

- 197: 86-95
- 3 王宁, 张卫宁, 陈雨婕, 等. IL-23/IL-17 炎症轴与炎症性肠病的关系研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(3): 271-277
 - 4 Zhu Q, Zheng PF, Chen XY, *et al.* Andrographolide presents therapeutic effect on ulcerative colitis through the inhibition of IL-23/IL-17 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 465-473
 - 5 Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, *et al.* Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 6774-6785
 - 6 Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated diseases [J]. *Annu Rev Med*, 2016: 337-353
 - 7 Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, *et al.* Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30: 80-89
 - 8 Zhang Z, Zheng M, Bindas J, *et al.* Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12: 382-388
 - 9 Elson CO, Cong Y, Weaver CT, *et al.* Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2359-2370
 - 10 Hartmann F, Stein J. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 368-376
 - 11 Iskandar HN, Dhare T, Farraye FA. Ulcerative colitis: update on medical management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17: 44
 - 12 Lee W, Ku S, Yoo H, *et al.* Andrographolide inhibits HMGB1-induced inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells and in murine polymicrobial sepsis [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 211(1): 176-187
 - 13 Guo WJ, Liu W, Chen G, *et al.* Water-soluble andrographolide sulfonate exerts anti-sepsis action in mice through down-regulating p38 MAPK, STAT3 and NF- κ B pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 613-619
 - 14 Yu Z, Lu B, Sheng Y, *et al.* Andrographolide ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting retinal angiogenesis and inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850: 824-831
 - 15 吴斐, 刘新平. 穿心莲内酯联合氨苄青霉素对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠治疗作用的研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 109-113
 - 16 Parichatikanond W, Suthisisang C, Dhepakson P, *et al.* Study of anti-inflammatory activities of the pure compounds from andrographis paniculata (burm. f.) nees and their effects on gene expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10: 1361-1373

(收稿日期: 2021-04-14)

(修回日期: 2021-06-08)

25 羟维生素 D 对幽门螺杆菌感染患者根治率的影响

赵瀚东 杨小平 赵鑫 赵新艳 高鹏 詹丽

摘要 **目的** 探讨影响幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)根除率的相关因素。**方法** 选取甘肃省人民医院 2020 年 3~12 月 Hp 感染的消化性溃疡或慢性胃炎患者 134 例,同时对所有患者行 25 羟维生素 D、临床生化指标测定以及记录患者的一般资料,随后对所有患者给予四联根除方案(雷贝拉唑、枸橼酸铋钾颗粒、阿莫西林、呋喃唑酮)两周,停药 4 周,复查¹⁴C 呼气试验,根据复查结果分为 Hp 根除成功组($n=99$)和失败组($n=35$),采用 χ^2 检验分析两组一般资料性别、年龄、25 羟维生素 D 水平、体重指数(BMI)、疾病类别、吸烟、饮酒、牙周疾病、足量足疗程、学历、居住地、工作环境、分餐指标的差异,采用 *Mann-Whitney U* 检验分析两组临床指标,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)指标的差异,采用 *Logistic* 回归分析影响 Hp 根除的危险因素。**结果** 在选取的 134 例患者中, Hp 根除成功的有 99 例,失败的有 35 例,根除率 73.8%。成功组与失败组比较,25 羟维生素 D 水平、足量足疗程、分餐指标之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而性别、年龄、体重指数(BMI)、疾病类别、吸烟、饮酒、牙周疾病、学历、居住地、工作环境、ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C 指标之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。*Logistic* 回归分析显示,25 羟维生素 D $<20\text{ng/ml}$ 、未分餐饮食是影响 Hp 根除的危险因素(OR 值分别为 2.75、3.18, $P<0.05$)。**结论** 25 羟维生素 D 水平、分餐饮食可以影响 Hp 的根除效果。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660398)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(甘肃省人民医院)(赵瀚东、杨小平、赵鑫、赵新艳);730000 兰州,甘肃省人民医院普外科(高鹏),消化内科(詹丽)

