

- [2] 高伟,白祥军.中国创伤中心现状与展望[J].创伤外科杂志,2018,20(4):241-244.
- [3] 高子煦,高青,邵钦等.急诊创伤一体化在救治严重多发伤中的应用及探讨[J].中华灾害救援医学,2021,9(3):844-847.
- [4] LOCKEY D J, LENDRUM R A. Trauma system development [J]. Anaesthesia, 2013, 68(1):30-39.
- [5] HARRIS T, DAVENPORT R, HURST T, et al. Improving outcome in severe trauma; trauma systems and initial management; intubation, ventilation and resuscitation [J]. Postgraduate Medical Journal, 2012, 89(1044):588-594.
- [6] 张磊,李韬.急诊创伤外科模式在多发伤救治中的研究进展[J].华夏医学,2021,34(4):185-188.
- [7] 张连阳,王正国.多发伤定义的演进[J].中华创伤杂志,2015,31(9):802-804.
- [8] 白祥军,刘涛.创伤救治体系建设的问题与对策[J].中华急诊医学杂志,2015,24(5):467-470.
- [9] 谭震森,罗翠芳,唐昌盛.危机管理结合一体化创伤急救模式在急诊外伤患者中的应用效果分析[J].中国医药科学,2017,7(13):142-144.
- [10] 张茂,赵小纲,白祥军,等.努力提高综合性医院严重创伤急诊救治水平[J].中华创伤杂志,2017,33(11):970-973.
- [11] 陈道堃,林维成,张鹏,等.创伤急救体系的发展与现状[J].北京大学学报(医学版),2017,49(2):368-371.
- [12] 杨帆,白祥军,唐朝晖,等.一体化救治模式和损害控制理论在严重多发伤救治中的应用[J].中华创伤杂志,2009(9):843-846.
- [13] 唐伦先,刘中民,孙贵新,等.基于损伤控制策略的严重多发伤救治模型的临床应用研究[J].中华急诊医学杂志,2019(8):962-965.
- [14] 徐信业,尚琳.一体化创伤急救模式在严重多发伤合并失血性休克患者中的应用效果[J].临床医学研究与实践,2021,6(36):55-57.
- [15] 周辉,李伟才,凌伟,等.建设一体化创伤救治模式对多发伤患者急救成功率的影响[J].中国农村卫生,2021,13(5):20-22.
- [16] 宋永林,李国华.急诊科多发伤救治中损伤控制外科技术的临床标准应用[J].中国标准化,2021(24):219-221.
- [17] 白祥军,杨帆.严重创伤/多发伤的综合救治[J].临床急诊杂志,2016,17(7):497-499.

[收稿日期:2021-12-02]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-03-025

肾病综合征患者经贝前列素钠联合醋酸泼尼松治疗后 肾功能、凝血三项指标变化分析

赵晓凯^a,高杰^b

(新郑市中医院 a.内分泌肾内科;b.心血管内科,河南 新郑 451100)

摘要 目的:从肾功能、凝血三项指标等方面探究贝前列素钠联合醋酸泼尼松在肾病综合征(NS)治疗中的应用价值。方法:选取95例NS患者,按照随机数字表法分为对照组($n=47$)和实验组($n=48$)。对照组采取醋酸泼尼松治疗,实验组在对照组基础上采取贝前列素钠治疗,连续治疗3个月,统计两组临床疗效、不良反应,比较治疗前后肾功能指标[血肌酐(Scr)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、24h尿蛋白排泄率(24hUPE)]、凝血三项指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)]。结果:实验组治疗总有

效率91.67%高于对照组72.34% ($P < 0.05$);治疗后,实验组Scr、24 h UPE、尿NAG、尿 β 2-MG水平低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,实验组PT、TT、APTT短于对照组 ($P < 0.05$);实验组不良反应总发生率10.42%与对照组6.38%比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论:贝前列素钠联合醋酸泼尼松治疗NS效果显著,有助于改善凝血三项指标,恢复肾功能,且具有安全性。

关键词: 肾病综合征;贝前列素钠;醋酸泼尼松;肾功能;凝血三项指标

中图分类号:R692

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2022)03-0101-05

Changes of renal function and blood coagulation indexes in patients with nephrotic syndrome after beraprost sodium combined with prednisone acetate treatment

ZHAO Xiaokai^a, GAO Jie^b. (a. Dept. of Endosecretory Nephrology; b. Dept. of Cardiology, Xinzheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinzheng 451100, China)

