

血液灌流联合血液透析治疗重症过敏性紫癜的临床研究

黄玉辉, 胡宝金, 傅睿, 郑卫民, 刘洪, 彭晓杰, 李群, 黄心影, 黄海霞

(江西省儿童医院肾脏科, 江西 南昌 330006)

【摘要】 目的 观察血液灌流(HP)联合血液透析(HD)对重症过敏性紫癜(HSP)的临床疗效,并从炎症因子的角度探讨 HP 联合 HD 治疗重症 HSP 的机制。方法 选择 2008 年 7 月至 2009 年 5 月本院肾脏科重症 HSP 患儿 104 例,按随机数字表法分为 HP+HD 组(50 例)和常规治疗组(54 例)。HP+HD 组采用 HP 联合 HD 治疗,常规治疗组采用激素联合抗过敏及低分子肝素钙治疗,两组均治疗 2 周。观察两组患儿治疗后相关临床症状改善情况,用酶联免疫吸附法(ELISA)检测治疗前后患儿血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)浓度;用免疫散射比浊法测定尿微量蛋白(Albu)及 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)的变化。结果 HP+HD 组皮疹消退、腹痛和四肢疼痛减轻、血便减少等临床症状改善时间较常规治疗组明显缩短(均 $P < 0.05$);HP+HD 组治疗后患儿血清 IL-6、TNF- α 、CRP 浓度及尿 Albu、NAG 均较治疗前显著降低,且降低幅度较常规治疗组更明显(均 $P < 0.01$);HP+HD 组 IL-6、TNF- α 、CRP、Albu、NAG 变异系数(CV%)分别为 30.12%、21.30%、18.70%、27.61%、27.81%,常规治疗组分别为 80.79%、81.86%、63.86%、80.65%、88.51%。结论 HP 联合 HD 可能是通过清除血液中的炎症介质来缓解临床症状、减轻肾脏病理损伤。

【关键词】 过敏性紫癜,重症;血液灌流;血液透析;炎症因子

中图分类号:R554.6;R459.5 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.010

A clinical research of hemoperfusion combined with hemodialysis for treatment of patients with severe allergic purpura HUANG Yu-hui, HU Bao-jin, FU Rui, ZHENG Wei-min, LIU Hong, PENG Xiao-jie, LI Qun, HUANG Xin-ying, HUANG Hai-xia. Department of Nephrology, Jiangxi Children Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: HU Bao-jin, Email: csupxj@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical therapeutic effect of hemoperfusion (HP) combined with hemodialysis (HD) for treatment of patients with severe allergic purpura, and from standpoint of inflammatory factors to approach the mechanism of the treatment. Methods One hundred and four children with severe allergic purpura from July 2008 to May 2009 in Nephrology Department of Jiangxi Children Hospital were enrolled, and randomly divided into HP combined with HD group (50 cases) and conventional therapy group (54 cases). HP+HD group was treated with HP combined with HD for 6 hours. Routine therapy was applied to the conventional therapy group for 2 weeks, such as glucocorticoid, cimetidine, calcium gluconate and low molecular weight heparin. The related symptoms, serum concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) as well as microalbuminuria (Albu) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in urine examined by immune scattering turbidimetry were observed. Results The improvement times of severe allergic purpura related symptoms including regression of rash, mitigation of abdominal pain and pain of limbs, reduction of bloody stool in HP+HD group were shorter than those of conventional therapy group (all $P < 0.05$). The serum concentrations of IL-6, TNF- α , CRP and the levels of Albu and NAG in urine were reduced significantly in HP+HD group, and the reducing effect was more evident in HP+HD group than that in conventional therapy group (all $P < 0.01$). The variation coefficients (CV%) of IL-6, TNF- α , CRP, urine Albu and NAG in the HP+HD group were 30.12%, 21.30%, 18.70%, 27.61%, 27.81%, respectively, while in the conventional therapy group, they were 80.79%, 81.86%, 63.86%, 80.65%, 88.51%, respectively. Conclusion Eliminating blood inflammatory mediators may be a possible way for HP combined with HD to alleviate clinical symptoms and kidney pathological injuries.