通讯作者:詹丽,电子邮箱:zhanlilanzhou@163.com

关键词 幽门螺杆菌感染 25 羟维生素 D 影响因素 分餐饮食

中图分类号 R573.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.012

Effect of 25 - Hydroxyvitamin D on the Cure Rate of Patients with Helicobacter Pylori Infection. Zhao Handong, Yang Xiaoping, Zhao Xin, et al. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine (Gansu Provincial Hospital), Gansu 730000, China

Abstract Objective To explore the factors affecting the eradication rate of Helicobacter pylori. **Methods** Totally 134 patients with peptic ulcer or chronic gastritis infected by Hp from March 2020 to December 2020 in Gansu Provincial People's Hospital were selected. At the same time, all patients were subjected to 25 - hydroxyvitamin D, clinical biochemical index determination and general data of the patients. All patients were given a quadruple eradication program (rabeprazole, bismuth potassium citrate granules, amoxicillin, furazolidone) for 2 weeks, the drug was stopped for 4 weeks, and the ^{14}C breath test was rechecked. According to the results of the recheck, it was classified as successful eradication of Hp group ($n=99$) and failure group ($n=35$). Chi-square test was used to analyze the general data of the two groups by gender, age, 25 - hydroxyvitamin D level, body mass index (BMI), disease type, smoking, drinking, dental Weekly disease, adequate treatment course, educational background, residence, working environment, and differences in meal sharing indicators. Mann - Whitney U test was used to analyze the clinical indicators of the two groups. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high - density lipoprotein cholesterol (HDL - C), low - density lipoprotein cholesterol (LDL - C) index differences, using Logistic regression analysis of risk factors affecting Hp eradication. **Results** Among the selected 134 patients, 99 were successfully eradicated and 35 failed. The eradication rate was 73.8%. Compared with the failure group, the difference between the 25 - hydroxyvitamin D level, adequate treatment course, and meal sharing was statistically significant between the successful group and the failure group ($P<0.05$), while gender, age, body mass index (BMI), and disease category, Smoking, drinking, periodontal disease, education, residence, working environment, ALT, AST, TC, TG, HDL - C, LDL - C, these indicators were not statistically significant ($P>0.05$). Logistics regression analysis showed that 25 - hydroxyvitamin D $<20\text{ng/ml}$ and unpartitioned meals were risk factors affecting Hp eradication (OR values were 2.75, 3.18, $P<0.05$). **Conclusion** The level of 25 - hydroxyvitamin D and divided meals can affect the eradication effect of Hp.

Key words Helicobacter pylori infection; 25 - hydroxyvitamin D; Influencing factors; Divided meal diet

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)是一种革兰阴性、微嗜氧、螺旋型的微生物。寄生于人体的胃内,主要是胃窦部^[1]。我国目前 Hp 的感染率高达 40%~60%^[2]。其主要是经口传播^[3]。Hp 除了可引起消化性溃疡等消化系统疾病外,一些非胃部疾病的发生也与其有关,如冠状动脉粥样硬化性疾病、阿尔茨海默病、缺铁性贫血等。目前我国主要采用四联方案(两种抗生素+铋剂+PPI)根除 Hp,但由于抗生素的耐药性增加,对 Hp 的根除效果也产生了一定影响^[4]。因此探讨 Hp 根除失败的影响因素,寻求提升 Hp 根除率的有效办法至关重要。

25 羟维生素 D 是人体内维生素 D 水平的主要表现形式。维生素 D 是一种重要的多效性甾体激素,其在钙和骨稳态调节中发挥了重要作用,也具有免疫调节、抗炎和抗纤维化特性,同时还参与了调节细胞增殖和分化^[5]。研究表明,维生素 D 有助于增强单核细胞和巨噬细胞的活性,补充维生素可能会提升全身的抗菌能力^[6]。也有研究表明维生素 D 可以促进溶酶体的降解功能,从而驱使幽门螺杆菌通过自身溶

