

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.06.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240229.1353.009\(2024-02-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240229.1353.009(2024-02-29))

## 幽门螺杆菌感染相关免疫性血小板减少症的研究进展\*

龙春月<sup>1</sup>, 陈立坚<sup>2</sup>, 常 阳<sup>1</sup>, 吕 梅<sup>1</sup>, 周泽平<sup>3</sup>, 李劲瑜<sup>1</sup>, 邵文琳<sup>1</sup>, 徐益恒<sup>1△</sup>

(1. 昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650106; 2. 福清市医院检验科, 福建福清 350300;

3. 昆明医科大学第二附属医院血液内科, 昆明 650106)

**[摘要]** 免疫性血小板减少症(ITP)是一种以血小板生成减少和破坏增多为特征的获得性自身免疫性疾病, 现普遍认为其发病与体液免疫、细胞免疫、遗传易感性、基因表达异常、感染等多种因素有关。幽门螺杆菌(Hp)在人群中易感, 与胃炎、消化性溃疡等消化道疾病密切相关, 最近研究发现 Hp 也可能与血液系统疾病 ITP 的发生相关。Hp 诱发 ITP 的机制涉及 Hp 毒力因子、单核细胞吞噬功能增加、诱导血小板聚集与活化、树突状细胞与辅助性 T 淋巴细胞平衡紊乱、地域与遗传因素等多个方面。本文主要就 Hp 感染诱发 ITP 的发病机制相关研究进展作一综述, 为 ITP 的治疗提供新的研究思路。

**[关键词]** 幽门螺杆菌; 免疫性血小板减少症; 发病机制; 综述

**[中图法分类号]** R558.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)06-0934-05

## Research progress of Helicobacter pylori infection related immune thrombocytopenia\*

LONG Chunyue<sup>1</sup>, CHEN Lijian<sup>2</sup>, CHANG Yang<sup>1</sup>, LYU Mei<sup>1</sup>, ZHOU Zeping<sup>3</sup>,

LI Jingyu<sup>1</sup>, TAI Wenlin<sup>1</sup>, XU Yiheng<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650106, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fuqing City Hospital, Fuqing, Fujian 350300, China; 3. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650106, China)

**[Abstract]** Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease characterized by decreased platelet production and increased destruction. It is widely believed that its onset is related to various factors such as humoral immunity, cellular immunity, genetic susceptibility, abnormal gene expression, and infection. Helicobacter pylori (Hp) is susceptible in the population, and is closely related to gastrointestinal diseases such as gastritis and peptic ulcers. Recent studies have found that Hp may also be associated with the occurrence of hematological disease, such as ITP. The mechanism of Hp induced ITP involves multiple aspects, including Hp virulence factors, increased monocyte phagocytic function, induction of platelet aggregation and activation, imbalance of dendritic cells and T helper lymphocytes, and regional and genetic factors. This article mainly reviewed the research progress on the pathogenesis of ITP induced by Hp infection, providing new research ideas for the treatment of ITP.

**[Key words]** Helicobacter pylori; immune thrombocytopenia; pathogenesis; review

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种以血小板生成减少和破坏增多为特征的获得性自身免疫性疾病, 其每年发病率为 2~4 例/10 万人, 容易导致出血和血栓栓塞症, 但发病机制尚未被完全阐明, 现普遍认为与体液免疫、细胞免疫、遗传易感性、基因表达异常、感染等多种因素有关<sup>[1]</sup>。感染是继发 ITP 的重要诱因之一, 其中最常见的是病毒感染, 如肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、巨细胞病

毒、EB 病毒等, 最近国内外有研究发现幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染也与 ITP 的发生有关。

Hp 是一种单极、多鞭毛、末端圆钝的革兰阴性螺旋杆菌状细菌, 能适应胃的酸性环境并定植于胃黏膜表面, 在发展中国家感染率高达 70%~90%<sup>[2-3]</sup>。已证实 Hp 与慢性活动性胃炎、消化道溃疡、黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、非贲门部胃腺癌等消化道疾病相关<sup>[4]</sup>。1998

