

消化系统疾病专题·论著

## 根除幽门螺杆菌疗法治疗过敏性紫癜患儿的预后分析

蔡华波<sup>1</sup> 李永柏<sup>1</sup> 赵辉<sup>1</sup> 周少明<sup>1</sup> 赵晓东<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学深圳市儿童医院消化内科, 广东 深圳 518026;  
2. 重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科, 重庆 400014)

**[摘要]** **目的** 分析根除幽门螺杆菌(Hp)治疗对过敏性紫癜(HSP)患儿预后的影响。**方法** 153例HSP患儿分为Hp感染治疗组(22例),在常规治疗基础上加用1周“三联”根除Hp治疗方案;Hp感染对照组(21例)及Hp感染阴性组(110例),均给予常规治疗。随访3组患儿预后情况。**结果** 治疗组有效率为86%(19/22),对照组有效率为90%(19/21),阴性组有效率为85%(94/110),3组患儿有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组HSP复发率为14%(3/22),对照组复发率为24%(5/21),阴性组复发率为31%(34/110),3组患儿复发率比较差异亦无统计学意义( $P>0.05$ )。阴性组(36%,40/110)和对照组患儿(33%,7/21)紫癜性肾炎(HSPN)发生率均明显高于治疗组(5%,1/22)(均 $P<0.05$ ),而对照组与阴性组间HSPN发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 对Hp感染的HSP患儿予1周“三联”根除Hp治疗方案,可能有助于降低HSPN的发生率。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 234-237]

**[关键词]** 过敏性紫癜;幽门螺杆菌;根除治疗;预后;儿童

### Prognostic analysis of children with Henoch-Schonlein purpura treated by *Helicobacter pylori* eradication therapy

CAI Hua-Bo, LI Yong-Bai, ZHAO Hui, ZHOU Shao-Ming, ZHAO Xiao-Dong. Department of Gastroenterology, Shenzhen Children's Hospital, Chongqing Medical University, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Li Y-B, Email: liyongbai@sina.com)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of *Helicobacter pylori* (Hp) eradication therapy on prognosis in children with Henoch-Schonlein purpura (HSP). **Methods** A total of 153 children with HSP were divided into Hp infection treatment group ( $n=22$ ), Hp infection control group ( $n=21$ ), and Hp infection-negative group ( $n=110$ ). The Hp infection treatment group received one-week triple therapy for Hp eradication in addition to conventional treatment, while the Hp infection control group and Hp infection-negative group received conventional treatment. All patients were followed up for prognostic evaluation. **Results** The response rates of the Hp infection treatment, control, and negative groups were 86% (19/22), 90% (19/21) and 85% (94/110), respectively ( $P>0.05$ ). The recurrence rates of HSP in the Hp infection treatment, control, and negative groups were 14% (3/22), 24% (5/21) and 31% (34/110), respectively ( $P>0.05$ ). The incidence of Henoch-Schonlein purpura nephritis (HSPN) in the Hp infection-negative group (36%, 40/110) and control group (33%, 7/21) was significantly higher than that in the Hp infection treatment group (5%, 1/22) ( $P<0.05$  for both), but no significant difference in the incidence of HSPN was found between the control and negative groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusions** One-week triple therapy for Hp eradication may be useful to reduce the incidence of HSPN in children with HSP infected with Hp.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 234-237]

**Key words:** Henoch-Schonlein purpura; *Helicobacter pylori*; Eradication therapy; Prognosis; Child

[收稿日期] 2013-11-23; [接受日期] 2014-01-26  
[基金项目] 深圳市医疗卫生类科研项目(201303060)。  
[作者简介] 蔡华波,男,硕士研究生,副主任医师。  
[通信作者] 李永柏,男,主任医师,教授。

过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 为累及全身毛细血管和细小动脉的免疫性疾病, 冬春季好发, 多见于5~9岁的学龄前和学龄儿童, 90% HSP患者年龄小于10岁, 男性发病率高于女性, 男、女发病率之比约为2:1<sup>[1-2]</sup>。目前HSP的病因不明, 越来越多的研究发现幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染与儿童HSP发病密切相关<sup>[3-4]</sup>。本研究对Hp现症感染及非Hp现症感染的HSP患儿进行观察随访, 并对所有患儿的临床疗效、复发率、HSPN发生率等预后情况进行对比分析, 总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及入组标准

选择2012年1月至2013年5月于深圳市儿童医院就诊并临床诊断为HSP的患儿314例为研究对象, 所有患儿均符合欧洲风湿病防治委员会、欧洲儿童肾脏病防治委员会及美国风湿协会共同制定的HSP诊断标准<sup>[5]</sup>。