Abstract Objective: To investigate the application value of beraprost sodium combined with prednisone acetate in patients with nephrotic syndrome (NS) from the three indicators of blood coagulation and renal function. Methods: A prospective study of 95 NS patients was conducted. The patients were randomized into a control group ($n = 47$) and an experimental group ($n = 48$). The control group were treated with prednisone acetate, while the experimental group were treated with beraprost sodium on the basis of the control group for three months. Then, the clinical efficacy and adverse reactions were collected and compared between the two groups, and the renal function indexes [serum creatinine (Scr), urinary beta 2-microglobulin (β 2-MG), urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), 24 h urinary protein excretion rate (24 h UPE)], and blood coagulation indicators [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT)] were compared between the two groups before and after treatment. Results: The total effective rate of the experimental group was 91.67%, which was higher than that of the control group, 72.34% ($P < 0.05$); after treatment, levels of SCR, 24 h UPE, urinary NAG and urinary β 2-Mg in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); PT, TT and APTT of the experimental group were shorter than those of the control group ($P < 0.05$); and there was no statistical significance in the incidence of ADR between the experimental group (10.42%) and the control group (6.38%) ($P > 0.05$). Conclusion: Beraprost sodium combined with prednisone acetate is effective in the treatment of patients with NS, which can improve the indexes of blood coagulation and restore renal function with certain safety.

Keywords: nephrotic syndrome; beraprost sodium; prednisone acetate; renal function; three indicators of blood coagulation

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)属慢性肾脏病常见类型,发病人数占慢性肾脏病总数的20.36%,若不积极处理,极易引起肾功能损害、蛋白质及代谢紊乱、细菌感染^[1]。目前,临床治疗NS以糖皮质激素药物为主,如醋酸泼尼松可通过抗炎、

抗过敏、免疫抑制、抗风湿等作用起到治疗疾病的目的,但长期使用会加重NS患者血液高凝状态,诱发电栓栓塞,影响治疗效果及预后^[2]。贝前列素钠是全球首个化学结构稳定的前列腺素(PGI₂)前体药物,具有扩张血管、抗炎、抑制血小板聚集、改善微循

环等作用,在肾脏疾病领域治疗中起着重要作用。目前,贝前列素钠治疗NS仍缺乏大量循证支持,故本研究从肾功能指标、凝血三项指标等方面分析贝前列素钠联合醋酸泼尼松治疗NS效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年5月至2020年5月新郑市中医院收治的95例NS患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组($n=47$)和实验组($n=48$)。实验组男24例,女24例;年龄18~62岁,平均(40.41 ± 10.03)岁;病程2~10个月,平均(6.11 ± 1.14)个月。对照组男27例,女20例;年龄20~65岁,平均(42.03 ± 8.62)岁;病程1~10个月,平均(5.87 ± 1.35)个月。两组年龄、性别、病程等一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经新郑市中医院伦理委员会批准通过。

1.2 选取标准

纳入标准:①符合NS诊断标准^[3],尿蛋白 >3.5 g/d,血浆白蛋白 <30 g/L;②年龄18~65岁,性别不限;③研究对象签署知晓同意书。

排除标准:①其他肾脏疾病;②严重心脑血管疾病;③本研究药物不耐受;④凝血功能障碍;⑤近期接受影响本研究药物疗效的治疗;⑥感染性疾病;⑦出血现象;⑧妊娠期、月经期及哺乳期女性;⑨正在使用血栓溶解剂、抗血小板药物或抗凝血药物。

1.3 方法

治疗方法:患者入院后均采取抗凝血、利尿、降压、保护肾脏等常规治疗,注意控制饮食中蛋白质摄入量。对照组采取醋酸泼尼松(河北君圣药业有限公司,国药准字:H13023965)治疗,口服,5 mg/次,1次/d,静脉滴注0.6 g环磷酰胺注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H32020857)+250 ml生理盐水,1次/2周;实验组在对照组的基础上采取贝前列素钠(北京泰德制药股份有限公司,国药准字:H20083589)治疗,三餐后口服,40 μ g/次,3次/d。两组均连续治疗3个月。

