

· 临床研究 ·

口腔幽门螺杆菌与胃幽门螺杆菌根除率关联性的 Meta 分析

王亮亮¹, 高峰¹, 艾合买提江·库尔班¹, 郭子刚², 吴威震³

1. 新疆维吾尔自治区人民医院消化内科, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830001;
3. 新疆维吾尔自治区胸科医院, 新疆 乌鲁木齐 830001

摘要: **目的** 系统评价观察口腔幽门螺杆菌(*H. pylori*)与胃 *H. pylori* 根除率的关联性。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、PubMed、OVID、Web of Science 等中英文数据库中口腔 *H. pylori* 与胃 *H. pylori* 根除率关联性的随机对照试验,对检索到的研究进行筛查和质量评估;提取研究的数据资料;采用 Revman5.3.5 软件进行 Meta 分析;应用 GRADEpro3.6.1 对 Meta 分析结果的质量进行证据评价评分。**结果** 共纳入 6 项研究,共包括 568 例根治 *H. pylori* 患者,其中口腔 *H. pylori* 阴性[O(-)]胃 *H. pylori* 阳性[G(+)]患者 197 例,O(+)G(+)患者 212 例。Meta 分析结果显示,O(-)G(+)患者 *H. pylori* 根除率优于 O(+)G(+)患者($RR = 1.16, 95\% CI = 1.01, 1.35, P = 0.04$)。HPS 检测法对 O(-)G(+)与 O(+)G(+)患者 *H. pylori* 根除率差异无统计学意义($RR = 1.16, 95\% CI = 0.95, 1.40, P = 0.14$),PCR 检测法对 O(-)G(+)与 O(+)G(+)患者 *H. pylori* 根除率差异无统计学意义($RR = 1.15, 95\% CI = 0.88, 1.49, P = 0.31$)。**结论** O(-)G(+)患者 *H. pylori* 根除率高于 O(+)G(+)*H. pylori* 根除率,口腔 *H. pylori* 与 *H. pylori* 根除率密切相关。

关键词: 口腔幽门螺杆菌; 胃幽门螺杆菌; 根除率; Meta 分析

中图分类号: R 57 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)02-0211-05

Correlation between oral *Helicobacter pylori* and eradication rate of gastric *Helicobacter pylori*: a Meta-analysis

WANG Liang-liang*, GAO Feng, Aihemaitijiang · Kuerban, GUO Zi-gang, WU Wei-zhen

* Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Corresponding author: GAO Feng, E-mail: xjgf@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the oral cavity and gastric *H. pylori* eradication rates systematically. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) on the correlation between oral *H. pylori* and gastric *H. pylori* eradication rate were searched in CNKI, Wanfang database, Chinese biomedical literature database, Weipu database, PubMed, OVID, Web of Science and other Chinese and English databases by computer. After being screened and evaluated, meta-analysis for the retrieved RCT was performed using Revman5.3.5 software, and GRADEpro3.6.1 was used to evaluate the quality of Meta-analysis results. **Results** A total of 568 patients with radical treatment in six RCT were involved, including 197 patients with *H. pylori*-negative in oral cavity [O(-)] and *H. pylori*-positive in stomach [G(+)], 212 patients with *H. pylori*-positive in oral cavity and in stomach [O(+)G(+)]. Meta analysis showed the eradication rate of patients with O(-) and G(+) *H. pylori* was higher than that in patients with O(+) and G(+) *H. pylori* ($RR = 1.16, 95\% CI = 1.01, 1.35, P = 0.04$). There were no significant differences in HPS test for *H. pylori* eradication rate between O(-)G(+) group and O(+)G(+) group ($RR = 1.16, 95\% CI = 0.95, 1.40, P = 0.14$) and in PCR detection for *H. pylori* eradication rate between O(-)G(+) group and O(+)G(+) group ($RR = 1.15, 95\% CI = 0.88, 1.49, P = 0.31$). **Conclusions** The eradication rate of patients with O(-)G(+) *H. pylori* is higher than that of patients with O(+)G(+) *H. pylori*. *H. pylori* in oral cavity is closely related to the eradication rate of *H. pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori* in oral cavity; *Helicobacter pylori* in stomach; Eradication rate; Meta analysis

