文章编号:1000-5404(2010)18-2025-04

论著

舒洛地特联合缬沙坦治疗IgA肾病的临床研究

欧阳南,杜晓刚,甘 华 (400016 重庆,重庆医科大学第一附属医院肾内科)

【摘要】 **目的** 观察舒洛地特联合血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker,ARB)缬沙坦治疗IgA肾病(IgA nephropathy,IgAN)的效果。**方法** 将54例Lee氏分级在Ⅱ~Ⅳ级之间、尿蛋白定量<3.5 g的IgAN患者,采用完全随机分组方法分为2组:舒洛地特+ARB组(每日口服缬沙坦80 mg+静脉注射舒洛地特600 LSU 4周,序贯口服舒洛地特250 LSU 8周)和ARB组(每日口服缬沙坦80 mg共12周),随访3个月,观察2组尿蛋白定量、血肌酐、血浆纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、甘油三酯、总胆固醇指标的变化。**结果** 治疗3个月后,①舒洛地特+ARB组和ARB组尿蛋白定量下降率分别为48.46%和24.75%,2组差异有统计学意义($P<0.05$),舒洛地特+ARB组肾小球积分≥7分者总有效率为88.24%,而ARB组中肾小球积分≥7分者总有效率为45.45%,2组差异有统计学意义($P<0.05$)。②与ARB组比较,舒洛地特+ARB组血浆纤维蛋白原、甘油三酯、总胆固醇明显下降($P<0.05$)。③ARB组治疗后血肌酐较治疗前明显升高($P<0.05$),舒洛地特+ARB组治疗前后血肌酐无显著变化($P>0.05$)。**结论** 舒洛地特联合缬沙坦治疗IgAN安全有效,尤其对Katafuchi IgA肾病积分系统提示活动性病变者作用更显著,疗效优于单用ARB者。

【关键词】 肾小球肾炎,IgA;舒洛地特;受体,血管紧张素;蛋白尿
【中图法分类号】 R692.305;R972.4;R973.2 **【文献标志码】** A

Efficiency of sulodexide combined with valsartan on IgA nephropathy: report of 54 cases

Ou'yang Nan, Du Xiaogang, Gan Hua (Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Chonqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of sulodexide combined with angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan on IgA nephropathy (IgAN). Methods Fifty-four cases with pathologically-diagnosed IgAN, whose renal pathologic change were between grade Ⅱ to Ⅳ according to Lee's grading and the quantity of urine protein were less than 3.5 g, admitted in our department from June 2009 to January 2010 were randomized equally into 2 groups, Sulodexide + ARB group (treated intravenously with a 600 LSU Sulodexide qd for 4 weeks, and then orally with 250 LSU bid for 8 weeks. At the same time, valsartan 80 mg/d, po for 12 weeks) and ARB group (valsartan 80 mg/d, po for 12 weeks). Therapeutic effect of these 2 treatment in a 3-month follow-up was evaluated by the quantity of urine protein, levels of creatinine, plasma fibrinogen, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, triglyceride, and total cholesterol. Results After 3 months of treatment, the quantity of urine protein was reduced by 48.46% and 24.75% respectively in Sulodexide + ARB group and ARB group. Significant difference was noted in the quantity of urine protein between the 2 groups ($P<0.05$). The effective rate was 88.24% and 45.45% in Sulodexide + ARB group and ARB group for the patients with glomerular scores more than 7, and significant difference was observed between the 2 groups ($P<0.05$). Compared with ARB group, plasma fibrinogen, triglycerin, and total cholesterol were obviously decreased in Sulodexide + ARB group after 3 months' treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in serum creatinine in Sulodexide + ARB group after treatment, but in ARB group, the value was sigificantly increased than before treatment ($P<0.05$). Conclusion Sulodexide combined ARB is safe and effective in

【通信作者】 甘 华,E-mail:zxg0233@sina.com

treating IgAN patients, especially for those with whose glomerular scores over 7, and the results are significantly better than those treated with ARB alone.

