

改善过敏性紫癜远期预后的干预措施研究进展

陈钰波 马 姣 陶仲宾 李宇宁

摘要 过敏性紫癜是儿童常见的血管炎,治疗干预措施较多,但国际上尚无统一标准,部分干预措施的远期疗效缺乏循证医学证据。本研究通过对国内外有关过敏性紫癜的治疗措施或其他干预措施的文献进行回顾并综述,旨在为过敏性紫癜患儿的临床干预措施的选择提供参考。

关键词 儿童 过敏性紫癜 远期预后 干预措施 进展

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.006

过敏性紫癜(henoch-schönlein purpura, HSP)是儿童最常发生的血管炎之一,常表现为下肢对称性的皮肤紫癜,可合并胃肠道、关节、肾脏及其他器官系统受累。HSP为IgA介导的自身免疫性疾病,病程呈自限性,约35%~50%的患儿伴随肾损害^[1,2]。部分患儿病情反复发作、病程迁延导致肾脏及胃肠道损伤加重,而肾脏是否受累及其严重程度与远期预后密切相关^[3]。因此,防止或减轻肾损害及降低复发率是改善HSP患儿远期预后的重点。本研究就可改善HSP远期预后的干预措施的研究进展进行综述,旨在为HSP患儿的临床干预提供更多参考。

一、治疗措施

HSP为自限性疾病,多数患儿急性期经休息、保暖、营养支持、隔绝过敏源、止痛、利尿、抗感染等对症治疗后病情好转,总体预后良好。胃肠道、肾脏受累的患儿在此基础上需进一步治疗,治疗措施主要包括使用糖皮质激素、免疫抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、血液净化、调节肠道菌群药物、抗凝药、免疫球蛋白及扁桃体切除等。

1. 糖皮质激素:据报道,严重的关节疼痛及胃肠道症状是导致预后不良的重要因素,糖皮质激素具有强效的抑制免疫性炎症反应作用,早期用于关节痛、严重消化道症状及肾损害患儿能有效减轻临床症状,

但对于远期预后的改善仍缺乏高质量的循证医学证据^[4]。肾损害是影响HSP患儿远期预后的决定性因素,过敏性紫癜性肾炎(henoch-schönlein purpura nephritis, HSPN)是免疫介导的无菌性炎症损伤,常表现为血尿、蛋白尿、高血压及肾功能减退,欧洲专家共识提倡使用糖皮质激素治疗HSPN^[5]。Delbet等^[6]研究表明,早期使用糖皮质激素可有效缓解蛋白尿并预防肾脏受累。一项纳入13篇随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的系统评价则指出,糖皮质激素并不能预防HSPN的发生^[7]。另有研究表明,糖皮质激素是导致HSPN复发的危险因素^[8]。因此糖皮质激素在明确有肾损害或严重胃肠道及关节症状患儿中能有效控制症状,但在预防肾损害和复发方面效果欠佳,不提倡早期预防性使用糖皮质激素。考虑到HSP发病机制的复杂性、分型的多样性及临床使用糖皮质激素剂量差异性、疗程规范性等问题,对糖皮质激素改善HSP远期预后的问题仍需严格分层、精心设计、长期随访的前瞻性研究予以验证。

2. 免疫抑制剂:当前,免疫抑制剂作为二线治疗方案通常与糖皮质激素联合用于HSPN或对糖皮质激素耐药及无效的患儿,临床常用的免疫抑制剂有环磷酰胺、霉酚酸酯、环孢素A、来氟米特、硫唑嘌呤、他克莫司、咪唑立宾等。血尿、蛋白尿是HSPN的突出表现,发病初期的大量蛋白尿及蛋白尿的长期存在是诱发慢性肾病重要因素^[6]。免疫抑制剂可在免疫性炎症疾病的多个阶段发挥作用,研究表明其联合糖皮质激素可显著缓解HSPN的肾损害并降低尿蛋白^[9]。环磷酰胺为传统的免疫抑制剂,与糖皮质激素合用在降低尿蛋白、缓解肾脏症状方面疗效显著,但性腺损害等不良反应使其应用受限,且没有证据证明其对

