

论著·临床研究

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

朱颖 董扬 徐达良 江家云 吴琳 柯瑞娟 方韶晗 彭寅

(安徽省儿童医院肾内科, 安徽 合肥 230051)

[摘要] **目的** 观察血液灌流(HP)治疗儿童重症腹型过敏性紫癜(HSP)的疗效并初步探讨其机制。**方法** 24例重症腹型HSP患儿分为常规治疗组(12例)和血液灌流组(12例),并以10例健康体检儿童作为对照组。采用化学发光法检测对照组以及两个治疗组治疗前后的血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,以及硫代巴比妥酸比色法检测血浆丙二醛(MDA)水平,羟胺法检测血浆超氧化物歧化酶(SOD)水平,化学比色法检测血浆总抗氧化能力(T-AOC)。**结果** 与健康组比,常规组及HP组治疗前的IL-6、TNF- α 、MDA明显增多,SOD、T-AOC明显下降($P<0.05$),但常规组及HP组之间的差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后常规组及HP组患儿的IL-6、TNF- α 、MDA水平均下降,SOD、T-AOC均回升,差异均有统计学意义($P<0.05$),而且HP组变化较常规组更显著,但与健康组相比差异仍有统计学意义($P<0.05$)。与HP组比较,治疗后第4天常规组消化道症状控制的比例较低,皮疹和消化道症状控制所用的时间较长,差异有统计学意义($P<0.05$);与常规组比较,HP组激素用量较小,病程6个月内发生血尿和/或蛋白尿的几率小,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组在住院时间以及病程6个月以内的皮疹、腹痛复发率的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HP可以降低重症腹型HSP患儿激素用量、肾损伤发生几率,机制可能与HP有效清除IL-6、TNF- α 、MDA有关。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(5): 378-382]

[关键词] 血液灌流; 过敏性紫癜; 机制; 儿童

Clinical effect and mechanism of hemoperfusion in treatment of children with severe abdominal Henoch-Schönlein purpura

ZHU Ying, DONG Yang, XU Da-Liang, JIANG Jia-Yun, WU Lin, KE Rui-Juan, FANG Shao-Han, PENG Yin. Department of Nephrology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China (Dong Y, Email: 114931468@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect and mechanism of hemoperfusion (HP) in the treatment of children with severe abdominal Henoch-Schönlein purpura (HSP). **Methods** A total of 24 children with severe abdominal HSP were divided into two groups: conventional treatment and HP ($n=12$ each). Ten healthy children who underwent physical examination were enrolled as the control group. Before and after treatment, chemiluminescence was used to measure the serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α); thiobarbituric acid colorimetry was used to measure the plasma level of malondialdehyde (MDA); the hydroxylamine method was used to measure the plasma level of superoxide dismutase (SOD); chemical colorimetry was used to measure the plasma level of total anti-oxidant capability (T-AOC). **Results** Compared with the control group, the conventional treatment and HP groups had significantly higher IL-6, TNF- α , and MDA levels and significantly lower SOD and T-AOC levels before treatment ($P<0.05$), but there were no significant differences between the conventional treatment and HP groups ($P>0.05$). After treatment, the conventional treatment and HP groups had significant reductions in IL-6, TNF- α , and MDA levels and significant increases in SOD and T-AOC levels ($P<0.05$). The HP group had significantly greater changes than the conventional treatment group; however, there were still significant differences in these indices between the HP and control groups ($P<0.05$). Compared with the HP group, the conventional treatment group had a significantly

[收稿日期] 2018-01-29; [接受日期] 2018-03-19

[基金项目] 安徽省卫生厅临床医学技术应用项目(2008B075)。

[作者简介] 朱颖,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 董扬,男,主任医师。

lower percentage of children with disappearance of digestive tract symptoms at 4 days after treatment and significantly longer time to disappearance of rash and digestive tract symptoms ($P<0.05$). Compared with the conventional treatment group, the HP group had a significantly lower amount of glucocorticoid used during treatment and a significantly lower percentage of children who experienced hematuria and/or proteinuria within 6 months of the disease course ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in length of hospital stay and recurrence rates of rash and abdominal pain within 6 months of the disease course. **Conclusions** HP can reduce the amount of glucocorticoid used during treatment and the incidence rate of kidney injury in children with severe abdominal HSP, possibly by eliminating IL-6, TNF- α , and MDA. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(5): 378-382]

