

# 幽门螺杆菌感染与儿童过敏性紫癜相关性的 Meta 分析

潘馨<sup>1</sup>, 刘佳奕<sup>1</sup>, 王艳<sup>1</sup>, 童敏<sup>1</sup>, 严方利<sup>1</sup>, 孙香娟<sup>2</sup>

(1.成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610075;

2.成都中医药大学附属医院儿科, 四川 成都 610075)

**摘要:**目的 探究儿童幽门螺杆菌(Hp)感染和过敏性紫癜(HSP)的发病是否具有相关性,为探讨 HSP 的病因病理提供依据。

**方法** 系统检索 CNKI、WanFang Data、MEDLINE、Cochrane Library、EMbase、Web of Science、VIP 等数据库中有关 Hp 感染与儿童 HSP 相关性的研究文献,检索时限为建库起至 2022 年 12 月。使用 Endnote 整理筛选文献,文献质量评价采用纽卡斯尔渥太华量表。研究基本特征、效应量以及计算效应量所需相关数据由 2 名独立研究人员进行提取。采用 RevMan5.3 软件和 STATA16.0 软件进行 Meta 分析,使用随机效应模型对数据进行计算。**结果** 共纳入 15 项病例对照研究,包括 2676 例研究对象,纳入研究 NOS 评分为 6~7 分。Meta 分析显示,儿童 HSP 组 Hp 感染阳性率高于健康儿童对照组,差异有统计学意义( $OR=4.32, 95\%CI:3.07\sim6.10, P<0.000\ 01$ )。考虑到不同检测指标、地域对研究的异质性产生影响,进行亚组分析及 Meta 回归分析,提示这 2 个因素未被确定为异质性的潜在危险因素。腹型和肾型 HSP 合并结果均提示腹型和肾型紫癜发病可能与 Hp 感染有关,但不能明确其相关性是否比其它类型紫癜更强,HSP 儿童中腹型紫癜( $OR=5.35, 95\%CI:2.59\sim11.05, P=0.000$ ),肾型紫癜( $OR=5.30, 95\%CI:1.05\sim26.61, P=0.043$ )可能与 Hp 感染有关。**结论** 儿童 Hp 感染和 HSP 发病存在一定相关性,其与 HSP 分型的相关性尚不明确,儿童 Hp 感染可能是 HSP 的发病原因之一,甚至可能是病理机制中的重要环节,但以上结论有待更多中心、大样本、高质量的研究以得出更可靠的结论。

**关键词:**幽门螺杆菌;过敏性紫癜;病例对照研究

中图分类号:R554+.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.018

文章编号:1006-1959(2023)02-092-07

## Meta-analysis of the Correlation Between Helicobacter Pylori Infection and Henoch-Schönlein Purpura in Children

PAN Xin<sup>1</sup>, LIU Jia-yi<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, TONG Min<sup>1</sup>, YAN Fang-li<sup>1</sup>, SUN Xiang-juan<sup>2</sup>

(1.College of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China;

2.Department of pediatrics, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between Helicobacter pylori (Hp) infection and the incidence of Henoch-Schönlein purpura (HSP) in children, and to provide evidence for the etiology and pathology of HSP. **Methods** CNKI, WanFang Data, MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Web of Science, VIP and other databases were systematically searched for research literature on the correlation between Hp infection and HSP in children from inception to December 2022. Endnote was used to screen the literature, and the Newcastle Ottawa Scale was used to evaluate the quality of the literature. The basic characteristics of the study, the effect size and the relevant data required to calculate the effect size were extracted by two independent researchers. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software and STATA16.0 software, and the data were calculated using a random effect model. **Results** A total of 15 case-control studies were included, including 2676 subjects, and the NOS score was 6-7. Meta-analysis showed that the positive rate of Hp infection in children with HSP was higher than that in healthy children ( $OR=4.32, 95\%CI:3.07\sim6.10, P<0.000\ 01$ ). Considering the influence of different detection indicators and regions on the heterogeneity of the study, subgroup analysis and Meta regression analysis were carried out, suggesting that these two factors were not identified as potential risk factors for heterogeneity. The combined results of abdominal and renal HSP suggested that the incidence of abdominal and renal purpura might be related to Hp infection, but it was not clear whether the correlation was stronger than other types of purpura. Among children with HSP, abdominal purpura ( $OR=5.35, 95\%CI:2.59\sim11.05, P=0.000$ ) and renal purpura ( $OR=5.30, 95\%CI:1.05\sim26.61, P=0.043$ ) may be related to Hp infection. **Conclusion** There is a certain correlation between Hp infection and HSP in children, but the correlation between Hp infection and HSP classification is not clear. Hp infection in children may be one of the causes of HSP, and may even be an important part of the pathological mechanism. However, the above conclusions need more multi-center, large-sample and high-quality studies to draw more reliable conclusions.

