

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.008
文章编号: 1005-8982 (2021) 19-0044-05

儿科疾病专题·论著

微生态制剂结合抗幽门螺杆菌三联方案治疗儿童 幽门螺杆菌阳性腹型过敏性紫癜的疗效分析*

李丹, 张波, 秦帅, 刘宇

(唐山市工人医院 儿科, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 探讨微生态制剂结合抗幽门螺杆菌(Hp)三联方案治疗儿童Hp阳性腹型过敏性紫癜(AP)的疗效及对肠道菌群的影响。**方法** 回顾性分析2018年10月—2021年1月在唐山市工人医院就诊的110例Hp阳性腹型AP患儿的病历资料,根据是否给予微生态制剂分为对照组和观察组,每组55例。两组均接受抗Hp三联治疗和常规药物治疗,观察组在对照组基础上增用微生态制剂。比较两组的临床疗效、转阴率及不良反应总发生率;通过实时荧光定量聚合酶链反应检测两组患儿治疗前后大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、粪球菌、葡萄球菌水平;采用鲎试剂动态比浊法检测血清脂多糖(LPS)水平,化学发光法检测降钙素原(PCT)水平,双抗体夹心酶联免疫法检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平;通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测Th1/Th2细胞因子[白细胞介素-4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)]水平。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组Hp转阴率、不良反应总发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗前后肠道双歧杆菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌、粪球菌的差值高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后血清PCT、LPS、TNF- α 的差值高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后血清IFN- γ 、IL-4的差值高于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 微生态制剂结合抗Hp三联方案治疗儿童Hp阳性腹型AP的临床疗效确切,可有效改善肠道菌群,进而促使Th1/Th2细胞趋于平衡,提高肠道黏膜屏障功能。

关键词: 过敏性紫癜;幽门螺杆菌;微生态制剂;疗效;肠道菌群

中图分类号: R554.6

文献标识码: A

Effect of probiotics combined with anti-Hp on the treatment of children with Hp-positive abdominal allergic purpura*

Dan Li, Bo Zhang, Shuai Qin, Yu Liu

(Department of Pediatrics, Tangshan Workers Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of microecological preparation combined with Helicobacter pylori on children with Hp positive abdominal Schoenlein-Henoch purpura and its influence on intestinal flora. **Methods** The clinical data of 110 children with Hp positive abdominal AP from October 2018 to January 2018 were analyzed retrospectively. They were divided into control group and observation group, 55 cases in each group, according to whether they were given probiotics. Both groups received anti-Hp triple therapy and conventional drug treatment. The clinical effect, negative conversion rate, and total incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The levels of E. coli, Bifidobacterium, Lactobacillus, faecal coccus, and staphylococcus were detected by fluorescent quantitative polymerase chain reaction before and after treatment. The levels of limulus lipopolysaccharide (LPS), procalcitonin (PCT), and tumor necrosis factor (TNF- α), Th1/Th2 cytokines [Interleukin-4 (IL-4) and IFN- γ] were measured. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of

收稿日期: 2021-08-18

* 基金项目: 河北省2020年度医学科学研究项目(No: 20201494)

the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference in Hp negative conversion rate and total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The difference of intestinal Bifidobacterium, Escherichia coli, Lactobacillus, Staphylococcus, and faecal coccus before and after treatment in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). The difference of Serum PCT, LPS, and TNF- α in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The difference of serum IFN- γ and IL-4 in the observation group before and after treatment was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of probiotics combined with anti-Hp in children with Hp positive abdominal AP is definite, which can effectively improve intestinal flora and Th1/Th2 cells balance and improve intestinal mucosal barrier function.

