

· 综述 ·

幽门螺杆菌和血小板减少性紫癜的相关研究进展

刘宇宏, 刘延香

(延安大学医学院附属医院 血液科, 陕西 延安 716000)

关键词: 紫癜, 血小板减少性, 特发性; 螺杆菌, 幽门; 血液病

中图分类号: R554.6

文献标识码: A

文章编号: 1004-583X(2005)20-1193-02

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是一种血小板免疫性破坏、外周血中血小板减少的出血性疾病。以广泛皮肤、黏膜、内脏出血, 血小板减少, 骨髓巨核细胞发育、成熟障碍, 血小板生存时间缩短及抗血小板自身抗体出现为特征。临床有两种表现形式: ①急性 ITP, 多在病毒感染后发病, 儿童多见, 有自限性特点; ②慢性 ITP, 常持续或反复发作, 成年人多见。其具体发病机制尚不清楚, 许多学者相继探讨了各种生物感染如病毒、细菌与 ITP 之间的关系。笔者就幽门螺杆菌(Hp)与 ITP 之间的关系作一综述。

1 Hp 的病原学、检测、治疗

1982 年 Warren 和 Marshall 成功地从胃炎患者的活体标本中分离出幽门螺杆菌, 随着研究的深入, 发现 Hp 感染可致消化、神经、血液及免疫系统功能紊乱, 进而导致很多疾病发生, 1994 年 WHO 将其列为第一类致癌因子。Hp 是一种专性微需氧有鞭毛的螺杆菌状细菌, 革兰染色阴性, 宽 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$, 长 $2.5 \sim 4.0 \mu\text{m}$, 鞭毛长 $2.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$, 菌体常呈弯曲、S 形或弧形, 在胃黏膜层中常呈鱼群样排列, 传代培养后往往变成杆状。Hp 能在酸性环境中生存, 最适生存温度和 pH 值分别为 37°C , $7.0 \sim 7.2$ 。临床将 Hp 菌株大体分为两类: I 类, 高毒力株, 含有毒素相关基因 A(CagA), 表达 CagA 蛋白和空泡毒素(VacA)蛋白。II 类, 低毒力株, 含有 VacA 基因, 但不表达 CagA 蛋白和 VacA 蛋白。该菌的致病机制可能由多种因子协同作用造成, 如脲酶、黏附素、蛋白酶、细胞毒素和内毒素等。其中脲酶是 Hp 最有效的抗原, 可在感染者体内诱发很强的免疫应答, 故认为是重要的致病因子。人是 Hp 感染惟一的传染源, 资料显示存在明显的家庭聚集现象。

检测: 快速尿素酶试验、组织学检查、黏膜涂片染色镜检、微需氧培养、聚合酶链反应、 ^{13}C 或 ^{14}C 呼气试验和血清学检测等。治疗: 质子泵抑制剂和(或)铋剂+两种抗生素(克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑、替硝唑、呋喃唑酮等), Hp 耐药现象不断出现, 药物敏感性直接影响血小板在治疗抗 Hp 治疗开始后的恢复^[1]。

2 幽门螺杆菌相关性 ITP

1998 年, Gasbarrini 等^[2]报道 Hp 在 ITP 发生发展中的作用。他们观察了 11 例 Hp 感染者, 发现这些患者血小板计数均 $<100 \times 10^9/\text{L}$, 排除其他原因引起的小血小板数量减少, 仅抗 Hp 治疗 7 天, 治疗后第 6 周检测 Hp 的清除情况, 同时也在第 8 周和第 16 周检测血小板抗体和血小板计数情况, 结果发现, 大部分患者抗血小板自身抗体消失, 无 Hp 感染或感染未被清除的患者, 其血小板数量及血小板自身抗体改变不明显。

此后, 不少学者纷纷研究 Hp 感染在 ITP 患者中的意义。

许多学者提出, 根除 Hp 治疗对慢性 ITP 患者血小板增加是有效的。Shigeto 等^[3]报道, 61 例慢性 ITP 患者, Hp 感染者为 53 例(86%), 其中 44 例中 28 例(68.3%)成功地进行 Hp 清除治疗, 其中 20 例(71.4%)血小板恢复正常, 15 例(53.6%)获得了缓解, 且维持了 2 年未复发。Sato 等^[4]报道, 53 例慢性 ITP 患者血小板计数 $10 \times 10^9/\text{L}$, ^{13}C 尿素呼气试验证实 39 例(74%)Hp 感染, 感染的 32 例中 27 例(84%)根除 Hp, 观察发现 10 例完全缓解, 其他患者仅 5 例部分缓解, 差异显著($P < 0.01$)。目前报道对皮质激素无反应患者渐增多。Ando 等^[5]报道, 61 例 ITP 患者中 50 例(83%)感染了 Hp, 明显高于日本健康志愿者(60%)和高于其他文献报道(43%~73%)。29 例 Hp 感染患者中 27 例除菌成功, 平均随访 11 个月, 其中 16 例(55%)血小板计数较未根除 Hp 的患者有明显增加; 且 8 例先前未使用过激素的患者在治疗后 1 个月血小板均恢复至正常水平; 可能与患者免疫系统未受激素影响有关。同样, 据 Jaing 等^[6]报道根除 Hp 对儿童 ITP 患者也有意义。他选择了诊断明确的 12 例慢性 ITP 儿童, 用非侵蚀性方法(HpSA)检出 9 例感染了 Hp, 均予以抗菌治疗, 5 例患儿血小板计数增加, 随访 2 年无复发, 这无疑给儿童慢性 ITP 患者的治疗带来了新的途径。接着, 调查的样本数增加。Franchini 等^[7]研究了 482 例慢性 ITP 患者, 278 例(58%)Hp 感染, 其中 88%患者根除了 Hp, 根除治疗后一半患者血小板计数有上升反应。作者认为, Hp 在 ITP 中的效应我们仍需做大量的调查研究。