【Key words】 Severe allergic purpura; Hemoperfusion; Hemodialysis; Inflammatory mediator

过敏性紫癜(HSP)是儿童最常见的毛细血管变态反应性疾病,发病机制目前尚不明确。近年来重症 HSP 发生率明显增加,全身持续微炎症状态是导致 HSP 患儿严重临床症状及肾脏持续受损的主要原因^[1-2]。临床上常规对症处理以及清除致敏因素并不

能迅速逆转重症 HSP 患儿的病情,迅速纠正免疫紊乱已成为抢救重症 HSP 的关键。本研究中通过观察比较 104 例分别接受血液灌流(HP)联合血液透析(HD)治疗以及内科常规治疗两组重症 HSP 患儿临床症状改善时间及血中炎症介质变化的情况,探讨 HP 联合 HD 治疗重症 HSP 的临床疗效及其可能的作用机制,以期 HSP 的治疗提供新的理论依据和临床证据。

基金项目:江西省医药卫生普通计划项目(20081132)

通信作者:胡宝金,Email:csupxj@yahoo.com.cn

作者简介:黄玉辉(1969-),男(汉族),江西省人,副主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象选择及排除标准:重症 HSP 符合美国风湿病学会 1990 年制定的 HSP 诊断标准,临床表现为皮肤大面积出血、坏死和(或)严重消化道出血和(或)持续腹痛和(或)进行性肾功能减退,甚至累及神经系统;轻症 HSP 符合 2001 年中华医学会儿科学分会小儿肾脏组拟定的诊断标准。患儿均未合并急慢性感染、系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎等免疫系统疾病。排除出、凝血功能严重障碍或血小板低于 $70 \times 10^9/L$ 者;皮肤细菌感染患者。

1.2 一般资料:选取 2008 年 7 月至 2009 年 5 月入住本院肾脏科重症 HSP 患儿 104 例,其中男 59 例,女 45 例;年龄 5~16 岁,平均 (8.7 ± 2.4) 岁。将重症 HSP 患儿按随机数字表法分为两组。HP+HD 组 50 例,男 27 例,女 23 例;年龄 5~16 岁,平均 (8.6 ± 2.5) 岁。常规治疗组 54 例,男 29 例,女 25 例;年龄 5~16 岁,平均 (6.8 ± 1.3) 岁。另选择 28 例轻症 HSP 患儿,男 16 例,女 12 例;年龄 4~15 岁,平均 (9.2 ± 3.2) 岁。

1.3 治疗方法:①HP+HD 组采用中心深静脉置管;费森尤斯 4008B 型血液透析机,透析液流量为 500 ml/min,治疗时间 3~10 h。HA280 型树脂灌流器串联于透析器之前,血流量为 200~250 ml/min。HP 治疗首剂肝素 0.8~1.0 mg/kg,追加 12~14 mg/h,有出血倾向者使用低分子肝素,在 HD 治疗基础上增加治疗时间 2~3 h。②常规治疗组采用激素联合抗过敏治疗及低分子肝素钙等治疗方案。两组疗程均为 2 周。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 临床症状观察:包括皮疹范围和颜色,腹痛、四肢疼痛程度,血便量等。

1.4.2 血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)检测:取各组患儿治疗前后动脉血 5 ml,离心分离血清,置于 -70 °C 冰箱保存。IL-6、TNF- α 、CRP 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),IL-6、TNF- α 试剂盒购自武汉博士德生物有限公司,CRP 试剂盒购自上海德波生物技术有限公司。

1.4.3 尿微量蛋白(Albu)及 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)检测:留取各组患儿治疗前后中段晨尿,采用免疫散射比浊法、使用 Beckman 全自动生化分析仪检测尿 Albu 和 NAG。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以均数士标准差($\bar{x} \pm s$)表示,配对设计的计量资料

采用配对 *t* 检验,多个样本均数比较采用单因素方差分析(LSD)和重复测量设计的方差分析,相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善时间比较(表 1):HP+HD 组患儿皮疹逐渐消退、腹痛和四肢疼痛减轻、血便减少等临床症状减轻时间、消失时间均短于常规治疗组(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组重症 HSP 患儿临床症状改善时间比较

