

舒洛地特联合活性维生素 D₃ 治疗 IgA 肾病的临床观察

度艳红 郑卫华 卢金金 余江帆 马特安

摘要 **目的** 观察舒洛地特联合活性维生素 D₃ 治疗 IgA 肾病的临床疗效。**方法** 选取笔者医院经肾活检诊断的 68 例 IgA 肾病住院患者,按照数字表法将患者随机分为常规治疗对照组(A 组)以及舒洛地特联合活性维生素 D₃ 治疗观察组(B 组),每组患者 34 例。A 组患者使用替米沙坦(80mg/d)治疗,B 组患者在 A 组的治疗基础上联合应用舒洛地特(600 LSU,静脉滴注,1 次/天,疗程 2 周;然后序贯 250 LSU,口服,2 次/天,疗程 6 周)与活性维生素 D₃(骨化三醇 0.25μg/d)治疗,治疗时间为 8 周,观察两组患者治疗期间有无不良反应发生,治疗前后患者 24h 尿蛋白定量、血清肌酐、尿素氮、血磷、血钙、凝血功能的变化。**结果** 两组患者治疗期间无严重不良反应(如高血压、低血压、高钾、高钙等)发生。经过 8 周治疗,两组患者治疗前后肌酐、尿素氮、血磷、血钙、凝血功能指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者 24h 尿蛋白定量较治疗前均有显著下降($P < 0.05$),B 组患者联合用药变化更明显,且与 A 组治疗后相比,差异也有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 舒洛地特联合活性维生素 D₃ 能更好地减轻 IgA 肾病患者蛋白尿,延缓其肾脏进展。

关键词 舒洛地特 活性维生素 D₃ IgA 肾病 蛋白尿

中图分类号 R692

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.042

Effects of Combined Therapy with Activated Vitamin D₃ and Sulodexide in IgA Nephropathy. Tuo Yanhong, Zheng Weihua, Lu Jinjin, et al. Department of Nephrology, The First Hospital of Jingzhou, Hubei 434000, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of combined therapy with activated vitamin D₃ (calcitriol) and sulodexide in IgA nephropathy patients. **Methods** Sixty eight primary IgA nephropathy patients of Lee's Grade I to IV diagnosed by renal biopsy in our hospital were enrolled. All patients were randomly divided into two groups. Group A (19 males and 15 females) were treated by telmisartan 80mg per day, and Group B (17 males and 17 females) were treated by telmisartan 80mg, calcitriol 0.25μg/d, and sulodexide 600 LSU/day intravenous drip for 2 weeks, and then 250 LSU twice a day for 6 weeks. The serum creatinine(Scr), urea nitrogen(BUN), phosphorus(P), calcium(Ca²⁺), 24 hour urinary protein (Tp/24h) and coagulation function(PT, APTT, TT, FIB) were measured at the experiment onset and 8 weeks later. **Results** There were no obvious adverse effects during the treatments in each group. There was no significant difference in the serum creatinine, urea nitrogen, phosphorus, calcium, and coagulation function indexes between the two groups neither at the experiment onset nor after 8 weeks ($P > 0.05$). Compared to experiment onset, 24h urine protein were both significantly decreased ($P < 0.05$) in the two groups after 8 weeks. Compared to group A (1.72 ± 0.46g), 24h urine protein in group B (1.05 ± 0.32g) was significantly decreased after 8 weeks ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination therapy with calcitriol and sulodexide can reduce urine protein excretion in IgA nephropathy patients, and its renal protective effect was better than only telmisartan treatment.

