蛋白定量在治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),两组在治

疗 1、3、6 个月后尿蛋白量均依次明显减少($P < 0.05$);与对照组相应时间点比较,观察组尿蛋白量减少更为显著($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同干预因素对患者 24 h 尿蛋白定量的影响(g/24 h, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 月后	治疗 3 月后	治疗 6 月后
对照组	27	2.23±0.64	2.02±0.57	1.72±0.46 ^{ab}	1.23±0.38 ^{abc}
观察组	30	2.46±0.71	1.66±0.39 nd	1.17±0.32 ^{abd}	0.57±0.18 ^{abcd}

^a: $P < 0.05$,与治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与治疗 1 月后比较;^c: $P < 0.05$,与治疗 3 月后比较;^d: $P < 0.05$,与对照组相应时间点比较。

2.2 两组患者尿 TGF- β_1 、LN 分泌的比较 两组间 TGF- β_1 、LN 水平在治疗前无显著差异($P > 0.05$),在治疗 1 月、3 月及 6 月后二者依次明显减少($P < 0.05$);与对照组相应时间点比较,观察组 TGF- β_1 、LN 水平减少更为显著($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同干预因素对患者尿 TGF- β_1 (ng/mmol·Cr)、LN(μ g/mmol·Cr)排泄的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前		治疗 1 月后		治疗 3 月后		治疗 6 月后	
		TGF- β_1	LN	TGF- β_1	LN	TGF- β_1	LN	TGF- β_1	LN
对照组	27	5.24±1.83	21.38±7.62	4.67±1.68	19.57±7.21	3.34±1.21 ^{ab}	15.67±5.64 ^{ab}	1.66±0.57 ^{abc}	10.86±4.22 ^{abc}
观察组	30	5.57±1.94	22.75±7.87	3.53±1.23 ^{ad}	15.48±5.76 ^{ad}	1.83±0.64 ^{abd}	11.29±4.27 ^{abd}	0.92±0.33 ^{abcd}	6.26±2.39 ^{abcd}

^a: $P < 0.05$,与治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与治疗 1 月后比较;^c: $P < 0.05$,与治疗 3 月后比较;^d: $P < 0.05$,与对照组相应时间点比较。

2.3 两组患者 Scr 水平比较 对照组有 13 例,观察组有 15 例患者 Scr $>133 \mu$ mmol/L,故对这部分患者进行了亚组分析。两组间 Scr 水平在治疗前无显著差异($P > 0.05$)。治疗 6 月后,对照组 Scr 水平有下降趋势,但无统计学意义($P > 0.05$);观察组 Scr 水平较治疗前及对照组相应时间点均明显降低($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同干预因素对患者 Scr 水平的影响(μ mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 6 月后
对照组	13	142.46±13.57	126.72±33.58
观察组	15	145.28±12.73	92.39±26.27 ^{ab}

^a: $P < 0.01$,与治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组相应时间点比较。

2.4 不良反应 治疗期间,两组患者血小板数、PT、TT、APTT 均未见明显异常,观察组除注射部位出现瘀斑外未见其他不良反应。

3 讨 论

蛋白尿、高血压、肾功能减退及肾脏组织学损害是导致 IgA 肾病进展的重要临床危险因素^[5],减少蛋白尿是延缓其肾功能衰竭的重要治疗措施之一。本组为期 6 个月的临床研究结果显示,RAS 抑制剂联合 LMWH 治疗可更明显减少 IgA 肾病患者蛋白尿,改善肾功能,提示 LMWH 较一般抗凝剂具有更好的临床治疗效果。观察组在治疗 1、3、6 个月后 24 h 尿蛋白定量均较对照组明显减少,差异有显著性,提示 LMWH 具有更好的降低蛋白尿作用。

