

# 过敏性紫癜患儿出院后随访研究进展： 更新的认识

花媛媛\*, 石 艳#

凉山彝族自治州第一人民医院儿科, 四川 西昌

收稿日期: 2022年11月5日; 录用日期: 2022年11月29日; 发布日期: 2022年12月7日

## 摘 要

过敏性紫癜(Henoch-Schtinlein purpura, HSP)是儿童期最常见的血管炎。尽管HSP大部分症状均有自愈性, 但可合并消化道出血、肠套叠等, 其次肾脏损害可影响患儿远期预后结局。尽早干预、改善远期预后、提高生活质量具有重要意义。本文总结国内外过敏性紫癜发病机制、国内外出院后随访研究进展, 以期为该患儿出院后随访管理提供参考。

## 关键词

过敏性紫癜, 发病机制, 危险因素, 随访研究, 出院后医疗

# Research Progress of the Follow-Up of Henoch-Schtinlein Purpura in Children after Hospital Discharge: Updated Understanding

Yuanyuan Hua\*, Yan Shi#

The Department of Pediatrics, The First People's Hospital of Liangshan Prefecture, Xichang Sichuan

Received: Nov. 5<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 7<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

(Henoch-Schtinlein purpura, HSP) is the commonest cause of vasculitis in childhood. Although HSP is a relatively self-limiting disorder in children, gastrointestinal complications may occur, for ex-

\*第一作者。

#通讯作者。

ample digestive hemorrhage, indigestion. Meanwhile, the renal damages have an effect on the long-term prognosis. Earlier treatment, better outcome and life quality are significant. This article introduces the pathogenesis of HSP, and the research progress for follow-up after discharge at home and abroad, so as to provide the information for management of HSP follow-up.

## Keywords

Henoch-Schönlein Purpura, Pathogenesis, Risk Factors, Follow-Up Study, Post-Discharge Medical Care

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP), 也称亨 - 舒综合征, 是儿童期最常见的血管炎[1], 临床上主要表现为皮肤紫癜、腹痛、关节痛和肾病[2]。全球范围内平均发病率约在 3/100,000~26.7/100,000 之间, 好发于 3~15 岁儿童[3]。一项队列研究发现, 17 岁以下英国儿童中年发病率约为 20/100,000, 其中 4~6 岁儿童的年发病率最高, 为 70/100,000 [4]。中国台湾和捷克共和国研究发现, 17 岁以下儿童的年发病率为 10/100,000, 其中 5~7 岁儿童的年发病率最高[5] [6]。除此以外, 几项亚洲研究报告的发病率更高, 例如, 一项韩国研究发现儿童中的发病率约为 56/100,000 [7]。HSP 患儿出院后存在复发风险, 同时远期可并发肾脏病, 对患儿生存质量、家庭幸福及社会经济造成巨大影响, 因此出院后及时、规范随访有利于尽早干预、改善远期预后、提高生活质量[8]。

## 2. 发病机制

HSP 是由 IgA 免疫介导血管炎所致。目前有多项研究发现多种感染性和化学性触发因素, 但 HSP 的基础病因仍不能明确。有研究指出, HSP 有可能是环境、免疫及遗传因素综合作用的结果[9] [10] [11]。研究发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域及其他免疫相关基因多态性与 HSP 发病有关, 但有时结果并不一致, 可能与种族、环境因素差异性有关[12] [13]。目前有多篇疫苗接种后发生 HSP 的病例报告, 其中一项病例对照研究发现, 接种麻疹、风疹、腮腺炎三联疫苗(measles-mumps-rubella, MMR)后 12 周内发生 HSP 的风险增加(OR 3.4, 95% CI 1.2~10.0) [14]。有病例研究纳入 167 例儿童, 发现接种疫苗前 3 个月与接种后 3 个月的 HSP 发病风险并未升高(OR 1.6, 95% CI 0.8~3.0) [15]。此外关于接种疫苗后 1、1.5 或 2 个月的发病风险, 结果相似。综合这些研究结果, 疫苗接种并不是 HSP 的主要致病因素, 不应回避。

HSP 的特征性表现为白细胞破碎性血管炎伴受累器官 IgA 免疫复合物沉积[11]。HSP 皮肤活检可见真皮乳头层中小血管受累(主要为毛细血管后微静脉), 炎性浸润以中性粒细胞和单核细胞为主[16]。免疫荧光检查显示受累血管壁内有 IgA、C3 和纤维蛋白沉积。肾脏内皮细胞和系膜细胞内也有 IgA、C3、纤维蛋白、IgG 和 IgM 沉积, IgM 沉积较少见[17]。

