

脾多肽注射液辅助治疗儿童紫癜性肾炎的疗效

崔洁媛 李春珍 张东风 袁小颖 刘玲 刘福娟

【摘要】 目的 观察脾多肽注射液对于儿童紫癜性肾炎(HSPN)的辅助治疗效果。方法 收集2017年1月至2018年12月期间就诊于河北省儿童医院的初发初治的HSPN患儿,临床表现为中等至大量蛋白尿[$> 25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot 24 \text{ h})$],伴镜下和(或)肉眼血尿,发病8周内完善肾病理诊断明确且病理分级在Ⅲ级以上者,随机分为观察组和对照组,对照组仅给予常规泼尼松联合环磷酰胺治疗,观察组在常规治疗的基础上同时给予脾多肽注射液治疗1周。比较治疗后第4周、8周和6个月后2组总有效率和感染率差异,观察用药后的不良反应。**结果** 最终纳入研究HSPN患儿共60例,根据随机化数字表分组后观察组和对照组各30例。在治疗后第4周,观察组和对照组的总有效率比较(80.0% vs 70.0%),差异无统计学意义($P > 0.05$);在治疗后第8周,观察组和对照组总有效率比较(93.3% vs 80.0%),差异具有统计学意义($\chi^2=8.665, P=0.003$);在治疗后第6个月时,观察组和对照组总有效率比较(100.0% vs 90.0%),差异具有统计学意义($\chi^2=10.526, P=0.001$)。观察组感染例数少于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=20.454, P < 0.001$),特别是急性期治疗8周内,观察组感染仅3例(10.0%),而对照组为9例(30.0%)。观察组未见明显不良反应。**结论** 脾多肽注射液辅助治疗紫癜性肾炎安全、有效,可通过提高免疫力减少感染率和增加治疗有效率。

【关键词】 脾多肽注射液; 儿童; 紫癜性肾炎; 辅助治疗

Therapeutic effects of lienal polypeptide injection in adjunctive treatment of childhood Henoch-Schonlein purpura nephritis Cui Jieyuan, Li Chunzhen, Zhang Dongfeng, Yuan Xiaoying, Liu Ling, Liu Fujuan. Department of Nephrology and Immunology, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Cui Jieyuan, Email: cuijieyuan_0@126.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effects of lienal polypeptide injection in the adjunctive treatment of childhood Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN). **Methods** Children with first onset HSPN with mild to severe proteinuria [$> 25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot 24 \text{ h})$] diagnosed by renal biopsy within 8 weeks at Children's Hospital of Hebei Province from January 2017 to December 2018 were collected and divided randomly into either an observation group or a control group. Both groups were treated with glucocorticoid and cyclophosphamide, and the observation group was additionally given lienal polypeptide injection. The efficacy and safety were compared between the two groups. **Results** Sixty cases were collected finally with 30 cases in each group. At 4 weeks after treatment, there was no difference in the overall effective rate between the two groups (80.0% vs 70.0%, $P > 0.05$). While at 8 weeks and 6 months after treatment, the overall effective rates of the observation group were significantly higher than those of the control group (93.3% vs 80.0%, $\chi^2=8.665, P=0.003$; 100.0% vs 90.0%, $\chi^2=10.526, P=0.001$). The infective rate of the observation group was significantly lower than that of the control group ($\chi^2=20.454, P < 0.001$); there were three (10.0%) infected cases in the observation group and 9 (30.0%) infected cases in the control group in the 8 weeks of acute duration. No adverse events were observed in the observation group. **Conclusion** Lienal polypeptide injection is effective and safe in the adjunctive therapy of childhood HSPN, which can reduce the infective

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2020.08.009

作者单位: 050031 石家庄, 河北省儿童医院肾脏免疫科

通信作者: 崔洁媛, Email: cuijieyuan_0@126.com

rate and increase the effective rate by improving the immune function.

