

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童 IgA 血管炎诊断与治疗指南 (2023)

中华医学会儿科学分会免疫学组

中华儿科杂志编辑委员会

中国儿童风湿免疫病联盟

通信作者: 吴小川, 中南大学湘雅二医院儿童医学中心, 长沙 410011, Email: xiaochuanwu@csu.edu.cn; 宋红梅, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科, 北京 100730, Email: songhm1021@hotmail.com

【摘要】 IgA 血管炎(IgAV)是儿童时期常见的血管炎, 临床表现为非血小板减少性可触性皮肤紫癜, 伴或不伴腹痛、胃肠出血、关节痛、肾脏损伤等症状, 少数患儿也可出现严重器官受累。由中华医学会儿科学分会免疫学组、中华儿科杂志编辑委员会和中国儿童风湿免疫病联盟联合发起的“中国儿童 IgA 血管炎诊断与治疗指南”, 采用推荐意见分级的评估、制订及评价分级体系, 形成了 IgAV 诊断、检查、治疗、预后及健康教育等方面的推荐建议, 以期进一步提高 IgAV 诊疗的规范性及科学性, 指导临床实践。

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2702004)

Chinese guidelines for the diagnosis and management of childhood IgA vasculitis (2023)

The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic and Immunologic Diseases

Corresponding author: Wu Xiaochuan, the Children's Medical Center, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China, Email: xiaochuanwu@csu.edu.cn; Song Hongmei, Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: songhm1021@hotmail.com

IgA 血管炎(IgA vasculitis, IgAV)既往称过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP), 是儿童时期常发生的血管炎。儿童年发病率(6.1~55.9)/10万, 其中4~6岁儿童年发病率最高(70.3/10万)^[1-4]。亚洲人群发病率较高, 黑种人发病率最低^[1, 3]。IgAV 主要发生在秋、冬和春季, 夏季少见, 男女发病率之比为(1.1~1.5): 1^[1-2, 4]。2012年国际教堂山共识会议血管炎分类标准中建议将HSP更名为IgAV^[5], 强调了IgA介导的免疫反应在其发生中作用。2013年中华医学会儿科学分会免疫学组制订了

“儿童过敏性紫癜循证诊治建议”^[6], 对规范儿童HSP的临床诊治起到了一定的作用。由于一直沿用过去的疾病命名, 导致了一些临床诊治的误区。2022年中华医学会儿科学分会免疫学组、中华儿科杂志编辑委员会及中国儿童风湿免疫病联盟, 邀请兰州大学基础医学院循证医学中心指导, 采用更新的分类命名, 遵照循证临床实践指南制订的方法和步骤, 基于最新的研究证据, 结合我国临床实际, 历时近1年更新制订“中国儿童 IgA 血管炎诊断与治疗指南”(以下简称“本指南”), 以期进一步提高

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230731-00055

收稿日期 2023-07-31 本文编辑 刘瑾

引用本文: 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国儿童风湿免疫病联盟. 中国儿童 IgA 血管炎诊断与治疗指南(2023)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(12): 1067-1076. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230731-00055.



中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



IgAV 诊疗的规范性及科学性,指导临床实践。

一、指南制订流程

本指南根据中华医学会发布的“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)”方法与流程进行修订^[7]。

1. 指南制订工作组的组建:本指南由中华医学会儿科学分会免疫学组发起,成立了包括儿科、儿童风湿免疫科及循证医学等多学科专家参与的制订工作组,包括指导委员会、秘书组、证据评价组、专家共识组及外审专家组。

2. 指南注册:本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-egistry.org>)注册,注册号:PREPARE-2022CN587。

3. 指南使用者与目标人群:本指南适用于各级医疗机构儿童风湿免疫科及儿科医师。指南推荐意见的目标人群为拟诊及确诊的 IgAV 患儿。

4. 临床问题遴选、证据检索与筛选:秘书组系统查阅 IgAV 领域已发表的指南和系统评价,整理出 IgAV 诊治、预后及健康教育相关的临床问题清单。随后提交指南指导委员会成员讨论,形成初始临床问题列表。通过一轮在线调研及一轮专家组讨论临床问题的重要性,最终遴选出 14 个临床问题。证据评价组按照人群、干预、对照、结局的原则对最终纳入的临床问题进行解构和检索,检索 Pubmed、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,主要纳入系统评价、Meta 分析、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列等类型的证据。检索时间均为建库至 2022 年 9 月 14 日,发表语言限定中、英文。

5. 文献筛选:证据检索完成后,每个临床问题由 2 名证据评价组成员独立筛选文献,确定纳入符合具体临床问题的文献,完成筛选后两人进行核对。

6. 证据分级:证据评价组运用系统评价偏倚风险评价工具量表对纳入的系统评价、Meta 分析进行偏倚风险评价^[8]。使用 Cochrane 偏倚风险评价工具(针对随机对照试验研究)及纽卡斯尔-渥太华量表(针对观察性研究)等对相应类型的原始研究进行方法学质量评价^[9-10]。评价过程由 2 个人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价方法对证据和推荐意见进行分级(表 1)^[11]。对于部分无证据支持的临床问题,本指南依据专家临床经验,形成

表 1 证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

基于专家共识的推荐意见,即良好实践主张(good practice statement, GPS)。

7. 推荐意见形成:基于证据评价组提供的证据总结表,同时考虑我国患儿与家长的价值观、干预措施成本和利弊后,拟定推荐意见。通过 23 名共识专家组两轮德尔菲调研,共识率>75% 视为达成共识。同时基于共识组专家提出的反馈建议对推荐意见进行完善。

8. 撰写与外审:秘书组整合推荐意见,完成指南初稿,通过一轮共识组专家面对面充分讨论后再进行修改,最后提交外审组专家进行审阅。指导委员会根据外审反馈意见对初稿进行修改,最终形成指南终稿。

9. 推广与更新:本指南发布后将通过学术会议等方式进行传播和实施。指南发布后定期进行文献检索与评估,如出现新的证据,将启动相关内容的更新。

二、儿童 IgAV 相关术语

儿童重症 IgAV 尚没有统一的定义,通常指至少 1 个器官严重受累,包括皮肤大面积出血、溃疡或坏死;胃肠道严重受累,如严重消化道出血、肠套叠、肠穿孔或对常用镇痛药无反应且持续大于 24 h 的腹痛;肾脏严重受累,临床表现为肾病综合征、急进性肾炎、急性肾炎综合征[血尿和(或)蛋白尿、肾小球滤过率下降、伴或不伴高血压]、急慢性肾功能不全等;肺出血、睾丸炎、严重心脏和中枢神经系统受累等(GPS)。

三、指南推荐意见与依据

临床问题 1:如何诊断 IgAV?

