

# 血浆置换术联合西米替丁治疗过敏性紫癜的疗效及对血清相关指标的影响

周文杰, 金民, 徐蕾

淮安市第二人民医院输血科, 江苏 淮安 223001

**摘要:** **目的** 探讨血浆置换术联合西米替丁治疗过敏性紫癜的疗效及对血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、免疫球蛋白(Ig)水平的影响。**方法** 选取2016年1月至2017年12月就诊的过敏性紫癜患儿50例,随机分为西米替丁组和联合治疗组,各25例。两组均使用西米替丁注射液进行治疗,每日10 mg/kg 静脉滴注,共14 d;联合治疗组在此基础上进行血浆置换,隔日1次,5次为1个疗程。采集两组患者治疗前及治疗14 d后血清样本,酶联免疫吸附实验法检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量,免疫透射比浊法检测血清 IgA、IgM、IgG 和 IgE 含量,对两组临床症状消退时间、治疗效果及不良反应发生情况进行对比。**结果** 治疗后两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量明显低于治疗前,且联合治疗组低于西米替丁组( $P$ 均 $<0.01$ )。(2)治疗后,两组 IgA、IgM 及 IgE 含量显著低于治疗前,且联合治疗组低于西米替丁组( $P$ 均 $<0.01$ );两组 IgG 含量明显高于治疗前,且联合治疗组明显高于西米替丁组( $P$ 均 $<0.01$ )。(3)联合治疗组皮疹、腹痛、消化道症状、紫癜等临床症状体征消失时间明显短于西米替丁组( $P$ 均 $<0.01$ );联合治疗组治疗总有效率较西米替丁组有增高趋势,不良反应发生率较西米替丁组有降低趋势,但差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。**结论** 血浆置换术联合西米替丁治疗过敏性紫癜可以有效降低患儿血清炎症因子,缩短临床症状体征消失时间。能否在总有效率和不良反应发生率方面获得有统计学意义的改善,有待进一步研究。

**关键词:** 血浆置换术; 西米替丁; 过敏性紫癜; 免疫球蛋白; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素-6

中图分类号: R 725.5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)07-0954-04

## Therapeutic effect of plasmapheresis combined with cimetidine on allergic purpura and its influence on serum related indexes

ZHOU Wen-jie, JIN Min, XU Lei

Department of Blood Transfusion, The Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223001, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of plasmapheresis combined with cimetidine in the treatment of allergic purpura and its influence on serum levels of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-6 and immunoglobulin. **Methods** Fifty children with allergic purpura treated from January 2016 to December 2017 were divided into cimetidine group and combined treatment group randomly ( $n = 25$ , each). Both groups were treated with cimetidine injection (intravenous drip of 10 mg/kg per day for 14 days), and the combined treatment group was additionally given plasmapheresis (5 times as a course of treatment). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum TNF- $\alpha$  and IL-6, and immunoturbidimetry was used to detect the levels of serum immunoglobulin (Ig). The clinical symptoms, therapeutic effects and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** The serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 were lower after the treatment in both groups, and they were significantly lower in the combined treatment group than those in the cimetidine group (all  $P < 0.01$ ). After treatment, the contents of IgA, IgM and IgE were lower after the treatment in both groups, and they were significantly lower in the combined treatment group than those in the cimetidine group (all  $P < 0.01$ ). After the treatment, the contents of IgG were significantly higher in both groups, and it was higher in combined treatment group than that in the cimetidine group (all  $P < 0.01$ ). The disappearance time of clinical symptoms in the combined treatment group was significantly shorter than that in the cimetidine group (all  $P < 0.01$ ). The total effective rate of the combined treatment group was slightly higher than that of the cimetidine group, and the incidence of adverse reactions was slightly lower than that of the cimetidine group, but there were no significant differences (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Plasmapheresis combined with cimetidine in the treatment of anaphylactoid purpura can effectively reduce

the levels of serum inflammatory factors and shorten the disappearance time of clinical symptoms. Whether the total effective rate and adverse reactions can be improved in a statistically significant way remains to be further studied.

