

肌苷联合复合辅酶治疗慢性肾脏病合并急性肾损伤的疗效观察

谢俊, 杨国正, 曾鸿, 汪冯, 林如意

【摘要】目的 观察肌苷联合复合辅酶治疗慢性肾脏病合并急性肾损伤的疗效。**方法** 将 75 例 A/CKD(1~4 期)患者随机分为对照组采用常规治疗,联合组在常规治疗基础上加用肌苷、复合辅酶,复合辅酶组在常规治疗基础上加用复合辅酶。观察各组治疗前及治疗 2、4 周后的血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR)、胱抑素 C(CYS-C)及 24h 尿蛋白量值。统计住院时间和门诊患者肾功能稳定的时间及治疗期间总医疗费用。**结果** 联合组临床疗效显著优于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组疗效显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组治疗前及治疗 2 周、4 周后的血清 BUN、CYS-C 及 24h 尿蛋白量的组间比较差别无统计学意义($P > 0.05$)。3 组治疗 2 周、4 周后 GFR 均升高,Scr 值均较治疗前明显下降,且联合组上述指标变化幅度均大于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组变化幅度均大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组住院(门诊)时间、医疗费用短于/低于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组短于/低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肌苷联合复合辅酶明显促进 A/CKD 患者受损肾脏细胞恢复、减轻肾损伤程度,降低血 Scr,提高 GFR,短期内改善肾功能,从而延缓慢性肾脏病进展,疗效最佳,并缩短疗程,减少医疗费用。

【关键词】 肌苷;复合辅酶;慢性肾脏病合并急性肾损伤;血肌酐

doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.31.043

慢性肾脏病合并急性肾损伤(A/CKD)指患者在原有 CKD 的基础上由于各种原因导致的短期内肾小球滤过率迅速下降的一组临床综合征^[1]。相关资料显示我国人群慢性肾脏病(CKD)患病率已超过 10%,A/CKD 约占急性肾损伤(AKI)总数的 1/3^[2],并有逐年增多趋势,防治形势严峻。常因病情复杂、并发症多、诊治不及时导致不可逆的肾功能损害,加速 CKD 进展,部分出现肾功能衰竭,需行血液净化治疗,住院时间延长,医疗费用明显增加,病死率亦升高^[3]。本文在常规治疗基础上,分别加用肌苷联合复合辅酶、单用复合辅酶治疗 A/CKD 患者,并与常规治疗对比,发现联合使用肌苷及复合辅酶促进受损肾脏细胞恢复、减轻肾损伤程度的疗效最佳,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月-2016 年 7 月我院门诊和住院就诊的 CKD 1~4 期合并 AKI 患者 75 例,所有患者均签署知情同意书。患者基础疾病包括高血压性肾病、慢性肾炎综合征、糖尿病性肾病,导致 AKI 的原因主要包括感染等。将 75 例 A/CKD 患者按就诊时间顺序依次编为 1~75 号,应用随机数字法,查随机数字表分为联合组、复合辅酶组和对照组各 25 例。联合组男 13 例,女 12 例,中位年龄 35.2 岁;其中 CKD1 期 5 例,CKD2 期 7 例,CKD3 期 7 例,CKD4 期 6 例。复合辅酶组男 13 例,女 12 例,中位年龄 35.4 例;其中 CKD1 期 5 例,CKD2 期 7 例,CKD3 期 8 例,CKD4 期 5 例。对照组男 13 例,女 12 例,中位年龄 35.5 岁,CKD1 期 5 例,CKD2 期 7 例,CKD3 期 7 例,CKD4 期 6 例。3 组患者性别、年龄、疾病分期等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 符合美国 KDIGO 指南 2002 年的 CKD 诊断标准,即任何原因所致的肾脏病理学异常或血、尿、影像学检查异常或肾小球滤过率(GFR) $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,并持续 3 个月以上,包括各类肾小球、肾小管间质或肾血管疾病,同时具