酶体途径消除,可见维生素 D 对人体发挥着重要作用,本文就 25 羟维生素 D 对幽门螺杆菌感染患者根治率的影响进行探讨,以期改善 Hp 的根除效果。

对象与方法

1. 研究对象及分组:选取 2020 年 3~12 月在甘肃省人民医院就诊的 Hp 感染的消化性溃疡或慢性胃炎患者 134 例。其中女性 72 例,男性 62 例,患者年龄 18~65 岁,平均年龄为 46.7 ± 11.5 岁。在行 Hp 根除前对所有患者行 25 羟维生素 D、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)的测定同时记录患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、疾病类别、吸烟、饮酒、牙周疾病、足量足疗程、学历、居住地、工作环境、分餐指标。最终将 134 例 Hp 检测阳性的患者纳入四联根除方案。治疗两周后,将停药 4 周的 ^{14}C 呼气试验复查结果分为根除成功组($n=99$)和失败组($n=35$)。比较两组上述指标的差异。此研究由甘肃省人民医院医学伦理学委员会审查,所有患者均签署了知情同

意书。

2. 25 羟维生素 D 分组标准:依据文献报道 25 羟维生素 D 水平以 20ng/ml 作为切入点,分为 25 羟维生素 D $\geq$ 20ng/ml 和 <20ng/ml 两组^[7]。

3. 排除标准:①曾行 Hp 根除治疗者;②有严重的心脏、肝脏、肾脏疾病;③有恶性肿瘤者;④有糖尿病、代谢综合征者;⑤有骨质疏松或每天补充钙剂、维生素 D 制剂者;⑥近 4 周内使用过抗生素、铋剂、以及抑制胃酸分泌的药物;⑦妊娠期或哺乳期妇女。

4. 检测方法:(1)25 羟维生素 D 检测方法:采取患者肘静脉血 3ml(晨起空腹),用 3000r/min,离心 10min,吸取上层血清,检测患者血清 25 羟维生素 D 水平(化学发光微粒子免疫检测法),试剂盒购自雅

培爱尔兰诊断公司,所用仪器为全自动免疫分析仪(美国 Abbott 公司)。(2)Hp 的检测方法:采用¹⁴C 检测试剂盒,尿素¹⁴C 胶囊,呼吸卡和检测设备(深圳中核海威生物技术有限公司)对入组患者进行 Hp 检测。结果判读以 Hp 检测值(DPM) $\geq$ 100dpm/mmol-CO₂即可认为 Hp 阳性。(3)临床指标的检测:所有患者于晨起空腹采取肘静脉血 3ml,采用全自动生物化学检测仪器检测 ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平。(4)电子胃镜检查:电子胃镜检查由经验丰富的内镜医生操作,所用电子胃镜为日本 PENTAX EG29-i10。慢性胃炎或消化性溃疡的诊断依据我国相关指南诊断标准^[8]。

5. 根除方案:四联根除方案详见表 1。

表 1 四联根除方案

药物	剂量	频次	服用方式	国药准字
雷贝拉唑钠肠溶胶囊	20mg	2 次/天	早晚餐前口服	H20061220
枸橼酸铋钾颗粒	2g	2 次/天	早晚餐前口服	H10900086
呋喃唑酮	0.1g	2 次/天	早晚餐后口服	H14023937
阿莫西林胶囊	1g	2 次/天	早晚餐后口服	H43022211

6. 统计学方法:使用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验表示,非正态分布计量资料用中位数(四分位数间距)[*M*(*Q*₁,*Q*₃)]表示,并且在两个独立样本组间进行 *Mann - Whitney U* 检验。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 *Logistics* 回归分析,以根治结果为因变量,自变量选择单因素分析 *P* < 0.05 的指标,确定其独立影响因素,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

134 例 Hp 感染的消化性溃疡或慢性胃炎患者,再次检查¹⁴C 呼气试验,结果显示,Hp 根除成功的有 99 例,失败的有 35 例,根除率为 73.8%。两组在 25 羟基维生素 D 水平,足量足疗程和分餐指标比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。在性别、年龄、体重指数(BMI)、疾病类别、吸烟、饮酒、牙周疾病、学历、居住地和工作环境指标比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 2)。

