

阿司匹林联合糖皮质激素治疗小儿过敏性紫癜的效果及最佳剂量研究

张翠萍 李伟

(河南省商丘市第一人民医院 商丘 476000)

摘要:目的 观察阿司匹林联合糖皮质激素治疗小儿过敏性紫癜的临床效果,并探讨最佳用药剂量。方法 纳入 2021 年 6 月至 2023 年 10 月收治的 90 例过敏性紫癜患儿为研究对象,所有患儿应用糖皮质激素治疗。采用电脑分组法将入组患儿分为常规组和小剂量组各 45 例。常规组应用常规剂量阿司匹林配合治疗,小剂量组应用小剂量阿司匹林配合治疗,比较两组患儿的血小板功能、血管内皮功能、炎症介质水平、氧化应激情况及治疗安全性。结果 在不同治疗方案下,小剂量组的血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)略高于常规组,差异无统计学意义($P>0.05$);小剂量组的纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、内皮素-1(ET-1)略高于常规组,差异无统计学意义($P>0.05$);小剂量组的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)略高于常规组,差异无统计学意义($P>0.05$);小剂量组的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)略低于常规组,差异无统计学意义($P>0.05$);小剂量组的阿司匹林相关副反应发生率为 4.44%(2/45),低于常规组的 20.00%(9/45),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 阿司匹林联合糖皮质激素治疗过敏性紫癜能有效改善患儿血小板功能,减轻血管内皮损伤,缓解患儿炎症反应,降低氧化应激水平,酌情减少阿司匹林用药量还可在不影响治疗效果同时降低用药风险,5 mg/(kg·d)或可作为其最佳用药剂量。

关键词:小儿过敏性紫癜;阿司匹林;糖皮质激素;常规剂量;小剂量

中图分类号:R725.5

文献标志码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2024.08.026

过敏性紫癜是一种常见的血管变态反应性疾病,此病可见于任何年龄群体,但在机体免疫系统尚未发育健全的小儿群体中更为常见,相关数据表明,临床约有超过 90%的过敏性紫癜患者年龄在 10 岁以下,依据症状持续时间的不同,主要分为普通过敏性紫癜及慢性过敏性紫癜。目前临床尚未明确过敏性紫癜的具体发病原因,但考虑与感染、免疫系统紊乱及遗传因素相关,针对此类患儿,临床多以抗炎为主要治疗措施^[1-2]。激素联合抗组胺药为过敏性紫癜患儿的常见用药方案,以甲泼尼龙为代表的糖皮质激素为其常用药物,此药能在一定程度上缓解患儿相关症状,但其远期疗效较差,部分患儿治疗后的病情复发风险较高^[3]。有研究指出,血小板功能异常在过敏性紫癜的发生及病情进展中均有重要作用,在予以常规治疗的基础上,联合实施抗血小板聚集治疗或可增加患儿临床获益^[4]。阿司匹林是临床常见的抗血小板聚集药,能通过抑制血小板聚集而改善机体凝血-纤溶系统,对减轻患儿血管内皮细胞损伤,缓解炎症反应均有重要意义^[5]。阿司匹林是一种

环氧化酶抑制剂,药物效果与用药剂量有密切关联,临床推荐阿司匹林的小儿用量为 5~10 mg/(kg·d)^[6]。为优化小儿过敏性紫癜治疗方案,本研究观察阿司匹林联合糖皮质激素治疗小儿过敏性紫癜的临床效果,明确最佳用药剂量。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取商丘市第一人民医院 2021 年 6 月至 2023 年 10 月收治的 90 例过敏性紫癜患儿为研究对象,进行前瞻性随机对照试验。采用电脑分组法将入组患儿分为常规组和小剂量组各 45 例。常规组男 24 例,女 21 例;年龄 6~12 岁,平均为(9.15±1.33)岁;体质量 20~40 kg,平均(30.25±5.33) kg;病程 2~14 d,平均(8.35±1.41) d。小剂量组男 25 例,女 20 例;年龄 7~11 岁,平均(9.22±1.19)岁;体质量 22~38 kg,平均(30.41±5.29) kg,病程 3~13 d,平均(8.42±1.51) d。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得医院医学伦理委员会批准,批准文号:FX(2021)-R12253。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:年龄 6~12 岁;符合

