

· 论 著 ·

幽门螺杆菌感染与溃疡性结肠炎相关性分析

周璐祎¹, 闫爽², 娄保军², 郭琼雅², 张海辉², 张延瑞², 王春荣², 丁松泽², 韩双印²

1. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 2. 河南省人民医院消化内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨幽门螺杆菌(*H. pylori*)与溃疡性结肠炎(UC)的关系。**方法** 采用病例对照研究,严格按照病例对照的纳入和排除标准选取 2014 年 9 月至 2016 年 9 月于河南省人民医院消化内科就诊的 58 例初发型 UC 患者为病例组,选择同期就诊的 80 例有消化道症状且肠镜检查无器质性病变或正常结肠表现的患者为对照组,均行¹³C 尿素呼气试验确定有无 *H. pylori* 感染。对两组患者的年龄、性别、BMI、受教育年限、吸烟史及 *H. pylori* 感染情况进行比较,运用多因素 Logistic 回归分析 UC 的影响因素,并比较 UC 不同病变范围及程度间的 *H. pylori* 感染率有无差异。**结果** 病例组与对照组比较,年龄、吸烟史及 *H. pylori* 感染情况差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、吸烟史与 UC 无相关性(P 均 > 0.05);*H. pylori* 感染与 UC 呈负相关($OR = 0.350$, $95\% CI = 0.166 \sim 0.735$, $P = 0.006$)。此外,轻、中、重度 UC 患者的 *H. pylori* 感染率分别为 37.50%、31.58%、26.67%,随 UC 病变程度加重,*H. pylori* 感染率略有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);直肠型、左半结肠型及全结肠型 UC 患者的 *H. pylori* 感染率分别为 37.50%、31.82%、30.00%,随病变范围的增大,*H. pylori* 感染率略有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** *H. pylori* 感染率与 UC 的发生呈负相关性,*H. pylori* 感染可能是 UC 发生的保护性因素,其具体机制有待进一步研究。

关键词: 幽门螺杆菌; 溃疡性结肠炎,初发型;¹³C 尿素呼气试验; 相关性

中图分类号: R 574.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0447-04

Relationship between helicobacter pylori infection and ulcerative colitis

ZHOU Lu-yi*, YAN Shuang, LOU Bao-jun, GUO Qiong-ya, ZHANG Hai-hui,

ZHANG Yan-rui, WANG Chun-rong, DING Song-ze, HAN Shuang-yin

Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453003, China

Corresponding author: HAN Shuang-yin, E-mail: hansyzzu@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 58 patients with primary type UC who visited the department of digestive diseases in Henan Province People's Hospital between September 2014 and September 2016 were selected as case group in strict accordance with the inclusion and exclusion criteria of cases and controls, and 80 patients of the same period with digestive tract symptoms but without organic lesions or normal colonic presentation by colonoscopy were selected as control group. ¹³C-urea breath test was performed to determine *H. pylori* infection. Age, sex, body mass index (BMI), years of education, smoking history and status of *H. pylori* infection were compared between two groups. Multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors in UC. The *H. pylori* infection rates of different extent lesions and different degree lesions in UC were compared. **Results** There were statistical differences in age, smoking history and status of *H. pylori* infection between two groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that there were no associations of age and smoking history with UC, but *H. pylori* infection was negatively correlated with UC ($OR = 0.350$, $95\% CI = 0.166 - 0.735$, $P = 0.006$). The *H. pylori* infection rates in patients with mild, moderate and severe UC were 37.50%, 31.58%, and 26.67% respectively, namely, *H. pylori* infection rates decreased with the aggravation of degree of UC lesions, but no significant difference was found in them ($P > 0.05$). The *H. pylori* infection rates in UC of the rectum, the left colon and the whole colon were 37.50%, 31.82% and 30.00% respectively, namely, *H. pylori* infection rates decreased with the increase of scope of UC lesions, but no significant difference was found in them ($P > 0.05$). **Conclusions** *H. pylori* infection rate was negatively correlated with occurrence of UC. *H. pylori* infection may be a protective factor for occurrence of UC, but its

concrete mechanism needs to be further studied.

