

儿童过敏性紫癜诊疗指南解读

黎书 王峥

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是儿童时期最常见血管炎之一,多发于学龄期儿童,临床特征以非血小板减少性紫癜、关节炎/关节痛、腹痛、胃肠道出血及肾损害为主。HSP多发于寒冷季节,HSP患者中合并上呼吸道感染史者达30%~50%,可为病毒及细菌等感染。HSP病因迄今尚未完全阐明,目前认为该病可能与感染、疫苗接种、食物和药物及遗传等因素有关。HSP主要发病机制可能为IgA1分子糖基化异常及清除障碍,沉积于小血管壁引起自身炎症反应和组织损伤^[1]。中华医学会儿科学会免疫学组于2013年制定并发布《儿童过敏性紫癜循证诊疗建议》^[2](以下简称为“诊疗建议”),首次从循证医学角度为国内儿科医师对HSP的临床诊疗提供了依据和参考,而此前对儿童HSP诊疗在国内外均缺乏统一标准与临床指南,已有的指南均仅仅为针对紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)的诊断与治疗^[3-4]。笔者拟结合文献回顾及临床实践,对“诊疗建议”进行相关解读如下。

1 儿童过敏性紫癜的治疗策略概述

“诊疗建议”检索并分析总结1992—2012年的2260篇有关HSP诊疗的中、外文文献。其中,随机对照试验文献为17篇,临床研究为59篇,这些研究提示,关于HSP的临床研究目前尚十分有限,尤其是大样本、较高质量的临床研究更是相对缺乏。由于临床对HSP诊断标准已相对明确(主要依据2010欧洲抗风湿病联盟/欧洲儿科风湿病学会制定的统一标准^[5]),故在此不再赘述。现对“诊疗建议”中有关HSP的主要治疗建议总结,如表1所示。

HSP具有自限性,该病导致的单纯皮疹通常无需治疗。然而,对于合并严重皮疹、急性关节痛、腹痛及肾损害等症状的HSP患儿,应控制急性期症状,监测并改善影响预后的因素。对HSP患儿的总体治疗措施包括支持治疗、对症治疗、免疫抑制治疗及近年开展

表1 临床对儿童过敏性紫癜的主要治疗措施总结

Table 1 Summary of the primary measures in the treatment of childhood Henoch-Schönlein purpura

疾病表现	治疗建议	证据水平
关节症状	口服泼尼松[剂量为1 mg/(kg·d),2周后减量]可降低HSP导致的儿童关节疼痛程度及疼痛持续时间	I/A
胃肠道症状	采用糖皮质激素治疗可较快缓解急性HSP导致的胃肠道症状,缩短腹痛持续时间	II/B
	采用丙种球蛋白、甲泼尼龙静脉输注及血浆置换(plasma exchange, PE)联合治疗,可有效缓解HSP导致的儿童严重胃肠道血管炎	V/E
	甲氨蝶呤和吗替麦考酚酯对HSP导致的儿童持续腹痛有较好疗效	III/D
	对儿童HSP患儿采取早期激素治疗可有效缓解腹痛,减少肠套叠、肠出血等风险	II/B
HSPN	腹部症状严重的HSP患儿早期接受激素治疗可降低外科手术干预风险	I/B
	HSP所致腹痛应用激素治疗时,应严密监测,以防肠套叠、肠穿孔及腹膜炎等并发症的发生	III/D
	糖皮质激素能有效改善HSP所致肾脏症状	I/A
	糖皮质激素不能预防HSPN	II/C
	单独施行PE可明显提高HSP患儿的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),改善急性HSPN患儿预后	V/E
	肝素治疗可减轻HSP所致的肾损害	III/C
总体疗效及复发	糖皮质激素不能预防HSP复发	II/C
	静脉注射免疫球蛋白(intravenous immune-globulin, IVIG)可明显改善HSP所致的坏死性皮疹、严重胃肠道症状、脑血管炎	V/E