Key words Sulodexide; Vitamin D₃; IgA nephropathy; Proteinuria

IgA 肾病是全球范围内最常见的一种肾小球疾病,也是导致终末期肾衰竭的常见原因之一。以往的研究表明 IgA 肾病预后良好,但是越来越多的研究表明其是一种进展性肾脏疾病,如最近的一项研究表明,基于估算内生肌酐清除率来估算患者的病死率,IgA 患者实际病死率是估算值的两倍,且发生终末期肾衰竭的风险比死亡风险更高^[1]。而 IgA 肾病的治疗目前肾脏疾病-改善全球预后组织(KDIGO)指南多推荐使用

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(ARB)药物^[2]。临床观察发现,其疗效部分受到患者血压低的限制使用,或者患者疗效仍不太理想。因此寻找更有效的治疗方法对延缓患者的疾病进展有着重要的意义。近年来,活性维生素 D 以及舒洛地特药物在肾脏病领域的研究越来越多,两药单独应用可以减轻部分肾病患者的蛋白尿。有研究报道,本研究旨在观察在常规药物治疗的基础上,联合应用这两种药物对 IgA 肾病患者的疗效及安全性。

资料与方法

1. 临床资料:患者的入选及分组:2010 年 1 月~2013 年 2

作者单位:434000 湖北省荆州市第一人民医院肾内科

通讯作者:马特安,电子信箱:416584594@qq.com

月在笔者医院且行肾活检证实的 IgA 肾病患者,临床及肾脏病理检查均排除继发性因素,如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙型肝炎相关性肾炎等。(1) 患者入选标准:原发性 IgA 肾病患者, Lee 氏分级^[3]为 I ~ IV 级,排除 Lee 氏 V 级患者,所有患者治疗前及治疗期间均未使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。按照患者入院时间,使用数字表方法将患者随机分为常规治疗对照组(A 组)以及舒洛地特联合活性维生素 D₃ 治疗观察组(B 组),每组患者 34 例。A 组患者男性 19 例,女性 15 例,患者年龄 18 ~ 42 岁,平均年龄 25.6 ± 6.9 岁,B 组患者男性 17 例,女性 17 例,患者年龄 17 ~ 46 岁,平均年龄 24.8 ± 8.9 岁。两组患者年龄、性别构成比差异无统计学意义,有可比性。(2) 两组患者的治疗方法:A 组患者使用替米沙坦(80mg/d)治疗,B 组患者在 A 组的治疗基础上联合应用活性维生素 D₃(骨化三醇 0.25 μg/日)与舒洛地特 600 LSU,静脉滴注,1 次/天,疗程 2 周;然后序贯 250LSU,口服,2 次/天,疗程 6 周,治疗时间 8 周。两组患者治疗期间检测血压变化,如果患者血压 < 100/65mmHg,将替米沙坦药物减量或停用。

2. 检测指标及检测方法:检测两组患者治疗前后患者 24h 尿蛋白定量、血清肌酐、尿素氮、血磷、血钙、凝血功能的变化。

表 1 两组患者治疗前后肾功能、24h 尿蛋白定量以及血电解质的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间(周)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	Tp/24h(g)	Ca ²⁺ (mmol/L)	P(mmol/L)
A 组治疗前	34	0	82.63 ± 16.38	6.24 ± 1.92	2.12 ± 0.73	2.18 ± 0.63	1.14 ± 0.36
A 组治疗后	34	8	85.31 ± 20.19	6.46 ± 2.11	1.72 ± 0.46 [*]	2.23 ± 0.69	1.20 ± 0.44
B 组治疗前	34	0	84.08 ± 18.77	6.33 ± 1.99	2.28 ± 0.96	2.25 ± 0.74	1.21 ± 0.51
B 组治疗后	34	8	80.64 ± 21.51	6.28 ± 2.04	1.05 ± 0.32 ^{*#}	2.29 ± 0.78	1.18 ± 0.43