Key words: Helicobacter Pylori; Ulcerative colitis, primary; ^{13}C urea breath test; Correlation

幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤的主要病因^[1], 且被证实与多种消化道疾病密切相关^[2]。近年来, 多项研究发现 *H. pylori* 感染与溃疡性结肠炎 (UC) 也存在一定联系, 但结论并不一致, 有研究认为 *H. pylori* 对 UC 具有保护作用^[3], 亦有研究认为二者之间无明确关系, 或肠腔内 *H. pylori* 导致 UC 发病^[4]。鉴于 UC 多呈慢性反复性病程, 相关研究极易受既往治疗及其他潜在因素干扰, 本文通过研究经肠镜及病理学确诊的初发型 UC 患者中 *H. pylori* 的感染情况, 旨在探讨 *H. pylori* 与 UC 的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例组 入选标准: 2014 年 9 月至 2016 年 9 月于河南省人民医院消化内科就诊, 并经肠镜及病理检查确诊的初发型 UC 患者 58 例, 均符合 2012 年中华医学会消化病分会炎症性肠病学组和协作组会议通过的《我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中推荐的初发型 UC 诊断标准; 按改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型进行病情分级^[5]: 根据排便次数、便血的有无及轻重、脉搏次数 (次/min)、体温 ($^{\circ}\text{C}$)、血红蛋白浓度 (g/L)、红细胞沉降率 (ESR) 分为轻、中、重度。按蒙特利尔 (Montreal) UC 病变范围分类^[6]: 直肠型、左半结肠型、全结肠型。所有患者在入院前均未接受过针对 UC 的药物治疗。

1.2 对照组 入选标准: 因腹泻、腹痛等消化道症状同时期就诊、肠镜检查无器质性病变或正常结肠表现的患者 80 例。

1.3 病例组与对照组排除标准 (1) 既往有炎症性肠病病史复查者; (2) 已行 *H. pylori* 清除治疗或者检查前 4 周内使用铋剂、质子泵抑制剂、5-氨基水杨酸、阿莫西林、甲硝唑、克林霉素等相关抗生素治疗者; (3) 既往有胃肠道手术史者。

1.4 实验方法 两组均采用 ^{13}C 尿素呼气实验检测有无 *H. pylori* 感染, 分别收集 0 min (服尿素 ^{13}C 前)、30 min (服尿素 ^{13}C 后) 呼气, 在仪器 (广州华友明康光电科技 型号 HY IREXC) 上进行 $^{13}\text{CO}_2$ 的检测。阳性判断值 $\geq (4.0 \pm 0.4)$, 阳性者表明 *H. pylori* 感染。患者的一般资料由医疗记录获得。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样

本 *t* 检验; 计数资料采用四格表 χ^2 检验或行 \times 列表 χ^2 检验, 有序行 \times 列表资料采用 Mann-Whitney *U* 检验; 相关性分析使用非条件 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 UC 影响因素的单因素分析 结果显示, 两组间性别、体质指数 (BMI) 及受教育年限差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 年龄、吸烟史及 *H. pylori* 感染率差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

2.2 UC 影响因素的多因素分析 经非条件多因素 Logistic 回归分析, 对年龄及吸烟史进行校正后, *H. pylori* 感染与 UC 的发生呈负相关 ($OR = 0.350, 95\% CI = 0.166 \sim 0.735, P = 0.006$)。见表 2。

2.3 各组 *H. pylori* 感染情况分析 随 UC 病变程度加重, *H. pylori* 感染率略有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。依直肠型、左半结肠型及全结肠型之序, 随 UC 患者病变范围的增大, *H. pylori* 感染率略有下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 1 UC 影响因素的单因素分析