【Key words】 Lialal polypeptide injection; Childhood; Henoch-Schonlein purpura nephritis; Adjunctive therapy

过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是儿童期最常见的以小血管炎为主要病理改变的全身综合征。HSP临床表现为非血小板减少性紫癜, 伴或不伴腹痛、胃肠出血、关节痛、肾损害等症状, 多数呈良性自限性过程, 但也可出现严重的脏器损伤, 其中紫癜性肾炎(henoch-schonlein purpura nephritis, HSPN)是最常见且与远期预后密切相关的并发症。HSPN是儿科最常见的继发性肾小球疾病之一, 主要表现为血尿、蛋白尿, 部分患儿可出现高血压及水肿, 严重者可进展为肾衰竭^[1-3]。

HSPN常规治疗方案为激素联合免疫抑制剂, 影响其疗效和预后的因素之一就是感染^[4], 因此如何提高HSPN患儿抵抗力、减少感染机会、避免病情反复是儿科医师面临的挑战之一。脾多肽注射液是健康小牛脾提取物制成的无菌水溶液, 相对分子质量<6000, 主要成分为多肽、核酸、游离氨基酸、总糖等, 能够提高机体免疫力、改善免疫功能紊乱, 在血液、肿瘤、感染性疾病的辅助治疗中疗效明确^[5-7]。因此, 本文观察了脾多肽注射液对于HSPN的辅助治疗效果, 并对安全性进行评估。

资料与方法

一、对象

选取2017年1月至2018年12月期间就诊于河北省儿童医院肾脏免疫科初发初治的HSPN患儿。

HSPN诊断标准^[4]: 在HSP病程6个月内, 出现血尿和(或)蛋白尿。血尿和蛋白尿的诊断标准如下。血尿: 肉眼血尿或1周内3次镜下血尿(红细胞数>3个/高倍镜下)。蛋白尿: 满足以下任一项者: (1)1周内3次尿常规定性示尿蛋白阳性; (2)24h尿蛋白定量>150mg或尿蛋白/肌酐(mg/mg)>0.2; (3)1周内3次尿微量白蛋白高于正常值。

入选标准: (1)HSPN为初次发作; (2)符合2016年中华医学会儿科学分会肾脏学组《紫癜性肾炎诊治循证指南》HSPN诊断标准; (3)临床表现为中等至大量蛋白尿[>25mg/(kg·24h)], 伴镜下和(或)肉眼血尿; (4)发病8周内有关肾穿刺活检病理, 结果符合HSPN表现, 肾病理分级III级以上; (5)未经任何治疗。

排除标准: (1)复发患儿; (2)曾经接受或正在接受其他免疫抑制剂治疗; (3)合并其他肾脏病或其他慢性系统性疾病; (4)资料收集不完整。

本研究经河北省儿童医院伦理委员会审批通过。

二、方法

纳入研究患儿根据随机化数字表分为观察组和对照组, 为避免可疑致敏物质, 2组患儿均常规口服盐酸贝那普利(5mg/d), 治疗方案为糖皮质激素[醋酸泼尼松1~2mg/(kg·d), 每天1次, 每4周减量5mg]联合环磷酰胺冲击[10mg/(kg·d)静脉输注2d, 开始每2周1次, 根据病情调整至每1~3个月1次, 总量<150mg/kg]治疗, 部分患儿根据肾病理给予甲泼尼龙琥珀酸钠冲击[10~30mg/(kg·d), 每次3d]治疗^[4, 8]。观察组在以上治疗基础上, 初次环磷酰胺冲击治疗时给予脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 国药准字H22026497, 规格2ml/支)2ml+5%葡萄糖溶液100ml静脉滴注, 每日1次, 共治疗1周。

监测2组患儿治疗前及治疗第4周、第8周及6个月时各项指标, 定期监测血常规、尿常规、24h蛋白定量、肾早期损伤指标(尿微量白蛋白、 $\alpha 1$ 微球蛋白、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶)、肝肾功能等, 持续随访6个月, 记录此期间感染和转归情况。

三、疗效判断

治疗后第4周、8周、6个月时, 根据以下标准进行疗效判定: (1)显效, 尿常规、尿微量白蛋白及24h尿蛋白定量恢复正常, 或尿微量白蛋白、24h尿蛋白定量比治疗前减少 $\geq 50\%$ 。(2)有效, 尿微量白蛋白、24h尿蛋白定量比治疗前有减少, 但减少量<50%。(3)无效, 未达到上述标准甚至加重者。总有效率为显效率+有效率^[9]。

四、统计学分析

采用SPSS 25.0软件, 符合正态分布的计量资料包括年龄、尿蛋白定量、尿微量白蛋白定量以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用两独立样本 t 检验比较2组间差异; 性别组成、肾脏病理诊断时间、病理分型、治疗方案、有效率、感染率为计数资料, 以频数(%)表示, 2组间两个率的比较采用四格表 χ^2 检验、多个率的比较采用列联表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般临床资料、肾小球病理分型及治疗方案情况比较