备以下标准中 1 项:(1)有 CKD 史,血肌酐正常,短期内血肌酐升至 $177 \mu\text{mol}/\text{L}$ 以上和(或)肌酐清除率较前下降 50% 以上;(2)原有血肌酐升高,短期内血肌酐较前上升 50% 和或肌酐清除率较前下降 $> 15\%$;(3)无明确 CKD 史,血肌酐短期内升至 $177 \mu\text{mol}/\text{L}$ 以上,临床证实存在慢性基础肾脏病。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:符合上述 A/CKD 诊断要求,年龄在 16~80 岁,自愿参加本次临床试验研究。排除标准:达到 CKD5 期并行血透或腹透治疗患者,精神病、不能合作者,对任一种药物过敏者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组:给予常规治疗,包括低盐优质蛋白饮食,蛋白质摄入量 $0.6 \sim 0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,食盐摄入量 $3 \sim 6 \text{ g}/\text{d}$,纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱,控制血压、血糖、血脂,改善肾脏循环,纠正贫血,调节钙磷代谢,CKD3 期及以上肠道排毒,并积极防治肾损伤加重的危险因素。

1.4.2 复合辅酶组:常规治疗基础上,将复合辅酶(北京双鹭药业股份有限公司生产,批号:国药准字 H11020001)100U 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 100ml 中静脉滴注,每天 1 次,疗程共 2 周。

1.4.3 联合组:常规治疗基础上,将肌苷 2 g + 复合辅酶 100U 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 100ml 中静脉滴注,每天 1 次,疗程共 2 周。

1.5 观察指标 (1)观察 3 组患者治疗 2 周、4 周后的临床疗效。(2)检测 3 组治疗前及治疗 2 周、4 周后的血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、GFR、胱抑素-C(CYS-C)及 24h 尿蛋白量值。清晨空腹经上肢静脉抽血送检,当日完成所有化验,均采用本国 Colab 试剂盒,使用 Bayer1650 自动生化仪检测。(3)记录诊治全过程中 Scr 最高值,治疗 2 周、4 周后 Scr 值较最高值的下降率(参照基础值)。(4)住院(门诊)时间、医疗费用。将肾功能损害加重的危险因素均已控制,尿量稳定,1 周内复查肾功能两次,血肌酐值相差 $< 22.4 \mu\text{mol}/\text{L}$,定义为肾功能稳

表 3 3 组患者血肌酐变化及住院(门诊)时间、医疗费用比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基础 Ser (μmol/L)	治疗前 Ser (μmol/L)	最高 Ser (μmol/L)	治疗后 2 周 Ser (μmol/L)	治疗 2 周后 Ser 较最高值下降比率 (%)	治疗后 4 周 Ser (μmol/L)	治疗 4 周后 Ser 较最高值下降比率 (%)	住院/门诊时间 (d)	医疗费用 (元)
联合组	25	215.1 ± 55.2	320.0 ± 101.3	325.5 ± 101.3	230.2 ± 50.1 *	86.4	235.4 ± 59.5 *	81.8	8.1 ± 2.1	2900.4 ± 242.5
复合辅酶组	25	218.0 ± 58.7	325.1 ± 102.2	351.1 ± 112.8	265.0 ± 54.2 *# [△]	64.6# [△]	266.0 ± 52.1 *# [△]	63.9# [△]	11.3 ± 2.7# [△]	4200.0 ± 345.3# [△]
对照组	25	217.4 ± 62.5	328.4 ± 102.6	377.2 ± 125.2	300.3 ± 57.5 *#	48.1#	294.1 ± 55.6 *#	51.8#	15.2 ± 3.8#	6000.1 ± 450.6#