幽门螺杆菌(*H. pylori*)是导致胃炎、胃十二指肠溃疡和胃恶性肿瘤的主要人类病原体^[1]。已被世界卫生组织确定为第一类致癌物,因其与胃腺癌的发生相关,后者是第二大最常被诊断的致癌物^[2]。约有一半的世界人口感染 *H. pylori*^[3],且在发展中国家,成人感染率约为 90%^[4]。由于 *H. pylori* 定居在人的胃部,因此认识胃部感染的机制的知识对于根除宿主和环境中的细菌的最佳措施的制定是至关重要的。但迄今为止,微生物的确切传播途径仍然存在未知。通过从牙菌斑^[5]、唾液^[6]、舌背部^[7]用 PCR 法成功地分离或检测出 *H. pylori* 的 DNA,使人们注意到 *H. pylori* 口-口传播的可能的重要性^[8-9]。研究已经描述了支持口腔作为 *H. pylori* 储库的证据^[10-14]。在胃和牙菌斑中发现了同样的 *H. pylori* 菌株已经报道^[15]。几项研究表明,尽管进行了 *H. pylori* 的根除治疗,但系统三联治疗仍未能从牙菌斑中清除 *H. pylori*^[7,16-17]。这些观察结果表明,口腔是 *H. pylori* 感染的另一个生态位,可能是感染、再感染和传播的根源。相反,其他研究者在口腔环境中没有发现这种细菌,并提出口腔可能不是 *H. pylori* 的储存库^[9,18-20]。迄今为止,*H. pylori* 同时在口腔和胃中定殖的关系尚未确定。因此,本研究旨在通过 Meta 分析阐明口腔和胃中 *H. pylori* 感染的关系。

1 资料和方法

1.1 检索策略 两名作者独立地应用计算机检索中文数据库中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库,使用关键词“口腔幽门螺杆菌”和“胃幽门螺杆菌”;使用外文数据库 PubMed、OVID、Web of Science 等数据库中关于英文相关研究文献。检索词包括“Oral *H. pylori* and Oral *H. pylori*”,并对搜索到的相关文献的参考文献和相关研究进行搜索,时间从 2003 年 1 月 2017 年 12 月。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:观察性研究提供口腔和胃 *H. pylori* 感染及口腔 *H. pylori* 感染是否影响胃 *H. pylori* 根除率的原始数据,以中英文发表;*H. pylori* 感染必须经组织学、培养、聚合酶链式反应(PCR)、尿素呼气试验、快速尿素酶实验(RUT)确认。排除标准:(1)非随机对照试验研究,如回顾性分析、观察性研究、实验设计、病例报道等;(2)基础实验、动物实验等非临床试验;(3)分组及干预措施不明确的研究;(4)重复发表,资料不全的研究;(5)提供口腔和胃 *H. pylori* 感染及口腔 *H. pylori* 感染是否影响胃 *H. pylori* 根除率的原始数据,未发表论

和摘要。

1.3 质量评价 纳入研究质量评价:根据 Cochrane 国际协作组织的推荐。条目包括:(1)随机分配方法是否正确;(2)是否实施分配隐藏;(3)对研究、治疗方案实施者、结局测量者、统计人员是否采用盲法;(4)对研究结果的评估是否采用盲法;(5)研究结果数据是否完整;(6)是否存在选择性报告所致的偏倚;(7)是否存在其他偏倚,最后有两位作者独立采用 Cochrane Risk of tool 对纳入研究进行质量评价,如有不同的意见,相互讨论得出结论。

1.4 数据提取 数据由两位独立评价者(QHZ、RQL)提取,并经讨论达成一致。主要信息包括发表年份、作者、口腔标本类型、口腔和胃标本检测方法、口腔胃 *H. pylori* 阳性患者和胃 *H. pylori* 阳性患者的根除率、口腔胃 *H. pylori* 阴性患者和胃 *H. pylori* 阳性患者的根除率、干预方式、发表期刊。

1.5 统计学分析 采用 Covhrane 国际协作组织提供的 Review Manager5.35 软件进行数据的处理,连续变量资料使用均数差(MD),95%可信区间(CI)表示;计数资料使用相对危险度(RR),95%可信区间(CI)表示。对所得结果进行异质性检验,当 $I^2 < 50\%$ 时,表示无明显异质性,使用固定效应模型分析;当 $I^2 \geq 50\%$ 时,表示有明显异质性,使用随机效应模型分析。同时绘制漏斗图,观察其对称性,若图形对称,说明发表偏倚较小,若图形不对称,则可能存在较大的发表偏倚,最后使用 GRADEpro3.6.1 软件对 Meta 分析结果的质量进行证据评价评分。

