



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.023

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.023

· 继续教育园地 ·

维生素 D 在幽门螺杆菌感染及根除中的研究进展

申洋 李昌平

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)是一种选择性定植于胃黏膜上皮的革兰阴性微需氧菌,感染后可诱发一系列胃肠道疾病,如慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤甚至胃癌等。随着全球 Hp 根除率下降,耐药率升高,目前如何有效提高 Hp 根除率已成为研究热点。近年来许多国内外研究结果均证实了 Hp 感染与血清维生素 D 之间存在密切关系,并证实了 Hp 感染患者血清维生素 D 水平显著低于 Hp 未感染者。本文从基础和临床两方面对维生素 D 与 Hp 的关系进行研究,以期为提高 Hp 根除率提供更多有效治疗方案

[关键词] 维生素 D; 幽门螺杆菌

[中图分类号] R573.6 **[文献标识码]** A

幽门螺杆菌(Hp)是革兰阴性菌微需氧菌,选择性定植于人类的胃黏膜上皮,可诱发一系列胃肠道疾病,如慢性胃炎、消化性溃疡及萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变、胃黏膜相关淋巴瘤甚至胃癌等^[1-2]。全球有高达 50% 的人群感染 Hp,由于卫生条件和社会经济状况均是影响 Hp 感染的重要因素,因此在发展中国家 Hp 感染率更高^[3]。Hp 感染后症状无特异性,其中 80% ~ 90% 的感染人群无症状,10% ~ 15% 被证明有胃或十二指肠溃疡,在这部分人群中只有约 1% ~ 2% 的患者发现患有胃癌^[4]。因 75% 的胃癌和 Hp 感染相关,世界卫生组织(WHO)将 Hp 归类为一类致癌原。

维生素 D 为类固醇衍生物,属脂溶性维生素。25 羟维生素 D [25(OH)D]是维生素 D 在体内的主要存在形式。维生素 D 在肝脏中通过羟基化作用转化成 25(OH)D,然后在肾脏中转换为具有活性的 1,25 二羟基维生素 D[1,25(OH)₂D]。血清 25(OH)D 水平高低反映人体维生素 D 的储存水平,且与维生素 D 缺乏的临床症状相关,血清中可测的 95% 的 25(OH)D 都是典型的 25(OH)D₃,25(OH)D₂ 只有在服用维生素 D 补充剂的情况下才能达到可测的水平。维生素 D 不仅影响钙磷代谢,且具有广泛的生理作用,不仅可以调节机体免疫功能,还可以调节细胞增值和分化^[5]。因此,维生素 D 不再仅只与骨骼系统疾病相关,研究发现,其还与心血管疾病、代谢性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病甚至和恶性肿瘤相关^[6-8]。关于血清中 25(OH)D 最佳保持水平目前的研究及指南还未达成共识。血清 25(OH)D 水平 < 10 ng/ml 时被定义为维生素 D 缺乏^[9]。

随着全球 Hp 的根除率下降,耐药率升高,如何提高 Hp 根除率便成了研究的热点。目前已有许多研究报道维生素 D 和慢性胃炎、Hp 感染之间的关系及对 Hp 根除的影响。大多研究结果一致认为, Hp 感染人群维生素 D 水平较未感染者低,维生

素 D 水平与 Hp 根除率呈正相关。

一、维生素 D 缺乏与胃炎及 Hp 感染的关系

Antico 等^[10]为了探讨维生素 D 缺乏症是否是自身免疫性胃炎(AIG)的诱发因素,研究了 AIG 患者维生素 D 的水平,并对比其他病因导致的胃炎患者和健康参照人群的维生素 D 水平,结果显示健康人群的维生素 D 水平为(21.3 ± 12.2) ng/ml, AIG 患者维生素 D 水平为(9.8 ± 5.6) ng/ml; Hp 感染人群的维生素 D 水平为(11.1 ± 8.4) ng/ml,可以看出 AIG 和 Hp 感染性胃炎人群的维生素 D 水平明显低于健康人群。