**Key words:** Plasmapheresis; Cimetidine; Allergic purpura; Immunoglobulin; Tumor necrosis factor; Interleukin-6

过敏性紫癜又称自限性急性出血症,是一种过敏性血管炎,能够侵犯人体皮肤和其他器官细小动脉及毛细血管<sup>[1]</sup>。该症状多发于儿童时期,其发生可能是由病原体感染、某些药物作用、过敏等引起,其主要临床症状表现为紫癜、腹痛、关节痛及肾损害等<sup>[2]</sup>。肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6 作为调节细胞免疫能力的细胞因子,在过敏性紫癜发病过程中起着重要的作用,免疫球蛋白(Ig)含量的异常直接导致免疫复合物的形成,对过敏性紫癜的发生同样起着重要的作用<sup>[3]</sup>。西米替丁是目前临床治疗过敏性紫癜的主要药物之一,且效果显著;血浆置换术能够有效清除血循环中的免疫复合物,从而防止血管阻塞和梗死,是临床治疗过敏性紫癜的重要手段。本文主要对血浆置换术联合西米替丁治疗过敏性紫癜的疗效进行研究。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在我院接受治疗的过敏性紫癜患儿 50 例,所有患儿均符合中华医学会对过敏性紫癜的评定标准。其中男童 26 例,女童 24 例,年龄 5 ~ 14 (9.5  $\pm$  4.2) 岁。将所有患儿随机分为西米替丁组和联合治疗组,每组 25 例。其中西米替丁组男童 13 例,女童 12 例;年龄 7 ~ 13 (9.7  $\pm$  1.5) 岁。联合治疗组男童 12 例,女童 13 例;年龄 8 ~ 14 (10.1  $\pm$  1.6) 岁。两组患儿年龄、性别等一般资料差异无统计学意义( $P$  均  $>$  0.05)。排除标准:病历资料不全患儿;对西米替丁过敏的患儿;先天性心脏病患儿。治疗前所有患儿及其家属均知情,并签署家属知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对西米替丁组过敏性紫癜患儿使用 10 mg/kg 西米替丁注射液静脉滴注进行治疗,1 次/d,连续滴注 14 d。联合治疗组患儿则在此基础上联合血浆置换术进行治疗:使用 COBE Spectra 血细胞分离器(美国 Beckman 公司)对患儿进行血浆置换。严格按照操作步骤对过敏性紫癜患儿进行肘正中静脉或股静脉穿刺,建立血管通道并将其与血浆分离器连接,确保置换过程中血流量维持在 50 ~ 80 ml/min,置换液的回输率一般应维持在 30 ~ 50 ml/min,防止因过快输入置换液而引发一些不良反应。在每次置换血浆结束后对患儿输入新鲜冷冻

血浆及晶体液以保持出入量平衡。使用常规肝素抗凝,血浆置换过程在 2 ~ 3 h 内完成。治疗过程中严密观察患儿生命体征以便采取应急措施,血浆置换隔日 1 次,5 次为 1 个疗程。

1.2.2 酶联免疫吸附实验法(ELISA)检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量 分别抽取两组患儿治疗前及治疗 14 d 后清晨空腹状态下静脉血 5 ml,将抽取的血清标本保存在零下 70  $^{\circ}$ C 环境下待检。将已取待测血清标本和酶标志物严格按照 ELISA 试剂盒说明书与载体发生反应,将反应产生的复合物与其他物质分离,随后加入酶反应物,通过酶的催化作用产生有色物质,根据产生物质颜色的深浅分析 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的含量。

1.2.3 免疫透射比浊法检测血清 Ig 水平 将待测血清标本放入特定蛋白分析仪中,抗原抗体结合形成复合物,经过一定时间反应,观察浊度,当浊度在合适的抗原浓度与抗原之间会形成正比,光线经过混合溶液时会被免疫复合物吸收。复合物量越多,吸收光线越多,利用比浊计测定光的密度值,分析 IgA、IgM、IgG 及 IgE 的含量。

