

抗幽门螺旋杆菌感染治疗特发性血小板减少性紫癜疗效研究

詹其林 吴福红 丁美琪

摘要 目的 研究单独抗幽门螺旋杆菌(Hp)感染对特发性血小板减少性紫癜患者的血小板恢复情况。方法 选择35例特发性血小板减少性紫癜伴Hp感染,并且血小板大于 $30 \times 10^9/L$ 的患者;单独抗Hp感染,以根除Hp感染,观察治疗前后血小板变化,考察Hp根除后,特发性血小板减少性紫癜患者的血小板变化情况。结果 35例患者Hp根治率达到82.9%(30/35),需要1~2个疗程达到Hp阴性,治疗前血小板中位数 $37 \times 10^9/L$;Hp转阴后血小板中位数 $62 \times 10^9/L$;30例Hp根治后,其中4例(13.3%)达到良好反应,17例(56.7%)达到部分反应。结论 特发性血小板减少性紫癜合并Hp感染,Hp根除后,血小板减少有不同程度改善,甚至部分达到良好反应,这种治疗方法值得推广。

关键词 幽门螺旋杆菌 感染 治疗 特发性血小板减少性紫癜

[中图分类号] R552

[文献标识码] A

Clinical Research of Eradication of *Helicobacter pylori* in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Zhan Qilin, Wu Fuhong, Ding Meiqi. Department of Hematology, Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China

Abstract Objective To investigate the effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the recovery of platelet in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Methods** We studied the effect of *H. pylori* eradication in 35 *H. pylori* - positive patients with ITP, and platelet more than $30 \times 10^9/L$, by comparing the change of the patient's platelet levels before and after treatment. **Results** By 1~2 courses of eradicating *Helicobacter pylori*, the eradication therapy was successful in 35 patients (82.9%). The median value of patient's platelet was $37 \times 10^9/L$, $62 \times 10^9/L$ before the treatment and after Hp - negative, respectively. Among of 30 Hp - negative patients, 4 patients showed good response, and 17 patients showed partial response. **Conclusion** After *Helicobacter pylori* eradication in *H. pylori* - positive ITP patients, they showed different improvement in platelet count, even good response and partial response, so we advocate the treatment.

Key words *Helicobacter pylori*; Infection; Therapy; Idiopathic thrombocytopenic purpura

多年来人们认为幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是慢性胃炎、胃溃疡和胃腺癌主要致病原^[1,2]。随着对Hp的深入认识,它还可以引起其他非消化系统疾病,如自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、干燥综合征、自身免疫性甲状腺疾病及亨-舒综合征)、淋巴瘤和缺铁性贫血^[3~6]。自Gasbarrini等^[7]报告Hp感染与特发性血小板减少性紫癜(ITP)有关后,一些关于Hp和ITP关系的研究也有发表,但是结论时有矛盾。Hp与ITP的发病有关,可能是Hp某些成分与血小板表面的某些抗原成分具有交叉模拟作用,导致自身抗原出现,激活B细胞、巨噬细胞及补体系统共同参与病理免疫过程。本研究自

2009年3月~2012年9月收集35例Hp感染合并ITP的患者,单独给予抗螺旋杆菌感染治疗,观察相关疗效,旨在研究根除Hp治疗对ITP的疗效,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:笔者医院诊断的ITP合并Hp感染患者35例。ITP诊断标准:①多次化验检查血小板减少;②脾脏不增大或仅轻度增大;③骨髓检查巨核细胞正常增多,有成熟障碍;④具备以下2点中任何一点:血小板相关Ig增高;血小板相关C3增高;⑤排除继发性血小板减少症。Hp感染诊断标准:采用C14-尿素呼气试验(C14-UBT)检测Hp,阳性者诊断为Hp感染。35例患者全部符合ITP及Hp感染诊断,其中男性11例,女性24例,中位年龄42岁(22~65岁),血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ 排除本研究之外,血小板中位数 $41 \times 10^9/L$ (此数值作为血小板基线值);无其他合并症,如高血压、糖尿病及慢性支气管炎等,无长期口服影响血小板的药物。

2. 根治Hp方法:抗Hp治疗四联方案:奥美拉唑20毫克/

作者单位:201599 上海市第六人民医院金山分院血液科(詹其林、吴福红);237001 安徽省六安市人民医院血液科(丁美琪)

通讯作者:詹其林,电子信箱:qlzhan3@163.com

次,2 次/天(早晨口服,晚上睡前各口服 1 次),阿克拉霉素 200 毫克/次,2 次/天,阿莫西林 750 毫克/次,2 次/天。枸橼酸铋钾片 110 毫克/次,4 次/天(三餐前,晚上睡觉前);疗程 7 天。四联治疗结束 4 周后复查 C14 - UBT,如果根治失败,第 2 次根治 Hp 方案将阿莫西林改为甲硝唑 500mg,2 次/天;第 2 次抗 Hp 结束后 4 周再复查 C14 - UBT;第 2 次未达到根治的即 Hp 根治失败。