组别	例数	症状减轻时间(d)		症状消失时间(d)	
		范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$
HP+HD 组	50	2~3	3.10 ± 1.43^c	7~15	11.00 ± 3.79^c
常规治疗组	54	3~7	5.00 ± 1.95	10~18	14.00 ± 3.68

注:与常规治疗组比较,^c $P < 0.05$

2.2 血清 IL-6、TNF- α 、CRP 比较(表 2):HP+HD 组、常规治疗组患儿治疗前血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均明显高于轻症 HSP 组(均 $P < 0.01$),而常规治疗组、HP+HD 组间比较无明显差异(均 $P > 0.05$)。HP+HD 组治疗后血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平均较治疗前明显下降,且下降幅度较常规治疗组更为明显(均 $P < 0.01$);其中 IL-6 下降幅度最大,CRP 最小,TNF- α 居中。HP+HD 组 IL-6、TNF- α 、CRP 的变异系数(CV%)分别为 30.12%、21.30%和 18.70%,而常规治疗组分别为 80.79%、81.86%、63.86%,说明 HP+HD 组治疗后血清 IL-6、TNF- α 、CRP 下降幅度与分子质量有关。

表 2 两组重症 HSP 患儿治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	CRP(ng/L)
HP+HD 组	治疗前	50	112.26 ± 22.36^a	147.35 ± 30.35^a	12.39 ± 1.67^a
	治疗后	50	68.27 ± 23.31^b	98.35 ± 31.58^b	6.57 ± 2.31^b
	差值	50	51.67 ± 15.35^d	32.25 ± 8.97^d	2.31 ± 0.79^d
常规治疗组	治疗前	54	108.78 ± 21.45^a	145.29 ± 27.12^a	10.76 ± 1.98^a
	治疗后	54	91.21 ± 19.73	131.37 ± 19.63	8.21 ± 2.89
	差值	54	6.35 ± 5.13	6.89 ± 5.64	0.83 ± 0.53
轻症 HSP 组	治疗前	28	37.21 ± 9.63	49.67 ± 8.90	3.98 ± 1.73

注:与轻症 HSP 组比较,^a $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.01$;与常规治疗组差值比较,^d $P < 0.01$

2.3 尿 Albu 及 NAG 比较(表 3):HP+HD 组、常规治疗组治疗前 Albu、NAG 水平均高于轻症 HSP 组(均 $P < 0.01$),而 HP+HD 组、常规治疗组间比较差异不显著(均 $P > 0.05$)。HP+HD 组治疗后尿 Albu、NAG 水平较治疗前明显下降,下降幅度较常规治疗组更显著(均 $P < 0.01$)。HP+HD 组尿 Albu

的下降幅度高于尿 NAG, CV% 分别为 27.61%、27.81%, 而常规治疗组分别为 80.65%、88.51%, 说明 Albu 和 NAG 的下降幅度与分子质量有关。

表 3 两组重症 HSP 患儿治疗前后尿 Albu 及 NAG 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Albu(g/L)	NAG(kU/L)
HP+HD 组	治疗前	50	198.23±20.36 ^a	105.61±29.35 ^a
	治疗后	50	58.17±20.31 ^b	56.35±28.58 ^b
	差值	50	49.37±16.63 ^d	32.25±8.97 ^d
常规治疗组	治疗前	54	188.78±19.45 ^a	115.29±24.02 ^a
	治疗后	54	89.20±18.73	86.07±18.62
	差值	54	5.89±4.75	6.53±5.78
轻症 HSP 组	治疗前	28	37.21±8.53	29.67±9.90

注:与轻症 HSP 组比较, ^a $P < 0.01$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.01$; 与常规治疗组差值比较, ^d $P < 0.01$