Keywords: purpura, Schoenlein-Henoch; helicobacter pylori; probiotics; curative effect; gastrointestinal microbiome

过敏性紫癜(anaphylactoid purpura, AP)是儿童常见血管炎疾病,属自限性疾病,主要临床症状为关节炎、胃肠单反应、肾脏损伤、皮肤紫癜等。该病儿童多发,且以<6岁居多,男孩多于女孩^[1]。按照病变部位,AP分为单纯型、腹型、肾型、关节型、混合型等,其中腹型约占儿童AP总数的90%以上^[2]。儿童腹型AP以腹痛为首发症状,大多有胃肠道黏膜水肿、充血甚至出血。目前临床对于儿童腹型AP的治疗尚无特异性治疗方案,以对症治疗为主,治疗效果不佳。近年来,有研究指出^[3-4],腹型AP患儿多伴有肠道菌群失衡,致使肠道黏膜屏障功能减弱,造成肠道免疫紊乱,进一步加重AP病情。微生态制剂是活菌制剂,是利用微生态学原理,以微生物或促进微生物生长的物质制成。微生态制剂可有效调节肠道菌群,促使肠胃微生态平衡恢复,调节胃肠道功能^[5]。但目前国内应用微生态制剂治疗儿童腹型AP的研究较少。本研究回顾性分析110例幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)阳性腹型AP患儿的病历资料,探讨微生态制剂结合抗Hp三联方案治疗儿童Hp阳性腹型AP的疗效及对肠道菌群的影响,旨在为临床治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年10月—2021年1月唐山工人医院接诊的110例Hp阳性腹型AP患儿的病历资料。根据是否给予微生态制剂分为对照组和观察组,每组55例。对照组男性30例,女性25例;年龄2~12岁,平均(7.20±3.11)岁;病程1~6d,平均(3.65±1.63)d。观察组男性29例,女性26例;

年龄2~12岁,平均(7.06±3.01)岁;病程1~7d,平均(3.74±1.60)d。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:①符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中AP诊断标准,且为腹型;②呼气实验显示Hp阳性;③年龄<12岁;病程<7d;④治疗前1个月未接受过免疫抑制剂、糖皮质激素类药物。排除标准:①对研究药物过敏;②治疗前已接受抗生素、抗菌治疗;③合并肝肾等重要器官严重功能障碍;④合并其他消化系统疾病;⑤皮肤型、肾型AP患儿。

1.2 方法

两组均采用抗Hp三联治疗加常规药物治疗。抗Hp三联治疗:阿莫西林颗粒(山西同达药业有限公司,国药准字H14023829),口服,50 mg/(kg·d),3次/d;克拉霉素胶囊(湖南方盛制药股份有限公司,国药准字H20103591),口服,15 mg/(kg·d),2次/d;奥美拉唑肠溶胶囊(哈尔滨松鹤制药有限公司,国药准字H20059247),0.6 mg/(kg·d),1次/d。常规药物治疗:双嘧达莫、西咪替丁、抗组胺药、维生素C等。观察组在对照组的基础上增用微生态制剂,即口服双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,国药准字S20060010,规格:0.5 g),3片/次,3次/d。两组患儿治疗周期均为2周。

1.3 评价指标

1.3.1 临床疗效及转阴率 两组患儿治疗后均接受C13呼气试验,比较两组Hp转阴率。疗效判定标准根据《儿童过敏性紫癜循证诊治建议》^[7]。显效:治疗后患儿胃肠道、腹部症状基本消失, Hp检测阴性;有效:治疗后胃肠道、腹部症状明显缓解,且Hp检测阴性;无效:治疗后临床症状无明显改善, Hp检测未转阴。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 肠道菌群 于治疗前后收集两组患儿的粪便标本,通过实时荧光定量聚合酶链反应检测大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、粪球菌、葡萄球菌水平。

1.3.3 肠道黏膜屏障功能 于治疗前后采集两组患儿空腹外周静脉血3 ml,室温下静置30 min,3 500 r/min离心10 min,分离血清,取上清液,置于-80℃超低温冰箱中冷冻待测。采用YT6636鲎试剂(北京伊塔生物科技有限公司)动态比浊法检测血清脂肪酶(LPS)水平,化学发光法检测降钙素原(PCT)水平,双抗体夹心酶联免疫法检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。试剂盒购自北京奥维亚生物技术有限公司。

1.3.4 Th1/Th2细胞因子 血清采集同1.3.3。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测Th1/Th2细胞因子[白细胞介素-4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)]水平,试剂盒购自北京奥维亚生物技术有限公司。