Key words: Hemoperfusion; Henoch-Schönlein purpura; Mechanism; Child

过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP) 是儿童期最常见的系统性血管炎, 其确切病因和发病机制尚未完全清楚, 但与免疫炎症反应及氧化应激密切相关^[1-2]。炎症介质白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及脂质过氧化产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 在 HSP 的炎症反应启动过程中具有重要作用。腹型 HSP 发病相对较急且症状重, 可出现消化道大出血、肠梗阻、肠套叠及肠穿孔等严重并发症^[3]。治疗主要依靠糖皮质激素, 但部分病例仍难以奏效。可能与炎症介质及氧化应激产物不能及时清除相关。血液灌流 (hemoperfusion, HP) 是近年发展起来的一项新技术, 通过体外循环清除 HSP 患者血液中的炎症介质、循环免疫复合物等而起到治疗作用^[4]。但 HP 对于重症腹型 HSP 的疗效及机制尚不明确。本研究通过分析重症腹型 HSP 患儿 HP 治疗前后的 IL-6、TNF- α 及 MDA、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力 (total anti-oxidant capability, T-AOC) 的水平变化以及临床转归情况, 探讨 HP 对重症腹型 HSP 的治疗作用及其机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月安徽省儿童医院肾内科的 24 例重症腹型 HSP 作为研究对象。男 18 例、女 6 例, 年龄 3~14 岁 (7.0 ± 2.7 岁), 消化道活动性出血伴腹痛 20 例、单纯持续性腹痛 4 例。24 例中肠梗阻 2 例, 肠套叠 1 例, 肠穿孔 1 例。纳入标准: (1) 符合 2006 年欧洲风湿协会的 HSP 诊断标准^[5]; (2) 表现为消化道活动性出血和/或持续性腹痛伴或不伴肠道并发症 (如肠套叠、肠梗阻、肠穿孔等); (3) 尿检无血尿、蛋白尿。

将符合纳入标准的 24 例 HSP 患儿随机分为常规组: 仅接受常规治疗, 以及 HP 组: 在常规治疗基础上于入院第 2 天加用 HP 治疗 (每日 1 次, 连续 3 天), 每组 12 例。并以 2017 年 1~6 月儿科 10 例健康体检儿作为对照组。常规治疗及 HP 组在性别、年龄、病情严重程度的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。HSP 的常规治疗包括活动性消化道出血期间禁食、静脉营养, 甲强龙抑制免疫反应以及 H_2 受体阻滞剂、钙剂等对症治疗, 如有感染给予有效抗感染治疗^[6]。HP 治疗采用 Seldinger 技术, 单侧股静脉置入单针双腔导管建立血管通路, 应用 JA-800A 血液灌流机 (珠海丽珠生物材料有限公司), 选择 HA280 树脂血液灌流器进行 HP 治疗, 治疗时间 2 h/次。常规组于治疗前 (d0)、治疗后第 4 天 (d4), HP 组在 HP 治疗前 (d0)、HP 治疗第 3 次后 (d4) 观察皮疹、腹痛、消化道出血缓解情况, 总结甲强龙用量、住院天数, 统计病程 6 个月内皮疹和/或腹痛的反复情况以及血尿和/或蛋白尿发生情况。所有患儿至少随访 6 个月 (出院后 2 周、1 个月、3 个月、6 个月), 以复诊或电话方式随访, 内容包括皮疹、腹痛控制或者反复情况以及尿常规结果。

1.2 IL-6、TNF- α 、MDA、SOD 以及 T-AOC 水平检测

常规组及 HP 组于治疗前 (d0) 及治疗后第 4 天 (d4), 健康组于体检后各采集静脉血 3 mL $\times$ 2 份, 一份 4000 r/min、4℃ 离心 5 min, 留取上清 -80℃ 保存, 采用化学发光法检测血清 IL-6、TNF- α 水平 (试剂盒购自西门子公司); 另一份 2000 r/min、4℃ 离心 15 min, 分离血浆 (-80℃ 保存), 用于 MDA 检测 (硫代巴比妥酸比色法)、SOD 检测 (羟胺法) 以及 T-AOC 水平检测 (化学比色法), 试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料采用行 $\times$ 列表 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组、常规组、HP 组炎症指标及氧化应激指标变化