项目	病例组 ($n = 58$)	对照组 ($n = 80$)	<i>P</i> 值
男/女 (例)	36/22	43/37	0.570
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	38.05 \pm 13.93	41.30 \pm 13.33	0.033
BMI ($\bar{x} \pm s$)	21.90 \pm 3.04	23.08 \pm 2.53	0.133
受教育 ≤ 9 年 [例 (%)]	28 (48.28)	48 (60.00)	0.172
吸烟史 [例 (%)]	9 (15.52)	26 (32.50)	0.044
<i>H. pylori</i> 感染 [例 (%)]	19 (32.76)	53 (66.25)	0.001

表 2 UC 影响因素的多因素回归分析

变量	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	-0.016	0.014	0.208	0.984	0.960 ~ 1.012	0.272
吸烟史	-0.627	0.442	2.014	0.534	0.225 ~ 1.270	0.165
<i>H. pylori</i> 感染	-1.051	0.379	7.687	0.350	0.166 ~ 0.735	0.006

表 3 不同病变程度的 UC 患者 *H. pylori* 感染情况 例 (%)

病变程度	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	<i>P</i> 值
轻度	9 (37.50)	15 (62.50)	0.368
中度	6 (31.58)	13 (68.42)	
重度	4 (26.67)	11 (73.33)	

表 4 不同病变范围的 UC 患者 *H. pylori* 感染情况 例 (%)

病变范围	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阴性	<i>P</i> 值
直肠型	6 (37.50)	10 (62.50)	0.846
左半结肠型	7 (31.82)	15 (68.18)	
全结肠型	6 (30.00)	14 (70.00)	

3 讨论

UC 多呈慢性反复性病程,药物治疗史是否影响 *H. pylori* 感染率是颇具争议的问题,既往有研究者认为 UC 患者 *H. pylori* 感染率较低与长期应用柳氮磺胺吡啶、5-氨基水杨酸类制剂及使用抗生素相关^[7]。本研究的对象是初发型 UC 患者,排除了既往治疗史这一重要混杂因素的影响,结果仍然显示初发型 UC 患者 *H. pylori* 感染率显著低于对照组,*H. pylori* 感染与 UC 的发生呈负相关,这与 Sonnenberg 等^[8]的研究结果一致。Wu 等^[9]纳入亚洲地区的 548 名 UC 患者与 1 025 名对照者的 Meta 分析显示,UC 组 *H. pylori* 感染率为 29.9%,对照组为 52.5%,*H. pylori* 感染对 UC 可能有保护作用 ($RR = 0.55, 95\% CI: 0.48 \sim 0.64, P < 0.001$)。Pearce 等^[10]研究认为柳氮磺胺吡啶对 *H. pylori* 无直接杀菌作用,也不可能通过抗炎作用间接杀菌。Prónai 等^[11]对炎症性肠病患者和长期应用至少 2 种抗生素的慢性阻塞性肺病患者的研究显示,炎症性肠病患者 *H. pylori* 感染率显著低于慢性阻塞性肺疾病组,与抗生素应用无关。

此外,马天恒等^[12]的研究显示随着 UC 病情活动程度加重,*H. pylori* 感染的阳性率降低,差异有统计学意义 ($P = 0.042$)。Jin 等^[13]的研究显示,UC 患者中全结肠病变者 *H. pylori* 感染的阳性率低于部分结肠病变者 ($P < 0.05$)。我们对此进行研究,结果显示随着 UC 病变程度加重及病变范围扩大,*H. pylori* 感染率有下降趋势,但差异无统计学意义,*H. pylori* 感染对 UC 病情进展及病变范围的影响还需大样本量流行病学调查或前瞻性研究进一步证实。

