

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research低分子肝素联合西咪替丁治疗儿童反复发作性
过敏性紫癜的临床研究Clinical trial of low molecular weight heparin combined with cimetidine in the
treatment of recurrent Henoch – Schönlein purpura in children张 林, 刘宇立, 杨玲云,
葛婷婷(江南大学 附属儿童医院/无锡市儿童医院
儿肾内风湿免疫科, 江苏 无锡 214023)ZHANG Lin, LIU Yu-li,
YANG Ling-yun, GE Ting-ting(Department of Nephrology, Rheumatology
and immunology, Affiliated Children's
Hospital of Jiangnan University/Wuxi
Children's Hospital, Wuxi 214023,
Jiangsu Province, China)作者简介: 张林(1979-), 女, 副主任医师, 主要
从事肾内风湿方面的临床工作和
研究通信作者: 葛婷婷, 副主任医师
MP: 13861829642

E-mail: zhanglin97453@163.com

摘要:目的 观察低分子肝素(LMWH)钙注射液联合西咪替丁(CIM)注射液治疗对儿童反复发作性过敏性紫癜(HSP)患儿的临床疗效及安全性。方法 将反复发作性 HSP 患儿随机分为对照组与试验组。2 组均给予常规综合治疗。对照组给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ CIM 注射液静脉滴注, *bid*。试验组在对照组基础上给予皮下注射 $100 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ LMWH 钙注射液, *qd*。2 组均连续治疗 14 d。比较 2 组的临床疗效、肾损伤指标、凝血功能指标、免疫球蛋白指标、T 淋巴细胞指标和炎症反应指标, 并进行安全性评价。结果 本研究共纳入 92 例患儿, 对照组和试验组各纳入 46 例。治疗后, 对照组和试验组的临床总有效率分别为 78.26% (36 例/46 例) 和 93.48% (43 例/46 例); 尿微量白蛋白 (mALB) 分别为 (26.43 ± 2.37) 和 $(25.31 \pm 1.82) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 尿 α_1 -微球蛋白 (α_1 -MG) 分别为 (10.23 ± 1.22) 和 $(9.58 \pm 1.25) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; *N*-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 分别为 (16.32 ± 1.12) 和 $(15.70 \pm 1.18) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 胱抑素 C (CysC) 分别为 (0.77 ± 0.19) 和 $(0.69 \pm 0.13) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 血浆 D 二聚体 (D-Dimer) 分别为 (167.49 ± 25.27) 和 $(157.35 \pm 22.80) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 纤维蛋白原 (FIB) 分别为 (3.19 ± 0.87) 和 $(2.81 \pm 0.48) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; 凝血酶原时间 (PT) 分别为 (11.44 ± 1.19) 和 $(12.17 \pm 1.52) \text{ s}$; 凝血活酶时间 (APTT) 分别为 (28.76 ± 4.49) 和 $(30.90 \pm 3.62) \text{ s}$; 免疫球蛋白 A (IgA) 分别为 (2.35 ± 0.56) 和 $(2.08 \pm 0.59) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; IgE 分别为 (74.74 ± 9.64) 和 $(71.04 \pm 7.78) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$; IgG 分别为 (10.61 ± 1.77) 和 $(10.63 \pm 1.61) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; IgM 分别为 (1.31 ± 0.28) 和 $(1.29 \pm 0.26) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; CD4 阳性 T 淋巴细胞 (CD_4^+) 分别为 $(37.89 \pm 4.92)\%$ 和 $(40.86 \pm 6.02)\%$, CD_8^+ 分别为 $(26.22 \pm 3.28)\%$ 和 $(24.55 \pm 3.01)\%$; $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 分别为 1.54 ± 0.50 和 1.77 ± 0.55 ; 干扰素- γ (IFN- γ) 分别为 (15.33 ± 3.81) 和 $(13.48 \pm 3.60) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 白细胞介素-4 (IL-4) 分别为 (27.38 ± 4.07) 和 $(25.33 \pm 3.47) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; IL-17 分别为 (80.98 ± 8.12) 和 $(76.60 \pm 8.06) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对照组的药物不良反应包括恶心、头晕和呕吐; 试验组的药物不良反应包括注射部位红肿、乏力和呕吐。对照组和试验组药物不良反应总发生率分别为 6.52% (3 例/46 例) 和 8.70% (4 例/46 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 LMWH 钙注射液联合 CIM 注射液治疗儿童反复发作性 HSP 疗效更佳, 可减轻机体免疫应激, 发挥抗炎作用, 且具有安全性。

