

儿童过敏性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性及临床治疗

星学花

背景资料
过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是临床上常见的儿童血管变态反应性疾病,其发病的主要诱因是感染,包括支原体、EB病毒、链球菌感染等。近年来大量研究发现,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与儿童过敏性紫癜发生有关,其机制可能是外源性致病因子对机体造成刺激所产生的异常免疫反应。

星学花, 青海省妇女儿童医院肾内科 青海省西宁市 810007
星学花, 医师, 主要从事小儿肾脏疾病和过敏性紫癜的治疗研究。
作者贡献分布: 本文由星学花独立完成。
通讯作者: 星学花, 810007, 青海省西宁市城东区共和南路7号, 青海省妇女儿童医院肾内科. xingxuehua@yeah.net
电话: 0971-8177901
收稿日期: 2014-06-21 修回日期: 2014-07-15
接受日期: 2014-07-24 在线出版日期: 2014-09-28

Henoch-Schonlein purpura in children: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and therapeutic effects of low molecular weight heparin

Xue-Hua Xing

Xue-Hua Xing, Department of Nephrology, Qinghai Women and Children's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China
Correspondence to: Xue-Hua Xing, Department of Nephrology, Qinghai Women and Children's Hospital, 7 Gonghe South Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. xingxuehua@yeah.net
Received: 2014-06-21 Revised: 2014-07-15
Accepted: 2014-07-24 Published online: 2014-09-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and Henoch-Schonlein purpura (HSP) in children, and to assess the therapeutic effects of low molecular weight heparin.

METHODS: A total of 298 children with HSP treated at our hospital from February 2012 to February 2013 were included in this study. C-14 urea breath test was performed to test the status of *H. pylori* infection in HSP children with gastrointestinal symptoms, HSP children without gastrointestinal symptoms and normal children. HSP children were randomly divided into either a control group or a treatment group. The control group was given conventional treatment, and the treatment group was treated with low molecular weight heparin on the basis of conventional treatment. The clinical curative effects were compared

between the two groups of children.

RESULTS: *H. pylori* positive rate was significantly higher in HSP children with gastrointestinal symptoms (78.31%) than in those without gastrointestinal symptoms (34.26%) and normal children (12.73%) ($\chi^2 = 39.431$, 86.711, $P < 0.05$), and in HSP children without gastrointestinal symptoms than in normal children ($\chi^2 = 12.894$, $P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (90.85% vs 70.35%, $\chi^2 = 13.438$, $P < 0.05$). The times to remission of gastrointestinal symptoms, joint symptoms and skin purpura and the recovery of kidney injury were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity and plasma viscosity were decreased more significantly in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The incidence of HSP in children is related to *H. pylori* infection. Low molecular weight heparin therapy can significantly improve symptoms, relieve hypercoagulability and reduce vascular inflammation in HSP children.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HSP; *Helicobacter pylori*; Correlation; Low molecular weight heparin

Xing XH. Henoch-Schonlein purpura in children: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and therapeutic effects of low molecular weight heparin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4200-4204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4200>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与儿童过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)的关系, 并对低分子肝

同行评议者
陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院 消化内科

素的治疗效果进行评价。

方法: 选择2012-02/2013-02青海省妇女儿童医院治疗的过敏性紫癜患儿298例作为研究对象, 采用 ^{14}C -尿素呼吸实验分析伴消化系症状HSP组、无消化系症状HSP组以及正常儿童*H. pylori*感染情况。将过敏性紫癜患儿随机分为治疗组和治疗组, 对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组基础上联合低分子肝素, 观察两组患儿的临床疗效。

结果: 消化系症状HSP组*H. pylori*阳性检出率为78.31%, 明显高于无消化系症状HSP组(34.26%)和正常组(12.73%), 组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 39.431, 86.711, P < 0.05$); 而无消化系症状HSP组*H. pylori*阳性率又显著高于正常组($\chi^2 = 12.894, P < 0.05$)。治疗组总有效率为90.85%, 与对照组(70.35%)相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.438, P < 0.05$)。治疗组消化系症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间均显著低于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度均明显下降, 且显著优于对照组($P < 0.05$)。

