

# 微量低分子肝素和维生素 E 预防过敏性紫癜肾损害疗效观察

杨军霞

作者单位: 276400 山东 临沂, 临沂市沂水中心医院儿科

作者简介: 杨军霞(1967-), 女, 副主任医师。研究方向: 儿科血液疾病的诊断与治疗。

**【摘要】** 目的 探讨微量低分子肝素加大剂量维生素 E 对过敏性紫癜(HSP)患儿氧化应激及微炎症状态的影响。方法 采用随机对照方法, 将 60 例 HSP 患儿分为肝素治疗组和常规治疗组各 30 例, 另选取同期 30 例择期手术患儿作为对照组。肝素治疗组和常规治疗组均给予相同的基础治疗, 在此基础上肝素治疗组加用低分子肝素每次 20 U/kg, 皮下注射, 每日 2 次, 连续应用 7 d, 维生素 E 200 mg/d, 连续服用 14 d。观察两组病例治疗前后氧化应激及炎症指标的变化。结果 HSP 患儿治疗前血浆丙二醛(MDA)较对照组升高, 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性较对照组下降, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 肝素加维生素 E 治疗 14 d 后, MDA 明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), GSH-PX 较治疗前明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 与常规治疗组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 微量肝素加大剂量维生素 E 可明显改善 HSP 氧化应激及微炎症状态, 能预防或降低紫癜性肾炎的发生, 具有显著的肾保护作用, 能改善 HSP 的预后, 未见明显副反应。

**【关键词】** 紫癜, 过敏性/治疗; 肾病/预防与控制; 微量低分子肝素/治疗应用; 维生素 E/治疗应用; 儿童

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2010.04.019

**【中图分类号】** R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2010)04-0338-03

过敏性紫癜(Schonlein-Henoch purpura, HSP)是一种以小血管炎为主要病理改变的全身血管炎综合征<sup>[1]</sup>, 多发生于儿童, 除皮肤紫癜外常伴关节肿痛、腹痛、便血、血尿及蛋白尿等, 其中, 肾脏病变发生率为 30%~60%, 多在病程 1~3 周发生, 且治疗困难, 肾脏病变与预后密切相关, 因此预防过紫癜性肾炎(Henoch-Schonlen purpura nephritis, HSPN)意义重大。近年大量研究证实, HSP 患儿存在氧化应激及微炎症状态, 可能与其肾脏并发症的发生有关<sup>[2]</sup>。本研究旨在检测患儿的氧化应激和微炎症状态抗氧化治疗后炎症标志物的变化, 同时观察微量低分子肝素加维生素 E 对患儿氧化应激和微炎症状态影响。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2005-01/2009-09 在本院住院 HSP 患儿 60 例, 其中男 35 例, 女 25 例; 年龄 3~14 岁; 其中皮肤紫癜 60 例, 关节肿痛 23 例, 腹痛 38 例, 所有病例均无肾脏受累表现。60 例患儿按随机数字表法分为肝素治疗组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例; 年龄 3~14 岁; 皮肤紫癜 30 例, 关节肿痛 12 例, 腹痛 18 例; 病程 1.5~13 d; 常规治疗组 30 例,

其中男 18 例, 女 12 例; 年龄 3.5~12 岁; 皮肤紫癜 30 例, 关节肿痛 11 例, 腹痛 20 例; 病程 2~14 d。随机选取小儿外科择期手术无紫癜的患儿 30 例作为对照组(术前做血液常规检查), 其中男 16 例, 女 14 例; 年龄 3~13 岁。3 组病例的年龄、性别方面, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 肝素治疗组与常规治疗组的临床表现及病程比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 诊断标准** 符合《儿科学》诊断标准<sup>[1]</sup>, HSPN 采用 2000-11 全国儿科肾小球疾病临床分类会议上提出的诊断草案: 在 HSP 过程中(多在 6 个月内)出现血尿和(或)蛋白尿即可诊断, 入院时已发生 HSPN 者除外, 对肝素过敏及有出血倾向者亦除外。