土耳其的 Mut 等^[11]研究分析了 65 岁以上老年人群 Hp 感染状态与血清 25(OH)D 水平的关系,254 例患者中 43 例 Hp 阳性,211 例 Hp 阴性, Hp 阳性和阴性组分别有 21 例(48.8%)和 92 例(43.6%)患者有上消化道症状($P=0.529$),两组分别有 14 例(32.6%)和 19 例(9.0%)患者有萎缩性胃炎($P=0.002$), Hp 阳性和阴性的老年人群血清 25(OH)D 水平分别为 9.0 ng/ml 和 13.6 ng/ml($P=0.008$), Hp 阳性维生素 D 缺乏人群数量多于 Hp 阴性维生素 D 缺乏人群(86.0% 比 67.3%, $P=0.014$)。该研究也表明维生素 D 水平与 Hp 感染有关,但该研究纳入的变量中混杂因素较多,如年龄、胃的萎缩与肠化等,且未探讨 65 岁以下人群维生素 D 水平与 Hp 感染的关系,并与 65 岁以上人群进行对比,因此无法排除年龄本身是否是导致维生素 D 水平变化的危险因素。Antico 等^[10]的研究结果显示,健康人群的维生素 D 平均水平为(21.3 ± 12.2) ng/ml,土耳其研究中 Hp 阴性的老年人群维生素 D 水平为 13.6 ng/ml^[11],明显低于 Antico 的研究结果。此外, Mut 等的研究同样无法排除胃黏膜的萎缩肠化是否是导致维生素 D 水平下降的原因之一,因为 Hp 感染可以导致胃黏膜萎缩肠化,但并非所有的 Hp 感染都导致萎缩肠化。

但在 Rahel 等^[12]的一项关于拟行减肥手术患者出现的术前营养不良是否与 Hp 感染有关的研究中发现,血清维生素 D 水平在 Hp 阳性或阴性的严重肥胖患者中差异并无统计学意义。

作者单位:618000 四川省德阳市人民医院消化内科(申洋);西南医科大学附属医院消化内科(李昌平)

通讯作者:李昌平, E-mail:lichangping1965@swmu.edu.cn

该研究共纳入 404 例肥胖患者,平均 BMI 为 $(45.8 \pm 8.3) \text{ kg/m}^2$,其中 85 例为 Hp 阳性,319 例 Hp 阴性,两组患者 25(OH)D 平均水平分别为 $(49 \pm 30) \text{ nmol/L}$ 和 $(52 \pm 29) \text{ nmol/L}$ ($P=0.374$),但 Hp 阳性组中 25(OH)D 水平 $<25 \text{ nmol/L}$ 的患者(17 例,21%)多于 Hp 阴性组(48 例,15.2%, $P=0.239$)。该研究纳入的营养指标并不全面,既往研究表明 Hp 感染与血清中维生素 E、维生素 C 或 β 胡萝卜素水平下降有关,但这些指标均未纳入该研究。此外,该研究并未说明是否排除了有在服用营养补充剂的患者。该研究中虽然纳入了严重肥胖患者,但大部分患者无不适症状。

Chen 等^[13]研究了感染 Hp 的无症状人群血清 25(OH)D 平均水平,共筛选出 1 325 例 Hp 感染人群,其中仅 182 例无症状,先后对比无症状的男性和女性 Hp 感染人群、年轻和老年 Hp 感染人群中的血清 25(OH)D₃ 水平,结果表明血清 25(OH)D₃ 平均水平在这两组对照人群中差异均无统计学意义,之后再对比了无症状 Hp 感染人群与健康对照人群的血清中 25(OH)D₃ 水平,结果显示差异仍无统计学意义,但 Hp 感染人群的外周血白细胞、淋巴细胞和中性粒细胞水平较健康对照组升高,差异有统计学意义。虽然 Hp 感染人群无明显症状,但外周血中免疫细胞和炎症细胞水平的升高说明轻度的 Hp 感染仍然可诱发持续的慢性炎症。从 Chen 等^[13] 和 Rahel 等^[12] 的研究结果中可以得出,无症状的 Hp 感染不会改变患者机体维生素 D 水平。因此,推测维生素 D 水平变化与否可能和 Hp 感染后是否处于活动性胃炎期有关。

二、维生素 D 对 Hp 根除率的影响

近年来在 Hp 感染的患者中,标准四联方案对 Hp 的根除率随着抗生素耐药率的逐年增高而下降。Song 等^[14] 一项全国性调查研究结果发现,抗生素中左氧氟沙星的耐药率为 33.5%,克拉霉素为 37.5%,甲硝唑高达 67.2%,如此高的耐药率导致今后我们可能会面临 Hp 根除失败率越来越高的局面。因此,如何提高 Hp 的根除率成为了临床关注的热点。