成功组与失败组 ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05,表 3)。

比较不同水平 25 羟维生素 D 的 Hp 根除率,结果显示,25 羟维生素 D $\geq$ 20ng/ml 的 Hp 根除率显著

高于 25 羟维生素 D < 20ng/ml 的 Hp 根除率(84.3% vs 67.4%, $\chi^2 = 4.644$,*P* = 0.03,表 4)。

Hp 根除影响因素的多因素 *Logistic* 回归分析显示,未分餐饮食、血清 25 羟维生素 D < 20ng/ml 是影响 Hp 根除的危险因素(OR 值分别为 3.18、2.75,*P* < 0.05,表 5)。

讨 论

幽门螺杆菌感染是一种常见的慢性感染性疾病,全球已有一半人被感染,而我国的 Hp 感染率也达到了 40%~60%,研究表明,诸多疾病的发生都与 Hp 感染相关^[2,10]。目前针对 Hp 的治疗,主要是含铋剂的四联疗法,但由于 Hp 对抗生素的耐药性增加,Hp 根除率降低问题日益严重^[11]。除此之外,Hp 菌株本身因素、宿主因素、环境因素、不同疾病类型以及不同治疗方案等也会影响 Hp 的根除效果。本文就影响 Hp 根除的因素进行探讨,加以总结,以便为提升 Hp 根除率提供参考价值。研究表明,维生素 D 的作用具有多效性,不仅参与了人体内钙磷代谢,还多种疾病相关,如老年原发性高血压靶器官损害、儿童反复呼吸道感染等^[12,13]。近年来,研究表明维生素 D 还与 Hp 密切相关,适当补充维生素 D 有可能会提升 Hp 的根除率。

维生素 D 缺乏是全球性问题,我国人群中普遍存在维生素 D 缺乏症,尤其以老年人、孕妇、日光暴

表 2 根除成功组与失败组一般资料比较[*n*(%)]

项目	失败组 (<i>n</i> = 35)	成功组 (<i>n</i> = 99)	统计量	<i>P</i>
性别			1. 587	0. 208
男性	13 (37. 14)	49 (49. 49)		
女性	22 (62. 86)	50 (50. 51)		
年龄 (岁)			0. 208	0. 648
< 45	14 (40. 00)	44 (44. 44)		
≥ 45	21 (60. 00)	55 (55. 56)		
25 羟维生素 D 水平 (ng/ml)			4. 644	0. 031
< 20	27 (77. 14)	56 (56. 57)		
≥ 20	8 (22. 86)	43 (43. 43)		
BMI (kg/m ²)			2. 389	0. 122
< 24	25 (71. 43)	56 (56. 57)		
≥ 24	10 (28. 57)	43 (43. 43)		
疾病类别			1. 280	0. 258
慢性胃炎	17 (48. 57)	59 (59. 60)		
消化性溃疡	18 (51. 43)	40 (40. 40)		
吸烟			3. 563	0. 059
否	19 (54. 29)	71 (71. 72)		
是	16 (45. 71)	28 (28. 28)		
饮酒			0. 037	0. 847
否	25 (71. 43)	69 (69. 70)		
是	10 (28. 57)	30 (30. 30)		
牙周疾病			1. 972	0. 160
否	21 (60. 00)	72 (72. 73)		
是	14 (40. 00)	27 (27. 27)		
足量足疗程			5. 834	0. 016
否	19 (54. 29)	31 (31. 31)		
是	16 (45. 71)	68 (68. 69)		
学历			0. 884	0. 347
小学及以下	11 (31. 43)	40 (40. 40)		
高中及以上	24 (68. 57)	59 (59. 60)		
居住地			0. 009	0. 925
农村	17 (48. 57)	49 (49. 49)		
城镇	18 (51. 43)	50 (50. 51)		
工作环境			0. 276	0. 599
室内	17 (48. 57)	43 (43. 43)		
室外	18 (51. 43)	56 (56. 57)		
分餐			6. 071	0. 014
否	28 (80. 00)	56 (56. 57)		
是	7 (20. 00)	43 (43. 43)		

