

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.017

低分子肝素治疗肾病综合征患者高凝状态的实验室观察*

但刚¹,刘媛¹,江忠勇¹,胡莉娜¹,金静²,耿雪¹,吴丽娟^{1△}

(1. 成都军区总医院临床实验医学研究与保障中心检验科/高湿医学全军重点实验室,成都 610083;

2. 四川省人民医院干部治疗科,成都 610072)

[摘要] **目的** 观察低分子肝素对肾病综合征(NS)患者继发高凝状态的疗效。**方法** 将 87 例 NS 患者分为常规治疗组($n=42$)和低分子肝素治疗组($n=45$),应用泼尼松对常规治疗组的患者进行治疗,应用低分子肝素联合泼尼松对低分子肝素治疗组的患者进行治疗,对两组患者治疗前后相关的凝血指标进行检测、临床治疗效果进行分析。**结果** 常规治疗组治疗后,患者凝血相关指标与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),低分子肝素治疗组治疗后患者凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间与治疗前比较明显延长,D-二聚体、纤维蛋白原浓度较治疗前明显下降,抗凝血酶Ⅲ浓度与治疗前比较明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$);低分子肝素治疗组患者在治疗后均未有出血现象。**结论** 低分子肝素联合泼尼松能减轻 NS 继发的高凝状态,且未出现出血现象,具有较为显著的临床疗效。

[关键词] 低分子肝素;肾病综合征;高凝**[中图分类号]** R69**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1916-02**Laboratory observation on low molecular heparin for treating high coagulation state in patients with nephrotic syndrome***Dan Gang¹, Liu Yuan¹, Jiang Zhongyong¹, Hu Lina¹, Jin Jing², Geng Xue¹, Wu Lijuan^{1△}

1. Division of Hematology Center of Laboratory Medicine, Chengdu Military General Hospital/Key Laboratory of High Humidity Medicine, PLA, Chengdu, Sichuan 610083, China; 2. Department of Geriatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China

[Abstract] **Objective** To observe the curative effect of low molecular heparin for treating secondary high coagulation state in the patients with nephrotic syndrome(NS). **Methods** Total 87 cases of NS in our hospital were divided into the conventional treatment group ($n=42$) and the low molecular heparin treatment group ($n=45$). The routine treatment group was given the prednisone treatment and the low molecular heparin treatment group was treated by low molecular heparin combined with prednisone. The related indicators of blood coagulation before and after treatment were detected and the clinical curative effects in two groups were analyzed. **Results** The coagulation related indicators in the conventional treatment group had no statistically significant difference between before and after treatment ($P>0.05$), the prothrombin time(PT) and activated partial thrombin time(APTT) after treatment in the low molecular heparin treatment group were significantly extended compared with before treatment, while the concentrations of D-dimer and fibrinogen were significantly decreased and the concentration of antithrombin Ⅲ was markedly increased compared with before treatment, showing statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$); the patients of the low molecular heparin group patients had no bleeding after treatment. **Conclusion** Low molecular heparin combined with prednisone can reduce the secondary high condensation state in NS without bleeding and has a significantly clinical effect.

[Key words] low molecular heparin; nephrotic syndrome; hypercoagulability

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球基膜通透性极度增加,使患者表现出低蛋白血症、大量蛋白尿,以及高脂血症和水肿及其他代谢紊乱为特征的综合症状。其中病理性大量蛋白尿是最基本的特征^[1]。该病由于血管内皮细胞损伤激活凝血系统、血液浓缩及尿中抗凝物质丢失等,机体内存在着严重的高凝状态,而血液过度高凝加剧病情恶化,可造成下肢静脉血栓形成等并发症^[2-3]。本研究探讨低分子肝素联合泼尼松治疗 NS 继发高凝状态的临床治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 8 月至 2013 年 10 月本院收治的 NS 患者 87 例作为研究对象,其中男 48 例,女 39 例,年龄 20~56 岁,病程 1~4 年。将 87 例患者分为两组,一组为常规治疗组($n=42$),男 23 例,女 19 例;另一组为低分子肝素治疗组($n=45$),男 25 例,女 20 例。NS 诊断符合均符合 WHO 制定的诊断标准,(1)低蛋白血症,血浆清蛋白小于或等于 30 g/L;(2)尿蛋白大于或等于 3.5 g/24 h;(3)水肿;(4)高脂血症肾

