

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.12.019

糖皮质激素联合根除幽门螺杆菌治疗 ITP 的疗效观察

马鸿雁,沈立云,巩宏涛,杨 华

(郑州大学第二附属医院血液内科,河南郑州 450014)

[摘要] **目的** 探讨糖皮质激素联合根除幽门螺杆菌(HP)治疗特发性血小板减少性紫癜(ITP)的临床疗效,以及对血小板计数和 T 细胞亚群的影响。**方法** 将 94 例 HP 阳性的 ITP 患者分为两组,每组 47 例。对照组给予泼尼松治疗;观察组给予泼尼松联合根除 HP 治疗,观察两组患者的临床疗效及 1 年内复发率,并检测治疗前、后血小板计数和 T 细胞亚群变化情况。**结果** 观察组治疗的总有效率为 89.36%,对照组为 70.21%;观察组 1 年的复发率为 36.17%,对照组为 72.34%,两组比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后血小板计数均明显升高,血小板相关抗体(PAIGG)水平均明显降低,但观察组改善更明显($P<0.05$)。两组患者治疗后 $CD3^+CD4^+$ % 均明显升高, $CD3^+CD8^+$ % 均明显降低,但观察组改善更明显($P<0.05$)。**结论** 糖皮质激素联合根除 HP 治疗 ITP 临床疗效确切,能够提高血小板计数,改善 T 细胞亚群比例失调,值得临床推广。

[关键词] 紫癜,血小板减少性,特发性;糖皮质激素类;幽门螺杆菌**[中图分类号]** R459.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)12-1643-02**Observation on effect of glucocorticoids combined with eradication of helicobacter pylori in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura**

Ma Hongyan, Shen Liyun, Gong Hongtao, Yang Hua

(Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of glucocorticoids combined with the eradication of helicobacter pylori (HP) in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and its influence on platelet count and T cell subsets. **Methods** Ninety-four cases of ITP were randomly divided into two groups. The control group (47 cases) was given prednisone treatment, while the observation group (47 cases) was given prednisone combined with HP eradication treatment. The clinical effect and recurrence rate within 1 year were observed, and the changes of platelet count and T cell subsets were tested. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.36%, which was significantly higher than 70.21% in the control group; the 1-year recurrence rate in the observation group was 36.17%, which was significantly lower than 72.34% in the control group, the differences between the two groups had statistical significance ($P<0.05$). The platelet count after treatment in the two groups were significantly increased, platelet-associated antibody (PAIGG) level was significantly decreased, but the improvement in the observation group was more significant ($P<0.05$). The percentage of $CD3^+CD4^+$ % increased significantly, the percentage of $CD3^+CD8^+$ % was decreased significantly, but the improvement in the observation group was more obvious ($P<0.05$). **Conclusion** Glucocorticoids combined with HP eradication treatment in treating ITP has definitely clinical efficacy, can increase the platelet count, improve T cell subsets imbalance, and is worthy to be clinically promoted.

[Key words] purpura, thrombocytopenic, idiopathic; glucocorticoids; helicobacter pylori

特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种以外周血小板减少、寿命缩短,骨髓巨核细胞数目增多伴成熟障碍为主要临床特征的血液系统常见病和多发病^[1]。目前国内外对 ITP 的发病原因和机制尚不十分清楚,可能与细菌或病毒感染致使机体免疫功能紊乱, T 淋巴细胞亚群失调, B 细胞产生大量血小板相关抗体 (PAIGG), 进而过度破坏血小板有关系, 因此也有部分学者称其为免疫性血小板减少^[2-3]。糖皮质激素冲击是治疗 ITP 的首选方案, 花费低, 临床疗效满意。多项研究证实^[4-5], 幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, HP) 感染与 ITP 发病有密切关系, 根除 HP 能够更好的治疗 ITP。本院血液科近年来对 ITP 患者给予糖皮质激素联合根除 HP 治疗, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院血液科 2009 年 2 月至 2012 年 2 月收治的 94 例 ITP 患者, 均符合《血液病诊断及疗效标准》制定的诊断标准, 13C 尿素呼气试验阳性。合并严重肝肾功能不

