

幽门螺杆菌感染与慢性肝病的研究新进展

马权,戴光荣,李倩楠,高雪艳,杜晓艳

(延安大学附属医院消化内科,陕西 延安 716000)

摘要:近年来,随着对幽门螺杆菌研究的不断深入,其与慢性肝病包括脂肪性肝病、慢性病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的相关性研究也逐渐增多。该研究就近几年国内外对幽门螺杆菌与慢性肝病的相关性及其机制的最新研究成果进行综述,为临床诊治提供参考。

关键词:幽门螺杆菌;慢性肝病;发病机制

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.004

The latest research progress of helicobacter pylori infection and chronic liver disease

MA Cha, DAI Guangrong, LI Qiannan, GAO Xueyan, DU Xiaoyan

(Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000)

Abstract: With the further in-depth research on Helicobacter pylori (Hp) infection, researchers have found that Hp is associated with chronic liver disease, including fatty liver disease, chronic viral hepatitis, hepatic cirrhosis, liver cancer. In this paper, the latest progress of both home and abroad in correlation and mechanisms of Hp with chronic liver disease were summarized in this review in order to provide some reference in clinical diagnosis and treatment.

Key words: Helicobacter pylori; Chronic liver disease; Mechanism

幽门螺杆菌(Hp)是发现于胃黏膜的一种细菌,具有特定定植方向的革兰阴性、微需氧的螺旋形杆菌。近年来随着公众健康意识的提高、检测水平的多样化及简便化,其检出率呈逐年上升的趋势,有研究显示 Hp 感染在发展中国家的发病率高达 80%^[1]。通常,在人的幼年时期, Hp 定植于胃黏膜内,呈慢性持续性感染,同时诱发机体局部或全身

免疫及炎性反应,具有较强的传染性和复发性。目前研究证实 Hp 参与胃部疾病的发生发展,主要包括慢性胃炎、胃溃疡甚至胃癌。并且随着 Hp 研究的不断深入,发现其与胃肠外的疾病发生也具有密切的联系,例如神经系统疾病、血液系统疾病、心血管系统疾病、皮肤病、过敏性疾病及肝胆疾病等^[2-3]。其中 Hp 与慢性肝病包括脂肪性肝病、慢性病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的关系就是一大热点。现将 Hp 感染与慢性肝病的研究现状及最新进展进行综述。

通信作者:戴光荣,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:肝病的诊断与治疗, E-mail:303326374@qq.com

- [13] 周英凤,胡雁,贾守梅,等.线上教学与翻转课堂相结合的《高级循证护理》设计与教学评价[J].护士进修杂志,2015,30(11):968-971.
- [14] 肖东玲.浅析微课在护理实训教学中的应用[J].卫生职业教育,2015,33(5):97-98.
- [15] 周翠萍,徐爱玲,潘子丽,等.心肺复苏微课在中医本科生临床技能培训中的应用研究[J].教育教学论坛,2016(3):63-64.
- [16] 彭岚岚,唐奕,杨超艺.理性情绪疗法联合微课健康教育在产后抑郁病人护理干预中的应用[J].护理研究,2016,30(11):1365-1366.
- [17] 黄丽华,王晓磊,方芳,等.微课在预防脑卒中肩手综合征健康教育中的应用研究[J].中国实用护理杂志,2015,31(15):

1102-1105.

- [18] 张秀芬,孙金豹,张静,等.微课程在流产后妇女生殖健康服务中的应用[J].中国性科学,2014,23(7):79-81.
- [19] 周梅芳,陶桂珍.低年资护士静脉输液满意度调查分析及应对措施[J].护理实践与研究,2010,7(24):135-137.
- [20] 罗秋梅,柳琳琳,陈艳芳.微课结合传统教学法在基础护理学实验教学中的应用[J].大家健康(中旬版),2015,9(10):278.
- [21] 胡铁生,黄明燕,李民.我国微课发展的三个阶段及其启示[J].远程教育杂志,2013,31(4):36-42.
- [22] 李敏清,叶红,张广清.微课在临床护生带教中的应用[J].循证护理,2015,1(3):140-143.

