

论著·临床研究

## 儿童新诊断免疫性血小板减少症与幽门螺杆菌感染的相关性研究

程衍杨<sup>1</sup> 熊昊<sup>2</sup> 徐之良<sup>1</sup> 李建新<sup>2</sup> 李晖<sup>2</sup> 蔡玮<sup>2</sup> 韩杰<sup>2</sup> 李姣姣<sup>3</sup> 郭琳<sup>2</sup>

(1. 武汉大学人民医院儿科, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉市儿童医院血液内科, 湖北 武汉 430016;  
3. 华中科技大学附属协和医院儿科, 湖北 武汉 430030)

**[摘要]** **目的** 明确幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染对儿童新诊断免疫性血小板减少症(ITP)的影响。**方法** 选取2011年1月至2013年12月间首次住院并新诊断为ITP的495例患儿为病例组;随机选取无血小板减少及其他血液系统疾病的普通呼吸道感染住院患儿123例作为对照组。依据年龄将两组患儿分为<1岁组( $n=219$ )、1岁~组( $n=161$ )、3岁~组( $n=76$ )和7~14岁组( $n=39$ )。回顾性分析各年龄段患儿*H.pylori*感染率,以及*H.pylori*感染阳性及阴性ITP患儿经过相同治疗后的预后情况。**结果** 病例组中*H.pylori*感染率随着ITP患儿年龄的增长而增加,与对照组各年龄段*H.pylori*感染率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。*H.pylori*感染阳性ITP患儿均未接受针对*H.pylori*的相关治疗,而针对血小板减少经丙种球蛋白和/或激素治疗后缓解率随着年龄的增长而呈现逐渐下降趋势,与各年龄段*H.pylori*阴性的ITP患儿治疗后缓解率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** *H.pylori*感染可能不是ITP患儿发病的一个主要致病因素;是否治疗*H.pylori*并不影响儿童急性ITP的治疗效果。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 22-25]**

**[关键词]** 免疫性血小板减少症;幽门螺杆菌;儿童

### Association between *Helicobacter pylori* infection and newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia

CHENG Yan-Yang, XIONG Hao, XU Zhi-Liang, LI Jian-Xin, LI Hui, CAI Wei, HAN Jie, LI Jiao-Jiao, GUO Lin.  
Department of Pediatrics, People's Hospital Affiliated to Wuhan University, Wuhan 430060, China (Xiong H, Email: carreras@263.net)

**Abstract: Objective** To study the role of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A total of 495 children with newly diagnosed ITP who were hospitalized for the first time between January 2011 and December 2013 were included as the case group. A total of 123 children with common respiratory tract infection (not ITP or other diseases of blood system) were randomly selected as the control group. All patients were divided into four groups by age: <1 year group, 1-3 years group, 3-7 years group, and 7-14 years group. The incidence of *H. pylori* infection in all age groups and the clinical outcomes of ITP children with or without *H. pylori* infection were retrospectively analyzed. **Results** The incidence rate of *H. pylori* infection in the case group increased with increasing age. There was no significant difference in the incidence rate of *H. pylori* infection between the case and the control groups among subjects of the same age ( $P>0.05$ ). All the ITP patients were not given anti-*H. pylori* treatment and only received the treatment (glucocorticoid and/or immunoglobulin) for ITP, and their remission rate declined with increasing age. There was no significant difference in the remission rate between the ITP children with *H. pylori* infection and those without *H. pylori* infection in the same age group ( $P>0.05$ ). **Conclusions** *H. pylori* infection may not be a major cause of ITP in children, and the clinical outcomes of children with acute ITP are not affected by receiving anti-*H. pylori* treatment or not. **[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 22-25]**