3. 抗 Hp 疗效评估:抗 HP 结束复查 C14 - UBT,如果检查结果为阴性,则为 HP 根除。

4. ITP 疗效评估显效:有效:血小板计数 $100 \times 10^9/L$,持续 3 个月以上;部分有效:血小板计数回升至 $50 \times 10^9/L$,持续 2 个月以上;无效:血小板未增加或增加未达到 $50 \times 10^9/L$ 。每 2 周复查 1 次血小板计数。统计血小板计数为检测 Hp 转阴之后 1、2、3 个月时患者血小板计数,取平均值作为评估治疗后的血小板数。

5. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理,两组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

35 例 ITP 伴 Hp 感染中,Hp 根治为 30 例,根治率 82. 9%,Hp 未根治的 5 例,Hp 根治失败率 17. 1%。Hp 成功根除的 30 例患者中,4 例(13. 3%)有良好反应,部分反应 17 例(56. 7%)。Hp 感染患者,给予根除 Hp 治疗后而未达到 Hp 根除,这些患者血小板反应不明显(表 1)。

表 1 慢性 ITP 患者对根除 Hp 感染反应[n(%)]

根除情况	良好反应	部分反应	无反应
成功根除 Hp	4(13. 3)	17(56. 7)	9(30. 0)
未成功根除 Hp	0	0	5(100)

30 例实施 Hp 根治前及 Hp 达到根治后第 1、3、6 个月,患者血小板计数中位数分别为 $37 \times 10^9/L$ 、 $62 \times 10^9/L$ 、 $58 \times 10^9/L$ 及 $61 \times 10^9/L$ 。而 5 例未达到 Hp 根治的患者,抗 Hp 治疗前、后第 1、3、6 个月血小板中位数为 $39 \times 10^9/L$ 及 $40 \times 10^9/L$ 、 $38 \times 10^9/L$ 、 $41 \times 10^9/L$ 。成功根除 Hp 与未成功根除 Hp 两组经 χ^2 检验有统计学差异($P < 0.01$)。

讨 论

多年来人们认为 Hp 是胃炎、胃溃疡和胃腺癌主要致病原^[1,2]。ITP 是临床上常见的出血性、自身免疫性疾病。多数学者认为与体液免疫有关,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 - 吞噬细胞系统迅速清除而发病,且骨髓巨核细胞有成熟障碍^[6]。Gasbarrini 等^[7]报告 18 例 ITP(平均年龄 45 岁)患者感染 Hp,8

例患者获得根除 Hp,治疗 4 月后血小板计数明显增加,说明抗 Hp 治疗对 Hp 感染的 ITP 有效。以后相续有很多关于 Hp 和 ITP 关系的研究^[8-10]。Veneri 等^[9]研究表明抗 Hp 感染对血小板效果不受 ITP 严重性影响:在初治 7 例患者中 71%、4 例皮质激素治疗复发患者中 75% 及 4 例难治性 ITP 患者中 75% 观察到成功根除 Hp 治疗后血小板得到改善。Kohda 等^[10]报道,40 例 ITP 患者(平均年龄 53 岁)63% Hp 感染,19 例根除 Hp 治疗患者 63% 出现血小板明显增加。

但有研究结果表明,虽然 ITP 患者的 Hp 感染率高达 71%,共 23 例患者成功根除 Hp 治疗中,仅仅 13% 患者血小板计数恢复,Hp 感染的 ITP 患者对抗 Hp 治疗获得阴性结果。法国一项研究报道,51 例 ITP 患者中,Hp 感染率 29%,与对照组无差别,Hp 阳性和 Hp 阴性 ITP 患者比较,二者临床特征、生物学特征及对皮质激素反应和结果不受血清 Hp 情况影响;在 3 例 Hp 阳性 ITP 患者血小板洗脱物,通过间接血小板悬液免疫荧光试验检测循环血小板抗体,采用免疫印迹检测 Hp 特异抗体,结果在血小板洗脱物中未检测出抗 - Hp 抗体;3 例患者中有 2 例患者检测出血小板相关抗体,未发现 Hp 和 ITP 之间关系^[11]。

Marc 等^[12]对北美 ITP 患者 Hp 感染率和根除 Hp 后对血小板计数影响进行前瞻性研究,年龄 > 10 岁(平均年龄 41 岁)的 ITP 患者,血小板计数 $< 60 \times 10^9/L$ 。采用呼吸法检测,22% 患者检测到 Hp,不能通过胃肠道症状预测是否感染 Hp。Hp 阳性患者发病年龄(平均年龄 52. 5 岁)大于 Hp 阴性患者(平均年龄 38. 5 岁, $P = 0.0035$)。16 例 Hp 阳性患者中 15 例给予抗 Hp 治疗,其中 14 例(93%)Hp 得到根除,3 个月后,这 14 例 Hp 得到根除的患者中仅有 1 例患者出现血小板明显反应(血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 和 2 倍于开始时的血小板计数)。中位随访 11. 5 个月,14 例无反应。10 例 Hp 阴性患者用同样方案治疗,血小板计数无增加。总之,不像以前几个研究报告,本研究未提示 Hp 诱发 ITP 发病,因为 Hp 感染率低,根除 Hp 在 ITP 进程中未能起积极作用。