表 3 成功组与失败组临床指标比较[$\bar{x} \pm s$, *M*(*Q*1, *Q*3)]

临床指标	成功组 (<i>n</i> = 99)	失败组 (<i>n</i> = 35)	统计量	<i>P</i>
ALT (U/L)	16 (12, 24)	20 (14, 22)	- 0. 837	0. 403
AST (U/L)	18 (15, 22)	20 (16, 23)	- 1. 191	0. 234
TC (mmol/L)	4. 37 ± 0. 79	4. 35 ± 0. 83	- 0. 153	0. 878
TG (mmol/L)	1. 30 (0. 85, 1. 80)	1. 53 (0. 94, 2. 13)	- 1. 198	0. 231
HDL - C (mmol/L)	1. 21 ± 0. 27	1. 15 ± 0. 23	- 1. 713	0. 089
LDL - C (mmol/L)	2. 65 ± 0. 80	2. 78 ± 0. 66	0. 870	0. 386

表 4 不同 25 维生素 D 水平对 Hp 根除率的影响

25 羟维生素 D 水平	成功组 (<i>n</i> = 99)	失败组 (<i>n</i> = 35)	成功率 (%)	χ^2	<i>P</i>
< 20ng/ml	56	27	67. 4	4. 644	0. 031
≥ 20ng/ml	43	8	84. 3		

表 5 Hp 根除影响因素的多因素 *Logistics* 回归分析

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
25 羟维生素 D 水平 (< 20ng/ml)	1. 011	0. 470	4. 632	0. 031	2. 75	1. 10 ~ 6. 90
足量足疗程	0. 777	0. 423	3. 373	0. 066	2. 17	0. 95 ~ 4. 98
分餐	1. 156	0. 486	5. 662	0. 017	3. 18	1. 23 ~ 8. 24

露不足的人群为主^[14,15]。研究显示,25 羟维生素 D 水平以 20ng/ml 为切入点,那么本研究纳入的 134 例患者中血清 25 羟维生素 D 水平 $D < 20\text{ng/ml}$ 占 61.9%,而 $\geq 20\text{ng/ml}$ 只占到了 38.1%,本研究人群中超过一半人的维生素 D 水平都处于较低状态,且较低状态的 25 羟维生素 D 水平其 Hp 的根除率也显著降低^[7]。这也与大部分研究的结论相符。因此,我国人群中维生素 D 缺乏问题值得关注,作为临床医生,要做好指导以及健康宣传教育,尤其是维生素 D 易缺乏人群,这样才能避免因维生素 D 缺乏而引起的一系列疾病。

国外开展的一项纳入 254 例患者的横断面研究显示, Hp 阳性组中的维生素 D 缺乏 ($< 20\text{ng/ml}$) 的患者多于 Hp 阴性组 (86% vs 67.3%, $P = 0.014$), 且在多因素 *Logistics* 回归分析中,维生素 D 缺乏与幽门螺杆菌感染的概率增加相关 ($OR = 3.02$, 95% CI: 1.19 ~ 7.69, $P = 0.020$)^[16]。我国开展的一项多中心、横断面研究中显示,在纳入的 496 例患者中,以血清 25 羟维生素 D 水平为 10ng/ml 临界点, Hp 阳性组血清维生素 D 水平显著低于 Hp 阴性组 ($17.0 \pm 6.9\text{ng/ml}$ vs $19.2 \pm 8.0\text{ng/ml}$, $P = 0.000$),提示低水平的维生素 D 可能不利于 Hp 的根除,对于 Hp 反复根除失败的患者,筛查原因时应检测血清维生素 D 水平^[17]。

