

幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪肝相关性研究

彭朝阳 盛晓燕 丁海燕 彭朝胜

摘要 目的 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关系。**方法** 选取笔者医院 2009 年 2 月~2013 年 10 月门诊及住院的受试者共 250 例分为两组,非酒精性脂肪肝组(A 组)150 例及健康对照组(B 组)100 例,通过¹³C-尿素呼气试验(¹³C-urea breath test, ¹³C-UBT)检测受试者¹³C 同位素丰度,根据其结果计算超基准值(delta over base line, DOB),判断其 Hp 感染情况。同时测定胰岛素、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血脂系列,计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI),并对相关数据进行对比分析。**结果** 两组 Hp 总感染率为 57.6%, NAFLD 组 Hp 感染率为 68.7%,明显高于对照组 41% ($P < 0.01$);脂肪肝组 DOB 值,hs-CRP,IRI 明显高于对照组 ($P < 0.01$),其中 DOB 值与 hs-CRP,IRI 呈正相关;Logistic 多元回归分析显示,DOB 值、IRI、hs-CRP、甘油三酯(TG)与 NAFLD 密切相关。**结论** Hp 感染是 NAFLD 的危险因子,其与胰岛素抵抗及 hs-CRP 密切相关。

关键词 幽门螺杆菌感染 非酒精性脂肪肝 胰岛素抵抗 高敏 C 反应蛋白 ¹³C-尿素呼气试验

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

Relationship between Helicobacter Pylori Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Peng Chaoyang, Sheng Xiaoyan, Ding Haiyan, et al. Department of Clinical Medicine, Nanchang 334 hospital, Jiangxi 330024, China

Abstract Objective To investigate the relation ship between helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** The survey was conducted in 250 subjects selected from our hospital between February 2009 and Oct 2013. Based on the diagnostic criteria of NAFLD, the subjects were divided into two groups: NAFLD group ($n = 150$), normal control group ($n = 100$). The level of ¹³C abundance was measured by ¹³C-urea breath test. The delta over base line was calculated. The HP infection was determined according to the DOB. The level of serum insulin, high-sensitivity c-reactive protein, blood lipid series and the insulin resistance index were also determined. Then the related data were analyzed. **Results** The total Hp infection rate of two groups was 57.6%. The Hp infection rate of NAFLD group was 68.7%. It was obviously higher than that of control group ($P < 0.01$). In the NAFLD group, the DOB value, hs-CRP and IRI were significantly higher ($P < 0.01$). The level of hs-CRP and IRI were positively correlated with DOB value ($r = 0.422, 0.363$, all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the level of DOB value, IRI, hs-CRP, triglycerides were closely associated with the NAFLD. **Conclusion** The Hp infection was one of the risk factors for NAFLD. It was closely associated with the hs-CRP and insulin resistance.

Key words Helicobacter pylori infection; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; High-sensitivity c-reactive protein; ¹³C-urea breath test

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是主要生存在人体胃黏膜中的一种革兰阴性杆菌^[1],其在全球人群中平均感染率超过 50%,发展中国家的感染率更高^[2]。既往认为该菌是胃部炎症、消化性溃疡、胃淋巴瘤以及胃癌的主要致病因素。然而近年来,越来越多的研究发现它还与肝脏肿瘤及涉及脂质代谢异常的疾病之间存在密切联系^[3,4],但其与 NAFLD 之

间关系的研究尚无相关性报道。本研究通过观察 Hp 感染与 NAFLD 的关系,以期进一步探讨 NAFLD 的发病机制,为该病的早期预防和治疗提供新的契合点。

材料与方法

1. 研究对象:选取笔者医院 2009 年 2 月~2013 年 10 月门诊及住院的非酒精性脂肪肝患者 150 例,年龄 21~76 岁,其中男性 98 名,女性 52 名,均符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2010 年非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[5]的诊断标准。选取同期 100 名,年龄 23~78 岁,其中男性 63 名,女性 37 名,无脂肪肝的健康体检者为对照组。所有入选者均无饮酒史或饮酒但乙醇量男性为每周 $< 140\text{g}$,女性为每周 $< 70\text{g}$,除外病毒性、自身免疫性、遗传代谢性、药物性肝病、慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、糖尿病、心脑血管疾病