[Key words] glomerulonephritis, IgA; sulodexide; receptors, angiotensin; proteinuria

Corresponding author: Gan Hua, zxg0233@sina.com

在我国,IgA肾病(IgA nephropathy,IgAN)发病率占原发性肾小球疾病的40%~47.2%。肾小球基底膜破坏是包括IgA肾病在内的肾小球肾炎的重要发病机制之一。肾小球基底膜上糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAG)的丢失可导致肾小球基底膜负电荷屏障损伤,造成蛋白漏出,促进肾小球硬化或间质纤维化的发展。此外,肾小球基底膜损伤后,肾小球血管床的紧张性、血管壁的通透性增高,造成局部高凝状态,导致纤维蛋白沉积,从而使肾小球内凝血转为炎症反应,诱发系膜增殖扩张。

IgAN的治疗上尚无统一标准。临床上主要采用糖皮质激素抑制免疫炎症反应,或血管紧张素系统降低肾小球毛细血管内压,从而降低尿蛋白水平,但副作用较重,对慢性进展的患者疗效欠佳。且这些治疗方法均是针对蛋白尿形成的上游部位。而对其真正的靶部位——肾小球毛细血管滤过屏障的损伤很少直接干预。舒洛地特由80%快速移动肝素和20%硫酸皮肤素组成,两者均属于GAG。研究表明舒洛地特有保护内皮细胞功能、维持GBM电荷屏障、抗凝、促纤溶等重要生物学作用[1]。目前关于舒洛地特治疗蛋白尿的随机对照研究,多数是在糖尿病患者中进行的,而舒洛地特对IgAN治疗方面的研究较少[2]。本研究通过前瞻性随机临床实验观察舒洛地特治疗IgA肾病的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 对象

经医院伦理委员会批准和患者知情同意,选择2009年6月至2010年1月在重庆医科大学附属第一医院肾内科住院并肾活检证实的IgAN患者54例,其中男性29例,女性25例,年龄(35.2±11.2)岁,病程(28.5±11.7)个月。所有患者均未经免疫抑制剂治疗病并符合以下条件:①无出血倾向;②血肌酐≤265 μmol/L;③24 h尿蛋白定量<3.5 g;④按Lee分级在Ⅱ~Ⅳ级之间。排除标准:肾动脉狭窄、高钾血症,孕妇及哺乳期妇女,乙肝相关性肾炎、紫癜相关性肾炎等继发性IgAN,对本药过敏患者。将IgAN患者采用完全随机分组方法分为舒洛地特+ARB组(治疗组)和ARB组(对照组),2组在年龄、性别、病程、血压、蛋白尿、血尿、血肌酐水平、高血压百分比及肾脏病理损害程度差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

舒洛地特+ARB组在持续口服缬沙坦(商品名:代文,北京诺华制药厂,胶囊80 mg/片)80 mg/d的基础上给予舒洛地特(商品名:伟素,意大阿尔法韦士曼药厂,针剂600 LSU/支,胶囊250 LSU/粒)静脉注射600 LSU/d,疗程4周,然后序贯口服250 LSU,2次/d,疗程8周。ARB组给予口服缬沙坦80 mg/d。应用钙离子拮抗剂和(或)β受体阻断剂将高血压患者的血压控制在140/90 mmHg以下,2组患者其他用药方面无明显差异。观察指标:治疗前,治疗后1、2、3个月时的24 h尿蛋白定量(quantity of urine protein,U-A)、血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen,FIB)、凝血酶原时间(prothrombin Time,PT)、活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血肌酐(serum creatinine ,Scr),以及用药期间所有不良反应。

1.3 病理分组

肾小管积分:依据Katafuchi IgA肾病积分系统,以肾小管积分0~9的中值为界,将每组患者分为<5分及≥5分2个亚组。肾小球积分:按Katafuchi IgA肾病积分系统,以肾小球积分0~12的中值为界,将每组患者分为<7分及≥7分2个亚组。分别比较治疗效果。

1.4 疗效判定

显效:尿蛋白定量较治疗前减少50%以上,血肌酐异常者降至正常或较前下降≥20%;有效:尿蛋白定量较治疗前减少30%~50%,血肌酐水平无变化或上升<20%;无效:未达到以上标准者。

1.5 统计学分析

计数资料以率描述,组间比较用χ^2检验;计量资料均以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较用t检验,同组治疗前后不同时间比较用配对t检验。应用SPSS 13.0统计软件分析。

2 结果

2.1 舒洛地特治疗IgAN的临床疗效

舒洛地特+ARB组28例IgAN患者中,治疗3个月后显效12例(42.86%),有效10例(35.71%),无效6例(21.43%),总有效率78.57%;ARB组显效7例(26.92%),有效10例(38.46%),无效9例(34.62%),总有效率65.38%,2组有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 舒洛地特联合ARB对IgAN患者U-A、Scr的影响

