



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.016

· 论著摘要 ·

克罗恩病患者幽门螺杆菌感染情况分析及其临床意义

陈志涛 姜挺 卢亚奇 杨静 郑轶 张姮

[关键词] 克罗恩病; 幽门螺杆菌; 感染; 狭窄

[中图分类号] R574.5

[文献标识码] A

克罗恩病(CD)是一组病因不明、慢性复发性胃肠道疾病,可累及全消化道^[1]。研究发现胃肠道微生物可能与CD的发病有关,但其具体机制尚未完全明确^[2-3]。随着对幽门螺杆菌(Hp)的研究不断深入,发现Hp感染与多种临床疾病的发生密切相关,如1型糖尿病、肥胖、过敏性哮喘等^[4-5]。近年来,有研究报道Hp感染与CD呈负相关,但也有学者有不同的声音^[6-7]。研究提示Hp可能通过某些途径逃避免疫监视,或通过诱导调节性T细胞抑制机体免疫来保护自身免受清除从而参与疾病的发生发展^[8]。然而,Hp是否与CD的临床表型或疾病严重程度相关尚未明确。本研究旨在调查Hp在CD患者中的感染情况,以期分析Hp感染与CD疾病严重程度、临床表型及血清炎症指标C反应蛋白(CRP)的关系。

对象与方法

1. 对象:我院2012年10月~2020年10月CD患者300例(CD组),其中男172例(57.33%),女128例(42.67%),年龄19~55岁,平均年龄(36.73±9.08)岁。纳入标准:(1)符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[9]中的CD诊断标准;(2)临床资料均登记注册,有完整的结肠镜和病理学诊断资料。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)妊娠;(3)合并IBD以外的自身免疫性疾病;(4)曾行Hp根除治疗;(5)4周内服用过质子泵抑制剂、铋剂、H₂受体拮抗剂、抗菌药物及糖皮质激素;(6)有其他部位恶性肿瘤病史;(7)有胃肠道手术史。另选同期健康体检者600例作为对照组,其中男370例(61.67%),女230例(38.33%),年龄19~55岁,平均年龄(41.85±10.04)岁。两组受试者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。根据Hp感染情况,将CD组患者分为Hp阳性组(89例)和Hp阴性组(211例)。本研究通过我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有受试者性别、年龄及Hp感染情况,收集CD组患者CRP水平及用药情况。采用胃黏膜组织快速尿素酶试验(¹³C-UBT)或尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)检测所有受试者Hp感染情况。¹³C-UBT结果或¹⁴C-UBT结果或胃黏膜组织快速尿素

酶试验阳性,即诊断为Hp感染。根据克罗恩病疾病活动指数(CDAI)评分^[10]评估疾病严重程度,CDAI评分<150分为缓解期,CDAI评分≥150分为活动期(CDAI评分150~220分为轻度、CDAI评分221~450分为中度、CDAI评分>450分为重度)。根据蒙特利尔标准^[11],按照诊断年龄、病变部位和疾病行为对CD患者临床表型进行分类并收集相关临床资料。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验和单因素方差分析;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CD组和对对照组受试者Hp感染率比较:CD组患者Hp感染率明显低于对照组[29.67%(89/300)比50.33%(302/600), $P<0.001$]。

2. 不同疾病严重程度组CD患者Hp感染率比较:根据CDAI评分将CD组患者分为缓解期组(112例)和活动期组(188例)。活动期组患者Hp感染率低于缓解期组(40.45%比65.40%, $P=0.002$)。再将活动期组患者分为轻度CD组(123例)和中重度CD组(65例,其中中度CD 57例,重度CD 8例)。中重度CD组患者Hp感染率低于轻度CD组[47.97%(59/123)比24.62%(16/65), $P=0.002$]。

3. Hp阳性组和Hp阴性组患者临床表型、CRP水平及用药情况比较:Hp阳性组血清CRP水平及发生肠道狭窄患者比例均低于Hp阴性组($P<0.05$)。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