检测方法:①早上8:00,采集4 ml外周肘静脉血,均分为2份,各2 ml,取其中1份进行离心处理,2 500 r/min、 $r=6$ cm、离心15 min后取上清液,以贝克曼AU5800全自动生化仪测定血肌酐(Scr);另取1份进行肝素抗凝,采用SysmexCS-5100全自动凝血分析仪测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)。②留取新鲜晨尿10 ml,以1 500 r/min速度、离心5 min后弃上清液,留取0.2 ml沉渣液,采用酶联免疫吸附法测定尿 β 2-微球蛋白(β 2-MG),采用硝基苯酚比色法测定尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)。由检验科医师参照武汉艾迪抗生物科技有限公司提供试剂盒说明书操作。

1.4 观察指标

①疗效。24 h尿微量蛋白(UAER)恢复正常或下降幅度 $\geq 50\%$,临床症状基本消失为显效;UAER下降幅度20%~49%,临床症状有所改善为有效;未达到上述标准为无效。总有效率=(有效+显效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②治疗前后Scr、尿 β 2-MG、尿NAG、24 h尿蛋白排泄率(24 h UPE)。③治疗前后PT、APTT、TT。④不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 n 、%表示,采用 χ^2 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,实验组总有效率91.67%高于对照组72.34%($P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较(n 、%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
实验组	48	18(37.50)	27(56.25)	3(6.25)	45(93.75)
对照组	47	14(29.79)	22(46.81)	11(2.34)	36(76.60)
χ^2					5.561
P					<0.05

2.2 肾功能指标

治疗前,两组肾功能指标比较无统计学差异

($P>0.05$);治疗后,实验组 Scr、24 h UPE、尿 NAG、尿 $\beta 2$ -MG 水平低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Scr($\mu\text{mol/L}$)		24 h UPE(g)		尿 NAG(U/L)		尿 $\beta 2$ -MG(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	48	233.12 \pm 16.68	90.13 \pm 9.96 ^a	5.61 \pm 0.78	1.84 \pm 0.22 ^a	30.77 \pm 4.48	12.13 \pm 2.27 ^a	4.11 \pm 0.48	1.05 \pm 0.21 ^a
对照组	47	229.56 \pm 20.03	144.69 \pm 11.33 ^a	5.46 \pm 0.85	2.74 \pm 0.34 ^a	32.05 \pm 3.71	16.64 \pm 3.45 ^a	3.98 \pm 0.55	1.67 \pm 0.24 ^a
t		0.942	24.942	0.897	15.350	1.515	7.542	1.228	13.408
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,^a $P<0.05$

2.3 凝血三项指标

治疗前,两组凝血三项指标比较无统计学差异

($P>0.05$);治疗后,实验组 PT、TT、APTT 短于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 凝血三项指标($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT		TT		APTT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	48	17.88 \pm 2.64	10.02 \pm 0.89 ^a	24.42 \pm 3.59	14.46 \pm 2.13 ^a	40.11 \pm 5.32	27.71 \pm 4.12 ^a
对照组	47	18.12 \pm 1.88	12.27 \pm 1.03 ^a	25.12 \pm 2.75	18.82 \pm 2.27 ^a	38.89 \pm 4.46	31.16 \pm 3.95 ^a
t		0.509	11.400	1.065	9.656	1.210	4.165
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,^a $P<0.05$

2.4 不良反应

两组恶心、皮疹、感染等不良反应总发生率比较无统计学差异($P>0.05$),见表 4。

表 4 不良反应(n、%)

组别	n	恶心	皮疹	感染	总发生
实验组	48	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	5(10.42)
对照组	47	1(2.12)	0	2(4.26)	3(6.38)
χ^2					0.115
P					>0.05

3 讨论

NS 是一组症状类似、病因不同的临床综合征,

常用治疗手段为糖皮质激素,其中以醋酸泼尼松应用较为广泛,可在一定程度上控制大量蛋白尿、低蛋白血症等临床症状,但单纯应用疗效有限,且长期使用不良反应明显。随着临床对 NS 发病机制的研究不断深入,发现 NS 患者体内血液循环多呈高凝状态,加以糖皮质激素、利尿剂的应用可进一步加重高凝状态,诱发肾小球血管内血栓形成,减弱继发性纤维活性,导致功能失调^[4-5]。鉴于此,本研究选取凝血三项指标,其中 APTT 反映机体内源性凝血系统的凝血活性,PT 反映机体外源性凝血系统功能有无障碍及临床抗凝治疗效果,TT 反映机体血浆中纤维蛋白原(FIB)是否足量以及 FIB 结构是否符合人体正常凝血需求。徐长青^[6]指出,NS 患者,尤其是肾功能失代偿期患者,其血浆 PT、TT、APTT 明显长于