**Key words:** Immune thrombocytopenia; *Helicobacter pylori*; Child

[收稿日期] 2014-06-10; [接受日期] 2014-08-27

[作者简介] 程衍杨,男,硕士研究生,医师。

[通信作者] 熊昊,男,副主任医师。

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 既往称为特发性血小板减少性紫癜或免疫性血小板减少性紫癜, 是儿科最常见的一种自身免疫性出血性疾病。目前对于 ITP 的发病机制尚未完全阐明。近年来幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*) 感染与 ITP 的关系逐渐被重视, 在日本、意大利和中国, 成人 ITP 患者 *H.pylori* 感染率较高, 且明显高于正常人群<sup>[1-3]</sup>。Michel 等<sup>[4]</sup>研究认为 *H.pylori* 感染可能对 ITP 发病起到一个持续的作用; 而且基于成人 ITP 的多项临床研究表明根除 *H.pylori* 感染后部分 ITP 患者的 PLT 计数明显增多并伴随血清 PAIgG 水平下降<sup>[5-7]</sup>。因此 Malfetherneier 等<sup>[8]</sup>已将 ITP 列为根除 *H.pylori* 的适应症。但 *H.pylori* 感染在儿童 ITP 中的影响尚存争议, 国内外对儿童 ITP 感染 *H.pylori* 的研究相对较少, 且结论亦不一致<sup>[9-10]</sup>。同时, 既往研究多集中于慢性 ITP 患儿, 而对新诊断的急性 ITP 患儿中 *H.pylori* 感染状态与 ITP 的治疗及转归关系的报告少见。因此本研究收集了 2011 年 1 月至 2013 年 12 月期间初诊初治的 495 例急性 ITP 患儿感染 *H.pylori* 的临床资料, 并对治疗后 PLT 计数恢复情况进行回顾性分析, 以明确 *H.pylori* 感染在新诊断儿童 ITP 发病及转归中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及分组

选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月期间于武汉市儿童医院血液内科初诊初治的病程在 3 个月以内的 495 例新诊断 ITP 患儿为研究对象, 其中男 317 例, 女 178 例, 年龄范围 1 个月~14 岁。所有患儿均符合 ITP 的诊断标准, 并排除迁延性 ITP (病程 3~12 个月) 及慢性 ITP (病程 >12 个月) 患儿<sup>[11-12]</sup>。本研究中所有患儿接受的相关检查及治疗均报送武汉市儿童医院医学伦理委员会通过, 同时获得患儿家属同意并签署书面知情同意书。

依据年龄将患儿分为婴儿组 (<1 岁,  $n=219$ )、幼儿组 (1 岁~ $n=161$ )、学龄前组 (3 岁~ $n=76$ ) 和学龄期组 (7~14 岁,  $n=39$ ); 依据 *H.pylori* 感染结果将各年龄段患儿分为 *H.pylori* 阳性组及阴性组。随机抽取于本院同期就诊的无 PLT 减少及其他血液系统指标异常的呼吸道感染患儿 123 例为对照组。观察 *H.pylori* 感染对各年龄段

急性 ITP 患儿的影响以及 *H.pylori* 感染阳性与阴性 ITP 患儿经相同方案治疗后 PLT 恢复及转归情况。

### 1.2 诊断 *H.pylori* 感染的方法及 ITP 治疗原则

选取芯片法检测 *H.pylori* 感染, 把细胞毒素相关蛋白 (CagA)、空泡毒素相关蛋白 (VacA) 和尿素酶 (Ure) 实验阳性者作为 *H.pylori* 感染指标。暂未采用 <sup>14</sup>C 呼气试验或胃镜下黏膜组织活检等需要被检查者配合或者创伤性检查。

给予 ITP 患儿 IVIG 治疗, 剂量为每次 0.8~1 g/kg, 应用 1~2 次; 同时给予短疗程口服泼尼松治疗, 初始剂量为每日 2 mg/kg, 维持 14~21 d, 然后逐渐减停。必要时采用地塞米松或者甲泼尼龙冲击治疗<sup>[13]</sup>。根据 2011 年美国血液病协会关于 ITP 的循证医学指南建议<sup>[14]</sup>, 无论检测 *H.pylori* 阳性与否, 均未对新诊断 ITP 患儿行 *H.pylori* 相关治疗。

### 1.3 ITP 的疗效判断标准

参照文献<sup>[15]</sup>, (1) 完全缓解 (CR): 治疗后  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ , 且没有出血表现; (2) 有效 (R): 治疗后  $PLT > 30 \times 10^9/L$ , 且至少比基础 PLT 计数增加 2 倍, 并没有出血表现; (3) 无效 (NR): 治疗后  $PLT < 30 \times 10^9/L$ , 或者 PLT 计数增加不到基础值的 2 倍, 或者有出血表现。在定义 CR 或 R 时, 应至少检测两次 PLT 计数, 其间间隔 7 d 以上。