《小儿过敏性紫癜诊疗指南》^[7]中相关诊断,且经检查确认存在皮疹、腹痛、关节痛及肾损伤等过敏性紫癜典型症状;符合糖皮质激素治疗指征;家属已知悉本研究的主要目的及具体内容,已在知情同意书上签字授权。(2)排除标准:合并其他感染或自身免疫缺陷者;合并自身凝血功能障碍者;参与本研究前 1 周内接受过其他紫癜相关治疗者;合并精神、认知障碍性疾病或先天智力发育异常者。

1.3 治疗方法 两组患儿入院后均实施常规治疗,具体包括维持机体水、电解质平衡,酌情予以补液及对症支持,实施积极营养干预以增强机体免疫力等。在常规治疗基础上,两组患儿均采用糖皮质激素联合阿司匹林治疗,取 20 mg 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药准字 H20030727)加入至 100 mL 的 0.9%氯化钠注射液中稀释后,经静脉缓慢滴注,2 次/d,连续滴注 7 d 后按 0.2 mg/(kg·d)剂量口服甲泼尼龙片(国药准字 H20020224),连续服药 14 d 后逐步减少药量至停药。常规组按 10 mg/(kg·d)剂量口服阿司匹林肠溶片(国药准字 H13023635)治疗,1 次/d,连续服药 14 d;小剂量组按 5 mg/(kg·d)剂量口服阿司匹林肠溶片,1 次/d,连续治疗 2 周。

1.4 观察指标 (1)血小板功能指标。采用 HF-3000 血液分析仪[鲁食药监械(准)字 2010 第 2400240 号]检测两组患儿治疗前后的血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)等血小板功能指标,治疗后上述指标越低越好。(2)血管内皮功能指标。以 2 mL 抗凝、离心后的外周静脉血清为检测样本,经酶联免疫吸附法检测两组治疗前后的纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、内皮素-1(ET-1)等血管

内皮功能指标,检测设备为 Unex ef 血管内皮功能检测仪[食药监械(进)字 2011 第 2210684 号],治疗后上述指标越低越好。(3)炎症介质水平。检测两组治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等,检测样本、方法及设备同血管内皮功能指标,治疗后上述指标越低越好。(4)氧化应激指标。检测两组治疗前后的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等,检测样本、方法及设备同上,治疗后上述指标越高越好。(5)副反应发生情况。统计两组治疗期间恶心呕吐、食欲不振、腹胀腹泻、肝肾损伤等副反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组氧化应激指标比较 两组治疗后氧化应激指标较治疗前上升,小剂量组治疗后 SOD、GSH-Px 略低于常规组,但无明显差异(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(U/mL)		GSH-Px(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量组	45	5525± 1041	8339± 1027	9525± 1033	13547± 2062
常规组	45	5531± 1024	8522± 1038	9536± 1017	13877± 2042
<i>t</i>		0.028	0.841	0.051	0.763
<i>P</i>		0.978	0.403	0.960	0.448

2.2 两组血小板功能比较 两组治疗后的血小板功能指标较治疗前均有下降,小剂量组治疗后的 PLT、MPV、PDW 略高于常规组,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组血小板功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PLT($\times 10^9/L$)		MPV(fL)		PDW(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量组	45	311.45± 30.23	245.33± 20.76	20.44± 5.11	8.77± 1.25	55.27± 10.36	21.49± 5.16
常规组	45	312.36± 30.18	240.49± 20.47	20.35± 5.23	8.41± 1.62	55.31± 10.23	20.25± 5.33
<i>t</i>		0.143	1.114	0.083	1.180	0.018	1.121
<i>P</i>		0.887	0.269	0.934	0.241	0.985	0.265

2.3 两组血管内皮功能比较 治疗前,两组患儿血管内皮功能指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);两组患儿治疗后的血管内皮功能指标较治疗