\* 基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(82060031)。

△ 通信作者, E-mail: 17340290227@sina.cn。

年,GASBARRINI 等<sup>[5]</sup>首次报道了 8 例 Hp<sup>+</sup> ITP 患者 Hp 根治后 ITP 得以缓解,并提出 Hp 感染与 ITP 发病有关。随后许多国内外相关研究进一步证实了 Hp 感染不仅与部分 ITP 发病相关,而且根治 Hp 感染能提高 ITP 的治疗效果及降低疾病复发率。然而, Hp 感染诱发 ITP 的机制尚不明确。目前普遍认为与 Hp 毒力因子、单核细胞吞噬功能增加、诱导血小板聚集与活化、树突细胞与辅助性 T 淋巴细胞平衡紊乱、地域及遗传因素等相关,进一步探索其作用机制有助于加深对疾病的认识。本文旨在对 Hp 感染相关 ITP 的发生机制及相关研究进展作一综述。

## 1 Hp 相关毒力因子

Hp 具有编码多种外膜蛋白和毒力因子的基因,在众多毒力因子中,空泡毒素基因 A(vacuolating cytotoxin gene A, VacA)和细胞毒素相关基因 A(cytotoxin associated gene A, CagA)最为重要。根据毒力因子的表达情况, Hp 分为高毒力株 I 型、低毒力株 II 型和中间型。I 型具有多种毒力因子基因,可表达 CagA、VacA; II 型则只表达 VacA,且一般不表达相关蛋白;中间型表达 CagA、VacA 中任意一种蛋白<sup>[6-7]</sup>。虽然多项研究证实了根治 Hp 感染有助于提高 ITP 治疗的有效率及减少复发,但也有研究发现清除 Hp 与血小板计数的相关性并不明显,CHENG 等<sup>[8]</sup>研究表明 Hp<sup>+</sup> CagA<sup>+</sup> 组 ITP 患者外周血中分泌糖蛋白(glycoprotein II b/III a, GP II b/III a)抗体 B 淋巴细胞明显多于 Hp<sup>-</sup> 组和 Hp<sup>+</sup> CagA<sup>-</sup> 组患者,而 HP<sup>-</sup> 组和 HP<sup>+</sup> CagA<sup>-</sup> 组间无明显差异( $P > 0.05$ )。根治 Hp 感染是否有助于血小板恢复可能与菌株差异有关,表达 CagA、VacA 的高毒力株及中间型是诱发免疫应答的关键,以下对这些毒力因子导致血小板减少的机制做进一步的阐述。

### 1.1 分子模拟

Hp 没有特异性的抗体, Hp<sup>+</sup> ITP 患者有针对血小板 GP II b/III a 或糖蛋白 I b (glycoprotein I b, GPI b) 的自身抗体,但这些抗体不与 Hp 直接发生反应<sup>[9]</sup>。多项研究表明, CagA、VacA 与血小板 GP II b/III a、GPI b 之间有相似的抗原表位, Hp 感染后细菌分子与血小板相关免疫球蛋白 G (platelet-associated immunoglobulin G, PAIgG) 之间存在分子模拟,抗 CagA 抗体和/或抗 VacA 抗体与血小板表面抗原发生交叉反应,加速免疫复合体的形成和清除,最终导致血小板减少<sup>[8,10-11]</sup>。并且检测 PAIgG 滴度水平可以作为判断 ITP 患者是否根治 Hp 感染的有效指标。

### 1.2 细菌分子相关宿主反应

CagA 是 Hp 的第一大毒力因子,可编码产生 CagA 蛋白。CagA 蛋白通过 IV 型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)从胃黏膜表面到达内皮细胞,在内皮细胞中 CagA 蛋白在含有 Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) 序列的位置被酪氨酸磷酸化,并通过诱导白

细胞介素(interleukin, IL)-8 和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)介导的炎症反应启动强烈的宿主免疫反应,包括产生抗 CagA 抗体与血小板发生交叉反应<sup>[12-13]</sup>。LEI 等<sup>[14]</sup>通过小鼠模型发现 Hp 感染可能通过 NF- $\kappa$ B/IL-17 途径诱导人巨核细胞凋亡,从而促使 ITP 进展。VacA 蛋白是一种相对分子质量  $140 \times 10^3$  的前体蛋白,是 Hp 分泌的第二大毒力因子。研究发现, VacA 通过干扰 T 淋巴细胞受体 IL-2 途径来抑制辅助性 T 淋巴细胞增殖<sup>[15]</sup>。此外, VacA 蛋白是唯一已知的由 Hp 分泌的外毒素,能与血小板表面多聚蛋白 1(multimerin 1, MMRN1)结合。MMRN1 是一种巨大的、可溶的、二硫键连接的同质多聚体蛋白,也称为弹性蛋白微原纤维界面 4,主要存在于巨核细胞、血小板表面。VacA 与 MMRN1 结合可增强血小板的激活和清除,这可能为 Hp 感染下诱导的血小板激活提供另一种解释<sup>[10,15]</sup>。