注:与治疗前比较, *P < 0.05; 与联合组比较, #P < 0.05; 与对照组比较, [△]P < 0.05

定,并设定为出院标准。从患者开始治疗时计算,统计达到出院标准的住院时间,或门诊患者达到肾功能稳定的时间,同时计算治疗期间总医疗费用。

1.6 疗效判定标准 显效:临床症状明显改善,血 CREA 较入院时(最高值,如病程中出现更高值则替代)下降(参照基础值) ≥ 50%,CREA 降至正常或基础值,尿量正常或保持近期水平;有效:临床症状改善,血 CREA 较入院时下降 25% ~ 49%,尿量接近正常;无效:临床症状无改善甚至加重,血 CREA 较入院时下降 < 25% 或进行性升高,需透析治疗或死亡。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间两两比较采用 *q* 检验;计数资料以率(%)表示,多组间两两比较采用 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 联合组治疗 2 周总有效率为 80.0%,4 周后总有效率达 84.0%,复合辅酶组总有效率 64.0%、68.0%,对照组总有效率 44.0%、52.0%。联合组临床疗效显著优于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组疗效显著优于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 1。

表 1 3 组患者治疗 2 周、4 周后临床疗效比较 [例(%)]

组别	时间	显效	有效	无效	总有效率 (%)
联合组 (n=25)	治疗 2 周后	14(56.0)	6(24.0)	5(20.0)	80.0
	治疗 4 周后	15(60.0)	6(24.0)	4(16.0)	84.0
复合辅酶组 (n=25)	治疗 2 周后	10(40.0)	6(24.0)	9(36.0)	64.0 *#
	治疗 4 周后	10(40.0)	7(28.0)	8(32.0)	68.0 *#
对照组 (n=25)	治疗 2 周后	5(20.0)	6(24.0)	14(56.0)	44.0 *
	治疗 4 周后	6(24.0)	7(28.0)	12(48.0)	52.0 *

注:与联合组比较, *P < 0.05; 与对照组比较, #P < 0.05

2.2 血清 BUN、GFR、CYS-C 及 24h 尿蛋白量 3 组治疗前及治疗 2 周、4 周后血清 BUN、CYS-C 及 24h 尿蛋白量组间比较差异无统计学意义(P > 0.05)。3 组治疗 2 周、4 周后 GFR 均升高,且联合组升高幅度均大于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组升高幅度均大于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后实验室检查指标水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BUN (mmol/L)	GFR (ml/min)	CYS-C (mg/dl)	24h 尿蛋白量(g)
联合组 (n=25)	治疗前	17.82 ± 2.05	35.1 ± 3.5	1.35 ± 0.15	1.02 ± 0.10
	治疗 2 周后	16.22 ± 1.96	55.0 ± 4.1 *	1.18 ± 0.13	0.85 ± 0.08
	治疗 4 周后	15.82 ± 1.90	61.2 ± 4.3 *	1.12 ± 0.11	0.80 ± 0.07
复合辅酶组 (n=25)	治疗前	17.62 ± 2.03	35.0 ± 3.5	1.37 ± 0.17	1.03 ± 0.11
	治疗 2 周后	16.72 ± 1.98	50.5 ± 4.0 *# [△]	1.28 ± 0.14	0.86 ± 0.09
	治疗 4 周后	15.93 ± 1.92	56.0 ± 4.1 *# [△]	1.22 ± 0.13	0.84 ± 0.08
对照组 (n=25)	治疗前	17.62 ± 2.03	36.3 ± 3.6	1.36 ± 0.16	1.03 ± 0.11
	治疗 2 周后	16.98 ± 1.99	43.1 ± 3.7 *#	1.31 ± 0.14	0.90 ± 0.09
	治疗 4 周后	16.13 ± 1.95	50.4 ± 4.0 *#	1.25 ± 0.13	0.96 ± 0.10

注:与治疗前比较, *P < 0.05; 与联合组比较, #P < 0.05; 与对照组比较, [△]P < 0.05

2.3 Scr 的变化及住院(门诊)时间、医疗费用 3 组治疗 2 周、4 周后 Scr 值均较治疗前明显下降,且联合组下降幅度均大

于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组下降幅度均大于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。治疗 2 周、4 周后联合组 Scr 值较最高值的下降率均高于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组 Scr 值较最高值的下降率均高于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。联合组住院(门诊)时间、医疗费用短于/低于复合辅酶组和对照组,复合辅酶组短于/低于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 3。