### 1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计数资料采用百分率 (%) 表示, 组间比较采用四格表  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各年龄段两组患儿 *H.pylori* 感染率比较

随着年龄增长, 两组患儿 *H.pylori* 感染率均呈现上升趋势; 且各年龄段两组患儿 *H.pylori* 感染率比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 1)。这提示 *H.pylori* 感染可能并不是儿童急性 ITP 发病的一个主要致病因素。

### 2.2 各年龄段 ITP 患儿疗效比较

随着年龄增长, ITP 患儿治疗缓解率 (CR+R) 呈逐渐下降趋势; 各年龄段 ITP 患儿中, *H.pylori* 感染阳性与阴性 ITP 患儿的治疗缓解率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。这提示 *H.pylori* 感染与否与 ITP 患儿的疗效可能并不存在关联。见表 2。

表 1 不同年龄段两组患儿 *H.pylori* 感染率比较 [例(%)]

| 组别         | 例数  | <1 岁  |         | 例数  | 1 岁 ~ |         | 例数 | 3 岁 ~  |        | 例数 | 7~14 岁 |        |
|------------|-----|-------|---------|-----|-------|---------|----|--------|--------|----|--------|--------|
|            |     | HP 阳性 | HP 阴性   |     | HP 阳性 | HP 阴性   |    | HP 阳性  | HP 阴性  |    | HP 阳性  | HP 阴性  |
| 对照组        | 30  | 1(3)  | 29(97)  | 37  | 3(8)  | 34(92)  | 19 | 3(16)  | 16(84) | 37 | 6(16)  | 31(84) |
| ITP 组      | 219 | 10(5) | 209(95) | 161 | 14(9) | 147(91) | 76 | 14(18) | 62(82) | 39 | 8(21)  | 31(79) |
| $\chi^2$ 值 |     | 0.10  |         |     | 0.01  |         |    | 0.07   |        |    | 0.23   |        |
| <i>P</i> 值 |     | 0.76  |         |     | 0.91  |         |    | 0.79   |        |    | 0.63   |        |

注: HP 为幽门螺杆菌。

表 2 各年龄段 *H.pylori* 阴性与阳性组 ITP 患儿治疗缓解率比较 [例(%)]

| 组别         | 例数  | <1 岁    | 例数  | 1 岁 ~   | 例数 | 3 岁 ~  | 例数 | 7~14 岁 |
|------------|-----|---------|-----|---------|----|--------|----|--------|
| HP 阴性组     | 209 | 167(80) | 147 | 113(77) | 62 | 42(68) | 31 | 20(65) |
| HP 阳性组     | 10  | 7(70)   | 14  | 10(71)  | 14 | 9(64)  | 8  | 4(50)  |
| $\chi^2$ 值 |     | 0.57    |     | 0.21    |    | 0.06   |    | 0.57   |
| <i>P</i> 值 |     | 0.45    |     | 0.65    |    | 0.80   |    | 0.45   |

注: HP 为幽门螺杆菌; ITP 治疗缓解率包括 CR+R。

### 3 讨论

ITP 是儿科最常见的出血性疾病之一, 大部分急性 ITP 患儿经 IVIG 和 / 或激素治疗后取得较为满意的疗效, 但仍有部分患儿治疗后 PLT 恢复情况不理想, 并转化为迁延性及慢性 ITP, 这部分患儿的治疗已成为儿童 ITP 治疗的难点, 因此探索 ITP 的致病因素及发病机制已成为目前儿童 ITP 研究的热点及难点。