一项报道显示,较高的维生素 D 摄入量与较低的 Hp 感染发病率有关,且维生素 D 具有抗 Hp 作用^[15]。维生素 D₃ 分解产物 1(VDPI) 仅对 Hp 有抑菌作用,而对其他细菌无抑菌作用。VDPI 处理后可引起 Hp 细胞膜结构的破坏,最终使细菌细胞裂解,从而起到根除 Hp 的效果。Oguzhan 等^[9] 纳入了 220 例 Hp 阳性患者进行研究,结果显示 170 例(77.3%) 患者成功根除 Hp,50 例(22.7%) 患者根除失败, Hp 根除成功组有 25 例(14.7%) 患者维生素 D 缺乏[25(OH)D 水平 $<10 \text{ ng/ml}$], 根除失败组有 42 例(84%) 患者维生素 D 缺乏;根除成功组与失败组血清维生素 25(OH)D 平均水平分别为 $(19.0 \pm 8.1) \text{ ng/ml}$ 和 $(9.1 \pm 4.7) \text{ ng/ml}$ ($P=0.001$)。该研究结果表明维生素 D 水平下降会降低 Hp 的根除率,维生素 D 缺乏是 Hp 根治失败的危险因素。El Shahawy 等^[16] 的研究结果也显示 Hp 根治失败组患者维生素 D 水平比根除成功组明显降低。尹燕楠等^[17] 探讨了补充维生素 D 或钙剂对根除 Hp 的影响,结果发现单纯补充维生素 D 及补充维生素 D 加钙剂组能够提高 Hp 的根除率,根除率分别为 85.7% 和 87.5%, 对照组 Hp 根除率为 65.8% ($P<0.05$), 单独

补充钙剂组根除率为 71.8%, 与对照组比较差异无统计学意义。但因该研究为回顾性研究,样本量偏小,因此上述结果还需大样本的前瞻性研究来验证。

近期我国一项多中心观察前瞻性队列研究也证实 Hp 感染患者血清维生素 D 水平显著低于 Hp 未感染者^[18]。该研究共纳入 496 例 Hp 阳性患者和 257 例 Hp 阴性患者,分别检测其血清维生素 D 水平, Hp 阳性组维生素 D 水平明显低于 Hp 阴性组 [$(17.0 \pm 6.9) \text{ ng/ml}$ 比 $(19.2 \pm 8.0) \text{ ng/ml}$, $P<0.001$]。血清维生素 D 水平 $<10 \text{ ng/ml}$ 和 $\geq 10 \text{ ng/ml}$ 的患者 Hp 根除率也存在显著差异(71.7% 比 7.3%, $P=0.005$)。多元分析结果显示,血清维生素 D 水平 $\geq 10 \text{ ng/ml}$ 是成功根除 Hp 的独立危险因素(优势比 0.381, 95% CI 0.183 ~ 0.791, $P=0.010$)。但补充维生素 D 是否可有效提高 Hp 根除率及根除率是否跟剂量相关目前暂时还缺乏相关研究。

三、维生素 D 影响 Hp 根治的可能机制

影响 Hp 根除成功的因素是多方面的,既有细菌方面也有宿主相关影响因素,如抗生素耐药性、细菌的毒力、宿主相关的基因改变等都能影响 Hp 的根除。在关于维生素 D 对 Hp 根除率影响的可能机制研究中,研究者们发现黏膜的免疫反应受损能导致 Hp 感染的根治失败^[19]。维生素 D 在调节钙磷代谢方面一直起重要的作用,同时也是先天免疫系统有效的免疫调节因子,发生感染时可刺激机体免疫应答,从而在宿主保护中发挥重要作用^[20]。若维生素 D 所诱导的免疫调节功能受损,当发生感染时,机体将无法引发足够的免疫反应^[9]。

Nasri 等^[21] 研究发现,血清 Hp IgG 抗体与血清 25(OH)D₃ 水平之间存在正相关性,表明维生素 D 类似物可能有抗 Hp 作用。维生素 D 在抗感染免疫中起重要作用,可能与清除微生物感染和减轻组织损伤相关。探讨维生素 D 抗菌机制之一可能是通过 Hp 抗原作用于细胞膜上的 Toll 受体(TLRs) 参与介导的先天免疫实现的。激活的 TLRs 增加维生素 D 受体(VDR) 基因和 CYP27B 的表达,而后者又可以促进 25(OH)D₃ 向更具生物学活性的 1,25(OH)₂D₃ 转化,1,25(OH)₂D₃ 通过结合已被调高的 VDR 表达大量抗菌肽(CAMP) 来增强巨噬细胞和单核细胞抗菌的能力。Hosoda 等^[22] 通过体外实验进一步验证了维生素 D₃ 分解产物(VDPI) 可以通过诱导 Hp 细胞膜结构的破坏并最终裂解细菌细胞而对 Hp 施加抗菌的作用。此外,维生素 D₃ 能够直接通过调控周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2) 和 p53 基因下游的细胞周期素依赖性激酶抑制基因 p21 致使 G₁ 期细胞周期中止^[23]。同时, Hp 感染也反过来影响维生素 D 的代谢。Antico 等^[10] 研究表明, Hp 胃炎患者的 25(OH)D 平均水平为 $(11.1 \pm 8.4) \text{ ng/ml}$ (95% CI 7.5 ~ 14.7), 与健康受试者 [$(21.3 \pm 12.2) \text{ ng/ml}$ (95% CI 19.7 ~ 22.9)] 比较明显降低,可能机制为宿主对慢性 Hp 感染的反应是辅助性 T 细胞(Th)1 型,其诱导损伤胃黏膜上皮,维生素 D 的缺乏不能有效将 Th0 分化成调节性 T 细胞(Treg),且不能调控核因子 κB 和早期反应转录因子激活蛋白 1 的分泌,从而促进 Th 攻击。

