doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2412180

论著·临床研究

儿童幽门螺杆菌感染与免疫性血小板减少症的因果探究及预后影响因素分析

周晓阳　严媚　岳迎宾　海丽其古丽·努日丁　王学梅　程永凤　吴春灿　刘玉

（新疆医科大学第一附属医院儿内科，新疆乌鲁木齐　830054）

［摘要］**目的**　通过孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）探索幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, Hp）感染与免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia, ITP）的因果关系，并采用临床研究探讨Hp感染与ITP慢性化（chronic ITP, cITP）的关系。**方法**　从全基因组关联分析数据集中选取与Hp感染有显著相关性的单核苷酸多态性位点作为遗传工具变量。采用MR分析模型，探究Hp感染与ITP之间的因果关系。回顾性分析2020年1月—2023年12月新疆医科大学第一附属医院初诊的316例ITP患儿的临床资料，随访1年，采用多因素logistic回归分析cITP的危险因素。**结果**　逆方差加权法分析显示，Hp感染是ITP发病的危险因素（*OR*=1.280，95%*CI*：1.098~1.492，*P*=0.002）。本MR研究不存在异质性和多效性（*P*>0.05），模型稳定。“留一法”敏感性分析（*P*>0.05）验证了结果的可靠性。多因素logistic回归分析显示，Hp感染为cITP发生的独立危险因素（*OR*=7.916，95%*CI*：3.327~18.832，*P*<0.001）。**结论**　Hp感染是ITP发病的危险因素，且为儿童cITP的独立危险因素。

［中国当代儿科杂志，2025，27（9）：1105-1112］

［关键词］免疫性血小板减少症；幽门螺杆菌；孟德尔随机化；临床研究；儿童

Causal relationship between *Helicobacter pylori* infection and childhood immune thrombocytopenia and influencing factors for prognosis

ZHOU Xiao-Yang, YAN Mei, YUE Ying-Bin, NURIDDIN Hailigulli, WANG Xue-Mei, CHENG Yong-Feng, WU Chun-Can, LIU Yu. Department of Internal Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Liu Y, Email: 442620278@qq.com)

Abstract: Objective　To investigate the causal relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and immune thrombocytopenia (ITP) using Mendelian randomization (MR), as well as the association between Hp infection and chronic ITP (cITP) through a clinical study. **Methods**　The datasets from genome-wide association studies were used to select the single nucleotide polymorphism loci significantly associated with Hp infection as genetic instrumental variables. The MR analysis model was used to investigate the causal relationship between ITP and Hp infection. A retrospective analysis was conducted on the medical data of 316 children with newly diagnosed ITP at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to December 2023. The children were followed up for 1 year, and a multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for cITP. **Results**　The inverse variance weighted analysis revealed that Hp infection was significantly associated with an increased risk of ITP (*OR*=1.280, 95%*CI*: 1.098-1.492, *P*=0.002). There was no heterogeneity or pleiotropy in this MR study (*P*>0.05), and the model was stable. The "leave-one-out" sensitivity analysis verified the reliability of the results. The multivariate logistic regression analysis demonstrated that Hp infection was an independent risk factor for progression to cITP (*OR*=7.916, 95%*CI*: 3.327-18.832, *P*<0.001). **Conclusions**　Hp infection is a risk factor for the onset of ITP and is an independent risk factor for cITP in children.　**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(9): 1105-1112]**

［收稿日期］2024-12-31；［接受日期］2025-07-24
［基金项目］国家自然科学基金（82160031）；“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划领军人才（TSYC202301A002）；新疆维吾尔自治区重点研发专项（2024B03038-1）。
［作者简介］周晓阳，女，硕士研究生。
［通信作者］刘玉，女，主任医师。Email：442620278@qq.com。

Key words: Immune thrombocytopenia; *Helicobacter pylori*; Mendelian randomization; Clinical study; Child

免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia, ITP）是一种以外周血血小板计数（platelet count, PLT）低于 100×10^9/L[1] 为特征的自身免疫介导的良性自限性血液系统疾病[2]。国际最新研究表明儿童ITP发病率为2~5/10万[3]，我国儿童ITP发病率[1]与其相近。儿童ITP多以急性起病[4]，感染为其主要诱因[5]。患儿常在感染后出现皮肤和/或黏膜出血，严重时可出现危及生命的消化道甚至颅内出血[6]，其发病机制可能与机体免疫异常调节和炎症反应相关[4]。不同程度的出血影响ITP患儿及家庭的社会心理及生活质量，ITP慢性化（chronic ITP, cITP）对患儿及家庭影响更为突出[7-8]。

幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, Hp）感染作为全球广泛感染的因素之一，其感染率达人口总数的一半以上[9]，我国Hp感染率[10]与之相似。研究表明，成人Hp感染多来自儿童期[11]。近40年的研究发现，Hp感染可能与肠外自身免疫性疾病的发病（包括ITP[12-13]）相关。这使得我们在探索ITP发病及影响其慢性化进程的因素时，不得不将Hp感染纳入考量范围，这对临床治疗决策和疾病转归意义重大[3]。

然而，目前尚无相关研究从因果论证方面探究ITP与Hp感染的关系。故本研究旨在通过双向孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）方法，克服传统观察性研究中混杂因素、研究时间及成本的限制[14-15]，通过单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNP）作为工具变量（instrumental variables, IVs）探索Hp与ITP感染的因果关系，揭示ITP可能的发病因素，进一步采用临床研究探究Hp感染可能为儿童cITP的危险因素，为儿童ITP诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 MR相关研究

1.1.1 MR的研究设计

从全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）数据集中选择与ITP相关数据信息作为结局变量，Hp感染作为暴露因素。用“Two Sample MR”包中的多种分析模型（IVW、Weighted median、MR Egger、Simple mode和Weighted mode），探究ITP与Hp的因果关系，并进行异质性、多效性和敏感性分析以验证结果的稳健性。MR研究满足3个关键假设：关联性假设，即IVs与暴露因素之间是强相关的；独立性假设，即IVs与混杂因素之间是独立的；排他性假设，即IVs只能通过暴露因素对结局产生影响[16]。

1.1.2 SNP的筛选

基于MR的3个主要假设，从GWAS数据库中选择与疾病相关的全基因组显著的SNPs，通过关联性和连锁不平衡分析确定了20个与Hp相关的SNPs作为IVs（设置参数：clump r^2<0.001，clump kb<10 000，$P<5\times10^{-6}$）。Hp的汇总统计数据通过大型GWAS（id：ebi-a-GCST90006915, 2020）数据中测试出9 170 248个SNP与Hp尿素抗体水平之间的关联。为确保样本和暴露之间无重叠，从FinnGen联盟R10版本（id：ITP/2：133460847-136460847）中生成ITP-GWAS，包括882例ITP病例和405 762例对照。

1.1.3 MR分析

在确定疾病相关SNPs后，本研究主要基于IVW方法进行因果推断，采用上述其他方法作为补充，以*OR*值评估ITP与Hp的因果关系。采用IVW法和MR Egger法检测评估异质性。辅以MR-Egger截距检测数据多效性。采用留一法敏感性分析来评估MR分析结果的稳健性和可靠性。

1.2 临床研究

1.2.1 研究对象

回顾性分析2020年1月—2023年12月于新疆医科大学第一附属医院初诊的316例ITP患儿的临床资料。纳入标准：（1）符合《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范（2019年版）》[1]诊断标准的ITP患儿；（2）采用^{13}C标记尿素呼气试验（^{13}C-urea breath test, ^{13}C-UBT）阳性明确诊断Hp感染患儿[17]；（3）年龄<18岁。排除标准：（1）临床资料不全或失访人员；（2）合并其他感染因素（如鼻病毒感染、结核感染、弓形虫感染等）的血小板减少；（3）随访确诊为弥散性血管内凝血、血友病等其他出血性疾病及溶血性疾病；（4）转化为其他自身免疫性疾病（系统性红斑狼疮等）、骨髓增生异常（再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征）、恶性血液疾病的患儿。本研究经医学研究伦理委员会审核批准（审批号：20210226-11）。患儿监护人签署知情同意书。

1.2.2 基线资料收集

通过法定监护人提供并用电子病历系统采集一般信息，包括年龄、身高、

体重、性别、民族、居住地、发病季节、出血情况、初诊血常规、C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、白介素-6（interleukin-6, IL-6）、T 淋巴细胞亚群、体液免疫指标、Hp 感染情况。

1.2.3 实验室检测指标　入院当日或次日晨采患儿静脉血 6 mL，分装于 3 支试管中。其中 2 mL 血样抗凝处理后放入流式管，使用 DxFLEX 型流式细胞仪（贝克曼库尔特生物科技）测定 T 淋巴细胞亚群及体液免疫指标，包括 $CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$ 比值、补体 C3 及 C4、免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）G、IgA、IgM、IgE。2 mL 血样离心 15 min（半径 10 cm，转速 3 500 r/min），使用 ST800 型凝血分析仪（阿里生物技术）测定 CRP、IL-6。2 mL 血样离心 10 min（半径 10 cm，转速 3 000 r/min），使用 DS-500C 型血细胞分析仪（深圳理邦实验生物电子公司）测定血细胞水平。