Yang 等^[18]开展的 Meta 分析表明, Hp 阳性患者的平均 25 羟维生素 D 水平低于 Hp 阴性患者,表明维生素 D 是种保护因子。对于维生素 D 是如何发挥抗 Hp 作用的。Guo 等^[19]研究表明, Hp 感染时胃黏膜上皮中维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 的表达上调,维生素 D 通过其受体发挥对 Hp 的抗菌作用,从而使宿主免受 Hp 感染。维生素 D 还可以调节杀菌物质抗菌肽和 β 防御素的表达,在维生素 D 缺乏的状态下,抗菌肽和 β 防御素的功能无法有效发挥,从而使它们对 Hp 的抗菌能力减弱^[20]。也有研究表明,维生素 D 的分解产物 VDP1 相比其他细菌而言,对 Hp 具有独特的抗菌作用^[21]。以上研究均表明当维生素 D 缺乏时,对 Hp 的根除效果会产生影响。本研究的结论也与以上相符,但本研究为单中心研究,研究时段较短存在样本量不足,这也是本研究的不足之处。

幽门螺杆菌的感染呈家庭式分布,家族成员之间可通过共用餐具等相互传播^[22]。我国 Hp 感染率居高不下和我们的生活习惯密不可分。提倡分餐饮食可以从源头减少 Hp 的交互传播。本研究显示分餐

饮食组与未分餐饮食组 Hp 清除率之间有明显差异 ($P < 0.05$)。 *Logistics* 回归分析未分餐饮食是影响 Hp 根除的危险因素 ($OR = 3.18$, 95% CI: 1.23 ~ 8.24)。研究表明,消化性溃疡患者的 Hp 根除率高于慢性胃炎,其机制可能与二者所感染的 Hp 菌株类型不同有关^[23]。超重或者肥胖者 Hp 根除率低于正常体重者,可能与肥胖患者的脂肪含量较高,影响药物的吸收相关^[24]。关于性别、年龄不同以及吸烟、饮酒是否会影响 Hp 的根除效果,文献报道的结论不尽相同。分析原因可能与国内外研究的样本量、用药方案以及患者个体差异有关。

本研究显示,成功组与失败组患者的年龄、性别、体重指数、吸烟、饮酒、疾病类别、牙周疾病、学历、居住地、工作环境、ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C 指标对 Hp 根除率的影响差异均无统计学意义。这可能与本研究的样本量较少以及患者地域分布不同有关。故还需要更多大样本、多中心的研究去验证。此外,笔者只进行了临床研究,对可能影响 Hp 根除的其他因素如是否存在耐药菌株对结果的干扰未予排除,这需要进行进一步的基础研究予以验证。

综上所述,血清 25 羟维生素 D $< 20\text{ng/ml}$ 、未分餐饮食是影响 Hp 根除的危险因素,临床工作中对于 Hp 根除失败患者应考虑维生素 D 缺乏以及共用餐具对其根除效果的影响,同时应做好健康宣传教育和指导,养成分餐饮食的良好生活习惯。对于补充维生素 D 是否会提升 Hp 的根除率,国内尚未见文献报道,这还需要开展多中心、大样本量的研究予以进一步证实,从而更好地指导临床。

参考文献

- 1 Mégraud F. When and how does *Helicobacter pylori* infection occur? [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, 27(3 Pt 2): 374-379
- 2 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会(CSGE, Chinese Society Of Gastroenterology)幽门螺杆菌学组,等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019 年,上海)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 5: 310-316
- 3 Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(Suppl 1): 3-7
- 4 刘文忠,谢勇,陆红,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(6): 364-378
- 5 Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 897-909
- 6 Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 374(2): 334-338