2 结果

2.1 文献检出的结果 经逐层筛选后,最终纳入 6 个随机对照试验,文献筛选流程及结果见流程图(图 1),纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价 如图 3 所示,纳入文献整体的偏倚风险较低(图中以绿色为主);偏倚的来源以选择性偏倚为主(红色较集中的区域),选择性偏倚出现的最主要原因是 3 项研究未提及分配方案的隐藏。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 *H. pylori* 的根除率 6 个研究比较了 O(-)G(+)和 O(+)G(+)患者的 *H. pylori* 根除率,各研究结果之间有异质性($P=0.06, I^2=53\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示, O(-)G(+)患者 *H. pylori* 根除率优于 O(+)G(+)患者($RR=1.16, 95\% CI=1.01, 1.35, P=0.04$)。见图 3。

2.3.2 不同检测方法分析 6 项研究中有四项检测

口腔 *H. pylori* 方法是 HPS 检测法, 合并分析显示有显著异质性 ($\chi^2 = 10.67, P = 0.06, I^2 = 53\%$), 结果显示, HPS 检测法对 O(-)G(+) 与 O(+)G(+)患者 *H. pylori* 根除率的差异无统计学意义 ($RR = 1.16, 95\% CI = 0.95, 1.40, P = 0.14$); 两项检测方法是 PCR 检测法, 合并分析显示无明显异质性 ($\chi^2 = 0, P = 0.95, I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果提示, PCR 检测法对 O(-)G(+) 与 O(+)G(+)患者 *H. pylori* 根除率的差异无统计学意义 ($RR = 1.15, 95\% CI = 0.88, 1.49, P = 0.31$)。见图 4。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	时 间	口腔 <i>H. pylori</i> 的检测方法	胃 <i>H. pylori</i> 的检测方法	O(-)G(+)		O(+)G(+)		干 预 方式
				患者 的 <i>H. pylori</i> 根除率	患者 的 <i>H. pylori</i> 根除率	患者 的 <i>H. pylori</i> 根除率	患者 的 <i>H. pylori</i> 根除率	
楼晓军等 ^[21]	2016	HPS 检测方法	¹⁴ C-UBT	24/47	25/41	40	51	四联
候海玲等 ^[22]	2003	PCR 扩增	¹³ C-UBT	24/33	16/25	16	25	三联
张辉 ^[23]	2013	PCR 扩增	PCR 扩增	17/23	16/25	16	25	三联
吴中等 ^[24]	2012	HPS 检测方法	¹⁴ C-UBT	58/66	72/120	72	120	三联
Song 等 ^[25]	2013	HPS 检测方法	¹⁴ C-UBT	42/45	40/51	40	51	四联
张慧等 ^[26]	2016	HPS 检测方法	¹⁴ C-UBT	32/38	43/54	43	54	四联

注: O(-): 口腔 *H. pylori* 阴性; O(+) 口腔 *H. pylori* 阳性; G(+): 胃 *H. pylori* 阳性。HPS: 唾液幽门螺杆菌检测法; PCR: 聚合酶链式反应; ¹⁴C-UBT: ¹⁴碳呼气试验。