(收稿日期:2016-07-09,修回日期:2016-09-30)

1 Hp 与脂肪性肝病

脂肪性肝病现在已超越病毒性肝炎成为危害人类健康的全球第一大肝病。疾病谱包括酒精性脂肪性肝病与非酒精性脂肪性肝病。

1.1 Hp 与酒精性脂肪性肝病 (AFL) AFL 是由于长期过量饮酒所致的肝细胞脂质蓄积且超过肝湿重的 5% 的疾病。通常情况下, 饮酒后乙醇进入人体, 经胃和小肠黏膜吸收入血, 90% 乙醇经过肝细胞的代谢, 其主要通过乙醇脱氢酶、肝细胞微粒体酶细胞色素 P450 系统及过氧化氢酶三种途径进行代谢, 其中前者为最主要的代谢途径。胃黏膜内也存在肝细胞内乙醇脱氢酶的同工酶。正常情况下, 胃内乙醇脱氢酶同工酶可分解 10% 的乙醇。Wang 等^[4]研究发现, 酗酒伴肝功能异常人群 Hp 的感染率高于酗酒伴肝功能正常的人群, 提示 Hp 感染可能加重酗酒所致肝功能异常。其潜在的机制可能为: Hp 定植于胃黏膜内, 引发局部慢性炎症及氧化应激, 并引起乙醇同工酶的功能障碍及数量降低, 从而使得作用于肝细胞内的乙醇含量增加, 加重肝脏负担, 引起肝脏损害。然而, 郭晓燕等^[5]研究发现, AFL 病人 Hp 的感染率与对照组相比差异无统计学意义 (22.6% vs 21.6%), 且 AFL 组 Hp 阳性与阴性病人丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、直接胆红素 (DBil)、间接胆红素 (IBil) 均差异无统计学意义, 研究认为 Hp 感染可能与 ALF 无关, 且对 ALF 病人肝功无明显影响。研究者进一步对 ALF 病人进行脂肪肝严重程度分级, 结果显示轻、中、重度脂肪肝病人 Hp 的感染率分别为 23.0%、21.1%、20.7%, 其结果差异无统计学意义。但由于中重度 AFL 病人人数较少, 不排除 Hp 感染与其严重程度的相关性。由于 Hp 感染与 AFL 关系研究报道极少且存在争议, Hp 是否为 AFL 发展的独立危险因素, 有待进一步大样本多中心的研究。

1.2 Hp 与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)

NAFLD 指除外酒精及其它明确的肝损原因所致的一种以遗传代谢为背景, 超重、血糖代谢异常、血脂代谢紊乱、心血管疾病等伴随的以胰岛素抵抗为共同土壤, 以肝脏内脂质过度沉积为病理基础的遗传代谢性疾病。国外一项研究发现^[6], 在非酒精性脂肪性肝病病人肝脏组织标本中存在 Hp16SrDNA 序列, 并指出 NAFLD 病人血清 Hp 抗体较对照组显著升高, 证明两者具有密切的关系。彭朝阳等^[7]通过对 NAFLD 组与非 NAFLD 组 Hp 的感染率及其超基准确值 (OBD)、胰岛素抵抗指数、超敏 C-反应蛋白、血脂及空腹胰岛素的相关性研究发现, NAFLD 组 Hp

感染率明显高于对照组 (68.7% vs 41%)。OBD 值与胰岛素抵抗指数、超敏 C-反应蛋白、甘油三酯水平及 NAFLD 密切相关。从而得出结论, Hp 感染不仅是 NAFLD 的独立危险因素, 而且其感染程度与该类人群体内炎症及胰岛素抵抗 (IR) 密切相关。刘安楠等^[8]研究得出, NAFLD 与 Hp 感染的检出率在年龄方面具有相同的变化趋势, 进一步统计学论证, Hp 感染状态与 NAFLD 呈正相关。这一研究支持及论证了上述研究成果。董九龙等^[9]通过研究, 在治疗 NAFLD 的基础上, 联合用三联疗法根除 Hp, 发现根除 Hp 治疗不仅改善 NAFLD 病人的血脂水平、肝功能指标及临床状态, 而且能提高 NAFLD 的治疗效果。分析这一结果出现的原因是由于根除 Hp 后, 降低了感染时所诱发的局部或全身炎症反应, 阻断了 Hp 通过调节各种炎症因子途径所引起的脂质代谢紊乱。另一项国外临床研究^[10]发现, 行 Hp 根除治疗后, NAFLD 病人 IR、脂肪肝指数及肝脏回声均有改善。其认为 Hp 可能通过改善血清细胞因子如脂联素、胎球蛋白 A 影响 NAFLD 及 IR 的发生发展, Hp 可能参与了 NAFLD 的病理生理过程。目前多数学者认为^[11], Hp 参与 NAFLD 发病主要通过增加 IR 这一途径产生, IR 刺激肝细胞微粒体脂质过氧化物使肝脏易于发生氧化应激, 进一步抑制线粒体 β 氧化, 使肝内游离脂肪酸增加, 肝内脂质蓄积, 形成脂肪肝。Hp 增加 IR 是通过胎球蛋白 A 的间接调节作用实现的, 其为肝脏产生的一种促炎因子, 抑制胰岛素激活胰岛素受体自身磷酸化和干扰胰岛素受体底物 IRS-1 的酪氨酸磷酸化, 进一步阻碍胰岛素信号传递。Hp 的毒力因子刺激机体炎症免疫反应, 使得白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素- β (IL- β) 等炎症因子过度释放且抑制抗炎因子脂联素水平的升高, 从而加重炎症反应和 IR。