- 7 黄斌, 陈超, 杨胜菊, 等. 25 羟维生素 D 对 2 型糖尿病患者幽门螺杆菌根治率的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(12): 807-809
- 8 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738
- 9 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年, 西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513
- 10 Hooi J, Lai WY, Ng WK, *et al.* Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429
- 11 Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, *et al.* Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(9): 2786-2792
- 12 吉亚京, 王晓丽, 钱盼盼, 等. 老年原发性高血压病靶器官损害与 25 羟基维生素 D 水平的关系研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(4): 430-436
- 13 张琪, 邓芳, 毕良学, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平与儿童免疫功能及反复呼吸道感染的关联性分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1112-1116
- 14 Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes[J]. Biochem J, 2017, 474(8): 1321-1332
- 15 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1011-1030
- 16 Mut SD, Surmeli ZG, Bahsi R, *et al.* Vitamin D deficiency and risk of Helicobacter pylori infection in older adults: a cross-sectional study[J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31(7): 985-991
- 17 Han C, Ni Z, Yuan T, *et al.* Influence of serum vitamin D level on Helicobacter pylori eradication: a multi-center, observational, prospective and cohort study[J]. J Dig Dis, 2019, 20(8): 421-426
- 18 Yang L, He X, Li L, *et al.* Effect of vitamin D on Helicobacter pylori infection and eradication: a Meta-analysis[J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12655
- 19 Guo L, Chen W, Zhu H, *et al.* Helicobacter pylori induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses[J]. Helicobacter, 2014, 19(1): 37-47
- 20 El SM, Hemida MH, El MI, *et al.* The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of Helicobacter pylori infection[J]. JGH Open, 2018, 2(6): 270-275
- 21 Hosoda K, Shimomura H, Wanibuchi K, *et al.* Identification and characterization of a vitamin D decomposition product bactericidal against Helicobacter pylori[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8860
- 22 丁松泽. 重视全家庭幽门螺杆菌感染及相关胃黏膜癌前病变的诊治管理和临床研究[J]. 中华医学杂志, 2019(19): 1446-1448
- 23 Sereni G, Azzolini F, Camellini L, *et al.* Efficacy of a therapeutic strategy for eradication of Helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(33): 4542-4548
- 24 Siddiqui B, Yakoob J, Abbas Z, *et al.* Distribution of helicobacter pylori infection and abnormal body-mass index (BMI) in a developing country[J]. J Infect Dev Ctries, 2018, 12(5): 342-346

(收稿日期: 2021-06-09)

(修回日期: 2021-06-20)

成人重症哮喘诱导痰差异表达基因生物信息学分析

陈晓文 李中鹏 王 芳 李章素 吴 健

摘 要 **目的** 通过生物信息学技术与成人重症哮喘发病可能相关的重要信号通路并筛选出关键基因, 以期为重症哮喘的精确诊断及早期干预提供新的理论依据。**方法** 采用生物信息学方法对重症哮喘患者诱导痰差异表达基因(DEGs)进行筛选和分析。从美国国立生物中心的基因表达汇总(GEO)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)筛选重症哮喘诱导痰样本(GSE137268)数据集, GEO2R 工具获取 DEGs, R 语言 ClusterProfiler 包用于富集分析, 后使用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白互作网络并用其筛选出关键基因。**结果** 获得 GSE137268 数据集, 包含 33 例重症哮喘诱导痰样本(嗜酸性粒细胞哮喘 13 例, 非嗜酸性哮喘 20 例)和 15 例正常对照诱导痰样本。共检测到 22185 个基因, 差异表达 101 个(校正后 $P < 0.05$ 及 $|\log_2(\text{差异倍数})| \geq 0.58$), 其中 70 个表达上调, 31 个表达下调; 重症哮喘与正常对照之间的 DEGs 被富集在 42 个不同的基因本体(GO)子集中, 包括 HIF-1 通路、果糖与甘露糖代谢、PHC2 与造血细胞系统等。5 个关键基因为 JARID、HIST2H2AC、HIST2H2AA3、HIST2H2BE、PHC2。**结论** 重症哮喘的发生、发展主要与 HIF-1 通路、果糖与甘露糖代谢、PHC2 与造血细胞系统等关键通路及 JARID、HIST2H2AC、HIST2H2AA3、HIST2H2BE、PHC2 等关键基因密切相关。

关键词 支气管哮喘 差异表达基因 生物信息学 GEO 数据库 诱导痰

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81970012); 上海吴孟超医学科技基金会基金资助项目(JJHXM-2019004)

作者单位: 510006 广州, 华南理工大学医学院(陈晓文、王芳、李章素、吴健); 510080 广州, 广东省人民医院/广东省医学科学院广东省老年医学研究所(李中鹏、吴健)

通讯作者: 吴健, 电子信箱: sywujiang@scut.edu.com