2.4 不良反应:有 3 例患者在 HD 期间出现恶心、呕吐、血压轻度下降, 给予对症治疗后症状缓解。整个治疗过程患者均耐受良好。

3 讨论

大量研究表明, HSP 患者存在以 IL-6、TNF- α 、CRP 等炎症因子释放为主的全身微炎症状态, 而全身微炎症状态又可促使炎性细胞释放大量炎症因子介导“瀑布样”连锁反应, 使炎症反应扩大、失控, 从而导致严重临床症状发生^[3-5]; 重症 HSP 的发生可加重肾脏损伤, 最终导致慢性肾功能不全^[6]。本研究结果显示, 重症 HSP 患儿的 IL-6、TNF- α 、CRP 较轻症患儿明显升高, 随着治疗的进行, 症状减轻, 血清 IL-6、TNF- α 、CRP 随之降低, 提示 IL-6、TNF- α 、CRP 可能在 HSP 的发生发展过程中发挥重要作用, 与疾病的严重程度相关。Tsirpanlis 等^[7]认为, 血清 CRP 上升但不超过 10~15 mg/L 是微炎症状态的标志。此外, Haupt 等^[8]认为, IL-6 水平反映了全身炎症反应的程度。本研究结果显示, CRP 已达到微炎症状态诊断标准, IL-6 水平明显升高, 提示重症 HSP 患儿体内微炎症状态明显。

有文献报道采用西咪替丁治疗 HSP 获得成功^[9], 但缺乏大样本病例分析。也有研究认为, 中药川芎嗪联合西咪替丁治疗 HSP 取得了较好的效果, 尤其是对紫癜性肾炎的预防效果更佳^[10]。本研究显示, 常规治疗组不能显著降低重症 HSP 患儿血清

IL-6、TNF- α 、CRP, 且该组患儿症状减轻、消失时间较 HP+HD 组明显延长, 再次证实迅速清除炎症因子的重要性, 而 HP 联合 HD 治疗的清除效果更好, 可迅速缓解症状, 避免肾脏损伤; 同时发现, 分子质量最小的 IL-6 在 HP+HD 治疗中降幅最大, 分子质量最大的 CRP 降幅最小, TNF- α 居中, 提示清除作用可能与炎症介质的分子质量大小相关。部分重症 HSP 患儿同时存在血容量不足、电解质失衡等情况, HD 则能对其进行纠正, 联合 HP 治疗可进一步提高临床疗效。

尿 Albu 对判断 HSP 早期肾损伤有重要意义, 可作为评价 HSP 患儿肾脏早期受损的指标。本研究显示 HP 联合 HD 治疗重症 HSP 可显著降低尿 Albu、NAG 水平, 而常规治疗组下降幅度则不明显, 提示 HP 联合 HD 治疗重症 HSP 可更有效减轻肾脏损害。

参考文献

- [1] Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Serum IgA/C3 ratio may be a useful marker of disease activity in severe Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron Clin Pract*, 2005, 101(2):c72-78.
- [2] Amoli MM, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, et al. Interleukin 1 beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*, 2004, 31(2):295-298.
- [3] Bellomo R, Honoré PM, Matson J, et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/sepsis. *Int J Artif Organs*, 2005, 28(5):450-458.
- [4] Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5):817-824.
- [5] Malysko J, Gzaban S, Malyszko J, et al. A prospective analysis of hemostasis in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(4):661-662.
- [6] Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*, 2001, 19(1):53-61.
- [7] Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C, et al. Microinflammation versus inflammation in chronic renal failure patients. *Kidney Int*, 2004, 66(12):2093-2094.
- [8] Haupt W, Zirngibl H, Riese J, et al. Depression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 production: a reaction to the initial systemic hyperactivation in septic shock. *J Invest Surg*, 1997, 10(6):349-355.
- [9] 阿达尔提·那衣力. 西咪替丁治疗过敏性紫癜的体会. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(4):219.
- [10] 杨巧芝, 孙世志, 吕学云, 等. 川芎嗪和西咪替丁治疗过敏性紫癜临床观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8(1):63.

(收稿日期:2010-10-19) (本文编辑:李银平)

《中国中西医结合急救杂志》入编《中文核心期刊要目总览》

排在《中文核心期刊要目总览》2008 年版(第 5 版)之中国医学类第 19 位

排在《中国科技期刊引证报告》(核心版)2009 年版中医学与中药学影响因子之第 3 位