推荐意见 1:推荐使用 2008 年欧洲抗风湿病联盟(European League against Rheumatism, EULAR)、

国际儿童风湿病实验组织(Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO)及欧洲儿童风湿病学会(Paediatric Rheumatology European Society, PReS)认可的最终 Ankara 分类标准,并注意不典型病例的鉴别(GPS)。

儿童 IgAV 由于缺乏单一的诊断检查,其诊断主要依赖于临床标准和实验室检查,尚缺乏国际公认的循证建议。2008 年 EULAR、PRINTO、PReS 认可的最终 Ankara 分类标准^[12],是根据大型国际患者注册研究制订的,并且针对儿童进行了专门验证。最终 EULAR、PRINTO、PReS 的分类标准(灵敏度 100%,特异度 87%)优于 2006 年 EULAR、PReS 分类提议(灵敏度 100%,特异度 69%)及 1990 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)的 HSP 分类标准(灵敏度 100%,特异度 2%)^[13-14]。

IgAV 的分类标准(EULAR、PRINTO、PReS)为双下肢为主的紫癜或瘀点(必要条件,紫癜为可触性及成簇的,不伴血小板减少)伴至少如下任何 1 条:(1)急性发作的弥漫性腹部绞痛,可能包括肠套叠或胃肠道出血;(2)典型的以 IgA 沉积为主的白细胞碎裂性血管炎或以 IgA 沉积为主的增生性肾小球肾炎;(3)急性发作的关节炎或关节痛,关节炎定义为关节肿胀或关节疼痛伴活动受限,关节痛定义为关节疼痛不伴关节肿胀或活动受限;(4)肾脏受累表现为蛋白尿(24 h 尿蛋白>0.3 g 或晨尿蛋白/尿肌酐>30 mg/mmol)或血尿(离心尿沉渣镜检尿红细胞>5/高倍视野)或红细胞管型。但是,注意不应将分类标准用作诊断标准^[15]。具有典型临床表现的 IgAV 临床诊断不难,但对于不典型的病例需要借助一些实验室检查,同时需要与其他疾病相鉴别,包括原发性血小板减少性紫癜、外科急腹症、感染性疾病、坏死性小肠炎、风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、急性婴儿出血性水肿、肝豆状核变性、其他风湿性疾病如抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎、结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、混合型结缔组织疾病、皮炎及自身炎症性疾病等。此外,孤立性皮肤表现患儿如为典型皮疹,在排除其他风湿性疾病后,也可考虑诊断,必要时可完善皮肤活检协助诊断。

临床问题 2: IgAV 的诊断中是否需要腹部超声、腹部 X 线及 CT 检查?

推荐意见 2: 推荐腹部超声、腹部 X 线用于 IgAV 严重消化道并发症(肠套叠、肠穿孔)的诊断,

建议 X 线或超声检查有疑问时选择 CT 检查(1C)。

IgAV 胃肠道累积的发生率为 50%~75%,临床表现多为腹痛及消化道出血^[16-17]。腹部超声可发现肠壁明显增厚、肠管扩张、肠襻增宽、肠蠕动减慢,部分患儿可出现少量腹腔积液等^[18];腹部 X 线可表现为黏膜折叠增厚、指纹征、肠襻间增宽、小肠胀气伴有液气平面;CT 表现多发节段性肠管损伤,受累肠壁水肿增厚、肠管狭窄、受累肠管周围常可见少量腹腔积液^[19]。影像学改变对于 IgAV 的诊断帮助不大,因此不推荐对 IgAV 患儿常规进行上述影像学检查。但 IgAV 可并发严重的消化道并发症肠套叠和肠穿孔,主要表现为持续或严重腹痛和(或)便血。肠套叠总体发生率为 0.4%~10.2%^[20-22]。不同于特发性肠套叠(回-结肠套叠),IgAV 肠套叠 50%~60% 为回-回肠套叠^[16-17]。对怀疑有肠套叠的 IgAV 患儿,首选腹部超声检查,而行 X 线钡剂或空气灌肠有可能会加重炎症导致肠穿孔。肠穿孔一般发生率不超过 1%,我国单中心的回顾性分析发现 IgAV 消化道穿孔发生率约 0.1%(11/10 791)^[23]。超声诊断 3 例,CT 检查诊断 8 例,其中 5 例超声检查阴性,最终由 CT 检查诊断^[23]。因此,IgAV 患儿存在持续或严重的消化道症状[腹痛和(或)便血]时,建议行腹部超声或腹部 X 线来除外肠套叠或肠穿孔,CT 检查则多在 X 线及 B 超检查有疑问时选择。

临床问题 3: IgAV 消化道内镜检查的适应证有哪些?

推荐意见 3: 不推荐 IgAV 患儿常规进行消化道内镜检查(GPS),严重腹痛或消化道出血(急性大出血或反复消化道出血)的 IgAV 或疑诊 IgAV 的患儿需进一步行鉴别诊断时可考虑应用消化道内镜检查(2C)。

IgAV 内镜下胃肠黏膜呈紫癜样改变、糜烂和溃疡。典型者为紫癜样斑点、孤立性出血性红斑、微隆起,病灶间可见相对正常黏膜。病变多呈节段性改变,主要累及胃、十二指肠、小肠和结肠,常以小肠为重,很少累及食管。侵犯部位以十二指肠黏膜改变最为突出,十二指肠降段不规则溃疡可能也是 IgAV 在胃肠道的典型表现^[24-26]。尽管内镜检查可能有助于 IgAV 的早期识别,还可评估病情及指导治疗^[24-25, 27-28]。但是这些内镜相关的研究多为回顾性的观察性研究,例数少,证据质量不高。仅有消化道症状而无皮肤紫癜患儿,消化道内镜虽然能直接观察胃肠黏膜改变,但活检不常见有血管炎,而且由于不符合分类标准,仅凭内镜表现诊断

IgAV 也要谨慎^[29]。因此,本指南不推荐 IgAV 患儿常规进行消化道内镜检查。严重腹痛或消化道出血(急性大出血或反复消化道出血)的 IgAV 或疑诊 IgAV 的患儿需要进一步鉴别诊断时,可酌情考虑消化道内镜检查。

临床问题 4: IgAV 皮肤活检的适应证有哪些?