病综合,至少符合前 2 项。患者均无免疫性疾病、肝脏疾病及原发性高凝状态疾病等病史。

1.2 治疗方法 常规治疗组患者入院后均给予 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹泼尼松,口服给药 8 周,之后每隔 1~2 周减少 5 mg,最低剂量控制在 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;低分子肝素治疗组治疗方案:在上述治疗基础上,皮下注射低分子肝素 4 000 U,1 次/日,疗程 8 周;观察两组患者治疗前后相关凝血指标,对两组患者的临床资料进行总结性分析。以上治疗方案患者均知情并签署了知情同意书。

1.3 观察指标 应用 Sysmex CA7000 全自动凝血仪,检测常规治疗组患者及低分子肝素治疗组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ),使用配套试剂及配套质控品进行测定。应用 Sysmex XE2100 血细胞分析仪进行血小板计数(PLT)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件对数据进行统计学分

* 基金项目:四川省卫计委科研课题(140007)。 作者简介:但刚(1971-),主管技师,主要从事临床血液病诊断方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: wulijuan1638@126.com。

析,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表达,配对资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

常规治疗组凝血相关指标 PT、APTT、FIB、DD、AT-III 及 PLT 计数,治疗后与治疗前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。低分子肝素治疗组 PT、APTT 治疗后明显延长,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后 FIB、DD 的浓度明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);AT III 浓度治疗后明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);PLT 计数治疗后与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。两组患者治疗前后均未观察到出血现象。

表 1 两组治疗前后各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	常规治疗组($n=42$)		低分子肝素治疗组($n=45$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PT(s)	11.9±2.3	11.7±2.6 ^a	11.7±1.8	13.8±2.5 ^b
APTT(s)	27.6±3.1	29.0±2.4 ^a	27.6±3.5	35.7±4.2 ^b
FIB(g/L)	4.7±1.4	4.8±2.1 ^a	5.1±2.3	3.6±1.2 ^b
DD(mg/L)	5.2±2.2	5.3±1.5 ^a	5.7±2.7	3.1±1.6 ^b
AT III(mg/L)	268.1±50.2	281.2±46.2 ^a	256.3±46.7	326.7±49.2 ^b
PLT($\times 10^9$ 个/L)	188.0±51.0	197.0±62.0 ^a	183.0±46.0	190.0±55.0 ^a

^a: $P > 0.05$, ^b: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

3 讨论

NS 患者最主要的临床表现为低蛋白血症、大量蛋白尿以及高脂血症和严重水肿等临床症状^[4]。患者肾小球基膜通透性极度增加,导致血浆内的大分子蛋白质丢失而形成低蛋白血症;患者体内血浆胶体渗透压降低,致使大量体液漏出到组织间隙,而导致血液浓缩;加之肾小球基膜通透性增加而致使抗凝因子和纤溶因子等蛋白分子丢失^[3];在临床治疗中,使用的药物如利尿剂、糖皮质激素等药物的使用将导致更为严重的血液高凝状态^[5]。反映凝血的指标 PT、APTT 时间明显缩短,而 DD、FIB 含量明显增高,预示体内处于高凝状态,过度高凝状态导致组织器官进一步缺血缺氧,产生大量氧自由基,损伤血管内皮,从而导致深静脉血栓的生成^[3,6]。

近年来,随着对 NS 血液异常高凝状态的深入认识,抗凝药物在其治疗中日益得到重视。近年来,肝素、阿司匹林、低分子肝素等药物被用于治疗继发性病理高凝状态^[7-8]。基于低分子肝素对 PLT 功能、脂质代谢的影响小,在临床上大有取代经典抗凝药物肝素的趋势^[9]。对本实验结果进行的分析,证实了低分子肝素组患者治疗后的凝血指标有明显改善,而常规组患者治疗后的凝血指标改善不明显。