关键词: 低分子肝素钙注射液; 西咪替丁注射液; 过敏性紫癜; 儿童**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.010**中图分类号:** R97 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2026)08-1107-07**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of low molecular weight heparin (LMWH) calcium injection combined with

cimetidine (CIM) injection in the treatment of children with recurrent Henoch – Schönlein purpura (HSP). **Methods**

Children with recurrent HSP were randomly divided into control group and treatment group. Both groups received conventional comprehensive treatment. The control group was administered $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of CIM injection for intravenous infusion, *bid*. The treatment group received subcutaneous injection of $100 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ LMWH calcium injection in addition to control group's regimen, *qd*. Both groups underwent continuous treatment for 14 days. Clinical efficacy, renal injury indicators, coagulation function parameters, immunoglobulin levels, T lymphocyte counts and inflammatory response markers were compared between the two groups, along with safety evaluation. **Results** This clinical trial enrolled a total of 92 pediatric patients, with 46 cases each group. After treatment, the overall response rates were 78.26% (36 case/46 case) in control group and 93.48% (43 case /46 case) in treatment group; the urinary microalbumin (mALB) levels were (26.43 ± 2.37) and $(25.31 \pm 1.82) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; urinary $\alpha 1$ – microglobulin ($\alpha 1$ – MG) levels were (10.23 ± 1.22) and $(9.58 \pm 1.25) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; *N* – acetyl – β – D – glucosaminidase (NAG) levels were (16.32 ± 1.12) and $(15.70 \pm 1.18) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; cystatin C (CysC) levels were (0.77 ± 0.19) and $(0.69 \pm 0.13) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; plasma D – dimer (D – Dimer) levels were (167.49 ± 25.27) and $(157.35 \pm 22.80) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; fibrinogen (FIB) levels were (3.19 ± 0.87) and $(2.81 \pm 0.48) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; prothrombin time (PT) were (11.44 ± 1.19) and $(12.17 \pm 1.52) \text{ s}$, respectively; the activated partial thromboplastin time (APTT) were (28.76 ± 4.49) and $(30.90 \pm 3.62) \text{ s}$, respectively; immunoglobulin A (IgA) levels were (2.35 ± 0.56) and $(2.08 \pm 0.59) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; IgE levels were (74.74 ± 9.64) and $(71.04 \pm 7.78) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; IgG levels were (10.61 ± 1.77) and $(10.63 \pm 1.61) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; IgM levels were (1.31 ± 0.28) and $(1.29 \pm 0.26) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; CD4 – positive T lymphocyte (CD4^+) percentage were $(37.89 \pm 4.92)\%$ and $(40.86 \pm 6.02)\%$, respectively; CD8^+ percentage were $(26.22 \pm 3.28)\%$ and $(24.55 \pm 3.01)\%$, respectively; $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ratio were 1.54 ± 0.50 and 1.77 ± 0.55 , respectively; interferon – γ (IFN – γ) levels were (15.33 ± 3.81) and $(13.48 \pm 3.60) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; interleukin – 4 (IL – 4) levels were (27.38 ± 4.07) and $(25.33 \pm 3.47) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; interleukin – 17 (IL – 17) levels were (80.98 ± 8.12) and $(76.60 \pm 8.06) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. All these parameters in treatment group showed statistically significant differences compared to control group ($P < 0.05, P < 0.01$). The main adverse drug reactions in treatment group included injection site redness and swelling, fatigue and vomiting, while those in control group included nausea, dizziness and vomiting. The overall incidence of adverse drug reactions was 6.52% (3 cases/46 cases) in control group and 8.70% (4 cases/46 cases) in treatment group, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of LMWH calcium injections and CIM injections demonstrates superior efficacy in treating recurrent HSP in children, alleviating immune stress, exerting anti – inflammatory effects, and exhibiting safety profiles.