1.2.4 临床症状观察 在治疗开始后,观察两组患儿过敏性紫癜临床症状发展情况,对两组患儿的临床症状消失时间进行统计和对比。

1.2.5 效果评定标准 治疗 14 d 后,对两组患儿的治疗效果进行统计和对比。显效:皮疹、腹痛、消化道症状以及紫癜均消失或明显改善;有效:皮肤症状、腹痛以及消化道、紫癜有所好转;无效:皮肤症状、腹痛以及消化道、紫癜未得到改善甚至病情加重。总有效率 = 显效 + 有效。

1.2.6 不良反应观察 对两组患儿治疗过程中出现的腹泻、间质性肾炎及血小板减少等不良反应发生情况进行统计和对比。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,组间比较和组内比较采用成组  $t$  检验和配对  $t$  检验;计数资料比较采用百分率描述,两组间比较采用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验。 $P <$  0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿治疗前后血清 Ig 含量比较 两组患儿治疗前 IgA、IgM、IgG 及 IgE 含量对比无统计学差异( $P >$  0.05);治疗后,两组患儿 IgA、IgM 及 IgE 含

表 1 两组患儿治疗前后血清免疫球蛋白含量对比 ( $n=25, \bar{x} \pm s$ )

组别	IgA (g/L)		IgM (g/L)		IgG (g/L)		IgE (IU/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西米替丁组	2.04 ± 0.56	1.66 ± 0.32 <sup>a</sup>	2.13 ± 0.61	1.85 ± 0.43 <sup>a</sup>	6.95 ± 3.15	8.25 ± 2.12 <sup>a</sup>	268.12 ± 54.34	180.58 ± 32.54 <sup>a</sup>
联合治疗组	2.03 ± 0.50	1.25 ± 0.21 <sup>a</sup>	2.12 ± 0.63	1.32 ± 0.22 <sup>a</sup>	7.01 ± 3.16	10.45 ± 1.63 <sup>a</sup>	271.26 ± 49.13	146.25 ± 21.06 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	0.07	5.36	0.06	5.49	0.08	4.11	0.21	4.43
<i>P</i> 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与本组治疗前比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

量显著低于治疗前, IgG 含量明显高于治疗前, 且联合治疗组 IgA、IgM、IgE 含量低于西米替丁组, IgG 含量高于西米替丁组, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组患儿治疗前后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量对比 两组患儿治疗前 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量对比无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患儿血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量均明显低于治疗前, 且联合治疗组明显低于西米替丁组, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患儿临床症状消退时间对比 联合治疗组患儿皮疹、腹痛、消化道症状及紫癜等临床症状体征消失时间均明显短于西米替丁组, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.01)。见表 3。

2.4 两组患儿治疗效果比较 联合治疗组患儿治疗总有效率为 92.00%, 稍高于西米替丁组患儿治疗总有效率的 80.00%, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

2.5 两组患儿治疗不良反应发生情况比较 联合治疗组患儿不良反应总发生率为 4.00%, 稍低于西米

表 2 两组患儿治疗前后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量对比

( $n=25, \text{ng/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
西米替丁组	1.13 ± 0.45	0.17 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.22	0.16 ± 0.04 <sup>a</sup>
联合治疗组	1.10 ± 0.43	0.10 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.20	0.08 ± 0.06 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	0.24	9.71	0.17	5.55
<i>P</i> 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与本组治疗前比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 两组患儿临床症状体征消失时间对比 ( $n=25, \text{d}, \bar{x} \pm s$ )

组别	皮疹消失	腹痛消失	消化道症状消失	紫癜消失
西米替丁组	16.25 ± 1.22	6.91 ± 1.55	5.81 ± 1.62	12.55 ± 3.58
联合治疗组	12.55 ± 1.18	4.25 ± 0.81	3.15 ± 1.42	8.15 ± 2.54
<i>t</i> 值	10.90	7.60	6.17	6.29
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 两组患儿治疗总有效率对比 ( $n=25, \text{例}$ )