与健康组比较, 常规组及 HP 组治疗前 (d0) 血炎症介质 (IL-6、TNF- α) 及脂质过氧化产物 (MDA) 明显增多, 抗氧化酶系统 (SOD、T-AOC)

明显下降 ($P < 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后 (d4) 常规组及 HP 组患儿的 IL-6、TNF- α 、MDA 水平下降, SOD、T-AOC 回升, 但与健康组相比差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前 (d0) 常规组与 HP 组的 IL-6、TNF- α 、MDA、SOD、T-AOC 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 (d4) HP 组的 IL-6、TNF- α 、MDA 低于常规组, SOD、T-AOC 高于常规组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 常规组及 HP 组治疗后临床症状变化

治疗后第 4 天, 常规组消化道症状消失的比例 (3 例, 25%) 低于 HP 组 (11 例, 92%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.971$, $P < 0.05$); 且 HP 组皮疹和消化道症状消失所需时间少于常规组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血液炎症指标及氧化应激指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	丙二酸 (nmol/mL)	超氧化物歧化酶 (U/mL)	总抗氧化能力 (U/mL)
健康组	10	2.4 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.9	1.5 $\pm$ 0.2	56.2 $\pm$ 7.0	12.8 $\pm$ 2.9
常规组	12					
d0		18.1 $\pm$ 2.1 ^a	15.8 $\pm$ 2.8 ^a	2.9 $\pm$ 0.2 ^a	39.0 $\pm$ 1.7 ^a	6.3 $\pm$ 0.6 ^a
d4		8.9 $\pm$ 0.9 ^{a,b}	9.6 $\pm$ 1.0 ^{a,b}	2.6 $\pm$ 0.2 ^{a,b}	40.2 $\pm$ 2.2 ^{a,b}	6.4 $\pm$ 0.9 ^{a,b}
血液灌流组	12					
d0		18.4 $\pm$ 1.8 ^a	17.0 $\pm$ 3.5 ^a	3.0 $\pm$ 0.2 ^a	38.7 $\pm$ 2.6 ^a	6.2 $\pm$ 0.9 ^a
d4		7.4 $\pm$ 1.6 ^{a,c,d}	8.4 $\pm$ 1.2 ^{a,c,d}	2.3 $\pm$ 0.2 ^{a,c,d}	42.1 $\pm$ 2.2 ^{a,c,d}	7.5 $\pm$ 0.8 ^{a,c,d}
<i>F</i> 值		226.29	61.139	84.160	49.030	40.878
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: a 示与健康组比, $P < 0.05$; b 示与常规组 (d0) 比, $P < 0.05$; c 示与血液灌流组 (d0) 比, $P < 0.05$; d 示与常规组 (d4) 比, $P < 0.05$ 。

表 2 治疗后常规组和血液灌流组症状消失所需时间比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	<i>n</i>	皮疹消失 所需时间	消化道症状控制 所需时间
常规组	12	7.8 $\pm$ 3.4	9.7 $\pm$ 5.6
血液灌流组	12	5.8 $\pm$ 1.8	3.3 $\pm$ 2.0
<i>t</i> 值		2.413	3.738
<i>P</i> 值		0.025	0.002

2.3 两组在激素用量、住院时间以及肾损害和复发几率的比较

与常规组比较, HP 组激素用量较小、发生血尿和 / 或蛋白尿的几率小 ($P < 0.05$); 两组在住院时间、皮疹、腹痛复发几率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组在激素用量、住院时间以及肾损害和复发几率的比较

组别	<i>n</i>	激素日用量 ($\bar{x} \pm s$, mg/kg)	住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	血尿和 / 或蛋白尿 [例 (%)]	皮疹复发 [例 (%)]	腹痛复发 [例 (%)]
常规组	12	12.2 $\pm$ 5.5	18 $\pm$ 6	9(75)	4(33)	3(25)
血液灌流组	12	4.9 $\pm$ 1.5	16 $\pm$ 6	3(25)	2(17)	1(8)
<i>t</i> (χ^2) 值		4.482	0.537	(6.000)	(0.889)	(1.200)
<i>P</i> 值		<0.001	0.597	0.039	0.640	0.295

