

## 幽门螺杆菌在儿童特发性血小板减少性紫癜中的临床意义

唐瑛, 王书春<sup>1</sup>, 王鲁娟, 刘永, 王海英, 王占聚\*潍坊医学院附属医院血液科, 山东潍坊 261000; <sup>1</sup>中国医学科学院

血液病研究所、血液病医院, 天津 300110

**摘要** 本研究旨在探讨幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)在儿童特发性血小板减少性紫癜(ITP)中的临床意义。用<sup>13</sup>C尿素呼气试验检测92例ITP儿童患者的感染情况,并检测66名健康儿童作为对照组。将ITP患儿中68例阳性者随机分为2组:复合用药治疗组34例,应用糖皮质激素+抗菌治疗;单药治疗组34例,用糖皮质激素治疗。结果表明:ITP患儿HP的感染率为74.7%,明显高于对照组(39.4%)( $P < 0.05$ )。ITP患儿经治疗后,单药治疗组的总有效率(73.5%)明显低于复合用药治疗组的总有效率(94.1%)( $P < 0.05$ );治疗组1年内的复发率(17.6%)明显低于单药治疗组(47.1%)( $P < 0.05$ );治疗过程中患儿外周血血小板计数均呈逐渐上升趋势,在相同时间点,复合用药治疗组血小板计数明显高于单药治疗组( $P < 0.01$ )。结论:ITP患儿HP感染率高于健康儿童,HP可能参与了儿童ITP的发病过程,抗HP治疗可提高ITP患儿的治疗效果,降低其复发率。

**关键词** 血小板减少性紫癜; 幽门螺杆菌; 儿童

中图分类号 R554.6

文献标识码 A

doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.02.033

## Clinical Significance of *Helicobacter Pylori* in Children with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

TANG Ying, WANG Shu-Chun<sup>1</sup>, WANG Lu-Juan, LIU Yong, WANG Hai-Ying, WANG Zhan-Ju\*Department of Hematology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261000, Shandong Province, China; <sup>1</sup>Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300110, China

\* Corresponding Author: WANG Zhan-Ju, Associate Professor. Tel: 15053645192. E-mail: wyfyxyk@163.com

**Abstract** This study was aimed to investigate the clinic significance of *helicobacter pylori*(HP) in children with idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP). The infection of HP in 92 ITP children was determined by <sup>13</sup>C-Urea Breath Test, the same test was also performed on 66 healthy children. The 68 children infected with HP were randomly divided into 2 groups: single drug group treated only with corticosteroid and; combined drug group treated with corticosteroid and anti-*helicobacter pylori* treatment. The results showed that 68 patients infected with HP were found in 92 ITP children(74.7%), 26 patients infected with HP were observed in 66 healthy children(39.4%), which was lower than that in ITP children(74.7%), ( $P < 0.05$ ). After anti-*helicobacter pylori* therapy, the total effective rate and cure rate of ITP patients increased respectively from 73.5% to 94.1%, and the total recurrence rate(17.0%) was much lower than single drug group(47.1%), ( $P < 0.05$ ). Otherwise, after therapy the platelet count in both two groups increased continuously, and at the same time point, the platelet count in anti-*helicobacterium pylori* group was higher than that in the single drug group( $P < 0.05$ ). It is concluded that the ITP children have a higher infection rate of HP, which may be involved in the pathogenesis of ITP. Anti-*helicobacterium pylori* therapy would help to improve the therapeutic efficacy and reduce the recurrence of ITP children.

**Key words** idiopathic thrombocytopenic purpura; *Helicobacterium pylori*; children

*J Exp Hematol* 2013; 21(2): 419-421

儿童特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是发生在儿童时期的一种以出血为临床表现的获得性自身免疫性的急性出血性疾病,其病因及发病机制尚不明确。患儿临床表现多为突发急性皮肤黏膜出血、牙龈出血、鼻衄及脏器出血。血常规示单纯血小板减少。骨髓表现为巨核细胞成熟障碍,成熟巨核产板不良。Emilia等<sup>[1]</sup>研究发现,幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*,

HP)感染与ITP发病以及病情变化密切相关,但其机制不祥。本研究就HP在儿童ITP发病的临床意义进行探讨。

基金项目:潍坊市科技发展计划项目(编号201102054)