**Key words:** Helicobacter pylori; Henoch-Schönlein purpura; Case-control study

基金项目:四川省科学技术厅科学计划项目(编号:2021YJ0153)

作者简介:潘馨(1998.2-),女,四川成都人,硕士研究生,主要从事小儿肾系疾病和抽动症的临床研究

通讯作者:孙香娟(1978.7-),女,河南新乡人,博士,副主任医师,主要从事小儿肾系疾病和抽动症的临床研究

过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP) 是一种由自身免疫复合物介导的全身性血管炎,是儿童最常见的血管炎之一,有研究指出其全年发病率为 1/10 000~3/10 000<sup>[1]</sup>。HSP 的临床表现为全身对称性非血小板减少性紫癜、关节肿痛/关节炎、腹痛、消化道出血及血尿、蛋白尿等,部分患儿预后良好,呈自限性,但仍有部分患儿反复发作,迁延难愈,最终引起肾脏受累,严重影响患儿的身心健康<sup>[2,3]</sup>。然而,目前医学界对于 HSP 的病因、发病机制的认识尚不完全明确,多数观点认为其发病可能与感染、遗传、食物、药物、肠道微生态失衡等多种因素相关<sup>[4]</sup>,但亦不能完全解释其病理生理特征,因此,识别更多潜在的发病因素非常必要。幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 是目前感染率最高的细菌之一,多数感染者没有临床症状。近年来,对 Hp 感染能否诱发甚至加重 HSP 的研究成为临床、病理、流行病学的研究热点,部分文献提出机体血液中氧自由基水平在 Hp 感染后会升高,氧自由基水平升高不仅能诱发血管内皮损伤,还能使免疫炎症因子水平提高,血管内皮炎症的存在将诱发紫癜的发病<sup>[5-7]</sup>。因此,本研究通过 Meta 分析系统评价 Hp 感染与 HSP 发病的相关性,以期对 HSP 的病因防治及进一步的临床研究提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①病例组为临床上明确诊断为 HSP 的患儿,对照组为正常儿童,年龄在 18 岁以下,参与者的性别或种族没有限制;②暴露因素为 Hp 感染,结局指标为 HSP 患儿中 Hp 的发病率;③文献质量评价中纽卡斯尔-沃太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 评分  $\geq 6$  分<sup>[8]</sup>。

1.1.2 排除标准 ①非中英文文献;②重复发表的文献;③数据不全或者数据无法利用的文献;④文献中包含儿童和成人的数据,但是不能提取儿童数据的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索 CNKI、WanFang Data、MEDLINE、The Cochrane Library、EMbase、Web of Science 和 VIP 数据库,搜集有关 Hp 感染和 HSP 相关性的病例对照研究文献,检索时限为建库至 2022 年 12 月。检索采用主题词和自由词相结合的方式,英文检索式: (Purpura OR Schoenlein-Henochpurpura OR Allergicpurpura OR Nonthrombocytopenicpurpura OR Anaphylactoidpurpura OR

Leukocytoclasticvasculitis OR Peliosisrheumatica) AND (*Helicobacter pylori* OR Pylori OR Pyloridis OR Campylobacter)。中文检索式: (过敏性紫癜 OR IgA 血管炎) AND (幽门螺旋杆菌、幽门螺杆菌)。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧,则通过讨论协商或咨询第 3 个人协助解决,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表时间、国家和地区等;②研究对象的基线特征,包括各组的样本数 (HSP 组/非 HSP 组)、患者年龄、性别等;③Hp 感染的检测指标;④偏倚风险评价的关键要素;⑤所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入文献的质量评价 将由 2 名研究人员独立评价所纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。所纳入研究的偏倚风险评价均采用 NOS 量表,其中 5 分以上的研究被认为是高质量研究。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.3 软件和 STATA 16.0 软件进行 Meta 分析。采用比值比 (odds ratio, OR) 为效应分析统计量,并提供其 95% CI。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析 (检验水准为  $\alpha=0.1$ ),同时结合  $I^2$  定量判断异质性的存在。对结果进行异质性检验,  $P<0.05$  或  $I^2>50\%$  表示研究存在显著异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,并分析其异质性来源;当  $P\geq 0.05$  或  $I^2\leq 50\%$  时认为不存在异质性,可采用固定效应模型进行 Meta 分析。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 初检共获得相关文献 2456 篇,剔除重复文献并进行阅读题目、摘要排除无关文献后,获得 73 篇文献,经阅读全文后排除 23 篇无对照组的研究,4 篇不符合纳入标准年龄的研究,4 篇重复发表的研究,1 篇无法获得数据的研究,及 26 篇 NOS 评分  $\leq 5$  分的研究,最终纳入 15 个病例对照研究<sup>[9-23]</sup>,包括 2676 例研究对象。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征和偏倚风险评价结果 纳入文献均为病例-对照研究,均为中国地区的研究,有 1 篇研究作者为也门国籍,但全文使用中文书写,且研究地点选取中国地区。病例组均选取一个时间段内连续就诊的患儿,对照组均选取与病例组相匹配的健康儿童。在 Hp 检测指标的选取上,有 7 篇文献<sup>[9-11,15,16,21,23]</sup>选取 UBT,有 6 篇<sup>[12,13,17,18,20,22]</sup>选取血清