注:根据2001年英国牛津循证医学的证据分级与推荐意见强度,将治疗儿童HSP的证据水平分为I、II、III、IV和V共5个级别[I级:临床大样本试验,随机对照试验(randomized control trials, RCT),结论确定,假阳性或假阴性错误的风险较低;II级:临床小样本试验,RCT,结论不确定,假阳性和(或)假阴性的风险较高;III级:非RCT,为同期临床对照研究;IV级:非RCT,为历史对照研究和专家意见;V级:系列病例报道,非RCT和专家意见];同时将推荐意见强度分为A、B、C、D和E共5个等级(A级:至少2项为I级研究结果支持;B级:仅1项为I级研究结果支持;C级:仅II级研究结果支持;D级:至少1项为III级研究结果支持;E级:仅IV级或V级研究结果支持)

DOI:10. 3877/cma. j. issn. 1673-5250. 2014. 06. 007

基金项目:2013年教育部博士点基金资助项目(20130181110055);国家自然科学基金资助项目(30972636)

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院儿科

通信作者:王峥,Email: Wangzheng48@21cn. com

的血液净化治疗,如PE等。

HSP患者的预后主要取决于该病肾脏损害的程度,研究报道约1/3 HSP患儿存在肾脏受累^[6-7],而笔者认为,每例HSP患儿均存在不同程度的肾脏受累。既往临床判断HSP出现肾损害往往以尿常规检查结果异常,即出现血尿和(或)蛋白尿为标准,然而Guo与Wang^[8]对13例尿常规结果正常且无禁忌证HSP患儿进行肾穿刺活检的组织病理学检查结果发现,其均存在组织病理学异常,而且以Ⅱ级异常(单纯系膜增生)为主,部分有Ⅲa级异常(系膜增生,伴有<50%肾小球新月体形成或节段性病变)表现。国内学者发现,HSPN患儿可在尿常规或尿蛋白定量检查结果尚未出现异常时,尿微量蛋白排泄已增加,由此提示早期隐匿肾脏损害^[7]。因此,即便尿常规结果正常,肾损害仍然存在。在三级医疗中心就诊的HSPN患儿中,20%在确诊20年后进展为慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD),而其发生CKD的风险通常与起始临床症状和组织学表现无关^[6]。若不高度重视HSP患儿的肾脏损害,对其进行长期密切随访和积极治疗,少数患儿可随时间推移在成年后进展为终末期肾病^[8]。即使尿常规检查结果轻微异常的HSP患儿,也存在此种风险。国外研究发现,尽管HSP初发时严重肾损害通常为预后不良表现,但少数患儿病之初仅有轻微肾损害表现者,也可能有较差预后,故对每一例HSP患儿均须长期随访,高度警惕肾损害的发生,一旦发生应积极治疗^[9]。

2 关于儿童过敏性紫癜的糖皮质激素使用

是否使用糖皮质激素治疗在儿童HSP治疗中是一个长期存在争议的问题。过去认为HSPN患儿大多可自然缓解,仅对症支持治疗是必要的。然而长期随访研究结果显示,部分HSPN可缓慢进展为CKD,因此在无急进性肾炎的HSPN患儿中也应广泛使用激素治疗^[6]。目前,多数临床研究认为,HSP需使用激素治疗,特别是有肾脏受累者。笔者亦认为HSP患者需使用糖皮质激素治疗,但需要在正规合理应用激素治疗的基础之上实施。

2010年,国家卫生和计划生育委员会颁布的“过敏性紫癜等6种疾病诊疗指南”中指出:糖皮质激素在HSP中的使用指征为:①有严重消化道病变,如消化道出血;②表现为肾病综合征者;③急进性肾炎可采用甲泼尼龙冲击治疗^[10]。2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)在“肾小球肾炎临床实践指南”中建议,对于持续蛋白尿>1 g/(d·1.73 m²),已应用血管紧张素

转化酶抑制剂(angiotension-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonist, ARB)进行治疗,GFR>50 mL/(min·1.73 m²)的HSPN患儿,应同于IgA肾病治疗,即给予口服糖皮质激素治疗6个月。“诊疗建议”中推荐糖皮质激素适用于对HSP所致的胃肠道症状、关节炎、血管神经性水肿、肾损害较重及表现为其他脏器急性血管炎的HSP患儿进行治疗。然而迄今尚无RCT对激素治疗HSPN的确切疗效进行评价^[11]。目前开展的少量对激素在HSPN中应用的RCT^[12-13],其目的为观察激素是否可以预防HSPN的发生,且均为阴性结果。“诊疗建议”中提到:“多个RCT证明糖皮质激素不能阻止HSP患者肾病的发生,亦无证据提示糖皮质激素能预防HSP复发”。研究显示,单纯口服糖皮质激素治疗对HSPN无显著疗效^[8],而静脉输注甲泼尼龙冲击治疗后口服泼尼松则具有一定疗效。Kawasaki等^[14]对56例组织病理学检查结果为Ⅲb级异常以上的HSPN患儿采取静脉输注甲泼尼龙+尿激酶冲击疗法(methylprednisolone and urokinase pulse therapy, MUPT)后再口服泼尼松龙治疗6个月,同时口服抗血小板药双嘧达莫(潘生丁)及抗凝药华法林,对所有受试者进行长达18年的随访研究的结果显示,最终39例HSPN患儿痊愈,10例尿常规结果轻微异常,5例有活动性肾脏疾病,1例发生肾功能不全。