*H.pylori* 感染及慢性病毒感染可能成为儿童 ITP 发病的重要因素。选取芯片法检测 *H.pylori* 具有操作简单, 样品用量少, 快速、准确、特异性高等优点, 且对于婴幼儿同样适用<sup>[16-19]</sup>。Gasbarrini 等<sup>[20]</sup>首先提出 *H.pylori* 感染与 ITP 发病有关, 其机制可能由于 *H.pylori* 表面的 Lewis 抗原介导了 *H.pylori* 与 PLT 的粘附, 并导致 Th1/Th2 比例失调破坏机体的免疫自稳状态, 血浆中抗 PLT 抗体增加, 诱导发生自身免疫性血小板减少。此后多个临床试验进一步证实抗 *H.pylori* 治疗有助于提高 ITP 的治愈率并减少复发<sup>[14]</sup>。因此 ASH2011 关于 ITP 的诊疗指南建议, 成人 ITP 感染 *H.pylori* 需行 *H.pylori* 根治。但是, 上述研究都是基于成年 ITP 患者, 而儿童 ITP 患者 *H.pylori* 感染的研究结果并不一致。

王庆等<sup>[21]</sup>通过对住院的 38 例 ITP 患者分组同时行抗 *H.pylori* 治疗后发现行 *H.pylori* 根治后的患者 PLT 恢复情况较未行 *H.pylori* 根治的明显好转,

故认为根除 *H.pylori* 是治疗 ITP 合并 *H.pylori* 感染患者的一个有效途径。张梦等<sup>[22]</sup>认为根除 *H.pylori* 有助于减少存在 *H.pylori* 感染 ITP 患儿的慢性疾病转归及复发。但是, 宋丽平等<sup>[23]</sup>通过对 62 例慢性 ITP 患者、88 例急性 ITP 患者及 150 例健康儿童的 *H.pylori* 感染率分析研究提示 *H.pylori* 的感染率无差异。卢洁等<sup>[24]</sup>通过对 184 例急性 ITP 患儿进行血液及骨髓 *H.pylori* 检测发现初诊患儿 PLT 计数差异无统计学意义。Treutiger 等<sup>[25]</sup>则同样认为 *H.pylori* 感染与 ITP 患儿发病机制无关。但是对于 ITP 急性期治疗效果与 *H.pylori* 感染的相关性的临床研究报道较为少见。

通过收集 495 例初诊初治的急性 ITP 患儿 *H.pylori* 感染率及 PLT 恢复情况的研究表明, 普通呼吸道感染患儿的 *H.pylori* 感染率与新诊断 ITP 患儿的 *H.pylori* 感染率均随年龄的升高而呈现上升趋势。但是两组之间感染率却无统计学差异, 这提示 *H.pylori* 感染在急性 ITP 患儿的发病过程中可能并不具有诱导作用。由于研究对象为儿童, 有些尚不能积极配合行 <sup>14</sup>C 呼气试验, 并且由于所就诊 ITP 患儿并无胃肠道不适症状, 故均未进行胃镜检查及黏膜组织活检等侵入性检查。

其次, 根据 ASH-2011 关于 ITP 的诊疗指南建议, 无论 *H.pylori* 感染与否, 本研究中新诊断的急性 ITP 患儿均未接受针对 *H.pylori* 感染的相关治疗<sup>[26-29]</sup>。其研究结果显示, 即使各年龄组 *H.pylori*

阳性ITP患儿治疗缓解率较*H.pylori*阴性患儿偏低,但是并不存在统计学差异。因此提示对于新诊断的急性ITP患儿,检查*H.pylori*可能并无必要;同时,即使这些新诊断的ITP患儿检测出存在*H.pylori*感染,也可能并不需要接受针对*H.pylori*感染的相关治疗。这与以往研究认为*H.pylori*感染与ITP患儿PLT计数恢复存在相关的研究结果并不一致<sup>[20-22]</sup>。