中抗体为检测指标,有2篇<sup>[14,19]</sup>选取联合检测的方法。在纳入的研究中有6篇<sup>[12,13,15-17,21]</sup>报道了腹型紫癜儿童的Hp感染率,2篇<sup>[11,21]</sup>报道了肾型紫癜儿童的Hp感染率。纳入文献的基本特征见表1。所有研究的偏倚风险评价结果在6~7分,见表2。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 Hp感染和HSP发病相关性的Meta分析 共纳入15个病例对照研究,包括2676例研究对象,异质性检验结果显示各研究之间存在显著异质性( $P=0.002$ ,  $I^2=59.3\%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示HSP组患儿Hp感染率高于健康对照儿童( $OR=4.32$ ,  $95\%CI:3.07\sim6.10$ ,  $P<0.00001$ ),提示Hp感染与HSP发病存在一定相关性,见图2。

为进一步研究导致异质性的来源,按照Hp的不同检测指标,病例及对照来源的不同地区进行亚组分析。在纳入的所有研究中,研究所在地区、Hp的检测方法不完全相同,故分为2个亚组进行分析。

2.3.2 不同地区、检测指标亚组分析 根据不同地区为分层因素进行亚组分析,东部、南部、北部、中部分别纳入文献2、2、7、4篇,各地区纳入的文献之间存在显著异质性,故均采用随机效应模型进行Meta分析。不同地理位置的研究组间异质性 $P=0.900$ ,Meta分析结果均表示差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示儿童Hp感染和HSP发病不受中国地区分布的影响。根据Hp

的不同检测指标为分层因素进行亚组分析,UBT、Hp-IgG和其它指标分别纳入文献7、4、4篇。各指标纳入的研究间存在显著异质性,故均采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示以UBT、Hp-IgG、CagA-IgG、VacA-IgG、UreA-IgG、UreB-IgG、 $NH_3$ 等为检测指标判断Hp感染情况,Meta分析结果均表示差异有统计学意义( $P<0.05$ ),组间异质性为 $P=0.290$ ,提示儿童Hp感染与HSP发病相关性不受检测指标的影响,见表3。