随着治疗时间延长,舒洛地特+ARB组和ARB组在治疗

1、2、3 个月后，IgAN 患者的 U-A 水平均较同组治疗前逐渐降低，差异有统计学意义（$P<0.05$），且同一组内各治疗时间点 U-A 的差异有统计学意义（$P<0.05$）。舒洛地特 + ARB 组治疗 3 个月后尿蛋白定量较治疗前下降 48.46%，而 ARB 组下降 24.75%。2 组治疗 3 个月后的 U-A 变化差异有统计学意义（$P<0.05$）。但治疗 3 个月后，ARB 组 Scr 较治疗前明显升高，舒洛地特 + ARB 组治疗前后 Scr 无显著变化。见表 1。

2.3 舒洛地特联合 ARB 治疗对 IgAN 患者 FIB、PT、APTT、TG、TC 的影响

治疗 3 个月后舒洛地特 + ARB 组 FIB、TG、TC 均较治疗前明显下降（$P<0.05$），PT、APTT 延长。而 ARB 组治疗前后上述指标无明显变化，2 组之间差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 1 2 组患者治疗前后 U-A、Scr 的变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	U-A（g/24 h）	Scr（μmol/L）
舒洛地特 + ARB 组（$n=28$）		
治疗前	1.70 ± 0.88	109.39 ± 37.11
治疗 1 个月后	1.44 ± 0.86[a]	111.37 ± 37.69
治疗 2 个月后	1.21 ± 0.83[b]	108.18 ± 36.10
治疗 3 个月后	0.97 ± 0.82[c]	107.97 ± 35.80
治疗 3 个月后变化差	0.73 ± 0.24[d]	1.42 ± 4.40[d]
ARB 组（$n=26$）		
治疗前	1.93 ± 0.98	106.35 ± 27.56
治疗 1 个月后	1.76 ± 1.02[a]	117.34 ± 30.59[a]
治疗 2 个月后	1.64 ± 1.03[b]	124.38 ± 31.43[b]
治疗 3 个月后	1.50 ± 1.06[c]	127.16 ± 31.78[c]
治疗 3 个月后变化差	0.39 ± 0.53	−20.82 ± 9.42

a：$P<0.05$，与同组治疗前比较；b：$P<0.05$，与同组治疗 1 个月后比较；c：$P<0.05$，与同组治疗 2 个月后比较；d：$P<0.05$，与 ARB 组比较

表 2 2 组患者治疗前后 FIB、PT、APTT、TG、TC 的变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	FIB（g/L）	PT（s）	APTT（s）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）
舒洛地特组 + ARB 组（$n=28$）					
治疗前	4.35 ± 0.87	10.63 ± 1.19	33.36 ± 3.31	4.60 ± 0.85	1.91 ± 0.50
治疗 3 个月后	3.80 ± 0.78[ab]	11.61 ± 1.14[ab]	34.89 ± 3.18[ab]	3.98 ± 0.79[ab]	1.62 ± 0.44[ab]
ARB 组（$n=26$）					
治疗前	4.30 ± 0.24	10.78 ± 1.41	32.73 ± 3.23	4.54 ± 0.71	1.82 ± 0.40
治疗 3 个月后	4.26 ± 0.65	10.80 ± 1.20	32.97 ± 2.80	4.52 ± 0.66	1.88 ± 0.34

a：$P<0.05$，与同组治疗前相比；b：$P<0.05$，与 ARB 组比较

2.4 舒洛地特 + ARB 组治疗不同病理亚型 IgAN 的疗效

为了观察病理变化对 IgAN 治疗效果的影响，将 2 组病例依据 Katafuchi IgA 肾病积分系统进行评分。结果发现，舒洛地特 + ARB 组中有 17 例肾小球积分≥7 分者，治疗 3 个月后的总有效率为 88.24%；而 ARB 组 11 例肾小球积分≥7 分者，治疗 3 个月后的总有效率为 45.45%。2 组总有效率间比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。而肾小球积分 <7 分的两亚组患者间疗效差异无统计学意义（$P>0.05$）。而对肾小管积分≥5 和 <5 分的各组间分别进行疗效比较，其差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 3。