本研究采用前瞻性随机对照研究方法, 对研究对象的纳入及剔除制定严格标准, 纳入标准(符合以下所有条件): (1)符合HSP诊断标准; (2)HSP为第一次发病, 非复发病例; (3)发病时间在1周以内。剔除标准(出现以下任一情况): (1)起病时已有肉眼可见的新鲜血便或血尿; (2)起病时已有明显蛋白尿(连续3d尿检蛋白持续 $\geq 1+$ )或任一临床分型为急性肾炎型、肾病综合征型、急进性肾炎型或慢性肾炎型的紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN); (3)患儿发热并C反应蛋白和/或降钙素原升高, 或病原学检查(咽拭子、血培养等)阳性, 提示为细菌性感染(非Hp), 必须使用抗生素治疗(根除Hp治疗应用抗生素者除外); (4)根除Hp治疗失败者; (5)失访患儿。

经过严格的纳入及剔除标准筛选后, 最终入选的研究对象为153例, 其中非Hp现症感染的患儿110例为阴性组, 男62例, 女48例, 平均年龄 $6.7 \pm 2.4$ 岁, 仅接受常规治疗; Hp现症感染的患儿43例, 随机分为治疗组(22例)和对照组(21例), 治疗组男13例, 女9例, 平均年龄 $6.5 \pm 1.7$ 岁, 在常规治疗基础上给予根除Hp治疗; 对

照组男11例, 女10例, 平均年龄 $5.4 \pm 2.1$ 岁, 仅接受常规治疗。本研究已获得医院医学伦理委员会批准及患儿家长知情同意, 且3组患儿年龄、性别差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 具有可比性。Hp现症感染的诊断标准(符合以下试验任一阳性)<sup>[6]</sup>: (1)<sup>13</sup>C-尿素呼气试验(<sup>13</sup>C-BUT)阳性; (2)ELISA法检测血清Hp抗体阳性(从未进行根除Hp治疗者); Hp感染的根除标准: 在根除Hp治疗结束后至少4周, 复查<sup>13</sup>C-BUT阴性者为根除Hp治疗成功<sup>[6]</sup>。

### 1.2 治疗方案

HSP常规治疗包括抗过敏、解痉止痛、止血、抗血小板聚集、抗凝、激素等支持和对症治疗<sup>[7]</sup>。治疗组除常规治疗外, 加用“三联”根除Hp方案治疗: 即每日奥美拉唑0.6~0.8 mg/kg, 最高20 mg/次; 每日阿莫西林50 mg/kg, 最高1.0 g/次; 每日克拉霉素10~15 mg/kg, 最高500 mg/次; 均2次/d, 疗程1周<sup>[8]</sup>。

### 1.3 预后分析

**1.3.1 临床疗效**<sup>[9]</sup> 治愈: 2周内皮疹及临床症状消失, 无新发皮疹; 好转: 2周内皮疹消退 $> 50\%$ , 仅有少量新发皮疹, 临床症状明显好转; 无效: 2周内皮疹消退 $\leq 50\%$ , 不断有新发皮疹, 临床症状仍明显。有效率为治愈+好转。

**1.3.2 复发率** 随访6个月, 经过治疗后达到有效时间超过1周, 再次发病符合HSP诊断标准<sup>[5]</sup>判定为复发。

**1.3.3 HSPN发生率** 随访6个月, 按照中华医学会儿科学分会肾脏学组制定的HSPN诊断标准<sup>[10]</sup>, 定期复查尿常规等, 观察是否发生HSPN。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析, 计数资料采用率(%)表示, 组间比较采用卡方检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

3组患儿临床治疗有效率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表1。

表1 HSP 临床疗效 [例(%)]

组别	例数	有效率		
		治愈率	好转率	合计
阴性组	110	69(63)	25(23)	94(85)
对照组	21	13(62)	6(29)	19(90)
治疗组	22	13(59)	6(27)	19(86)
$\chi^2$ 值			0.376	
P 值			0.829	

## 2.2 复发率

阴性组患儿复发 34 例, 复发率为 31%; 对照组患儿复发 5 例, 复发率为 24%; 治疗组复发 3 例, 复发率为 14%。3 组患儿复发率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.909$ ,  $P>0.05$ )。