作者单位:330024 江西省南昌市 334 医院消化内科(彭朝阳、盛晓燕);572021 三亚 92155 部队卫生队(丁海燕);100048 北京,中国人民解放军海军总医院特需医疗部(彭朝胜)

通讯作者:彭朝胜,电子信箱:pcslbl@sina.com

以及近期使用糖皮质激素等情况,并均签署知情同意书。

2. 一般资料:使用统一设计的流行病学调查表,由经统一培训的医务人员进行询问填写,调查内容包括生活习惯(吸烟史,饮酒史)、慢性疾病情况(高血压病、糖尿病史);并于抽血当日清晨测量血压、身高、腰围、臀围,计算平均血压(MBP) = 舒张压 + 1/3 脉压、体重指数(BMI) = 体重(kg)/[身高(m)]² 和腰臀比(WHR) = 腰围/臀围。

3. 血清指标检测方法:干燥管抽取空腹 12h 后的晨起静脉血,室温静置 1~2h,3000r/min 离心 15min,取上清液。采用 BeckmanCx5 全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG),总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP);用化学发光法测定空腹胰岛素(FIns)(试剂盒购自美国 Bayer 公司),采用稳态模型 HOMA 计算胰岛素抵抗指数(IRI);IRI = (FPG × FIns)/22.5。

4. 幽门螺杆菌检测方法:本研究的幽门螺杆菌检测利用¹³C-尿素呼气试验进行。¹³C 尿素片呼气试验药盒由深圳中核海德威生物科技有限公司提供,批准文号为 05131006。¹³C 尿素标志物呼气标本则使用 ZHP-2001 型¹³C 呼气质谱仪(北京中科科仪科技发展有限公司,ZHP-2001 型)进行检测。所有志愿者均在晨起空腹留取血清后行¹³C 尿素呼气试验检查,具体步骤如下:①采集基线呼气样本;②饮用水送服含 75mg¹³C 尿素胶囊;③静坐 30min 采集测定呼气样本;④用¹³C 呼气质谱仪测定口服¹³C 尿素胶囊前后呼气样本;⑤测定结果表示为 DOB 值,即 DOB 值 = 测定样本中¹³C 同位素丰度千分差值 - 基线样本中¹³C 同位素丰度千分差值(‰¹³C);(6) DOB ≥ 4.0‰¹³C 则判断为幽门螺杆菌感染阳性。

5. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,率的比较用 χ^2 检验,指标间的关系判定采用单因素 *Pearson* 相关性分析,Logistic 多元回归分析筛选危险因素,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及临床检查结果比较:两组年龄、吸烟情况、TC、HDL、LDL、MBP 比较无统计学差异。NAFLD 组 FPG、TG、BMI、WHR、Fins、IRI、hs-CRP、DOB 明显高于正常对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01,表 1)。

2. 两组 Hp 感染的情况:NAFLD 组 DOB 值 27.3 ± 8.61,明显高于正常对照组(16.3 ± 6.59, *P* < 0.01),两组 Hp 总阳性率为 57.6%,对照组检出 Hp 阳性者 41 例(41%),NAFLD 检出 103 例(68.7%),明显高于对照组($\chi^2 = 18.18$, *P* < 0.01)。

3. 非酒精性脂肪肝危险因素的 Logistic 回归分析:以是否患有非酒精性脂肪肝为应变量,选择单因素分析中有意义的 DOB、FPG、TC、BMI、WHR、BMI、

表 1 两组一般资料

项目	非酒精性 脂肪肝组	正常对照组	$t(\chi^2)$	<i>P</i>
<i>n</i> (男/女)	150(98/52)	100(63/37)	0.143	>0.05
年龄(岁)	53.05 ± 9.62	53.45 ± 10.06	0.701	0.446
吸烟[<i>n</i> (%)]	68(45.3)	42(42.0)	0.274	>0.05
MBP(kPa)	12.44 ± 1.84	12.42 ± 1.96	0.689	0.478
BMI(kg/m ²)	25.73 ± 4.82*	23.08 ± 4.73	2.235	0.024
WHR	0.96 ± 0.15**	0.81 ± 0.08	2.724	0.008
FPG(mmol/L)	5.31 ± 0.48*	5.01 ± 0.72	0.702	0.452
TC(mmol/L)	5.03 ± 0.48	4.99 ± 0.56	0.635	0.533
TG(mmol/L)	2.40 ± 0.32**	1.34 ± 0.27	2.748	0.007
HDL(mmol/L)	1.02 ± 0.38	1.06 ± 0.42	0.653	0.503
LDL(mmol/L)	3.06 ± 0.53	2.83 ± 0.63	0.732	0.401
FIns(mU/L)	17.43 ± 0.87*	14.51 ± 0.76	2.013	0.038
IRI	4.36 ± 1.01**	2.62 ± 1.14	3.325	0.002
hs-CRP(mg/L)	4.29 ± 1.21**	2.18 ± 1.30	3.970	0.001
BOD(‰ ¹³ C)	26.74 ± 17.12**	16.3 ± 9.59	3.475	0.001

