

白芍总苷胶囊联合孟鲁司特钠治疗小儿过敏性紫癜的临床研究

王伟伟¹, 马国瑞¹, 宋晓娟²

1. 河南科技大学第一附属医院 儿科, 河南 洛阳 471003

2. 偃师市疾病预防控制中心, 河南 洛阳 471900

摘要: **目的** 探讨白芍总苷胶囊联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗小儿过敏性紫癜的临床疗效。**方法** 选取2015年10月—2017年1月河南科技大学第一附属医院收治的小儿过敏性紫癜患儿94例为研究对象, 根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组, 每组各47例。对照组口服孟鲁司特钠咀嚼片, 体质量<30 kg, 4 mg/次, 体质量≥30 kg, 8 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服白芍总苷胶囊, 体质量<30 kg, 3 mg/次, 体质量≥30 kg, 6 mg/次, 3次/d。两组患儿均连续治疗1个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状消失时间、血清抗体水平、血清炎症因子、复发率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为76.6%、95.7%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组皮肤紫癜、胃肠病变、关节红肿消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清IgA水平明显降低, IgM、IgG水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组血清抗体水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 对照组、治疗组6个月复发率分别为17.0%、2.1%, 12个月复发率分别为25.5%、6.4%, 两组复发率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 白芍总苷胶囊联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗小儿过敏性紫癜临床疗效显著, 可减轻患者的临床症状, 调节免疫功能和炎症因子水平, 降低复发率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 白芍总苷胶囊; 孟鲁司特钠咀嚼片; 小儿过敏性紫癜; 临床症状消失时间; 免疫功能; 炎症因子; 复发率

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)02-0406-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.029

Clinical study on Total Glucosides of White Paeony Capsules combined with montelukast sodium in treatment of allergic purpura in children

WANG Wei-wei¹, MA Guo-rui¹, SONG Xiao-juan²

1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

2. The Center for Disease Prevention and Control of Yanshi City, Luoyang 471900, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Total Glucosides of White Paeony Capsules combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets in treatment of allergic purpura in children. **Methods** Children (94 cases) with allergic purpura in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from October 2015 to January 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. Patients in the control group were administered with Montelukast Sodium Chewable Tablets, body weight < 30 kg, 4 mg/time, body weight ≥ 30 kg, 8 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Total Glucosides of White Paeony Capsules on the basis of the control group, body weight < 30 kg, 3 mg/time, body weight ≥ 30 kg, 6 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the disappearance time of clinical symptoms, serum antibody level, serum inflammatory factors, and recurrence rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.6% and 95.7%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance times of skin purpura, gastrointestinal lesions, and joint swelling in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgA in two groups were significantly decreased,

收稿日期: 2018-11-27

作者简介: 王伟伟(1981—), 女, 河南洛阳人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为小儿肾病。E-mail: wangweiwei187w@qq.com

but the levels of IgM and Ig G in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-4, IL-6, and IL-8 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum inflammatory factors indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recurrence rates after 6 months in the control and treatment groups were 17.0% and 2.1%, respectively, and the recurrence rates after 12 months in the control and treatment groups were 25.5% and 6.4%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Total Glucosides of White Paeony Capsules combined with Montelukast Sodium Chewable Tablets has clinical curative effect in treatment of allergic purpura in children, can alleviate the clinical symptoms, regulate the immune function and the level of inflammatory factors, and reduce the recurrence rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Total Glucosides of White Paeony Capsules; Montelukast Sodium Chewable Tablets; allergic purpura in children; the disappearance time of clinical symptom; immune function; serum inflammatory factor; recurrence rate