2 Hp 感染与慢性病毒性肝炎

慢性病毒性肝炎主要为乙型肝炎病毒 (HBV) 及丙型肝炎病毒 (HCV) 感染所致的慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎。现有的研究结果认为^[12], 乙肝病毒表面抗原持续阳性及乙肝病毒 DNA 持续复制阳性时, 机体处于免疫耐受或者免疫损伤状态, 机体的免疫调节功能发生紊乱, 防御功能降低, Hp 可随血流到达肝脏, 引起炎症损伤。同时 HBV 具有泛嗜性, 其可以定植于胃黏膜并大量复制, 形成长期的慢性炎症。以上机制均为 Hp 的易感性提供可能。王晓忠等^[13]通过分析维吾尔族慢性肝病病人 Hp 感染状况及肝组织螺杆菌属特异性 16SrRNA 基

因特点,显示慢性乙型肝炎病人 Hp 感染较高,但慢性肝炎与肝硬化组肝组织螺杆菌属特异性 16SrRNA 基因比较差异无统计学意义,分析原因可能与地域、种族、经济状况、宿主易感因素及不同菌株的毒力因素有关。禹康等^[12]研究发现,慢性乙型肝炎病人 Hp 感染率高于对照组,且乙肝病毒 DNA (HBV-DNA)阳性病人 Hp 的感染率(81.2%)显著高于 HBV-DNA 阴性组(53.8%),认为乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阳性和 HBV-DNA 阳性病人更易感染幽门螺杆菌。分析可能因为 HBV-DNA 阳性病人机体抗病毒能力下降,细菌大量繁殖,从而使 Hp 感染上升, Hp 感染产生毒性,加速肝细胞损伤。Sakr 等^[14]在免疫及组织化学方面对慢性 HCV 病人的 Hp 感染状况进行了研究,HCV 合并 Hp 感染时病人的肝功能计分和纤维化评分比单独 HCV 感染病人高,证实幽门螺杆菌可以加重肝损伤。

3 Hp 感染与肝硬化

肝硬化是由于一种或多种原因长期反复作用于肝脏引起的肝脏慢性、进行性弥漫性损害,肝细胞广泛变性坏死,残存肝细胞再生形成结节、结缔组织增生及纤维化,导致正常肝脏结构破坏、假小叶形成。目前认为肝硬化形成主要与乙型、丙型病毒感染、自身免疫性疾病、乙醇、药物及寄生虫等因素有关,但有部分发病原因不明。Hp 与慢性肝病中研究最多的是其与肝硬化的关系。潜在机制可能为:肝硬化时机体对感染的防御能力降低,易引起内毒素血症和胃黏膜增殖旺盛,从而 Hp 可通过血流到达肝脏。Hp 感染后引起交叉抗原的免疫反应、刺激机体释放炎症因子及菌株的毒性作用,加重肝炎病人肝损伤,反复的炎症损伤加速了肝硬化的发生。Stalke 等^[15]运用分子生物学及免疫组化的方法发现,肝脏组织及胃黏膜均有高表达的 Hp 遗传物质及抗原的存在;同时发现慢性肝病病人 Hp 的阳性率高达 70%。另一方面,蒋伟伟等^[16]运用肝组织细菌染色从形态学方面研究乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化、酒精性肝硬化、自身免疫性肝硬化各 30 例病人的 Hp 感染状况,其中乙型肝炎肝硬化 2 例(6.7%)阳性,丙型肝炎肝硬化 1 例(3.3%)阳性,余及对照组均为阴性。进一步从细菌染色及形态学方面推测 Hp 可能存在于肝硬化病人肝脏中。冯灏等^[17]对目前已发表的 8 篇文献通过 Meta 回归模型对地域影响因素及亚组分析的结果显示:欧洲人群酒精性肝硬化病人 Hp 感染率明显高于对照组,而亚洲人差异无统计学意义。分析这种差异原因:一方面源于亚洲与欧洲肝硬化的原