1.2.4 随访　对纳入研究的患儿均行门诊和/或电话多次随访，随访时间≥1 年，失访率为 4.8%，最终纳入 301 例患儿。参照诊疗规范[1]中 ITP 分期，慢性 ITP 病程>12 个月。根据随访期间是否发生慢性化分为 cITP 组和 ITP 非慢性化（non-chronic ITP, NcITP）组。

1.3 统计学分析

MR 分析采用 R 软件（版本 4.1.2）处理数据。临床数据均采用 SPSS 25.0 软件处理。符合正态分布的计量资料采用独立样本 t 检验分析，以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位间距）[M（P_{25}，P_{75}）] 表示，组间比较则采用 Mann–Whitney U 检验。计数资料采用例数和构成比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。多因素 logistic 回归分析影响 ITP 病程的危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MR 分析探究 Hp 对 ITP 的影响

MR 研究提示，Hp 感染是 ITP 的危险因素（OR=1.280，95%CI：1.098~1.492，P=0.002；IVW 法）（图 1）。对纳入研究的 Hp-SNPs 进行异质性分析和多效性检验，结果显示本研究不存在异质性（IVW 法：Q=18.393，P>0.05；MR-Egger 法：Q=17.771，P>0.05）（图 2）和水平多效性（P>0.05）（图 3）。“留一法”敏感性分析结果显示，逐步剔除每个 SNP，剩余 SNP 的效应值都与主效应值接近（P>0.05）（图 4），结果不因个别样本变化产生波动，模型稳定。

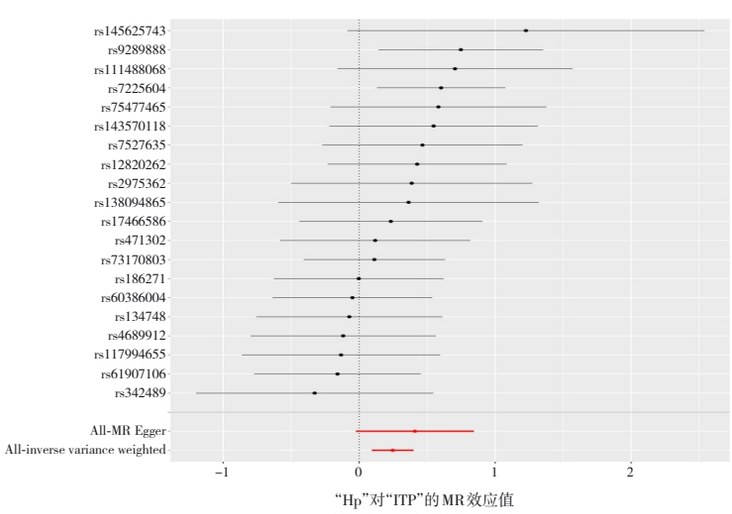


图 1　Hp 与 ITP 存在显著因果关系的森林图　rs 编号示基因位点；点示不同基因位点效应量估计值；横线示不同基因位点效应量估计值的置信区间；All-MR Egger 示 Egger 回归法；All-inverse variance weighted 示逆方差加权。

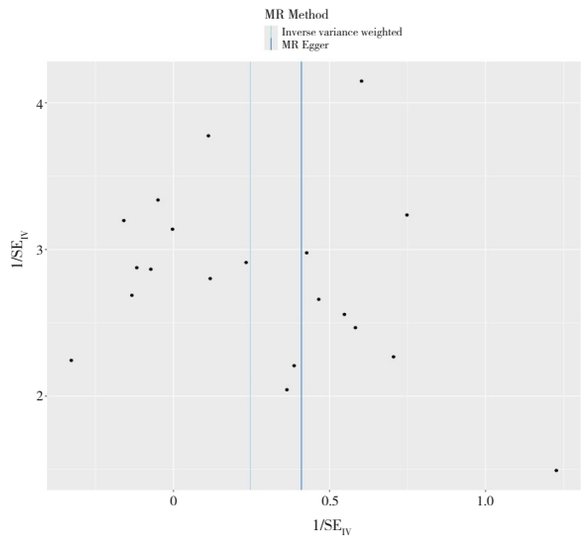


图 2　Hp 与 ITP 异质性分析和多效性检验漏斗图　β_{IV}，instrumental variable-based beta coefficient 示基于工具变量的回归系数，反映遗传变异与暴露因素（Hp）关联对结局（ITP）的效应程度；SE_{IV} 示基于工具变量估计值的标准误；Inverse variance weighted 示方差加权法；MR Egger 示 Egger 回归法。