**1.3 纳入标准** (1) 均为初发病例; (2) 未经激素、免疫抑制剂治疗。

**1.4 排除标准** (1) 已有肾脏损害的 HSPN 患儿; (2) 有凝血功能障碍和其他出血性疾病者; (3) 对肝素有过敏史者。

**1.5 治疗方法** 肝素治疗组和常规治疗组入院以后均采用相同基础治疗措施, 静脉滴注维生素 C 1~

2 g/d(山东新华制药股份有限公司,批号:0912158),西米替丁(徐州莱恩药业,批号:0910082) 10~20 mg/(kg·d)共 7 d,静脉注射 10%葡萄糖钙 1~2 mL/(kg·d)共 3~5 d,口服抗过敏药氯雷他定(北京双鹭药业股份有限公司,批号:20091102) 2.5~5.0 mg/d,口服,腹部症状明显者给予激素治疗;肝素治疗组在此基础上加用低分子肝素钙(河北常山生化药业股份有限公司,批号:08020702684)每次 20 U/kg,皮下注射,每日 2 次,连续应用 7 d,维生素 E 100 mg,每日 2 次,连续服用 14 d。

1.6 观察指标 肝素治疗组和常规治疗组病例在用药前、治疗 7,14 d 后空腹采血,同一批检测血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX),血浆丙二醛(MDA),常规检查血脂、肝功、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血常规、凝血常规、肾功生化及高敏 C 反应蛋白(CRP),尿微量蛋白,对照组入院术前一次抽血做以上检查。

1.7 随访 对两组患儿治疗后每 2 周检查尿常规或尿微量蛋白 1 次至首次治疗后  $\geq 3$  个月,如发现尿常规红细胞或蛋白异常再做 24 h 尿蛋白定量及

肾功能检查,尿常规正常者查尿微量蛋白,随访过程中,患儿尿常规、尿微量蛋白始终正常者被定义为肾脏未受累,随访中出现尿常规或尿微量蛋白异常并做进一步相关检查仍异常者视为 HSPN。

1.8 疗效判定标准 (1) 显效:治疗 2 周皮肤紫癜完全消退,无新紫癜出现呕吐、腹痛、便血、关节肿痛消失,尿检查正常,检查指标(血 MDA, GSH-PX, CRP, TNF- $\alpha$ ) 明显好转; (2) 有效:治疗 2 周,皮肤紫癜明显减少,腹痛、呕吐、便血、关节肿痛好转,尿常规正常,血检查指标有所好转; (3) 无效:治疗 2 周,皮肤紫癜无消退,仍出现腹痛、呕吐、便血、关节肿痛无缓解,尿常规可有异常,血检查指标无明显好转。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验和方差分析,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HSP 患儿治疗前的氧化应激指标变化情况 HSP 患儿治疗前 MDA 较对照组显著升高, GSH-PX 活性较对照组显著下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 治疗前 3 组病例 CRP, TNF- $\alpha$ , GSH-PX, MDA 比较( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	GSH-PX( $\mu$ mol/L)	MDA( $\mu$ mol/L)
肝素治疗组	15.86 $\pm$ 8.02 <sup>a</sup>	921.02 $\pm$ 141.53 <sup>a</sup>	74.60 $\pm$ 13.96 <sup>a</sup>	7.88 $\pm$ 5.10 <sup>a</sup>
常规治疗组	16.92 $\pm$ 7.62 <sup>a</sup>	892.12 $\pm$ 252.10 <sup>a</sup>	70.12 $\pm$ 20.02 <sup>a</sup>	8.52 $\pm$ 5.24 <sup>a</sup>
对照组	5.45 $\pm$ 2.18	5.45 $\pm$ 2.18	126.86 $\pm$ 12.91	4.12 $\pm$ 2.68

注:与对照组比较, <sup>a</sup> $t = 10.152, 4, 19.878, 0, 15.050, 8, 3.574, 6, 11.358, 5, 11.219, 6, 13.046, 4, 4.094, 7, P < 0.01$ 。