全、其他血液病、免疫系统疾病、消化性溃疡、糖尿病、对药物过敏等患者均已排除在外。94 例患者按照随机数字对照表法分为两组, 每组 47 例。观察组中男 29 例, 女 18 例, 年龄 17~64 岁, 平均 (40.23±22.64) 岁; 对照组中男 31 例, 女 16 例, 年龄 15~66 岁, 平均 (42.21±19.82) 岁。两组患者在年龄、性别、血小板计数等方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者给予泼尼松 ($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 口服治疗, 当血小板升至 $100\times 10^9/\text{L}$ 时开始减量。观察组患者在上述治疗的基础上给予根除 HP 序贯治疗, 前 5 d 给予奥美拉唑 20.00 mg、阿莫西林 1.00 g, 每天 2 次; 后 5 d 给予奥美拉唑 20.00 mg、克拉霉素 0.50 g、呋喃唑酮 0.10 g, 每天 2 次; 血小板计数升至 $100\times 10^9/\text{L}$, 2 周后开始逐渐减少泼尼松用量, 5~10 mg 维持 2 个月后停药。

1.2.2 观察指标 (1) 临床疗效: 显效为血小板计数恢复正常

水平,无出血表现,持续 3 个月以上;有效为血小板计数升高至 $50 \times 10^9/L$,或较治疗前升高 $30 \times 10^9/L$ 以上,基本无出血表现,持续 2 个月以上;进步为血小板计数有所升高,出血表现得以改善,持续 2 周以上;无效为血小板计数和出血表现无改善甚至恶化。总有效率=(显效数+有效数+进步数)/总例数。

(2)1 年复发率:随访 1 年,血小板计数任何时候低于 $50 \times 10^9/L$ 即为复发。(3)血小板计数和 PAIgG 检测:治疗前、后应用 ELISA 法检测 PAIgG 水平。(4)T 细胞亚群:治疗前、后应用流式细胞仪检测辅助 T 淋巴细胞($CD3^+CD4^+$)%、抑制 T 淋巴细胞($CD3^+CD8^+$)%及 $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗后,观察组总有效率为 89.36%,对照组总有效率为 70.21%,两组比较差异有统计学

意义($\chi^2 = 5.343, P = 0.021$),见表 1。

2.2 两组患者血小板计数及 PAIgG 水平比较 两组患者治疗后血小板计数均明显升高,PAIgG 水平均明显降低($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,观察组变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%),n=47]

组别	显效	有效	进步	无效	总有效
观察组	10(21.28) ^a	23(48.94) ^a	9(19.15) ^a	5(10.64) ^a	42(89.36) ^a
对照组	7(14.89)	11(23.40)	15(31.91)	14(29.79)	33(70.21)

^a: $P < 0.05$,与对照组比较。

2.3 两组患者 T 细胞亚群水平比较 两组患者治疗后 $CD3^+CD4^+$ % 均明显升高, $CD3^+CD8^+$ % 均明显降低, $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 比值均明显升高($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,观察组变化更明显,且差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前、后血小板计数及 PAIgG 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	血小板计数($\times 10^9/L$)		PAIgG($ng/10^7PA$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	11.23±4.75	126.44±27.97 ^{ab}	539.72±125.24	238.57±84.12 ^{ab}
对照组	11.23±5.26	65.86±17.37 ^a	506.96±131.27	384.23±142.52 ^a

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前后 T 细胞亚群水平对比($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	$CD3^+CD4^+$ (%)		$CD3^+CD8^+$ (%)		$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.32±3.41	54.95±7.37 ^{ab}	76.36±9.42	26.38±5.49 ^{ab}	0.21±0.05	1.95±0.09 ^{ab}
对照组	16.58±3.27	41.27±6.48 ^a	75.98±8.73	48.32±8.57 ^a	0.22±0.07	1.27±0.06 ^a

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

2.4 两组患者 1 年复发率比较 观察组 1 年内复发 17 例(36.17%),对照组 1 年内复发 34 例(72.34%),两组复发率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 12.388, P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者 1 年内复发情况比较[n(%),n=47]

组别	3 个月内	6 个月内	1 年内
观察组	1(2.13) ^a	5(10.64) ^a	17(36.17) ^a
对照组	3(6.38)	15(31.91)	34(72.34)

