

口服浓鱼肝油 AD 丸对儿童肾病综合征的疗效观察

黄雅玲, 殷佟, 王岩, 吴春梅, 赵蕾蕾

阜新市矿业集团总医院儿科, 辽宁 阜新 123000

摘要: **目的** 探究不同剂量的鱼肝油对肾病综合征患儿的血液黏度等的影响及治疗效果。**方法** 选取 1995 年 1 月至 2014 年 1 月收治的肾病综合征患儿 103 例, 将其随机分对照组 54 例和治疗组 49 例, 根据不同的疾病阶段, 给予两组患儿不同剂量的浓鱼肝油治疗, 比较两组患儿的临床疗效。**结果** 两组患儿血沉、血浆比黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度随治疗时间延长明显降低, 早、中、后期比较均有统计学差异 (P 均 < 0.05), 且治疗组均低于对照组 (P 均 < 0.05)。治疗组患儿 24 h 尿蛋白和血浆总胆固醇达正常的情况早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组无血栓栓塞的发生, 治愈率为 81.63%, 高于对照组的 64.81%, 复发率 30.61%, 低于对照组的 42.59%, 反复呼吸道感染的发生率为 48.98%, 低于对照组的 62.96%, 但差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** 口服大剂量浓鱼肝油可降低肾病综合征患儿的血液黏滞度、血脂和尿蛋白, 提高治愈率, 减少并发症的发生。

关键词: 浓鱼肝油; 儿童; 肾病综合征; 血液黏度; 血脂

中图分类号: R 726.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1650-03

原发性肾病综合征是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增高, 大量血浆蛋白自尿中丢失, 并引起一系列病理生理改变的一个临床综合征^[1], 是小儿时期泌尿系统疾病中的常见病, 且部分患儿多次反复, 病程迁延, 严重影响小儿健康。肾病综合征的患儿因从尿液中丢失了大量的 IG(抗体)等引发免疫功能下降^[2]。因此, 在治疗过程中易并发感染、钙及维生素 D 代谢紊乱等。而长期口服激素会加重感染、脂肪代谢紊乱, 引起高凝状态、钙磷代谢紊乱, 发生高尿钙及骨质疏松。我们对肾病综合征的患儿采用口服大剂量浓鱼肝油的方法, 以改善患儿血液黏滞度, 降低患儿的高凝状态, 降低感染的风险, 改善钙磷代谢, 减少并发症的发生。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 1995 年 1 月至 2014 年 1 月就诊的原发性肾病综合征的患儿共 103 例, 年龄为 4~14 周岁, 随机分为对照组 54 例和治疗组 49 例。其中对照组 54 例, 男 33 例, 女 21 例。治疗组 49 例, 男 30 例, 女 19 例。诊断符合中华医学会儿科学会“原发性肾病综合征”诊断标准。两组患儿年龄、病情等比较无统计学差异 (P 均 > 0.05)。

1.2 治疗方法 第 1~3 个月为早期治疗阶段, 第 4~9 个月为中期治疗阶段, 第 10~18 个月为后期治疗阶段。两组患儿除口服浓鱼肝油剂量不同, 其他治

疗无差异。浓鱼肝油丸每粒含维生素 A 1 800 IU, 维生素 D 600 IU。对照组三个阶段均采用常规剂量, 4~6 岁患儿 1 粒/次, 6~14 岁患儿 2 粒/次。治疗组早期和中期治疗剂量为 4~6 岁患儿 2 粒/次, 6~14 岁患儿 3 粒/次, 后期剂量与对照组相同, 隔月每日服用 1 次鱼肝油。

1.3 观察指标 分别于早期、中期和后期治疗结束时检测患儿尿蛋白定量、血浆总胆固醇、血液黏滞度、血沉、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度。患儿治疗结束后对治疗结果对比分析, 进行 3 年随访, 3 年内未复发者为治愈。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 组内比较采用两两比较的 q 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿不同时期观察指标的变化情况比较 两组患儿血沉、血浆比黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度随治疗时间延长明显降低, 早、中、后期比较均有统计学差异 (P 均 < 0.05), 且治疗组均低于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 1。治疗组患儿 24 h 尿蛋白和血浆总胆固醇达正常的情况早于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿的临床疗效比较 治疗组患儿反复呼吸道感染、血栓栓塞的发生率和复发率均低于对照组, 治愈率高于对照组, 但差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。

表 1 两组患儿治疗后不同时期观察指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血沉(mm/1 h)	血浆比黏度	全血高切还原黏度	全血低切还原黏度
对照组	54				
早期		20.11 ± 1.95 ^c	2.18 ± 0.56 ^c	10.05 ± 1.28 ^c	41.20 ± 2.86 ^c
中期		14.34 ± 1.68 ^{ac}	1.72 ± 0.51 ^{ac}	8.74 ± 0.98 ^{ac}	37.16 ± 1.09 ^{ac}
后期		9.92 ± 0.75 ^{abc}	1.63 ± 0.36 ^{abc}	6.07 ± 0.64 ^{abc}	33.96 ± 0.75 ^{abc}
治疗组	49				
早期		19.57 ± 0.23	1.87 ± 0.21	9.49 ± 0.61	39.88 ± 1.92
中期		12.57 ± 0.65 ^a	1.51 ± 0.28 ^a	8.36 ± 0.30 ^a	36.57 ± 0.83 ^a
后期		9.65 ± 0.57 ^{ab}	1.48 ± 0.21 ^{ab}	5.83 ± 0.41 ^{ab}	33.65 ± 0.52 ^{ab}