## 2 单核细胞吞噬功能增强

Hp 诱导 ITP 的另一种机制与单核吞噬细胞表面 Fc 受体(Fc receptor, FcR)有关, FcR 是一种能在多种免疫细胞膜上表达的结合糖蛋白,其作用包括抗原摄取、处理、递呈,继而激活 T 淋巴细胞发挥吞噬作用。每一类免疫球蛋白都能与特定 FcR 结合产生不同的生物学效应,如 IgG Fc 受体(Fc  $\gamma$  receptors, Fc $\gamma$ R)对应 IgG<sup>[16]</sup>。在人类单核细胞上表达两种类型的 Fc $\gamma$ R: 激活受体 Fc $\gamma$ RIIA 和抑制受体 Fc $\gamma$ R IIB。据报道, Hp 感染后可通过减少外周血单核细胞上的抑制受体 Fc $\gamma$ R II B,使单核细胞吞噬功能增强,在 ITP 中随着单核细胞的过度激活,脾巨噬细胞通过网状内皮系统加速破坏血小板并诱导吞噬功能<sup>[17]</sup>。ASAHI 等<sup>[18]</sup>研究也表明, Hp<sup>+</sup> 患者的单核细胞表现出低水平的抑制受体 Fc $\gamma$ R II B,表现为单核细胞吞噬能力增强,在成功根除 Hp 后,抑制性受体 Fc $\gamma$ R II B 信号上调, Fc $\gamma$ R 平衡向抑制性 Fc $\gamma$ R II B 的改变使单核细胞吞噬功能明显降低,达到 Hp<sup>-</sup> 患者水平,而在 Hp<sup>+</sup> 无反应者或 Hp<sup>-</sup> 患者中,未观察到单核细胞表型的这些变化,进一步支持了这一观点。

## 3 血小板聚集与活化

早在 1997 年已发现,将 Hp 提取物局部用于大鼠胃内,大鼠胃微循环中血小板聚集增加, Hp 在慢性胃感染的实验模型中诱导血管系统的血小板聚集、激活现象可能解释了 Hp 感染参与 ITP 患者血小板减少的另一种可能。但这种血小板聚集是 Hp 对血小板的直接作用还是继发于血管损伤机制尚不清楚, BYRNE 等<sup>[19]</sup>发现某些 Hp 菌株诱导血小板聚集是依赖于细菌与其相应的血小板受体相互作用所结合的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和 IgG,而这种血小板聚集反应可被 vWF 的抗体和抗血小板免疫球蛋白受体 Fc $\gamma$ R II A 的抗体阻断,说明 Hp 可通过 vWF 与血小板相互作用而诱导血小板

聚集,而这种机制与 CagA 和 VacA 无关。此外, Hp-IgG 可诱导 P-选择素表达增加<sup>[20-21]</sup>。P-选择素是细胞表面受体选择素家族成员,主要通过与其高亲和力配体相互作用诱导血小板活化,增强血小板聚集和血栓形成<sup>[22]</sup>,可见大量 P-选择素的释放是 Hp 诱导血小板聚集所必需的。而且在 Hp 感染过程中观察到血小板磷脂酰丝氨酸表达,这可能与在血小板聚集物中观察到细胞凋亡相关,由此可见 Hp 感染期间出现血小板计数下降是细菌诱导的 P-选择素依赖的血小板聚集和血小板磷脂酰丝氨酸表达的结果<sup>[20]</sup>。另外, Hp 尿素酶(Hp urease, HPU)除了允许细菌在胃黏膜内存活外,也可能在激活中性粒细胞、血小板,介导胃炎中发挥着重要作用。研究表明, HPU 以一种非酶方式激活中性粒细胞产生活性氧物质,并诱导血小板聚集,而抗糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPVI) 抗体可抑制 HPU 诱导的血小板聚集,流式细胞仪分析显示 P-选择素暴露在 HPU 激活的血小板中<sup>[23-24]</sup>。

