

• 循证医学 •

幽门螺杆菌根除治疗对儿童特发性血小板减少性紫癜疗效的 meta 分析

方浩然, 刘传洋, 王玉婷

(重庆医科大学附属儿童医院消化科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 系统评价幽门螺杆菌(Hp)根除治疗对儿童特发性血小板减少性紫癜(ITP)的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 随机对照试验数据库、万方医学网数据库中有关 Hp 根除治疗对儿童 ITP 疗效的随机对照试验。检索时间为建库至 2022 年 8 月。采用 RevMan5.4、Stata12.0 软件进行统计分析。**结果** 共纳入 7 项研究, 315 例患儿。与单纯免疫治疗比较, Hp 根除治疗联合免疫治疗可明显提升总体缓解率、完全缓解率, 降低治疗后复发率(优势比=2.87、3.27、0.24, 95% 可信区间: 1.60~5.13、2.01~5.32、0.11~0.53, $P=0.00040, <0.00001, 0.00030$)。**结论** Hp 根除治疗对儿童 ITP 患者的临床缓解及预防复发均具有积极作用, 但由于当前研究证据质量有限, 研究结论仍有待于大规模、高质量随机对照试验进一步验证。

[关键词] 幽门螺杆菌; 儿童; 特发性血小板减少性紫癜; 治疗结果; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.017

中图法分类号: R725.5; R725.7

文章编号: 1009-5519(2024)04-0625-05

文献标识码: A

Curative effect of Helicobacter pylori eradication therapy on idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a meta-analysis

FANG Haoran, LIU Chuanyang, WANG Yuting

(Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disease/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the curative effect of Helicobacter pylori(Hp) eradication therapy on idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP) in children. **Methods** The randomized controlled trials of the curative effect of Hp eradication therapy on ITP in children were searched by computer in PubMed, Embase, Cochrane database of randomized controlled trials and Wanfang medical database. The retrieval time was from the establishment of the databases to August 2022. Statistical analyses were performed by using RevMan5.4 software and Stata12.0 software. **Results** A total of seven randomized controlled trials regarding 315 pediatric patients were included in this study. Compared with immunotherapy alone, Hp eradication therapy combined with immunotherapy could obviously improve the overall remission rate and complete remission rate, and reduce the recurrence rate after treatment(odds ratio=2.87, 3.27, 0.24, 95% confidence interval: 1.60-5.13, 2.01-5.32, 0.11-0.53, $P=0.00040, <0.00001, 0.00030$). **Conclusion** Hp eradication therapy has a beneficial effect on the clinical remission and relapse prevention of ITP in children. However, considering the limited quality of current research evidence, further large-scale and high-quality studies are needed to confirm these findings.

[Key words] Helicobacter pylori; Children; Idiopathic thrombocytopenic purpura; Treatment outcome; Meta-analysis

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是一种常见的自身免疫性疾病,临床主要表现为皮肤、黏膜出血,严重者可出现内脏及颅内出血,其发生与患者血清中血小板相关抗体有关,结合了抗体的血小板会被网状内皮细胞系统内的巨噬细胞识别并破坏。幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰阴性杆菌,可定植在胃黏膜表面,与慢性胃炎、消化性溃疡的发生密切相关^[1]。Hp 致病岛编码的细胞毒素蛋白 A(CagA)是 Hp 的主要毒力因子,而 CagA 与血小板表面抗原存在交叉表位,故体内抗 CagA 抗体可能参与了 ITP 的发病过程^[2-3]。