3 讨论

HSP发病机制目前尚未完全阐明。各种刺激因子包括感染原、过敏原作用于具有遗传背景、特异体质的个体,激活炎症细胞产生炎症介质,诱导血管内皮损伤,发生IgA介导的血管炎症反应,是HSP发生、发展的基本过程。HSP的发病与Th1/Th2失衡、Th2优势活化导致Th2类细胞因子分泌增加有关。IL-6是由Th2细胞分泌的核心因子,可作为HSP活动期指标,而且IL-6可在其他细胞因子的协同作用下刺激肾小球系膜细胞增生,导致肾小球硬化^[7-8]。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的细胞因子,可以刺激免疫活性细胞产生白细胞介素等炎症因子,也可引起血管内皮细胞结构改变,抑制内皮细胞生长,并能使肾脏血流动力学改变,引发肾小球损伤。报道显示紫癜性肾炎患儿血清TNF- α 水平升高更明显,提示TNF- α 与HSP肾损害密切相关^[9-10]。本研究24例重症腹型HSP患儿血IL-6、TNF- α 明显增多,与文献报道一致。而血管内皮细胞受损后,中性粒细胞被激活,产生大量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),进一步加速HSP进展^[11]。体内抗氧化酶系统如T-AOC、SOD等可保持ROS产生和清除的动态平衡。当这种平衡被打破,可发生脂质过氧化反应,MDA是氧自由基攻击细胞膜产生的脂质过氧化物。MDA水平高低可作为脂质过氧化反应程度的衡量指标之一,间接反映内皮细胞的损伤程度。钟燕兰^[12]等报道重症HSP患儿血清超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢及MDA水平明显增高。李娟等^[12]研究显示MDA与紫癜性肾炎的发生具有相关性。本研究24例重症腹型HSP患儿血MDA明显增多,SOD、T-AOC明显下降,表明脂质过氧化反应参与了重症腹型HSP的发生发展。

腹型HSP治疗主要采用糖皮质激素,但部分病例因炎症介质及氧化应激产物不能及时清除治疗难以奏效。而HP是近年发展起来的一种新的血液净化方式,是借助体外循环,将患者血液引入装有固态吸附剂的灌流器中,通过吸附作用清除血液中外源性或内源性毒物或致病物质,然后将净化的血液重新返回患者体内^[13]。HA-280树脂血液灌流器采用中性大孔吸附树脂作为吸附剂,针对免疫相关致病因子在树脂合成过程中调节树脂

孔径至特定区间、调整树脂分子基团极性、调节包膜膜孔及亲脂性等,可有效清除炎症介质、抗体及循环免疫复合物,调节并重建免疫平衡^[14]。本研究两组在治疗后腹痛、消化道出血、皮疹等均缓解,但HP组缓解更快,HP组激素用量较小,炎症介质IL-6、TNF- α 及脂质过氧化产物MDA下降更明显,抗氧化指标SOD、T-AOC回升更显著。提示腹型HSP患儿与药物联用HP可提高机体对药物的敏感性,减少糖皮质激素的剂量,疗效优于单纯的常规内科治疗。HSP消化道出血是发生紫癜性肾炎的独立危险因素之一^[15]。糖皮质激素可以缩短HSP腹痛、消化道出血的病程,但不能预防肾脏受累的发生^[16]。本研究结果提示病程6个月内发生血尿和/或蛋白尿的几率以HP组较小,机制可能与HA280树脂血液灌流柱快速清除IL-6、TNF- α 、MDA,阻止了炎症介质及脂质过氧化产物对肾小球内皮细胞的损伤,改善了肾组织的微循环,从而保护了肾脏功能。

综上,IL-6、TNF- α 及MDA共同参与了重症腹型HSP的发病;对于重症腹型HSP,急性期在内科治疗的基础上给以HP治疗,其疗效优于单纯的内科常规治疗,并可以降低激素用量及预防肾损伤,其治疗机制可能为HP治疗可以直接吸附HSP患儿血液中的炎症介质IL-6、TNF- α 及脂质过氧化产物MDA,减轻急性期炎症反应及氧化应激,从而调节免疫紊乱和氧化与抗氧化失衡状态,并减少了肾损伤因子对肾脏的损害,达到有效治疗及保护肾脏的目的。因此HP治疗是急性期治疗重症腹型HSP的有效方法之一。但其远期疗效,仍需大样本的前瞻随机对照临床研究进一步阐明。

[参 考 文 献]

- [1] 尹薇,陈晶. 儿童过敏性紫癜免疫机制研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(21): 1604-1607.
- [2] 钟燕兰,党西强,何小解,等. 血液灌流治疗重症过敏性紫癜的疗效及可能机制[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(21): 1625-1628.
- [3] Başaran Ö, Cakar N, Uncu N, et al. Plasma exchange therapy for severe gastrointestinal involvement of Henoch Schönlein purpura in children[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(Suppl 89): S176-S180.
- [4] 刘丽,黄燕萍,房夏玲,等. 血液灌流治疗对过敏性紫癜患儿血清IL-23及IL-17水平的影响及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 796-799.