Key words: low molecular weight heparin calcium injection; cimetidine injection; Henoch – Schönlein purpura; children; clinical observation

过敏性紫癜 (Henoch – Schönlein purpura, HSP) 以皮肤紫癜为首发症状和主要表现, 为儿童时期最常见的血管炎之一, 经常规治疗后部分患儿皮损容易反复或持续存在^[1], 可累及皮肤、肾、胃肠道和关节等器官组织, 出现皮肤紫癜、肾炎、腹痛、血尿和关节肿胀等症状^[2]。HSP 是儿科临床中的急重症, 目前主要使用激素及免疫抑制剂进行治疗^[3]。既往研究显示, 低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 与小剂量糖皮质

激素联合应用可以有效预防 HSP 患儿肾损害, 改善 HSP 患儿的预后^[4]。西咪替丁 (cimetidine, CIM) 与其他药物相结合治疗 HSP 能够使单核细胞 Toll 样受体 2 蛋白的表达上升, 一定程度上增强了免疫功能, 并能促进自然杀伤细胞的表达, 对于儿童 HSP 有良好的治疗效果^[5]。本研究旨在探究 LMWH 联合 CIM 治疗儿童反复发作性 HSP 的临床疗效和安全性, 以期 HSP 的治疗提供临床数据支持。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、单盲、对照、单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2023年1月至2023年12月以我院接受治疗的反复发作性HSP患儿纳入为研究对象。本研究经无锡市儿童医院医院伦理委员会批准(伦理批号:WXCH2022-12-107)。所有患儿和/或家属均签署知情同意书。

诊断与纳入标准 ①符合《儿科学》^[6]中对HSP的诊断标准且反复发作 ≥ 3 次;② $2\text{ w} \leq$ 病程 ≤ 1 年;③ $3\text{岁} \leq$ 年龄 ≤ 16 岁;④法定监护人及受试者定期坚持门诊治疗及随访;⑤患儿及家属知情同意。

排除标准 ①合并顽固性湿疹或荨麻疹者;②合并严重消化道症状或肾损伤者;③合并心、肾、肝功能不全及造血系统障碍者;④对本研究所用药物过敏者;⑤正在接受其他免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者;⑥依从性差,无法配合治疗和随访者。

3 药品、试剂与仪器

西咪替丁注射液,规格:每支 $0.2\text{ g}/2\text{ mL}$,批号:23121541,批准文号:国药准字H37023309,山东方明药业集团股份有限公司生产;低分子量肝素钙注射液,规格:每支 $4\text{ IU}/0.4\text{ mL}$,批号:F402230102,批准文号:国药准字H20063910,河北常山生化药业股份有限公司生产; N -乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N -acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)试剂盒,北京九强生物技术股份有限公司生产;微量白蛋白(microalbumin, mALB)和尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)试剂盒,均为贝克曼库尔特(美国)股份有限公司生产;胱抑素C(cystatin C, CysC)试剂盒,江苏苏州博源医疗科技有限公司生产;血浆D二聚体(D-Dimer)试剂盒,美国Instrumentation laboratory-Co仪器实验室公司生产;免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgE、IgG和IgM免疫比浊法定量测定试剂盒,均为上海齐源生物科技有限公司生产;干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和IL-17试剂盒,均为湖南唯公生物科技有限公司生产。

ACLTOP700全自动凝血分析仪,北京美康百医药科技有限公司产品;DxFLEX流式细胞仪,美国贝克曼

库尔特公司产品。

4 分组与治疗方法

用随机数表法将患儿分为对照组与试验组,分组结果密封于不透明信封中。对受试者实施盲法;结局评估者(实验室检测人员、疗效判定医师)亦不知晓分组。盲法终点为数据全部清理、统计分析完成之后。因2组用药途径不同,无法对治疗实施者设盲。2组患儿均给予常规综合治疗,包括避免接触变应原、饮食管理、抗感染、抗组胺药物、维生素C等治疗。对照组给予 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CIM注射液加入5%葡萄糖注射液 100 mL 中静脉滴注, *bid*。试验组在对照组基础上给予皮下注射 $100\text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}$ 低分子量肝素钙注射液, *qd*。2组均连续治疗14 d。