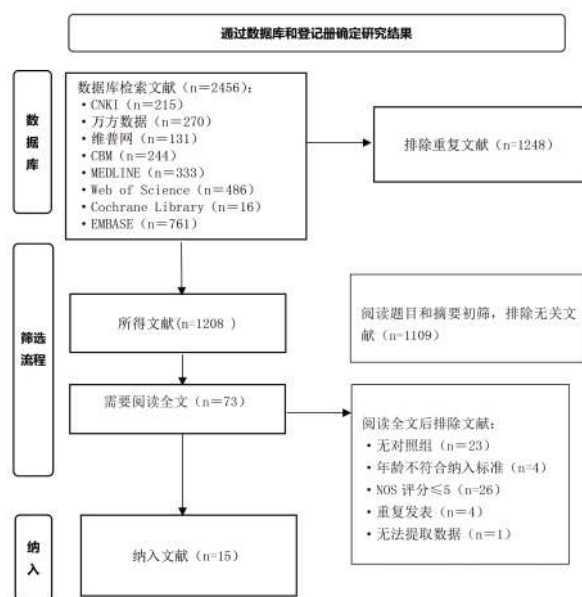


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	省/市	年份(年)	研究类型	诊断标准	年龄(T/C,岁)	性别(T/C)	n(T/C)
关静 <sup>[10]</sup>	河南	2021	病例对照	EULAR/PRINTO/PReS	6.24±2.1/6.31±2.21	56:44/58:42	100/100
张保霞 <sup>[21]</sup>	河南	2017	病例对照	诸福棠实用儿科学	6.5±3.5/6.3±3.4	70:55/65:55	125/120
朱晓琴 <sup>[23]</sup>	青海	2011	病例对照	-	-	36:53/-	89/70
李晶 <sup>[13]</sup>	山东	2008	病例对照	诸福棠实用儿科学	6.8±2.7/6.6±2.6	35:25/24:18	60/42
王军红 <sup>[16]</sup>	山东	2020	病例对照	-	8.27±1.09/7.8±1.6	95:75/41:39	170/80
王国峰 <sup>[15]</sup>	河南	2021	病例对照	2016年中华医学会儿科分会	8.27±1.09/8.36±1.12	86:39/20:10	125/30
王志超 <sup>[18]</sup>	江苏	2020	病例对照	EULAR/PRINTO/PReS	4~14/5~14	65:35/67:33	100/100
袁俊梅 <sup>[20]</sup>	河南	2007	病例对照	杨锡强《儿科学》	9个月~13/4~12.5	117:69/83:67	186/150
许崇艳 <sup>[19]</sup>	山东	2007	病例对照	杨锡强《儿科学》	10.9/10.9	22:14/13:7	36/20
赵波 <sup>[22]</sup>	云南	2013	病例对照	诸福棠实用儿科学	7.8±2.6/5.2±3.6	214:150/-	364/50
李宇红 <sup>[14]</sup>	贵州	2008	病例对照	诸福棠实用儿科学	4~11/-	-	39/30
季雪红 <sup>[11]</sup>	乌鲁木齐	2015	病例对照	2009年中华医学会儿科分会	7.5±1.3/8.1±1.2	34:30/26:22	64/48
曾静好 <sup>[9]</sup>	云浮	2018	病例对照	诸福棠实用儿科学	9.9±4.4/9.7±4.7	17:11/32:54	30/56
王硕 <sup>[17]</sup>	吉林	2018	病例对照	1990美国风湿病学会	8.9±3.1/9.4±3.4	36:34/18:12	70/30
莱杜万 <sup>[12]</sup>	吉林	2013	病例对照	诸福棠实用儿科学	11.3/-	72:60/-	132/60

注:T:试验组,C:对照组

表 1(续)

第一作者	Hp 感染人数(T/C)	Hp 感染检测指标	NOS 评分(分)	OR 值(95%CI)
关 静 <sup>[10]</sup>	47/30	UBT	7	2.07(1.16~3.70)
张保霞 <sup>[21]</sup>	58/8	UBT	6	12.12(5.45~26.94)
朱晓琴 <sup>[23]</sup>	49/16	UBT	6	4.13(2.06~8.30)
李 晶 <sup>[13]</sup>	32/12	Hp-IgG	6	2.86(1.23~6.62)
王军红 <sup>[16]</sup>	92/5	UBT	6	17.69(6.81~45.94)
王国峰 <sup>[15]</sup>	65/1	UBT	7	31.42(4.15~237.81)
王志超 <sup>[18]</sup>	35/17	Hp-IgA,-IgM, CagA-IgG, VacA-IgG, UreA-IgG, UreB-IgG	6	2.63(1.35~5.11)
袁俊梅 <sup>[30]</sup>	76/23	Hp-IgG	6	3.82(2.24~6.49)
许崇艳 <sup>[19]</sup>	18/1	UBT,HSP60-IgG, CagA-IgG	7	19.00(2.29~157.40)
赵 波 <sup>[22]</sup>	74/2	Hp-IgG	6	6.12(1.45~25.78)
李宇红 <sup>[14]</sup>	29/13	Hp-IgM/UBT/NH3	6	3.79(1.37~10.50)
季雪红 <sup>[11]</sup>	40/20	UBT	6	2.33(1.09~5.01)
曾静好 <sup>[9]</sup>	21/16	UBT	6	5.83(2.21~15.43)
王 硕 <sup>[17]</sup>	42/11	CagA-IgG, VacA-IgG , UreA-IgG, UreB-IgG	6	2.59(1.07~6.27)
莱杜万 <sup>[12]</sup>	88/24	Hp-IgG	6	3.00(1.60~5.64)

注:T:试验组,C:对照组

表 2 纳入文献的偏倚风险评价结果

第一作者	研究人群			可比性			暴露结果		总分(分)
	选择						评价		
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
关 静 <sup>[10]</sup>	1	1	1	1	2	0	1	0	7
张保霞 <sup>[21]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6
朱晓琴 <sup>[23]</sup>	0	1	1	1	2	0	1	0	6
李 晶 <sup>[13]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6
王军红 <sup>[16]</sup>	0	1	1	1	2	0	1	0	6
王国峰 <sup>[15]</sup>	1	1	1	1	2	0	1	0	7
王志超 <sup>[18]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6

第一作者	研究人群			可比性			暴露结果		总分(分)
	选择						评价		
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
许崇艳 <sup>[19]</sup>	1	1	1	1	2	0	1	0	7
赵 波 <sup>[22]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6
李宇红 <sup>[14]</sup>	1	1	0	1	2	0	1	0	6
季雪红 <sup>[11]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6
曾静好 <sup>[9]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6
王 硕 <sup>[17]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6
莱杜万 <sup>[12]</sup>	1	1	1	1	1	0	1	0	6