表 3 2 组不同病理亚型 IgAN 患者的疗效比较［例（%）］

组别	例数	显效	有效	无效
舒洛地特组 + ARB 组（$n=28$）				
肾小球积分 <7	11	4（36.36）	3（27.27）	4（36.36）
肾小球积分≥7	17	8（47.06）[a]	7（41.18）[a]	2（11.75）[a]
肾小管积分 <5	12	5（41.67）	4（33.33）	3（25.00）
肾小管积分≥5	16	7（43.75）	6（37.5）	3（18.75）
ARB 组（$n=26$）				
肾小球积分 <7	15	6（40.00）	6（40.00）	3（20.00）
肾小球积分≥7	11	1（9.09）	4（36.36）	6（54.55）
肾小管积分 <5	13	5（38.46）	4（30.77）	4（30.77）
肾小管积分≥5	13	2（15.38）	6（46.15）	5（38.46）

a：$P<0.05$，与舒洛地特 + ARB 组肾小球积分 <7 者比较

2.5 不良反应

舒洛地特 + ARB 组及 ARB 组各有 1 例出现干咳症状，予以治疗后缓解。舒洛地特 + ARB 组未出现任何出血倾向（如牙龈、消化道出血、月经量增多等）。

3 讨论

GAG 是由血管内皮细胞合成的一种生物活性物质，在维持正常的血管壁负电荷和血管通透性方面具有重要作用。舒洛地特是外源性的 GAG，能直接与 GBM 肝素受体结合，替代硫酸乙酰肝素发挥负电荷屏障作用，并促进内源性硫酸肝素产生，修复内皮细胞的负电荷，降低白蛋白通透，从而减少尿蛋白的生成[3]。Rossini 等[4] 等发现在造影剂所致急性肾损伤模型中，舒洛地特组［15 mg/（kg · d）］SD 大鼠在第 4、8 周检测尿蛋白显著减少。Gluhovschi 等[5] 证实给予肾小球肾炎患者静脉注射舒洛地特 30 d（600 LSU/d）后，85% 的患者蛋白尿显著减少，这些患者的肾脏病理类型包括系膜毛细血管增生性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、膜性肾病及系膜增生性肾小球肾炎，其中毛细血管内增生性肾小球肾炎患者尿蛋白下降最为显著。

在 IgA 肾病的临床治疗中，大量蛋白尿者（24 h 尿蛋白定量 >3.5 g）仍需给予糖皮质激素抑制免疫反应，降低尿蛋白水平。故本实验选取 24 h 尿蛋白定量小于 3.5 g、血肌酐≤265 μmol/l、Lee 分级在Ⅱ ~ Ⅳ级之间的 IgAN 患者为实验对象。通过对照研究发现，舒洛地特联合 ARB 治疗 IgA 肾病，3 个月后其总有效率为 78.57%，尿蛋白定量下降率为 48.46%，而 ARB 组尿蛋白定量下降率为 24.75%，2 组差异有统计学意

义($P<0.05$)。舒洛地特+ARB组肾小球积分≥7分者总有效率为88.24%,而ARB组中肾小球积分≥7分者总有效率为45.45%,2组差异有统计学意义($P<0.05$),同时也证实联合治疗对Katafuchi积分系统提示肾小球活动性病变者疗效更佳。临床研究[6]表明,舒洛地特减少糖尿病肾病患者的尿蛋白效果呈剂量依赖性,与ACEI或ARB类药物合用,两者的治疗作用可以累加。而对于不同亚组的患者(1型或2型糖尿病,微量或大量尿蛋白),舒洛地特对尿白蛋白排泄率的降低作用是一致的和长期的[7]。推测舒洛地特可能通过补充IgAN患者的外源性糖胺聚糖,维持肾小球基底膜负电荷屏障,从而减少尿蛋白。而ARB对IgAN的疗效也较为肯定,可明显降低尿蛋白,影响疗效的主要因素是系膜增生程度、肾小球硬化率和肾小动脉病变[8]。故两者联用降尿蛋白作用更佳。