组别	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
西米替丁组	10	10	5	20(80.00)
联合治疗组	13	10	2	23(92.00)
$\chi^2$ 值				1.50
<i>P</i> 值				>0.05

表 5 两组患儿不良反应发生情况对比 ( $n=25, \text{例}$ )

组别	腹泻	间质性肾炎	血小板减少	总不良反应[例(%)]
西米替丁组	1	2	2	5(20.00)
联合治疗组	0	0	1	1(4.00)
$\chi^2$ 值				3.03
<i>P</i> 值				>0.05

替丁组患儿的 20.00%, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

### 3 讨论

过敏性紫癜是儿童时期常见的血管炎症疾病之一, 发病主要集中在 15 岁以下的儿童, 发病率也相对较高, 多发季节为秋季和冬季<sup>[4]</sup>, 严重威胁着儿童的身体健康和生长发育。过敏性紫癜是一种累及毛细血管的系统性血管炎症, 全身性小血管炎为主要的病理改变, 除累及小血管炎, 还可以累及到患儿的微动脉和微静脉<sup>[5]</sup>。过敏性紫癜主要的发病原因目前尚未研究透彻, 目前大多数学者认为过敏性紫癜发病是与感染和机体的变态反应有关, 研究过敏性紫癜发病机制对其诊断、治疗有着重大意义。

在过敏性紫癜的相关治疗中, 血浆置换术是一种长期应用于血管炎性疾病中的治疗手段<sup>[6]</sup>, 是血液净化技术的一部分, 主要是将患儿体内的血抽出体外, 然后对血浆内的致病成分进行分离, 最后将剩下的正常血浆输回体内, 从而达到治疗的目的<sup>[7]</sup>。在分离出的致病因子中, 主要包括自身免疫性疾病的抗体因子、在人体组织中沉积的免疫复合物、低密度脂蛋白以及一些与蛋白结合的毒素, 缓解这些因子对人体组织的损伤。西米替丁是一种 H2 受体阻滞剂, 能够和组织胺进行竞争, 对上皮细胞、嗜酸细胞释放组织胺的过程进行阻滞, 降低其通透性, 使组织胺诱导胃酸和促胃激素的分泌量减少, 达到对胃黏膜的保护作用<sup>[8]</sup>。而且, 西米替丁还可增强患儿的免疫力, 减轻由免疫功能引起的肝损伤。本研究结果显示, 联合治疗组的治疗总有效率稍高于单用西米替丁, 不良反应率稍低于单用西米替丁, 但尚无统计学差异。

目前对过敏性紫癜的研究认为, 其发病机制主要是患儿的体液免疫出现异常, 同时也有炎症介质、细胞因子和凝血机制参与在内<sup>[9]</sup>。IL-6 是一种由 Th2

细胞所分泌的核心因子,能够作为过敏性紫癜的活动期指标<sup>[10]</sup>,且 IL-6 能够在其他因子的协同作用下对肾小球系膜细胞进行刺激,从而导致肾小球硬化。TNF- $\alpha$  能够刺激免疫活性细胞产生出来 IL 等炎症因子<sup>[11]</sup>,是一种由单核巨噬细胞所产生的细胞因子,也可以抑制内皮细胞的生长、改变血管内皮细胞的结构和肾脏血流动力学,引发肾小球的损伤<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,过敏性紫癜患儿治疗后的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量降低,说明血浆置换术联合西米替丁治疗过敏性紫癜能有效降低患儿的血清炎症因子含量,改善患儿炎症反应。Ig 是一类免疫活性分子,Ig 主要包括抗体和膜免疫球蛋白,抗体主要存在于血清中,同时在体液和外分泌液中也常见,主要的作用是结合抗原显示其特异性。免疫球蛋白有激活补体的作用,与细胞表面的 Fc 受体结合,表现不同的生物学作用。近些年相关研究结果表明,过敏性紫癜的发病机制与 Ig 的免疫反应也存在着密切的关系<sup>[13]</sup>,其中免疫指标 IgA 就是关联性明显较强的指标,IgA 被激活增强后的辅助性 T 淋巴细胞大量产出,形成免疫复合物沉积在全身的小血管壁上,从而导致血管炎的发生,所以患有过敏性紫癜的大多数患儿的 IgA 水平普遍升高<sup>[14]</sup>。在患儿发病的同时,IgM、IgG 及 IgE 等也会发生不同的特异性反应,其含量的升高与下降对疾病的诊断和掌控也具有非常重要的参考价值<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,治疗后过敏性紫癜患儿 IgA、IgM、及 IgE 的含量降低,IgG 的含量升高,说明血浆置换术联合西米替丁治疗能够有效、明显地调控过敏性紫癜患儿的 Ig 水平,提高患儿的免疫功能,从而达到治疗目的。