前均有下降,小剂量组治疗后的 PAI-1、t-PA、ET-1 略高于常规组,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 两组血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAI-1 (ng/mL)		t-PA (ng/mL)		ET-1 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量组	45	25.66± 5.23	13.31± 3.24	15.77± 3.29	3.82± 0.41	75.33± 10.45	53.38± 10.31
常规组	45	25.38± 5.41	12.88± 3.61	15.46± 3.45	3.41± 0.77	75.28± 10.56	51.29± 10.42
t		0.250	0.595	0.436	3.153	0.023	0.956
P		0.804	0.554	0.664	0.002	0.982	0.342

2.4 两组炎症指标比较 治疗前, 两组患儿的 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 等炎症指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后的炎症指标较治疗前

均有下降, 小剂量组治疗后的 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 略高于常规组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/ml)		IL-6 (pg/ml)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量组	45	55.31± 10.45	22.49± 5.35	60.26± 10.37	27.46± 5.33	20.33± 5.15	8.82± 1.41
常规组	45	55.28± 10.36	21.33± 5.28	60.35± 10.26	26.15± 5.31	20.18± 5.33	8.36± 1.75
t		0.014	1.035	0.041	1.168	0.136	1.373
P		0.989	0.303	0.967	0.246	0.892	0.173

2.5 两组治疗安全性比较 治疗期间, 小剂量组阿司匹林相关副反应发生率为 4.44% (2/45), 低于常规组的 20.00% (9/45) ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗安全性比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	食欲不振	腹胀腹泻	肝肾损伤	合计
小剂量组	45	0(0.00)	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	2(4.44)
常规组	45	2(4.44)	2(4.44)	3(6.67)	2(4.44)	9(20.00)
χ^2						5.075
P						0.024

3 讨论

相关研究表明, 过敏性紫癜发病与机体感染后所致免疫功能紊乱相关, 免疫系统中 T 细胞功能紊乱可导致 B 细胞增殖分化, 并分泌大量致炎因子、引起异常免疫反应, 多数患儿由于发生系统性血管炎而出现不同程度的组织、脏器损伤^[8-9]。积极寻找致病因素、去除诱发因素、控制临床症状并积极预防并发症为治疗过敏性紫癜患儿的基本原则, 抗感染为其主要治疗措施^[10]。目前可用于过敏性紫癜患儿抗炎治疗的药物主要包括非甾体类抗炎药与糖皮质激素, 前者用于缓解患儿腹痛、关节突症状, 后者用于抑制机体炎症反应、调节免疫功能^[11-12]。甲泼尼龙为过敏性紫癜患儿常用糖皮质激素, 能通过降低炎症病灶周围细胞的免疫活性而产生一定抗炎效果, 治疗效果显著, 可迅速缓解患儿相关症状。但其

远期疗效较差, 部分患儿停药后复发风险较高^[13-14]。

过敏性紫癜的发病机制较为复杂, 已有的研究证实, 由多种抗原、抗体结合形成的免疫复合物可大量沉积于血管壁并激活补体, 当皮肤下层的血管及其周围组织发生炎症反应时则会增强血管壁通透性, 并引起紫癜。有学者表示, 血小板聚集也是引发过敏性紫癜的重要机制之一, 在实施抗炎治疗同时积极改善血小板功能或可提高过敏性紫癜患儿的治疗效果^[15-16]。PLT 是反映血小板聚集情况的重要参数, PLT 水平越高提示血小板活性越强、聚集率越高, 其水平表达与 MPV、PDW 等指标呈显著正相关^[17]。本研究结果显示, 两组患儿经阿司匹林联合糖皮质激素治疗后的血小板功能较治疗前均有下降, 但小剂量组与常规组的相关指标比较, 并无明显差异。提示阿司匹林能有效抑制血小板活性, 并改善血小板功能, 但在常规剂量上将增加服药剂量至 10 mg/(kg·d) 也并未明显增强其抗血小板聚集功能。阿司匹林能通过抑制环氧化酶活性而减少炎症介质合成。相关研究指出, 炎症反应与血管内皮细胞损伤存在一定关联, 炎症会反复刺激血管内皮组织, 血管内皮组织在自身反复修复过程及炎症反复刺激下会逐步出现组织增厚、血流受阻表现。当血管内皮细胞损伤时会释放大量 PAI-1、t-PA, 并导致 ET-1 水平升高^[18-19]。两组治疗后上述指标均有下降, 但小剂量组与常规

