



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.022

· 继续教育园地 ·

# 幽门螺杆菌与胃外疾病的相关研究进展

赵一锦 宋传芳 温超 贾红玲

**[摘要]** 幽门螺杆菌(Hp)的发现在消化领域具有里程碑意义,自此人们对于 Hp 感染引起的慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病的认识有了新的变革。随着研究不断深入,越来越多学者发现其与胃外疾病的关系亦十分密切。本文对 Hp 与胃外疾病之间的相关性及其机制的研究进展作一综述。

**[关键词]** 幽门螺杆菌; 胃外疾病; 感染

**[中图分类号]** R54;R575;R58 **[文献标识码]** A

目前,幽门螺杆菌(Hp)在全球具有较高的感染率。既往研究已明确 Hp 是慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃癌的致病因素。近年来研究发现, Hp 与胃外疾病亦密切相关。虽然其发病机制尚未完全明确,但根除 Hp 可以改善相关疾病的转归及预后。本文对近年来 Hp 与胃外疾病的相关性及潜在机制进行综述,以期能够提高对 Hp 的认识及重视。

## 一、Hp 与心血管疾病

### 1. Hp 与冠心病

Hp 感染可能在冠心病发病机理中发挥作用,尤其是细胞毒素相关蛋白(Cag-A)阳性菌株,但是这种关联尚存在争议。2015 年一项对 Hp 感染与冠心病风险之间关联的 Meta 分析结果显示, Hp 感染增加冠心病事件的风险,但是在长期观察中,这种关联较弱或可能被其他冠心病危险因素所掩盖(无论 Cag-A 是否阳性)<sup>[1]</sup>。同年一项日本的嵌套病例对照研究发现,在其他方面健康的日本老年人中, Hp 感染和冠心病死亡风险之间没有关联<sup>[2]</sup>。然而, Yang 等<sup>[3]</sup>研究发现 Cag-A 阳性 Hp 可以促进泡沫细胞形成从而增加动脉粥样硬化斑块的生长和不稳定性。Choi 等<sup>[4]</sup>进行的一项大型横断面研究结果显示, Hp 阳性与动脉僵硬度显著相关, Hp 感染可能促进心血管疾病的发展。Testerman 等<sup>[5]</sup>研究证明处在活动期的 Hp 会加剧动脉粥样硬化斑块形成,改变血浆脂质谱(与饮食或激素状态无关)。其可能机制除了上述提到的 Hp 可促进动脉粥样硬化形成和改变脂质谱外,还与免疫应答及炎症反应有关。Cag-A 阳性菌株的抗体可与机体大、中动脉管壁及参与致动脉粥样化过程的细胞(血管平滑肌细胞,成纤维细胞及内皮细胞)发生免疫组织化学交叉反应。有研究发现,慢性冠心病患者长期暴露于 Hp 可能导致血清脂多糖结合蛋白升高和热休克蛋白(Hsp)B 抗体的产生,后者与人 Hsp60 发生交叉反应,引发以 IgG 为主导的免疫反应,两者均可能促进血管内皮的炎症<sup>[6]</sup>。此外, Hp 毒力因子促

进释放多种趋化因子和炎症介质,刺激中性粒细胞产生活性氧,并分泌髓过氧化物酶、趋化因子和促炎性细胞因子,损伤血管内皮,引起局部和全身免疫反应,加速动脉粥样硬化和血栓形成。

### 2. Hp 与高血压

有研究发现 Hp 阳性的成年人的血压、体重、身高和 BMI 明显升高,且年龄越大, Hp 对血压的影响越明显。我国一项横断面研究揭示了成年人 Hp 感染与高血压患病率呈正相关,且与较高的平均动脉压和舒张压有关,而与收缩压无关<sup>[7]</sup>。Lu 等<sup>[8]</sup>发现 Hp 感染状态的高血压肾病或高血压视网膜病患者的胃蛋白酶原(PG) I 与 PG II 比值(PG I/PG II)明显低于未感染者,提出 PG I/PG II 对于高血压器官损害的诊断筛查可能有价值。Hp 感染影响高血压的机制尚未明确,可能与心血管疾病相关的潜在机制相似。目前研究两者相关性的文献较少且缺乏大样本数据研究。此外,还需排除如抗生素使用、吸烟、肥胖、糖尿病、饮食、遗传和社会经济等混杂因素的影响。