## 2.2 HSP 患儿加肝素和维生素 E 治疗后氧化应激 指标变化情况 见表 2。

表 2 治疗 15 d 后两组病例 CRP, TNF- $\alpha$ , GSH-PX, MDA 比较( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	GSH-PX( $\mu$ mmol/L)	MDA( $\mu$ mmol/L)
肝素治疗组	6.12 $\pm$ 1.12 <sup>a</sup>	300.84 $\pm$ 70.03 <sup>a</sup>	92.50 $\pm$ 14.67 <sup>b</sup>	4.32 $\pm$ 1.26 <sup>a</sup>
常规治疗组	8.30 $\pm$ 1.61	455.02 $\pm$ 150.30	81.12 $\pm$ 8.22	5.71 $\pm$ 1.05

注:与常规治疗组比较, <sup>a</sup> $t = 6.089, 2, 5.093, 5, 4.642, 6, P < 0.01$ ; <sup>b</sup> $t = 3.706, 8, P < 0.05$ 。

表 2 结果表明,肝素加维生素 E 治疗 15 d 后, GSH-PX 较治疗前明显升高 ( $P < 0.01$ ), MDA 明显降低 ( $P < 0.01$ ),与常规治疗组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.3 肝素加维生素 E 治疗组与常规治疗组 HSPN 发生率的比较 肝素治疗组患儿 30 例,发生肾炎 3 例 (10%),常规组患儿 30 例,发生肾炎 8 例 (27%),两组肾炎的发生率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示使用肝素加维生素 E 可预防 HSP 患儿肾脏受累。

2.4 大剂量维生素 E 的安全性 服药期间患儿无出血、血栓等副反应,对 ALB, Hb, 血脂等均无影响。

2.5 肝素的安全性 全部肝素治疗患儿均未见严

重毒副反应和过敏反应,全部患儿治疗前后的血小板计数、凝血时间均未见异常。

## 3 讨论

HSP 是儿科最常见的血管炎之一,早期即存在明显的高黏滞血症<sup>[3,4]</sup>,血流缓慢,导致肾脏缺血缺氧。儿童肾损害多数出现于紫癜后 2~4 周,随着检测手段的不断提高,过敏性紫癜的肾脏损害也越来越多地被发现,由于其肾脏损害的程度决定着 HSP 的预后,所以 HSPN 受到广泛重视。

本研究结果表明 HSP 患儿 MDA 较对照组明显增高 ( $P < 0.01$ ), GSH-PX 水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ),从而证实了 HSP 患儿存在明显的氧化应激状态,可能由于外源或内源性抗原的作用使机

体产生变态反应,微动脉和毛细血管出现炎症改变,浸润的炎性细胞内还原型辅酶 II 氧化酶浓度增高,形成超氧阴离子速率加快,产生大量自由基,进而激发自由基连锁反应,使脂质过氧化,提示在 HSP 发病过程中可能有过氧化损伤的参与<sup>[5]</sup>。氧化应激和微炎症状态与 HSPN 的发生密切相关,但目前对氧化应激和微炎症状态的治疗尚不成熟,维生素 E 是常见的脂溶性抗氧化剂,其抗氧化作用表现在对许多脂溶性自由基有高度的反应性,是超氧自由基的中间受体,能抑制单氧活性,并通过细胞外非酶机制清除自由基,与不饱和脂肪酸竞争与自由基的结合,从而阻止脂质氧化过程中的连锁反应,维生素 E 间接调节细胞内 GSH-PX 的活性,使其水平升高,还可调节信号传导途径影响细胞对氧化应激的反应,发挥肾脏保护作用,本研究对象在服用 200 mg/d 维生素 E 的过程中未发现明显的副反应,表明 HSP 患儿短期服用大剂量维生素 E 是安全的。

低分子肝素除可减轻 HSP 患儿血高凝状态,还可直接影响免疫复合物肾炎的发生机制,它可以与硫酸类肝素反应性核小体抗原-抗体复合物相互作用,阻止免疫复合物与肾小球基底膜结合,防止肾小球损伤的发展,延迟肾炎的发生<sup>[6-8]</sup>,它可通过多个环节减少补体激活,从而减轻炎症和防止凝血亢进,也避免了由免疫复合物激活补体引起的组织损伤,皮下注射肝素具有吸收缓慢而均匀,能维持稳定较低的有效浓度。