3 关于儿童过敏性紫癜的免疫抑制剂使用

近年免疫抑制剂常被用于重症HSPN患者[肾病水平蛋白尿和(或)进行性肾功能减退]的治疗,包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素A、他克莫司、吗替麦考酚酯及雷公藤多苷等。然而,在肾功能恶化的HSPN患儿中,应用大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂治疗仅有较低级别循证医学证据^[8],如许多回顾性研究报道采用糖皮质激素(甲泼尼龙冲击治疗)、免疫抑制剂与抗凝及抗血小板聚集药物,上述药物单独或联合运用能显著提高患儿的肾功能预后。Oner等^[15]对12例HSPN合并急进性肾炎型患儿采用联合甲泼尼龙冲击疗法(治疗3 d)、口服环磷酰胺治疗(6个月)、双嘧达莫治疗(6个月),并口服泼尼松治疗3个月的结果显示,11例患儿的肾功能恢复正常。Wu等^[16]对42例有肾病水平蛋白尿的HSPN患儿采取雷公藤多苷联合口服泼尼松治疗6~9个月的结果发现,其短期症状缓解率优于单纯服用泼尼松组,长期疗效尚有待进一步随访。Ren等^[17]对27例合并大量蛋白尿的HSPN成年患者采用吗替麦考酚酯联合低剂量口服泼尼松龙治疗

雷公藤多苷
合并化

的结果发现,该疗法可有效诱导、维持 HSPN 成年患者病情缓解,并可降低激素使用量。这些研究证据级别均较低,随访时间短,而表面上痊愈的 HSPN 患者数十年后仍然可发展为慢性肾功能衰竭。因此在决定儿童 HSP 的治疗方案时,应首先权衡治疗有效性与免疫抑制剂可能导致的并发症的情况。目前儿童 HSP 的免疫抑制剂治疗的最佳疗程尚不确定,但不应少于 3 个月。

4 关于儿童过敏性紫癜的血液净化问题

HSPN 患儿血液循环中存在大量的免疫活性介质,如 IgA 分子循环免疫复合物、多种炎症因子、趋化因子及补体等,其与 HSPN 发病密切相关^[6]。血液净化治疗主要包括血液透析与血液灌流(hemoperfusion, HP),PE 及连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)等,其中 HP 和 PE 可有效清除循环免疫复合物、细胞因子及炎症因子等有害物质。血液净化治疗已在多种自身免疫性疾病中得到广泛应用。长期随访研究报道,PE 作为儿童 HSPN 的独立治疗手段,可有效缓解病情,改善远期预后^[18]。在重症 HSP 的成年患者中,PE 联合激素治疗亦可快速缓解症状,并改善其长期预后^[19]。2012 年 KDIGO 指南提出,HSPN 患儿中,对于>50%新月体形成,血浆肌酐水平>500 $\mu\text{mol/L}$ 的急性肾性肾炎者可在药物治疗基础上加用 PE 治疗^[3]。“诊疗建议”中对于儿童 HSPN 的治疗,建议参照中华医学会儿科学分会肾脏病学组 2009 年制定并发布的“紫癜性肾炎的诊治循证指南”^[4]。2009 年发布的“紫癜性肾炎的诊治循证指南”中提到,“对急性肾性肾炎或病理Ⅳ、Ⅴ级的 HSPN,除药物治疗外,PE 可有效去除患者血浆中抗体、补体及免疫反应介质等,从而缓解患儿病情进展。但其为小样本非 RCT,具体疗效尚有待进一步证实。”

