

• 论 著 •

# 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

施学文 陈娟 王飞

**【摘要】目的** 探讨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。**方法** 采用随机对照方法, 将 80 例过敏性紫癜 (HSP) 患儿分为肝素治疗组 (40 例) 和常规治疗组 (40 例), 两组病例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钙、皮下注射, 肝素为 6U/(kg·次), 每 6 小时 1 次, 连续应用 5 天, 维生素 E 300mg/d 连续服用 15 天。观察两组病例治疗前后氧化应激及炎症指标的变化。**结果** 肝素治疗组患者的各项氧化应激及微炎症指标均较常规治疗组明显改善, 肾损害的发生率亦明显降低。**结论** 超微量肝素加大剂量维生素 E 可明显改善过敏性紫癜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】** 肝素; 维生素 E; 紫癜; 过敏性; 氧化应激; 微炎症

**The effect of ultramicro-heparin and high-dose Vitamin E supplementation on oxidative stress and microinflammation state in patients with HSP** Shi Wuwen. The fourth ward of medical department, Shong Children's Hospital, Jiangsu province 223900. Chen Juan Department of hematology, Fenjingting Hospital, Jiangsu province 223900. Wan Fei Suqian People's Hospital, Suqian 223900

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of the oxidative stress and microinflammation state with ultramicro-heparin and high-dose Vitamin E supplementation in children with Henoch-Schonlein purpura (HSP). **Methods** Eighty patients with HSP were enrolled in the study and divided randomly into two groups. Heparin group and conventional group. Two groups were treated by the same basic therapy. On which the heparin group 40 patients were administered with calcium heparin subcutaneously with 24 U/kg·d for five days and Vitamin E with 300 mg/d for fifteen days. Then we observed the change of the markers on oxidative and microinflammation in two groups. **Results** All markers of oxidative stress and microinflammation state were significantly improved in the patients of heparin group. ultramicro-heparin and high-dose Vitamin E supplementation tends to benefit patients for reducing risk to develop renal involvement. **Conclusion** Ultramicro-heparin and high-dose Vitamin E ameliorates oxidative stress and microinflammation state without apparent side effect and could significantly reduce the incidence of HSP nephritis (HSPN) and improve the prognosis of HSP.

**【Key words】** Heparin; Vitamin E; Purpura; Henoch-Schonlein; Oxidative stress; Microinflammation

近年大量研究证实, 过敏性紫癜患儿存在氧化

应激及微炎症状态, 可能与其肾脏并发症的发生发展有关, 表现为体内脂质过氧化产物和晚期氧化蛋白产物等氧化物水平及炎症因子水平增高, 肝素联合抗氧化治疗能否改善患者的氧化应激及微炎症状态, 目前报道不多, 过敏性紫癜患儿能否通过肝素联合抗氧化治疗改善其氧化应激及微炎症状态, 目前

作者单位: 223900 江苏省泗洪儿童医院内科四病区 (施学文); 江苏省分金亭医院血液肿瘤科 (陈娟); 江苏省宿迁市人民医院检验科 (王飞)

通讯作者: 施学文, E-mail: jsshsw@163.com

尚无结论。

本研究旨在检测患儿的氧化应激和微炎症状态以及抗氧化治疗后炎症标志物的变化,同时观察超微量肝素加维生素 E 对患儿氧化应激和微炎症状态的影响。

### 资料与方法

#### 1 研究对象

1.1 入选标准 2005年 1月至 2006年 9月在本院住院符合 1990年美国风湿病协会 HSP的诊断标准<sup>[1]</sup>的 HSP患儿 80例,均为初发病例,发病距就诊时间 5天以内,未过激素、免疫抑制剂药物治疗,年龄 3~14岁,男 55例、女 25例;其中双下肢紫癜 80例(100%)、关节疼痛 8例(10%)、腹痛 17例(21.3%),所有病例均无肾脏受累表现;随机分为肝素治疗组 40例、常规治疗组 40例,两组病例的年龄、性别、临床表现及病程经过统计学处理无显著差异。随机选取外科择期手术病人 38例作为对照组。