尽管有很多研究解释了 Hp 诱导的血小板聚集活化,但到目前为止,负责血小板激活和聚集的 Hp 确切分子仍无法完全确定。最近研究发现, Hp 抗原 Lpp20 可直接与血小板结合,最终导致血小板活化、聚集和破坏,在缺乏抗 Lpp20 抗体的 Hp 感染患者中, Lpp20 可能促进血栓形成<sup>[12-24]</sup>。Lpp20 从 Hp 中释放出来,可能具有高抗原性<sup>[25]</sup>,在 Hp 相关性 ITP 患者中检测到高水平的抗 Lpp20 抗体,表明 Lpp20 可能触发了机体免疫反应<sup>[12]</sup>,但这种分子与 Hp 相关性 ITP 的关系还需要更多的研究来评估。

#### 4 树突状细胞(dendritic cell, DC)亚群失衡

DC 是一种抗原提呈细胞,在先天免疫和获得性免疫调节中都发挥重要作用,人类 DC 由两个亚群组成:髓系树突状细胞(myeloid dendritic cell, MDCs)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, PDCs)。MDCs 在激活效应 T 淋巴细胞和将 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化为辅助性 T 淋巴细胞(T helper lymphocyte, Th)1 中起着关键作用<sup>[26]</sup>, PDCs 能够合成高水平的 I 型干扰素(interferon, IFN)- $\alpha/\beta/\omega$  对抗微生物感染,且主要针对病毒感染<sup>[27]</sup>。在 ITP 患者中, DC 可以激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,在巨噬细胞及相关细胞因子共同作用下引起血小板破坏增多和生成减少。SAITO 等<sup>[28]</sup>研究发现, Hp<sup>+</sup> 和 Hp<sup>-</sup> ITP 患者血液循环中 PDCs 数量较健康对照组均减少,而 MDCs 无明显变化,有意思的是在用抗生素根除 Hp 后,应答者的 PDCs 数量增加,但在无应答者中无增加;在泼尼松龙治疗后,应答者和无应答者的 PDCs 和 MDCs 均明显减少。LI 等<sup>[29]</sup>研究同样发现, ITP 患者血液中 PDCs 降低而 MDCs 无明显变化,这导致患者 PDCs/MDCs 比值降低,证实了 ITP 患者 DC 亚群失衡的存在。当细菌、病毒感染时, PDCs 通过 Toll 样受体 7 介导产生的大量 I 型 IFN 具有免疫调节功

能,可促进 Th0 向 Th2 分化<sup>[30]</sup>,因此,可以推断循环中 PDCs 减少使 Th0 向 Th1 的分化增强,形成 Th1 细胞偏向,最终导致 Th1/Th2 失衡,这可能解释了 PDCs 减少引起 ITP 的发病机制。

#### 5 Th 平衡紊乱

Th1 和 Th2 属于 CD4<sup>+</sup> 细胞,主要在细胞、体液免疫中发挥作用。Th1 主要分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子,介导细胞免疫,有加速疾病进程的作用;而 Th2 主要分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子,介导体液免疫,减轻炎症反应,有缓解病情的作用<sup>[31-32]</sup>。周颖等<sup>[31]</sup> 研究结果显示, Hp<sup>+</sup> ITP 患者经 Hp 根治治疗 2 周后 Th1 分泌的细胞因子水平及 IL-2/IL-4 比值均降低, Th2 分泌的细胞因子水平升高,且观察组临床有效率明显高于未联合抗 Hp 治疗的对照组。曹波<sup>[32]</sup> 研究也表明,在血小板生成素基础上联合抗 Hp 治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-2、PAIgG、PAIgA、PAIgM 水平明显降低, IL-10 水平明显升高。以上结果提示联合抗 Hp 治疗可能通过下调 Th1/Th2 比值来恢复机体免疫功能。有研究发现,在成人慢性特发性血小板减少性紫癜患者中,无论疾病的严重程度如何,患者的 Th1/Th2 比值均明显增高,且疾病活动期患者的 Th1/Th2 比值明显高于缓解期患者,推测 ITP 的发病机制是一种向 Th1 偏移的细胞免疫反应<sup>[33]</sup>。可以认为 Hp 感染可引起以 Th1 为主的免疫应答, Th1 介导的细胞免疫不仅对感染患者无保护作用,而且可抑制 Th2 细胞的表达,进一步对巨核细胞及血小板造成破坏<sup>[34]</sup>。