与同组治疗前相比,^{*} $P < 0.05$;与 A 组治疗后相比,[#] $P < 0.05$

2. 两组患者治疗前后凝血功能的变化:两组患者治疗前后凝血功能指标见表 2。从表 2 中可看出,两组患者治疗前以上指标差异均无统计学意义。两组

所有患者均于受检日清晨空腹采取上肢静脉血,当日完成全部化验,血清生化指标检测采用全自动生化分析仪检测。24h 尿蛋白定量采用磺基水杨酸法。

3. 统计学方法:所有计量资料检测结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,组内组间比较均采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后尿蛋白定量及肾功能、血钙磷的变化:两组患者治疗前 24h 尿蛋白定量、肾功能、血钙、血磷水平变化见表 1。从表 1 中可看出,两组患者治疗前以上指标差异均无统计学意义。两组患者治疗后 24h 尿蛋白定量均有减轻($P < 0.05$),与 A 组患者治疗后相比,B 组患者治疗后蛋白尿减轻更明显($P < 0.05$)。由此可看出联合应用阿法骨化醇和活性维生素 D 能更好地减轻 IgA 肾病患者的蛋白尿。而两组患者治疗前后血钙、血磷水平均无明显变化,表明活性维生素 D₃ 对 IgA 肾病患者正常血钙磷水平无明显影响。

患者治疗后以上指标差异仍无统计学意义,表明舒洛地特治疗对患者凝血功能无明显影响。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能的变化

组别	n	时间(周)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
A 组治疗前	34	0	12.32 ± 1.85	23.42 ± 4.19	16.32 ± 3.11	2.68 ± 0.96
A 组治疗后	34	8	12.46 ± 2.01	24.38 ± 4.62	15.89 ± 2.97	2.59 ± 0.88
B 组治疗前	34	0	12.19 ± 1.88	24.13 ± 4.20	16.28 ± 2.86	2.69 ± 0.91
B 组治疗后	34	8	12.39 ± 1.93	24.34 ± 4.52	17.09 ± 3.46	2.71 ± 1.06

3. 两组患者治疗安全性的比较:两组患者治疗期间无明显不良反应,均无患者退出研究。观察组患者也无明显全身出血反应,如无牙龈出血、消化道出血、脑出血等发生。

讨 论

IgA 肾病是最常见的一种原发性慢性肾小球肾炎,其发病机制复杂,临床表现多样,临床结局相差较大,部分患者肾活检确诊时即已经达到慢性肾脏病

3 ~ 4 期。研究显示,肾活检时患者合并以下高危因素:24h 尿蛋白定量 > 1g、合并高血压、较严重的肾脏病理损伤,包括肾小球、肾血管、肾小管间质的损伤,患者发生终末期肾脏疾病及死亡的风险明显增加^[4]。研究进一步显示合并以上 3 种危险因素时,20 年随访患者未进入肾脏替代治疗的患者只有 36%,如果不合并以上危险因素,20 年随访患者未进入肾脏替代治疗的患者可以达到 96%^[5]。而目前 IgA 肾

病的治疗多主张使用 ACEI 或 ARB 类药物,但是临床使用该类药物疗效有限,部分患者因不能耐受由此产生的低血压而不得不中止使用,因此积极寻找其他药物来控制 IgA 肾病患者的蛋白尿对延缓疾病的进展有重要的意义。而本研究显示单用 ARB 药物患者的尿蛋白排泄有所减少,但是降低幅度有限。其他药物与 ACEI 或 ARB 的联用加强肾脏保护作用的研究有较多报道,如国内外有较多舒洛地特和活性维生素 D₃ 单独联合 ACEI 或 ARB 的研究,结果都显示联合用药组有较好的减轻蛋白尿作用^[6~8]。而国内外尚无舒洛地特联合活性维生素 D₃ 在肾小球肾炎疾病领域的应用报道,本研究首次发现联合应用活性维生素 D₃ 及舒洛地特可以明显减轻患者的蛋白尿,推测其机制,可能与两种药物的作用机制有关。