根据以上入选和除外标准,最终纳入研究HSPN患儿共60例,根据随机化数字表分组后,观察组30例,其中男性16例,女性14例,平均年龄(6.4±1.5)岁;对照组30例,其中男性18例,女性12例,平均年龄(6.1±1.8)岁。2组患者在年龄、性别方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2组患儿HSPN均发病于HSP后8周内,肾病理均在III a~IV a级之间,以III b级为主;治疗方案均为以口服泼尼松联合环磷酰胺冲击治疗为主,其中观察组和对照组各有11例和9例给予大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠冲击,2组患儿在病理诊断时间、肾病理、尿蛋白定量、尿微量白蛋白和治疗方案方面比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表1)。

二、2组患儿不同治疗时间治疗有效率比较

治疗后第4周,2组患儿治疗有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第8周和6个月时,观察组总有效率均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

三、2组患儿不同病程时间感染和尿蛋白定量情况

尿蛋白定量方面,包括尿微量白蛋白和24 h尿蛋白定量不同时间点2组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第4周、8周和6个月时观察组的感染例数明显小于对照组,差异具有统

计学意义($P < 0.05$,表3)。

四、患儿不良反应情况

脾多肽注射液输注后未见明显发热、寒战、皮疹、恶心、瘙痒等不适,病程4周内监测血常规、肝、肾功能未见异常,未见肾小管间质损害表现(如尿比重下降、尿糖阳性、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白和N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶升高)。

讨 论

HSPN是儿科最常见的继发性肾小球肾炎之一,临床表现不一,常见表现包括孤立性血尿、肾小球肾炎和肾病综合征;肾活检病理表现为以系膜区IgA沉积为主的增生性肾小球肾炎,由于HSPN临床与病理之间无明确对应关系,目前尚无统一治疗方案,但总体原则以肾小球病理分级为临床治疗方案制订的主要依据,如中等至大量蛋白尿,结合肾小球病理分级III级以上,临床最常用的治疗方案为泼尼松口服联合环磷酰胺冲击治疗,对于部分肾病理有新鲜新月体者可加用大剂量甲泼尼龙冲击治疗^[4, 8]。在激素及免疫抑制剂治疗过程当中,患儿极易继发感染并导致病情加重、反复,严重者可进展至终末期肾病。

已知HSPN患儿存在明显的免疫功能紊乱,表现为血清IgG、IgA水平明显高于健康儿童,而IgM、C3、C4水平低于健康儿童;CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺均降低等^[10-11]。因此,在激素等免疫抑制剂治疗的同时,改善HSPN患儿的免疫功能状态,有望改善HSPN患儿的预后^[12-13]。

表1 2组紫癜性肾炎患儿治疗前一般临床资料、肾小球病理分型及治疗方案情况比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病理诊断时间 [例 (%)]			尿蛋白定量 [mg/(kg·24h), $\bar{x} \pm s$]	尿微量白蛋白 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
				≤2周	≤4周	≤8周		
观察组	30	16/14	6.4±1.5	4 (13.3)	15 (50.0)	11 (36.7)	43.8±11.5	1296±383
对照组	30	18/12	6.1±1.8	5 (16.7)	16 (53.3)	9 (30.0)	46.3±10.6	1285±365
统计值		$\chi^2=0.271$	$t=0.718$		$\chi^2=0.277$		$t=0.625$	$t=0.783$
P值		0.602	0.302		0.871		0.258	0.331
组别	例数	肾小球病理分型 [例 (%)]			治疗方案 [例 (%)]			
		III a级	III b级	IV a级	A+B	A+B+C		
观察组	30	3 (10.0)	20 (66.7)	7 (23.3)	19 (63.3)	11 (36.7)		
对照组	30	3 (10.0)	21 (70.0)	6 (20.0)	21 (70.0)	9 (30.0)		
统计值			$\chi^2=0.095$			$\chi^2=0.587$		
P值			0.954			0.300		

注: A为口服泼尼松治疗, B为环磷酰胺冲击治疗, C为大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗

表2 2组紫癜性肾炎患儿不同治疗时间有效率比较 [例 (%)]