1.3.5 不良反应 比较两组患儿腹痛、皮疹、腹

泻、恶心呕吐等不良反应及总发生率。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的疗效及转阴率比较

两组患儿治疗总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.681, P=0.031$),观察组高于对照组。两组治疗后Hp转阴率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.909, P=0.340$)。见表1。

2.2 两组患儿治疗前后肠道菌群差值比较

两组患儿治疗前后肠道双歧杆菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌、粪球菌的差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组大于对照组。见表2。

表1 两组患儿的疗效及转阴率比较 [n=55,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率	转阴率
对照组	18(32.73)	25(45.45)	12(21.82)	43(78.18)	48(87.27)
观察组	24(43.64)	27(49.09)	4(7.27)	51(92.73)	51(92.73)

表2 两组患儿治疗前后肠道菌群差值比较 (n=55,拷贝数/g湿便, $\bar{x}\pm s$)

组别	双歧杆菌	大肠杆菌	乳酸杆菌	葡萄球菌	粪球菌
对照组	0.66 \pm 0.08	-0.49 \pm 0.18	0.15 \pm 0.09	-0.55 \pm 0.13	-0.26 \pm 0.10
观察组	1.05 \pm 0.11	-0.85 \pm 0.20	0.77 \pm 0.16	-1.02 \pm 0.26	-0.73 \pm 0.18
t 值	21.265	9.922	25.047	11.991	16.928
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患儿治疗前后血清PCT、LPS、TNF- α 差值比较

两组患儿治疗前后血清PCT、LPS、TNF- α 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组大于对照组。见表3。

2.4 两组患儿治疗前后血清IFN- γ 、IL-4差值比较

两组患儿治疗前后血清IFN- γ 、IL-4的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组大于对照组。见表4。

表3 两组患儿治疗前后血清PCT、LPS、TNF- α 差值比较 (n=55, $\bar{x}\pm s$)

组别	PCT/(μ g/L)	LPS/(EU/ml)	TNF- α /(μ g/L)
对照组	-0.25 \pm 0.06	-0.10 \pm 0.01	-4.03 \pm 1.23
观察组	-0.39 \pm 0.06	-0.13 \pm 0.04	-5.18 \pm 1.31
t 值	12.236	5.396	4.746
P 值	0.000	0.000	0.000

2.5 两组患儿不良反应比较

两组不良反应总发生率比较,经 χ^2 检验,差

表 4 两组患儿治疗前后血清 IFN- γ 、IL-4 差值比较(n=55, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IFN- γ	IL-4
对照组	8.04 \pm 0.37	-8.55 \pm 0.71
观察组	9.43 \pm 0.60	-10.01 \pm 0.73
t 值	14.624	10.633
P 值	0.000	0.000

异无统计学意义 ($\chi^2=0.052$, $P=0.820$)。见表 5。

表 5 两组患儿不良反应比较 [n=55, 例(%)]

组别	腹泻	恶心	腹痛	皮疹	总发生率
对照组	2(3.64)	4(7.27)	3(5.45)	3(5.45)	12(21.81)
观察组	4(7.27)	3(5.45)	2(3.64)	4(7.27)	13(23.63)

3 讨论

AP 的发病机制可能与遗传、免疫功能紊乱、感染等因素有关。近年有研究^[8]指出, Hp 感染与儿童腹型 AP 发病关系密切。Hp 进入机体后, 寄生于胃窦、胃幽门周围的黏膜上, 内含的尿素酶具有较强刺激性, 可加速氧自由基的释放, 促使免疫复合物生成, 对血管内皮细胞造成损伤^[9]。血管壁感染 Hp 后生成大量炎症因子, 血管通透性升高, 损伤胃肠道黏膜, 加重腹型 AP 患儿的胃肠道症状^[10]。因此, 目前临床对 AP 患儿多联合抗 Hp 治疗, 可有效提高临床疗效, 降低复发风险, 但部分患儿治疗效果仍欠佳, 故近年来有学者将研究方向转向了微生态制剂。