舒洛地特属于多组分生化药物,是一种从猪十二指肠黏膜中提取的糖胺聚糖,由 80% 硫酸艾杜糖葡糖胺聚糖和 20% 的硫酸皮肤素组成,肝素和硫酸皮肤素具有协同增效作用^[9]。舒洛地特具有多种生物活性,与肝素相比,其在降低出血的前提下有着更强的抗血栓潜能,并且具有更长的半衰期、更高的脂解能力,以及较低的凝血作用和出血风险^[9]。多项研究显示舒洛地特有较好的肾脏保护作用,特别是在糖尿病肾病的应用研究,可以明显减轻患者的蛋白尿,延缓肾脏疾病的进展^[10]。舒洛地特在 IgA 肾病的相关研究较少,本研究发现,联合应用舒洛地特和维生素 D₃ 能更好地降低 IgA 肾病患者的蛋白尿,说明舒洛地特除了对糖尿病肾病患者有保护作用外,对 IgA 肾病也有较好的疗效。推测其发挥作用的机制,可能是通过调节内皮通透性以及作用于肾小球及肾小球基膜结构来发挥作用。本研究观察组给予舒洛地特治疗,无明显出血并发症,表明治疗安全可靠。

活性维生素 D₃ 即 1,25-(OH)₂D₃,也称骨化三醇,近年来研究发现活性维生素 D₃ 除了钙磷代谢调节作用外,还具有其他广泛的生物学效应,如抗增殖、抗分化、调节细胞凋亡、介导免疫反应的作用等,促进胰岛素合成及分泌,减轻胰岛素抵抗,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)等^[11~13]。而 IgA 肾病的治疗 KDIGO 指南也推荐使用 ACEI 或 ARB 药物治疗,活性维生素 D₃ 可以更好的调节 ARB 药物的作用,更好地阻断 RASS 活化,因此联合应用临床疗效更佳。此外活性维生素 D₃ 还可能通过其他细胞因子

的途径减轻肾脏免疫反应来降低患者的蛋白尿。本研究显示观察组患者给予活性维生素 D₃ 治疗,患者钙磷代谢无明显变化,表明治疗安全。

综上所述,原发性 IgA 肾病患者在 ARB 的基础上联合应用舒洛地特和活性维生素 D₃,能更好地降低患者蛋白尿,延缓肾功能的进展,其长期疗效及其作用机制有待于开展大规模临床试验进一步探讨。

参考文献

- 1 Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, *et al.* Mortality in patients with IgA nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(5): 883-890
- 2 Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines - application to the individual patient[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 840-856
- 3 Lee HS, Lee MS, Lee SM, *et al.* Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(2): 342-348
- 4 Berthouix F, Mohey H, Laurent B, *et al.* Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(4): 752-761
- 5 Li PK, Ho KK, Szeto CC, *et al.* Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese—clinical and pathological perspectives[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(1): 64-69
- 6 Bang K, Chin HJ, Chae DW, *et al.* Anti-proteinuric effect of sulodexide in immunoglobulin a nephropathy[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(4): 588-594
- 7 叶琨, 彭小梅, 韦俏宇, 等. 活性维生素 D 联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病的疗效及其对 T 细胞亚群的影响: 随机对照试验[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(7B): 2327-2330
- 8 欧阳南, 杜晓刚, 甘华. 舒洛地特联合缬沙坦治疗 IgA 肾病的临床研究[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(18): 2025-2028
- 9 Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12(2): 73-81
- 10 Masola V, Onisto M, Zaza G, *et al.* A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FIG-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 213-239
- 11 Nagpal S, Na S, Rathnachalam R, *et al.* Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands[J]. *Endocrine Reviews*, 2005, 26(5): 662-687
- 12 Beltowski J, Atanassova P, Chaldakov G N, *et al.* Opposite effects of pravastatin and atorvastatin on insulin sensitivity in the rat: role of vitamin D metabolites[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 526-531
- 13 Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance[J]. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40(2): 419-426

(收稿日期: 2014-08-15)

(修回日期: 2014-09-17)