过敏性紫癜是一种系统性血管炎, 主要病变为小血管炎, 临床表现为非血小板减少的紫癜、腹痛、胃肠道出血、关节痛等, 多发生于 2~8 岁的儿童, 且容易复发, 迁延不愈, 对肾脏造成损害, 进而发展为紫癜性肾炎^[1]。过敏性紫癜主要采取药物治疗, 包括抗组胺药物、免疫抑制剂、皮质类固醇激素等, 但疗效均不佳, 且复发率高。白芍总苷胶囊具有免疫调节、抗炎、护肝等作用, 可显著提高过敏性紫癜疗效, 缩短患儿的治疗时间、减少复发^[2]。孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂, 对半胱氨酰白三烯受体有高度亲和性和选择性, 可抑制炎症介质分泌, 降低毛细血管通透性, 降低机体过敏反应, 对过敏性紫癜患儿的治疗效果显著^[3]。本研究选取河南科技大学第一附属医院收治的 94 例小儿过敏性紫癜患儿为研究对象, 探讨白芍总苷胶囊联合孟鲁司特钠咀嚼片的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月—2017 年 1 月河南科技大学第一附属医院收治的小儿过敏性紫癜患儿 94 例为研究对象。其中男性 52 例, 女性 42 例; 年龄 2.3~13 岁, 平均 (7.4 ± 2.5) 岁; 病程 1.0~14.0 d, 平均 (3.6 ± 0.7) d。本研究经过伦理委员会批准; 患者均签订知情同意书。

纳入标准: 均符合《儿科学》(第 7 版) 过敏性紫癜诊断标准^[4]; 初发病例; 近期未使用免疫制剂或糖皮质激素。

排除标准: 严重心肝肾等脏器疾病患者; 自身免疫性疾病患者; 中重度贫血或血小板减少患者; 严重感染性疾病患者; 肿瘤疾病患者; 对研究药物

过敏患者。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。其中对照组有男性 25 例, 女性 22 例; 年龄 2.1~12 岁, 平均 (7.5 ± 2.4) 岁; 病程 1.0~14.0 d, 平均 (3.7 ± 0.8) d。治疗组有男性 27 例, 女性 20 例; 年龄 2.5~13 岁, 平均 (7.3 ± 2.6) 岁; 病程 2.0~13.0 d, 平均 (3.5 ± 0.6) d。两组患者的一般资料经过统计学分析差异无显著意义, 具有可比性。

两组患儿入院后均进行对症治疗, 给予维生素 C、钙剂、抗血小板凝集、氯雷他定等, 叮嘱其避免接触可疑过敏原, 注意休息。对照组口服孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 46140211、46150907), 体质量 < 30 kg, 4 mg/次, 体质量 ≥ 30 kg, 8 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司生产, 规格 3 mg/片, 产品批号 141107、150126), 体质量 < 30 kg, 3 mg/次, 体质量 ≥ 30 kg, 6 mg/次, 3 次/d。两组患儿均连续治疗 1 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

显效: 治疗后, 一切症状消失, 相关检查正常, 观察 1 年内未复发; 或与未治疗或其他治疗相比, 达到痊愈所需时间显著缩短, 并发症发生率和 1 年内复发率显著减少者。有效: 治疗后, 病情明显好转, 但未恢复正常; 或与未治疗组相比达到此程度所需时间明显缩短; 或治疗后痊愈但两个月内又复发; 无效: 治疗后病情好转的程度和所需时间与未治疗组相比无明显差别。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状消失时间 在整个治疗过程中, 注意观察并记录两组患儿皮肤紫癜、胃肠病变和关节红肿消失时间。

1.4.2 血清抗体 所有研究对象均在治疗前后清晨采集空腹时静脉血 4 mL, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离获得血清, 置于 -80 °C 保存待检。血清免疫球蛋白 (IgA、IgM、IgG) 采用免疫散射比浊法检测, 设备为德国 Dade Behring Prospec 特种蛋白分析仪及其配套试剂。

1.4.3 血清炎症因子 白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 均采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司, 设备为美国 BIO-RAD680 全自动酶标仪, 所有操作均由检验科指定的检验医师负责, 且严格按照说明书操作。

1.5 不良反应观察

在整个治疗过程中, 密切观察两组患儿不良反应的发生情况, 并及时进行处理。

1.6 复发情况

治疗结束后 6、12 个月对两组患儿进行随访, 记录其复发情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和处理, 临床症状消失时间、血清抗体水平、血清炎症因子等计量资料用 t 检验方法分析, 临床疗效、复发率等计数资料用 χ^2 检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 15 例, 有效 21 例, 总有效率为 76.6%; 治疗组显效 29 例, 有效 16 例, 总有效率为 95.7%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后, 治疗组皮肤紫癜、胃肠病变和关节红肿消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清抗体水平比较