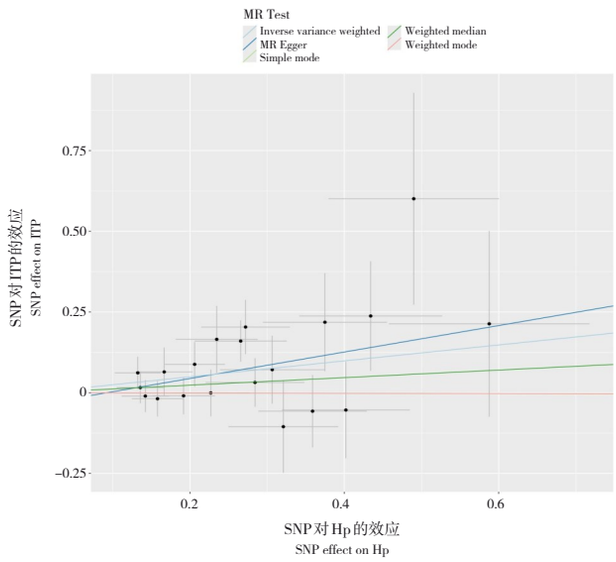


图 3　Hp 与 ITP 水平多效性检验散点图　Inverse variance weighted 示逆方差加权；MR Egger 示 Egger 回归法；Simple mode 示简单众数法；Weighted median 示加权中位数法；Weighted mode 示加权众数法。

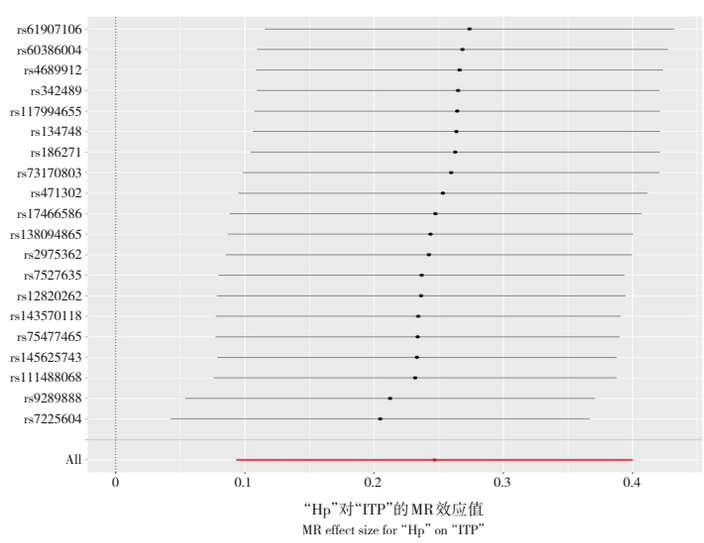


图 4　Hp 与 ITP 存在显著因果关系的“leave-one-out”敏感性分析图　rs 编号示基因位点；点示效应量的点估计值；横线示效应量的置信区间；横坐标示 MR 效应量，反映每次剔除一个 SNP 后，Hp 对 ITP 的因果效应估计值；All 示纳入所有 SNP 时的综合分析结果，用于评估分析结果对单个 SNP 的敏感性及整体稳健性。

2.2　双向 MR 研究

将 ITP 作为暴露因素，以 Hp 感染为结局进行 MR 分析。反向 MR 分析过程涉及的所有数据来源、IVs 的筛选标准以及研究方法均与正向 MR 研究一致，正向 MR Steiger 检验结果为“TRUE”，显示 ITP 非 Hp 感染的危险因素（P>0.05，IVW 法）。

2.3　ITP 患儿的临床基线信息

2.3.1　患儿基本信息的比较

本研究共纳入 301 例 ITP 患儿，其中 cITP 组 90 例，NcITP 组 211 例。两组患儿在年龄、身高、体重、民族、居住地、合并 Hp 感染比例及出血情况等方面比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。见表 1。

表 1　NcITP 患儿与 cITP 患儿基本信息的比较

基本因素	NcITP 组 (n=211)	cITP 组 (n=90)	χ^2/Z 值	P 值
性别 [n(%)]				
男性	123(58.3)	49(54.4)	0.382	0.537
女性	88(41.7)	41(45.6)		
年龄 [n(%)]				
≤5 岁	136(64.5)	39(43.3)	11.565	0.001
>5 岁	75(35.5)	51(56.7)		
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	105 ± 27	116 ± 27	−3.558	0.002
体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	17.0 (11.0, 22.5)	20.0 (15.2, 28.3)	−3.677	<0.001
民族 [n(%)]				
汉族	142(67.3)	41(45.6)	14.640	<0.001
维吾尔族	44(20.9)	37(41.1)		
其他民族	25(11.8)	12(13.3)		
地理分区 [n(%)]				
南疆	160(75.8)	54(60.0)	10.926	0.004
北疆	42(19.9)	34(37.8)		
东疆	9(4.3)	2(2.2)		
城乡分类 [n(%)]				
城市	151(71.6)	52(57.8)	5.461	0.019
农村	60(28.4)	38(42.2)		
初诊季节 [n(%)]				
春季	61(28.9)	20(22.2)	5.120	0.163
夏季	72(34.2)	43(47.8)		
秋季	26(12.3)	8(8.9)		
冬季	52(24.6)	19(21.1)		
干性出血 [n(%)]	165(78.2)	60(66.7)	4.446	0.035
湿性出血 [n(%)]	65(30.8)	41(45.5)	6.016	0.014
Hp 感染 [n(%)]	11(5.2)	34(37.8)	52.619	<0.001