因不同,欧洲多为酒精性肝硬化,亚洲肝炎后肝硬化多常见;另一方面文献来源单一,缺乏全球多中心研究结果。Esmat 等^[18]提出 Hp 感染不仅与 HCV 病人肝组织纤维化的发生有关,而且可增加其进展为肝硬化的速度及风险。Hp 经诱导可耐受一定浓度的胆汁,也可能导致菌血症,提示其可经胆道逆行至肝。目前,越来越多的研究发现 Hp 与肝硬化的并发症之间存在一定的相关性。赵寒冰等^[19]报道的肝硬化上消化道出血病人中 Hp 阳性率(44.26%)高于阴性率(18.92%),且肝源性溃疡的发生率也显著高于对照组(18.07% vs 2.14%),进一步对具体的出血原因及构成比进行对比发现,溃疡性出血与静脉曲张性出血的构成比较 Hp 阴性比较差异有统计学意义,溃疡性出血的差异有统计学意义,原因可能是门脉高压时胃十二指肠黏膜淤血水肿、循环血容量减少、氧饱和度下降,使得防御机制削弱,同时 Hp 感染释放的细胞毒素及炎症因子引发炎症活动,进一步加重黏膜损伤,从而诱发出血。吴娟^[20]研究结果显示,轻微肝性脑病病人 Hp 感染率高于对照组(71.4% vs 33.3%),进一步对 Hp 感染的轻微肝性脑病病人进行三联根除 Hp 治疗后,明显改善轻微肝性脑病(MHE)的临床症状并降低血氨水平。

4 Hp 感染与原发性肝癌(PHC)

PHC 指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞癌变而导致的恶性肿瘤。其病因比较复杂,目前多认为与肝炎病毒感染、黄曲霉素、化学致癌物及基因易感性等因素有关。Fox 等^[21]通过动物实验发现螺杆菌种属的肝螺杆菌可引起某些品系小鼠肝细胞变性、破裂、凋亡甚至不典型增生,从而提出 Hp 感染可能为肝癌发生的又一危险因素。国内学者研究^[22]发现 Hp 不仅可以影响肝癌病人相关蛋白 Transgelin 与 Integrin0.2 的表达,而且其自身携带的 cagA⁺ 基因可诱导 HepG2 cyclinD1、PCNA、c-fos-mRNA 和蛋白质的高表达参与肿瘤的发生发展及转移。一项国外研究通过对鼠的肝细胞进行体外培养发现,肝细胞有能力在浆膜聚集以肌动蛋白为基础的细胞骨架结构(即伪足小体)^[23]。一方面,感染幽门螺杆菌可进一步刺激伪足小体形成转化生长因子(TGF) β 调控伪足小体在内皮细胞的形成;另一方面,肿瘤细胞 Huh7 也具有调控伪足小体的作用,其可以使肝细胞降解能力增加、运动能力降低且可以导致肝功能异常,这进一步探讨了 Hp 可能参与肝癌发生的机制^[24]。石玲等^[25]报道 311 例 PHC 病人经过¹⁴C 呼气试验有 190 例(61.4%)阳

性,比对照组 Hp 28.7% 高,进一步对 PHC 病人进行侵袭性、临床分期、分化程度分析,发现侵袭性越高、临床分期较晚、细胞分化程度越低,幽门螺杆菌感染阳性率越高。PHC 病理分型中胆管细胞型(61.1%)较混合细胞型(50%)和肝细胞型(38.6%) Hp 感染关系更密切。同时发现,慢性 HBV 感染病人更易感染 Hp,且 Hp 病人更易引起甲胎蛋白升高。认为 Hp 感染可能为 PHC 发病的一个独立危险因素或者辅助 HBV 诱发 PHC 的发生。其可能的机制为 HBV 协同 Hp 诱导 IL-1、IL-6、TNF- α 、细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达,通过免疫途径诱导肝脏损伤,进一步诱发 PHC 的发生。通过以上研究我们发现, Hp 感染与原发性肝癌有明显的关系。综合国内外研究结果显示, Hp 感染可能为原发性肝癌发生的潜在危险因素,目前尚需相关实验研究对其明确的发病机制进行阐述。