蛋白尿是肾脏固有细胞活化和炎症细胞浸润的结果。LMWH 可抑制炎症刺激导致的肾小球系膜细胞增殖、信号转

导,减少细胞凋亡^[6]。Hedberg 等^[7]对鼠狼疮性肾炎易感模型的研究显示,LMWH 通过抑制化学趋化因子受体-2(CCR2)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 Toll 样受体 7(TLR7)的基因表达而抑制肾脏固有细胞的活性和炎症细胞的浸润,抑制免疫复合物在肾脏沉积,这可能是 LMWH 减少 IgA 肾病患者蛋白尿的机制之一。LMWH 还可抑制补体活化、改变 GBM 的电荷分布及硫酸软骨素/硫酸皮肤素蛋白聚糖类(CS/DSPGs)的构成,CS/DSPGs 增加可直接或间接调节 TGF- β_1 的活性而发挥肾脏保护作用。这些研究提示 LMWH 可能通过多种机制减少蛋白尿^[8]。

TGF- β_1 是导致 GBM 增厚,系膜扩增、肾小球硬化的关键性细胞因子,可通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式诱导细胞表型转化,促进 ECM(LN、Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原等)的表达分泌,从而促进纤维化的形成。肾组织中 TGF- β_1 和 ECM 的表达程度可作为评判 IgA 肾病组织损伤程度和临床预后的重要指标^[9]。尿 TGF- β_1 和 ECM 的检测可反映其在肾组织中的表达^[10]。Pecly 等^[8]对单侧输尿管结扎(UUO)鼠模型研究显示,LMWH 通过下调肾组织胶原、LN 和 TGF- β_1 表达而延缓梗阻性肾病纤维化进程。Jiao 等^[11]研究表明,缬沙坦联合 LMWH 治疗可更显著抑制 TGF- β_1 在糖尿病鼠肾组织的表达,抑制 GBM 增厚,减少系膜扩增,减少 ECM 中 IV 型胶原、LN 堆积,进一步减少糖尿病鼠蛋白尿。本研究结果显示,联合 LMWH 治疗可显著减少 IgA 肾病患者尿 TGF- β_1 和 LN 水平,提示 LMWH 可抑制 IgA 肾病患者肾组织中 TGF- β_1 和 LN 的表达,从而抑制肾脏纤维化进程。

对 Scr $>133 \mu$ mmol/L 亚组分析结果显示,治疗 6 个月后,观察组 IgA 肾病患者 Scr 水平明显降低,提示 LMWH 对肾小球滤过功能亦有改善作用,该作用可能与其改善肾脏组织病理学、改善肾小球滤过膜通透性等有关^[11]。

肝素的主要不良反应为自发性出血,LMWH 是由普通肝素解聚制备而成的一类相对分子质量较低的肝素的总称,其出血的发生率远远低于普通肝素。本研究 6 个月观察期内,联合 LMWH 治疗组患者除注射部位出现瘀斑外,血小板数、PT、TT、APTT 均未见明显异常,提示 LMWH 安全性较好,不需要进行凝血功能方面的特别监测。

总之,本研究结果显示,联合 LMWH 治疗可进一步减少 IgA 肾病患者的蛋白尿,改善其肾功能,而且出血危险性小,无需特别监护,便于长期应用。然而,由于观察期较短,其远期疗效有待进一步探讨。

参考文献

[1] Li LS,Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China;analysis based on 13 519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*,2004,66(3):920-923.

[2] Zhou FD,Zhao MH,Zou WZ,et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years;a survey of 3 331 patients in a single Chinese centre[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009,24(3):870-876.

[3] Lewis EJ,Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy; implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin[J]. *Diabetes Care*,2008,31(Suppl 2):S202-207.

[4] 李俊霞,董晨,关凤军,等. 糖皮质激素联合低分子肝素钠对 IgA 肾病小鼠的疗效观察[J]. *中南药学*,2010,8(2):87-91.

[5] Lv J,Zhang H,Zhou Y,et al. Natural history of immunoglobulin

A nephropathy and predictive factors of prognosis;a long-term follow up of 204 cases in China[J]. *Nephrology (Carlton)*,2008, 13(3):242-246.