- [5] Dillon MJ, Ozen S. A new international classification of children vasculitis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(9): 1219-1222.
- [6] 李彩凤. 过敏性紫癜[M]//胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福堂实用儿科学(上册). 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 773-775.
- [7] Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, et al. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38(7): 730-736.
- [8] Sedaghat Z, Kadkhodae M, Seifi B, et al. Hind limb preconditioning renoprotection by modulation of inflammatory cytokines after renal ischemia/reperfusion[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(5): 655-662.
- [9] 孙爱玲. 过敏性紫癜患儿血清 IL-6、IL-8 及 TNF- α 表达的意义[J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(15): 26-27.
- [10] Ha TS. The role of tumor necrosis factor- α in Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(2): 149-153.
- [11] Chen T, Guo ZP, Zhang YH, et al. Elevated serum heme oxygenase-1 and insulin-like growth factor-1 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(3): 321-326.
- [12] 李娟, 范春燕, 吴康. 紫癜性肾炎患儿尿中血管紧张素原及丙二醛水平的测定及其临床意义分析研究[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(9): 1836-1838.
- [13] 高岩, 邓会英. 儿童血液灌流[M]//沈颖, 易著文. 儿科血液净化技术. 北京: 清华大学出版社, 2012: 120-137.
- [14] 曾萍, 洪婕, 杨镒宇, 等. 免疫吸附治疗儿童难治型自身免疫性疾病[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(9): 668-671.
- [15] Ma DQ, Li Y, Han ZG, et al. Analysis on kidney injury-related clinical risk factors and evaluation on the therapeutic effects of hemoperfusion in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3894-3899.
- [16] 吴小川. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议解读[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 508-511.
- (本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

举办“第二届新生儿生命支持技术高峰论坛”通知

为促进我国新生儿危重病医学的发展以及新生儿生命支持技术的应用与推广, 不断提高危重新生儿的抢救水平, 《中国当代儿科杂志》编辑部、广州市医学会新生儿科分会、广州市妇女儿童医疗中心(广州市儿童医院)拟于2018年7月26~29日(26日报到, 29日上午撤离)在广州市联合举办“第二届新生儿生命支持技术高峰论坛”。

本次会议系国家级继续医学教育项目(项目编号: 2018-06-03-048; I类学分8分), 内容突出生命支持技术的“规范化应用与研究进展”特点, 涵盖新生儿临床应用的各种生命支持技术, 如新生儿脓毒症和毛细血管渗漏综合征的连续肾替代治疗、胎粪吸入综合征合并肺动脉高压的ECMO治疗、亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的规范化流程与效果评价、新生儿肺动脉高压和难治性呼吸衰竭的NO吸入治疗、如何通过对呼吸机波形的解读来评估呼吸支持效果、HFOV常用机型特点比较及应用效果评价指标、容量保证通气和神经调节通气辅助(NAVA技术)在新生儿科的应用、危重新生儿的输血治疗、早产儿脑病干细胞移植治疗现状与前景、肺表面活性物质的微创给药法、早产儿喂养乳类的合理选择、早产儿胃肠外营养的合理使用、新生儿脑损伤药物治疗的循证医学思考等共约30个专题。届时将邀请国内知名新生儿医学领域专家、教授演讲与研讨。

报名办法及注意事项: 会务费(含资料费)900元, 食宿统一安排, 费用自理。有意参会者请来信、电话或电子邮件联系, 并注明联系方式以便发送报到通知。主办方联系地址: 广州市人民中路318号, 广州市儿童医院新生儿科, 邮编: 510120; 联系人和联系方式: 唐娟, 15302491815, E-mail: moyudaoyuan@163.com; 周伟, 13928737378, E-mail: zhouwei_pu002@126.com。

《中国当代儿科杂志》编辑部
广州市医学会新生儿科分会
广州市妇女儿童医疗中心