5 观察指标与疗效判定

肾损伤指标^[7-8] 于治疗前及治疗结束后,收集空腹静脉血 3 mL ,离心取上清,用NAG测定试剂盒检测NAG水平,用免疫比浊法检测mALB和 α_1 -MG水平,用胶乳增强免疫比浊法检测CysC水平。

凝血功能指标^[9] 于治疗前及治疗结束后,收集空腹静脉血 3 mL ,离心取上清,用免疫比浊法检测D-Dimer水平,用凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平。

免疫球蛋白指标^[10] 于治疗前及治疗结束后,收集空腹静脉血 3 mL ,离心取上清,用免疫比浊法检测IgA、IgE、IgG和IgM水平。

T淋巴细胞指标^[11] 于治疗前及治疗结束后,收集空腹静脉血 3 mL ,用超高流式细胞仪检测CD4阳性T淋巴细胞(CD4-positive T lymphocyte, CD_4^+)和 CD_8^+ 比例,并计算 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值。

炎症反应指标^[12] 于治疗前及治疗结束后,收集空腹静脉血 3 mL ,用流式荧光法检测IFN- γ 、IL-4和IL-17水平。

临床疗效评价^[13] 疗效判定分为显效、好转和无效。显效:紫癜、症状、实验室指标均恢复正常,停药14 d后没有出现复发;好转:紫癜大部消退,症状轻微,指标明显改善,停药14 d后偶有复发;无效:紫癜无改善或加重,指标异常。临床总有效率=(显效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价^[14] 统计治疗期间的药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料用

$\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验。计数资料用率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或独立秩和检验。

结 果

1 2 组患者一般资料的比较

本研究纳入 92 例,试验组 46 例,对照组 46 例。2 组患者的性别、年龄、体质量、心率、收缩压、舒张压、疾病类型等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肾损伤指标的比较

治疗后,2 组患者的 mALB、 α_1 -MG、NAG 和 CysC 水平均显著下降(均 $P < 0.001$),且试验组均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者凝血功能指标的比较

治疗后,2 组患者的 D-Dimer 和 FIB 水平均显著下降(均 $P < 0.001$),PT 和 APTT 均显著延长(均 $P < 0.001$),且试验组患者的 D-Dimer 和 FIB 水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),PT 和 APTT 均显著长于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者免疫球蛋白指标的比较

治疗后,2 组患者的 IgA 和 IgE 水平均显著下降(均 $P < 0.001$),IgG 和 IgM 水平在统计学上差异均无

统计学意义(均 $P > 0.05$),且试验组患者的 IgA 和 IgE 水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),IgG 和 IgM 水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 1 2 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)		
Item	Control ($n = 46$)	Treatment ($n = 46$)
Sex ($n, \%$)		
Male	26(56.52)	24(52.17)
Female	20(43.48)	22(47.83)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	8.28 $\pm$ 1.34	8.61 $\pm$ 1.37
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	25.27 $\pm$ 2.23	25.41 $\pm$ 2.30
HR (beat $\cdot$ min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	72.48 $\pm$ 6.70	73.89 $\pm$ 8.44
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	98.11 $\pm$ 7.10	98.78 $\pm$ 7.75
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	67.37 $\pm$ 5.43	68.78 $\pm$ 5.41
Course of disease (d, $\bar{x} \pm s$)	56.63 $\pm$ 7.10	58.09 $\pm$ 7.15
Disease type ($n, \%$)		
Simple type	19(41.30)	22(47.83)
Arthritic type	12(26.09)	13(28.26)
Renal type	8(17.39)	6(13.04)
Abdominal type	7(15.22)	5(10.87)

HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Administer 0.2 g of cimetidine injection for intravenous infusion, *bid.*; Treatment group: Subcutaneous injection of 100 IU $\cdot$ kg⁻¹ low molecular weight heparin calcium injection was administered on the basis of the control group, *qd*.