结论: 儿童过敏性紫癜发病与*H. pylori*感染有关; 低分子肝素辅助治疗可以显著提高患儿的临床疗效, 缓解患者血液高凝状态, 减轻血管炎症反应。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 过敏性紫癜; 幽门螺旋杆菌; 相关性; 低分子肝素

核心提示: 本研究发现伴消化系症状过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)组幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性检出率明显高于无消化系症状HSP组和正常组, 而无消化系症状HSP组*H. pylori*阳性率又显著高于正常组, 这也说明了过敏性紫癜可能与*H. pylori*感染有关。

星学花. 儿童过敏性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性及临床治疗. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4200-4204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4200>

0 引言

过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是

临床上常见的儿童血管变态反应性疾病^[1], 其发病的主要诱因是感染, 包括支原体、EB病毒、链球菌感染等。近年来大量研究发现^[2,3], 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与儿童过敏性紫癜发生有关, 其机制可能是外源性致病因子对机体造成刺激所产生的异常免疫反应。本研究对青海省妇女儿童医院收治的298例过敏性紫癜患儿*H. pylori*抗体进行检测, 研究*H. pylori*感染与HSP的关系; 同时对患儿采用低分子肝素治疗, 探讨儿童过敏性紫癜的治疗方法, 以为临床提供参考, 现将治疗经验总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-02/2013-02在青海省妇女儿童医院住院治疗的过敏性紫癜患儿298例作为研究对象, 所有患儿均符合过敏性紫癜的临床诊断标准^[4]。其中男196例, 女102例; 年龄4-14岁, 平均年龄 9.2 ± 2.6 岁; 病程0.5-14.7 d, 平均病程 8.1 ± 3.7 d。其中伴消化系症状189例, 无消化系症状109例; 单纯性皮肤型25例, 腹痛与紫癜同时出现者34例, 先紫癜后腹痛者108例, 伴关节症状者117例, 伴肾脏损害14例。另选取110例同期来青海省妇女儿童医院体检的健康儿童作为正常组, 男67例, 女43例; 年龄5-15岁, 平均年龄 8.9 ± 3.3 岁。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*感染监测方法: 采用 ^{14}C -尿素呼吸实验, 所有患儿于空腹12 h后或胃镜检查4 h后开始受检, 吞服1粒 ^{14}C 尿素尿囊后静坐30 min。取出呼气卡, 患儿由呼气口向卡中呼吸3 min, 观察卡指示窗颜色变化, 当颜色由蓝变白时即采样完成。撕去卡上的封签, 将卡插入*H. pylori*检测仪, 调节仪器自动检测, 并将结果打印。判定标准: 以200 dpm为临界点, ≥ 200 dpm认定为阳性, < 200 dpm为阴性。

1.2.2 治疗: 两组患儿均卧床休息, 若有明显消化系出血或腹痛, 则给予禁食; 仅有大便出血者给予流食, 伴有感染者适当使用抗生素。对照组给予奥美拉唑胶囊, 1次/粒, 1次/d; 口服西替利嗪5 mg/d, 有严重腹痛或消化系出血的患者给予肾上腺皮质激素如甲基泼尼松龙(青海省妇女儿童医院应用地塞米松治疗)静脉滴注; 连续治疗5 d为一个疗程。治疗组在对照组基础上加用低分子肝素(广州天普药业)150 U/(kg·d), 溶于100 mL

研发前沿
临床上需要及时判断过敏性紫癜患者是否存在*H. pylori*感染, 以便制定针对性治疗方案。

相关报道

高绍华对过敏性紫癜患者给予 *H. pylori* 根除治疗, 结果患者消化系统症状、皮肤紫癜和尿蛋白均明显好转, 2 wk 复发后再行 *H. pylori* 根除治疗, 症状继续消失。