1.2 排除标准 (1)已有肾脏损害的过敏性紫癜患儿;(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。

2 治疗方法 所有的病例入院以后均采用相同的基础治疗措施,静点维生素 C 1~2 g/d 西米替丁 10~20 mg/(kg·d)共 7 d 静脉注射 10%葡萄糖酸钙 1~2 mL/(kg·d)共 3~5 d 口服抗过敏药西替利嗪,腹部症状明显给予激素治疗。肝素治疗组在此基础上加用低分子肝素钙、皮下注射,肝素为 6 U/(kg·次),每 6小时 1次,连续应用 5天,维生素 E 300 mg/d 连续服用 15天。

3 检测方法 治疗组病例在用药前、治疗 7天、15天后空腹采血,同一批检测 IL-6、IL-8、TNF-α、循环晚期氧化蛋白产物(AOPP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、血浆丙二醛(MDA)、过氧化物歧化酶(SOD)并常规检查血脂、肝功、血常规、肾功生化及高敏 C-反应蛋白,对照组病例术前一次采血行上述检查。

4 随访 对两组患儿治疗后每 2周检查尿常规 1次至首次治疗后 ≥3个月。如发现尿常规红细胞或蛋白异常再分别进行尿相差显微镜检查、尿微量白蛋白 24 h尿蛋白定量及肾功能检查。随访过程中,患儿尿常规始终正常者被定义为肾脏没有受累,随访中出现尿常规异常并做进一步相关检查仍异常者视为肾脏受累(HSPN)。

5 统计学处理 数据以均值 ±标准差表示,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。

### 结 果

1 HSP患者的氧化应激指标及肝素加维生素 E 治疗情况 HSP患者治疗前 AOPP、MDA 较对照组显著升高, SOD及 GSH-PX 活性较对照组显著下降 (P < 0.01)。肝素加维生素 E 治疗 15天后, GSH-PX 以及 SOD 活性较治疗前明显升高 (P < 0.05, P < 0.01), AOPP和 MDA 明显降低 (P < 0.01), 与常规治疗组比较差异显著 (P < 0.01)见表 1。

2 HSP患儿的炎症指标及肝素加维生素 E 治疗情况 HSP患儿治疗前 CRP、IL-6、TNF-α、IL-8较对照组显著升高 (P 均 < 0.01)。治疗 15天后, CRP、TNF-α、IL-6、IL-8的均值较治疗前有所下降,且肝素治疗组与常规组比较有统计学意义见表 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 40例,发生肾炎 3例 (7.5%), 对照组患儿 40例,发生肾炎 10例 (25%), 两组肾炎的发生率差异有显著意义 (χ<sup>2</sup> = 4.5005, P < 0.01)。提示使用肝素可预防 HSP患儿肾脏受累。

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。

5 肝素的安全性 全部肝素治疗患儿均未见严重毒副作用和过敏反应,全部患儿治疗前后的血小板计数、出、凝血时间和均未见异常。

表 1 治疗前三组病例 IL-6、IL-8、C-RP、TNF-α、AOPP、GSH-PX、MDA、SOD水平比较 (x ± s)

组别 (例数)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	CRP (mg/L)	TNF-α (ng/L)	AOPP (μmmol/L)	GSH-PX (μmmol/L)	MDA (μmmol/L)	SOD (μU/L)
肝素组 (40)	158.67 ± 19.15*	72.55 ± 23.82 <sup>#</sup>	16.12 ± 8.05 <sup>#</sup>	920.08 ± 142.34 <sup>#</sup>	201.56 ± 32.16 <sup>#</sup>	74.56 ± 14.76*	7.91 ± 2.18 <sup>#</sup>	70.88 ± 14.74*
常规组 (40)	165.40 ± 13.21 <sup>#</sup>	65.66 ± 39.35 <sup>#</sup>	17.20 ± 4.25 <sup>#</sup>	890.88 ± 253.12 <sup>#</sup>	198.75 ± 44.11 <sup>#</sup>	69.58 ± 20.01 <sup>#</sup>	8.50 ± 3.26 <sup>#</sup>	76.44 ± 13.65 <sup>#</sup>
对照组 (38)	31.44 ± 7.85	44.84 ± 21.18	5.51 ± 2.21	260.19 ± 61.08	98.26 ± 28.03	127.27 ± 12.89	3.06 ± 1.72	114.67 ± 24.25