低分子肝素是由未分级肝素解聚而成,相对分子质量为 4 500,与普通肝素相比,低分子肝素具有安全性高、半衰期长等特点^[10]。低分子肝素在体内可特异性地作用于凝血因子 Xa,具有较强的抗血栓作用而降低了出血的危险^[11]。同时,低分子肝素通过刺激血管内皮释放纤溶酶原激活物,加强了纤维蛋白溶解,减弱对 PLT 的桥联聚集作用,降低血液高凝状态,增强了抗凝作用^[12-13]。此外,低分子肝素通过抑制白细胞的炎症反应,减轻了对血管内皮细胞的损伤。低分子肝素带有大量负电荷,可以补充修复肾小球基膜所缺乏的负电荷,能有效减少大分子蛋白的漏出,保护肾功能^[14-15]。

本研究发现:常规治疗组相关凝血指标 PT、APTT、FIB、DD、AT-III、PLT 治疗前后比较,差异无统计学意义,说明单纯使用泼尼松对患者体内的高凝状态没有明显降低作用。低分子肝素治疗组中治疗后,PT、APTT 明显延长,与治疗前比较差异有统计学意义,凝血时间延长表明体内的高凝状态得以缓解;治疗后 DD、FIB 浓度明显降低,与治疗前比较差异有统计

学意义,也反映了高凝状态的缓解;治疗后 AT III 浓度明显升高,与治疗前比较差异有统计学意义,显示了体内抗凝活性增强,减低了机体的高凝状态。提示应用低分子肝素联合泼尼松治疗后,相关凝血指标都有了针对性的变化,患者高凝状态得到一定改善。通过回顾患者治疗后的临床表现,经低分子肝素联合泼尼松治疗后的患者均未出现出血等不良反应。说明通过低分子肝素联合泼尼松治疗,能有效改善肾病综合征患者继发的高凝状态,且治疗效果优于单纯使用泼尼松治疗,值得临床推广。

参考文献

- [1] 郝海英,郑朝霞,徐岚.低分子肝素钙治疗肾病综合征的临床研究[J].中国医学创新,2010,7(27):154-155.
- [2] 顾青,邱丽君,周少春,等.尿毒症患者血栓前状态的探讨[J].血栓与止血学,2008,14(1):12-14
- [3] 高秀霞,张若青,韩凌霄,等.低分子肝素治疗妊娠期肾病综合征高凝状态的研究[J].医学综述,2012,10(20):3481-3483.
- [4] 陈凯,胡夏.低分子肝素治疗小儿肾病综合征疗效观察[J].中国生化药物杂志,2010,31(3):208-209
- [5] 孙懿,刘惠兰.慢性肾功能衰竭患者的凝血纤溶功能紊乱[J].医师进修杂志,2000,23(8):30-31.
- [6] Chatzi L,Bitsios P,Solidaki E,et al.Type 1 diabetes is associated with alexithymia in nondepressed, nonmentally ill diabetic patients: a case-control study[J].J Psychosom Res,2009,67(4):307-313
- [7] Eberst ME,Berkowitz LR.Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management[J].Am J Med,1994,96(1):168-179.
- [8] Berlanga JR,Llamas P,Caramelo C.Nephrotic syndrome and coagulation: preventive approach [J].Nefrologia,2001,21(5):514-516
- [9] Pincus K,Hynicka LM.Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. [J].Ann Pharmacother,2013,47(5):725-734.
- [10] Lin CC,Lui CC,Tain YL.Thalamic stroke secondary to straight sinus thrombosis in a nephrotic child [J].Pediatr Nephrol,2002,17(3):184-186.
- [11] Ziaj S,Condon M,Galliford J,et al.Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome[J].Clin J Am Soc Nephrol,2014,9(3):478-483.
- [12] Vyas V,Kapoor S,Panda M,et al.Thrombosis of internal jugular vein in nephrotic syndrome presenting as neck pain[J].Indian J Pediatr,2012,79(10):1388-1391.
- [13] 霍世寅,刘永恒,袁马恒,等.他克莫司联合激素、低分子肝素治疗难治性肾病综合征的疗效观察[J].广州医药,2012,43(5):29-31.
- [14] 林志翔,梅长林,张翼翔,等.低分子量肝素钠治疗原发性肾病综合征高凝状态疗效观察[J].中国实用内科杂志,1999,19(2):25-26.
- [15] 陈锦生.低分子肝素钙治疗原发性肾病综合征 64 例疗效观察[J].医学信息,2009,22(6):929-930.