GASBARRINI 等^[4]最早对 Hp 与 ITP 的相关性进行了研究,纳入 18 例成人 ITP 患者(Hp 阳性 11 例),随访 4~6 个月后发现,Hp 根除成功者血小板计数(Plt)显著高于根除失败者。后续也有相关的儿科研究发现,Hp 根除治疗可能有助于 ITP 患儿的病情缓解,北美及欧洲儿科胃肠病/肝病/营养协会发布的《2016 版 Hp 诊治指南》^[5]指出,对于慢性 ITP 患儿应当进行 Hp 检测,但是否予以根除治疗需综合评估(推荐意见基于 3 项儿童群体的临床研究)。而日本学者 2020 年发布的儿童 Hp 指南则推荐对于确诊 Hp 感染的慢性 ITP 患儿直接予以根除治疗^[6]。KIM 等^[7]进行的 meta 分析结果显示,Hp 根除治疗对 ITP 患者的临床缓解具有积极作用,但这一结论是基于成人及儿童数据的合并分析,缺乏特异性,而针对儿童患者的亚组分析结果显示,根除组患儿总体缓解率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,由于缺乏足够的灵敏度,Hp 抗体检测已不再被推荐用于 Hp 感染的诊断^[5]。但 KIM 等^[7]的 meta 分析纳入的部分研究仍将抗体检测用于 Hp 感染的筛选,降低了研究的可信度。目前,有关儿童 ITP 合并 Hp 感染是否需根除治疗尚存在争议。因此,本研究设计了此项针对儿童群体的 meta 分析,旨在对这一问题进行进一步探讨,为临床决策提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 将 PubMed、Embase、Cochrane 随机对照试验数据库、万方医学网数据库中有关 Hp 根除治疗对儿童 ITP 疗效的随机对照试验(RCT)作为研究对象。

1.1.2 纳入标准 (1)研究对象为确诊 ITP 的儿童且合并 Hp 感染;(2)Hp 感染的诊断需基于可靠的检测方法,如 Hp 培养、组织病理学、快速尿素酶试验、尿素呼气试验、粪便 Hp 抗原检测等;(3)研究组干预方法为免疫治疗联合 Hp 根除治疗,对照组干预方法

为免疫治疗;(4)提供 ITP 疗效的数据,如完全缓解率、部分缓解率、总体缓解率等;(5)研究类型为 RCT。

1.1.3 排除标准 (1)使用抗体检测诊断 Hp 感染;(2)未说明 Hp 检测方法;(3)无法提供文献全文。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 随机对照试验数据库、万方医学网数据库中有关 Hp 根除治疗对儿童 ITP 疗效的 RCT,检索时间为建库至 2022 年 8 月。中文检索词为幽门螺杆菌、血小板减少、儿童;英文检索词为 Helicobacter pylori、H. pylori、thrombocytopenia、thrombocytopenic purpura、children。

1.2.2 结局指标 主要结局指标为 ITP 治疗后的总体缓解率(总体缓解率=完全缓解率+部分缓解率)。完全缓解定义为出血症状消失、Plt 恢复正常;部分缓解定义为出血症状得到改善、 $Plt>50\times 10^9 L^{-1}$ 或较基数上升大于 $30\times 10^9 L^{-1}$ 。次要结局指标为 ITP 治疗后的完全缓解率、ITP 治疗后的复发率等。

1.2.3 资料提取及质量评价 由 2 名研究人员独立进行资料提取及质量评价,完成后再进行交叉核对,若遇争议则与第 3 名研究人员讨论协商。资料提取主要内容为文献基本特征、干预措施及结局指标、随访时间等。文献质量评价参考改良 Jadad 量表^[8],包括随机方法、随机化隐藏、盲法、撤退及退出等,1~3 分为低质量文献,4~7 分为高质量文献。

1.3 统计学处理 应用 RevMan5.4 软件进行 meta 分析,二分类变量采用优势比(OR)及其 95%可信区间(95%CI)为效应量。各纳入研究异质性检验采用 Cochrane Q 检验,计算 I^2 值。若研究间无统计学异质性($I^2\leq 50\%$, $P\geq 0.10$),选择固定效应模型进行 meta 分析;若存在统计学异质性($I^2>50\%$, $P<0.10$),则选择随机效应模型进行 meta 分析。采用 Stata12.0 进行发表偏倚检测(Begg's 检验及 Egger's 检验),采用 RevMan5.4 软件绘制漏斗图。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初步检出文献 185 篇,通过剔除重复文献,阅读标题、摘要或全文,根据纳入及排除标准进一步筛选,最终纳入文献 7 篇^[9-15]。见图 1。