讨 论

目前普遍认为CD可能的发病机制与胃肠道细菌诱发的肠黏膜免疫失衡有关,这种免疫失衡作用于遗传易感者,启动肠道异常免疫反应最终引起免疫损伤和肠道炎症^[1]。流行病学资料显示,CD发病率逐年上升,逐渐成为我国肠道主要疾病,但因整体人群Hp感染率上升而致CD患者Hp感染率反呈下降趋势。近年来国内外学者探讨了炎症性肠病(IBD)与Hp的相关性,但研究结论各不相同^[12-13]。按照蒙特利尔标准对CD临床表型进行分型,结果发现本研究中CD患者诊断年龄、病变部位和疾病行为的特征分布与我们前期研究结果趋势一致^[14]。本研究结果表明,CD组患者Hp感染率明显低于对照组,进一步研究提示Hp感染与疾病活动状态相关,与缓解期组CD患者相比,活动期组CD患者Hp感染率明显降低,中重度CD组患者Hp感染率显

项目基金:国家自然科学基金青年项目(81400578);国家教育部博士点基金资助项目(20130142120096);武汉市卫生局项目(WX12C34)

作者单位:430014 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院消化内科 分子诊断湖北省重点实验室 湖北省肠病医学临床研究中心

通讯作者:张姮,E-mail:zhangheng0117@163.com

表1 Hp 阳性组和 Hp 阴性组患者临床表型、CRP 水平及用药情况比较[例,(%)]

组别	例数	诊断年龄			病变部位				疾病行为		
		<16 岁	17~40 岁	>40 岁	末端回肠	结肠	回肠和结肠	上消化道	无肠道狭窄/穿透	肠道狭窄	肠道穿透
Hp 阳性组	89	7(7.87)	54(60.67)	28(31.46)	28(31.46)	17(19.10)	39(43.82)	5(5.62)	48(53.93)	16(17.98)	25(28.09)
Hp 阴性组	211	13(6.16)	142(67.30)	56(26.54)	57(27.07)	45(21.33)	97(45.97)	12(5.69)	96(45.50)	69(32.70)	46(21.80)
χ^2/t 值		0.292	1.213	0.752	0.609	0.189	0.117	0.001	1.784	6.683	1.370
<i>P</i> 值		0.616	0.290	0.401	0.484	0.756	0.800	0.999	0.206	0.011	0.298

组别	例数	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	用药情况				
			柳氮磺吡啶/5-氨基水杨酸	糖皮质激素	硫唑嘌呤/6-巯基嘌呤/甲氨喋呤	英夫利昔单抗	抗生素
Hp 阳性组	89	7.62 \pm 1.03	57(64.04)	38(42.70)	16(17.98)	20(22.47)	20(22.47)
Hp 阴性组	211	11.98 \pm 2.01	128(60.66)	92(43.60)	35(16.59)	41(19.43)	36(17.06)
χ^2/t 值		0.090	0.303	0.021	0.086	0.357	1.207
<i>P</i> 值		0.002	0.605	0.899	0.866	0.638	0.330

著低于轻度 CD 组。Hp 阳性组患者血清 CRP 水平显著低于 Hp 阴性组,提示 Hp 可能是 CD 的一个保护性因素,其感染状态可能与疾病活动程度呈负相关。

CD 患者 Hp 感染率较低的具体原因不明,可能与社会经济条件提高、CD 遗传易感性(如 ATG16L1 基因)及广泛抗生素的使用有关^[15]。Ding 等^[16]研究发现新发 IBD 患者 Hp 感染率高于既往确诊者。亦有研究报道接受过四环素、喹诺酮类药物治疗的 IBD 患者 Hp 感染率低于未接受上述药物治疗者。Xiang 等^[17]研究报道,CD 患者 Hp 感染率明显低于正常对照者。但部分研究提示 Hp 感染率在 IBD 患者与正常对照者之间比较差异无统计学意义^[18]。然而 Fialho 等^[19]研究表明,CD 患者 Hp 感染率显著低于正常对照者,且活动期 CD 患者 Hp 感染率明显低于缓解期 CD 患者。CD 患者 Hp 感染情况报道不一,可能与肠道菌群有关。Sonnenberg 等^[20]发现 Hp 可能通过减少胃酸分泌,从而改变消化道的细菌组成种类,这种 Hp 导致的细菌组成变化可能对肠道黏膜有益,从而减少 CD 的发生。我们进一步分析 Hp 感染状态与 CD 蒙特利尔临床表型的相关性,结果显示 Hp 阳性组与 Hp 阴性组患者诊断年龄和病变部位比较差异无统计学意义,而 Hp 阳性组发生肠道狭窄的 CD 患者比例明显低于 Hp 阴性组。有研究发现,Hp 阳性 CD 患者发生肠道狭窄或穿透几率明显低于 Hp 阴性 CD 患者^[16]。约 50% 的 CD 患者在确诊后的 5~10 年内会并发肠道狭窄或瘻管,约 1/3 患者可能需要接受手术治疗。Hp 感染可能是 CD 患者发生肠道狭窄的保护因素。