5 展望

幽门螺杆菌感染与胃肠道以外的疾病,尤其是慢性肝病的关系越来越受到学术界的关注。目前 Hp 在慢性肝病相关作用方面多为临床观察性研究,尚需较多针对作用机制方面的包括感染时炎症因子、免疫因素、临床病理及分子生物学水平等微观方面的研究,进一步明确发病机制及流行病学特点, Hp 感染的可治愈性对慢性肝病的治疗和预后具有重大的意义。

参考文献

- [1] TONKIC A, TONKIC M, LEHOURS P, et al. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2012, 17 (Suppl 1): 1-8.
- [2] 李勤琴, 陈道荣. 幽门螺杆菌感染与非消化系统疾病[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(6): 846-847, 874.
- [3] 张丽文, 蒋瑾瑾. 儿童免疫性血小板减少性紫癜与幽门螺旋杆菌感染的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(11): 2159-2161.
- [4] WANG MY, YUE JY, ZHANG YX, et al. *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic HBV carriers, alcohol users and normal adult population in Shandong Province, China[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(8/9): 560-562.
- [5] 郭晓燕, 史海涛, 时阿盟, 等. 酒精性脂肪肝患者幽门螺杆菌感染率调查[J]. *传染病信息*, 2013, 26(5): 299-301.
- [6] CINDORUK M, CIRAK MY, UNAL S, et al. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2008, 20(1): 33-36.
- [7] 彭朝阳, 盛晓燕, 丁海燕, 等. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪肝相关性[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(6): 153-156.
- [8] 刘安楠, 王蕾蕾, 张晏, 等. 非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(12): 1451-1454.
- [9] 董九龙, 徐新娟. 根除幽门螺杆菌对非酒精性脂肪肝病伴幽门螺杆菌感染治疗的影响[J]. *现代医学*, 2016, 44(2): 198-201.
- [10] ABENAVOLI L, MILIC N, MASARONE M, et al. Association Between non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and *Helicobacter pylori*[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(5): 913-915.
- [11] POLYZOS SA, KOUNTOURAS J, PAPATHEODOROU A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metab Clin Exp*, 2013, 62(1): 121-126.
- [12] 禹康, 张韬, 彭小萍, 等. 慢性乙型肝炎患者幽门螺杆菌感染与病情发展机制研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(18): 4134-4135, 4140.
- [13] 王晓忠, 窦逾常, 王燕, 等. 慢性乙型肝炎患者幽门螺杆菌感染状况及肝组织螺杆菌属特异性 16SrRNA 基因分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(1): 29-32.
- [14] SAKR SA, BADRAH GA, SHEIR RA. Histological and histochemical alterations in liver of chronic hepatitis C patients with *Helicobacter pylori* infection[J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2013, 67(5): 367-374.
- [15] STALKE P, AL-SOUD WA, BIELAWSKI KP, et al. Detection of *Helicobacter* species in liver and stomach tissues of patients with chronic liver diseases using polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis and immunohistochemistry[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(9): 1032-1041.
- [16] 蒋伟伟, 舒清明, 程明亮, 等. 肝硬化患者肝组织中幽门螺杆菌的免疫组织化学观察[J]. *肝脏*, 2015, 20(5): 368-371.
- [17] 冯灏, 周晓颖, 殷杰, 等. 酒精性肝硬化与 Hp 感染相关性的 Meta 分析[J]. *肝脏*, 2014, 19(12): 930-933.
- [18] ESMAT G, EL-BENDARY M, ZAKARYA S, et al. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(7): 473-479.
- [19] 赵寒冰, 张永宏, 韦波. 幽门螺杆菌感染与肝硬化患者上消化道出血的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(17): 4143-4145.
- [20] 吴娟. 幽门螺杆菌在轻微肝性脑病发病机制中的作用及 HP 根治治疗后临床影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(15): 3642-3644.
- [21] FOX JG, YAN L, SHAMES B, et al. Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with *Helicobacter hepaticus*[J]. *Infect Immun*, 1996, 64(9): 3673-3681.
- [22] 张福星, 张思宇, 苏国强, 等. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌侵袭转移的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(2): 123-126.
- [23] KI MR, GOO MJ, PARK JK, et al. *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(10): 1507-1516.
- [24] LE ROUX-GOGLIN E, VARON C, SPUUL P, et al. *Helicobacter* infection induces podosome assembly in primary hepatocytes in vitro[J]. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(3): 161-170.
- [25] 石玲, 刘立义, 龚敏勇, 等. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌发生发展的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(34): 5266-5272.

(收稿日期: 2016-08-20, 修回日期: 2016-09-15)