本研究结果显示, 观察组治疗前后肠道双歧杆菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌、粪球菌的差值比对照组大, 提示微生态制剂结合抗 Hp 三联方案治疗儿童 Hp 阳性腹型 AP 的临床疗效确切, 可有效改善肠道菌群。其原因在于, 双歧杆菌四联活菌片是由婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、蜡样芽孢杆菌、粪肠球菌组成的复方制剂, 口服后进入肠道生长、繁殖, 除蜡样芽孢杆菌外, 其余 3 种菌群均是健康人体肠道中正常菌群, 可对肠道中部分致病菌发挥抑制作用, 促进肠道蠕动, 调整菌群平衡^[11]。蜡样芽孢杆菌可在肠道定植, 降低肠道内氧气含量, 可促使双歧杆菌等厌氧杆菌的生长繁殖。肠道菌群的平衡可改善肠道免疫功能的

恢复, 进而缓解细菌、病毒感染引发的炎症反应, 进而缓解临床症状, 提高治疗效果^[12-13]。另外, 本研究结果显示, 两组不良反应总发生率无差异, 提示微生态制剂治疗儿童 Hp 阳性腹型 AP 并不会增加治疗风险, 较为安全。

以往有研究^[14]证实, 儿童腹型 AP 可对肠道黏膜屏障功能造成损伤, AP 发病时可对毛细血管、微动静脉造成损伤, 致使肠道黏膜出现充血、水肿症状。因此, 改善患儿肠道保护屏障功能是治疗该类疾病的关键。PCT 是细菌性感染的重要诊断指标, 人体出现严重的真菌、细菌感染及脓毒症等症状时, 细菌内毒素诱导 PCT 水平大幅升高; 从肠道释放的细胞因子也可对 PCT 产生诱导作用。当机体出现炎症反应时, TNF- α 可对中性粒细胞、淋巴细胞产生刺激作用, 调节血管内皮细胞的通透性, 对肠道黏膜屏障功能产生影响。LPS 是多糖和脂质的复合物, 属内毒素, 可结合血管壁细胞膜, 对血管的通透性产生影响^[15]。当细菌死亡时, LPS 通过破坏、溶解细胞的方式脱落, 同时对细胞有一定毒性作用^[16]。本研究结果显示, 观察组治疗前后血清 PCT、LPS、TNF- α 的差值大于对照组, 提示微生态制剂结合抗 Hp 三联方案可改善 Hp 阳性腹型 AP 患儿的肠道黏膜屏障功能。其原因在于, 双歧杆菌四联活菌散可直接补充肠道细菌, 调节肠道菌群平衡, 对肠道中具有潜在危害的病原菌起到抑制作用, 从而缓解肠道炎症反应, 改善肠道黏膜屏障功能^[17]。

AP 患儿多伴有免疫功能紊乱, B 淋巴细胞多克隆活化, 促进 IgA 合成, 并形成免疫复合物沉积于小血管, 引发炎症反应, 对血管内皮细胞造成损伤。Th1/Th2 失衡与 AP 也具有密切关系。正常情况下, 机体内 Th1/Th2 细胞因子数量相对平衡, 一旦平衡被打破, 便可使免疫功能紊乱, 促进 AP 的发病^[18]。IFN- γ 是 Th1 分泌的细胞因子, IL-4 是由 Th2 分泌的。本研究结果显示, 观察组治疗前后血清 IFN- γ 、IL-4 的差值大于对照组, 提示微生态制剂结合抗 Hp 三联方案治疗儿童 Hp 阳性腹型 AP 可促进 Th1/Th2 细胞平衡。其原因在于, 肠道菌群失衡可直接影响患儿的免疫功能, 并可增加肠道黏膜上皮通透性, 食物性抗原渗透增加, 过敏反应增多, AP 的发病风险也升高^[19]。而双歧杆菌四联

活菌片可有效改善肠道菌群，避免儿童食物性过敏，并可在一定程度上增强免疫功能，进而促使 Th1/Th2 细胞趋于平衡^[20]。

综上所述，微生态制剂结合抗 Hp 三联方案治疗儿童 Hp 阳性腹型 AP 的临床疗效确切，可有效改善肠道菌群，促使 Th1/Th2 细胞趋于平衡，提高肠道黏膜屏障功能。