UC 是免疫、遗传、环境、肠道微生态的改变、氧自由基和一氧化氮等多因素共同作用的结果,目前有关 *H. pylori* 对 UC 的保护机制存在多种观点。多数研究认为主要与 *H. pylori* 调节宿主的免疫系统相关。*H. pylori* 是人类感染的常见病原体,主要定植在胃黏膜中,在漫长的进化过程中,形成可影响机体固有免疫和适应性免疫的能力,这种能力可以保证 *H. pylori* 持续感染^[14]。*H. pylori* 可通过逃避免疫监视、抑制机体免疫来保护自身免受清除。研究发现 *H. pylori* 空泡细胞毒素可通过干扰 T 细胞受体、白细胞介素 (IL)-2 信号通路抑制 T 细胞增殖,降低 IL-2 水平^[15]。另外,*H. pylori* DNA 可下调树突细胞释放炎症因子^[16],使树突细胞重新转化为致耐受性树突细胞,后者可使幼稚 T 细胞转化成 Foxp3⁺ 调节 T 细胞 (regulatory T-cells, Treg), Treg 可同时抑制自身免疫反应及超敏 T 细胞反应,从而介导外周免疫耐受^[17]。

哮喘小鼠模型中给予高纯度 Treg 可保护其免于哮喘发作^[18];有研究发现哮喘等过敏性疾病与 *H. pylori* 感染呈负相关,认为与抑制性 Treg 细胞因子如 IL-10、转化生长因子 β 等有关^[19]。这种 *H. pylori* 介导的免疫抑制机制可能同样是 *H. pylori* 感染对 UC 具有保护作用的原因。尚有研究报道 *H. pylori* 可诱导 IL-1 β 、IL-18 的表达和分泌^[20-21];IL-18 的基因多态性可影响 UC 的易感性^[22]。近年有研究表明 *H. pylori* 定植后其基因组在慢性炎症性疾病中有一定的抗炎作用^[23],活 *H. pylori* 或其提取物对多种 UC 实验模型表现出了保护作用^[24]。

综上所述,本研究结果显示初发型 UC 患者的 *H. pylori* 感染率显著低于对照组,经非条件 Logistic 回归分析,*H. pylori* 感染与 UC 的发生呈负相关,*H. pylori* 感染可能是 UC 发生的保护性因素,国内外 Meta 分析研究也支持这一结果,其可能对 UC 的病因学研究及 *H. pylori* 感染的临床研究具有重大意义,但具体机制有待进一步探讨。

参考文献

- [1] van Amsterdam K, van Vliet AH, Kusters JG, et al. Of microbe and man; determinants of Helicobacter pylori-related diseases [J]. FEMS Microbiol Rev, 2006, 30(1): 131-156.
- [2] Francesco F, Antonio G, Stergios A, et al. Extragastric diseases and Helicobacter pylori [J]. Helicobacter, 2015, 20: 40-46.
- [3] Nanda S. Infection; Helicobacter pylori may protect against IBD--a mechanistic insight [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(6): 299.
- [4] Streutker CJ, Bernstein CN, Chan VL, et al. Detection of Species-Specific Helicobacter Ribosomal DNA in Intestinal Biopsy Samples from a Population-Based Cohort of Patients with Ulcerative Colitis [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(2): 660-664.
- [5] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial [J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [6] Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. Gut, 2006, 55(6): 749-753.
- [7] el-Omar E, Penman I, Cruikshank G, et al. Low prevalence of Helicobacter pylori in inflammatory bowel disease; association with sulphasalazine [J]. Gut, 1994, 35(10): 1385-1388.
- [8] Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(4): 469-476.
- [9] Wu XW, Ji HZ, Yang MF, et al. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease in Asians; a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4750-4756.
- [10] Pearce CB, Duncan HD, Timmis L, et al. Assessment of the prevalence of infection with Helicobacter pylori in patients with inflammatory bowel disease [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000, 12(4):

439 – 443.