2.2 文献基本特征及质量评价 7 项 RCT 涉及 315 例患儿,纳入研究基本特征见表 1。纳入研究中高质量文献 2 篇,其余均为低质量文献。

2.3 meta 分析结果 (1)总体缓解率:7 项 RCT 中报道了随访结束后总体缓解率的文献 6 篇^[9-10,12-13,14-15],各

研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.56$),采用固定效应模型进行 meta 分析。研究组患儿总体缓解率(82%)明显高于对照组(64%),差异有统计学意义($OR=2.87, 95\%CI: 1.60\sim 5.13, P=0.00040$)。

(2)完全缓解率:7 项 RCT 中报道了随访结束后完全缓解率的文献 6 篇^[9-13,15],各研究间无统计学异质性($I^2=34\%$, $P=0.18$),采用固定效应模型进行 meta 分析。研究组患儿完全缓解率(66%)明显高于对照组(38%),差异有统计学意义($OR=3.27, 95\%CI: 2.01\sim 5.32, P<0.00001$)。

(3)复发率:7 项 RCT 中报道了随访结束后复发率的文献 2 篇^[9,12],各研究间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.97$),采用固定效应模型进行 meta 分析。研究组患儿复发率(16%)明显低于对照组(43%),差异有统计学意义($OR=0.24, 95\%CI: 0.11\sim 0.53, P=0.00030$)。见表 2。

2.4 发表偏倚 基于主要结局指标的 Begg's 检验及 Egger's 检验显示本研究无显著发表偏倚($P_{\text{begg}}=0.452, P_{\text{egger}}=0.244$)。基于主要结局指标的发表偏

倚漏斗图见图 2。

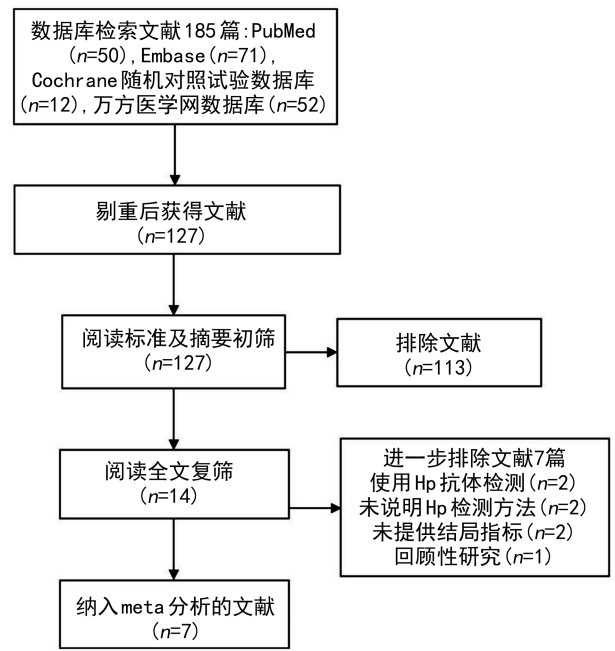


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本特征

文献来源	Hp 检测方法	ITP 病程(月)	样本量(n)		干预措施		结局指标	随访时间	改良 Jadad 评分(分)
			研究组	对照组	免疫治疗	Hp 根除治疗			
王静等 ^[9] (2018 年)	UBT	不详	43	43	泼尼松联合 IVIG	PPI、甲硝唑联合克拉霉素	①②③	1 年	1
徐丹等 ^[10] (2017 年)	UBT	≤6	25	25	泼尼松	PPI、甲硝唑联合克拉霉素	①②	4 周	1
BRITO 等 ^[11] (2014 年)	UBT/HpSA	>6	10	11	泼尼松	PPI、阿莫西林联合克拉霉素	①	≥6 个月	5
唐瑛等 ^[12] (2013 年)	UBT	≤6	34	34	泼尼松	PPI、阿莫西林联合克拉霉素	①③	≥3 个月	1
武国霞等 ^[13] (2012 年)	UBT	>6	9	5	地塞米松/地塞米松联合 IVIG	PPI、阿莫西林联合克拉霉素	①	≥3 个月	1
TREEPONGKARUNA 等 ^[14] (2009 年)	UBT	>6	7	9	泼尼松	PPI、阿莫西林联合克拉霉素	②	≥6 个月	3
韩洁等 ^[15] (2009 年)	UBT	不详	30	30	地塞米松/地塞米松联合 IVIG	PPI、美洛西林联合克拉霉素	①	≥3 个月	4