注:①:病例的定义和诊断是否恰当;②:病例的代表性;③:对照的选择;④:对照的定义;⑤:病例和对照的可比性;⑥:暴露的调查和评估方法;⑦:病例和对照的调查方法是否一致;⑧:应答率情况

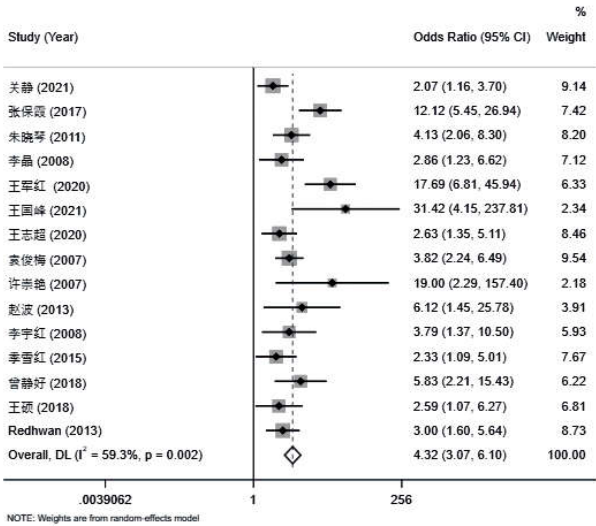


图 2 Hp 感染和 HSP 发病相关性的 Meta 分析森林图

表 3 不同地理位置 HSP 与 Hp 感染相关性的亚组分析

亚组	异质性检验		Meta 分析	
	P(%)	P	OR(95%CI)	P
地域				
东部 <sup>[9,18]</sup>	43.2	0.185	3.61(1.68~7.74)	0.001
南部 <sup>[14,22]</sup>	0	0.594	4.69(3.12~7.04)	0.000
北部 <sup>[11-13,16,17,19,23]</sup>	61.4	0.017	4.98(2.23~11.13)	0.000
中部 <sup>[10,15,20,21]</sup>	81.7	0.001	5.71(2.26~14.44)	0.000
检测指标				
UBT <sup>[9-11,15,16,21,23]</sup>	78.1	0.000	6.07(2.69~13.70)	0.000
Hp-IgG <sup>[12,13,20,22]</sup>	0	0.769	3.46(2.42~4.93)	0.000
其它指标 <sup>[14,17-19]</sup>	11.0	0.338	3.17(1.91~5.28)	0.000

注:\* 包括 CagA-IgG、VacA-IgG、UreA-IgG、UreB-IgG、NH3

**2.3.3 HSP 分型** HSP 分型包括皮肤型、肾型、腹型、关节型,但由于除腹型、肾型以外,其它类型数据不全,因此,本研究只对腹型、肾型 HSP 患儿 Hp 感染率进行了 Meta 分析。有 6 篇研究<sup>[12,13,15-17,22]</sup>报道了腹型紫癜儿童的 Hp 感染率,研究存在显著异质性( $P=68.4\%$ ,  $P=0.007$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示差异有统计学意义( $OR=5.35$ ,  $95\%CI: 2.59\sim 11.05$ ,  $P=0.000$ )。2 篇研究<sup>[11,21]</sup>报道了肾型紫癜儿童的 Hp 感染率,研究存在显著异质性( $P=88.3\%$ ,  $P=0.004$ ),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示差异有统计学意义( $OR=5.30$ ,  $95\%CI: 1.05\sim 26.61$ ,  $P=0.043$ ),见图 3。腹型和肾型 HSP 合并结果均提示差异有统计学意义,提示腹型和肾型紫癜发病可能与 Hp 感染有关,但不能明确其相关性是否比其它类型紫癜更强。

**2.3.4 敏感性分析** 采用逐一剔除单个文献的方法进行敏感性分析,发现王军红<sup>[16]</sup>的研究是导致异质性的主要因素,将其剔除后各研究之间异质性显著降

低( $P=0.03$ ,  $I^2=47\%$ ),合并效应量未发生明显变化,提示结果比较稳健。该研究与其它研究不同之处考虑为该研究病例选择无明确诊断标准,且病例组与对照组样本量相差较大,对照组样本量不及病例组的一半。

**2.3.5 Meta 回归分析** 采用 Meta 回归的方式检验影响异质性的因素,Meta 回归结果显示 Hp 检测指标差异( $P=0.729$ )、地域差异( $P=0.923$ )两个  $P$  值均  $> 0.05$ ,提示这两个因素均未被确定为异质性的潜在危险因素。