参 考 文 献：

- [1] LEUNG A K C, BARANKIN B, LEONG K F. Henoch-schonlein purpura in children: an updated review[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16(4): 265-276.
- [2] 安冀坤, 刘红伟. 丹芍汤联合西咪替丁与复方甘草酸苷治疗小儿过敏性紫癜的临床疗效[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(2): 288-290.
- [3] 陈长见, 乔静, 聂颖, 等. 过敏性紫癜肾损害患者尿微量白蛋白, 尿沉渣小圆上皮细胞检测及其诊断价值[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(3): 135-137.
- [4] WANG J J, XU Y, LIU F F, et al. Association of the infectious triggers with childhood Henoch-Schönlein purpura in Anhui province, China[J]. *J Infect Public Health*, 2020, 13(1): 110-117.
- [5] KONINCKX C R, DONAT E, BENNINGA M A, et al. The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: a position paper of the european society for paediatric gastroenterology and nutrition gastroenterology committee[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 72(4): 617-640.
- [6] 胡亚美 江载芳. 诸福棠实用儿科学(第7版)(上下)(精)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] 中华医学会儿科学分会免疫学组. «中华儿科杂志»编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 502-507.
- [8] NOSSENT J C, RAYMOND W, KEEN H, et al. Infection rates before and after diagnosis of IgA vasculitis in childhood: a population-wide study using non-exposed matched controls[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(3): 424-430.
- [9] THONG P L, HOW K N, BAKRIN I H. Hypertension in the absence of urinary abnormalities-an unusual presentation of anaphylactoid purpura[J]. *Med J Malaysia*, 2020, 75(4): 436-438.
- [10] 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.
- [11] ZHANG Y Z, XIA G Z, NIE X J, et al. Differences in manifestations and gut microbiota composition between patients with different henoch-schonlein purpura phenotypes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 641997.
- [12] 刘玲佩, 李小兵, 陈跃华, 等. 微生态制剂对过敏性紫癜患儿肠道菌群状态的影响观察[J]. *中国现代医生*, 2020, 59(13): 4.
- [13] WANG H Y, ZHANG B H, LI S, et al. Clinical outcome in pediatric refractory gastrointestinal Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(9): 1361-1366.
- [14] 张萌萌. 肠道微生物对肠道屏障功能完整性的维护机制研究概况[J]. *微生物学通报*, 2020, 47(3): 933-940.
- [15] AUDEMARD-VERGER A, PILLEBOUT E, AMOURA Z, et al. Gastrointestinal involvement in adult IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): updated picture from a French multicentre and retrospective series of 260 cases[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10): 3050-3057.
- [16] LEE S P, LEE J, KAE S H, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on small intestinal injuries as evaluated by capsule endoscopy[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(8): 2724-2731.
- [17] KOSTER M, VILLATORO-VILLAR M. In reply, IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in Argentina: comparison between pediatric and adult population[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(2): 424-425.
- [18] REAMY B V, SERVEY J T, WILLIAMS P M. Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis): rapid evidence review[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102(4): 229-233.
- [19] MATSUMURA M, KOMEDA Y, WATANABE T, et al. Purpura-free small intestinal IgA vasculitis complicated by cytomegalovirus reactivation[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(7): e235042.
- [20] SHARIF K, SHOENFELD Y. All magic comes with a price: a case of Henoch-Schönlein purpura post-influenza vaccination[J]. *Isr Med Assoc J*, 2020, 22(10): 648-649.

(张蕾 编辑)

本文引用格式：李丹, 张波, 秦帅, 等. 微生态制剂结合抗幽门螺杆菌三联方案治疗儿童幽门螺杆菌阳性腹型过敏性紫癜的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(19): 44-48.

Cite this article as: LI D, ZHANG B, QIN S, et al. Effect of probiotics combined with anti-Hp on the treatment of children with Hp-positive abdominal allergic purpura[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(19): 44-48.