^a: $P < 0.05$,与对照组比较。

3 讨论

ITP 是临床上最常见的出血性疾病之一,其发病机制目前仍不清楚,但多项研究显示,血小板数目减少与血液中存在大量自身血小板抗体有关,并存在自身免疫功能紊乱,主要表现为 Th1/Th2 类细胞因子水平增高^[6]。除了体液免疫异常外,机体细胞免疫功能也有异常,主要表现为 T 淋巴细胞比例失调, $CD3^+CD4^+$ % 降低, $CD3^+CD8^+$ % 升高, $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ 比值降低,T 细胞亚群比例失调致使正常免疫应答紊乱,B 淋巴细胞大量增殖激活,过度产生血小板抗体,从而破坏血小板^[7-8]。T 淋巴细胞在机体免疫反应中起至关重要的作用,是体液免疫和细胞免疫的重要环节,能够在抗原刺激下活化,产生不同功能的细胞因子来调节体液免疫。T 淋巴细胞亚群之间的功能和比例是形成正常免疫应答的基础,而 $CD3^+CD4^+$ 和 $CD3^+CD8^+$ 之间相互诱导、相互制约所形成的 T 细胞

网络,以及效应细胞之间通过分泌细胞因子相互调节是决定免疫内环境稳定的中心环节。T 淋巴细胞亚群比例一旦失调就容易导致免疫功能紊乱,从而产生各种自身免疫性疾病。

导致上述免疫功能紊乱的病因尚不明确,因此临床上主要以糖皮质激素抑制免疫反应治疗为主,但疗程较长,不良反应较多,容易复发或者需依赖激素维持治疗,从而影响患者的生活质量。有研究认为,ITP 发病与 HP 感染有密切关系,HP 感染可能是导致机体免疫功能紊乱的主要病因,根除 HP 应该放到 ITP 治疗方案的重要位置^[9]。国内学者也在多项研究中证实,HP 感染阳性的 ITP 患者经除菌治疗后,血小板计数得到提高或者恢复正常水平。HP 感染导致 ITP 机制目前不是十分清楚,可能有以下几种情况^[10-12]:HP 感染诱导机体某些成分变成血小板交叉抗原,从而诱导自身血小板抗体产生;HP 感染诱导血小板表面抗原被机体免疫功能识别而产生血小板抗体;HP 产生的细胞毒素相关基因蛋白 A 与血小板抗原类似,一旦感染 HP,相应抗体就会针对血小板表面糖蛋白发生免疫反应,从而破坏血小板。有研究证实,在糖皮质激素治疗的基础上加用根除 HP 治疗 ITP 较单纯糖皮质激素抑制免疫治疗临床疗效更满意^[13-14]。病例荟萃分析及长期随访资料证实,根除 HP 有利于提高临床疗效,并使疗效维持持久,且对于 HP 感染高发人群发病患者或血小板减少程度较轻患者效果更明显^[15]。本研究结果显示,泼尼松联合根除 HP 治疗能够取得更好的临床疗效,远期复发率也较低,且(下转第 1647 页)

双侧 VC 患者很可能存在着潜在的系统性的血管异常。

参考文献

- [1] 岳林先,陈琴,邓立强.实用浅表器官和软组织超声诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2011:362-363.
- [2] 王昭辉,陈志强,王树声.前列腺血管的局部解剖与临床应用[J].医学综述,2002,8(12):732-734.
- [3] Kamoi K. Clinical usefulness of transrectal sonography and transperineal color Doppler flow imaging in the diagnosis of intrapelvic venous congestion syndrome[J]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi,1996,87(8):1009-1017.
- [4] Karadeniz-Bilgili MY,Basar H,Simsir I,et al. Assessment of sapheno-femoral junction continence in patients with primary adolescent varicocele[J]. Pediatr Radiol,2003,33(9):603-606.
- [5] Ciaccio V,Ficola F,Ceccarelli F,et al. Assessment of sapheno-femoral junction continence in 42 patients with primary varicocele[J]. Minerva Chir,1995,50(5):469-473.
- [6] Kitluc S,Aksoy Y,Sincer I,et al. Cardiovascular evaluation of young patients with varicocele[J]. Fertil Steril,2007,88(2):369-373.
- [7] 冯友贤.血管外科学[M].2版.上海:上海科学技术出版社,1992:505-507.
- [8] 张媛媛,韩卉,陶伟.曲张大隐静脉平滑肌细胞、弹性纤维和胶原纤维的形态学变化[J].安徽医科大学学报,2004,39(5):349-350.
- [9] 丁锐,查明德,王成宏.大隐静脉曲张的病理学改变[J].

中国普通外科杂志,1998,7(6):363.