表 2 2 组患者肾损伤指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal injury indicators in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 46$)		Treatment ($n = 46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
mALB (mg $\cdot$ L ⁻¹)	51.27 $\pm$ 2.32	26.43 $\pm$ 2.37 ***	51.06 $\pm$ 2.67	25.31 $\pm$ 1.82 ***#
α_1 -MG (mg $\cdot$ L ⁻¹)	13.90 $\pm$ 1.13	10.23 $\pm$ 1.22 ***	13.79 $\pm$ 1.12	9.58 $\pm$ 1.25 ***#
NAG (U $\cdot$ L ⁻¹)	21.51 $\pm$ 1.55	16.32 $\pm$ 1.12 ***	21.39 $\pm$ 1.57	15.70 $\pm$ 1.18 ***#
CysC (mg $\cdot$ L ⁻¹)	1.19 $\pm$ 0.32	0.77 $\pm$ 0.19 ***	1.14 $\pm$ 0.27	0.69 $\pm$ 0.13 ***#

mALB: Microalbuminuria; α_1 -MG: Alpha-1-microglobulin; NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase; CysC: Cystatin C; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 3 2 组患者凝血功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the coagulation function indicators in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 46$)		Treatment ($n = 46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
D-Dimer (ng $\cdot$ mL ⁻¹)	215.40 $\pm$ 25.75	167.49 $\pm$ 25.27 ***	212.01 $\pm$ 23.04	157.35 $\pm$ 22.80 ***#
FIB (g $\cdot$ L ⁻¹)	4.28 $\pm$ 0.72	3.19 $\pm$ 0.87 ***	4.36 $\pm$ 0.90	2.81 $\pm$ 0.48 ***#
PT (s)	10.27 $\pm$ 1.25	11.44 $\pm$ 1.19 ***	10.53 $\pm$ 1.28	12.17 $\pm$ 1.52 ***#
APTT (s)	24.96 $\pm$ 3.66	28.76 $\pm$ 4.49 ***	24.42 $\pm$ 4.01	30.90 $\pm$ 3.62 ***#

FIB: Fibrinogen; PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

5 2组患者T淋巴细胞指标的比较

治疗后,2组患者的 CD_8^+ 水平显著下降($P<0.001$), CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著上升($P<0.01$, $P<0.001$),且试验组患者的 CD_8^+ 水平显著低于对照组($P<0.05$), CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),见表5。

6 2组患者炎症反应指标的比较

治疗后,2组患者的 $IFN-\gamma$ 、 $IL-4$ 和 $IL-17$ 水平均显著下降(均 $P<0.001$),且试验组均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表6。

7 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$),见表7。

8 安全性评价

对照组药物不良反应发生率为6.52%

(3例/46例),包括1例恶心、1例头晕、1例呕吐;试验组药物不良反应发生率为8.70%(4例/46例),包括1例注射部位红肿、1例乏力、2例呕吐,所有药物不良反应均为轻度,未出现严重不良事件。2组的药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表7 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control ($n=46$)	Treatment ($n=46$)
Significantly effective	21 (45.65)	17 (36.96)
Improved	15 (32.61)	26 (56.52)
Ineffective	10 (21.74)	3 (6.52)
Total effectiveness	36 (78.26)	43 (93.48) [#]

Compared with control group, [#] $P<0.05$.

表4 2组患者免疫球蛋白指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of immunoglobulin indicators in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=46$)		Treatment ($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IgA($g \cdot L^{-1}$)	3.26 $\pm$ 0.76	2.35 $\pm$ 0.56 ^{***}	3.21 $\pm$ 0.75	2.08 $\pm$ 0.59 ^{***#}
IgE(IU $\cdot L^{-1}$)	99.86 $\pm$ 10.28	74.74 $\pm$ 9.64 ^{***}	97.66 $\pm$ 12.11	71.04 $\pm$ 7.78 ^{***#}
IgG($g \cdot L^{-1}$)	10.69 $\pm$ 1.85	10.61 $\pm$ 1.77	10.76 $\pm$ 1.71	10.63 $\pm$ 1.61
IgM($g \cdot L^{-1}$)	1.30 $\pm$ 0.34	1.31 $\pm$ 0.28	1.35 $\pm$ 0.29	1.29 $\pm$ 0.26

IgA: Immunoglobulin A; Compared with before treatment in the same group, ^{***} $P<0.001$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$.