近年来有研究报道 HSP 患儿出现 IgA 糖基化改变、IgA 抗心磷脂抗体水平升高及转化生长因子  $\beta$  水平升高[18] [19] [20]。有研究发现, AECA 是一种抗内皮细胞抗体, 而 IgAV 患者血清中的 IgA 在体外可

与人内皮细胞结合, 支持 IgA-AECA 的存在, 某些微生物可产生与人类血管壁相似的抗原结构, 一旦感染后, 可产生交叉反应性的 AECA,  $\beta$ -2-糖蛋白是其中一种抗原, 其可能粘附于内皮细胞并暴露本该隐藏的抗原[21]。IgA 与免疫复合物相互作用直接损伤内皮细胞, 产生大量 IL-8, 激活中性粒细胞释放活性氧和微蛋白酶, 趋化炎性细胞产生炎性介质, 加重内皮细胞损伤, 扩大炎性损害[22]。

### 3. 紫癜性肾炎高危因素

研究报道约 20%~54% HSP 患儿可累及肾脏[23], 更常见于年长儿[24]。一项多中心研究发现儿童和成人确诊紫癜性肾炎的中位年龄分别为 9 岁和 35 岁, 且均以男性居多[25]。多项研究发现, 继发紫癜性肾炎危险因素包括: 发病年龄较大、胃肠道症状、持续性紫癜、复发、白细胞计数升高、血小板计数升高、抗链球菌溶血素 O 滴度升高、C3 水平降低、诊断延迟、血管性水肿以及中枢神经系统受累[26] [27] [28] [29]。

## 4. 出院后随访管理

### 4.1. 随访时间

一般来说, HSP 患儿预后结局通常很好, 若未合并肾脏损害, HSP 初次发作病程在 1 个月左右。曾有研究报道, 约 1/3 患儿复发  $\geq 1$  次, 通常在初次发病后 4 个月内, 随访时间不少于 4 个月[30]。国内一项 meta 分析共纳入 6933 例患儿, 研究发现 HSP 复发相关危险因素包括: 初次发病皮疹反复次数  $\geq 3$  次、初次发病伴肾损害、过敏原阳性、初次治愈后呼吸道感染、初次治愈后无预防用药、初次治愈后未饮食控制、初次治愈后未运动限制、初次发病伴关节肿痛, 而幽门螺旋杆菌感染、嗜酸性粒细胞升高等因素在复发组发生率虽高于未复发组, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) [31]。上述发现提示, 病情越重, 复发风险更高, 随访时间更长。继发肾脏疾病的 HSP 患儿中, 约 90% 发生在起病 2 个月内, 约 97% 则发生在 6 个月内, 因此, 最短随访时间为 6 个月[32]。而在英国 Bristol Royal 儿童医院甚至随访 6~12 个月, 以便及时诊断紫癜性肾炎[33]。也有研究报道, HSP 首次发作与第 2 次发作之间平均间隔时间为 13.5 个月, 这比先前报道的间隔时间更长[34]。有研究表明平均随访大约 18 个月时, 分别有 94% 的儿童和 89% 的成人完全缓解[35]。

### 4.2. 随访指标

所有 HSP 患儿病初 1~2 个月都应随访尿常规、血压监测, 每周 1 次或每两周 1 次。研究表明, 家庭试纸尿干化学检测足以检测是否发生肾炎, 病情缓解后可调整为每月 1 次, 之后改为隔月 1 次, 直到距最初发病 1 年为止。为及时发现迟发性肾脏损害, 儿保科医师应在随后每年儿保就诊时继续筛查(例如, 尿常规和血压测量等), 前 2 个月每周进行 1 次尿常规、血压测量, 对复发 HSP 及 HSPN 患者至少随访 6 个月以上[23]。

若患儿有明显或持续的尿液异常(例如, 孤立性血尿和非肾病范围蛋白尿)或血压升高, 就应每 3~6 个月监测一次血清肌酐水平来评估肾功能, 若出现肾功能不全, 应及时转至小儿肾病专科, 予以进一步评估和治疗。有孤立性血尿但无蛋白尿的患儿不需要定期监测血清肌酐。

紫癜性肾炎患儿随访血常规、血生化、尿常规、24 小时尿蛋白定量等指标。病初 ANCA、AECA 阳性的患儿, 应定期复查。予以 MMF、CTX 治疗的患儿, 应定期复查 CD4+/CD8+ T 细胞计数[36]。