**2.3.6 发表偏倚检测** Egger's 检验结果提示此研究存在一定的发表偏倚( $P=0.024$ )。因此采用剪补法对漏斗图进行检验,结果如图 4,显示经软件估计缺失的研究数目为 2,在纳入这 2 篇虚拟研究的数据后,重新对所有研究进行 Meta 分析,异质性检验结果显示各组间存在显著异质性( $Q=41.071$ ,  $P=0.001$ ),采用随机效应模型的合并效应结果显示合并结果稳健( $OR=3.975$ ,  $95\%CI: 2.786\sim 5.672$ )。

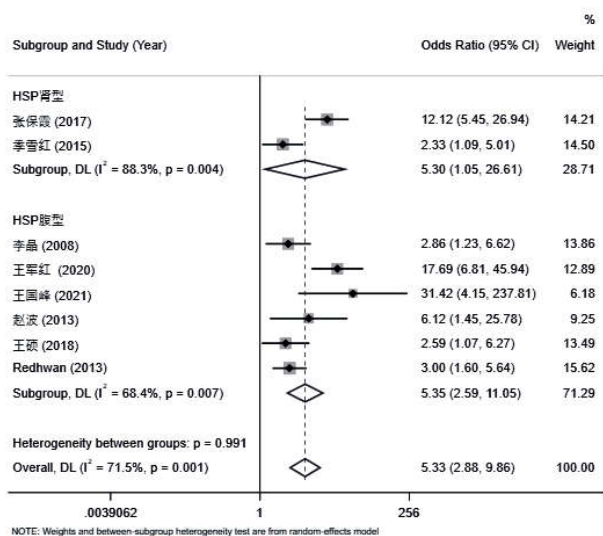


图 3 HSP 分型亚组分析森林图

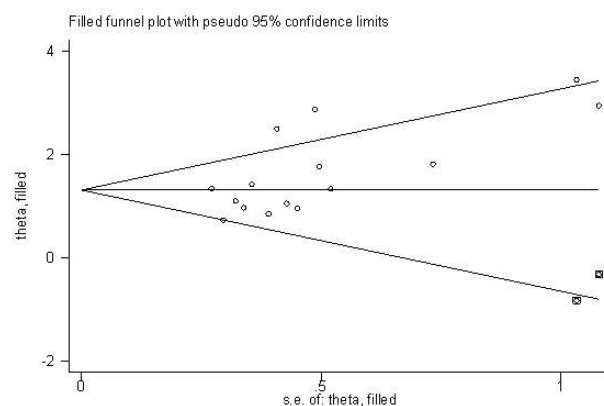


图 4 Hp 感染和 HSP 发病相关性的 Meta 分析剪补漏斗图

### 3 讨论

本研究通过 Meta 分析的方法对 Hp 感染与 HSP 发病的相关性进行了探讨,主要结果提示 Hp 感染和 HSP 发病有一定的相关性,腹型 HSP 与 Hp 感染的相关性证据更强,与 Xiong LJ 等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。但各研究间异质性较大,为探究异质性来源,对 Hp 检测指标、地区进行了亚组分析。结果显示儿童 Hp 感染与 HSP 发病相关性不受 Hp 检测指

标和地区的影响。其中中国中部地区儿童风险最高,北方次之,西南和南方再次之,西北最低。由于所纳入的研究均为中文文献,样本均选自于中国地区儿童,分布省市较少,缺少其它国家和地区、其它种族的研究,受人群差异等多种因素影响,对地理分布的研究尚不完全。另外,Hp 不同检测指标间,通过检测 UBT 确诊 Hp 的患儿 HSP 发病风险最高,通过血清学方法检测 Hp 抗体次之。这可能与 C13 呼气试验

在确定活动性 Hp 感染方面具有很高的特异性<sup>[24]</sup>,而血清学检测 Hp-IgG 不能区分是既往感染还是现症感染有关。因此,一般来说,血清学检测的敏感性和特异性低于 UBT 或内窥镜检测<sup>[25]</sup>。尽管临床和方法的多样性存在,数据有限,未能确定研究之间异质性的确切因素,进行 Meta 回归和发表偏倚检测后,提示存在发表偏倚,但进行剪补法操作后结果为未发生逆转。儿童 Hp 感染是否与 HSP 类型有相关性还有待论证,腹型、肾型 HSP 患儿 Hp 感染率合并结果提示差异有统计学意义,其它类型 HSP 因数据不全未能进行分析。Meta 分析结果提示腹型和肾型紫癜发病可能与 Hp 感染有关,但不能明确其相关性是否比其它类型紫癜更强。