基金项目:甘肃省科技厅自然科学基金资助项目(20JR5RA358)

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(陈钰波、马姣);
730000 兰州大学第一医院儿科(陶仲宾、李宇宁)

通信作者:李宇宁,主任医师,硕士生导师,电子信箱:13993127126@

163.com

HSP 远期预后的积极影响。在肾脏受累情况下,霉酚酸酯或环孢素 A 可能是 HSP 更好的治疗选择^[10],霉酚酸酯为新型免疫抑制剂,不良反应小,可缓解 HSPN 肾损害并减缓慢性肾病的发展,对难治性腹型 HSP 患者效果更佳^[11]。环孢素 A 可选择性作用于 T 淋巴细胞,增强细胞免疫应答,对大量蛋白尿的 HSPN 患者疗效显著,一项随访 6 年的 RCT 表明,HSPN 患儿经环孢素 A 治疗后尿蛋白转阴及肾脏生存率均为 100%,远期预后良好^[12]。来氟米特在 HSPN 中的应用也越来越广泛,Ling 等^[13]报告了 5 例使用来氟米特成功治疗的 HSPN 患者。国内 Meta 分析也表明,来氟米特联合激素的治疗方案较单用激素或激素联合其他免疫抑制剂对降低 HSPN 患儿尿蛋白、复发率及不良反应方面效果更佳^[14]。部分研究也报道了硫唑嘌呤、咪唑立宾等在 HSPN 中良好的短期疗效,但证据尚不充分且缺乏对其远期疗效的评价^[15,16]。总之,免疫抑制剂在重症 HSP 或 HSPN 患儿中取得一定成效,其中霉酚酸酯及环孢素 A 似乎可改善患儿的远期预后。

3. ACEI 和 ARB:高血压、蛋白尿及肾功能减退是永久性肾损害发展的促进因素,KDIGO 工作组指南建议 HSPN 的治疗可参照 IgA 肾病的治疗方案,使用可降压、改善肾功能、延缓肾损害的 ACEI 或 ARB 类药物^[17]。相关 RCT 已证明 ACEI 有助于维持 IgA 肾病患者的肾小球滤过率并减少尿蛋白^[18]。基于 ACEI 及 ARB 对肾脏公认的长期保护性作用,Ozen 等^[5]提倡所有持续性蛋白尿患者均应接受 ACEI 和(或)ARB 治疗。崔建波等^[19]研究也发现 ACEI 类药物联合激素治疗 HSPN 对改善蛋白尿、高血压及肾功能方面较单纯激素治疗更有效^[19]。因此,ACEI 及 ARB 类药物可通过对肾脏的保护作用改善 HSPN 患儿的远期预后。

4. 血液净化:血液净化的原理是通过器械体外循环置换、过滤、吸附等作用清除体内的炎性细胞因子及免疫复合物以达到减少免疫炎性损伤的作用。严重腹痛或消化道出血的重症 HSP 患儿可在短期内产生大量免疫复合物及炎性细胞因子,药物治疗难以控制疾病进展,使用血液净化可迅速缓解疼痛,缩短血尿、蛋白尿时间并降低肾功能损害概率^[20]。但几乎所有相关研究仅报道了血液净化良好的短期疗效及缩短住院时间等有利结果,缺乏对该技术的长期疗效及患者的远期预后结果的随访观察。