治疗后, 两组血清 IgA 水平明显降低, IgM、IgG 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清抗体水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组患者血清 IL-4、IL-6、IL-8 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者均未发生明显的不良反应。

2.6 两组复发情况比较

治疗后, 治疗组 6、12 个月复发率 (2.1%、6.4%) 均显著低于对照组 (17.0%、25.5%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	15	21	11	76.6
治疗	47	29	16	2	95.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the disappearance time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	皮肤紫癜消失时间/d	胃肠病变消失时间/d	关节红肿消失时间/d
对照	47	9.84 ± 2.35	7.36 ± 1.33	10.14 ± 2.36
治疗	47	6.52 ± 1.29*	4.38 ± 1.12*	7.35 ± 1.42*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组血清抗体水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)Table 3 Comparison on serum antibody levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	IgA/(g L ⁻¹)	IgM/(g L ⁻¹)	IgG/(g L ⁻¹)
对照	治疗前	2.09 ± 0.38	1.71 ± 0.46	7.60 ± 1.31
	治疗后	1.54 ± 0.37*	1.85 ± 0.37*	8.31 ± 1.53*
治疗	治疗前	2.13 ± 0.42	1.73 ± 0.22	7.54 ± 1.29
	治疗后	1.13 ± 0.31*▲	2.05 ± 0.43*▲	9.47 ± 1.85*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	IL-4/(pg mL ⁻¹)	IL-6/(pg mL ⁻¹)	IL-8/(ng mL ⁻¹)
对照	治疗前	80.76 ± 14.02	183.06 ± 33.27	94.97 ± 16.48
	治疗后	63.28 ± 12.95*	181.36 ± 22.52*	71.24 ± 14.37*
治疗	治疗前	81.49 ± 16.72	184.63 ± 35.18	95.17 ± 18.36
	治疗后	41.27 ± 12.61*▲	157.34 ± 24.27*▲	45.28 ± 13.75*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组复发情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)Table 5 Comparison on recurrence rates between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	6个月内复发情况		12个月内复发情况	
	n/例	复发率/%	n/例	复发率/%
对照	8	17.0	12	25.5
治疗	1	2.1*	3	6.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

过敏性紫癜是一种毛细血管变态反应性出血疾病, 主要由药物、食物、感染等引起的自身免疫反应^[6]。目前认为其发病机制主要与 T 细胞亚群紊乱有关, 机体发生抗原抗体反应后, 辅助性 T 细胞(Th) 2 活化, 引起 Th1/Th2 失衡, 产生大量 IgE、IgA 和免疫复合物, 介导毛细血管、小血管壁及其周围产生炎症反应, 导致血管壁通透性增加, 进而出现紫癜、局部和全身症状^[7]。该病多发于儿童, 以综合治疗为主, 无特效药。

白芍总苷是从白芍中提取的一种免疫调节剂, 主要含有芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷等单萜苷类化合物^[8]。白芍总苷可参与自身免疫性疾病患者的体液免疫、细胞免疫和炎症反应等多种病理过程, 临床上其常用于治疗类风湿性关节炎、慢性荨麻疹、系统性红斑狼疮、湿疹等。其作用机制为可

抑制 T 淋巴细胞的活化, 促进 Th1/Th2 细胞亚群恢复平衡; 还可调节炎症因子的合成、释放, 如肿瘤坏死因子- α 、IL-2、干扰素- γ 等, 诱导 T 细胞亚群的分化, 产生抗炎作用^[9]。孟鲁司特钠是已知最强的特异性半胱氨酰白三烯受体拮抗剂, 其对半胱氨酰白三烯受体具有高度的选择性和亲和性, 通过与白三烯竞争, 可特异性抑制半胱氨酰白三烯受体, 抑制肥大细胞增殖、脱颗粒, 抑制嗜酸性粒细胞的增殖、活化、分化, 减少炎症介质释放, 进而阻止变态反应的发生, 改善血管通透性, 减轻小血管炎症, 缓解皮下组织、内脏器官等的水肿、出血, 缩短皮肤紫癜、胃肠道症状、关节症状、肾功能损害的消退时间, 最终达到治疗目的^[10-11]。本研究结果表明, 治疗组的总有效率(95.7%)显著高于对照组(76.6%)($P < 0.05$)。治疗组皮肤紫癜、胃肠病变、关节红肿消失时间均显著短于对照组($P < 0.05$), 提示白芍总苷联合孟鲁司特钠对过敏性紫癜患儿疗效显著, 两者联合可更快改善患儿的临床症状。孟鲁司特钠通过特异性抑制半胱氨酰白三烯受体, 改善血管炎症, 而白芍总苷则通过提高机体免疫功能, 改善过敏性紫癜患儿紊乱的免疫状态, 两者产生协同作用, 加强药效。