Guo 等^[24] 研究发现,当发生 Hp 感染时,维生素 D 能激活 VDR 从而抑制 Hp 的复制。VDR mRNA 的表达水平在 Hp 感染

患者中显著上升。CAMP 基因直接受 VDR 上位于启动子区域的 VDRE 基因直接调控,CAMP 的表达水平在 VDR 发出激活信号后明显上调,这种现象在多种细胞中均存在,如上皮细胞。CAMP 在许多重要的细胞活动中都起重要的作用,如杀菌和抗菌的过程、趋化作用、血管的生成和伤口的愈合。Hp 感染后可通过刺激胃黏膜上皮而使 CAMP 的表达增加,CAMP 又能促进调控宿主黏膜防御与 Hp 对黏膜攻击之间的平衡。在 Hp 感染的胃黏膜中,VDR 和 CAMP 的 mRNA 表达量之间存在明显的正相关性。VDR 的 siRNA 可以减少 Hp 诱导 CAMP 的产生,另外还可以增加 IL-6、IL8/趋化因子 8 (CXCL8) 的表达水平。维生素 D 激动剂 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可通过激活 VDR 来增加 CAMP 的表达,并减少 Hp 感染后胃黏膜上皮细胞 1 (GES-1) 细胞中细胞因子的活动。此外, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可以增强免疫细胞对 Hp 繁殖的杀伤作用。总之,VDR 在胃黏膜的免疫平衡和保护宿主来自 Hp 感染上起重要的作用。

Hu 等^[25-26] 的研究揭示了人胃上皮细胞自噬现象与 Hp 之间的“对抗”关系,研究结果发现 Hp 隐藏在自噬溶酶体失活的胃上皮细胞自噬小泡中内生并繁殖,从而抑制了自噬溶酶体酸化,而维生素 D₃ 可通过激活维生素 D₃ 受体 PDIA3 恢复这样的抑制作用。维生素 D₃ 促进 Hp 清除机制为其首先激活 PDIA3 受体,促进 PDIA3-STAT3 蛋白复合体的核内转运,随后通过 PDIA3-MCOLN 调控途经的 Ca²⁺ 转运通路,使自噬溶酶体的 Ca²⁺ 外排,从而使其内 pH 下降,进而使自噬溶酶体酸化恢复正常,最终导致潜伏在胃上皮细胞的 Hp 在自噬溶酶体内被清除。此研究结果揭示了 Hp 在体内抗宿主免疫的新机制,证明维生素 D₃ 确实对胃上皮细胞清除 Hp 发挥至关重要的作用。

四、维生素 D 根除 Hp 可能出现的不良反应

目前关于维生素 D 辅助根除 Hp 是否会出现药物不良反应的相关报道较少。治疗剂量的维生素 D 通常不会导致不良事件发生,长期每天摄入过量维生素 D 将对人体有害。可能造成的后果包括恶心、头痛、肾结石、肌肉萎缩、关节炎、动脉硬化、高血压、轻微中毒、腹泻、口渴、体重减轻、多尿及夜尿等症状。严重中毒时则会损伤肾脏,使软组织(如心脏、血管、支气管、胃、肾小管等)钙化^[27]。

综上所述,虽然关于 Hp 与维生素 D 之间关系的不同研究得出的结果不同,但大部分研究结果还是倾向于 Hp 感染患者维生素 D 水平低于未感染者,维生素 D 的缺乏是 Hp 根治失败的危险因素。但补充维生素 D 是否可提高 Hp 根除率目前尚无相关报道。因此除了提高患者的治疗依从性外,可在给予 Hp 感染患者标准四联根除 Hp 方案的同时,尝试通过补充维生素 D 来观察患者根除 Hp 的效果,这也将是临床治疗 Hp 感染的新的研究方向。同时,Hp 根除率是否与维生素 D 剂量相关、维生素 D 辅助根除 Hp 是否会出现并发症及出现并发症的种类目前均无相关数据,有待更多的研究来解决这些疑问。

参 考 文 献

[1] Alfarouk KO, Bashir AHH, Aljarbou AN, et al. The possible role of Helicobacter pylori in gastric cancer and its management [J]. Front Oncol, 2019, 9:75.