\* 通讯作者:王占聚,副教授。电话:15053645192。E-mail: wyfyxyk@163.com

2013-02-19 收稿;2013-03-11 接受

### 材料和方法

#### 病例选择

2009年4月至2011年12月在我院初诊为特发性血小板减少性紫癜(ITP)的患儿92例,均符合急性ITP诊断标准<sup>[2]</sup>,其中男43例,女49例,中位年龄为9.5岁。对92例患儿检测HP感染情况,结果68例为HP阳性,随机将其分为复合用药治疗组和单药治疗组。复合用药治疗组34例,应用糖皮质激素+抗HP治疗(先用强的松1mg/kg,治疗7-14d后减量,总疗程1-2个月),每1-2周减5-10mg,减至5-10mg/d,维持治疗3-6月。抗菌治疗采用“三联疗法”(阿莫西林1.0g,每日2次,共7d;克拉霉素10-15mg/(kg·d),分2次口服,共7d;洛塞克10mg/(kg·d),口服,共7d)。单药治疗组34例,单纯应用激素治疗(方法同上)。另设对照组,为66例健康查体儿童,排除肝炎、风湿免疫性、消化系统及血液系统等疾病。在66例对照组中男32例,女34例,中位年龄7.5岁。经统计学分析,两组年龄、性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

#### 检测方法

抽取患儿早晨空腹静脉血,EDTA抗凝管,用血细胞计数仪计数血小板数值。应用<sup>13</sup>C尿素呼气试验检测患者及对照儿童的HP感染情况,观察HP阳性患儿抗幽门螺杆菌治疗效果。

#### 观察项目

**HP感染的<sup>13</sup>C尿素呼吸试验检测** 检测用YH04幽门螺杆菌检测仪和尿素<sup>13</sup>C胶囊进行。  
**抽血检测** 检测治疗前和治疗后血小板数目。  
**临床疗效观察** 显效:出血症状消失,血小板计数恢

复正常,持续3个月以上。良效:基本无出血症状,血小板数超过 $50 \times 10^9/L$ 或较原水平升高 $30 \times 10^9/L$ 以上,持续2个月以上。进步:血小板有所上升,出血症状改善,持续2周以上。无效:临床症状无改善,血小板计数无上升。

#### 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件包分析,所有数据以( $\bar{X} \pm SD$ )表示,各组间的统计学差异采用 $\chi^2$ 检验进行比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### HP感染状况

92例ITP患儿HP感染率为74.7%(68/92例),而66名健康对照儿童中HP感染率为39.4%(26/66例)。前者阳性率明显高于后者( $P<0.05$ )。

#### 复合用药治疗组与单药用药治疗组疗效比较

治疗HP后,ITP患者复合用药治疗的显效率和总有效率均明显高于单药用药治疗( $P$ 均 $<0.01$ ),而显效和进步率差别不大( $P>0.05$ ),无统计学意义(表1)。经抗HP治疗后,ITP患者复合用药治疗的复发率明显低于单药用药治疗患者( $P<0.01$ )(表2)。

#### ITP患儿治疗前后血小板变化情况

经治疗后,两组患者外周血血小板水平均持续升高,相同时间点复合用药治疗组患者外周血血小板水平明显高于单药治疗组(均 $P<0.05$ ),有统计学差异(表3)。

Table 1. Comparison of efficacy between single drug group and combined drug group

Group	n	Significantly effective	Moderately effective	Improved	Ineffective	Total effective rate(%)
Single drug	34	7	13	5	9	73.5
Combined drugs	34	16*	10#	6#	2	94.1*

\*  $P<0.01$ , #  $P>0.05$ , compared with single drug group. Note: single drug-treatment only with corticosteroid; combined drug-corticosteroid combined with anti-HP drug.

Table 2. Comparison of recurrence between control group and anti-helicobacterium pylori group

Group	n	Recurrence in 6 months	Recurrence after 6 months	Total recurrence rate (%)
Single drug	34	6	10	47.1
Combined drugs	34	2	4	17.6*

\*  $P<0.01$  compared with single drug group. Note is same as in Table 1.

Table 3. Changes of Plt count between single drug group and combined drug groups after treatment

Group	Before treatment	7 days after treatment	1 month after treatment	2 months after treatment	3 months after treatment	6 months after treatment
Single drug	15.1 ± 0.3	42.3 ± 0.5	54.2 ± 0.8	56.3 ± 0.6	62.4 ± 0.9	80.6 ± 1.1
Combined drugs	14.8 ± 0.4 <sup>#</sup>	48.6 ± 0.6 <sup>Δ</sup>	67.9 ± 0.6 <sup>*</sup>	109.3 ± 0.8 <sup>*</sup>	121.5 ± 1.3 <sup>*</sup>	160.4 ± 1.0 <sup>*</sup>

<sup>#</sup> $P > 0.05$ , <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*</sup> $P < 0.01$ , compared with single drug group.