组别	例数	4周			总有效率 (%)
		显效	有效	无效	
观察组	30	6 (20.0)	18 (60.0)	6 (20.0)	80.0
对照组	30	5 (16.7)	16 (53.3)	9 (30.0)	70.0
χ^2 值					2.667
P 值					0.102

组别	例数	8周			总有效率 (%)
		显效	有效	无效	
观察组	30	15 (50.0)	13 (43.3)	2 (6.7)	93.3
对照组	30	10 (33.3)	14 (46.7)	6 (20.0)	80.0
χ^2 值					8.665
P 值					0.003

组别	例数	6个月			总有效率 (%)
		显效	有效	无效	
观察组	30	24 (80.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	100.0
对照组	30	18 (60.0)	9 (30.0)	3 (10.0)	90.0
χ^2 值					10.526
P 值					0.001

脾多肽注射液对机体免疫功能具有双向调节作用,能够提高机体免疫力、改善免疫功能紊乱,临床主要应用于血液、肿瘤疾病化疗后提高机体免疫功能^[7, 14];在儿童反复呼吸道感染、慢性腹泻、迁延性腹泻、手足口病等感染性疾病的辅助治疗过程中,也取得良好的预期结果^[5, 15-18]。

本研究观察了脾多肽注射液对于HSPN的辅助治疗效果,结果显示,在中等至大量蛋白尿、肾脏病理分级III级以上的HSPN患儿,脾多肽联合常规口服泼尼松联合环磷酰胺冲击治疗,在治疗第8周和6个月时,观察组的总有效率均高于对照组($P < 0.05$)。随访至6个月时,观察组总有效率100%,对照组总有效率90.0%,有3例无效,而该3例治疗效果差的原因为反复感染。观察组治疗

后第4周、8周和6个月的感染例数明显小于对照组($P < 0.05$),特别是急性期治疗8周内,观察组感染仅3例(10.0%),而对照组为9例(30.0%)。已知在肾病理没有严重病变的情况下,感染是HSPN病情反复或治疗效果不佳的一个常见因素之一,提示脾多肽注射液辅助治疗可通过减少感染机会,从而改善HSPN的治疗效果和预后。

脾多肽辅助治疗减少感染的机制与其免疫调节功能有关。研究显示,脾多肽可激活并增强非特异性免疫功能,促进T细胞的成熟,提高CD3⁺、CD4⁺,增加CD4⁺/CD8⁺比值,提高细胞免疫功能;还可激活未致敏淋巴细胞,增加免疫球蛋白水平,提升体液免疫功能;可促进自然杀伤细胞毒活性和增殖,促进骨髓增殖造血,调节巨噬细胞功能^[7, 16, 19]。此外,脾多肽可显著提高骨髓抑制小鼠的脾指数,改善环磷酰胺诱导的小鼠骨髓抑制,增加其外周血白细胞数量以及骨髓细胞中有核细胞数量^[20];同时脾多肽还可诱导干扰素的生成,直接阻断病毒蛋白质合成和复制,减少病毒感染的发生^[21]。

安全性方面,研究显示脾多肽可有效改善患者肺功能和免疫功能,无明显不良反应^[22],脾多肽注射液辅助化疗治疗肿瘤疗效与安全性均较好^[6]。本研究结果显示,脾多肽注射液输注未见明显发热、寒战、皮疹、恶心、瘙痒等不适,病程4周内监测未见肝、肾功能异常,未见肾小管间质损害表现(如尿比重下降、尿糖阳性、尿 α_1 微球蛋白和N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶升高),提示脾多肽辅助治疗HSPN有效且安全。

总之,脾多肽注射液对于HSPN具有辅助治疗作用,可提高患儿的免疫功能,降低短期内感染发生率,提高有效率,安全无明显不良反应。当然,由于脾多肽为注射液,需静脉注射应用,相对较为麻烦,但对于有环磷酰胺冲击治疗的HSPN患儿,在环磷酰胺冲击治疗的同时给予脾多肽治疗,可减

表3 2组紫癜性肾炎患儿不同病程时间感染和尿蛋白定量情况

组别	例数	感染情况 [例 (%)]			尿微量白蛋白 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)		尿蛋白定量 [mg/ (kg · 24 h), $\bar{x} \pm s$]		
		4周	8周	6个月	4周	8周	4周	8周	6个月
观察组	30	1 (3.3)	3 (10.0)	10 (33.3)	814 \pm 215	537 \pm 96	33.5 \pm 7.2	20.4 \pm 4.3	7.8 \pm 2.5
对照组	30	3 (10.0)	9 (30.0)	18 (60.0)	857 \pm 248	583 \pm 88	34.1 \pm 6.8	23.5 \pm 4.1	10.6 \pm 4.2
统计值		$\chi^2=20.454$			$t=0.761$	$t=0.742$	$t=0.724$	$t=0.716$	$t=0.638$
P 值		< 0.001			0.326	0.318	0.305	0.298	0.264