Fins、IRI、hs-CRP 为自变量,经标准化后进行 Logistic 多元回归分析,最终进入回归方程的有 5 个因素,即 DOB、IRI、WHR、FPG、hs-CRP(表 2)。

表 2 非酒精性脂肪肝影响因素的 logistic 多元回归分析

危险因素	回归系数	S. E	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
DOB	1.231	0.581	4.004	0.011	4.211	1.942 ~ 9.865
IRI	0.535	0.161	6.616	0.010	1.518	2.321 ~ 5.402
FPG	0.823	0.245	13.314	0.008	2.013	1.701 ~ 3.301
WHR	0.342	0.171	5.432	0.027	0.929	1.321 ~ 5.501
hs-CRP	1.368	0.638	3.651	0.016	1.328	0.612 ~ 3.147

4. DOB 值与各指标相关性分析:对 NAFLD 患者以 DOB 值为应变量,分别与年龄、吸烟率、TG、HDL、LDL、MBP、FPG、TC、BMI、WHR、FIns、IRI、hs-CRP 等行 *Pearson* 相关分析结果显示:DOB 与 hs-CRP、WHR 及 IRI 呈正相关(相关系数 *r* 分别为 0.422、0.433、0.363、0.449, *P* 均 < 0.05),与其余指标相关性无统计学意义(*P* 均 > 0.05,图 1~图 3)。

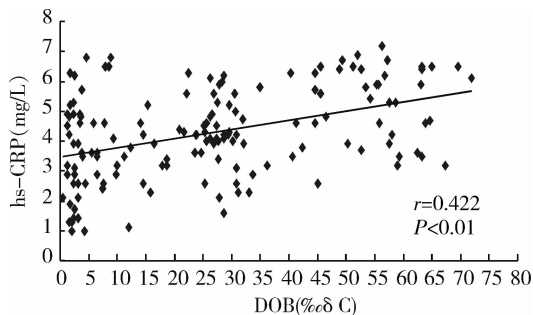
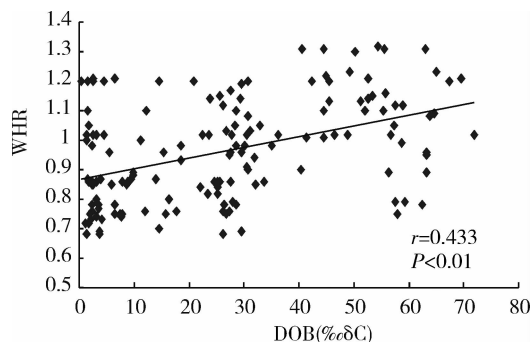
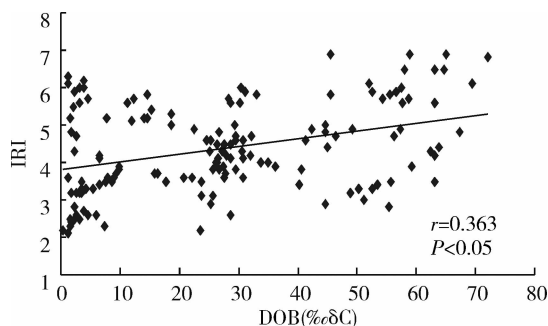


图 1 DOB 与 hs-CRP 的相关性(*n* = 150)

图 2 DOB 与 WHR 的相关性 ($n=150$)图 3 DOB 与 IRI 的相关性 ($n=150$)