组比较无明显差异,提示阿司匹林在减轻血管内皮损伤方面的效果并未明显受到用药剂量影响。相关研究指出,血管内皮损伤会进一步加剧炎症反应^[20]。两组治疗后的炎症指标较治疗前均有改善,提示阿司匹林对减轻过敏性紫癜患儿的炎症反应有重要意义,但两组治疗后相关指标比较无明显差异,提示其治疗效果并未受到用药剂量影响。相比之下,小剂量组药物副反应发生率更低,提示酌情减小阿司匹林用量可在不影响药物治疗效果同时,有效降低治疗风险。综上所述,阿司匹林联合糖皮质激素治疗能有效改善过敏性紫癜患儿血小板与血管内皮功能,对减轻炎症反应有积极意义,按 5 mg/(kg·d) 剂量给药或可作为其最佳用药剂量。

参考文献

[1]刘丽,朱凯莉,刘海玲,等.过敏性紫癜患儿的临床特征分析[J].中国妇幼健康研究,2021,32(7):1015-1019.
 [2]Brian V Reamy, Jessica T Servey, Pamela M Williams. Henoch-schlein purpura (IgA vasculitis): Rapid evidence review[J]. Am Fam Physician, 2020, 102(4):229-233.
 [3]林芳.双嘧达莫联合甲泼尼龙、氯雷他定、大剂量维生素 C 治疗小儿过敏性紫癜的疗效[J].实用中西医结合临床, 2022, 22(8):63-65, 125.
 [4]陶际春, 范冬青, 余晚凤, 等.血小板参数在肾综合征出血热与过敏性紫癜鉴别诊断中的应用研究[J].蚌埠医学院学报, 2023, 48(6):796-799.
 [5]吴卓航.阿司匹林在儿童过敏性紫癜中的应用[J].齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(10):1216-1218.
 [6]Bojing Shao, Sanober Nusrat, James N George, et al. Aspirin prophylaxis for hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2022, 97(8):E304-E306.
 [7]陶晶.小儿过敏性紫癜诊疗指南[J].中国实用乡村医生杂志, 2015

(17):42-43.
 [8]热爱拉·加那提, 刘细细, 朱学军. 免疫球蛋白 A 血管炎病因及发病机制的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12):1287-1292.
 [9]徐闪闪, 王龙, 张霞, 等. 过敏性紫癜动物模型研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3):1539-1542.
 [10]吴杰. 甲强龙联合氯雷他定治疗儿童过敏性紫癜的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(2):115-117.
 [11]邹丰英, 戴玲香, 李爱芬. 过敏性紫癜患儿的激素药物治疗依从性及相关危险因素分析[J]. 医疗装备, 2023, 36(8):131-133.
 [12]张建丽, 袁冰琦. 糖皮质激素联合抑酸剂治疗儿童过敏性紫癜对 IL-4、IL-6 表达的影响分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(10):1582-1583.
 [13]赖桃桃, 王雪. 甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗重症小儿过敏性紫癜的疗效及临床价值[J]. 吉林医学, 2023, 44(5):1274-1277.
 [14]Chisato Umeda, Shuichiro Fujinaga, Amane Endo, et al. Preventive effect of tonsillectomy on recurrence of henoch-schlein purpura nephritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy [J]. Tohoku J Exp Med, 2020, 250(1):61-69.
 [15]任瑞华, 罗沙沙, 钟小明. 过敏性紫癜发病机制的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(10):1080-1083, 1096.
 [16]张静, 李世燕, 卢旭. 小剂量阿司匹林联合糖皮质激素治疗小儿过敏性紫癜的效果及对炎症因子水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(4):80-83.
 [17]郝英婵, 程莉, 曾菊, 等. MPV、PDW、P-LCC 等参数联合检测在儿童免疫性血小板减少性紫癜中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8):1002-1005.
 [18]陈团营, 朱珊, 祝志朋, 等. 清热活血方药对过敏性紫癜肾炎患儿 t-PA 和 PAI-1 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4):1574-1576.
 [19]Ruinan Lu, X Long Zheng. Plasma levels of big endothelin-1 are associated with renal insufficiency and in-hospital mortality of immune thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Thromb Haemost, 2022, 122(3):344-352.
 [20]Min Zhao, Shaoting Wang, Anna Zuo, et al. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1):40.