注:UBT 为尿素呼气试验;HpSA 为粪便 Hp 抗原检测;IVIG 为静脉注射免疫球蛋白;PPI 为质子泵抑制剂;①为完全缓解率;②为总体缓解率;③为复发率。

表 2 2 组患者总体缓解率、完全缓解率、复发率比较

影响因素	研究组(%)	对照组(%)	异质性检验		效应模型	OR	95%CI	P
			I^2 (%)	P				
总体缓解率	85	64	0	0.56	固定	2.87	1.60~5.13	0.00040
完全缓解率	66	38	34	0.18	固定	3.27	2.01~5.32	<0.00001
复发率	16	43	0	0.97	固定	0.24	0.11~0.53	0.00030

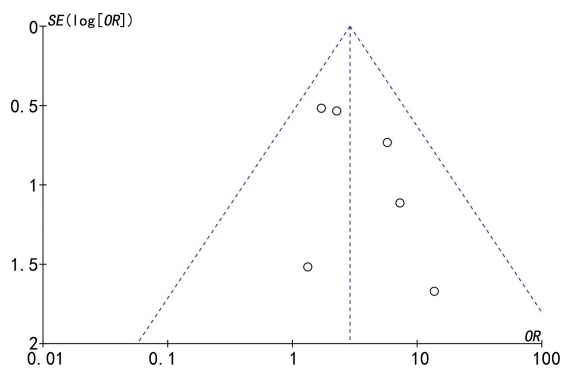


图 2 发表偏倚漏斗图

3 讨 论

Hp 感染往往起源于儿童时期,可导致胃黏膜慢性炎症,也可能参与了除一些胃肠道以外疾病的发生,尤其是血液系统疾病,如缺铁性贫血、ITP 等^[1]。既往有 meta 分析发现,ITP 患儿 Hp 感染率显著高于健康儿童,但急性 ITP 患儿与慢性 ITP 患儿 Hp 感染率无显著差异^[16]。说明 Hp 感染与儿童 ITP 发病密切相关,与 ITP 类型无关。

那么 Hp 根除治疗是否有助于 ITP 患儿的病情缓解呢? TREEPONGKARUNA 等^[14]最先在儿童群体中对这一问题进行了 RCT,共纳入 16 例合并 Hp 感染的慢性 ITP 患儿,随访半年后发现, Hp 根除治疗对 ITP 患儿临床缓解并无益处。而同期 RUSSO 等^[17]进行的非 RCT 发现, Hp 根除治疗可有效提升慢性 ITP 患儿 Plt。后续又有更多的学者对 Hp 根除治疗对儿童 ITP 的疗效进行了系列研究,但各独立研究样本量均较小,且研究结论存在差异。为进一步提高检验效能,本研究系统检索了相关 RCT 进行 meta 分析,结果显示,与单纯免疫治疗比较, Hp 根除治疗联合免疫治疗可显著提高儿童 ITP 总体缓解率和完全缓解率,并可降低治疗后复发率。与 2018 年 KIM 等^[7]进行的 meta 分析有关儿童亚组的结论并不一致,可能原因:(1)本研究剔除了部分使用 Hp 抗体检测诊断 Hp 感染的研究,研究结果的可信度更强;(2)本研究共纳入 7 项 RCT、涉及 315 例患儿,纳入研究数目及样本量均较前有明显的提升。

除临床研究外,也有较多的基础研究进一步论证了 Hp 参与 ITP 发病的相关机制。分子模拟假说是最早提出的致病机制,即体内的抗 CagA 抗体可与血小板表面抗原产生交叉反应,从而引发 ITP^[2-3]。而 Hp 菌株的 CagA 基因存在地域分布差异,东亚等地区的 Hp 菌株含 CagA 基因的比例明显高于其他地区^[18]。既往的成人研究发现, Hp 根除治疗对 ITP 的疗效在不同地域间存在差异,而这一差异基本与

CagA 基因的地域分布差异一致,更加证实了分子模拟假说的合理性^[19]。本研究纳入文献中除 BRITO 等^[11]的研究外,其余研究地域均位于东亚(中国、泰国),研究结果也显示了 Hp 根除治疗对 ITP 临床缓解的积极作用。除分子模拟机制外,产抗血小板抗体 B 细胞增殖、辅助性 T 淋巴细胞比例失衡、宿主遗传因素等也在 Hp 参与 ITP 发病中发挥了一定作用^[20-22]。