## 2.3 HSPN 发生率

3 组患儿 HSPN 发生率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.664$ ,  $P<0.05$ )。其中阴性组 (36%, 40/110) 和对照组患儿 (33%, 7/21) HSPN 发生率均明显高于治疗组 (5%, 1/22) (均  $P<0.05$ ); 而对照组与阴性组间 HSPN 发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

HSP 病因及发病机制尚未完全明确, 其病因可能与感染 (细菌、病毒、寄生虫等)、食物 (牛奶、鸡蛋、鱼虾等)、药物 (抗生素、解热镇痛药等)、花粉、蚊虫叮咬及预防接种、气候季节等诸多因素有关。近年来提出 Hp 感染可能为诱发 HSP 的致病因素之一。研究发现, 特别是高毒力菌株的 Hp 感染机体后, 一方面, 产生炎症反应, 局部损伤胃黏膜, 减弱胃肠黏膜屏障功能, 增加机体与消化道内其他过敏原的接触机会<sup>[11]</sup>; 另一方面, 产生免疫反应: (1) 毒力 Hp 菌株产生致病因子, 如细胞毒素相关蛋白 (CagA)、热休克蛋白 60 (Hsp60) 等, 刺激机体产生的抗体 (如 anti-CagA、anti-Hsp60 等) 与正常血管抗原发生交叉反应, 导致血管的免疫性病变<sup>[12-13]</sup>; (2) Hp 感染后刺激 Th0 细胞分化为 Th1 和 Th2 细胞, 促使 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  等细胞因子分泌, 这些细胞因子表达水平的增高, 在 HSP 的发病过程中发挥了重要的作用<sup>[14-15]</sup>; (3) Hp 感染者常有血清 IgA 升高、冷球蛋白升高和 C3 降低, 这些免疫因素可能参与了 HSPN 的发生发展<sup>[16-17]</sup>。综上,

Hp 感染后, 以上诸多因素在个体特定遗传因素基础上产生体液和 (或) 细胞免疫紊乱, 从而导致 HSP 发生<sup>[4]</sup>。

本文研究结果显示, 治疗组仅有 1 例出现 HSPN, 发生率明显低于对照组和阴性组; 而对照组与阴性组比较, HSPN 发生率差异无统计学意义。提示对 Hp 现症感染的 HSP 患儿行根除 Hp 治疗, 可减少 HSPN 的发生, 与文献报道相符<sup>[18]</sup>。结合上述 Hp 感染致 HSP 的可能致病机制, 当根除 Hp 成功后, 由于消除了 Hp 感染原, 胃肠黏膜屏障功能逐渐修复, 减少消化道对其他致敏原的吸入; 根除成功后, Hp 不再产生致病因子, 不再刺激机体释放细胞因子, 相应的 IgA、冷球蛋白升高, C3 降低等改变亦有好转, 细胞和 (或) 体液免疫紊乱逐渐趋向正常, 特别是由于清除了 Hp 感染后产生的免疫复合物, 使其不再沉积于肾脏, 从而阻止了 HSPN 的发生发展<sup>[19]</sup>, 进而减少 HSPN 发生率。

人群 Hp 感染率较高, 据世界胃肠病学组织统计, 全球 Hp 感染率  $>50%$ , 亚洲地区感染率为  $50\% \sim 80\%$ <sup>[20]</sup>, 发展中国家儿童感染率也较高, 我国儿童 Hp 感染率为  $20.6\% \sim 53.0\%$ <sup>[21]</sup>。但并非所有 Hp 感染者都出现临床症状, 大部分为隐性感染, 一部分胃肠道症状为主, 更少数部分与胃肠外疾病相关, 如 HSP、缺铁性贫血、免疫性血小板减少性紫癜等。Hp 感染者的结局多样性主要与 Hp 菌株类型、宿主个体差异、环境差异、处于 Hp 感染过程中的不同阶段等多种因素有关<sup>[22]</sup>。本研究结果提示, 治疗组与对照组、阴性组比较, HSP 的临床治疗有效率及复发率差异无统计学意义, 与文献报道部分不符<sup>[9]</sup>。存在这种情况可能因素为: (1) 本研究对于 Hp 现症感染的检测方法采用 <sup>13</sup>C-BUT 与血清 Hp 抗体检测, 未行培养及菌株分型, 无法明确是否为高毒力 Hp 菌株感染; (2) 本研究仅能明确患儿为 Hp 现症感染, 无法明确当前感染状态为隐性感染或症状性感染, 因此, 无法判断患儿 Hp 感染与 HSP 之间是否存在因果关系; (3) 根除 Hp 成功后, 细胞和 (或) 体液免疫紊乱是一个逐渐趋向正常的过程, 根除早期机体可能仍处于异常免疫反应时期, 在某些易感因素诱发下, 有可能出现疗效不佳或再次复发情况; (4) 从表面上看, HSP 复发率在治疗组仅为 14%, 远低于对照组的 24% 及阴性组的