表5 2组患者T淋巴细胞指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of T lymphocyte indicators in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=46$)		Treatment ($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD_4^+ (%)	33.70 $\pm$ 4.09	37.89 $\pm$ 4.92 ^{***}	33.19 $\pm$ 3.93	40.86 $\pm$ 6.02 ^{***#}
CD_8^+ (%)	30.44 $\pm$ 4.45	26.22 $\pm$ 3.28 ^{***}	30.73 $\pm$ 4.16	24.55 $\pm$ 3.01 ^{***#}
CD_4^+/CD_8^+	1.28 $\pm$ 0.37	1.54 $\pm$ 0.50 ^{**}	1.26 $\pm$ 0.49	1.77 $\pm$ 0.55 ^{***#}

CD_4^+ : CD_4 -positive T lymphocyte; Compared with before treatment in the same group, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

表6 2组患者炎症反应指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of inflammatory response indicators in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=46$)		Treatment ($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
$IFN-\gamma$ (pg $\cdot mL^{-1}$)	60.71 $\pm$ 7.16	15.33 $\pm$ 3.81 ^{***}	61.78 $\pm$ 7.24	13.48 $\pm$ 3.60 ^{***#}
$IL-4$ (pg $\cdot mL^{-1}$)	94.92 $\pm$ 10.23	27.38 $\pm$ 4.07 ^{***}	95.25 $\pm$ 10.84	25.33 $\pm$ 3.47 ^{***#}
$IL-17$ (ng $\cdot L^{-1}$)	109.24 $\pm$ 13.86	80.98 $\pm$ 8.12 ^{***}	107.11 $\pm$ 12.35	76.60 $\pm$ 8.06 ^{***#}

$IFN-\gamma$: Interferon $-\gamma$; $IL-4$: Interleukin -4 ; Compared with before treatment in the same group, ^{***} $P<0.001$; Compared with control group at the same group, [#] $P<0.05$.

讨 论

HSP 是一种以小血管炎为主要病理改变的全身性疾病,其典型临床表现为非血小板减少性可触性紫癜、关节肿痛、腹痛及肾损害。HSP 常在儿童期发病,且具有频繁复发、迁延难愈的特点^[15]。虽然多数患儿预后良好,但若未能及时控制病情,尤其是肾受累进展为紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN),可能导致持续性肾损害甚至终末期肾病^[16]。HSP 的发病机制尚未完全阐明,目前,公认免疫复合物介导的血管炎是核心环节。具体而言,HSP 主要是因为补体系统在免疫复合物沉积于血管壁时被激活,从而引起炎症反应,最终使血管壁通透性增加^[17]。针对这些复杂机制,单一药物往往难以全面控制病情,尤其对于反复发作的患儿,联合治疗方案成为临床探索的热点。

LMWH 的主要生理功能为抗凝与抗血栓,可以改善机体的高凝情况、阻碍内皮细胞增殖。对于 HSPN,应用 LMWH 可以保护血管内皮细胞的完整性、抑制血小板凝集^[18]。CIM 是一种 H₂ 受体拮抗剂,传统上用于抑制胃酸分泌。然而,近年研究发现,CIM 具有免疫调节功能。黄鹂等^[19]研究证实,CIM 联合复方甘草酸苷制剂对 HSP 儿科病人治疗效果明显,且药物不良反应轻微,安全系数较高。夏子敬等^[20]将 CIM 联合复方丹参注射液治疗 HSP 显示,该方法是一种相对安全、有效的治疗方案。基于上述背景,本研究将 LMWH 与 CIM 联合应用于儿童反复发作性 HSP,结果显示,试验组总有效率显著高于对照组,且未增加严重药物不良反应,提示联合用药可以显著提高疗效且安全性较高。

肾损伤是 HSP 最严重的远期并发症,因此早期识别和干预肾损害至关重要。Cys-C 是一种低分子量蛋白质,能够自由通过肾小球滤过膜,但被肾小管完全重吸收并分解,因此血清 Cys-C 浓度主要反映肾小球滤过功能。 α 1-MG 同样经肾小球自由滤过,绝大部分由肾小管重吸收,尿 α 1-MG 升高提示肾小管损伤。Cys-C 和 α 1-MG 浓度越高,通常意味着肾小球滤过、肾小管重吸收能力被损害程度越重^[21]。此外, mALB 是肾小球选择通透性受损的敏感指标,而 NAG 是一种位于近端肾小管溶酶体中的酶,当肾小管受损时尿 NAG 活性显著升高。mALB 和 NAG 可以作为肾损害的早期临床检测指标。苑玉聪等^[22]研究显示,高血压肾损害患者经治疗后,患者的 Cys-C、