3 讨论

目前研究认为各种肾脏细胞的损伤是 GFR 下降的病理生理学基础,GFR 下降是 AKI 发生的中心环节,肾小管上皮细胞凋亡在 AKI 中有重要作用。A/CKD 的发病与血流动力学异常、炎性反应、氧化应激等因素有关,导致肾动脉收缩,肾血流量明显减少,RASS 系统激活,加重肾缺血^[4,5];同时存在内皮功能障碍,释放大炎症因子,介导毛细血管通透性增加、血液浓缩、红细胞聚集、微血管阻塞,使肾功能损伤急剧加重,加速终末期肾脏病的进展。常规治疗措施主要是控制原发病、去除危险因素、低盐优质蛋白饮食、纠正电解质酸碱紊乱、纠正贫血、调整钙磷代谢紊乱等,尽量避免肾功能损害继续加重^[6-7]。近年来,相关研究表明,应用川黄方,单用或联用前列腺素 E₁、黄芪(或联合丹参)注射液可通过改善肾脏缺血、降低蛋白尿等促进肾功能恢复,减轻肾损害,延缓 A/CKD 的进展^[8,9],但不能直接促进急性受损肾组织的修复,部分患者昏迷或消化道出血等需禁食,限制了口服药物的应用,总体疗效欠佳。

本文联合使用肌苷、复合辅酶注射液通过活化丙酮酸氧化酶类提高细胞低能缺氧状态下的代谢能力,同时补充多种重要酶的辅酶,共同调控和保证代谢(糖、蛋白质、脂肪及能量代谢等)全过程的顺利进行,以促进 A/CKD 患者受损肾脏细胞恢复、减轻肾损伤程度,降低血肌酐,提高肾小球滤过率,短期内改善肾功能,从而延缓 CKD 进展^[10]。

综上所述,联合使用肌苷、复合辅酶注射液治疗 A/CKD 具有临床疗效确切、药物价格便宜、使用方便等优点,还可缩短住院/门诊治疗时间,减少医疗费用,值得临床推广。

参考文献

- [1] 李晓玫.慢性肾脏病基础上急性肾衰竭的诊断与防治[J].中华肾脏病杂志,2006,22(1):652-654.
- [2] 王琴,牟娟娟,蔡楚丹,等.前列腺素 E₁ 治疗慢性肾脏病基础上急性肾损伤 207 例临床调查[J].中国实用内科杂志,2012(32):874-877.
- [3] 谢院生,陈香美.慢性肾脏病急性加重的诊治与预防[J].中华肾病研究电子杂志,2016,5(1):1-4.
- [4] 鲁灵.慢性肾脏疾病伴急性肾损伤 158 例临床分析[D].重庆:重庆医科大学,2011.
- [5] 贺绿碧,周利.慢性肾脏病发生急性肾损伤临床分析[J].浙江临床医学,2012,14(7):787-789.
- [6] 马东红,郭明好,刘云,等.注射用复合辅酶对早中期慢性肾脏病患者肾脏的保护作用及机制[J].新乡医学院学报,2015,32(2):184-186,189.
- [7] 汤晓春,龚学忠.慢性肾脏病基础上急性肾损伤的研究进展[J].

世界中医药, 2014, 9(4): 529 - 533.

[8] 龚学忠, 汤晓春, 王骞, 等. 解毒化痰法联合前列腺素 E₁ 治疗慢性肾脏病 2 - 4 期合并急性肾损伤的临床研究, 2014(11): 668 - 669.

[9] 周佩芳, 卢娟娟, 蔡楚丹, 等. 前列腺素 E₁ 治疗慢性肾脏病基础

上急性肾损伤的疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2011, 12(4): 308 - 310.

[10] 王佳, 陈若峰, 郭建浩, 等. 复合辅酶对 2 型肾综合征患者心肾功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(16): 2648 - 2650.

(收稿日期: 2016 - 08 - 29)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]