推荐意见 4: 建议对疑诊或皮疹不典型的患儿进行皮肤活检以协助诊断或排除其他病变(GPS)。

IgAV 皮肤活检的适应证多为专家建议达成的共识^[30]。对于典型病变,一般不需要进行皮肤活检。对于疑诊或皮疹分布异常的患儿,活检应包含 24 h 内的新发皮损,因为陈旧的皮损中血管损伤会导致所有免疫球蛋白同种型非特异性漏出,影响免疫荧光染色的准确性。但注意有时活检组织中 IgA 免疫荧光染色阴性也不能完全排除 IgAV 的诊断。一项长达 10 年的单中心回顾性对照研究最终纳入 62 例皮肤活检证实为白细胞碎裂性血管炎的患者^[31]。直接免疫荧光(direct immunofluorescence, DIF)检查发现 IgA 阳性与 IgAV 呈显著正相关。DIF 阳性组中 84%(26/31)符合 IgAV 的 EULAR 分类标准,DIF 阴性组中也有 19%(6/31)符合 IgAV 的 EULAR 分类标准($P=0.0001$),其灵敏度与特异度分别为 81% 和 83%^[31]。

临床问题 5: IgAV 肾活检的适应证有哪些?

推荐意见 5: IgAV 肾活检主要用于临床证据表明肾脏严重受累患儿的肾脏损伤程度评价及指导治疗(GPS)。

肾脏严重受累的证据包括肾病综合征,急性肾炎综合征[血尿和(或)蛋白尿、肾小球滤过率下降、伴或不伴高血压],急性或进行性肾功能损伤(肾小球滤过率下降),重度蛋白尿(晨尿蛋白/尿肌酐 >250 mg/mmol 或 24 h 尿蛋白定量 ≥ 50 mg/kg)持续 4 周及以上或中度蛋白尿(晨尿蛋白/尿肌酐 $100\sim 250$ mg/mmol 或 24 h 尿蛋白定量 $25\sim 50$ mg/kg)持续 3 个月及以上(GPS)^[32-33]。

IgAV 肾脏受累的发生率为 20%~80%,通常表现为镜下血尿和(或)蛋白尿,肉眼血尿也常见,也可表现为急性肾炎综合征或肾病综合征,严重的可出现急性肾衰竭。IgAV 肾脏受累多为轻度或自限性,发生终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的风险约 2%^[34]。一项系统性回顾分析发现以孤立性血尿或蛋白尿为早期发病表现的患儿发生长期肾损伤的比例为 1.6%,以肾炎或肾病综合征为早期发病表现的患儿发生长期肾损伤的比例

为 19.5%^[35],早期同时出现肾炎综合征及肾病综合征的患儿发生长期肾损伤的比例高达 45%~50%^[36]。而起病时表现为肾炎综合征和(或)肾病综合征的患儿,5%~20% 发展为 ESRD^[37-38]。一项 Meta 分析显示肾小球滤过率下降,起病时表现为肾病综合征、肾炎及肾病综合征或肾活检提示新月体肾炎[国际儿童肾脏病研究组织(International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC)分级 III~V 级]是 IgAV 肾炎(IgAV nephritis, IgAVN)不良预后的重要危险因素^[39]。我国一项多中心临床调查研究显示,我国紫癜性肾炎临床表型为单纯性蛋白尿、血尿和(或)蛋白尿、急性肾炎及肾病综合征型的患儿肾活检多为 ISKDC-III 级及以上^[40]。一项日本的回顾性研究显示,47% 的表现为肾病综合征的 IgAV 患儿(未经干预)在 3 个月内可以自发缓解^[41]。本指南推荐有临床证据表明肾脏严重受累的 IgAV 患儿进行肾脏损伤程度评价及指导治疗时进行肾活检。

临床问题 6: 糖皮质激素治疗 IgAV 的适应证有哪些?

推荐意见 6: 糖皮质激素适用于 IgAV 胃肠道受累[严重腹痛和(或)消化道出血](1B)、关节炎(2B)、IgAV 肾炎(GPS);严重皮疹(快速进展、出血性大疱性皮疹、溃疡性皮疹或坏死性皮疹等)、血管性水肿、睾丸炎、脑血管炎、肺出血及其他严重器官受累或危及生命的血管炎(1C)。

糖皮质激素对 IgAV 胃肠道及关节症状有效。芬兰多中心、前瞻、随机、双盲、安慰剂对照研究发现泼尼松[1 mg/(kg·d),持续使用 2 周,随后 2 周内减停]有效地减轻了腹痛(疼痛评分,2.5 比 4.8 分, $P=0.029$)和关节疼痛(疼痛评分,4.6 比 7.3 分, $P=0.030$),同时缩短腹痛的病程(1.5 比 2.7 d, $P=0.028$)^[42]。另一项随机、安慰剂对照研究提示糖皮质激素没有缩短腹痛和关节痛的病程($P=0.8$ 、0.1),但发现肠套叠的风险有所降低(0/21 比 2/19)^[43]。Weiss 等^[44]进行了系统性评价,IgAV 患儿早期使用糖皮质激素治疗能增加 24 h 内腹痛缓解的概率,减少肠套叠、肠出血的风险,有可能减少手术干预率。随后一项大型多中心回顾性病例对照研究证实了早期使用糖皮质激素可显著降低腹部手术的风险比($HR=0.39$, 95%CI 0.17~0.91)^[45]。同时 Jauhola 等^[46]也再次证实了泼尼松治疗 IgAV 患儿的腹痛和关节痛持续时间以及相应的疼痛评分较低。