注: \* 肝素组与对照组比较 P < 0.01; <sup>#</sup> 常规组与对照组比较 P < 0.01

表 2 治疗后两组病例 IL-6、IL-8、CRP、TNF- $\alpha$ 、AOPP、GSH-PX、MDA、SOD水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 (例数)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	CRP (mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	AOPP ( $\mu$ mol/L)	GSH-PX ( $\mu$ mol/L)	MDA ( $\mu$ mol/L)	SOD ( $\mu$ U/L)
肝素组 (40)	37.56 $\pm$ 5.66	37.50 $\pm$ 12.66	6.01 $\pm$ 1.11	300.79 $\pm$ 69.01	112.36 $\pm$ 20.37	91.56 $\pm$ 14.70	4.21 $\pm$ 1.22	108.30 $\pm$ 22.96
常规组 (40)	45.21 $\pm$ 7.69	62.21 $\pm$ 18.35	8.24 $\pm$ 1.56	454.99 $\pm$ 150.36	156.25 $\pm$ 18.21	80.21 $\pm$ 8.53	5.69 $\pm$ 1.01	80.50 $\pm$ 12.66
t值	5.0671	7.0101	7.3664	5.8949	10.1594	4.2237	5.9099	6.7059
P值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

## 讨 论

本研究结果表明 HSP 患者 MDA 和 AOPP 较正常对照组明显增高 ( $P < 0.01$ ), SOD、GSH-PX 水平明显低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 从而证实了 HSP 患者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>[2]</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<sup>[3]</sup>。维生素 E 可以抑制蛋白激酶 C 和核转录因子 (NF- $\kappa$ B) 的活化, 降低血小板的黏附性, 阻止血管平滑肌的增殖, 抑制单核巨噬细胞释放炎症介质, 从而显著减轻机体的氧化应激状态, 间接发挥肾脏保护作用, 本研究对象在服用 300 mg/d 维生素 E 的过程中未发现明显的副反应, 表明 HSP 患者短期服用大剂量维生素 E 是安全的。

现已公认 HSP 急性期存在明显的免疫失衡, 从而导致炎症反应失控并引起自身免疫损伤。本研究结果表明提示 HSP 确实存在炎症因子的过度释放而导致机体微炎症状态, 这也是本病免疫球蛋白合成异常及产生免疫复合物性血管炎的重要原因<sup>[4]</sup>。

肝素可抑制补体系统及白细胞的趋化性, 中和

许多致炎因子, 降低内皮细胞的通透性, 抑制 T、B 淋巴细胞的增殖和抑制致敏 T 淋巴细胞介导的迟发性变态反应, 具有一定的抗炎及免疫增强作用。

肝素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>[5,6]</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, 且微剂量肝素皮下注射不引起 AT-III 减少等特点, 临床应用不仅有效, 而且安全, 不需实验室监测。

本研究证实超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. 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [N]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 688-692.
2. 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. 中华儿科杂志, 1997; 12: 663-664.
3. Azzia, Boscoboinik D, Hensley C. The protein kinase C family [J]. Eur J Biochem, 1992; 208(3): 547-557.
4. 李秋, 杨锡强, 李永柏等. 过敏性紫癜 T 淋巴细胞功能状态的研究. 中华儿科杂志, 2001; 3: 157-159.
5. Naparstek Y, Ben-Yehuda A, Madaio MP, et al. Binding of anti-DNA antibodies and inhibition of glomerulonephritis in MRL/lpr mice by heparin. Arthritis Rheum, 1990; 33: 1554-1559.
6. Snuggen M C, Wagreen B, Rijke TP, et al. Heparin and heparinoid-s prevent the binding of immune complexes containing nucleosomal antigen to the GBM and delay nephritis in MRL/lpr mice. Kidney Int, 1996; 50: 1555-1564.

(收稿日期: 2008-12-25; 修回日期: 2009-02-02)