本实验进一步发现ARB组治疗后Scr较治疗前明显升高,而舒洛地特+ARB组治疗前后Scr无显著变化,说明较单用ARB,舒洛地特与ARB联合治疗对肾功能有一定保护作用。但是因ARB本身有轻度升高部分IgAN患者血肌酐作用,故不能说明单用舒洛地特有改善肾功能作用。本实验证实舒洛地特可显著降低IgAN患者血浆纤维蛋白原水平。IgAN肾脏存在局部高凝状态,纤溶功能低下可导致纤维蛋白沉积,促进肾小球硬化。舒洛地特通过FMH活化凝血酶Ⅲ和DS活化肝素辅因子Ⅱ发挥作用,增加组织型纤溶酶活化剂活性和抑制纤溶酶原激活抑制剂的活性激活纤溶系统。舒洛地特通过降低IgAN患者血浆纤维蛋白原水平,其促纤溶作用可能通过清除沉积的纤维蛋白或减少其继续沉积,从而保护内皮细胞功能,改善肾小球微循环,抑制肾小球内凝血向炎症转化而延缓IgA肾病的持续进展[9]。同时,本研究还发现舒洛地特可显著降低胆固醇、甘油三酯水平,研究发现舒洛地特通过刺激脂蛋白脂酶的释放发挥降脂作用。部分IgA肾病患者合并脂质代谢紊乱,而高脂血症可促进肾小球系膜损伤和基质增多,加重肾小球硬化。因此,舒洛地特可能通过调脂而进一步延缓了IgAN患者肾功能恶化。此外,舒洛地特已被证实有抑制系膜细胞增殖的作用。动物实验表明舒洛地特抑制糖尿病肾病早期肾小球系膜细胞的异常增殖,抑制TGF-β来降低胶原Ⅳα1和纤维连接蛋白在肾小球系膜细胞的过度表达来间接抑制肾小球系膜基质的沉积[10-12]。舒洛地特可降低血浆PAI-1水平,抑制肾小球细胞外基质增加,可能为治疗糖尿病肾病的机制之一[13]。本研究表明舒洛地特联合ARB治疗的所有患者均未出现出血倾向,表明其安全性较高。

本研究结果提示舒洛地特联合缬沙坦治疗IgA肾病优于单用缬沙坦。联合用药能够较明显降低IgA肾病患者尿蛋白水平,改善高凝状态,降低血脂,且无明显不良反应,为IgA肾病患者的治疗提供了一种新的选择。

参考文献:

[1] Wijnhoven T J, Lensen J F, Rops A L, *et al*. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs[J]. Curr Opin Mol Ther, 2007, 9(4):364-377.

[2] Rossini M, Naito T, Yang H, *et al*. Sulodexide ameliorates early but not late kidney disease in models of radiation nephropathy and diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 1(25):1803-1810.

[3] Van-Den-Born J, Berden J H M. Glomerular heparan sulpphate in renal filtratiion and glomerular disease with emphasis on diabetic nephropathy[M]//Bilo H J C, Viberti G C. Diabetic nephropathy. Zwolle:De Weezenlanden Series No 2, 1994:83.

[4] Rossini M, Naito T, Yang H, *et al*. Sulodexide ameliorates early but not late kidney disease in models of radiation nephropathy and diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 1(25):1803-1810.

[5] Gluhovschi G, Schiller A, Raica M, *et al*. The effects of the therapy with natural glycosaminoglycans (Sulodexide) on proteinuria in different types of glomerulonephritis[J]. Med Biol, 2001, 8(1):26-30.

[6] Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, *et al*. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients:the Di. N. A. S. randomized trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(6):1615-1625.

[7] Lambers-Heerspink H J, Fowler M J, Volgi J, *et al*. Rationale for and study design of the sulodexide trials in Type 2 diabetic, hypertensive patients with microalbuminuria or overt nephropathy[J]. Diabet Med, 2007, 24(11):1290-1295.

[8] Coppo R, Chiesa M, Peruzzi L, *et al*. Treatment of IgA nephropathy with angiotensin converting enzyme inhibitors:design of a prospective randomized multicenter trial[J]. J Nephrol, 2001, 14(6):447-452.

[9] 刘洪涛, 陈香美, 汤力, 等. 尿激酶联合苯那普利治疗IgA肾病的随访对照研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19(4):199-204.

[10] Williams M E. New potential agents in treating diabetic kidney disease:the fourth act[J]. Drugs, 2006, 66(18):2287-2298.

[11] Schiffer M, Mundel P, Shaw A S, *et al*. A novel role for the adaptor molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-induced apoptosis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(35):37004-37012.

[12] Woroniecki R P, Schiffer M, Shaw A S, *et al*. Glomerular expression of transforming growth factor-beta(TGF-beta) isoforms in mice lacking CD2-associated protein[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(3):333-338.

[13] 陈思娇, 魏敏, 高阳, 等. 伟素治疗微量白蛋白尿期糖尿病肾病的疗效[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(3):162-166.

(收稿 2010-06-23 修回 2010-07-09)

(编辑 吴培红)