有腹痛症状者推荐首选口服泼尼松治疗, 1~2 mg/(kg·d)(最大剂量 60 mg/d) 1~2 周, 后 1~2 周减量^[30, 42]。胃肠道症状较重, 不能口服糖皮质激素的患儿(包括持续腹痛、肠出血、肠系膜血管炎、胰腺炎等)推荐静脉使用糖皮质激素, 一般剂量为氢化可的松琥珀酸钠每次 5~10 mg/kg, 根据病情可间断 4~8 h 重复使用; 甲泼尼龙 5~10 mg/(kg·d), 或地塞米松 0.3 mg/(kg·d)。病情严重者给予冲击治疗剂量甲泼尼龙 10~30 mg/(kg·d), 最大剂量 <1 000 mg/d, 连用 3 d, 必要时 1~2 周后重复^[30]。严重症状控制后应改口服糖皮质激素, 并逐渐减量, 总疗程不宜过长, 推荐 2~4 周。

严重皮疹、血管性水肿、睾丸炎、脑血管炎、肺出血及其他严重器官受累或危及生命的血管炎推荐常规剂量或冲击剂量的糖皮质激素治疗^[30, 47-48]。IgAV 肾炎参考中华医学会儿科学分会肾脏学组制订的“紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)”^[49]。

临床问题 7: 糖皮质激素预防 IgAV 皮疹反复是否有效?

推荐意见 7: 糖皮质激素不能预防 IgAV 皮疹反复, 不推荐长时间使用糖皮质激素来预防皮疹反复(1C)。

2004 年加拿大一项为期 1 年的随机、安慰剂对照研究显示, 与安慰剂比较泼尼松预防组和安慰剂组出现皮疹复发患儿差异无统计学意义(2/21 比 4/19, $P=0.4$)^[43]。随后芬兰一项多中心、前瞻、随机、双盲、安慰剂对照研究, 纳入研究后 7~10 d 泼尼松预防组出现紫癜患儿低于安慰剂组患儿[36%(27/75)比 56%(41/73), $P=0.021$], 但两组在 1 个月时的皮肤症状及 1 个月后紫癜复发率差异均无统计学意义^[42]。

临床问题 8: 糖皮质激素预防 IgAV 肾脏损伤是否有效?

推荐意见 8: 糖皮质激素不能预防 IgAV 肾脏损伤, 不推荐使用糖皮质激素来预防 IgAV 肾脏损伤(1B)。

2004 年前一些相关研究有支持糖皮质激素预防 IgAV 肾脏损伤的倾向, 但皆因无安慰剂对照或设盲或随机及分配隐藏不清楚而存在高偏倚风险^[50-51]。随后多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究均提示泼尼松不能预防 IgAV 肾脏损伤^[42-43, 52-53]。国内外对以上研究进行了系统性评价。国内一项 Meta 分析结果显示^[54], 诊断 IgAV 后 6 个月以内肾脏损伤的发生率, 糖皮质激素

预防组为 22.2%(42/189), 对照组为 26.3%(50/190), 合并 $RR=0.67$, 95% CI 0.17~2.62, $P=0.57$; 诊断 IgAV 后 6 个月以上肾脏损伤发生率, 糖皮质激素预防组为 10.9%(41/373), 对照组为 12.6%(46/364), 合并 $RR=0.85$, 95% CI 0.44~1.64, $P=0.65$ 。国外 Cochrane 荟萃分析显示^[55], 泼尼松治疗与安慰剂或支持性治疗相比, 新诊断的 IgAV 患儿发生肾脏损伤的风险差异无统计学意义(5 项研究, 746 例患儿, $RR=0.73$, 95% CI 0.43~1.24, $I^2=44%$); 在随后 1 个月(4 项研究, 655 例患儿, $RR=0.80$, 95% CI 0.34~1.84, $I^2=72%$)、3 个月(4 项研究, 655 例患儿, $RR=0.83$, 95% CI 0.46~1.52, $I^2=44%$)、6 个月(3 项研究, 379 例患儿, $RR=0.51$, 95% CI 0.24~1.11, $I^2=0$)及 12 个月(3 项研究, 455 例患儿, $RR=1.06$, 95% CI 0.38~2.91, $I^2=32%$)时肾脏损伤的进展或持续的风险方面差异均无统计学意义。因此本指南不推荐使用糖皮质激素来预防 IgAV 肾脏损伤。

临床问题 9: 其他免疫抑制剂在 IgAV 中的适应证有哪些?

推荐意见 9: 建议吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)用于大剂量糖皮质激素治疗无效或激素依赖的 IgAV 严重胃肠道受累(2D); 环磷酰胺用于重症 IgAV 的肺出血、大剂量糖皮质激素治疗无效的严重消化道出血、脑血管炎及其他严重的器官血管炎(2D)。IgAV 肾炎的免疫抑制剂使用推荐参考中华医学会儿科学分会肾脏学组制订的“紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)”^[49](GPS)。

回顾性的小样本观察性研究报道了 18 例严重胃肠道受累的 IgAV 患儿^[56], 其中 3 例合并严重胃肠道并发症肠套叠和(或)肠穿孔, 1 例出现消化道大出血。所有患儿使用糖皮质激素治疗 [≥ 2 mg/(kg·d)] 3 d 后胃肠道症状未缓解或糖皮质激素依赖(糖皮质激素减量时复发 2 次), 加用 MMF [20~30 mg/(kg·d), 分 2 次] 口服, 所有患儿在治疗后 3(1~14) d 胃肠道症状得到缓解。1 个月后 MMF 减量, 3 个月后停用。还有一些病例系列或案例报道了 MMF 成功治疗儿童 IgAV 的胃肠道受累^[57-59]。Chen 等^[60]对已报道的 17 例 IgAV 合并肺出血案例进行了综述。8 例出现呼吸衰竭进行了气管插管的患儿中, 加用环磷酰胺冲击治疗的 3 例患儿均存活, 而仅接受糖皮质激素治疗的 5 例患儿有 2 例死亡。随后 Di Pietro 等^[61]又增加了综述的案例, 同样发现 IgAV 合并肺出血的患儿给予环磷酰胺治疗可

能获益。因此, IgAV 患儿合并肺出血, 尤其存在呼吸衰竭的情况下, 建议环磷酰胺冲击治疗。此外还有一些环磷酰胺治疗 IgAV 脑血管炎、颅内出血、糖皮质激素治疗无效的严重消化道出血、周围神经病变及心脏受累的成功案例报道^[62-67]。也有静脉环孢素 A 有效治疗 IgAV 合并肺泡出血的病例报道^[68], 但由于证据数量太少, 质量等级很低, 本指南暂不做钙调神经磷酸酶抑制剂在除外肾脏受累的 IgAV 中的适应证推荐。IgAV 肾炎的免疫抑制剂使用推荐参考中华医学会儿科学分会肾脏学组制定的“紫癜性肾炎循证诊治指南(2016)”^[49]。

临床问题 10: 静脉注射人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 在 IgAV 中的适应证有哪些?