讨 论

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是指除外乙醇和其他明确的肝损伤因素, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为病理特征的临床综合征, 其可进展为肝硬化和终末期的肝病, 是隐匿性肝硬化的重要病因之一。随着经济水平的提高及生活方式的改变, NAFLD 在普通人群中患病率高达 20% ~ 60%, 已成为一种全球性疾病, 严重威胁着人们的健康^[6]。NAFLD 发病机制复杂, 目前尚未完全阐明, 多认为该病是一种以遗传为背景, 多因素作用的获得性代谢性肝病。其中胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、脂肪因子等发挥了最为关键的作用。最近研究发现肠道微生态改变 (特别是菌群的异常) 在 NAFLD 形成过程中可能也参与了该病的发病^[7]。

幽门螺杆菌作为消化系统最常见的感染细菌之一, 其在慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤和胃癌等中的致病作用已得到证实。近年研究还发现, Hp 感染不仅与胃肠疾病相关, 而且与一些胃肠以外的疾病也存在密切的相关性。Huang 等^[8]研究表明, 幽门螺杆菌可以激活肝癌细胞的 Toll 样受体 2 (Toll like receptor 2, TLR2), 活化肿瘤细胞的有丝分裂原蛋白激酶和 NF- κ B, 后者在促进肝肿瘤细胞的增殖和浸润的过程中起着重要作

用。Nyska 等^[9]采用 PCNA 免疫染色法及 TUNEL 法分别评价小鼠肝细胞的增殖和凋亡, 结果发现该菌可通过推动细胞周期以及改变内源性增生相关性抗原的表达, 使肝细胞增生动力学发生了异常。国内的最新文献还报道了 Hp 感染在病毒性肝炎和肝硬化的发病机制中还起着一定作用^[10,11]。近期有关 Hp 感染与脂代谢异常相关疾病的研究也有诸多报道, 认为其可能通过影响血脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、内皮功能、氧化应激及凝血机制等引起脂代谢异常相关性心血管疾病的发生与发展^[12,13]。更有文献认为 Hp 感染是中国北方成人糖尿病、动脉粥样硬化及高脂血症的独立危险因素^[14]。NAFLD 作为消化系最常见的一种肝病, 又存在着脂质代谢的异常, 并与诸多代谢性心血管疾病有着密切关系, Hp 感染在 NAFLD 中是否也发挥了作用, 发挥了什么样的作用目前尚缺乏相关研究。

本研究通过对选定人群 Hp 感染情况及相关指标的对比观察, 发现 NAFLD 人群 Hp 的感染率明显升高, 反映 Hp 感染及其程度指标 DOB 也远远高于正常人群, 差异均有统计学意义。经标准化后的多因素 logistic 回归分析显示 DOB 是 NAFLD 的危险因素之一, 其 OR 值在本研究中高于其他有意义的 4 个指标 (IRI、WHR、FPG、hs-CRP), 对数据进一步分析显示 DOB 与 hs-CRP、WHR 及 IRI 呈正相关 (P 均 < 0.01)。以上结果说明 Hp 感染不仅是 NAFLD 的独立危险因子, 参与了 NAFLD 的发病, 而且感染程度与该类人群体内的炎症及胰岛素抵抗程度密切相关。

Hp 感染参与了 NAFLD 的发病, 但其参与的具体致病机制目前尚不清楚, 结合本研究结果并复习文献, 考虑可能通过以下途径发挥作用: ①影响胰岛素水平, 导致体内胰岛素抵抗^[15]; ②胃黏膜内 Hp 入血被吞噬细胞吞噬, 然后经门静脉到达肝脏, 损伤正常肝细胞; ③Hp 感染后产生的内毒素不仅对肝细胞有直接毒性, 还可活化肝脏库普弗细胞, 促进肿瘤坏死因子释放, 后者诱导中性粒细胞在肝内聚集, 一方面导致肝脏炎症损伤, 另一方面又促进肝内凝血系统活化, 加重肝脏的损伤; ④Hp 感染导致的长期、轻度炎症反应, 会引起体内糖异生和脂蛋白代谢的异常, 促进甘油三酯的合成增加, 分解缓慢, 从而改变了血脂水平, 促进了脂肪在肝脏中的沉积, 肝脏细胞纤维化及胶原的生成。