- [11] Prónai L, Schandl L, Orosz Z, et al. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease-antibiotic use in the history does not play a significant role [J]. *Helicobacter*, 2004, 9(3): 278 – 283.
- [12] 马天恒, 杨晓钟, 谢睿, 等. 溃疡性结肠炎患者感染幽门螺杆菌情况分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(1): 68 – 70.
- [13] Jin X, Chen YP, Chen SH, et al. Association between *Helicobacter Pylori* infection and ulcerative colitis—a case control study from China [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(11): 1479 – 1484.
- [14] Marie MA. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(2): 190 – 193.
- [15] Gebert B, Fischer W, Weiss E, et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation [J]. *Science*, 2003, 301(5636): 1099 – 1102.
- [16] Luther J, Owyang SY, Takeuchi T, et al. *Helicobacter pylori* DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates dextran sodium sulphate-induced colitis [J]. *Gut*, 2011, 60(11): 1479 – 1486.
- [17] Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2: 10.
- [18] Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. *Helicobacter pylori* infection

prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3088 – 3093.

- [19] Müller A, Oertli M, Arnold IC. *H. pylori* exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection [J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9(1): 25.
- [20] Hitzler I, Sayi A, Kohler E, et al. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 3594 – 3602.
- [21] Kim DJ, Park JH, Franchi L, et al. The Cag pathogenicity island and interaction between TLR2/NOD2 and NLRP3 regulate IL-1 β production in *Helicobacter pylori* infected dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(10): 2650 – 2658.
- [22] Wang Y, Tong J, Chang B, et al. Genetic polymorphisms in the IL-18 gene and ulcerative colitis risk: a meta-analysis [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(7): 438 – 447.
- [23] Owyang SY, Luther J, Owyang CC, et al. *Helicobacter pylori* DNA's anti-inflammatory effect on experimental colitis [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(2): 168 – 171.
- [24] Engler DB, Leonardi I, Hartung ML, et al. *Helicobacter pylori*-specific protection against inflammatory bowel disease requires the NLRP3 inflammasome and IL-18 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(4): 854 – 861.

收稿日期: 2016 – 11 – 30 修回日期: 2017 – 01 – 19 编辑: 王国品

(上接第 446 页)

参考文献

- [1] Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(5/6): 336 – 343.
- [2] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1961 – 1969.
- [3] Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(1): 23.
- [4] 任莉, 张立亮. 艾司西酞普兰联合安脑丸治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2012, 18(10): 11 – 12.
- [5] Bose M, Shah P. Analysing Post Stroke Depression (PSD) Levels in Stroke Patients Using Zung Self-Rating Depression Scale [J]. *Indian J Physiother Occup Ther*, 2012, 6(4): 187 – 190.
- [6] Robinson JP, Shaver PR, Wrightsman LS. Measures of Personality and Social Psychological Attitudes [J]. *Behav Social Sci Lib*, 1992, 11(2): 107 – 128.
- [7] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754 – 3832.
- [8] Wu RH, Feng C, Xu Y, et al. Late-onset depression in the absence of

stroke: associated with silent brain infarctions, microbleeds and lesion locations [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 587 – 592.

- [9] Tsai TY, Livneh H, Lu MC, et al. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study [J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 976.
- [10] Bener A, Verjee M, Dafeeah EE, et al. Psychological factors: anxiety, depression, and somatization symptoms in low back pain patients [J]. *J Pain Res*, 2012, 6(6): 95 – 101.
- [11] 王建, 王俊, 李运明, 等. 舍曲林治疗青年脑卒中后抑郁疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(24): 56 – 57.
- [12] 师宏丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合多虑平治疗脑卒中后中重度抑郁 [J]. *中华脑血管病杂志 (电子版)*, 2012, 6(5): 252 – 255.
- [13] Pan YJ, Knapp M, Yeh LL, et al. Treatment costs for depression with pain and cardiovascular comorbidities [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(3): 329 – 336.
- [14] Man SC, Hung BH, Ng RM, et al. A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 255.
- [15] 何兴德. 氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林对青年卒中后抑郁患者抑郁及对神经功能康复的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(1): 53 – 55.

收稿日期: 2016 – 12 – 02 修回日期: 2016 – 12 – 23 编辑: 周永彬