推荐意见 10: 建议 IVIG 用于糖皮质激素治疗无效或使用禁忌的 IgAV 严重胃肠道受累 (2B)、出血性大疱性皮疹 (2D) 及脑血管炎 (2D)。

国内 Meta 分析结果显示^[69], 与单用糖皮质激素比较, 糖皮质激素联合 IVIG 可缓解患儿腹痛症状 [连续变量通过均差 (MD) = -1.74, 95% CI -2.74 ~ -0.74, $P < 0.05$], 便血症状 (MD = -1.81, 95% CI -2.95 ~ -0.67, $P < 0.05$), 缩短住院时间及病程 (MD = -5.12, 95% CI -7.42 ~ -2.82, $P < 0.05$), 且 6 个月复发率低于单用糖皮质激素 ($OR = 0.15$, 95% CI 0.03 ~ 0.73, $P < 0.05$)。国外也有多中心非对照回顾性观察研究及案例报道了 IVIG 成功治疗糖皮质激素治疗无效或使用禁忌的 IgAV 严重胃肠道受累^[70-73]。也有 IVIG 成功治疗糖皮质激素治疗无效的 IgAV 出血性大疱性皮疹的案例报道^[74]。此外 IVIG 联合糖皮质激素有效治疗 IgAV 脑血管炎, 甚至颅内出血也有病例系列报道^[75-76]。IVIG 推荐剂量为 1 g/(kg·d) 连用 2 d, 或 2 g/(kg·d) 用 1 d, 或 400 mg/(kg·d) 连用 4~5 d。以上证据质量均较低, 考虑到 IVIG 有潜在肾损伤^[77], 且治疗费用昂贵, 本指南暂不做 IVIG 治疗 IgAV 的强烈推荐。

临床问题 11: 血浆置换治疗重症 IgAV 是否有效?

推荐意见 11: 血浆置换治疗重症 IgAV 疗效不明确, 不推荐重症 IgAV 常规使用血浆置换治疗 (1C)。

最初 1999 年 Hattori 等^[78]对 9 例重症 IgAVN [年龄 (8.3±2.9) 岁, 肾病水平蛋白尿 (4.9±2.5) g/(m²·d), 估计肾小球滤过率 (46.5±9.5) ml/(min·1.73 m²)] 进行单一的血浆置换治疗

(每周 3 次治疗 2 周, 然后每周 1 次治疗 6 周, 共 12 次)。所有患儿肾功能改善, 蛋白尿减少, 皮疹和腹痛消退。最后 4 例完全恢复, 2 例仅在最后一次观察时出现镜下血尿 [随访时间 (9.6±4.3) 年], 其余 3 例患儿在治疗完成后出现蛋白尿反弹性增加, 其中 2 例分别在发病后 14.1 和 1.8 年发展为 ESRD。另有一项单中心回顾性研究报道了 7 例严重儿童 IgAV (以严重腹痛及持续消化道出血为主要表现, 常规糖皮质激素及免疫抑制剂治疗无好转), 血浆置换 3~6 次后均好转^[79]。此外还有一些个案报道血浆置换成功治疗儿童重症 IgAV (肺出血、坏死性紫癜、中枢神经系统受累)^[60, 80-81]。国内一项单中心随机对照研究纳入 60 例重症 IgAV 患儿 (肾病综合征表型, 肾活检 ISKDC 分级 III b 级及以上)^[82], 随机分为对照组 (30 例, 甲泼尼龙+环磷酰胺) 及治疗组 (30 例, 双重血浆置换+甲泼尼龙+环磷酰胺)。尽管治疗组中完全缓解患儿达缓解时间明显早于对照组 [(4.6±0.7) 比 (5.0±0.5) 月, $P = 0.028$], 但治疗组和对照组在治疗 3 个疗程后的缓解率 [80% (24/30) 比 63% (19/30), $P > 0.05$] 及 6 个月后的缓解率 [87% (26/30) 比 77% (23/30), $P = 0.307$] 差异均无统计学意义。提示重症 IgAV 患儿使用血浆置换治疗急性期可能获益, 但远期并没有更多获益, 但该研究分配隐藏不清楚, 没有实施盲法, 且纳入样本量少, 存在高风险偏倚。因此, 血浆置换对于儿童重症 IgAV 的有效性还是缺乏高质量的证据。考虑到血浆置换为有创性的操作, 有血流动力学紊乱的风险, 同时抗凝剂使用也存在一定的出血风险, 也有潜在输血传播疾病的感染风险, 治疗费用高昂等因素, 本指南不建议重症 IgAV 常规使用血浆置换治疗。

临床问题 12: 影响 IgAV 预后的危险因素有哪些?

推荐意见 12: IgAV 近期预后主要与消化道及重要脏器受累的严重程度有关 (GPS); 远期预后主要与肾脏受累的严重程度有关 (1B)。

IgAV 大多预后良好, 其预后主要取决于消化道及肾脏受累的严重程度。近期预后与消化道受累的严重程度有关, 如肠套叠、肠穿孔或难治性消化道出血可能危及生命。远期预后与肾脏受累的严重程度有关。Shi 等^[39]对 9 项病例对照研究 (共纳入 969 例 IgAVN 患儿) 进行 Meta 分析显示, 发病年龄较大 ($WMD = 1.77$, 95% CI 0.35 ~ 3.18, $P = 0.014$), 肾小球滤过率较低 ($WMD = -23.93$, 95% CI -33.78 ~

-14.09, $P < 0.0001$), 初始表现为肾病综合征 ($OR = 1.74$, $95\%CI 1.12 \sim 2.7$, $P = 0.013$), 肾炎及肾病综合征 ($OR = 4.55$, $95\%CI 2.89 \sim 7.15$, $P < 0.0001$) 和肾活检显示新月体肾炎 (ISKDC 分级 III ~ IV 级) ($OR = 3.85$, $95\%CI 2.37 \sim 6.28$, $P < 0.0001$) 是预后不良的重要风险因素。此外心、肺、脑、眼、睾丸等脏器受累虽然罕见,但也与 IgAV 的预后密切相关。

临床问题 13: IgAV 与食物过敏是否相关? 是否需要应用抗组胺药或抗过敏药治疗?