本临床观察结果提示,对 HSP 患儿,在常规综合治疗的基础上加用低分子肝素,可明显改善高凝状态,减少尿蛋白,可以阻断 HSPN 发生、发展的多个环节,从而有效地预防或减轻 HSP 肾脏损害,即使肾功能明显损害时(肌酐清除率 < 5 mL/min)也

可安全使用,价格低廉,使用方便,出血危险性小,无需实验室监测<sup>[9]</sup>。本研究证实微量肝素加大剂量维生素 E 协同作用于 HSP 不同的致病环节可明显改善 HSP 氧化应激及微炎症状态,且明显减少 HSP 肾脏损害的发生率,值得临床进一步推广。

## 参考文献

- [1] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:182.
- [2] 施学文,陈娟,王飞.超微量肝素加大剂量维生素 E 对过敏性紫癜患儿氧化应激及微炎症状态的影响[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2009,14(3):167-169.
- [3] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:688-692.
- [4] 潘伟,徐进生.肝素钠预防过敏性紫癜患儿肾损害临床观察与分析[J].中国实用儿科杂志,2001,16(4):205-206.
- [5] 李雄,付平.紫癜性肾炎的诊治现状[J].华西医学,2005,20(3):603-604.
- [6] 姜红,王淑兰,王若梅,等.过敏性紫癜患儿脂质过氧化及抗氧化的研究[J].中华儿科杂志,1997,35(12):663-664.
- [7] Naparstek Y, Ben-Yehuda A, Madaio MP, et al. Binding of anti-DNA antibodies and inhibition of glomerulonephritis in MRL/lpr mice by heparin[J]. Arthritis Rheum, 1992; 35(3): 367-374.
- [8] Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, et al. Heparin and heparinoids prevent the binding of immune complexes containing nucleosomal antigens to the GBM and delay nephritis in MRL/lpr mice[J]. Kidney Int, 1996; 50(5): 1555-1618.
- [9] 周平,何念海.低分子量肝素钠预防过敏性紫癜肾损害[J].重庆医学,2006,35(22):2032-2034.

(收稿日期:2010-06-04)

(本文编辑:李志文)

## 消 息

## 欢迎订阅 2011 年《广州中医药大学学报》

《广州中医药大学学报》(ISSN 1007-3213/CN44-1425/R)是一份中医药学术类刊物,突出中医药特色,坚持“双百方针”,社会效益明显。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、RCCSE(中国学术期刊评价研究报告)中国核心期刊,被包括中国核心期刊(遴选)数据库、中国生物医学文献数据库(CBM disc)、美国化学文摘(CA)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)以及 WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等多个国内外权威检索系统收录。先后荣获全国优秀高校自然科学学报及教育部优秀科技期刊、全国中医药优秀期刊等重要奖项,并入选为中国期刊方阵双效期刊。主要栏目有中医基础理论探讨、临床研究、实验研究、中药药理、中药鉴定、中药制剂与工艺、经络与针灸和疑难病案分析等。文章题材新颖,切合临床实际,可读性强,集中报道目前中医药学最新研究进展。大部分论文提供中、英文摘要;图表用中、英文双语编排。既可为国内外中医药高校教师和研究人员进行中医药研究提供参考,又可为临床医生诊疗疾病以及药物研究人员进行中药开发提供思路。

本刊为双月刊,大 16 开本,逢单月 20 日出版。定价:8.00 元/期,60.00 元/全年。邮发代号:46-275。

编辑部地址:广州市机场路 12 号 邮编:510405 电话:(020) 36585268, 36585697, 36585013 传真:(020) 36585697

E-mail: gzyyxb@gzhtcm.edu.cn 网址: http://gzyydxhb.periodicals.net.cn http://rest.chinajournal.net.cn