[6] Song L,Xiao W,Templeton DM. Low-concentration heparin suppresses ionomycin-activated CAMK-Ⅱ/EGF receptor-and ERK-mediated signalingin mesangial cells[J]. *J Cell Physiol*,2010,224 (2):484-490.

[7] Hedberg A,Kanapathippillai P,Rekvig OP,et al. LMW heparin prevents increased kidney expression of proinflammatory mediators in(NZBxNZW)F1 mice[J]. *Clin Dev Immunol*,2013,791262: 1-11.

[8] Pecly IM,Gonalves RG,Rangel EP,et al. Effects of low molecular weight heparin in obstructed kidneys; decrease of collagen, fibronectin and TGF-beta, and increase of chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans and macrophage infiltration[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2006,21(5):1212-1222.

[9] Nonaka TS,Fujita T,Takahashi T,et al. TGF-beta1 and CTGF mRNAs are correlated with urinary protein level in IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*,2008,21(1):53-63.

[10] 刘江,杨金围,裴晓慧. 尿转化生长因子-β₁ 的检测在 IgA 肾纤维化中的临床意义[J]. *临床内科杂志*,2004,21(3):192-193.

[11] Jiao B,Zhang YH,Cheng YN,et al. A low-dose combination of valsartan and low molecular weight heparin better improved glomerular permeability than did high-dose monotherapy in rats with diabetic nephropathy[J]. *Drug Discov Ther*,2011,5(3):119-124.

(收稿日期:2015-11-20)

(上接第 929 页)

都具其优势,但一定程度上也存在局限性,所以联和运用其敏感性和特异性,更能提高诊断的精确性。本研究结果发现,尿 RBP、NAG 和血清 CysC 是肾脏肾小管和肾小球细微早期损害的敏感指标,联合检测的阳性率为 94.83%,高于单项检测阳性率。能及时准确的诊断糖尿病早期肾损伤,从而逆转糖尿病肾病,提高其临床治愈率,具有重要的临床价值和意义。

参考文献

[1] Chen X,Xiao W,Li X,et al. In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria [J]. *Front Med*,2014,8(4):471-476.

[2] Ciddi V,Dodda D. Therapeutic potential of resveratrol in diabetic complications;In vitro and in vivo studies[J]. *Pharmacol Rep*, 2014,66(5):799-803.

[3] 朱柄铭,陈文璟,苏运钦,等. 血清 miR-21 在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. *中国病理生理杂志*,2013,29(12):2160-2166.

[4] Jayakumar C,Nauta FL,Bakker SJ,et al. Netrin-1, a urinary proximal tubular injury marker, is elevated early in the time course of human diabetes[J]. *J Nephrol*,2014,27(2):151-157.

[5] Kim SS,Song SH,Kim IJ,et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabeticpatients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2012,97(2):251-257.

[6] 李俊如,黄静. 血清视黄醇结合蛋白(RBPs)和尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)在糖尿病肾病诊断中的价值[J]. *成都医学院*

学报,2013,8(6):706-708.

[7] Holm J,Nielsen NV,Hemmingsen L. Retinopathy in type Ⅱ diabetes mellitus associated with above-normal urinary excretion of RBP[J]. *Kidney Int Suppl*,1994,47(1):105-108.

[8] 张琳. 血清视黄醇结合蛋白、低密度脂蛋白胆固醇测定对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*,2012,33(5): 611-612.

[9] Vaidya VS,Niewczas MA,Ficociello LH,et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4): 464-470.

[10] Bouvet BR,Paparella CV,Arriaga SM,et al. Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*,2014,58(8):798-801.

[11] Jeon YL,Kim MH,Lee WI,et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Lab*,2013,59(11/12):1221-1229.

[12] Arun O,Celik G,Oc B,et al. Renal effects of coronary artery bypass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients;a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C[J]. *Kidney Blood Press Res*,2015,40(2):141-152.

(收稿日期:2015-11-20)