由于 PE 对于新鲜冰冻血浆需求量大,且存在输入血液制品的各种风险,故目前采用 HP 取代 PE 治疗重症 HSPN 已成为趋势^[5]。HP 从广义而言,也是隶属于 PE 中的一种技术。HP 不仅对有效清除毒物、药物中毒有良好疗效,而且对一些高细胞因子、高炎症因子血症疾病及多种免疫性疾病等也有较好效果。Guo 等^[8]对 50 例 HSPN 患儿在药物治疗基础上进行 HA280 树脂 HP 治疗,每天 1 次,连续 3 次治疗后,患儿血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1,-6 与白细胞三烯 B₄(leukotriene B₄, LTB₄),IgA 水平明显低于单纯药物治疗的对照组。在对重症 HSP 患儿进行

HP 的临床实践中,Chen 等^[20]发现,HP 可明显降低 HSP 复发率,对皮肤紫癜消退及腹痛缓解起效迅速。在对 90 例 HSPN 患儿随访 1 年的研究中还发现,HP 联合糖皮质激素治疗较单纯激素治疗能更为有效治愈 HSPN,可显著缓解患儿急性期腹痛及关节痛^[21]。HP 基本可取代 PE 对重症 HSP 进行治疗,并且很有帮助,但应严格掌握其使用指征,避免过度治疗。Wu 等^[16]对符合以下条件之一的 HSP 患儿进行 HP 治疗并取得了较好疗效,可有效治疗 HSP 导致的如下疾病:①严重腹痛和(或)消化道出血;②HSPN(肾病型或危重型 HSPN,或肾组织活检提示细胞新月体形成 $\geq 50\%$,或肾功能不全);③皮疹严重伴关节肿痛或活动受限;④病情反复、频繁复发或药物治疗欠佳者。

综上所述,对 HSP 患儿中,即使尿常规检查结果仅少量蛋白尿或结果正常者,均可能存在隐匿肾损害,少数有最终发展为终末期肾病的风险。故对所有 HSP 患儿均应长期密切监测肾脏损害,一旦发现应采取积极治疗措施。HSP 患儿需进行糖皮质激素治疗,但应建立在正规合理应用激素的基础之上。对采用药物治疗效果不佳的重症 HSPN 患儿,血液净化疗法,如 PE 及 HP 可有效缓解病情,是重症 HSP 的一种重要辅助治疗手段。

参 考 文 献

- 1 Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, *et al*. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1): 15-26.
- 2 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊疗建议[J]. 中华儿科杂志. 2013, 51(5): 502-507.
- 3 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl 2): 139-274.
- 4 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(9): 911-913.
- 5 Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, *et al*. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis; Ankara 2008. Part II: final classification criteria[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(7): 798-806.
- 6 Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(10): 563-573.
- 7 易著文. 儿童紫癜性肾炎诊治循证指南的解读[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(4): 289-291.
- 8 Guo YN, Wang Z, Lu J. The relationship between children kidney diseases and adult ESRD - an epidemiological investigation of 700 cases[J]. Ren Fail, 2013, 35(10): 1353-1357.
- 9 Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children;

- risk factors, prevention and treatment[J]. *Acta Pediatr*, 2009, 98(12):1882-1889.
- 10 卫生部办公厅关于印发. 过敏性紫癜等 6 种疾病诊疗指南[R]. 卫发明电[2010]80 号, 2-12.
- 11 Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(10):1897-1903.
- 12 Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, *et al*. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(6):933-939.
- 13 Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, *et al*. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein purpura (HSP) [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(10):756-763.
- 14 Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, *et al*. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(10):785-789.
- 15 Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 1995, 9(1):6-10.
- 16 Wu L, Mao J, Jin X, *et al*. Efficacy of triptolide for children with moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis presenting with nephrotic range proteinuria: a prospective and controlled study in China[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013, 292865.
- 17 Ren P, Han F, Chen L, *et al*. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(3):271-277.
- 18 Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):679-689.
- 19 Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, *et al*. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(5):663-669.
- 20 Chen L, Wang Z, Zhai S, *et al*. Effects of hemoperfusion in the treatment of childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Int J Artif Organs*, 2013, 36(4):489-497.
- (收稿日期:2014-07-08 修回日期:2014-10-05)
- 黎书,王峥. 儿童过敏性紫癜诊疗指南解读[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志:电子版*, 2014, 10(6):733-736.