综上所述,血浆置换术联合西米替丁能够有效改善过敏性紫癜患儿的临床症状和免疫水平,减少其炎症反应,能否在总有效率和不良反应方面获得有统计学意义的改善,有待进一步研究。

## 参考文献

[1] 王今朝,石年,毛辉,等. 过敏性紫癜的治疗进展[J]. 中国麻风

皮肤病杂志,2018,34(1):53-56.

- [2] 王跃生,张敬,李小芹,等. 儿童腹型过敏性紫癜临床及内镜特征[J]. 临床儿科杂志,2017,35(10):737-740.
- [3] 林晓燕,周建锋,晁鹏丽,等. 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白在儿童过敏性紫癜的意义[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(10):1172-1176.
- [4] 杨莉莉,刘翠华,刘栋,等. 成人及儿童过敏性紫癜在临床表现和预后中的差异[J]. 重庆医学,2018,47(9):1188-1190.
- [5] 杨洁,承菊芳,毛红英,等. 综合护理干预在小儿过敏性紫癜中的应用[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(20):109-111.
- [6] Musa F, Baidas S. Idiopathic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with persistent ADAMTS13 inhibitor activity treated sequentially with plasmapheresis, rituximab, cyclophosphamide and splenectomy[J]. Case Rep Oncol, 2015, 8(1):196-199.
- [7] 张焱,许焯,祝彬,等. 血浆置换在儿童危重自身免疫性疾病中的应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2014,9(6):497-499.
- [8] 刘玉明,何颖,沈先荣,等. 西咪替丁应用的安全性研究进展[J]. 中国医药导报,2017,14(26):29-32.
- [9] 高宁,王蓬春,付艳华. 儿童过敏性紫癜发病概述及炎症因子相关作用机制研究进展[J]. 海南医学院学报,2017,23(22):3183-3186.
- [10] 吕勤. 疏风凉血方对过敏性紫癜患儿血清中 IL-6 和 IL-8 水平的影响[J]. 中医学报,2013,28(1):129-130.
- [11] 吴娇傲,赵丽萍. 血浆细胞因子对儿童过敏性紫癜预后的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(2):265-267.
- [12] 杨新风,王会荣,田浩,等. 过敏性紫癜患儿血清 IL-21、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  及 IgA1 水平与紫癜性肾炎发生的相关性研究[J]. 现代生物医学进展,2017,17(22):4295-4298.
- [13] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)[J]. Autoimmunity Reviews, 2017, 16(12):1246-1253.
- [14] 李志鸿,宋洪丽,金娟,等. 凉血化斑汤对过敏性紫癜(血热证)患者血清 IgA、IL-4 及 IL-6 影响的研究[J]. 中医学报,2014,42(4):158-159.
- [15] 林晓燕,周建锋,晁鹏丽,等. 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白在儿童过敏性紫癜的意义[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(10):1172-1176.

收稿日期:2018-11-05 修回日期:2018-11-24 编辑:周永彬