### 3. Hp 与心房颤动

一项纳入病例对照研究的 Meta 分析结果表明, Hp 可作为亚洲和非洲心房颤动(简称房颤)患者的危险因素之一,并可能与特发性心律失常相关<sup>[9]</sup>。基于既往研究存在的缺陷, Wang 等<sup>[10]</sup>根据 2012 年欧洲心脏病学会指南中房颤分型标准对患者进行分组分析,发现长期房颤患者的 Hp 感染率明显高于短期房颤和对照组。其机制可能与 Hp 感染导致慢性炎症及释放的毒素引起心房肌细胞损害有关。Tetta 等<sup>[11]</sup>对两者之间的相关性进行了 Meta 分析,认为细菌感染和房颤之间似乎没有很强的致病联系,心房重塑和损伤更有可能导致 C 反应蛋白增加而非 Hp 感染。

心血管疾病患者行根除 Hp 治疗尚无具体的适应证,也没有绝对的禁忌证。Zuin 等<sup>[12]</sup>建议根除 Hp 治疗不仅可预防进一步的胃肠道疾病,而且还能作为可能继发性心血管疾病的预防治疗。但目前对于心血管疾病患者是否需行根除 Hp 治疗尚无定论,还有待进一步探讨。

## 二、Hp 与糖尿病

Hp 感染与糖尿病之间的联系尚存在争议。有研究支持 Hp

作者单位:157000 黑龙江牡丹江,牡丹江医学院附属红旗医院消化内科

通讯作者:贾红玲, E-mail: Xiaohong2006521@126.com

感染会增加 2 型糖尿病 (T2DM) 的患病风险,根除治疗后无风险相关性。我国一项研究发现,Hp 阳性患者空腹血糖和糖化血红蛋白 A 水平较高,这种关系在年龄 $\geq 44$  岁人群中更显著<sup>[13]</sup>。然而来自韩国的一项大型队列研究表明,Hp 感染与糖尿病、糖耐量异常、糖尿病肾病均无明显相关性<sup>[14]</sup>。

Hp 与糖尿病相关性的机制较为复杂,Hp 感染与胰岛素抵抗、慢性炎症、胃相关激素分泌和胰岛素分泌不足及胰腺  $\beta$  细胞功能障碍之间存在关联。Nasif 等<sup>[15]</sup>发现 Hp 阳性的 T2DM 患者血清氧化低密度脂蛋白水平显著升高,提出 T2DM 可能与 Hp 感染中的氧化应激增加有关。Hp 感染与糖尿病之间似乎也存在相互影响。糖尿病会导致细胞和体液免疫功能受损,使个体容易感染 Hp;同时糖尿病会导致胃排空和胃酸分泌减少,增加了细菌的定植和感染。而 Hp 感染也会增加慢性糖尿病并发症的发生率。近年来也有研究表明糖尿病患者的 Hp 根除率较低,原因可能为糖尿病患者的高血糖水平影响内皮功能,胃黏膜微血管受损,导致抗生素吸收减少;且糖尿病患者本身免疫功能下降,易引起细菌或真菌反复感染,致使抗生素频繁使用,从而导致 Hp 耐药菌株的产生<sup>[16]</sup>。因此将来有必要实施进一步的研究验证 Hp 感染与糖尿病之间的双向关联。

### 三、Hp 与肝脏疾病

许多学者发现 Hp 感染在慢性肝炎-肝硬化-肝癌这一过程中的各个阶段发挥作用。Hp 与慢性乙型病毒性肝炎 (简称乙肝) 之间关系密切且是肝癌的危险因素。其机制可能为 Hp 通过门脉系统、循环中巨噬细胞以及从十二指肠逆行转移至肝脏而定植<sup>[17]</sup>。乙肝患者因慢性门静脉高压引起胃黏膜充血水肿为 Hp 的定植提供了合适的环境。而 Hp 的毒性因子可诱导炎性细胞因子产生,并释放炎症介质及游离氧自由基,反过来促进肿瘤新血管形成,进一步加速肝硬化及肝癌的进展。Huang 等<sup>[18]</sup>研究发现,HBV DNA 复制可增加 Hp 感染率,Hp 与 HBV 协同作用于肝癌的发病机理。Liu 等<sup>[19]</sup>提出 Hp 可分泌一种富含组氨酸的蛋白 (Hpn),其可通过抑制泛素特异性肽酶 5 (USP5) 表达并激活 P14-P53 信号通路来诱导肝细胞凋亡。Okushin 等<sup>[20]</sup>对肝脏疾病的发病机制提出新的见解,认为随着肝纤维化的进展,肝内免疫细胞 (如库普弗细胞) 逐渐减少,使得从门脉系统流入肝脏的 Hp 难以被捕获并清除,因此推测肝脏中的 Hp 可能是由于免疫逃逸而存在,不一定真的在疾病的发生及发展中起作用。另外,肝性脑病作为肝硬化严重的并发症,也与 Hp 感染相关。Hp 产生的尿素酶可分解消化道中的尿素,产生大量氨气,从胃中吸收入血,从而增加血氨浓度引起肝性脑病。但一项前瞻性临床试验结果显示,Hp 产生的氨量不影响静脉血氨水平,因此根除 Hp 在肝硬化患者肝性脑病的治疗中不会产生益处<sup>[21]</sup>。