我们还关注 Hp 在难治性 ITP 和继发性自身免疫性血小板减少性紫癜(SAITP)中的作用。这有 Goto 等^[8]个例报道: 1 名确诊了 ITP 约 10 年的 53 岁老年妇女, 经激素、脾切除术效果不佳。快速尿素酶检测证实 Hp 感染, 给予抗生素治疗, 血小板从 $24 \times 10^9/\text{L}$ 升至 $134 \times 10^9/\text{L}$, 血小板相关抗体(PA-IgA)降至正常水平。Kohda 等^[9]研究了 51 例慢性 ITP, 其中 9 例 SAITP, 2 例感染了 Hp, 经彻底的抗 Hp 治疗后, 血小板计数无变化, 提示 SAITP 和 Hp 的关系不大。

但也有学者提出异议。Michel 等^[10]报道: 74 例年龄 >10 岁(平均年龄 41 岁)慢性 ITP 患者, 血小板计数低于 $60 \times 10^9/\text{L}$, 有 Hp 感染平均年龄(52.5 岁)大于无 Hp 感染的平均年龄(38.5 岁)。其中 16 例 Hp 阳性的患者 15 例接受了治疗, 14 例成功细菌根除, 3 个月后的 1 例血小板数为 $50 \times 10^9/\text{L}$, 随访 11.5 个月, 这 14 例中无 1 例血小板变化。作者认为, Hp 在 ITP 中的作用是不肯定的。Jarque 等^[11]也报道: 56 例慢性 ITP 患者, 40 例感染 Hp, 对其中 30 例进行抗 Hp 治疗, 血小板计数无变化。56 例中仅 3 例(5%)达到部分疗效。因此, 他认为 Hp 感染不该是 ITP 最初的病因。

针对以上迥异的结果, 推测 Hp 感染到慢性 ITP 的发生、

发展及清除后血小板数量的改变均由免疫机制介导参与。由于机体对感染后的免疫反应不同是细菌主要携带的遗传物质的多样性不同(例如不同菌株可能带有不同的致病因子,故而使抗 H_p 感染治疗效果差异较大。)^[12]。 H_p 在 ITP 中的机制尚不清楚,有人推测血小板与 H_p 存在相同或相似的抗原成分,当机体感染了 H_p , H_p 产生的相应抗体可能与血小板表面糖蛋白发生抗原抗体反应,“分子模拟”机制引起血小板数量减少^[13]。人们还根据 H_p 治疗后, $CagA$ 抗体水平下降,认为 PAIgA 和 H_p 的毒素相关基因 $CagA$ 交叉反应^[14]。