5. 中医药治疗:中医药辨证治疗通常建立在西医

治疗的基础上或着重于治疗糖皮质激素或免疫抑制剂等药物的不良反应。基于患儿皮疹、腹痛、尿色及舌苔颜色等症状,中医认为 HSP 主要辨证是血热妄行,并同时伴有风热、湿热、热毒、瘀血等一个或多个兼证,因此临床用药以清热解毒、利水渗湿、活血、祛风药为主^[21]。研究表明,起清热、解毒、活血作用的中药可改善临床症状、预防肾功能损害、减轻激素的不良反应和拮抗撤减激素后的反跳现象、降低复发率^[22,23]。雷公藤多苷是目前临床应用较多的中药制剂,在改善血尿、蛋白尿及降低复发率等方面取得一定成效,然而雷公藤多苷不良反应大,其用药风险与远期疗效尚未可知^[24]。除内服药剂之外,中医药熏洗、熏蒸、穴位注射、艾灸等外治疗法也有零星报道。总体上,中医药在改善 HSP 临床症状、降低不良反应率方面有一定疗效,但其药理机制尚不明确,且缺乏对肝肾损害等不良反应的长期观察,临床上需根据患儿病情、治疗经验、家属意愿及远期获益等多方面考虑是否采用中医药的治疗方式。

6. 调节肠道菌群:HSP 病因尚不明确,普遍认为其发病与感染密切相关,如幽门螺杆菌感染可导致免疫应答失衡,诱发产生大量促炎性细胞因子并加重肾损伤^[25]。也有研究表明幽门螺杆菌感染导致的肠道菌群失调与腹型紫癜密切相关^[26]。通过根治幽门螺杆菌感染、补充对人体有益的菌群辅助治疗 HSP 在改善消化道症状、预防肾功能损害及降低复发率等方面取得一些成效,调节肠道菌群能否改善 HSP 的远期预后仍需进一步研究予以证明。

7. 抗凝药:凝集素的补体激活途径是 HSPN 肾损伤的重要发病机制,抗凝治疗有助于改善患儿的高凝状态,减轻肾损伤^[27]。广义的抗凝治疗包括抗凝和抗血小板治疗,一项小样本量的临床试验表明尿激酶联合甲泼尼龙和环磷酰胺冲击治疗对重症 HSPN 有效。低分子肝素通过抑制纤溶亢进纠正血液高凝状态,以改善肾脏供血、减轻肾损伤。目前尚无足够证据证明抗血小板药物及尿激酶能改善 HSP 预后,而国内较多研究报道了低分子肝素对保护肾损害的良好疗效,尽管多为小样本量研究,但其在肾脏保护方面取得成效值得更多的期待。

8. 其他治疗措施:除外以上治疗措施,国内外还对扁桃体切除、输注免疫球蛋白、利妥昔单抗及口腔感染管理等治疗方案进行了报道。口腔感染管理及扁桃体切除目的是去除感染诱因,避免慢性感染诱发 HSP,免疫球蛋白及利妥昔单抗主要通过调节机体免

疫反应发挥作用。尽管以上措施在相关个案报道中取得一定成效,但研究数量较少且不够深入,远期疗效尚不明确。

二、其他干预措施

1. 饮食及运动控制:初次治愈后高蛋白饮食可能增加 HSP 复发及肾损害风险,因此在 HSP 急性期及恢复期患儿需减少动物蛋白摄入。有严重腹痛及消化道出血、肠套叠等 HSP 患儿需合理的营养支持及饮食恢复方案。此外,初次治愈后剧烈运动可能导致修复期毛细血管损伤,复发风险增加。合理的饮食及运动控制可减少复发及肾损害,从而改善患儿远期预后,但相关研究均集中在华裔人群,研究结果可能存在偏倚。

2. 护理:HSP 多发于 2~10 岁儿童,紫癜、腹痛、血尿等症状反复发作严重影响患儿的身心健康。合理的健康宣传教育、科学的生活饮食指导、必要的心理干预以及个体化、人性化和优质化的系统护理有利于提高 HSP 临床治疗效果,减轻患儿及家属心理负担,从而在一定程度上对患儿的远期预后产生积极影响。

3. 早期诊断与干预及随访:合理有效的治疗建立在早期、准确的诊断基础上,HSP 病情复杂,在疾病初期不伴随皮肤紫癜的患儿易误诊,早期确诊与合理干预是预防 HSP 进展及器官功能损害的关键,因此确定 HSP 高度特异性及敏感度的早期标志物对改善患儿远期预后意义重大。尽管有研究指出 HSPN 在发病 6 个月内发生,但观察肾功能损害、进展、转归往往需更长时间,随访 6 个月远达不到评价远期预后的效果,更长的随访时间有利于早期发现问题并及时处理,从而改善远期预后。