注：［NcITP］ITP 非慢性化；［cITP］ITP 慢性化；［Hp］幽门螺杆菌。干性出血包括皮肤和/或黏膜出血点；湿性出血包括鼻出血 55 例、消化道出血 3 例、口腔/牙龈出血 4 例、其他出血 3 例，其中其他出血包括枕部出血、阴道出血（非生理期）、耳内出血各 1 例；其他民族包括：回族 12 例，哈萨克族 18 例，蒙古族 2 例，乌孜别克族 1 例，塔吉克族 1 例，东乡族 1 例，俄罗斯族 1 例，达斡尔族 1 例。

2.3.2　NcITP 患儿与 cITP 患儿检验结果的比较

cITP 组与 NcITP 组初诊时的 CRP、IL-6、白细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、PLT 方面，差异无统计学意义。两组中性粒细胞计数（neutrophil, NEU）比较，差异具有统计学意义（P=0.022）。见表 2。

cITP 组 $CD8^+$T 淋巴细胞水平高于 NcITP 组、$CD4^+/CD8^+$ 比值水平比值低于 NcITP 组（P<0.05）。两组间 $CD4^+$T 淋巴细胞、C3、C4、IgG、IgA、IgM、IgE 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表 3。

表 2　NcITP 患儿与 cITP 患儿检验结果的比较

［M（P_{25}，P_{75}）］

因素	NcITP 组 (n=211)	cITP 组 (n=90)	Z 值	P 值
炎症指标				
C 反应蛋白 (mg/L)	5.0(4.6, 8.7)	5.0(4.5, 9.2)	−0.436	0.663
白介素-6 (pg/ml)	2.8(1.5, 7.4)	2.2(1.5, 4.7)	−1.667	0.095
初诊血常规				
白细胞计数 ($\times 10^9$/L)	8.2 (6.3, 10.5)	8.1 (6.3, 10.6)	−0.187	0.852
中性粒细胞计数 ($\times 10^9$/L)	3.0(1.9, 4.5)	3.5(2.4, 4.8)	−2.285	0.022
淋巴细胞计数 ($\times 10^9$/L)	3.6(2.3, 5.1)	3.3(2.6, 4.4)	−0.575	0.565
单核细胞计数 ($\times 10^9$/L)	0.6(0.5, 0.9)	0.5(0.4, 0.7)	−1.772	0.076
红细胞计数 ($\times 10^{12}$/L)	4.4(4.1, 4.7)	4.5(4.1, 4.8)	−0.733	0.464
血红蛋白 (g/L)	119.0 (109.0, 127.0)	121.0 (103.8, 132.0)	−1.061	0.289
血小板计数 ($\times 10^9$/L)	23.0 (10.0, 47.0)	25.0 (12.8, 49.3)	−0.666	0.505

注：［NcITP］ITP 非慢性化；［cITP］ITP 慢性化。

表 3　NcITP 患儿与 cITP 患儿的免疫指标的比较

［M（P_{25}，P_{75}）］

免疫因素	NcITP 组 (n=211)	cITP 组 (n=90)	Z 值	P 值
T 淋巴细胞亚群 (%)				
$CD4^+$	34.5 (29.8, 40.1)	34.38 (30.1, 39.4)	−0.614	0.539
$CD8^+$	26.1 (21.4, 29.1)	27.8 (24.6, 33.6)	−3.604	<0.001
$CD4^+/CD8^+$ 比值	1.5(1.1, 1.8)	1.2(0.9, 1.6)	−2.932	0.003
体液免疫指标 (g/L)				
补体 C3	0.8(0.7, 0.9)	0.8(0.7, 0.9)	−0.993	0.321
补体 C4	0.2(0.1, 0.3)	0.2(0.1, 0.3)	−0.423	0.673
免疫球蛋白 G	21.2 (11.3, 28.4)	18.7 (10.1, 26.4)	−1.781	0.075
免疫球蛋白 A	0.9(0.5, 1.3)	0.9(0.6, 1.3)	−1.135	0.256
免疫球蛋白 M	0.9(0.6, 1.3)	1.0(0.8, 1.3)	−1.806	0.071
免疫球蛋白 E	40.5 (17.0, 79.5)	38.0 (15.8, 78.3)	−1.764	0.078