本研究的局限性:(1)各研究的 ITP 类型、免疫治疗及 Hp 根除治疗、随访时间等存在差异,尽管统计学检验提示无显著异质性,但临床异质性客观存在;(2)部分结局指标纳入文献少、样本量小,在一定程度上影响了研究结论的可靠性;(3)部分纳入研究被评价为低质量研究,研究结论存在一定偏倚风险。

综上所述, Hp 根除治疗对儿童 ITP 患者的临床缓解及预防复发具有积极作用,应加强对 ITP 患儿的 Hp 筛查, Hp 阳性者应积极予以根除治疗。但由于当前研究证据质量有限,研究结论仍有待于未来大规模、高质量的 RCT 进一步验证。

参考文献

[1] SEO J H, BORTOLIN K, JONES N L. Review: Helicobacter pylori infection in children [J]. Helicobacter, 2020, 25(Suppl 1): e12742.

[2] SAITO A, YOKOHAMA A, OSAKI Y, et al. Circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with primary and Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2012, 88(4): 340-349.

[3] 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 idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 91-96.

[4] GASBARRINI A, FRANCESCHI F, TARTAGLIONE R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori [J]. Lancet, 1998, 352(9131): 878.

[5] JONES N L, KOLETZKO S, GOODMAN K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of helicobacter pylori in children and adolescents (update 2016) [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 991-1003.

[6] KATO S, SHIMIZU T, TOYODA S, et al. The

- updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood[J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(12):1315-1331.
- [7] KIM B J, KIM H S, JANG H J, et al. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis of randomized trials[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018:6090878.
- [8] OREMUS M, WOLFSON C, PERRAULT A, et al. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2001, 12(3):232-236.
- [9] 王静, 郝国平, 王晓欢, 等. 幽门螺杆菌感染与 3 岁以上初诊儿童免疫性血小板减少症的相关性分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(7):1193-1195.
- [10] 徐丹, 郭少勇, 计成阜, 等. 儿童原发性免疫性血小板减少症伴幽门螺杆菌感染的研究[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(4):556-557.
- [11] BRITO H S H, BRAGA J A P, LOGGETTO S R, et al. *Helicobacter pylori* infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial[J]. *Platelets*, 2015, 26(4):336-341.
- [12] 唐瑛, 王书春, 王鲁娟, 等. 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[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2):419-421.
- [13] 武国霞, 彭建霞, 张建菊, 等. 儿童慢性特发性血小板减少性紫癜与幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(2):321-322.
- [14] TREEPONGKARUNA S, SIRACHAINAN N, KANJANAPONGKUL 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.
- [15] 韩洁, 蒙长虹, 杨慧, 等. 根除幽门螺杆菌治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. *西部医学*, 2009, 21(12):2125-2127.
- [16] 王笑犁, 张耀东, 胡群. 幽门螺杆菌感染与儿童特发性血小板减少性紫癜关系的 meta 分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(13):997-999.
- [17] RUSSO G, MIRAGLIA V, BRANCIFORTE F, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: A prospective, controlled, multicenter study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(2):273-278.
- [18] YAMAOKA Y, KATO M, ASAKA M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains[J]. *Intern Med*, 2008, 47(12):1077-1083.
- [19] 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.
- [20] CHENG Y S, KUANG L P, ZHUANG C L, et al. Effects of cytotoxin-associated gene A(CagA) positive *Helicobacter pylori* infection on anti-platelet glycoprotein antibody producing B cells in patients with primary idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(1):121-126.
- [21] SATOH T, PANDEY J P, OKAZAKI Y, et al. Single nucleotide polymorphism of interleukin-1beta associated with *Helicobacter pylori* infection in immune thrombocytopenic purpura[J]. *Tissue Antigens*, 2009, 73(4):353-357.
- [22] VENERI D, DE MATTEIS G, SOLERO P, et al. Analysis of B-and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment[J]. *Platelets*, 2005, 16(5):307-311.

(收稿日期:2023-07-18 修回日期:2024-01-03)