31%，但三者差异无统计学意义，不除外本研究样本数相对不足所致的统计学误差，有待继续收集更多的样本以证实其差异是否具有统计学意义。

Xiong 等<sup>[3]</sup>针对中国儿童 Hp 感染与 HSP 相关性完成的 meta 分析提示：对不同地区及不同人群需进一步明确 Hp 感染与 HSP 的相关性，对 Hp 感染的 HSP 患儿是否需根除治疗，建议进行更多的临床研究证实。目前为止，本研究提示根除 Hp 治疗对提高 HSP 临床疗效、减少复发率无明显改善，但是，由于 HSPN 是儿科最常见的继发性肾小球疾病，儿童 HSP 中 20%~55% 可发生肾脏损害，HSP 远期预后主要取决于肾损害的时间和程度，时间越长、程度越重，预后越差<sup>[23]</sup>，即 HSPN 为 HSP 最重要的预后。本研究提示根除 Hp 治疗可能有助于降低 HSPN 发生率，因此对有 Hp 感染的 HSP 患儿，建议予根除 Hp 治疗。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Gonzalez LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schonlein purpura[J]. *Int J Dermatol*, 2009, 48(11): 1157-1165.
- [2] 李克莉, 刘大卫, 武文娣, 等. 中国六个市 2007-2009 年过敏性紫癜住院病例发病情况分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2011, 17(2): 128-132.
- [3] Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL, et al. Is Helicobacter pylori infection associated with Henoch-Schonlein purpura in Chinese children? a meta-analysis[J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(4): 301-308.
- [4] 蔡华波, 李永柏, 赵晓东. 儿童幽门螺杆菌与过敏性紫癜致病相关性 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(2): 102-105.
- [5] Ozen S, Ruperto N, Dillon ML, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(7): 936-941.
- [6] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组 / 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(10): 832-837.
- [7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 688-690.
- [8] Mehri N, kambiz E, Ahmad K, et al. The efficacy of a 1-week triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in children[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2011, 12(1): 37-39.
- [9] 莱杜万, 季红, 刘玲, 等. 幽门螺杆菌与儿童过敏性紫癜的关系 [J]. *吉林医学*, 2013, 34(12): 2214-2215.
- [10] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南 (二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南 (试行) [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(12): 911-913.
- [11] 胡伏莲. 幽门螺杆菌致病因子与胃黏膜屏障 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2007, 5(1): 1-4.
- [12] Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrin IA, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 106(4): 430-434.
- [13] Lenzi C, Palazzuoli A, Giordano N, et al. H pylori infection and systemic antibodies to CagA and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(48): 7815-7820.
- [14] Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2010, 15 suppl 1: 14-20.
- [15] Li YY, Li CR, Wang GB, et al. Investigation of the change in CD4<sup>+</sup> T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 32(12): 3785-3792.
- [16] Shin JI, Koh H, Lee JS. Henoch-Schonlein purpura associated with helicobacter pylori infection: the pathogenic roles of IgA, C3, and cryoglobulins?[J]. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(6): 768-769.
- [17] Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Serum IgA/C3 ratio may be a useful marker of disease activity in severe Henoch-Schonlein nephritis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2005, 101(2): c72-c78.
- [18] 赖冬波, 王嘉怡, 何丽雅, 等. 幽门螺杆菌感染对过敏性紫癜患儿肾损害的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(9): 684-685.
- [19] Li Q, Lin X, Wu Z, et al. Immuno-histochemistry analysis of Helicobacter pylori antigen in renal biopsy specimens from patients with glomerulonephritis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(4): 751-758.
- [20] 世界胃肠病学组织. 世界胃肠病学组织 (WGO-OMGE) 临床指南—发展中国家幽门螺杆菌感染 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(1): 40-52.
- [21] 江米足. 儿童消化系统疾病临床研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(5): 342-346.
- [22] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染与上胃肠道疾病 [J]. *中国医刊*, 2007, 42(2): 19-22.
- [23] Soler MJ, Mir M, Rodriguez E, et al. Recurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura after kidney transplantation: risk factors and graft survival[J]. *Transplantation Proc*, 2005, 37(9): 3705-3709.

( 本文编辑: 万静 )