注：［NcITP］ITP 非慢性化；［cITP］ITP 慢性化。

2.4 儿童cITP影响因素分析

多因素logistic回归分析显示，Hp感染是儿童cITP的独立危险因素（P<0.001）。见表4。

表4 影响ITP患儿疾病慢性化的多因素logistic回归分析

因素	赋值	β	SE	Waldχ^2	OR	P	95%CI
年龄	≤5岁=1；>5岁=2	0.176	0.485	0.131	1.192	0.717	0.461~3.082
身高 (cm)	连续型变量	0.005	0.015	0.088	1.005	0.767	0.975~1.035
体重 (kg)	连续型变量	0.011	0.028	0.143	1.011	0.705	0.956~1.069
民族	汉族=1；维吾尔族=2	0.306	0.441	0.482	0.736	0.487	0.310~1.747
	汉族=1；其他民族=3	0.094	0.518	0.033	0.910	0.855	0.330~2.511
地理分区	南疆=1；北疆=2	0.220	0.842	0.068	1.246	0.794	0.239~6.494
	南疆=1；东疆=3	0.660	0.898	0.540	1.935	0.462	0.333~11.254
城乡分类	城市=1，农村=2	0.221	0.371	0.353	1.247	0.553	0.602~2.581
干性出血	是=1，否=0	–0.244	0.326	0.563	1.277	0.453	0.674~2.417
湿性出血	是=1，否=0	0.151	0.316	0.229	0.860	0.632	0.463~1.596
Hp感染比值	是=1，否=0	2.069	0.442	21.890	7.916	<0.001	3.327~18.832
$CD8^+$ T淋巴细胞 (%)	连续型变量	0.035	0.020	2.978	1.036	0.084	0.995~1.078
$CD4^+/CD8^+$比值	连续型变量	0.038	0.292	0.017	1.039	0.896	0.586~1.841
中性粒细胞计数 ($\times 10^9$/L)	连续型变量	0.036	0.042	0.752	1.037	0.386	0.955~1.125
常数项		3.473	2.023	2.946	0.031	0.086	

注：［Hp］幽门螺杆菌。

2.5 NcITP患儿合并Hp感染与cITP患儿合并Hp感染的年龄分层比较

cITP组与NcITP组比较，不同年龄阶段ITP患儿Hp感染率差异无统计学意义（P=0.085）。两组Hp感染率在民族中的差异有统计学意义（P=0.028）。见表5。

表5 NcITP与cITP患儿合并Hp感染的不同年龄分期及民族比较 ［n（%）］

项目	NcITP合并Hp感染 (n=11)	cITP合并Hp感染 (n=34)	P值
年龄分期			
学龄前期	3(27)	11(32)	
学龄期	7(64)	10(29)	0.085*
青春期	1(9)	13(38)	
民族			
汉族	5(45)	4(12)	0.028*
维吾尔族	6(55)	30(88)	

注：［NcITP］ITP非慢性化；［cITP］ITP慢性化；［Hp］幽门螺杆菌。*Fisher确切概率法。

3 讨论

ITP是一种慢性化程度较高且易影响患儿生活质量的免疫性疾病，探索其慢性化病因对指导临床医师诊疗、预后判断及改善患儿生活质量具有重要意义。本研究中cITP约占ITP患儿的29.9%，与国际协作组中3 360例患儿cITP率相似[18]。MR研究显示，Hp感染为ITP的发病因素。单因素分析显示，年龄>5岁、身高、体重增加、维吾尔族、其他民族、南疆、东疆、农村、干性出血、Hp感染、$CD8^+$T淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$比值、NEU比值均为儿童cITP的影响因素。多因素分析显示，Hp感染是儿童cITP的危险因素。Schifferli等[19]及Pincez等[20]研究表明，大年龄组儿童cITP风险较高，且发病率无性别差异[21]，本研究结果与之相符，可能由于机体免疫功能随生长发育增强进而强化机体免疫反应引发疾病慢性化。NcITP患儿干性出血发生率高于cITP患儿，湿性出血发生率低于cITP患儿，可能与NcITP患儿的急性感染表现有关，有助于进一步了解ITP患者的临床表现与疾病预后特点。本研究中，cITP患儿$CD8^+$T淋巴细胞及NEU高表达，$CD4^+/CD8^+$低表达。ITP是一种免疫性炎症性疾病，NEU作为全身炎症反应标志物，与Lee等[22]的研究结果一致。T细胞分化参与免疫应答[23]。Malik等[24]研究显示，$CD8^+$T细胞释放触发血小板活化与凋亡，进而引发cITP。多因素分析显示，Hp感染是cITP的独立危险因素，与相关临床研究[25-26]及基础研究[8]的结论一致，可能是