此外,Hp 感染也可增加非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的风险,其机制可能为 Hp 通过促进肝功能损害、糖脂代谢异常、炎症反应和代谢综合征而增加 NAFLD 的严重程度。在治疗方面,Polyzos 等<sup>[22]</sup>提出,由于 NAFLD 的发病机制是多因素的,根除 Hp 可能不会“根除”NAFLD,但有助于延缓疾病的进展。

### 四、Hp 与其他疾病

大量研究表明妊娠期 Hp 感染会增加子痫前期、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限、自然流产、低出生体重和出生缺陷的风险<sup>[23]</sup>。产前筛查和治疗 Hp 具有重要意义,但也要考虑到甲硝唑类及喹诺酮类药物在妊娠期的安全性<sup>[24]</sup>。

Hp 与骨质疏松症之间也存在潜在关联。Hp 可以增加促炎症细胞因子肿瘤坏死因子激活,使破骨细胞分化。慢性 Hp 感染还可引起胃黏膜萎缩导致胃酸分泌减少,钙吸收受到抑制,均可能对骨量产生不利影响。

近年来 Hp 与精神心理疾病的关系也逐渐引起学者们的重视。有研究发现 Hp 分泌的空泡毒素 (VacA) 通过血脑屏障激活下丘脑尿皮质素 I 引起厌食和焦虑<sup>[25]</sup>。我国一项横断面研究提示 Hp 感染与成年女性的抑郁症状有关<sup>[26]</sup>。Hp 感染可使胃肠道菌群的正常生理状态发生变化,导致脑-肠轴失调,引起精神障碍和中枢神经系统的改变。

### 五、Hp 的保护作用

Hp 感染会减少胃酸的产生,使胃食管反流病 (GERD) 的发生减少,从而降低了巴雷特食管 (BE) 的发病率。另外 Hp 释放的某些毒素可引起调节性 T 细胞 (Treg) 改变,这种局部免疫紊乱可预防如哮喘等过敏性疾病和自身免疫疾病。有研究发现 Cag-A 阳性菌株患者的炎症性肠病尤其是克罗恩病 (CD) 的发病率低,有 Hp 感染史的 CD 患者更不易发生并发症<sup>[27]</sup>。关于 Hp 保护作用的最新文献较少,其机制方面尚需要进一步的多中心和前瞻性研究证实。

综上所述,Hp 是各种慢性疾病的常见危险因素,其根除治疗可能有助于减轻疾病负担,并提供预防和治疗潜在机会。但随着其保护作用的报道逐渐增多,在根除 Hp 的同时也应考虑到这种感染可能带来的益处。今后有必要进行高质量研究以明确 Hp 作用与引发疾病及其临床进程的关系,为临床上 Hp 筛查和治疗提供证据。

### 参 考 文 献

- [1] Sun J, Rangan P, Bhat SS, et al. A Meta-Analysis of the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies [J]. *Helicobacter*, 2016, 21 (1): 11-23.
- [2] Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, et al. *Helicobacter Pylori* Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22 (11): 1207-1213.
- [3] Yang S, Xia YP, Luo XY, et al. Exosomal CagA derived from *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 135: 40-51.
- [4] Choi JM, Lim SH, Han YM, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: Results from a large cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0221643.
- [5] Testerman TL, Semino-Mora C, Cann JA, et al. Both diet and *Helicobacter pylori* infection contribute to atherosclerosis in pre- and postmenopausal cynomolgus monkeys [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (9): e022001.
- [6] Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, et al. Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12 (1): 45-54.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.023

· 继续教育园地 ·

# 长链非编码 RNA 对间充质干细胞成骨分化的影响

王健雄 徐胜前

**[摘要]** 近年来,长链非编码 RNA(LncRNA)的生物学功能不断被发现,其对拥有多向分化潜能的间充质干细胞的成骨分化可能起重要的调控作用。本文归纳了 LncRNA 在多个组织间充质干细胞中促进、抑制成骨分化的调控机制,总结 LncRNA 对相关疾病发生、发展的影响,并对其调控间充质干细胞成骨分化的研究趋势进行展望。