健康体检者。贝前列素钠是 PGI₂ 类似物,可结合细胞膜表面前列腺环素(IP)受体,刺激 cAMP/PKA 信号途径,阻碍细胞中钙离子内流,抑制血小板聚集,扩张血管,改善机体高凝状态,同时可调节血管活性因子,减轻内皮细胞损伤,防止凝血功能障碍,纠正血液高凝状态。本研究结果显示,治疗后实验组 PT、TT、APTT 短于对照组,说明在醋酸泼尼松治疗基础上加用贝前列素钠,有利于调节 NS 患者 PT、APTT、TT。

本研究还统计了 NS 患者治疗前后肾功能指标变化,除 Scr、24 h UPE 等传统肾功能指标外,纳入尿 NAG、尿 β₂-MG。其中尿 NAG 是主要分布于各个组织的溶酶体,生理状态下无法通过肾小球滤过膜,尿中含量较低。在肾近端小管上皮细胞受损或肾小球滤过功能受损的情况下,溶酶体内 NAG 被释放入尿,使得尿中 NAG 升高^[7]。β₂-MG 是由淋巴细胞、有核细胞、单核细胞产生,资料显示,原尿中 99.99% 的 β₂-MG 可被近端肾小管上皮细胞重吸收和降解,一旦肾近曲小管受损,β₂-MG 重吸收能力下降,尿中 β₂-MG 含量增加^[8]。本研究数据显示,治疗前 2 组 Scr、24 h UPE、尿 NAG、尿 β₂-MG 水平较高,治疗后实验组 Scr、24 h UPE、尿 NAG、尿 β₂-MG 水平低于对照组,治疗总有效率高于对照组,这提示醋酸泼尼松联合贝前列素钠可改善 NS 患者肾功能,提高治疗效果。分析原因:①醋酸泼尼松可削弱巨噬细胞对抗原反应,减少 T 淋巴细胞、单核细胞数目,增强机体免疫功能,还可减少抗利尿激素、制醛固酮生成量,促进脂肪代谢,加快疾病转归。②贝前列素钠可降低肾小球入球、出球小动脉血管阻力,调节肾血流量,纠正肾小球球内压,减少肾小球高滤过,延缓肾功能损害进展;可减轻氧化应激反应,阻碍氧自由基诱导的肾小球损伤,维持肾小球基底膜完整性,发挥肾功能保护作用^[9]。同时,两组不良反应发生率比较无显著差异,提示在醋酸泼尼松治疗基础上加用贝前列素钠并未显著增加不良反应,安全性较高。

综上所述,贝前列素钠联合醋酸泼尼松应用于 NS 治疗,有助于改善凝血三项指标,恢复肾功能,提高治疗效果,且具有安全性。

参考文献:

- [1] WAREJKO J K, TAN W, DAGA A, et al. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(1): 53-62.
- [2] 付会玲, 越婢加术汤合五苓散治疗成人原发性肾病综合征风水相搏证临床观察[J]. 四川中医, 2020, 38(2): 125-128.
- [3] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 477-485.
- [4] WU J, GUO N, CHEN X, et al. Low triiodothyronine syndrome is associated with platelet function in patients with nephrotic syndrome[J]. Rev Assoc Med Bras, 2019, 65(7): 988-992.
- [5] 马丹, 高振宇. 贝前列素钠联合环磷酰胺治疗肾病综合征病人的短、中期随访研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3): 355-359, 362.
- [6] 徐长青. 肾病综合征患者血清 D-D 水平及凝血四项的检测与临床意义[J]. 中国医药指南, 2020, 18(16): 174-175.
- [7] 郭英, 陈莹, 崔瑶. 尿 NAG 水平在老年非透析慢性肾脏病合并低蛋白血症病人中的临床意义[J]. 实用老年医学, 2019, 33(9): 858-861.
- [8] 褚静, 陈玉娟, 李晓云, 等. 原发性肾病综合征患儿血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体和可溶性髓样细胞触发受体-1 表达变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(5): 358-362.
- [9] 卞志翔, 陈佩华, 顾慧益, 等. 非布司他片联合贝前列素钠片对高尿酸血症合并慢性肾脏病患者疗效观察[J]. 重庆医学, 2019, 48(14): 2484-2486, 2489.

[收稿日期: 2021-01-21]

[责任编辑: 李中原 英文编辑: 覃涛]