表 1 两组患儿一般资料对比

分组	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(d)
治疗组	153	93/47	9.1 ± 3.7	8.3 ± 4.6
对照组	145	103/55	9.2 ± 4.1	8.1 ± 2.7
<i>t/χ²</i>		3.013	0.221	0.455
<i>P</i> 值		0.083	0.413	0.325

表 2 298例过敏性紫癜患儿 *H. pylori* 感染情况 *n*(%)

分组	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性
伴消化系统症状HSP组	189	148(78.31) ^{ac}	41(21.69)
无消化系统症状HSP组	108	37(34.26) ^a	71(65.74)
正常组	110	14(12.73)	96(87.27)

^a*P*<0.05 vs 正常组; ^c*P*<0.05 vs 无消化系统症状HSP组。 *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌; HSP: 儿童过敏性紫癜。

表 3 两组患儿临床疗效对比 *n*(%)

分组	<i>n</i>	有效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	153	90(58.82)	49(32.03)	14(9.15)	90.85 ^a
对照组	145	44(30.35)	58(40.00)	43(29.65)	70.35

^a*P*<0.05 vs 对照组。

10%葡萄糖注射液静脉滴注, 1次/d, 连续治疗2 wk。

1.2.3 观察指标: (1)观察两组患儿消化系统症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间; (2)对比两组患儿治疗前后血流变学变化情况。

1.2.4 疗效判定 有效: 紫癜完全消失, 无其他临床病症, 实验室检测指标接近或恢复正常; 好转: 皮肤紫癜明显消退, 临床症状和实验室指标检查明显改善; 无效: 未达到上述标准或病情恶化; 其中总有效率 = 有效率 + 好转率^[5]。

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行检验, 患者资料均用mean ± SD表示, 采用 *t* 检验, 率的比较采用 χ^2 检验, $\alpha = 0.05$, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组一般资料比较 将298例患儿随机分为治疗组153例和对照组145例, 两组患者在性别、年龄、病程等一般资料差异无统计

学意义(*P*>0.05), 具有可比性, 如表1。

2.2 298例过敏性紫癜患儿 *H. pylori* 感染情况分析 伴消化系统症状HSP组 *H. pylori* 阳性检出率为78.31%, 明显高于无消化系统症状HSP组(34.26%)和正常组(12.73%), 组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 39.431$ 、86.711, *P*<0.05); 而无消化系统症状HSP组 *H. pylori* 阳性率又显著高于正常组($\chi^2 = 12.894$, *P*<0.05)(表2)。

2.3 两组患儿临床疗效对比 治疗组总有效率为90.85%, 与对照组(70.35%)相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.438$, *P*<0.05)(表3)。

2.4 两组患儿临床症状改善情况对比 治疗组消化系统症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间均显著低于对照组, 两组间相比差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4)。

2.5 两组患儿治疗前后血流变学变化水平对比 两组患者治疗前全血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度、红细胞压积和血小板计数相比差异无统计学意义(*P*>0.05), 治疗后治疗组全

表 4 两组患儿临床症状改善情况对比 (mean ± SD, d)

分组	n	消化系统症状消退时间	关节症状消退时间	肾脏损害恢复时间	皮肤紫癜消退时间
治疗组	153	3.5 ± 1.4	4.1 ± 1.1	15.9 ± 5.3	5.4 ± 1.7
对照组	145	4.7 ± 1.5	5.6 ± 1.3	21.7 ± 8.7	7.7 ± 2.1
t值		7.143	10.772	6.991	10.417
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

应用要点
儿童过敏性紫癜发病与 *H. pylori* 感染有关; 低分子肝素辅助治疗可以显著提高患儿的临床疗效, 缓解患者血液高凝状态, 减轻血管炎症反应。

表 5 两组患儿治疗前后血流变学变化水平对比 (mean ± SD)