推荐意见 13: 尚无证据表明食物过敏是导致 IgAV 的原因, 不推荐常规应用抗组胺药或抗过敏治疗 (GPS)。

目前认为 IgAV 是 IgA 为主的免疫复合物沉积导致的免疫性血管炎^[83]。研究表明 IgAV 及 IgAVN 患儿循环及组织存在 IgA1 O-链接糖基化异常, 主要是半乳糖缺陷型 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 增多^[84-85]。机体针对这种异常的 IgA1 形成 IgA1-IgG 抗体, IgA1 与 IgA1-IgG 结合形成循环免疫复合物, 沉积在血管壁及肾脏导致免疫炎症^[86]。这种免疫复合物沉积导致的血管炎属于 III 型变态反应。而食物过敏包含 IgE 介导的 I 型变态反应、非 IgE 介导的非 I 型变态反应及混合介导的食物过敏。其临床表现主要为荨麻疹、血管性水肿、鼻结膜炎、哮喘、胃肠道症状或特应性皮炎等^[87]。尽管国内有少量研究关注了 IgAV 患儿体内存在食物特异性的 IgG 抗体^[88], 但没有直接证据表明这些 IgG 抗体是导致 IgAV 的原因, 而且食物特异性的 IgG 抗体的存在也不能作为食物过敏的诊断依据^[87]。鉴于以上发病机制, 加之尚无高质量的循证证据支持抗组胺药或抗过敏治疗在 IgAV 中有获益, 因此本指南不推荐儿童 IgAV 常规应用抗组胺药或抗过敏治疗。

临床问题 14: IgAV 患儿饮食上应注意什么?

推荐意见 14: 建议 IgAV 患儿在胃肠道受累时注意控制饮食, 轻症腹痛 IgAV 患儿建议进食清淡、少渣易消化食物, 严重腹痛、呕吐或消化道出血者建议暂禁食, 予肠外营养支持 (GPS)。不推荐长时间限制动物蛋白饮食的摄入 (1D)。

尚无证据表明食物因素是 IgAV 发生发展的主要原因。因此建议 IgAV 患儿仅在胃肠道受累时注意控制饮食, 以免加重胃肠道的损伤。另有一项非随机对照研究显示^[89], 正常摄入动物蛋白饮食的 IgAV 患儿与限制动物蛋白饮食的 IgAV 患儿, 在随访的 6 个月内皮疹反复次数、IgAV 复发率及肾损伤

发生率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 而复发的 IgAV 患儿与未复发患儿的每日动物蛋白摄入量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此动物蛋白饮食与 IgAV 复发或皮疹反复无明显相关性。

由于受整体证据质量以及本土证据数量的限制, 部分推荐意见的级别较低, 临床医师可根据患儿具体病情, 在本指南推荐意见的基础上制订个体化诊疗方案。本指南制订工作组基于当前证据检索情况, 提出以下未来进一步研究方向, IgAV 肾脏受累的预测及预防研究; 探索重症 IgAV 的新的治疗手段, 开展 RCT 研究, 进一步改善 IgAV 的预后。

(帅兰军 吴小川 宋红梅 张秋业
李晓忠 戎赞华 农光民 王滔
马金海 卢燕鸣 赵冬梅
李小青 执笔)

指导委员会: 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 (宋红梅); 中南大学湘雅二医院 (吴小川); 重庆医科大学附属儿童医院 (唐雪梅); 青岛大学附属医院 (张秋业); 苏州大学附属儿童医院 (李晓忠); 河北医科大学第二医院 (戎赞华); 广西医科大学第一附属医院 (农光民)

秘书组: 中南大学湘雅二医院 (帅兰军、沈田、李永珍)

证据评价组: 中南大学湘雅二医院 (帅兰军、王英、沈田); 兰州大学健康数据科学研究院 (陈耀龙); 兰州大学基础医学院循证医学中心 (刘辉); 兰州大学公共卫生学院 (孙雅佳)

专家共识组 (按单位及姓名拼音顺序): 重庆医科大学附属儿童医院 (唐雪梅); 成都市妇女儿童中心医院 (张伟); 福建省立医院 (王滔); 广西医科大学第一附属医院 (农光民); 河北医科大学第二医院 (戎赞华); 吉林大学白求恩第一医院 (杨思睿); 南方医科大学南方医院 (孙良忠); 南京医科大学附属儿童医院 (俞海国); 宁夏医科大学总医院 (马金海); 青岛大学附属医院 (张秋业); 上海儿童医学中心 (周伟); 上海交通大学医学院附属仁济医院 (卢燕鸣); 上海市儿童医院 (郝胜); 深圳市儿童医院 (杨军); 首都医科大学附属北京儿童医院 (毛华伟); 苏州大学附属儿童医院 (李晓忠); 西安市儿童医院 (李小青); 厦门大学附属第一医院 (肖继红); 新疆乌鲁木齐市第一人民医院 (儿童医院) (赵冬梅); 云南省第一人民医院 (王亚军); 郑州大学第一附属医院 (张建江); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 (宋红梅); 中南大学湘雅二医院 (吴小川)

外审专家组: 中南大学湘雅二医院 (易著文); 天津市儿童医院 (胡坚)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins[J]. Lancet, 2002, 360(9341): 1197-1202. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11279-7.