- [10] 王安喜,乐美兆,章冠东,等.精索静脉曲张青少年精索内静脉病理改变[J].中华男科学杂志,2000,6(3):171-174.
- [11] Androulakis AE,Katsaros AA,Kartalis AN,et al. Varicose veins are common in patients with coronary artery ectasia. Just a coincidence or a systemic deficit of the vascular wall[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2004,27(5):519-524.
- [12] 赵新祥,苏方成.冠状动脉扩张的研究进展[J].心血管病学进展,2011,32(2):263-265.
- [13] Chang JW, Maeng YH, Kim SW. Expression of matrix metalloproteinase-2 and-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in varicose veins[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg,2011,44(6):387-391.
- [14] Dogan F, Armagan A, Oksay T, et al. Impact of micronised purified flavonoid fraction on increased malondialdehyde and decreased metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 levels in varicocele: outcome of an experimentally induced varicocele[J]. Andrologia,2014,46(4):380-385.
- [15] Serra R, Buffone G, Costanzo G, et al. Altered metalloproteinase-9 expression as least common denominator between varicocele, inguinal hernia, and chronic venous disorders[J]. Ann Vasc Surg,2014,28(3):705-709.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-01-28)

(上接第 1644 页)

能够降低 PAIgG 水平,改善 T 淋巴细胞亚群水平。本研究认为泼尼松联合根除 HP 治疗主要通过改善机体免疫功能紊乱,降低 PAIgG 水平而发挥治疗作用。

参考文献

- [1] 冯玉虎,黄明,张夏,等.抗幽门螺杆菌的治疗在免疫性血小板减少症中的初步临床观察[J].安徽医学,2012,33(8):1009-1011.
- [2] Payandeh M, Raeisi D, Sohrabi N, et al. Poor platelet count response to Helicobacter pylori eradication in patients with severe idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res,2013,7(3):9-14.
- [3] Zaid G,Dawod S,Rosenschein U. Immune thrombocytopenic purpura and myocardial infarction:a dilemma of management [J]. Isr Med Assoc J,2013,15(12):775-776.
- [4] 赵静.幽门螺杆菌感染在特发性血小板减少性紫癜发病中的意义[D].苏州:苏州大学,2010.
- [5] 程源山,况丽平,张冬清,等. CagA+Hp 感染对特发性血小板减少性紫癜患者 PAIg 水平及血小板生成的影响[J].广东医学,2013,34(3):428-430.
- [6] Toyomasu Y, Shimabukuro R, Moriyama H, et al. Successful perioperative management of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura undergoing emergent appendectomy: Report of a case[J]. Int J Surg Case Rep, 2013,4(10):898-900.
- [7] 吴艳,于洁,张磊,等.特发性血小板减少性紫癜患儿骨髓 MSC TGF- β 1 和 HGF 的表达及对免疫的调节作用的研

究[J].重庆医科大学学报,2009,34(3):260-264.

- [8] 陈建霞,黄衍锋,张旭,等.特发性血小板减少性紫癜治疗前后巨核细胞数量及形态学的变化[J].现代中西医结合杂志,2013,22(12):1288-1289.
- [9] 方叶飞.特发性血小板减少性紫癜抗幽门螺杆菌治疗的疗效观察[J].右江医学,2011,39(2):147-149.
- [10] 黄枝宁.特发性血小板减少性紫癜患者外周血淋巴细胞亚群的变化及其临床意义[J].广西医学,2013,12(8):1021-1022.
- [11] 艾克拜尔·阿布都热衣木,徐丽,海热萨·阿布力米提,等.特发性血小板减少性紫癜合并幽门螺杆菌感染患者的免疫学变化[J].山东医药,2013,53(29):44-45.
- [12] Ray U, Gupta S, Chatterjee S, et al. Laparoscopic versus open splenectomy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: an Indian experience[J]. J Indian Med Assoc,2012,110(12):889-893.
- [13] 刘兵,陈惠仁.激素联合根除幽门螺杆菌与单独应用泼尼松治疗特发性血小板减少性紫癜的临床疗效比较[J].河北医学,2013,19(9):1302-1304.
- [14] 李朝霞,刘迪军,潘春球,等.幽门螺杆菌根除对儿童急性特发性血小板减少性紫癜的疗效[J].南方医科大学学报,2009,29(6):1243-1244.
- [15] 俞腾,吴东,赵小英,等.幽门螺杆菌感染及其清除与特发性血小板减少性紫癜发病及疗效的荟萃分析[J].中国实验血液学杂志,2011,19(5):1255-1259.

(收稿日期:2014-10-20 修回日期:2015-01-26)