分组	n	时段	全血黏度高切(nb)	全血黏度低切(nb)	血浆比黏度(np)	红细胞压积比	血小板计数(× 10 ⁹)
治疗组	153	治疗前	7.83 ± 1.12	13.05 ± 1.78	2.21 ± 0.17	0.45 ± 0.08	174 ± 47
		治疗后	5.07 ± 1.04 ^{ac}	9.17 ± 1.54 ^{ac}	1.14 ± 0.42 ^{ac}	0.42 ± 0.03	182 ± 67
对照组	145	治疗前	7.91 ± 1.09	13.17 ± 1.69	2.28 ± 0.26	0.46 ± 0.10	181 ± 48
		治疗后	7.16 ± 1.14	11.77 ± 2.01	1.89 ± 0.33	0.44 ± 0.07	185 ± 56

^a*P* < 0.05 vs 治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组。

血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度均明显下降, 且显著优于对照组(*P* < 0.05); 而红细胞压积和血小板计数在治疗前后及两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表5)。

3 讨论

H. pylori 是存在于胃黏膜中的一种革兰氏阴性需氧菌, 流行病学调查显示^[6], 全球 *H. pylori* 感染率高于 50%, 其中亚洲地区的感染率高达 55%-85%。*H. pylori* 感染率与经济发展程度、区域、种族、年龄密切相关。有研究报道称^[7], *H. pylori* 感染不仅可以引起消化系统疾病, 还可能与肝硬化、偏头痛、慢性支气管炎、过敏性紫癜等胃肠外疾病的发病有关。高绍华^[8]对过敏性紫癜患者给予 *H. pylori* 根除治疗, 结果患者消化系统症状、皮肤紫癜和尿蛋白均明显好转, 2 wk 复发后再行 *H. pylori* 根除治疗, 症状继续消失。因此, 推测 *H. pylori* 感染可能参与过敏性紫癜的发生。

本研究发现伴消化系统症状 HSP 组 *H. pylori* 阳性检出率明显高于无消化系统症状 HSP 组和正常组, 而无消化系统症状 HSP 组 *H. pylori* 阳性率又显著高于正常组, 这也说明了过敏性紫癜可能与 *H. pylori* 感染有关。但是其诱发机制尚不清楚, 饶燕飞等^[9]通过研究认为, *H. pylori* 可以对皮肤造成连续性刺激, 从而激活一系列免疫反应。当免疫复合物在毛细血管基底膜处沉积时, 会激活补体 C3 转换为 C3a、C3b 等过敏性毒素, 对

胃黏膜造成损伤。而胃黏膜屏障功能缺失时, 会增加消化系内容物与变应原的接触几率, 增强过敏反应导致疾患。罗洪强等^[10]还发现 *H. pylori* 感染可以增加血液中氧自由基的水平, 造成血管内皮损伤, 导致血管内皮的炎症持续存在或者反复发作。因此临床上需要及时判断过敏性紫癜患者是否存在 *H. pylori* 感染, 以便制定针对性治疗方案。

低分子肝素是临床上广泛应用的抗凝剂^[11], 它具有多种生物学活性, 可以通过各种途径抑制补体的活化, 缓解炎症反应, 降低凝血亢进和抑制 IgA 激活补体对组织的损害。此外低分子肝素作为 CD62P 的配体, 还能抑制由 CD62P 介导的炎症细胞活化、黏附, 从而减少血小板活化所导致的血管内皮损伤, 减轻过敏性紫癜微血管炎症反应^[12-14]。杨帆等^[15]采用肝素治疗过敏性紫癜患者, 治疗后患者的凝血酶时间明显延长, 纤维蛋白原显著降低, 表明肝素可以有效改善患者的高凝状态。本研究采用低分子肝素治疗儿童过敏性紫癜, 结果显示治疗组总有效率明显高于对照组, 消化系统症状消退时间、关节症状消退时间、肾脏损害恢复时间和皮肤紫癜消退时间均显著低于对照组。说明低分子肝素可以提高过敏性紫癜患儿的临床疗效, 缓解病情, 改善临床病症。进一步分析患儿的血流变学指标发现治疗后治疗组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆比黏度均明显下降, 且显著优于对照组(*P* < 0.05), 这证实低分子肝素可以通过改善血