少这种麻烦。此外,本研究中仅在病初环磷酰胺第1次冲击时给予1个疗程脾多肽治疗,如果在每次环磷酰胺冲击时均给予脾多肽辅助治疗,是否能进一步改善HSPN的疗效及远期预后,仍需进一步大样本、多中心观察。

参 考 文 献

- 1 Fu H, Mao J, Xu Y, et al. Clinical features and outcomes of diffuse endocapillary proliferation Henoch-Schonlein purpura nephritis in children [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, 71(9): 550-554.
- 2 Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, et al. Clinical manifestations of Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2016, 20(4): 552-560.
- 3 Shenoy M, Bradbury MG, Lewis MA, et al. Outcome of Henoch-Schonlein purpura nephritis treated with long-term immunosuppression [J]. *Pediatric Nephrology*, 2007, 22(10): 1717-1722.
- 4 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎的诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 647-651.
- 5 秦华均, 李长金, 王启义. 脾多肽联合常规治疗对反复小儿呼吸道感染的疗效及对免疫功能的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(1): 97-99, 108.
- 6 李秀艳, 陶婵娜, 张杰, 等. 脾多肽注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性 meta 分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(8): 977-984.
- 7 韩华, 王杰, 李艳丽, 等. 脾多肽注射液联合化疗对晚期卵巢癌临床疗效及免疫功能的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(21): 33-35.
- 8 Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood [J]. *Pediatric nephrology*, 2009, 24(10): 1901-1911.
- 9 张新立. 低分子右旋糖酐联合复方丹参治疗过敏性紫癜的疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2014, 20(12): 119-120.
- 10 付强, 封其华, 宋晓翔, 等. 紫癜性肾炎患儿 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞和淋巴细胞亚群变化的意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(5): 373-374.
- 11 孟凡茹, 庞晓璐, 曹青, 等. 紫癜性肾炎患儿外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2011, 26(1): 74-75, 78.
- 12 Ye Q, Shang SQ, Liu AM, et al. 24h Urinary Protein Levels and Urine Protein/Creatinine Ratios Could Probably Forecast the Pathological Classification of HSPN [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127767.
- 13 何金华, 李志辉, 段翠蓉, 等. 紫癜性肾炎患儿蛋白尿、免疫病理和体液免疫的关系 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(5): 362-363.
- 14 袁叶, 韩俊莉, 刘宁. 脾多肽注射液治疗原发性免疫性血小板减少症的临床疗效观察 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(6): 815-817.
- 15 张磊, 王耀邦, 高凤, 等. 阿奇霉素与免疫刺激剂脾多肽联合治疗支原体肺炎的疗效及对细胞免疫水平的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(24): 6168-6171.
- 16 高源, 刘迎春. 脾多肽辅助治疗婴幼儿迁延性慢性腹泻疗效及对 T 淋巴细胞亚群变化影响 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(6): 386-388.
- 17 谢勇波. 热毒宁联合脾多肽治疗儿童手足口病的疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(13): 129-130.
- 18 陈宏, 宋瑜欣, 于晓华, 等. 射干麻黄汤加减联合脾多肽注射液对小儿咳嗽变异性哮喘的免疫功能影响及临床疗效观察 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(4): 816-819.
- 19 武春涛, 刘亮, 徐永峰, 等. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(12): 906-913.
- 20 梁旭, 张珂, 王航宇, 等. 脾多肽对环磷酰胺诱导小鼠骨髓抑制的保护作用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(4): 275-281.
- 21 武春涛, 刘亮, 徐永峰, 等. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(12): 906-913.
- 22 王旭东. 脾多肽辅助治疗 COPD 急性加重期患者的临床效果及安全性探讨 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(18): 138-139.

(收稿日期: 2020-02-27)

(本文编辑: 吴春风)

崔洁媛, 李春珍, 张东风, 等. 脾多肽注射液辅助治疗儿童紫癜性肾炎的疗效 [J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14(8): 630-634.