三、展望

早期诊断与干预、精细化护理是改善 HSP 远期预后的基础,各种治疗措施常联合糖皮质激素在治疗的各个环节不同程度的减轻尿蛋白、肾损害及改善患儿紫癜、疼痛、水肿等症状,部分患儿常需联合 3~4 种甚至更多治疗措施以达到理想的远期疗效。可尝试在合适的患儿中使用激素联合霉酚酸酯或环孢素 A、ACEI 或 ARB、低分子肝素、调节肠道菌群的综合治疗方案以改善 HSP 患儿的远期预后,但需更多设计良好、长期随访的大样本量、多中心研究予以验证。

参考文献

1 Mao Y, Yin L, Xia H, *et al.* Incidence and clinical features of paediatric vasculitis in Eastern China: 14 - year retrospective study,

1999 - 2013 [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(3): 710 - 717

2 Wang K, Sun X, Cao Y, *et al.* Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch - Schönlein purpura: a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12520

3 Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schönlein Purpura) - advances and knowledge gaps [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 257

4 Sestan M, Kifer N, Frkovic M, *et al.* Gastrointestinal involvement and its association with the risk for nephritis in IgA vasculitis [J]. *J Investig Med*, 2021, doi: 10.1177/1759720X211024828

5 Ozen S, Marks SD, Brogan P, *et al.* European consensus - based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis - the SHARE initiative [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1607 - 1616

6 Delbet JD, Hogan J, Aoun B, *et al.* Clinical outcomes in children with Henoch - Schönlein purpura nephritis without crescents [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(7): 1193 - 1199

7 Hahn D, Hodson EM, Willis NS, *et al.* Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch - Schönlein Purpura (HSP) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): Cd005128

8 Yang W, Zhou Y, Zhang S, *et al.* Research on return visit and investigation of the relapse rate of children allergic purpura after treatment [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1 Suppl): 411 - 414

9 Zhen X, Wu X, Hao J, *et al.* Efficacy of steroid and immunosuppressant combined therapy in Chinese patients with Henoch - Schönlein purpura nephritis: a retrospective study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 81: 106229

10 Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, *et al.* Henoch - Schönlein purpura: a literature review [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(10): 1160 - 1166

11 Wang H, Zhang B, Li S, *et al.* Clinical outcome in pediatric refractory gastrointestinal Henoch - Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(9): 1361 - 1366

12 Jauhola O, Ronkainen J, Autio - Harmainen H, *et al.* Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch - Schönlein nephritis: a randomized trial [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(12): 2159 - 2166

13 Ling H, Zhou Z, Yue D. Leflunomide therapy for IgA vasculitis with nephritis in children [J]. *BMC Pediatrics*, 2021, 21(1): 391

14 郭宽瑞,周太光,肖洪英. 来氟米特治疗紫癜性肾炎的有效性及其安全性 Meta 分析 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4): 451 - 456

15 Schinzel V, Fernandez JD, Clemente G, *et al.* The profile and clinical outcomes of patients with renal involvement due to IgA vasculitis: is azathioprine a good option for treatment? [J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 21

16 丁娟娟,栾江威,戚畅,等. 咪唑立宾治疗儿童紫癜性肾炎的临床观察 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(3): 208 - 210

17 Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch - Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review [J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(9): 916 - 920

人群有限,后续有待于开展更大规模的前瞻性研究予以进一步证实。

参考文献

1 Flaherty MI, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke[J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 40(1): 36 - 41

2 Grosse GM, Schulz - Schaeffer WJ, Teebken OE, et al. Monocyte subsets and related chemokines in carotid artery stenosis and ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 433

3 姜红, 吴舰, 魏光如, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与颅外颈动脉狭窄的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(1): 55 - 58