### 4.3. 随访方式

电话随访简单便捷, 但存在随访时间相对固定等弊端, 患儿家属常因工作等原因, 不方便接听电话,

导致电话随访失访率较高,同时家属有问题也无法及时得到答复[37]。有研究基于辽宁中医药大学附属医院信息部研发的多中心数据采集管理系统,建立儿童肾脏病慢病管理系统,通过将微信公众平台纳入紫癜性肾炎的随访管理,提出微信基于其庞大的用户群在慢性病患儿的随访管理上更具优势,可以弥补慢病系统在医患交流以及随访方面具有局限性,为实现患儿长程管理提供有利条件[38]。

## 5. 总结与展望

HSP 可继发肾脏疾病,影响远期预后。目前信息时代,互联网通信等高速发展,虽然不同地区经济及医疗卫生水平不同,但应尽量为患儿提供早期管理、全程管理及终身管理,设计个体化随访方案,定期规范随访相关指标,有利于患儿顺利向成年期过渡,最终减少复发率及终末期肾脏疾病发病率。

## 基金项目

四川省科技厅应用基础研究项目(Applied Basic Research Project of Science and Technology Department of Sichuan Province) 2021YJ0142。

## 参考文献

- [1] Jennette, J.C., Falk, R.J. and Bacon, P.A. (2012) Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatology*, **65**, 1-11.
- [2] Kang, Y., Park, J.S., Ha, Y.J., *et al.* (2014) Differences in Clinical Manifestations and Outcomes between Adult and Child Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *Journal of Korean Medical Science*, **29**, 198-203. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.198>
- [3] Piram, M. and Mahr, A. (2013) Epidemiology of Immunoglobulin A Vasculitis (Henoch-Schönlein): Current State of Knowledge. *Current Opinion in Rheumatology*, **25**, 171-178. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d8e2a>
- [4] Gardner-Medwin, J.M., Dolezalova, P., Cummins, C. and Southwood, T.R. (2002) Incidence of Henoch-Schönlein Purpura, Kawasaki Disease, and Rare Vasculitides in Children of Different Ethnic Origins. *The Lancet*, **360**, 1197-1202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11279-7)
- [5] Yang, Y.H., Hung, C.F., Hsu, C.R., *et al.* (2005) A Nationwide Survey on Epidemiological Characteristics of Childhood Henoch-Schönlein Purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*, **44**, 618-622. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh544>
- [6] Dolezalová, P., Telekesová, P., Nemcová, D. and Hoza, J. (2004) Incidence of Vasculitis in Children in the Czech Republic: 2-Year Prospective Epidemiology Survey. *The Journal of Rheumatology*, **31**, 2295-2299.
- [7] Shim, J.O., Han, K., Park, S., *et al.* (2018) Ten-Year Nationwide Population-Based Survey on the Characteristics of Children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, **33**, e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e174>
- [8] Leung, A.K.C., Barankin, B. and Leong, K.F. (2020) Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review. *Current Pediatric Reviews*, **16**, 265-276. <https://doi.org/10.2174/18756336MTA2INDYc2>
- [9] Kim, W.K., Kim, C.J., Yang, E.M., *et al.* (2021) Risk Factors for Renal Involvement in Henoch-Schönlein Purpura. *The Journal of Pediatrics (Rio J)*, **97**, 646-650. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.008>
- [10] Yang, Y.H., Yu, H.H. and Chiang, B.L. (2014) The Diagnosis and Classification of Henoch-Schönlein Purpura: An Updated Review. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 355-358. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.031>
- [11] 尹薇, 陈晶. 儿童过敏性紫癜免疫机制研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(21): 1604-1607.
- [12] López-Mejías, R., Genre, F., Pérez, B.S., *et al.* (2015) Association of HLA-B\*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish Individuals Irrespective of the HLA-DRB1 Status. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0622-5>
- [13] Jiang, J., Duan, W., Shang, X., *et al.* (2017) Inducible Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms Are Associated with a Risk of Nephritis in Henoch-Schönlein Purpura Children. *European Journal of Pediatrics*, **176**, 1035-1045. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2945-5>
- [14] Da Dalt, L., Zerbinati, C., Straffella, M.S., *et al.* (2016) Henoch-Schönlein Purpura and Drug and Vaccine Use in Childhood: A Case-Control Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **42**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0267-2>