因 Hp 相关抗原表位和血小板膜糖蛋白结构相似，二者产生交叉免疫反应，激活补体系统，使血小板易被单核巨噬细胞系统识别并吞噬，进而引发 ITP。Zhang 等[27]研究表明，Hp 感染后 $CD8^+$T 细胞升高，且 Hp 逃逸[25]、抗生素耐药[28]等因素均可通过免疫微环境触发炎症反应[29-30]，进而引发 cITP。

Hp 流行病学研究表明，其患病率在全球范围内逐渐下降，但在某些经济欠发达地区和/或少数民族聚居地，Hp 感染率仍较高[31]。本研究中，301 例 ITP 患儿 Hp 总感染率为 15.0%，低于我国 Hp 总感染率，可能因小年龄段患儿由于 ^{13}C-UBT 检测方法的局限性及部分无明显 Hp 感染症状而未进行常规 Hp 检测。合并 Hp 感染时，儿童 cITP 的发生率为 75.6%，cITP 发生率约为 NcITP 的 3 倍。对纳入的 45 例 Hp 感染的 ITP 患儿进行年龄分层分析，不同年龄分期的 ITP 患儿合并 Hp 感染与 ITP 预后无显著差异，可能与样本量过小有关。新疆为多民族地区，维吾尔族、南疆和农村地区的患儿 cITP 发生率更高，可能与监护人卫生知识不足、不良饮食卫生习惯等因素有关。因此，临床医师应全面检测 ITP 患儿发病因素，尤其重视 Hp 感染检测，严格排查患儿 Hp 感染高风险因素，包括 Hp 感染家族史，在合并 Hp 感染的患儿家庭中推广分餐制。对无法配合 ^{13}C-UBT 检测的小年龄段患儿，需考虑替代方案；对合并 Hp 感染的患儿，应综合评估并给予规范治疗，早期识别和干预，关注治疗时间窗和复查时间，提高检测方法的灵敏度[32]，以改善 ITP 患儿的长期预后[33]。

综上所述，Hp 感染是 ITP 的重要病因和慢性化因素。本研究为临床医师更加重视 ITP 患儿的 Hp 检测和治疗提供了指导，有助于改善儿童 ITP 的长期预后。然而，本研究仍存在一定局限性。未来需通过多中心前瞻性研究，进一步优化研究设计和标准化治疗流程，并扩大样本量，延长研究时间。同时，丰富 ITP 病因检测手段，增加随访时间节点和检测项目，为临床决策提供翔实的依据，推动儿童 ITP 诊疗的进步与发展。

作者贡献声明：周晓阳负责数据分析、论文撰写；周晓阳、吴春灿负责数据收集、整理和分析；严媚、刘玉、海丽其古丽·努日丁、王学梅、岳迎宾、程永凤负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范（2019 年版）[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(12): 1059-1062. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.012.002.

[2] González-López TJ, Provan D, Bárez A, et al. Primary and secondary immune thrombocytopenia (ITP): time for a rethink [J]. Blood Rev, 2023, 61: 101112. PMID: 37414719. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101112.

[3] Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID[J]. Blood, 2022, 140 (6): 542-555. PMID: 34479363. DOI: 10.1182/blood.2020006480.

[4] Tinazzi E, Osti N, Beri R, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia in common variable immunodeficiency[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(9): 102616. PMID: 32682985. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102616.

[5] Wang L, Cao ZM, Zhang LL, et al. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases: involving multiple systems[J]. Front Immunol, 2022, 13: 833424. PMID: 35222423. PMCID: PMC8866759. DOI: 10.3389/fimmu.2022.833424.

[6] Lv Y, Shi H, Liu H, et al. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: what have we learned recently? [J]. Front Immunol, 2022, 13: 953716. PMID: 36003388. PMCID: PMC9393521. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953716.

[7] 何钰珊, 林熙, 杨婉婷, 等. 免疫性血小板减少症患儿生活质量研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(5): 310-313, 317. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2021.05.013.

[8] Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) world impact survey (I-WISh): impact of ITP on health-related quality of life[J]. Am J Hematol, 2021, 96(2): 199-207. PMID: 33107998. PMCID: PMC7898815. DOI: 10.1002/ajh.26036.

[9] Shah SC, Iyer PG, Moss SF. Aga clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1831-1841. PMID: 33524402. PMCID: PMC8281326. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.059.

[10] 常明珠, 李雨澎, 母润红, 等. 幽门螺杆菌检测方法及其应用价值的研究进展[J]. 吉林大学学报（医学版）, 2023, 49(1): 253-260. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230134.

[11] Suerbaum S, Ailloud F. Genome and population dynamics during chronic infection with *Helicobacter pylori*[J]. Curr Opin Immunol, 2023, 82: 102304. PMID: 36958230. DOI: 10.1016/j.coi.2023.102304.