综上所述,*H.pylori*感染在儿童急性ITP的发病过程中可能并不是主要致病因素,并且感染*H.pylori*与否可能并不影响急性ITP患儿的PLT恢复,因此对于初诊初治的急性ITP患儿,是否检查*H.pylori*感染可能并非必须,也可能无需行针对*H.pylori*感染的相关治疗,但根除*H.pylori*后ITP患儿的PLT恢复情况以及*H.pylori*感染在ITP发病中的具体作用机制尚需进一步行大样本、多中心的临床研究以证实。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Graham DY, Kimura K, Shimoyama T, et al. Helicobacter pylori infection in Japan: current status and future options[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994, 6 Suppl 1: S1-S4.
- [2] Scandellari R, Allemand E, Vettore S, et al. Platelet response to Helicobacter pylori eradication therapy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura seems to be related to the presence of anticytotoxin-associated gene A antibodies[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009, 20(2): 108-113.
- [3] 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[J].中国医科大学学报,2007,36(1): 96-97.
- [4] Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? [J]. Blood, 2004, 103(3): 890-896.
- [5] Morimoto N, Takeuchi H, Takahashi T, et al. Helicobacter pylori associated chronic thrombocytopenic purpura and low molecular weight H.pylori proteins[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(5): 409-416.
- [6] Inaba T, Mizuno M, Take S, et al. Eradication of Helicobacter pylori increases platelet count with Immuno-thrombocytopenia in Japan[J]. Eur J Clin Invest, 2005, 35(3): 214-219.
- [7] Ferrara M, Capozzi L, Rosso R. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in children with Immuno-thrombocytopenia[J]. Hematology, 2009, 14(5): 282-285.
- [8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- [9] 贾万英,乔丽津.儿童免疫性血小板减少症与幽门螺杆菌感染[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2012,17(6): 283-284, 288.
- [10] 韩洁,武国霞,蒙长虹,等.儿童特发性血小板减少性紫癜与幽门螺杆菌感染[J].四川医学,2010,31(1): 65-66.
- [11] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J].中华儿科杂志,2013,51(5): 382-384.
- [12] 胡群.“儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议”解读[J].中华儿科杂志,2013,51(5): 389-391.
- [13] 卢新天.儿童ITP的诊断治疗——国际ITP共识与指南解读[C].2011年全国小儿血液与肿瘤学术会议论文集,2011: 52-54.
- [14] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.
- [15] 侯明.成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2009,30(9): 647-648.
- [16] 张运玲,朱朝敏.儿童幽门螺杆菌感染的诊断与治疗[J].实用儿科临床杂志,2012,27(19): 1541-1544.
- [17] 田淑梅,张淑静,韩爽.生物微矩阵(芯片)方法检测100例幽门螺杆菌抗体的临床分析[J].中国医学创新,2011,8(17): 102-103.
- [18] 叶国钦.儿童幽门螺杆菌感染的新思考[J].中国当代儿科杂志,2014,16(3): 248-254.
- [19] 舒小莉,程海英,杨玲蓉,等.蛋白芯片技术在儿童幽门螺杆菌感染诊断中的应用[J].中国当代儿科杂志,2011,13(9): 728-731.
- [20] Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 878.
- [21] 王庆,苏国宏,沈杰,等.抗幽门螺杆菌在治疗特发性血小板减少性紫癜中的临床研究[J].国际输血及血液学杂志,2011,34(6): 489-490.
- [22] 张梦,周翊,马静瑶,等.幽门螺杆菌感染与儿童免疫性血小板减少症相关性研究[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(7): 523-526.
- [23] 宋丽丽,白松婷,邹湘,等.幽门螺杆菌在儿童特发性血小板减少性紫癜的感染状况分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2009,14(5): 208-210.
- [24] 卢洁,王春美,许松涛,等.幽门螺杆菌感染与儿童急性特发性血小板减少性紫癜发病及转归的关系[J].中华血液学杂志,2013,34(1): 41-44.
- [25] Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity?[J]. Arch Dis Child, 2007, 92(8): 704-707.
- [26] Treepongkaruna S, Sirachainan N, Kanjaaponkul S, et al. Absence of platelet recovery following Helicobacter pylori eradication in childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a multi-center randomized controlled trial[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53(1): 72-77.
- [27] Loffredo G, Marzano MG, Miglora R, et al. The relationship between immune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection in children: where is the truth? [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(10): 1067-1068.
- [28] Yetgin S, Demir H, Arslan D, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection effectivity during childhood[J]. Am J Hematol, 2005, 78(4): 318.
- [29] Neefjes VM, Heijboer H, Tamminga RY, et al. H.pylori infection in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Haematologica, 2007, 92(4): 576.

(本文编辑: 万静)