参考文献

- Guarner J. The spectrum of gastric disease associated with *Helicobacter*

- pylori and other infectious gastritides [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004, 6(6): 441 – 446
- 2 Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, *et al.* Gastroenterology in developing countries: issues and advances [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (23): 2839 – 2854
- 3 陈燕凌, 叶敬旻, 余菲菲, 等. 原发性肝细胞癌病人肝组织中螺旋杆菌的检测及分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13(10): 667 – 671
- 4 甘兰庄, 么伟, 丁树宽, 等. 幽门螺旋杆菌感染与 2 型糖尿病缺血性心脑血管疾病的关系 [J]. *河北医药*, 2009, 31 (19): 2625 – 2626
- 5 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 163 – 166
- 6 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of non – alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and American College of Gastroenterology [J]. *Gastroenterology*, 2012, 107 (6): 811 – 826
- 7 Carter BA, Karpen SJ. Intestinal failure – associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future seminars in liver diseases [J]. *Semin Liver Dis*, 2007, 27(3): 251 – 258
- 8 Huang B, Zhao J, Shen S, *et al.* *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell toll – like receptor 2 signaling [J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (9): 4346 – 4352
- 9 Nyska A, Maronpot RR, Eldridge SR, *et al.* Alteration in cell kinetics in control B6C3F1 mice infected with *Helicobacter hepaticus* [J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25(6): 591 – 596
- 10 Wu XZ, Chen D. *Helicobacter pylori* and hepatocellular carcinoma: correlated or uncorrelated? [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(2): 345 – 347
- 11 徐美华, 瞿秋, 张桂英. 初探幽门螺杆菌与肝硬化及肝硬化并肝癌的关系 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2007, 32(5): 917 – 920
- 12 Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third national Health and Nutrition Examination Survey [J]. *J Natl Med Assoc*, 2004, 96(11): 1470 – 1476
- 13 Park MJ, Choi SH, Kim D, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* seropositivity and the coronary artery calcium score in a screening population [J]. *Gut Liver*, 2011, 5(3): 321 – 327
- 14 Guo X, Zhao BH, Zhang MX, *et al.* Risk factors of *Helicobacter pylori* infection among adults in northern China [J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(106): 306 – 310
- 15 Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, *et al.* *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population [J]. *Helicobacter*, 2009, 14 (5): 144 – 150
- (收稿日期: 2014 – 01 – 02)
- (修回日期: 2014 – 01 – 13)

卵巢甲状腺肿 35 例超声表现分析

魏晓敏

摘 要 **目的** 探讨卵巢甲状腺肿的声像图表现, 为临床诊断提供参考。**方法** 回顾性分析 2003 年 3 月 ~ 2013 年 10 月笔者医院超声检查发现卵巢甲状腺肿 35 例患者的超声声像图和临床病理资料。**结果** 35 例卵巢甲状腺囊肿中年龄介于 41 ~ 50 岁的患者占患者总数的 46.7% (17/35); 在接受血清肿瘤标志物检查的所有患者中, CA199 和 CA125 同时升高患者 3 例; CA199 升高 5 例, CA125 升高 4 例, 其中 1 例患者 TSH 下降、甲状腺球蛋白抗体和 T4 升高; 手术证实所有患者中, 病灶位于右侧卵巢 17 例, 占 46.7%, 位于左侧 18 例, 占 53.3%; 6 例患者肿瘤以实性回声为主, 23 例以囊实性回声为主, 6 例呈多房囊性回声; 囊实性肿物实体部分可见较丰富线状及点状血流信号, 阻力指数: 0.58 ~ 0.76, 实性肿物见线状丰富血流信号。**结论** 卵巢甲状腺肿超声表现多样, 在临床诊断中, 应充分结合声像图特点, 综合分析患者的临床表现, 尽量避免漏诊。

关键词 卵巢甲状腺肿 声像图 诊断

[中图分类号] R581 [文献标识码] A

Ultrasound Analysis of Ovarian Goiter of 35 Cases. Wei Xiaomin. Department of Ultrasound, Central Hospital of Anshan, Liaoning 114001, China

Abstract Objective To investigate the sonographic appearance of ovarian goiter in order to provide reference for clinical diagnosis. **Methods** Retrospective analysis 35 cases of patients with ovarian goiter sonographic and clinical data revealed from March 2003 to October 2013 in the hospital of ultrasound examination. **Results** The ages of between 41 to 50 years old accounted for 46.7% of patients (17/35) of the total number of 35 cases ovarian cysts thyroid. In all patients receiving serum tumor markers in check, CA199 and CA125