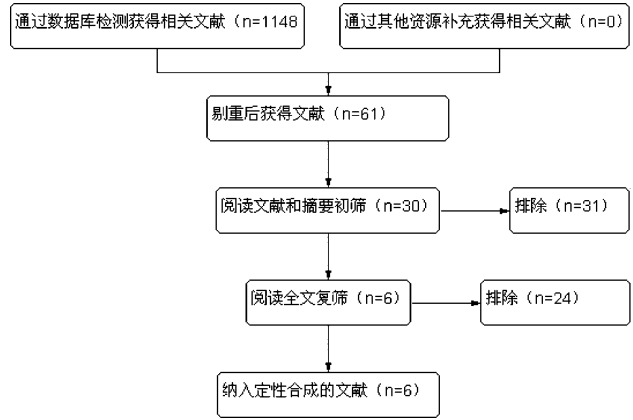


图 1 文献筛选流程图及结果

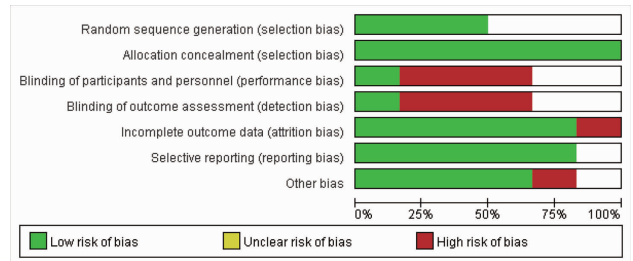


图 2 纳入文献每个偏倚项目风险判断所占百分比

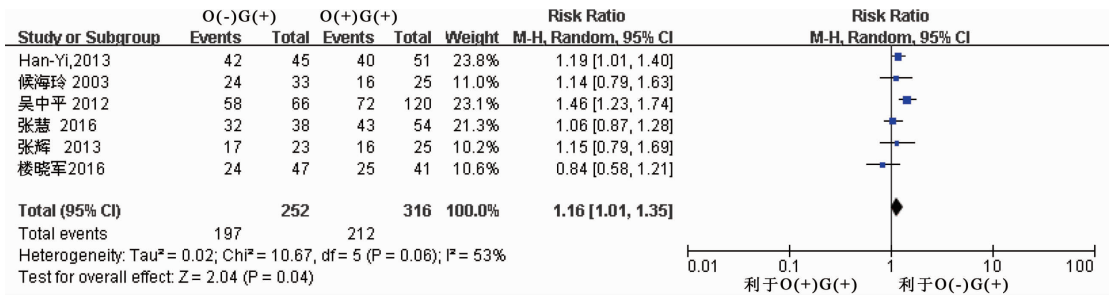


图 3 O(-)G(+) 与 O(+)G(+)患者 *H. pylori* 根除率比较的森林图

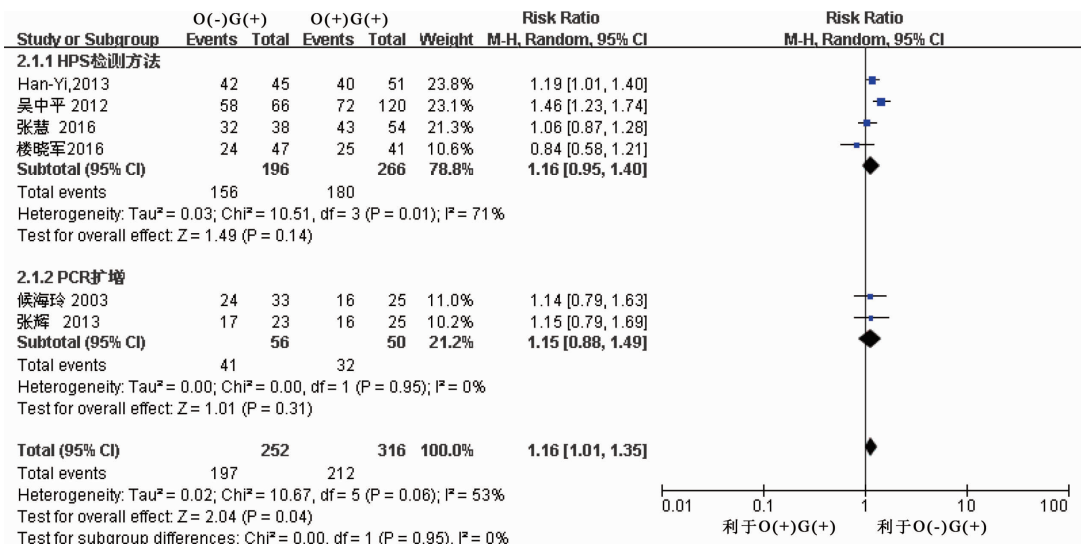


图 4 O(-)G(+) 与 O(+)G(+)患者不同 *H. pylori* 检测方法比较的森林图

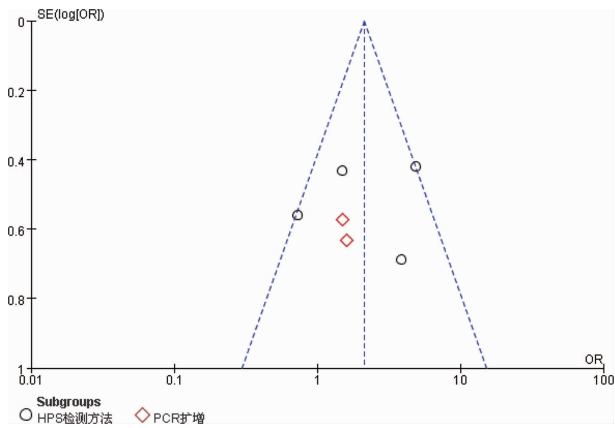


图 5 口腔 *H. pylori* 不同检测方法的亚组漏斗图

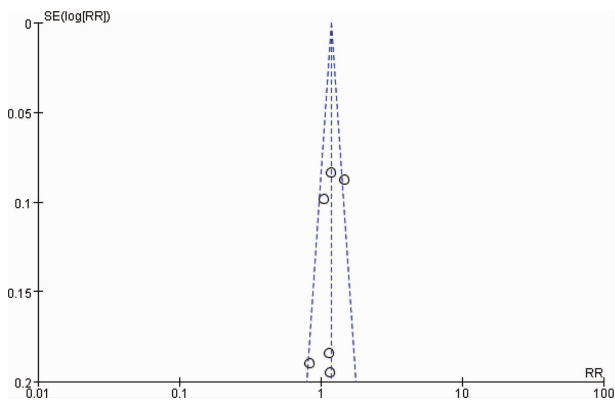


图 6 O(-)G(+)与 O(+)G(+)患者
H. pylori 根除率 Meta 分析漏斗图

2.3.3 敏感性分析 在剔除吴中平等后统计学异质性消失($P=0.240, I^2=0$),其他组无明显改变;在剔除楼晓军等后统计学异质性消失($P=0.000, I^2=42%$),其他组无明显改变;采用单因素敏感分析法,随机剔除 1 篇研究文献及去除样本量小或权重较大的研究,以探索 Meta 分析结果敏感性及其变异程度,结果提示合并的 *RR* 值及统计学意义无明显改变,故结果稳定性较高。

2.3.4 发表偏倚分析 对纳入的研究采用漏斗图分析,结果显示,纳入的 6 项研究在漏斗图上分布为对称,表明在根除率这一指标上,存在发表偏倚的可能性较小。见图 5、图 6。

3 讨论

尽管在过去的几十年中对 *H. pylori* 的致病性进行广泛研究,但细菌传播的确切模式和途径仍不清楚。在各种报道中,强烈提出了粪口、口-口途径的传播途径^[27]。*H. pylori* 在口腔中的检测为 *H. pylori* 提供了其他可能的胃外生态位的可能性。如果生物体存在于胃炎患者的口腔中,可能成为疾病传播的储库。未能从口腔中消除 *H. pylori* 可导致细菌在胃中的再次繁殖,从而导致螺杆菌性胃炎和相关的十二指

肠疾病的复发。然而,对已有的研究进行深入研究,发现口腔和胃的关系。*H. pylori* 感染揭示了相互矛盾的结果。一些研究报告有明显的关联,而另一些研究则否认了任何联系^[28]。在本研究中, O(-)G(+)患者的根除率高于 O(+)G(+)患者,差异有统计学意义,表明 *H. pylori* 感染在口腔和胃中的关系。关于口腔 Hp 感染传播的作用,文献资料差异很大^[9,12,14,20]。