此外, Hp 可在脂多糖中表达与人血型抗原相似的 Lewis 系统抗原<sup>[35]</sup>。有学者提出, Hp 诱发血小板减少是因为其表面的 Lewis 抗原与血小板表面糖蛋白黏附,介导 Lewis 抗体与血小板发生免疫反应,并引发 Th1/Th2 平衡紊乱,机体的免疫自稳状态被破坏后血浆中抗血小板相关抗体 PAIgG、PAIgM 等增加,最终引起 ITP 发生<sup>[36-37]</sup>。

#### 6 地域与遗传因素

流行病学调查显示, Hp 感染的流行程度存在地域、种族、经济条件等差异,亚洲、非洲等地区的感染率明显高于西方国家<sup>[38]</sup>。根治 Hp 对 ITP 患者血小板增加的应答率也存在地域差异,普遍认为在中东、亚洲和欧洲相对较高,而在北美较低<sup>[12-39]</sup>。研究发现在中东、地中海地区, Hp 根治治疗的有效应答率能达到 80% 以上<sup>[40]</sup>,根治 Hp 对 ITP 的应答率在同一地区的研究中大多一致。Hp 易感性与细菌毒力因素相关,如表达 CagA 菌株在西方与东方人群之间存在差异性<sup>[41]</sup>,在我国能表达 CagA 蛋白、VacA 蛋白的 I 型 Hp 是人群感染的主要菌株<sup>[42]</sup>,这可能是导致我国根治 Hp 后 ITP 患者血小板增加应答率高的部分原因。除外,与宿主的遗传背景也存在相关性,如人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA) II 类等位基

因模式。我国学者研究发现,携带 HLA-DRB1\* 07、HLA-DRB1\* 14 等位基因可能与 Hp<sup>+</sup> 患儿发生 ITP 相关,HLA-DRB1\* 04 基因可能是女童感染 Hp 的易感基因<sup>[43]</sup>;日本学者也发现 HLA-DRB1\* 0410 为 ITP 患者易感基因<sup>[44]</sup>,然而这与欧洲的大部分研究结果不一致。由此可见,HLA 等位基因可能作为 ITP 疗效判断和预后评估的生物标志物,进一步研究 HLA 与 ITP 的相关性意义重大。

## 7 小 结

Hp 已被证实是诱发 ITP 的继发病因之一,国内外已有多项临床试验表明 Hp 根治可使 Hp 感染的 ITP 患者外周血血小板计数增加,但目前其确切的病理生理机制尚不完全清楚。通过总结国内外文献,作者描述了分子模拟、宿主免疫反应、单核细胞吞噬功能、血小板聚集与活化等可能机制。另外,近年来发现 Hp 感染与人外周血中外泌体传递的 microRNA-25 (miRNA-25) 水平升高有关,并且 kruppel 样转录因子 2 (kruppel-like factor 2, KLF-2) 是胃上皮细胞来源外泌体 miRNA-25 的直接靶点,该研究为 Hp 相关胃外疾病的诊治提供了新思路<sup>[45]</sup>,而 Hp 感染诱发 ITP 的机制是否与之有关还有待进一步研究。尽管 Hp 与 ITP 的相关性已被证实,但不同地区 Hp 根除治疗后患者外周血血小板增加程度不同,也有患者经 Hp 根除治疗后外周血血小板计数并未增加。引起这种差异的具体原因,以及不明原因血小板减少的 ITP 患者行 Hp 检测的必要性,都需要更准确的病理生理、免疫机制研究进一步探索,同时要更多地关注患者个体差异、Hp 菌株多样性、地域环境因素及机体与菌株的动态变化。