4 肖文, 李仓霞, 薛海龙, 等. 急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D - 二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(3): 266 - 268

5 Ruan YT, Yuan CX, Liu YT, et al. High fibrinogen - to - albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[J]. *Brain Behav*, 2021, 11: e01855

6 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666 - 682

7 Yurtdaş M, Yaylali YT, Özdemir M, et al. The role of monocyte to HDL ratio in predicting clinically significant carotid stenosis in patients with asymptomatic carotid artery disease[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66(8): 1043 - 1048

8 Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C - reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(14): 1310 - 1320

9 Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43 - 62

10 Chen J, Zhang X, Millican R, et al. Recent advances in nanomaterials for therapy and diagnosis for atherosclerosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 170: 142 - 199

11 Suzuki S, Hashizume N, Kanzaki Y, et al. Prognostic significance of

serum albumin in patients with stable coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219044

12 Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha - induced expression of vascular cell adhesion molecule - 1 in Kayapinar et al 9 human aortic endothelial cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(4): 820 - 829

13 赵一品, 汤建民, 季莹莹, 等. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清纤维蛋白原/白蛋白与冠脉病变程度的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(33): 9 - 12

14 Özdemir M, Yurtdaş M, Asoğlu R, et al. Fibrinogen to albumin ratio as a powerful predictor of the exaggerated morning blood pressure surge in newly diagnosed treatment - naive hypertensive patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(8): 692 - 699

15 Xu WY, Zhang HH, Xiong JP, et al. Prognostic significance of the fibrinogen - to - albumin ratio in gallbladder cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(29): 3281 - 3292

16 孟庆玲. 急性缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白水平与颈动脉狭窄的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(11): 2677 - 2679

17 Fabio R, Federico C, Fabrizio M, et al. Serum lipoprotein (a) predicts acute coronary syndromes in patients with severe carotid stenosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(3): 1043 - 1046

18 Chello M, Nenna A. Ethnicity, ABO group, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: multiple connections, multiple implications [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251(8): 514 - 515

19 Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate - lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(7): 1144 - 1153

(收稿日期: 2021 - 10 - 15)

(修回日期: 2021 - 11 - 11)

(上接第 23 页)

18 Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo - controlled, randomized trial of angiotensin - converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(6): 1880 - 1888

19 崔建波, 苏海燕. 厄贝沙坦联合激素治疗紫癜性肾炎的临床疗效[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(4): 284 - 285

20 朱颖, 董扬, 徐达良, 等. 血液灌流治疗儿童重症腹型过敏性紫癜的临床疗效和机制探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(5): 378 - 382

21 许琳洁, 刘文军. 过敏性紫癜性肾炎方药规律及中医证候分析[J]. *世界中医药*, 2020, 15(16): 2490 - 2493, 2498

22 Li B, Yang M, He GL, et al. Efficacy and safety of chinese herbs for the prevention of the risk of renal damage in henoch - schonlein purpura in children: meta - analysis of randomized controlled trials and grade evaluation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 4089184

23 李晓丽, 黄岩杰, 吴光华, 等. 凉血解毒活血方治疗 94 例过敏性紫癜血热妄行证儿童的临床疗效评价[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1): 381 - 383

24 Wang JW, Zou XR, Wang CJ, et al. Tripterygium glycosides in treatment of henoch - schonlein purpura nephritis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2018, 43(13): 2806 - 2816

25 杨祎, 张春生, 徐乐, 等. 儿童过敏性紫癜感染的临床及肾损伤特点[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5): 791 - 795

26 金欣, 黄建玲, 黄智敏, 等. 幽门螺杆菌与腹型过敏性紫癜胃肠道黏膜损害程度的关系研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(12): 1652 - 1654

27 Hisano S, Matsushita M, Fujita T, et al. Activation of the lectin complement pathway in Henoch - Schönlein purpura nephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2): 295 - 302

(收稿日期:2021 - 10 - 30)

(修回日期:2021 - 11 - 10)