[12] 徐太军, 常友成. 幽门螺杆菌感染对机体糖代谢、脂代谢的影响[J]. 临床消化病杂志, 2023, 35(2): 141-144. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.02.012.

[13] Ikuse T, Toda M, Kashiwagi K, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet recovery in pediatric immune thrombocytopenic purpura-case series and a systematic review[J]. Microorganisms, 2020, 8(10): 1457. PMID: 32977477. PMCID: PMC7598273.

DOI: 10.3390/microorganisms8101457.

[14] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian randomization to improve the design of randomized trials[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980. PMID: 33431510. PMCID: PMC8247560.
DOI: 10.1101/cshperspect.a040980.

[15] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3253-3265. PMID: 27486138. PMCID: PMC5084898.
DOI: 10.1681/ASN.2016010098.

[16] Yuan S, Wang L, Zhang H, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases[J]. EBioMedicine, 2023, 89: 104488. PMID: 36842216. PMCID: PMC9988426.
DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104488.

[17] 中华医学会儿科学分会消化学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(7): 496-498.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.006.

[18] 史美龄, 周敏. 儿童原发性免疫性血小板减少症的慢性病程预测分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(1): 61-65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2024.01.013.

[19] Schifferli A, Le Gavrian G, Aladjidi N, et al. Chronic refractory immune thrombocytopenia in adolescents and young adults[J]. Br J Haematol, 2023, 203(1): 36-42. PMID: 37735549.
DOI: 10.1111/bjh.19081.

[20] Pincez T, Fernandes H, Fahd M, et al. Pediatric refractory chronic immune thrombocytopenia: Identification, patients' characteristics, and outcome[J]. Am J Hematol, 2024, 99(7): 1269-1280. PMID: 38651646. DOI: 10.1002/ajh.27337.

[21] 任颖, 谢萍. 儿童免疫性血小板减少症临床特征分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(5): 1443-1447. PMID: 37846698. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.05.030.

[22] Lee A, Hong J, Chung H, et al. *Helicobacter pylori* eradication affects platelet count recovery in immune thrombocytopenia[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9370. PMID: 32523043. PMCID: PMC7287131. DOI: 10.1038/s41598-020-66460-5.

[23] Fu H, Vuononvirta J, Fanti S, et al. The glucose transporter 2 regulates $CD8^+$ T cell function via environment sensing[J]. Nat Metab, 2023, 5(11): 1969-1985. PMID: 37884694. PMCID: PMC10663157. DOI: 10.1038/s42255-023-00913-9.

[24] Malik A, Sayed AA, Han P, et al. The role of $CD8^+$ T-cell clones in immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2023, 141(20): 2417-2429. PMID: 36749920. PMCID: PMC10329190.
DOI: 10.1182/blood.2022018380.

[25] Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(6): 1035-1045. PMID: 30734129. PMID: 30734129.
DOI: 10.1007/s10096-019-03502-5.

[26] 许晶, 严倩, 李冬云, 等. 国内抗幽门螺杆菌治疗在儿童原发免疫性血小板减少症中疗效的Meta分析和试验序贯分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 552-558.
DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.05.16.

[27] Zhang Z, Chen X, Li B, et al. *Helicobacter pylori* induces urease subunit B-specific $CD8^+$ T cell responses in infected individuals via cytosolic pathway of cross-presentation[J]. Helicobacter, 2023, 28(5): e13005. PMID: 37382428. DOI: 10.1111/hel.13005.

[28] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance-from biology to clinical implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(9): 613-629. PMID: 34002081. DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x.

[29] Eletto D, Mentucci F, Voli A, et al. *Helicobacter pylori* pathogen-associated molecular patterns: friends or foes?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3531. PMID: 35408892. PMCID: PMC8998707. DOI: 10.3390/ijms23073531.

[30] Wang X, Zhao G, Shao S, et al. *Helicobacter pylori* triggers inflammation and oncogenic transformation by perturbing the immune microenvironment[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(5): 189139. PMID: 38897421.
DOI: 10.1016/j.bbcan.2024.189139.

[31] Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. Helicobacter, 2017, 22Suppl 1: e12403. PMID: 28891138. DOI: 10.1111/hel.12403.

[32] Schuetz AN, Theel ES, Cole NC, et al. Testing for *Helicobacter pylori* in an era of antimicrobial resistance[J]. J Clin Microbiol, 2024, 62(2): e0073223. PMID: 38193664. PMCID: PMC10865822. DOI: 10.1128/jcm.00732-23.

[33] Sun Y, Zhang J. *Helicobacter pylori* recrudescence and its influencing factors[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 7919-7925. PMID: 31536675. PMCID: PMC6850920.
DOI: 10.1111/jcmm.14682.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）