mALB、 β_2 -MG 和 NAG 水平均显著低于对照组,本研究也得到类似结论,治疗后,试验组患儿的血 Cys-C、尿 α 1-MG、尿 mALB 及尿 NAG 水平均显著低于对照组,这一发现提示,LMWH 联合 CIM 能够更有效地减轻肾小球和肾小管损伤,其机制可能在于 LMWH 改善了肾微循环、抑制了肾小球内血栓形成,而 CIM 减轻了免疫复合物在肾间质的沉积。

HSP 患儿凝血纤溶系统紊乱,可致 D-Dimer 和 FIB 升高^[23]。本研究加用 LMWH 后,D-Dimer 和 FIB 均显著降低,PT 和 APTT 均显著延长,与林慧晶等^[24]研究结论相似,这说明联合用药可以显著改善患儿的高凝状态,降低血栓形成风险。值得注意的是,LMWH 的抗凝作用相对温和,在本研究剂量下未引起出血倾向,体现了良好的安全性。

免疫及炎症机制在 HSP 发病中扮演核心角色。研究表明,HSP 的进展可能与患儿免疫系统运作异常、炎性因子相关^[25]。既往研究认为,患儿体内的 IgA 和 IgE 水平越高,复发的可能性越大; CD_4^+/CD_8^+ 参与 HSP 的发生和发展过程,是 HSP 患儿疾病复发的独立影响因素,HSP 病情越严重,外周血 CD_4^+/CD_8^+ 水平越低^[26];IFN- γ 、IL-4 和 IL-17 均属炎性因子,表达使血管内皮受损,增加复发率^[27-28]。在本研究中,联合用药后免疫功能及炎症反应均显著改善,表明联合用药可减轻免疫应激并具有抗炎作用。

本研究观察周期为急性期至缓解后 3 个月,未能评估远期肾结局(如慢性肾病、持续性蛋白尿)。未来需延长随访(≥ 1 年),定期监测尿蛋白及肾功能。此外,LMWH 为注射液,长期使用依从性差、费用高且有出血风险,不宜作为维持用药。急性期控制后应转换为口服药物序贯治疗,口服 CIM 维持,可以联用双嘧达莫或小剂量阿司匹林以延续抗血小板作用;伴蛋白尿者可以加用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂。建议后续研究设计“LMWH + CIM 急性期治疗→口服药物维持”方案,评估复发率及远期保护效果。

本研究提示:LMWH 联合 CIM 治疗儿童反复发作性 HSP 疗效显著,可以显著减轻肾损伤、改善凝血功能、调节免疫失衡及抑制炎症反应。

参考文献:

- [1] 黄静,曹童童,陈黎,等.祛风消癰汤口服对风热伤络型过敏性紫癜患儿皮损治疗及早期肾损伤预防效果观察[J].山东医药,2023,63(23):72-75.
- [2] HETLAND L E, SUSRUD K S, LINDAHL K H, et al. Henoch -