[2] 周丽雅,肖士渝. 幽门螺杆菌与胃癌的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12):797-799.

[3] Wang W, Jiang W, Zhu S, et al. Assessment of prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection in an oilfield community in Hebei, China[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1):186.

[4] Bornschein J, Bird-Lieberman EL, Malfertheiner P. The rationale and efficacy of primary and secondary prevention in adenocarcinomas of the upper gastrointestinal tract[J]. Dig Dis, 2019, 37(5):381-393.

[5] Muhammad AZ, Fahad Z, Ammar A, et al. Helicobacter Pylori: An underrated cause of immune thrombocytopenic purpura. A comprehensive review [J]. Cureus, 2019, 11(9):e5551.

[6] Rolf L, Muris AH, Hupperts R, et al. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1317:84-91.

[7] 张晓蕾,敖娜,都健. 维生素 D 以肠道菌群为靶点治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(5):311-314.

[8] 周小戈,周思君,杨克戈. 慢性肾脏病患者维生素 D 水平与结肠癌的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1):47-49.

[9] Yildirim O, Yildirim T, Seckin Y, et al. The influence of vitamin D deficiency on eradication rates of Helicobacter pylori[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(9):1377-1381.

[10] Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, et al. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: A case-control study and review of the literature on the interaction of vitamin D with the immune system[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42(3):355-364.

[11] Mut SD, Surmeil 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.

[12] Gerig R, Ernst B, Wlms B, et al. Preoperative nutritional deficiencies in severely obese bariatric candidates are not linked to gastric Helicobacter pylori infection[J]. Obes Surg, 2013, 23(5):698-702.

[13] Chen QY, Li J, Pan K, et al. Circulating Vitamin D Level in Asymptomatic Helicobacter Pylori infection Patients[J]. Med One, 2017, 2:e170024.

[14] Song Z, Zhang J, He L, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from Chinese patients[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(12):1077-1081.

[15] Xia Y, Meng G, Zhang Q, et al. Dietary patterns are associated with Helicobacter pylori infection in Chinese adults: a cross-sectional study [J]. Sci Rep, 2016, 6:32334.

[16] El Shahawy MS, Hemida MH, El Metwaly I, et al. The effect of vitamin D deficiency on eradication rates of Helicobacter pylori infection [J]. JGH Open, 2018, 2(6):270-275.

[17] 尹燕楠,刘毅毅. 补充维生素 D、钙剂对临床根除幽门螺杆菌疗效影响的观察[J]. 健康医学, 2018, 4:39-41.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Huang B, Yan S, Chen C, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D on Helicobacter pylori eradication in patients with type 2 diabetes [J]. Wien Klin Wochenschr, 2019, 131(3-4):75-80.

[21] Nasri H, Baradaran A. The influence of serum 25-hydroxy vitamin D levels on Helicobacter Pylori Infections in patients with end-stage renal failure on regular hemodialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2007; 18: 215-219.

[22] Hosoda K, Shimomura H, Wanibuchi K, et al. Identification and characterization of a vitamin D(3) decomposition product bactericidal against Helicobacter pylori [J]. Sci Rep, 2015, 5:8860.

[23] Li M, Li L, Zhang L, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses gastric cancer cell growth through VDR- and mutant p53-mediated induction of p21 [J]. Life Sci, 2017, 179:88-97.

[24] 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.

[25] Hu W, Zhang L, Li MX, et al. Vitamin D3 activates the autolysosomal degradation function against Helicobacter pylori through the PDIA3 receptor in gastric epithelial cells [J]. Autophagy, 2019, 15(4):707-725.

[26] Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and measuring autophagy [J]. Int Mol Sci, 2017, 18(9):1865.

[27] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知 [M]. 2010 年版. 中华人民共和国药典临床用药须知. 化学药和生物制品卷. 北京: 中国医药科技出版社. 2010, 611-613.

(收稿日期:2019-11-29)

(本文编辑:余晓曼)