本研究结果表明,CD 组患者 Hp 感染率明显低于对照组,Hp 阳性组患者疾病严重程度可能更轻,Hp 阳性组发生肠道狭窄的患者比例较 Hp 阴性组更低。推测 Hp 对 CD 的保护作用可能与 Hp 下调炎症免疫应答能力有关。Hp 感染可诱导大量炎症细胞与免疫细胞聚集在局部胃黏膜组织中,释放出 IL-10、IL-18 等细胞因子,这些细胞因子可启动胃外免疫应答从而调节肠道免疫应答反应,通过 Toll 样受体 2(TLR2)促进负调节因子表达上调,从而达到减轻肠道黏膜炎症的作用^[6]。部分研究者认为 Hp 对 IBD 的保护作用可能是由菌株的特异性成分介导,特别是细胞毒素相关基因(CagA),Tepler 等^[21]的 Meta 分析发现 IBD(尤其是 CD)发病率降低与 CagA 血清学阳性显著相关,而与 CagA 血清学阴性无明显相关。未来可进一步研究 CD 与 Hp 中特异成分的相关关系,通过不同 Hp 所表达的基因不同来权衡利弊,指导是否进行 Hp 根除治疗。

参 考 文 献

[1] 杨想,吴莺. 克罗恩病早期诊断研究进展[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022,6(2):165-169.

[2] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease[J]. Lancet, 2012, 380(9853):1590-1605.

[3] 柳慧,张玉洁,吴开春. 炎症性肠病临床研究现状及进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2):90-93.

[4] Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(28):4076-4093.

[5] 赵一锦,宋传芳,温超,等. 幽门螺杆菌与胃外疾病的相关研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9):643-645.

[6] Sayar R, Shokri Shirvani J, Hajian-Tilaki K, et al. The negative association between inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori seropositivity[J]. Caspian J Intern Med, 2019, 10(2):217-222.

[7] Wang WL, Xu XJ. Correlation between Helicobacter pylori infection and Crohn's disease: a meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23):10509-10516.

[8] Algood HMS. T Cell Cytokines Impact Epithelial Cell Responses during Helicobacter pylori Infection[J]. J Immunol, 2020, 204(6):1421-1428.

[9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2018 年,北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5):292-311.

[10] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study[J]. Gastroenterology, 1976, 70(3):439-444.

[11] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. Gut, 2006, 55(6):749-753.

[12] Shirzad-Aski H, Besharat S, Kienesberger S, et al. Association Between Helicobacter pylori Colonization and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(5):380-392.

[13] Tepler A, Narula N, Peek RM Jr, 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.

[14] 陈志涛, 吴杰, 张姮, 等. 高水平蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22. 6mRNA 的表达在克罗恩病中的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(3):192-194.

[15] Van Limbergen J, Radford-Smith G, Satsangi J. Advances in IBD genetics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(6):372-385.

[16] Ding ZH, Xu XP, Wang TR, et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection in inflammatory bowel disease in China: A case-control study[J]. PLoS One, 2021, 16(3):e0248427.

[17] Xiang Z, Chen YP, Ye YF, et al. Helicobacter pylori and Crohn's disease: a retrospective single-center study from China[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(28):4576-4581.

[18] Sayar R, Shokri Shirvani J, K Hajian-Tilaki, et al. The negative association between inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori seropositivity[J]. Caspian J Intern Med, 2019, 10(2):217-222.

[19] Fialho A, Fialho A, Nassiri A, et al. Helicobacter pylori is Associated with Less Fistulizing, Strictureing, and Active Colitis in Crohn's Disease Patients[J]. Cureus, 2019, 11(11):e6226.

[20] Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM. Upper Gastrointestinal Disease Influences the Occurrence of Inflammatory Bowel Disease[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(8):2373-2378.

[21] Tepler A, Narula N, Peek RM Jr, 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:2022-04-22)

(本文编辑:高婷)