Hp 是一种革兰阴性细菌,其唯一宿主是人。由于 Hp 能够耐受胃内强酸性环境,且具有良好的粘附性,能够长时间高密度地寄生于胃中,引发胃炎及消化道溃疡,从而产生一系列消化道症状<sup>[26,27]</sup>。有研究显示<sup>[28]</sup>,Hp 感染不仅与胃肠道疾病密切相关,也可能是导致一些肠外疾病的重要因素,如心血管疾病、原发性免疫性血小板减少症、缺铁性贫血等。HSP 是儿童时期最常见的系统性小血管炎,又称 IgA 血管炎(immunoglobulin A vasculitis, IgAV),发病季节多见于春秋,其病因和发病机制未完全明确。目前的研究提示病因主要有感染(呼吸、消化道感染),非感染因素(药物、疫苗、食物)和遗传易感性<sup>[29,30]</sup>。IgA 是一种机体常见的高度糖基化的免疫球蛋白,有体外研究结果提示<sup>[6,30]</sup>,HSP 患者血清中的 IgA 可与内皮细胞结合,产生抗内皮细胞抗体(anti-endothelial cell antibody, AECA),从而诱导中性粒细胞浸润并损伤血管。HSP 患者血清中可检测出大量增高血清异常糖基化 IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1), Gd-IgA1 和抗 Gd-IgA1 抗体结合形成免疫复合物 CIC(circulating immune complexes, CIC)进入血液循环后沉积于肾小球系膜上,引起肾脏损伤<sup>[31-33]</sup>。Hp 感染后, Hp 基因编码产生的细胞毒素 A(cytotoxin associated gene A, CagA) 和空泡毒素 VacA(vacuating cytotoxin A, VacA)蛋白具有高度免疫原性,能引起机体强烈的炎症反应<sup>[34,35]</sup>。有研究表明<sup>[36,37]</sup>, CagA 能诱导 B 淋巴细胞中 IgA1 增值,并诱导体内 Treg/Th17 平衡紊乱,提示可能与 HSP 的发病存在一定关联。

本研究的局限性:①纳入研究均为病例对照研究,且研究地区均为中国,受研究设计和研究地区的

限制,可能存在较大的偏倚;②有资料显示儿童 HSP 发病、病程、病情程度与种族、民族相关<sup>[38-40]</sup>,但所纳入的研究未对民族、病情程度进行详细描述,使得无法进行相应的亚组分析,一定程度上影响了结论的可推广性和临床指导价值;③本研究存在发表偏倚,一定程度上影响了结果的可靠度。

综上所述,当前证据显示儿童 Hp 感染与 HSP 发病可能存在相关性,儿童 Hp 感染可能是 HSP 发生的影响因素。受纳入研究类型及质量的限制,上述结论尚需更多多中心、大样本的队列研究予以验证。不同年龄、种族、性别的儿童 Hp 感染和 HSP 发病相关性是否存在差异, HSP 的一种或多种类型是否和 Hp 感染存在更强的相关性, Hp 感染毒力分型是否影响儿童 HSP 的病情程度,以及根除 Hp 治疗是否对儿童 HSP 的病程、预后积极影响,这些问题值得开展更多高质量的临床研究,以便于得出更具有临床指导意义的结论。

#### 参考文献:

- [1] Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children[J]. Nat Rev Nephro, 2014, 10(10):563-573.
- [2] 周杏, 刘志刚. 儿童腹型过敏性紫癜 32 例临床资料的回顾性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2014(2):112-114.
- [3] Xiong LJ, Mao M. Current views of the relationship between Helicobacter pylori and Henoch-Schönlein purpura in children[J]. World J Clin Pediatr, 2016, 5(1):82-88.
- [4] Shin JI, Lee KH, Joo YH, et al. Inflammasomes and autoimmune and rheumatic diseases: A comprehensive review [J]. J Autoimmun, 2019, 103:102299.
- [5] Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL, et al. Is Helicobacter pylori infection associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children? a meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2012, 8(4):301-308.
- [6] Shin JI, Koh H, Lee JS. Henoch-Schönlein purpura associated with helicobacter pylori infection: the pathogenic roles of IgA, C3, and cryoglobulins? [J]. Pediatr Dermatol, 2009, 26(6):768-769.
- [7] 朱由瑾, 温丽英, 杨晓静, 等. 儿童过敏性紫癜发病与微生物感染的相关性研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2020, 49(9):529-532.
- [8] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.
- [9] 曾静好, 覃超强, 赖永艺, 等. 幽门螺杆菌感染与儿童过敏性紫癜相关性研究[J]. 中国医药科学, 2018, 8(2):49-51, 54.
- [10] 关静, 马国瑞, 张雪玲. 幽门螺杆菌感染对过敏性紫癜患儿的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(3):304-308.
- [11] 季雪红, 赵冬梅. 幽门螺杆菌与儿童过敏性紫癜性肾炎相