- [15] Piram, M., Gonzalez Chiappe, S., Madhi, F., *et al.* (2018) Vaccination and Risk of Childhood IgA Vasculitis. *Pediatrics*, **142**, e20180841. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0841>
- [16] Jennette, J.C. and Falk, R.J. (1997) Small-Vessel Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*, **337**, 1512-1523. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711203372106>
- [17] 张腾飞. 100 例小儿紫癜性肾炎临床特点与肾活检病理相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [18] Demir, S., Kaplan, O., Celebier, M., *et al.* (2020) Predictive Biomarkers of IgA Vasculitis with Nephritis by Metabonomic Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, 1238-1244. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.006>
- [19] Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., *et al.* (2015) Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 2225-2236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
- [20] Coppo, R., Troyanov, S., Bellur, S., *et al.* (2014) Validation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy in Cohorts with Different Presentations and Treatments. *Kidney International*, **86**, 828-836. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.63>
- [21] Heineke, M.H., Ballering, A.V., Jamin, A., *et al.* (2017) New Insights in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura). *Autoimmunity Reviews*, **16**, 1246-1253. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.009>
- [22] Koskela, M., Jahnukainen, T., Endén, K., *et al.* (2019) Methylprednisolone or Cyclosporine a in the Treatment of Henoch-Schönlein Nephritis: A Nationwide Study. *Pediatric Nephrology*, **34**, 1447-1456. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04238-2>
- [23] Jauhola, O., Ronkainen, J., Koskimies, O., *et al.* (2010) Renal Manifestations of Henoch-Schönlein Purpura in a 6-Month Prospective Study of 223 Children. *Archives of Disease in Childhood*, **95**, 877-882. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.182394>
- [24] Ghrahani, R., Ledika, M.A., Sapartini, G. and Setiabudiawan, B. (2014) Age of Onset as a Risk Factor of Renal Involvement in Henoch-Schönlein Purpura. *Asia Pacific Allergy*, **4**, 42-47. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.42>
- [25] Selewski, D.T., Ambruzs, J.M., Appel, G.B., *et al.* (2018) Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults with IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings from the CureGN Study. *Kidney International Reports*, **3**, 1373-1384. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.021>
- [26] Chan, H., Tang, Y.L., Lv, X.H., *et al.* (2016) Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e0167346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167346>
- [27] Karadağ, Ş.G., Çakmak, F., Çil, B., *et al.* (2021) The Relevance of Practical Laboratory Markers in Predicting Gastrointestinal and Renal Involvement in Children with Henoch-Schönlein Purpura. *Postgraduate Medicine*, **133**, 272-277. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1807161>
- [28] Yakut, H.I., Kurt, T., Uncu, N., *et al.* (2020) Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Henoch-Schönlein Purpura Related Gastrointestinal and Renal Involvement. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **118**, 139-142. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.139>
- [29] Buscatti, I.M., Casella, B.B., Aikawa, N.E., *et al.* (2018) Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: Initial Risk Factors and Outcomes in a Latin American Tertiary Center. *Clinical Rheumatology*, **37**, 1319-1324. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3972-3>
- [30] Saulsbury, F.T. (1999) Henoch-Schönlein Purpura in Children. Report of 100 Patients and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*, **78**, 395-409. <https://doi.org/10.1097/00005792-199911000-00005>
- [31] 何松蔚, 王俊宏, 赵骞, 等. 儿童过敏性紫癜复发相关危险因素的 meta 分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(3): 105-111.
- [32] Narchi, H. (2005) Risk of Long Term Renal Impairment and Duration of Follow Up Recommended for Henoch-Schönlein Purpura with Normal or Minimal Urinary Findings: A Systematic Review. *Archives of Disease in Childhood*, **90**, 916-920. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.074641>
- [33] 吴小川. 儿童过敏性紫癜的诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(21): 1605-1608.
- [34] Prais, D., Amir, J. and Nussinovitch, M. (2007) Recurrent Henoch-Schönlein Purpura in Children. *Journal of Clinical Rheumatology*, **13**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000255692.46165.19>
- [35] Blanco, R., Martínez-Taboada, V.M., Rodríguez-Valverde, V., *et al.* (1997) Henoch-Schönlein Purpura in Adulthood and Childhood: Two Different Expressions of the Same Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **40**, 859-864. <https://doi.org/10.1002/art.1780400513>
- [36] Lei, W.T., Tsai, P.L., Chu, S.H., *et al.* (2018) Incidence and Risk Factors for Recurrent Henoch-Schönlein Purpura in Children from a 16-Year Nationwide Database. *Pediatric Rheumatology*, **16**, 16-25.

<https://doi.org/10.1186/s12969-018-0247-8>

- [37] 郑千千, 牛倩, 吴红娟, 等. 医护一体化延伸服务在过敏性紫癜患儿出院后的应用效果观察[J]. 护理研究, 2018, 32(17): 2769-2771.
- [38] 李晨悦. 儿童肾脏病慢病管理模式与紫癜性肾炎的示范研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.