- [2] Piram M, Maldini C, Biscardi S, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(8): 1358-1366. DOI: 10.1093/rheumatology/kex158.
- [3] Shim JO, Han K, Park S, et al. Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schönlein purpura in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(25): e174. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e174.
- [4] Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, et al. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(12): 1648-1650. DOI: 10.1136/ard.2006.069187.
- [5] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 502-507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.07.006.
- [7] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [8] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [9] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [10] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[S/OL]. (2020-01-19) [2023-07-01]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf.
- [11] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [12] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II : final classification criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5): 798-806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.
- [13] Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(7): 936-941. DOI: 10.1136/ard.2005.046300.
- [14] Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura[J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8):1114-1121. DOI: 10.1002/art.1780330809.
- [15] Hunder GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(5): 417-418. DOI: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00013.
- [16] Leung A, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein purpura in children: an updated review[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16(4): 265-276. DOI: 10.2174/1573396316666200508104708.
- [17] Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein purpura[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(8): 2011-2019. DOI: 10.1007/s10620-007-0147-0.
- [18] Nchimi A, Khamis J, Paquot I, et al. Significance of bowel wall abnormalities at ultrasound in Henoch-Schönlein purpura[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(1): 48-53. DOI: 10.1097/01.mpg.0000304453.99799.8c.
- [19] Jeong YK, Ha HK, Yoon CH, et al. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein syndrome: CT findings [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1997, 168(4): 965-968. DOI: 10.2214/ajr.168.4.9124151.
- [20] Chang WL, Yang YH, Lin YT, et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients[J]. *Acta Paediatr*, 2004, 93(11): 1427-1431. DOI: 10.1080/08035250410020181.
- [21] Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, et al. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children: a single-center study[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(6): 1707-1714. DOI: 10.1007/s10067-019-04460-1.
- [22] Rubino C, Monacelli C, Marrani E, et al. Gastrointestinal involvement in IgA vasculitis: a single-center 11-year study on a cohort of 118 children[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(12): 5041-5046. DOI: 10.1007/s10067-021-05863-9.
- [23] Guo Q, Hu X, Song C, et al. Clinical characteristics and associating risk factors of gastrointestinal perforation in children with IgA vasculitis[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 2315-2320. DOI: 10.1080/07853890.2021.2009554.
- [24] Nishiyama R, Nakajima N, Ogiwara A, et al. Endoscope images of Schönlein-Henoch purpura[J]. *Digestion*, 2008, 77(3-4):236-241. DOI: 10.1159/000150697.
- [25] Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(9): 1038-1043. DOI: 10.1080/00365520802101861.
- [26] 王玲. 儿童腹型过敏性紫癜的内镜特点及治疗[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(12): 946-948. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2017.12.017.
- [27] Han Y, Jin SY, Kim DW, et al. Endoscopic and microscopic findings of gastrointestinal tract in Henoch-Schönlein purpura: single institute experience with review of literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20):e15643. DOI: 10.1097/MD.00000000000015643.
- [28] Fang Y, Peng K, Zhao H, et al. The characteristics of video capsule endoscopy in pediatric Henoch-Schönlein purpura with gastrointestinal symptoms[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18(1): 84. DOI: 10.1186/s12969-020-00471-4.
- [29] Louie CY, Gomez AJ, Sibley RK, et al. Histologic features of gastrointestinal tract biopsies in IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(4):529-533. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001036.
- [30] Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9):



- 1607-1616. DOI: 10.1093/rheumatology/kez041.
- [31] Linskey KR, Kroshinsky D, Mihm MC Jr, et al. Immunoglobulin-A--associated small-vessel vasculitis: a 10-year experience at the massachusetts general hospital [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(5): 813-822. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.06.012.
- [32] 易著文. 儿童紫癜性肾炎诊治循证指南的解读 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2010, 2(4): 289-291. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2010.04.001.
- [33] Foster HB, Brogan P. *Oxford handbook of paediatric rheumatology*[M], 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2018.
- [34] Goldstein AR, White RH, Akuse R, et al. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis [J]. *Lancet*, 1992, 339(8788): 280-282. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91341-5.
- [35] Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review [J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(9):916-920. DOI: 10.1136/adc.2005.074641.
- [36] Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment [J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(12): 1882-1889. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01445.x.
- [37] Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2002, 360(9334): 666-670. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09835-5.
- [38] Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2007, 46(6): 505-511. DOI: 10.1177/0009922806298896.
- [39] Shi D, Chan H, Yang X, et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0223218. DOI: 10.1371/journal.pone.0223218.
- [40] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 儿童紫癜性肾炎诊治现状多中心回顾性调查分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(12): 881-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.12.001.
- [41] Deki S, Hamada R, Mikami N, et al. Half of children with IgA vasculitis-associated nephritis with nephrotic state spontaneously recover [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2022, 27(8):681-689. DOI: 10.1111/nep.14041.
- [42] Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2006, 149(2): 241-247. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.03.024.
- [43] Huber AM, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383] [J]. *BMC Med*, 2004, 2:7. DOI: 10.1186/1741-7015-2-7.
- [44] Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(5): 1079-1087. DOI: 10.1542/peds.2007-0667.
- [45] Weiss PF, Klink AJ, Localio R, et al. Corticosteroids may improve clinical outcome during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): 674-681. DOI: 10.1542/peds.2009-3348.
- [46] Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study [J]. *Arch Dis Child*, 2010, 95(11):871-876. DOI: 10.1136/adc.2009.167874.
- [47] Gulati G, Siv J, Ware AE. Bullous skin lesions in an adult male: a diagnostic dilemma [J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 215-219. DOI: 10.12659/AJCR.893218.
- [48] Nothhaft M, Klepper J, Kneitz H, et al. Hemorrhagic bullous Henoch-Schönlein purpura: case report and review of the literature [J]. *Front Pediatr*, 2019, 6: 413. DOI: 10.3389/fped.2018.00413.
- [49] 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(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9):647-651. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.003.
- [50] Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, et al. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura [J]. *Eur J Pediatr*, 1992, 151(2):140-144. DOI: 10.1007/BF01958961.
- [51] 黄文彦, 陈荣华, 邹薇, 等. 强的松对过敏性紫癜肾损害预防作用的观察 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2002, 22(3): 214-216. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4368.2002.03.013.
- [52] Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(6): 933-939. DOI: 10.1007/s00467-012-2106-z.
- [53] Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein purpura (HSP) [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(10): 756-763. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303642.
- [54] 张莹, 夏正坤, 高远斌, 等. 糖皮质激素预防过敏性紫癜患儿肾损害随机对照试验的 Meta 分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 7(5):349-353. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2012.05.006.
- [55] Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(8): CD005128. DOI: 10.1002/14651858.CD005128.pub3.
- [56] Wang H, Zhang B, Li S, et al. Clinical outcome in pediatric refractory gastrointestinal Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(9): 1361-1366. DOI: 10.1007/s00431-020-03592-w.
- [57] Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, et al. Treatment of complicated henoch-schönlein purpura with mycophenolate mofetil: a retrospective case series report [J]. *Int J Rheumatol*, 2010, 2010: 254316. DOI: 10.1155/2010/254316.
- [58] Gicchino MF, Iafusco D, Marrapodi MM, et al. Gastrointestinal Henoch-Schönlein purpura successfully treated with Mycophenolate Mofetil: description of 2 case reports [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(1): e24093. DOI: 10.1097/MD.0000000000024093.
- [59] Chou T, Louissant VR, Adams A, et al. Successful treatment of Henoch-Schönlein purpura with recurrent gastrointestinal involvement with mycophenolate mofetil: a brief report [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2015, 54(9):