本研究纳入 35 例 Hp 感染合并 ITP 患者,考虑 Hp 感染会对人体造成不良影响,包括慢性胃炎、胃溃疡致病因子,甚至是胃癌高危因素,处于对患者健康考虑,对每例 Hp 感染者给予抗 Hp 治疗,未设立不予抗 Hp 治疗的对照组。在目前 ITP 指南中,一般推荐当患者血小板小于 $30 \times 10^9/L$,有出血风险大,才

给予糖皮质激素治疗,选择血小板计数 $> 30 \times 10^9/L$ 给予抗 Hp 治疗,而血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 不纳入本研究中,这样既避免患者血小板过低出血,又防止医疗纠纷的发生。本组 35 例 Hp 感染给予抗 Hp 根治,30 例 Hp 转阴,根治率为 82.9%,Hp 未根治的 5 例,Hp 根治失败率(17.1%)。Hp 成功根除的 30 例患者中,4 例(13.3%)有良好反应,部分反应 11 例(36.7%)。Hp 感染患者,给予根除 Hp 治疗后而未达到 Hp 根除,这些患者血小板反应不明显。

目前认为 Hp 感染与部分 ITP 发病的关系可能有以下几种情况:(1)抗 Hp 和血小板抗原交叉反应:Hp 与血小板某些抗原性成分交叉模拟导致机体产生抗血小板抗体^[13]。Hp 感染诱导血小板细胞某些表面抗原改变被机体免疫系统所识别,产生抗血小板抗体。(2)细胞因子改变:Hp 感染主要以 Th1 型免疫反应,释放 γ 干扰素和 IL-2 为特征,Th1 能够募集及激活巨噬细胞,并增强巨噬细胞吞噬能力,促进免疫性血小板减少发生^[14]。为什么有的研究 Hp 与 ITP 有关系,而某些研究未显示二者之间联系呢?有研究认为 Hp 和宿主遗传背景不同导致的差异。Veneri 等^[15]研究 39 例 ITP 病人和 HLAII 类等位基因之间有一定关系;Hp 株表达 Lewis(Le)抗原;Le 抗原吸附到血小板,在具有合适遗传背景的患者中,当作抗 Le 抗体的靶点与之结合,破坏血小板。也有研究发现,Hp 细胞毒素相关基因 A 的氨基酸序列差异明显,导致抗 Hp 治疗疗效差异^[16]。

总之鉴于 Hp 是多种疾病的致病因子,且其检测简便易行、无创,药物治疗的不良反应小,因此对成人 ITP 患者应常规进行 Hp 筛查,阳性患者应积极治疗,从而根除 Hp^[17]。

参考文献

- Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model[J]. Gastroenterology, 1997, 113(6):1983-1991
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma[J]. N Engl J Med, 1994, 330(18):1267-1271
- Zentillin P, Savarino V, Garnerio A, et al. Is Helicobacter pylori infection a risk factor or disease severity in rheumatoid arthritis? [J]. Gastroenterology, 1999, 116(2):503-504
- De Luis DA, Valela C, de la Calle H, et al. Helicobacter pylori infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis[J]. J Clin Gastroenterol, 1998, 26(4):259-263
- Faria C, Zakout R, Araujo M. Helicobacter pylori and autoimmune diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(4):347-349
- 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版, 北京:科学出版社, 2007:279-284
- Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori[J]. Lancet, 1998, 352(9131):878
- Emilia G, Luppi M, Morselli M, et al. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2002, 118(4):1198-1199
- Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al. Efficacy of helicobacter pylori eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Haematologica, 2002, 87(11):1177-1179
- Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2002, 118(2):584-588
- Michel M, Khellaf M, Desforges L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and helicobacter pylori infection[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(9):1033-1036
- Marc M, Nichola C, Christelle J, et al. Does helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? [J]. Blood, 2004, 103(3):890-896
- 王兆钺. 免疫性血小板减少性紫癜的发病机制与临床研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(12):1141-1144
- Takahashi T, Yujiri T, Tanizawa Y. Helicobacter pylori and chronic ITP: the discrepancy in the clinical responses to eradication therapy might be due to differences in the bacterial strains[J]. Blood, 2004, 104(2):594-594
- Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura, helicobacter pylori infection, and HLA class II alleles[J]. Blood, 2002, 100(5):1925-1927
- Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation[J]. Gastroenterology, 2003, 124(7):1846-1854
- 詹其林, 唐正贤. 幽门螺旋杆菌和原发性血小板减少性紫癜的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(4):1020-1023

(收稿日期:2013-09-05)

(修回日期:2013-11-29)