**[关键词]** 长链非编码 RNA; 间充质干细胞; 成骨分化

**[中图分类号]** R563.3 **[文献标识码]** A

炎症和新骨形成是强直性脊柱炎的疾病特征,异位骨化和新骨形成也是导致强直性脊柱炎患者脊柱强直乃至残疾的主要原因<sup>[1]</sup>,但典型的影像学改变常出现在疾病发生多年之后,因此探讨其成骨机制对强直性脊柱炎的早期治疗及预防脊柱强直的发生具有重要意义。具有自我更新和多向分化潜能的间充质干细胞来源于中胚层,在骨髓、肌肉、外周血及全身结缔

组织等多处均有存在。如骨髓间充质干细胞作为生殖成纤维细胞的多能祖细胞,可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞,是成人骨髓中能分化为成骨细胞和脂肪细胞的主要干细胞来源<sup>[2]</sup>。这些干细胞对骨关节疾病异位骨化和新骨发生的影响及其参与调控的机制一直在探讨中。近年来,随着生物学、表观遗传学的发展,目前已有不少研究显示长链非编码 RNA(LncRNA)与成骨、成肌、脂肪生成相关。炎症、辐射射线等因素均可通过影响 LncRNA 的表达,从而改变成骨分化能力<sup>[3]</sup>。综上,我们推测 LncRNA 可能通过影响间充质干细胞的方式参

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571572)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科

通讯作者:徐胜前,E-mail:xsqian-1112@163.com

- [7] Wan Z, Hu L, Hu M, et al. Helicobacter pylori infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults[J]. J Hum Hypertens, 2018, 32(2):158-164.
- [8] Lu C, Jia H, Xu A, et al. Helicobacter pylori infection and pepsinogen levels have Clinical significance in hypertension patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5675.
- [9] Yan J, She Q, Zhang Y, et al. The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11):1139.
- [10] Wang DZ, Chen W, Yang S, et al. Helicobacter pylori infection in Chinese patients with atrial fibrillation[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 813-819.
- [11] Tetta C, Moula AI, Matteucci F, et al. Association between atrial fibrillation and Helicobacter pylori[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(7):730-740.
- [12] Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, et al. Coronary artery disease and Helicobacter pylori infection; Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? [J]. Int J Cardiol, 2016, 223:711-712.
- [13] Wan Z, Song, L, Hu L, et al. Helicobacter pylori infection is associated with diabetes among Chinese adults[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(1):199-205.
- [14] Pyo JH, Lee H, Choi SC, et al. Lack of Association between Past Helicobacter pylori Infection and Diabetes: A Two-Cohort Study[J]. Nutrients, 2019, 11(8):1874.
- [15] Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, et al. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in Type II diabetes mellitus among patients with Helicobacter pylori infection. [J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8:34.
- [16] Yao CC, Kuo CM, Hsu CN, et al. First-line Helicobacter pylori eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12:1425-1431.
- [17] Mekonnen HD, Fisseha H, Getinet T, et al. Helicobacter pylori Infection as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma: A Case-Control Study in Ethiopia[J]. Int J Hepatol, 2018, 2018:1941728.
- [18] Huang J, Cui J, Evaluation of Helicobacter pylori Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(2): 149-154.
- [19] Liu Y, Wang WM, Zou LY, et al. Ubiquitin specific peptidase 5 mediates Histidine-rich protein Hpn induced cell apoptosis in hepatocellular carcinoma through P14-P53 signaling[J]. Proteomics, 2017, 17(12).
- [20] Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, et al. Helicobacter pylori infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(32):3617-3625.
- [21] Schulz C, Schütte K, Reisener N, et al. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(2):191-195.
- [22] Polyzos SA, Kountouras J, Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease: Time for large clinical trials evaluating eradication therapy[J]. Helicobacter, 2019, 24(3):e12588.
- [23] 刘爽, 李建新, 李静. 幽门螺旋杆菌感染与自身免疫性甲状腺炎孕妇流产的关系研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(12):846-847.
- [24] Zhan Y, Si M, Li M, et al. The risk of Helicobacter pylori infection for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2019, 24(2):e12562.
- [25] Suzuki H, Ataka K, Asakawa A, et al. Helicobacter pylori Vacuolating Cytotoxin A Causes Anorexia and Anxiety via Hypothalamic Urocortin 1 in Mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):6011.
- [26] Gu Y, Zheng L, Kumari S, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and depressive symptoms in the general population in China: The TCSIH cohort study [J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12632.
- [27] Tepler A, Narula N, Peek RM, et al. Systematic review with meta-analysis: association between Helicobacter pylori CagA seropositivity and odds of inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(2): 121-131.

(收稿日期:2020-01-06)

(本文编辑:张一冰)