- Schönlein purpura: A literature review [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(10):1160—1166.
- [3] 赵骞, 闫慧敏, 郝静, 等. 从痢论治腹型过敏性紫癜患儿的疗效观察[J]. *世界中医药*, 2021, 16(11):1738—1741, 1745.
- [4] 温丽, 房倩, 刘淑荣, 等. 低分子肝素联合小剂量糖皮质激素预防儿童过敏性紫癜肾损害的疗效观察[J]. *河北医药*, 2018, 40(1):114—116.
- [5] 谭琼, 田鹏, 尚彪. 维生素 D 联合西咪替丁对过敏性紫癜患儿外周血单核细胞 Toll 样受体 2、T 细胞亚群、NK 细胞的调节作用分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(11):50—53.
- [6] 王卫平, 孙琨, 常立文. 《儿科学》[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:162—164.
- [7] 罗兰英, 宁锐军, 钟格梅, 等. 西南某地环境氟暴露对居民健康的影响[J]. *职业与健康*, 2021, 37(19):2679—2682.
- [8] 颜红梅, 夏姣, 唐云琳, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血清 TRF、LN、 $\alpha 1$ -MG 预测早期肾损伤价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(5):1123—1127.
- [9] 索才让杰, 郑峰. 不同麻醉方式对西宁高红症手术患者凝血及纤溶功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(2):212—215, 241.
- [10] 史振红, 周红妮, 崔东. 实脾饮合肾气丸治疗慢性肾功能衰竭[J]. *中医学报*, 2022, 37(9):1977—1981.
- [11] 张君宜, 杜洪印, 马浩南, 等. 自体血回输用于前列腺癌根治术的安全性及预后分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(22):50—54.
- [12] 李杰, 李强, 桑锋, 等. 健脾益气方对 HIV/AIDS 患者病毒载量与 IL-2、IL-13、IFN- γ 变化影响及相关性分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(10):1421—1423.
- [13] 张玲玲, 李聚龙, 赵妙, 等. 地塞米松联合孟鲁司特钠治疗儿童过敏性紫癜临床观察[J]. *中国药业*, 2019, 28(5):64—66.
- [14] 廉莹, 李延玲, 周素民. 健肾化瘀汤联合前列地尔对早期糖尿病肾病血液流变学及肾功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11):66—69.
- [15] 张帅, 张霞, 马涵琳, 等. 基于“炉烟虽熄, 灰中有火”理论辨治儿童反复发作性过敏性紫癜[J]. *中医学报*, 2023, 38(12):2487—2492.
- [16] 王林群, 吴聪, 刘晓鹰, 等. 蛻紫颗粒对儿童过敏性紫癜皮疹反复发作临床疗效及免疫功能的影响[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2022, 24(10):4125—4131.
- [17] 张慧, 陈顺俊, 饶向东. 成人腹型过敏性紫癜治疗前后内镜特征分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(5):713—714.
- [18] 杨文霞, 杨鹤松, 郭辉. 雷公藤多苷配合小剂量低分子肝素治疗儿童过敏性紫癜性肾炎——评《战胜过敏性紫癜》[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(20):200.
- [19] 黄鹏, 徐寅鹏, 李方, 等. 复方甘草酸苷联合西咪替丁治疗小儿过敏性紫癜有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *安徽医药*, 2022, 26(4):637—643, 849.
- [20] 夏子敬, 付平, 陈懿, 等. 复方丹参注射液联合西咪替丁治疗过敏性紫癜效果及安全性系统评价[J]. *西部医学*, 2019, 31(2):221—226.
- [21] 徐海波, 徐良, 刘莉. 血清 β_2 微球蛋白胱抑素 C 及血清 α_1 微球蛋白水平与急性肾衰竭患者预后的相关性[J]. *河北医学*, 2023, 29(8):1283—1287.
- [22] 苑玉聪, 张瑞英, 王红, 等. 阿法骨化醇对高血压肾损害患者肝肾功能、炎症因子及 RAS 活性的影响[J]. *中国药房*, 2023, 34(13):1617—1621.
- [23] BERTIOLA E A, SIMONETTI G D, DEL GIORNO R, *et al.* Extrarenal immune - mediated disorders linked with acute poststreptococcal glomerulonephritis: A systematic review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(2):294—302.
- [24] 林慧晶, 徐德宇, 王旭红, 等. 孟鲁司特钠联合肝素钠对小儿过敏性紫癜的效果及对 T 细胞亚群、凝血功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(5):927—930, 973.
- [25] 李亚凤, 夏海龙. 过敏性紫癜患儿血清中 IL-27、IL-17 的表达及意义[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(4):67—72.
- [26] 张林, 朱国琴, 葛婷婷, 等. 过敏性紫癜患儿外周血 25-(OH)D₃、CD₄⁺/CD₈⁺、免疫球蛋白水平与疾病复发的关系研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(9):7—12.
- [27] 兰春, 胡燕, 王孟清, 等. “培土生金”理法方药用于支气管哮喘的作用机制研究进展[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2023, 25(10):3328—3335.
- [28] WONGSURAKIAT P, CHITWARAKORN N. Severe community - acquired pneumonia in general medical wards: Outcomes and impact of initial antibiotic selection. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):179.

(本文编辑:马凌云 投稿日期 2025-05-23)