## 参考文献

- [1] 王夕妍,李慧媛,杨仁池. 免疫性血小板减少症与机体免疫失衡[J]. 中国细胞生物学学报,2022,44(1):78-86.
- [2] WU H, GU L, MA X, et al. Rapid detection of *Helicobacter pylori* by the naked eye using DNA aptamers[J]. ACS Omega, 2021, 6(5): 3771-3779.
- [3] WANG B, GAN Q, TONG Y, et al. A visual diagnostic detection of *Helicobacter pylori* and the gastric carcinoma-related virulence genes (*cagA* and *vacA*) by a fluorescent loop-mediated isothermal amplification (LAMP)[J]. Talanta, 2023, 256:124260.
- [4] HASSUNA N A, HUSSIEEN S S, ABDELHAKHEEM M, et al. Regulatory B cells (Bregs) in *Helicobacter pylori* chronic infection[J]. Helicobacter, 2023, 28(2):e12951.
- [5] GASBARRINI A, FRANCESCHI F, TARTAGLIONE R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Lancet, 1998, 352(9131):878.
- [6] ZHU Y, LIN C, XU H, et al. Establishment and methodological evaluation of a method for rapid detection of *Helicobacter pylori* and virulence genes based on CRISPR-Cas12a[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16:435-443.
- [7] EL KHADIR M, BOUKHRIS ALAOUI S, BENAJAH D A, et al. *VacA* genotypes and *cagA-EPIYA-C* motifs of *Helicobacter pylori* and gastric histopathological lesions[J]. Int J Cancer, 2020, 147(11):3206-3214.
- [8] 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.
- [9] MICHEL M, KHELLAF M, DESFORGES L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection[J]. Arch Intern Med, 2002, 13, 162(9):1033-1036.
- [10] SATOH K, HIRAYAMA T, TAKANO K, et al. *VacA*, the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, binds to multimerin 1 on human platelets[J]. Thromb J, 2013, 11(1):23.
- [11] KIM B J, KIM H S, JANG H, et al. *Helicobacter pylori* eradication in idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized trials[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 6090878.
- [12] TAKEUCHI H, OKAMOTO A. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenia[J]. J Clin Med, 2022, 11(16):4822.
- [13] IHTESHAM A, MAQBOOL S, NADEEM M, et al. *Helicobacter pylori* induced immune thrombocytopenic purpura and perspective role of *Helicobacter pylori* eradication therapy for treating immune thrombocytopenic purpura [J]. AIMS Microbiol, 2021, 7(3):284-303.
- [14] LEI H, MA Y, TAN J, et al. *Helicobacter pylori* regulates the apoptosis of human megakaryocyte cells via NF- $\kappa$ B/IL-17 signaling[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14:2065-2074.
- [15] HOLLAND R L, BOSI K D, HARPRING G H, et al. Chronic in vivo exposure to *Helicobacter py-*

- lori VacA: assessing the efficacy of automated and long-term intragastric toxin infusion [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9307.
- [16] KOENDERMAN L. Inside-out control of Fc-receptors[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:544.
- [17] CAMPUZANO-MAYA G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36):12818-12838.
- [18] ASAH I A, NISHIMOTO T, OKAZAKI Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc $\gamma$ RIIb in immune thrombocytopenic purpura patients [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(8):2939-2949.
- [19] BYRNE M F, KERRIGAN S W, CORCORAN P A, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(7):1846-1854.
- [20] YE H J, TSAI S, WU D C, et al. P-selectin-dependent platelet aggregation and apoptosis may explain the decrease in platelet count during *Helicobacter pylori* infection[J]. *Blood*, 2010, 115(21):4247-4253.
- [21] AHMED A S, AL-NAJJAR A H, ALSHALAHI H, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection on psoriasis severity[J]. *J Interf Cytok Res*, 2021, 41(2):44-51.
- [22] FOGAGNOLO A, TACCONE F S, CAMPO G, et al. Impaired platelet reactivity in patients with septic shock: a proof-of-concept study[J]. *Platelets*, 2020, 31(5):652-660.
- [23] SCOPEL-GUERRA A, OLIVERA-SEVERO D, STANISCUASKI F, et al. The impact of *Helicobacter pylori* urease upon platelets and consequent contributions to inflammation[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:2447.
- [24] TAKEUCHI H, ISLAM J M, KANEKO A, et al. *Helicobacter pylori* protein that binds to and activates platelet specifically reacts with sera of H. *pylori*-associated chronic immune thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2021, 32(8):1120-1123.
- [25] VALLESE F, MISHRA N M, PAGLIARI M, et al. *Helicobacter pylori* antigenic Lpp20 is a structural homologue of Tip $\alpha$  and promotes epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(12):3263-3271.
- [26] ZHANG X, WANG Y, ZHANG D, et al. CD70-silenced dendritic cells induce immune tolerance in immune thrombocytopenia patients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(3):466-475.
- [27] GUERRA-DE-BLAS P D C, CRUZ-GONZÁLEZ D, MARTÍNEZ-SHIO E B, et al. Altered phenotype of circulating dendritic cells and regulatory T cells from patients with acute myocarditis [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:8873146.
- [28] 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.
- [29] LI Q, LIU Y, WANG X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(15):1688-1697.
- [30] SAEI A, HADJATI J. Tolerogenic dendritic cells: key regulators of peripheral tolerance in health and disease [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 161(4):293-303.
- [31] 周颖, 周莉, 袁韵. 抗幽门螺旋杆菌联合重组人血小板生成素对难治性特发性血小板减少性紫癜 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(12):1624-1627.
- [32] 曹波. 抗幽门螺旋杆菌治疗辅助疗法在难治性特发性血小板减少性紫癜合并幽门螺旋杆菌感染中的应用[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(16):45-48, 52.
- [33] PANITSAS F P, THEODOROPOULOU M, KOURAKLIS A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response [J]. *Blood*, 2004, 103(7):2645-2647.
- [34] KALACH N, GOSSET P, DEHECQ E, et al. A one-step immune-chromatographic *Helicobacter pylori* stool antigen test for children was quick, consistent, reliable and specific[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(12):2025-2030.
- [35] SIJMONS D, GUY A J, WALDUCK A K, et al. *Helicobacter pylori* and the role of lipopolysaccharide variation in innate immune evasion [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:868225.
- [36] 吴友伟, 高瑛, 史丽萍, 等. 核因子  $\kappa$ B 及幽门螺杆菌和细胞毒素相关基因 A 在特发性血小板减少性紫癜发病中的临床意义[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(2):198-202.
- [37] OHTA M. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune disease such as immune thrombocytopenic purpura [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2010, 84(1):1-8.

randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(5): 712-719.

- [6] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- [7] ARNANITAKIS M, DUMONCEAU J M, ALBERT J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(5): 524-546.
- [8] VAN BRUNSHOT S, VAN GRINSVEN J, VAN SANTVOORT H C, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 51-58.
- [9] BERZOSA M, MAHESHWARI S, PATEL K K, et al. Single-step endoscopic ultrasonography-guided drainage of peripancreatic fluid collections with a single self-expandable metal stent and standard linear echoendoscope[J]. *Endoscopy*,

2012, 44(5): 543-547.

- [10] VAZQUEZ-SEQUEIROS E, BARON T H, PEREZ-MIRANDA M, et al. Evaluation of the short- and long-term effectiveness and safety of fully covered self-expandable metal stents for drainage of pancreatic fluid collections: results of a Spanish nationwide registry[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(3): 450-457.
- [11] WALTER D, WILL U, SANCHEZ-YAGUE A, et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(1): 63-67.
- [12] RINNIELLA E, KUNDA R, DOLLHOPF M, et al. EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on an electrocautery-enhanced delivery system: a large retrospective study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(6): 1039-1046.

(收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2023-12-22)

(编辑: 唐 璞)

(上接第 938 页)

- [38] 欧廷宏, 向平, 周卫华. 幽门螺杆菌感染现状及临床治疗研究进展[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(5): 28-31.
- [39] VISHNU P, DUNCAN J, CONNELL N, et al. International survey on *Helicobacter pylori* testing in patients with immune thrombocytopenia: communication of the platelet immunology scientific and standardization committee[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(1): 287-296.
- [40] PEZESHKI S M S, SAKI N, GHANDALI M V, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on patients with ITP: a meta-analysis of studies conducted in the Middle East[J]. *Blood Res*, 2021, 56(1): 38-43.
- [41] WIRTH H P, YANG M. Different pathophysiology of gastritis in east and west? A western perspective[J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(3): 113-122.
- [42] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化

病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 等. 中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识(2021 年)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(4): 221-233.

- [43] 郭景, 吴润晖, 吴捷, 等. HLA-DRB1 等位基因在幽门螺杆菌感染及免疫性血小板减少症患儿中的表达[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(5): 366-371.
- [44] AMIN ASNAFI A, JALALI M T, PEZESHKI S M S, et al. The association between human leukocyte antigens and ITP, TTP, and HIT[J]. *J Pediat Hematol Onc*, 2019, 41(2): 81-86.
- [45] LI N, LIU S F, DONG K, et al. Exosome-transmitted miR-25 induced by *H. pylori* promotes vascular endothelial cell injury by targeting KLF2[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 366.

(收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2023-12-30)

(编辑: 冯 甜)