同行评价
本研究选题尚可,
内容实用,可以引
起相关科室临床
医师的重视。

流变学来促进血管炎症的恢复,减少高黏滞血症,使皮肤紫癜、胃肠道反应以及关节痛得以缓解。

总之,儿童过敏性紫癜发病与 $H. pylori$ 感染有关;低分子肝素辅助治疗可以显著提高患儿的临床疗效,缓解患者血液高凝状态,减轻血管炎症反应。但是其具体机制还需要进一步研究。另外在治疗期间有少数患者可能会出现出血症状,因此需要密切监测凝血时间。

4 参考文献

- 1 Park SJ, Kim JH, Shin JI. Is there a link between the use of etanercept and Henoch-Schönlein purpura? Comment on: Henoch-Schönlein purpura in a patient with the rheumatoid arthritis receiving etanercept (Eur J Dermatol 2010; 20: 521-2). *Eur J Dermatol* 2011; 21: 147 [PMID: 21227894 DOI: 10.1684/ejd.2010.1198]
- 2 申孟平. 腹型过敏性紫癜临床特征及内镜特点. *中华实用诊断与治疗杂志* 2010; 24: 808-809
- 3 Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2009; 48: 847-851 [PMID: 19443983]
- 4 陈剑芳, 杨林花, 董春霞, 冯建军, 刘秀娥, 鹿育晋, 常丽贤, 刘俊庆. 分泌GP b/ a抗体B细胞及血小板特异性抗体检测在特发性血小板减少性紫癜诊断中的意义. *中华血液学杂志* 2010; 31: 603-606
- 5 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018]
- 6 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与挑战. *中华医学杂志* 2010; 90: 73-74
- 7 Isobe H, Nishiyama A, Takano T, Higuchi W, Nakagawa S, Taneike I, Fukushima Y, Yamamoto T. Reduction of overall *Helicobacter pylori* colonization levels in the stomach of Mongolian gerbil by *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1) and its in vitro activities against *H. pylori* motility and adherence. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012; 76: 850-852 [PMID: 22484956]
- 8 高绍华. 根除幽门螺杆菌治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察. *天津医药* 2011; 39: 958-959
- 9 饶燕飞, 严志民, 杨桂玲, 汪清铭, 杨碧云, 王小中. 幽门螺杆菌感染在特发性血小板减少性紫癜中的临床意义. *重庆医学* 2012; 41: 113-116
- 10 罗洪强, 林茂芳, 钟永根, 傅佳萍, 封蔚莹, 洪攀. 抗幽门螺杆菌治疗对难治性血小板减少性紫癜患者B1细胞及血小板水平的影响. *中国全科医学* 2010; 13: 1234-1235
- 11 石根萍. 瑞替普酶联合低分子肝素治疗ST段抬高型急性心肌梗死的临床研究. *中国全科医学* 2010; 13: 2109-2110
- 12 Dubreuil JD, Ruggiero P, Rappuoli R, Del Giudice G. Effect of heparin binding on *Helicobacter pylori* resistance to serum. *J Med Microbiol* 2004; 53: 9-12 [PMID: 14663099]
- 13 Lin YH, Chiou SF, Lai CH, Tsai SC, Chou CW, Peng SF, He ZS. Formulation and evaluation of water-in-oil amoxicillin-loaded nanoemulsions using for *Helicobacter pylori* eradication. *Process Biochemistry* 2012; 47: 1469-1478 [DOI: 10.1016/j.procbio.2012.05.019]
- 14 郭蕴琦, 裴利宏. 雷公藤总苷对紫癜性肾炎患儿血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-8水平的影响. *实用儿科临床杂志* 2011; 26: 1831-1832
- 15 杨帆, 张海玉, 张影, 李善玉. 低分子肝素钙对儿童过敏性紫癜肾早期损害的治疗效果评价. *吉林大学学报(医学版)* 2012; 38: 155-158

编辑 田滢 电编 都珍珍