注:与早期比较,^a $P < 0.05$;与中期比较,^b $P < 0.05$;与治疗组同期比较,^c $P < 0.05$ 。

表 2 两组患儿 24 h 尿蛋白和血浆总胆固醇正常情况比较 (例)

组别	例数	24 h 尿蛋白 < 0.05 g/kg			血浆总胆固醇 < 5.7 mmol/L		
		早期	中期	后期	早期	中期	后期
对照组	54	32	15	7	12	31	11
治疗组	49	41	5	3	27	16	6
P 值		< 0.05			< 0.05		

表 3 两组患儿治疗效果比较 例(%)

组别	例数	并发症		复发	3年内治愈
		反复呼吸道感染	血栓栓塞		
对照组	54	34(62.96)	1(1.85)	23(42.59)	35(64.81)
治疗组	49	24(48.98)	0	15(30.61)	40(81.63)
P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

原发性肾病综合征是儿科常见病,占同期住院泌尿系统疾病患儿的 20% 以上。具有大量蛋白尿、低蛋白血症、高胆固醇血症(高脂血症)和水肿四大特点。且部分患儿反复发作,病程迁延。儿童肾病综合征治疗过程中易并发感染、钙及维生素 D 的代谢紊乱、高凝状态及血栓栓塞、动脉粥样硬化等合并症。然而,激素仍是目前治疗肾病的主要有效药物,而长期口服激素会破坏患儿的免疫力,更易发生感染;脂肪代谢紊乱引起高凝状态,钙磷代谢紊乱发生高尿钙及骨质疏松,严重者甚至可引起股骨头的无菌坏死。

20 世纪早期,美国威斯康辛大学和耶鲁大学的学者首先发现了维生素 A 和维生素 B,表明人体必需的营养成分维生素的存在。Mellanby 通过实验发现混合了鱼肝油的食物可以预防和治愈佝偻病。而约翰霍普金斯大学的 McCollum 通过实验证明氧破坏了鱼肝油中的维生素 A 的活力,但并没有影响其治愈佝偻病的能力,因此,他将鱼肝油中治疗佝偻病的营养组分命名为“维生素 D”,从此开启了维生素 D 近百年的研究历程^[3]。多年来对于鱼肝油的研究,不单纯的停留在佝偻病的防治上,鱼肝油中的有效成分维生素 A 能促进生长发育,维护骨骼的健康,维持正常视觉和听力;维生素 D 在肾病综合征的患儿体内

具有重大作用。近年来发现维生素 D 对肾脏有多种保护作用,且能改善肾脏疾病病情,防治并发症以及降低病死率^[4]。(1)有研究证明原发性肾病综合征患儿肾组织 VDR 的表达水平与病理程度密切相关,并推测肾组织 VDR 表达水平降低可促使原发性肾病综合征肾小球硬化,同时蛋白尿增加可引起肾脏炎症反应,肾小球的硬化,肾小管间质纤维化,从而加重活性维生素 D 缺乏^[5],及时补充维生素 D 可有效阻止原发性肾病综合征病情的进展,减少肾小球硬化的发生率;另外,活化的维生素 D 具有抗炎作用,抑制炎症因子浸润,减少炎症反应对肾小管的损害^[6]。(2)肾病综合征的病理生理改变可引起患儿钙磷代谢紊乱,而超生理剂量的糖皮质激素长期应用又加重患儿的骨代谢异常。肾病综合征的患儿长期服用糖皮质激素时,应常规补充钙剂和维生素 D,以防止骨质疏松的发生^[7]。(3)大剂量糖皮质激素可明显抑制肾病综合征患儿骨组织 I 型胶原的合成^[8]。维生素 D 还可以改善泼尼松治疗的肾病综合征患儿骨细胞 I 型胶原的合成作用,对增加骨基质强度有益。(4)维生素 D 缺乏在动物的感染发生率高,与巨噬细胞功能损害有关^[9],肾病患儿及时补充维生素 D,能降低反复呼吸道感染的风险。(5)有研究发现,血清 1,25-二羟维生素 D 能使肾病大鼠的足细胞损失脱落减少,恢复肾小球 podocin 蛋白的表达,从而减少蛋白尿,减少肾脏的损伤。(6)肾病综合征患儿存在高脂血症,血液黏滞度高,而维生素 D 对肾病综合征患儿的血液黏滞度改变,临床研究甚少,有研究表明当机体内维生素 D 缺乏时,甲状旁腺素水平和肾脏 1 α 羟化酶活性增高,促使 1,25-(OH)₂D₃ 转化,促进脂质形成,同时活化磷酸二酯酶,导致儿茶酚胺诱导的脂解降低^[10],肾病综合征患儿大剂量口服浓鱼肝油,能提高机体维生素 D 水平,提高脂肪代谢,对降低患儿血脂及血液黏滞度有很高的临床意义。血液黏度检测技术的临床开展方便了临床医生对肾病综合征患儿治疗过程中血液高凝状态的监测。