过敏性紫癜是由 IgA 介导的循环免疫复合物的系统性血管炎, IgA 的免疫复合物(IgA-IC)免疫复合物不断沉积于局部血管, 进而加剧血管炎性反

应和器官损伤^[12]。本研究结果中,治疗组 IgA 水平显著低于对照组, IgM、IgG 水平均显著高于对照组 ($P<0.05$)。提示患儿的免疫功能得到改善,因此, B 淋巴细胞分泌大量 IgM、IgG, 提高体液免疫功能。IL-4 主要由 Th2 亚群细胞产生的细胞因子, 其生理活性为活化 B 细胞和 T 细胞增殖^[13]。由于过敏性紫癜患儿 Th2 占优势, 因此 IL-4 水平显著提高, 刺激 B 细胞分泌大量特异性 IgE 抗体, 导致变态反应性炎症, 增强血管通透性。IL-6、IL-8 主要由活化的单核-巨噬细胞产生, 可刺激 B 细胞增殖、分化和 IgG 的分泌, 大量免疫复合物沉积于肾小球系膜, 使其受损; IL-8 是一种强效中性粒细胞趋化因子, 可引起炎症反应, 诱导肾小球系膜细胞的黏附和增殖, 对肾脏造成损害^[14]。本研究中, 治疗组血清 IL-4、IL-6、IL-8 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$)。提示两药联合产生较好的抗炎效果, 使过敏性紫癜患儿机体炎性程度显著降低, 促进病情恢复。另外, 治疗组 6、12 个月复发率 (2.1%、6.4%) 均显著低于对照组 (17.0%、25.5%) ($P<0.05$)。两组均未发生明显的不良反应。说明两药联合可显著降低过敏性紫癜的复发率, 且安全可靠, 无明显不良反应。

综上所述, 白芍总苷胶囊联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗小儿过敏性紫癜临床疗效显著, 可减轻患者的临床症状, 调节免疫功能和炎性因子水平, 降低复发率, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王 峥, 董丽群. 过敏性紫癜治疗进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2009, 24(17): 1374-1377.
- [2] 焦晓燕, 郭在培, 陈 涛, 等. 白芍总苷治疗过敏性紫癜的临床疗效观察 [J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42(8): 500-502.
- [3] 王秀萍, 曹雪梅, 李锋同. 孟鲁司特钠治疗过敏性紫癜 36 例 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(5): 599-601.
- [4] 沈晓明, 王卫平. 儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 182-184.
- [5] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 168-169.
- [6] 曾 萍, 曾华松. 过敏性紫癜的诊断与治疗 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(9): 625-628.
- [7] 唐雪梅. 过敏性紫癜病因及免疫发病机制 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2012, 27(21): 1634-1636.
- [8] 吴纪园. 白芍总苷治疗单纯型过敏性紫癜疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 29(2): 136.
- [9] 周 强, 栗占国. 白芍总苷的药理作用及其在自身免疫性疾病中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(11): 687-691.
- [10] 周红霞, 梅柏如, 赵丽萍. 孟鲁司特钠治疗反复发作性小儿过敏性紫癜疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2010, 9(8): 610-611.
- [11] 张惠玲. 孟鲁司特钠治疗过敏性紫癜 40 例 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(5): 932-932.
- [12] 袁丽萍, 张 琴, 鹿 玲. 过敏性紫癜患儿血管内皮细胞凋亡与血清 IgA 水平关系探讨 [J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(1): 81-84.
- [13] 刘文东, 于凌翔, 薛爱红, 等. 过敏性紫癜血清 TNF- α 、IL-4 和 IL-6 的变化及临床意义 [J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(1): 77-80.
- [14] 陈艳妮, 施伟栋, 李 琦, 等. 过敏性紫癜患儿血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 变化的意义 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2000, 16(2): 147-148.