3 H_p 与其他血液病的关系

目前, H_p 与其他血液病,如胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associate lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、缺铁性贫血、过敏性紫癜的研究也逐渐被学者们认识。绝大多数胃 MALT 淋巴瘤病例的胃黏膜能检出 H_p ^[15], Zucca^[16] 等发现几年后转化为 MALT 淋巴瘤的 H_p 胃炎标本中存在 B 细胞克隆。 H_p 为淋巴瘤的发生提供了抗原刺激,长期的抗原刺激使对抗原有亲和力的 B 细胞克隆比那些对抗原无反应或反应较弱的克隆获得了优势,因此由于抗原选择和克隆扩增,这类 B 细胞通过竞争占据了优势,若抗原刺激持续存在,它们易发生基因突变,从而导致肿瘤形成和进展。但我们无法解释这么高的 H_p 感染率而发生胃 MALT 淋巴瘤仅为少数,因此推测它的病因还有环境、饮食、遗传等综合因素的结果。Milman 等^[17] 选择 2 794 例健康人作流行病学调查,结果显示 H_p 抗体阳性率和血清低蛋白血症有明显的相关性。我们推测可能的机制为:细菌定居于胃内,导致其 pH 变化,影响铁的吸收; H_p 与机体竞争食物中的铁; H_p 的许多基因能编码具有铁摄取功能的蛋白,阻碍机体吸收铁; H_p 的生长还可利用血清铁及消耗转铁蛋白; H_p 所能引起的慢性胃炎、低胃酸、胃内维生素减少均可降低食物中铁的吸收。因此,对于临床上难治的缺铁性贫血,不妨作 H_p 检测,也许会对提高血红蛋白的数值大有帮助。Reinauer 等^[18] 报道 1 例过敏性紫癜的 21 岁女性患者,经组织学证实有 H_p 感染,予以根除 H_p 治疗,皮肤紫癜、胃肠道症状及蛋白尿消失,10 个月后症状复发,再次证实有 H_p 感染,根除 H_p 后临床症状消失。此类病例临床报道很少,所以推测 H_p 感染诱发全身的免疫反应,是过敏性紫癜的诱发因素,很可能 H_p 细胞毒素、蛋白和酶对黏膜的损伤及局部炎症和免疫反应,使胃黏膜屏障削弱,增加了机体与消化道内变应原(食物、病原)接触的机会,加重了过敏性紫癜的胃肠道症状,起协同发病作用。至于二者的确切关系,还有待于进一步探求。

综上所述,我们明确看到了清除 H_p 治疗后会使得部分 ITP 患者血小板计数有一可喜的变化,这无疑给我们提供了非免疫治疗的新手段。但是 H_p 在 ITP 的发病意义仍有争论,这有赖于更深层次的分子生物学研究和更严格的流行病学调查来明确。

参考文献:

- [1] ASAUMI N, MASUDA K, YOSHIDA C, *et al.* Helicobacter pylori eradication based upon a drug sensitivity test effectively increased platelet count in a patient with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Rinsho Ketsueki, 2003, 44(7): 480-482.
- [2] GASBARRINI A, FRANCESCHI F, TARTAGLIONE R, *et al.* Regression of autoimmune thrombocytopenia after

eradication of helicobacter pylori[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 878.

- [3] SHIGETO N, SHIMIZU S. Eradication of Heliobacter pylori for idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Nippon Shokakibyo Gakai Zasshi, 2004, 101(6): 598-608.
- [4] SATO R, MURAKAMI K, WATANABE K, *et al.* Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recover in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Arch Intern Med, 2004, 164(17): 1904-1907.
- [5] ANDO K, SHIMAMOTO T, TAUCHI T, *et al.* Can eradication therapy for helicobacter pylori really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic pupura? [J]. Int J Hematol, 2003, 77(3): 239-244.
- [6] JAING T H, YANG C P, HUNG I J, *et al.* Efficacy of helicobacter pylori eradication on platelet recover in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Acta Paediatr, 2003, 92(10): 1153-1157.
- [7] FRANCHINI M, VENERI D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura [J]. Helicobacter, 2004, 9(4): 342-346.
- [8] GOTO H, KIKUTA T, OTA A, *et al.* Successful treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura by eradication of Helicobacter pylori [J]. Rinsho Ketsueki, 2001, 42(12): 1192-1194.
- [9] KOHD A K, NIITSU Y. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Nippon Rinsho, 2003, 61(4): 644-649.
- [10] MICHEL M, COOPER N, JEAN C, *et al.* Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? [J]. Blood, 2004, 103(3): 890-896.
- [11] JARQUE I, ANDREU R, LLOPIS I, *et al.* Absence of platelet response after eradication of Heliobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Br J Haematol, 2001, 115(4): 1002-1003.
- [12] EMILIA G, LONGO G, LUPPI M, *et al.* Helicobacter pylori eradication can induce platelet recover in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2001, 97(3): 812-814.
- [13] TOHDA S. Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of Helicobacter pylori [J]. Am J Hematol, 2000, 65(4): 329-330.
- [14] TAKAHASHI T, YUJIRI T, SHINOHARA K, *et al.* Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 91-96.
- [15] ULLRICH A, FISCHBACH W, BLETINER M. Incidencer of gastric B-cell lymphmas: a population-based study in Germany [J]. Ann Oncol, 2002, 13(7): 1120-1127.
- [16] ZUCCA E, BERTONI F, ROGGERO E, *et al.* Molecular analysis of the progression from Helicobacter pylori-associated chronic gastritic to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach [J]. N Engl J Med, 1998, 338(12): 804-810.
- [17] MILMAN N, ROSENSLOCKS S, ANDERSEN L, *et al.* Serum ferritin, hemoglobin, and Helicobacter pylori infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults [J]. Gastroenterology, 1998, 115(2): 268-274.
- [18] REINAUER S, MEGAHED M, GOERZ G, *et al.* Schonlein-henoch purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection [J]. J Am Acad Dermatol, 1995, 33(5 pt 2): 876-879.

收稿日期: 2005-01-10 修回日期: 2005-05-27 编辑: 王茹茗