本研究表明,口服大剂量浓鱼肝油治疗儿童原发

性肾病综合征可降低患儿的血液黏滞度、血脂和尿蛋白,提高治愈率,减少并发症的发生,且经济方便,易被患儿接受,为基层医院肾病综合征患儿治疗提供了一个新的治疗手段。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖,等.实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:1729-1735.
- [2] 寻励,李志辉,段翠蓉,等.肾病综合征婴幼儿发生院内感染的因素分析[J].实用儿科临床杂志,2010,25(5):339-341.
- [3] 程佳,王永吉.维生素D功能的再认识[J].陕西理工学院学报(自然科学版),2014,30(3):53-55.
- [4] 梁慧开,周建华,仇丽茹,等.肾病综合征患儿血清 25-羟维生素D的影响因素分析[J].中国循证儿科杂志,2014,9(3):201.

- [5] 王瑞,李旻,李婷,等.慢性肾脏病患者活性维生素D3缺乏及其原因探讨[J].中国医药导报,2011,8(12):14-17.
- [6] 叶青,方磊,李中洲.维生素D在慢性肾脏病治疗中的应用[J].现代诊断与治疗,2012,23(8):1321-1322.
- [7] 夏正坤.糖皮质激素的基础及其在儿童肾病综合征中的临床应用[J].国际儿科学杂志,2013,40(2):191-193.
- [8] 徐青,田秀巧,窦志炎,等.泼尼松对肾病综合征患儿骨组织 I 型胶原合成的影响及维生素D的干预作用[J].中华儿科学杂志,2002,40(12):748-749.
- [9] 吴俊,梅长林.活性维生素D在肾脏病领域的应用[J].实用药物与临床,2005,8(5):40-43.
- [10] 李龙英,李世云,张凤林.维生素D与初诊男性2型糖尿病患者并发血脂紊乱的关系研究[J].临床合理用药杂志,2013,6(35):5-6.

收稿日期:2015-09-06 修回日期:2015-09-25 编辑:王国品

· 临床研究 ·

药物临床稽查要点和常见问题分析

袁靖, 李玉玺, 陈云华

贵州泰邦生物制品有限公司研发部, 贵州 贵阳 550025

摘要: **目的** 讨论临床稽查的要点及常见问题分析,为临床研究提供参考。**方法** 归纳分析临床稽查的模式、程序和范围。根据以往心得体会,列举稽查要点和稽查员发现的常见问题,并就如何提高稽查人员、研究团队、CRO的工作质量展开讨论。**结果** 稽查模式分为临床试验机构稽查、项目稽查和官方正式稽查三种。稽查程序通常有准备与计划、查阅资料及有关文献、启动会、现场查看、询问相关人员、末次会议和沟通。稽查一般选用抽查的方式进行,最好的切入点需要结合具体情况而定。通过掌握临床稽查的要点,积累丰富的工作经验,提高稽查人员的综合素质,可以有效的发现临床研究已出现或可能出现的问题,以保证药物临床研究的质量。**结论** 开展临床稽查应掌握工作要点和常见问题。提高药物临床研究质量,需要着重从稽查入手。

关键词: 稽查; 临床研究; 药物临床试验; 药物临床稽查; 临床试验机构; 常见问题

中图分类号: R 95 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1652-04

临床研究是新药研究开发的必经阶段和药品监管部门评价新药的重要依据,其作用无可替代。临床数据的缺失或失真、临床试验操作不规范均有可能延误药品注册上市,甚至导致新药的上市申请不被批准,相关研究者亦可能被禁止开展临床试验等。即便药品已经获批上市,也可能出现误导临床医生用药、疗效差、销量低,甚至退市的情况。因此,没有高质量、高可信度的临床研究数据,也就无法得到药政部门的认可和批准上市,也就没有了新药服务于临床患者的可能性。保证临床试验质量对新药上市的重要

性不言而喻。

药物临床试验质量控制的关键环节在于建立完善的组织管理体系、建立健全规章制度和科学规范的标准操作规程、严格执行《药物临床试验质量管理规范》和现行法规等^[1],采取建立药物临床试验监查员准入制度、三级质控制度、临床数据电子化管理、药物临床试验申报平台、临床研究协调员制度等控制措施,以全面保证药物临床试验的质量。国内不少临床研究机构在结合自身工作经验的基础上,分析药物临床试验质量控制因素及其影响因素,并提出相应对策^[2-3]。保证受试者的权益和药物临床试验的质量(科学性、可靠性、准确性和完整性)是药物临床试验质量管理规范(GCP)^[4]的宗旨,也是GCP的目标。GCP规范要求通过质量控制、监查、稽查和视察这四