- 关性探讨[J].新疆医学,2015,45(6):716-718,736.
- [12] 莱杜万,季红,刘玲,等.幽门螺杆菌与儿童过敏性紫癜的关系[J].吉林医学,2013,34(12):2014-2015.
- [13] 李晶,刘华林,叶倩.幽门螺杆菌感染与儿童过敏性紫癜相关性研究[J].医学理论与实践,2008,21(3):266-267.
- [14] 李宇红,朱莉,邵晓珊,等.幽门螺杆菌感染与过敏性紫癜的相关性探讨[J].遵义医学院学报,2008,31(4):398-400.
- [15] 王国峰,李贵华,尚云,等.C反应蛋白和幽门螺杆菌感染与小儿腹型过敏性紫癜关系的临床研究[J].四川生理科学杂志,2021,43(6):978-980.
- [16] 王军红.幽门螺杆菌感染和C反应蛋白与小儿腹型过敏性紫癜关系的临床研究[D].济南:山东大学,2020.
- [17] 王硕,张小飞,荣爱红,等.幽门螺杆菌分型与儿童腹型过敏性紫癜的关系[J].中国实验诊断学,2018,22(4):680-681.
- [18] 王志超,刘金祥.不同类型幽门螺杆菌感染与儿童过敏性紫癜发病风险、临床表型的关联性研究[J].实用临床医药杂志,2020,24(6):57-60.
- [19] 许崇艳,赵文,潘纪红.抗HP三联治疗与复发难治性过敏性紫癜关系的临床分析[J].中华实用中西医杂志,2007,20(23):2028-2029.
- [20] 袁俊梅,陈海燕.复发型过敏性紫癜与幽门螺杆菌感染关系探讨[J].医药论坛杂志,2007,28(3):67-68.
- [21] 张保霞.儿童幽门螺杆菌感染与过敏性紫癜相关性研究[J].医药论坛杂志,2017,38(1):120-121.
- [22] 赵波,廖亚彬,蒋雪梅.昆明地区儿童过敏性紫癜感染相关因素分析[J].昆明医科大学学报,2013,34(6):113-115.
- [23] 朱晓琴,王萍.西宁地区幽门螺杆菌感染与小儿腹型过敏性紫癜的关系探讨[J].现代预防医学,2011,38(13):2484,2486.
- [24] 董毅.血清HP-IgG抗体分析对不同年龄HP感染者的诊断价值以及与根除治疗的关系[D].长春:吉林大学,2016.
- [25] Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3(3): CD012080.
- [26] 石乐琴,郑荣梁,王秉瑞.幽门螺杆菌[J].微生物学免疫学进展,2007,35(3):51-68.
- [27] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection [J]. N Engl J Med, 2002, 347(15): 1175-1186.
- [28] Barratt J, Bailey EM, Buck KS, et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal *Helicobacter pylori* infection in IgA nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 1999, 33(6): 1049-1057.
- [29] 刘继荣,姜婷,向赛,等.儿童过敏性紫癜发病的危险因素研究[J].基因组学与应用生物学,2019,38(3):1329-1334.
- [30] Xia J, Wang M, Jiang W. New insights into pathogenesis of IgA nephropathy [J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(8): 1873-1880.
- [31] Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1): 19-26.
- [32] Song Y, Huang X, Yu G, et al. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review [J]. Front Immunol, 2021, 12: 771619.
- [33] Tang M, Zhang X, Li X, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA1 in Chinese children with IgA nephropathy, IgA vasculitis with nephritis, and IgA vasculitis [J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(1): 37-43.
- [34] Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, et al. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin [J]. Infect Immun, 1995, 63(1): 94-98.
- [35] Takata T, Fujimoto S, Anzai K, et al. Analysis of the expression of CagA and VacA and the vacuolating activity in 167 isolates from patients with either peptic ulcers or non-ulcer dyspepsia [J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(1): 30-34.
- [36] 戴好.半乳糖缺陷 IgA1 (Gd-IgA1) 在 IgA 肾病发病机制中的作用[D].北京:北京协和医学院,2019.
- [37] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [38] 董玉红,史应进,刘开运,等.蒙汉族儿童过敏性紫癜临床特点对比分析[J].中国基层医药,2003,10(11):1155-1156.
- [39] 任少敏,郭妍妍,高忠献,等.蒙古族小儿过敏性紫癜 88 例临床特点分析[J].中国医师杂志,2002,4(3):269-271.
- [40] 全林虎,任少敏,郝富,等.蒙汉族儿童过敏性紫癜多器官损害与 HLA-DRB1 基因的关联性[J].中华微生物学和免疫学杂志,2003,23(2):136.

收稿日期:2022-11-25;修回日期:2022-12-20

编辑/王萌