(收稿日期: 2023-12-26)

(上接第 26 页)对轻中度抑郁患者的治疗效果[J].世界中医药, 2023, 18(4):513-517.
 [2]武华侨.米氮平联合草酸艾司西酞普兰对抑郁患者睡眠障碍的影响[J].实用中西医结合临床, 2020, 20(13):102-103.
 [3]颜福阳, 杜承容, 邹德宇. 喹硫平联合丙戊酸钠治疗抑郁症的疗效观察及对患者生活质量的影响[J].中国基层医药, 2020, 27(9):1061-1065.
 [4]李世强, 王玮, 宋颖, 等. 逍遥散化痰通络汤加盐酸度洛西汀片治疗抑郁症的临床效果[J].中国医药导报, 2021, 18(4):111-114.
 [5]中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.243.
 [6]徐瑞华, 黄小振, 郭晓. 草酸艾司西酞普兰联合奥氮平治疗老年抑郁症的临床效果及对患者生活质量的影响分析[J].实用中西医结合临床, 2021, 21(1):100-101.
 [7]薛李, 田宏, 王丽霞. 艾司西酞普兰联合不同剂量米氮平治疗伴焦虑症状抑郁症的效果及安全性分析[J].解放军医药杂志, 2019, 31(3):72-75.
 [8]胡燮军, 甘建光, 李松涛. 重复经颅磁刺激联合帕罗西汀对老年重度抑郁症患者认知状态及生活能力的影响[J].中国基层医药, 2022, 29(2):161-164.
 [9]谢炎, 冯虹, 谢小莉. 阿立哌唑联合艾司西酞普兰治疗重度抑郁症的效果及对患者血清皮质醇的影响[J].中国医师杂志, 2022, 24(10):1554-1557.
 [10]杨醒, 何轶欧. 富马酸喹硫平联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者 BRMS 评分及认知功能的影响[J].实用中西医结合临床, 2022, 22(1):38-41.

[11]Poyurovsky Michael, Braverman Leonid, Weizman Abraham. Beneficial effect of quetiapine monotherapy in patients with bipolar depression and comorbid obsessive-compulsive disorder [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2021, 36(1):50-53.
 [12]李丹, 赵微. 盐酸度洛西汀与草酸艾司西酞普兰对老年期抑郁症患者的疗效和安全性比较[J].国际精神病学杂志, 2021, 48(4):643-646.
 [13]方登富, 蒋世杰, 柯莉, 等. 丁苯酞联合舍曲林对帕金森病合并抑郁症患者认知功能及血清 NT-3、BDNF、5-HT 水平的影响[J].贵州医科大学学报, 2023, 48(1):99-103.
 [14]刘璐, 李晓军, 张潇潇, 等. 盐酸度洛西汀联合盐酸曲唑酮治疗缺血性脑卒中后焦虑抑郁共病状态的效果[J].临床和实验医学杂志, 2022, 21(20):2155-2159.
 [15]闫海山, 王琮阳, 岳运霞, 等. 度洛西汀对晚期癌痛伴抑郁患者癌痛程度、负性情绪及 β -内啡肽水平的影响[J].国际精神病学杂志, 2022, 49(2):306-309.
 [16]孙庆芳, 王亚平. 阿立哌唑联合度洛西汀治疗抑郁症的临床研究[J].现代药物与临床, 2020, 35(4):712-716.
 [17]李智敏, 高立叶, 孙立华. 基于神经递质水平的齐拉西酮联合度洛西汀治疗老年脑卒中后抑郁的疗效探讨[J].药物评价研究, 2022, 45(3):532-537.
 [18]程伟, 陈君, 李剑. 低阻抗意念导入疗法联合穴位敷贴对抑郁症患者失眠严重指数评分、负面情绪和血清 5-HT 水平的影响[J].四川中医, 2022, 40(4):191-194.

(收稿日期: 2023-12-20)