- 900-903. DOI: 10.1177/0009922814568288.
- [60] Chen SY, Chang KC, Yu MC, et al. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients: case report and review of the literature[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41(2): 305-312. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.03.007.
- [61] Di Pietro GM, Castellazzi ML, Mastrangelo A, et al. Henoch-Schönlein purpura in children: not only kidney but also lung[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 75. DOI: 10.1186/s12969-019-0381-y.
- [62] Akçaboy M, Fidan K, Kandur Y, et al. Cerebral Vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report[J]. *Arch Rheumatol*, 2017, 32(3): 264-267. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6225.
- [63] Karamadoukis L, Ludeman L, Williams AJ. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral haemorrhage in an adult patient: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2008, 2:200. DOI: 10.1186/1752-1947-2-200.
- [64] Uluca Ü, Ece A, Şen V, et al. Management of intestinal bleeding with single-dose cyclophosphamide in Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(3): 498-500. DOI: 10.1111/ped.12670.
- [65] Aydın F, Kurt T, Ünlü E, et al. Steroid-resistant peripheral neuropathy in a child: a rare finding in immunoglobulin a vasculitis[J]. *Turk J Pediatr*, 2022, 64(3): 576-579. DOI: 10.24953/turkjped.2020.3094.
- [66] Yılmaz N, Yüksel S, Becerir T, et al. Myocarditis and intracardiac thrombus due to Henoch-Schönlein purpura: case report and literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4): 1635-1644. DOI: 10.1007/s10067-020-05317-8.
- [67] Lutz HH, Ackermann T, Krombach GA, et al. Henoch-Schönlein purpura complicated by cardiac involvement: case report and review of the literature[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(5): e9-15. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.017.
- [68] Matsubayashi R, Matsubayashi T, Fujita N, et al. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura in a child[J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(6):803-805. DOI: 10.1007/s10067-007-0832-6.
- [69] 郑梦秋, 张明雄, 高晓琳, 等. 丙种球蛋白联合糖皮质激素与单用糖皮质激素治疗小儿腹型过敏性紫癜疗效比较的 Meta 分析[J]. *儿科药学杂志*, 2022, 28(7):34-38. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.009.
- [70] Cherqaoui B, Chausset A, Stephan JL, et al. Intravenous immunoglobulins for severe gastrointestinal involvement in pediatric Henoch-Schönlein purpura: a French retrospective study[J]. *Arch Pediatr*, 2016, 23(6):584-590. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.03.018.
- [71] Morotti F, Bracciolini G, Caorsi R, et al. Intravenous immunoglobulin for corticosteroid-resistant intestinal Henoch-Schönlein purpura: worth a controlled trial against corticosteroids?[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(8):3868-3871. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa743.
- [72] Naifa G, Totikidis G, Alexiadou S, et al. Intravenous γ globulin for intractable abdominal pain due to IgA vasculitis[J]. *Case Rep Pediatr*, 2020, 2020:8867621. DOI: 10.1155/2020/8867621.
- [73] Fagbemi AA, Torrente F, Hilson AJ, et al. Massive gastrointestinal haemorrhage in isolated intestinal Henoch-Schönlein purpura with response to intravenous immunoglobulin infusion[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(9): 915-919. DOI: 10.1007/s00431-006-0337-3.
- [74] Mauro A, Mauro S, Rega R, et al. Successful treatment of hemorrhagic bullous Henoch-Schönlein purpura with intravenous immunoglobulins[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(1):e34-e36. DOI: 10.1111/pde.13715.
- [75] De Maddi F, Dinardo R, Buonocore MC, et al. Intravenous immunoglobulin in Henoch-Schönlein purpura complicated by cerebral hemorrhage[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9): 2451-2453. DOI: 10.1007/s00296-012-2474-5.
- [76] 何松蔚, 陈芳, 胡艳, 等. 过敏性紫癜合并中枢神经系统损害 18 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(23):1821-1824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.23.019.
- [77] Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney--a two-edged sword[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 34(3): 593-601. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2004.06.003.
- [78] Hattori M, Ito K, Konomoto T, et al. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33(3):427-433. DOI: 10.1016/s0272-6386(99)70178-2.
- [79] Başaran Ö, Cakar N, Uncu N, et al. Plasma exchange therapy for severe gastrointestinal involvement of Henoch Schönlein purpura in children[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(2 Suppl 89):S-176-80.
- [80] Acar B, Arikan FI, Alioglu B, et al. Successful treatment of gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura with plasmapheresis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(11):2103. DOI: 10.1007/s00467-008-0886-y.
- [81] Eun SH, Kim SJ, Cho DS, et al. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone[J]. *Pediatr Int*, 2003, 45(4):484-487. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2003.01748.x.
- [82] 刘娜, 马忠正, 严慧芳, 等. 双重血浆置换联合激素与免疫抑制剂治疗儿童重症紫癜性肾炎的临床效果[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(10): 955-959. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.001.
- [83] Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: epidemiology, pathogenesis, and biomarkers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:921864. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921864.
- [84] Saulsbury FT. Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(11):2246-2249.
- [85] Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, et al. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein purpura restricted to patients with clinical nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(4): 930-934. DOI: 10.1093/ndt/13.4.930.
- [86] Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1):79-87. DOI: 10.1038/ki.2011.16.
- [87] 周薇, 赵京, 车会莲, 等. 中国儿童食物过敏循证指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(8): 572-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220313-00257.
- [88] 张建江, 史佩佩, 张利果, 等. 食物不耐受与儿童过敏性紫癜的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(5):337-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2011.05.008.
- [89] 尹东豪, 郭亚丽, 曹童童, 等. 动物蛋白饮食对过敏性紫癜患儿预后的影响分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(9): 927-932. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2106126.