## 讨 论

HP 是由澳大利亚科学家巴里·马歇尔和罗宾·沃伦<sup>[3]</sup>首先发现的,它是一种胃内常见的单极、多鞭毛微需氧菌,可导致胃炎、胃溃疡等胃部疾病的发生。HP 感染是一个全球性问题,世界上有超过 1/3 的人口感染 HP。HP 感染与地区、种族等多种因素有关。ITP 是临床常见的出血性疾病,其致病机制主要是体液免疫,多数研究显示机体对血小板相关抗原发生免疫反应,产生抗血小板抗体,抗体致敏的血小板由单核巨噬细胞系统迅速清除而发病,且骨髓巨核细胞有成熟障碍<sup>[2]</sup>。

近年来国内外研究发现,HP 感染可能与 ITP 的发病有一定关系。研究表明,日本、意大利和中国等地区成人 ITP 患者 HP 的感染率明显高于正常人群,但也有研究发现,在美国、法国,成人 ITP 患者的 HP 感染率较低,与正常人群相比无显著差异<sup>[4,5]</sup>。以上结果的不一致可能是由于地区和种族等因素的差异引起的。另一方面,通过抗 HP 治疗的大量研究结果也提示,幽门螺杆菌与 ITP 的发生密切相关。1998 年 Gasbarrini 等<sup>[6]</sup>报道,对部分 HP 感染阳性的 ITP 患者进行除菌治疗后,部分 ITP 患者血小板计数升高或恢复正常,从而首先提出部分 ITP 发病可能与 HP 感染有关的观点。Sato 等<sup>[7]</sup>通过对 53 例日本成人 CITP 患者研究发现,感染率为 74%,HP 感染的 CITP 患者清除后血小板明显增高,而清除无效或未应用清除疗法者血小板计数无明显变化。此后,国内外许多临床试验进一步证实,抗菌治疗有助于提高 ITP 的治愈率并减少复发<sup>[8,9]</sup>。

HP 参与 ITP 的病理过程的机制尚不甚清楚。Takahashi 等<sup>[10]</sup>发现在 HP 感染的 ITP 患者的洗脱物中存在一种蛋白可以与抗 CagA(细胞毒素相关蛋白)抗体发生凝集反应,而通过抗 HP 治疗后,ITP 患者的血清 CagA 抗体水平逐渐下降,进而提出长期感染 HP 后机体免疫系统通过慢性免疫刺激或者通过与血小板产生交叉免疫诱导产生抗血小板自身抗体,从而引发 ITP。Yamanishi 等<sup>[11]</sup>认为,尿素酶 B 与血小板 GP IIIa 存在交叉表达,HP 可刺激机体产生黏膜先天性免疫应答,使 B 细胞增殖,尿素酶 B 表达增加,从而产生抗血小板自身抗体。

目前的研究主要集中在成人,而儿童 ITP 与 HP 感染之间关系的研究较少,而且结果也不尽一致。本研究结果显示 ITP 患儿的 HP 感染率明显高于正常人群,HP 感染阳性的 ITP 患者进行抗 HP 治疗后,治愈率较未进行除菌治疗的对照组明显提高,无效率明显低于对照组,差异有统计学意义,提示 HP 可能参与了 ITP 的病理发展过程。HP 感染阳性的 ITP 患儿进行抗 HP 治疗后,复发率明显低于未进行抗 HP 治疗的 ITP 患儿。HP 感染阳性的 ITP 患者进行抗 HP 治疗后,相同时间点治疗 HP 组患者外周血小板水平明显高于对照组,差异有统计学意义。研究表明 HP 感染与小儿 ITP 的发生、发展以及预后紧密相关,建议合并 HP 感染的患儿常规加用抗 HP 治疗,提高患儿的治愈率,缩短病程,减少复发。

## 参 考 文 献

- Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2001; 97(3): 812-814.
- 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准,第 3 版. 北京:北京科学出版社,2008:279-280.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium active chronic gastritis. *Lancet*, 1984; 1(8390): 1311-1315.
- 盛光耀,王春美,许松涛. 幽门螺旋杆菌感染与特发性血小板减少性紫癜. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2011; 16(2): 57-59.
- Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*, 2004; 103(3): 890-896.
- Gasbarrini A, Francesechi F, Tartaglione R et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet*, 1998; 352(9131): 878.
- Sato K, Nagai T, Muroi K, et al. Helicobacter pylori eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura—the association between the activity of Helicobacter pylori and platelet recovery. *Rinsho Ketsueki*. 2004; 45(12): 1252-1254.
- Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood*, 2007; 110(12): 3833-3841.
- 潘登,李艳,徐海萍,等. 成人特发性血小板减少性紫癜与幽门螺杆菌感染的相关性研究. *中国医科大学学报*, 2007; 36(1): 96-97.
- 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 immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2004; 124(1): 91-96.
- Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for Induction of Autoimmunity via Activation of B-1 Cells by Helicobacter pylori Urease. *Infect Immun*, 2006; 74(1): 248-256.