一个由于样本采集和 *H. pylori* 检测技术的差异,在口腔样本中观察到了广泛的检出率(0~100%)^[29-30]。仔细地进行了亚组分析,发现不同的 HPS 检测法,并没有改变 O(-)G(+)和 O(+)G(+)患者根除率;PCR 检测法也没有改变 O(-)G(+)和 O(+)G(+)患者根除率。敏感性分析以几种方式进行,通过改变所使用的统计学方法来进行结果的一致性。进行的敏感性分析并没有实质性地改变结果,增加了对这些结果的信心。*H. pylori* 是胃炎和消化性溃疡的主要致病菌。本研究结果显示, O(-)G(+)患者 *H. pylori* 根除率优于 O(+)G(+)患者,提示口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染的根除率有关。一些研究报道 *H. pylori* 的根除率低是由于牙菌斑的 *H. pylori*^[16-17],牙菌斑对 *H. pylori* 的疗效不足可能是由于含有增殖微生物的牙菌斑结构,伴随着上皮细胞,白细胞和巨噬细胞的散射^[31],使 *H. pylori* 在牙菌斑中不能被全身的抗生素杀死,由相同的菌株再次感染胃^[32]。一篇荟萃分析发现,胃和口腔根除率成功率分别为 85.8% 和 5.7%,说明口腔可以作为 *H. pylori* 的永久性储库,也可能是胃再次感染的潜在原因^[33],在结束系统成功治疗之前,必须考虑到这项研究的几个局限性。首先,一项 Meta 分析的质量取决于原始研究的质量,特别是研究设计和报告。在亚组分析中有异质性证据表明,研究设计的多样性,不同的 *H. pylori* 检测方法等可能对结果的解释有不利影响。其次,一些研究使用 *H. pylori* 鉴定的几种方法,然而,目前并没有提供关于任何一项测试确认 Hp 感染的详细信息。这可能导致研究中不同的根除率,因此在研究中带来显著的异质性。第三,我们排除了未发表的研究,这也可能引入选择偏差。

综上所述, O(-)G(+)患者 *H. pylori* 根除率要高于 O(+)G(+)患者,口腔 *H. pylori* 与 *H. pylori* 根除率密切相关,口腔可能是感染和再感染的来源。

参考文献

- [1] Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Guzik TJ, et al. Helicobacter pylori in the oral cavity and its implications for gastric infection, periodontal health, immunology and dyspepsia[J]. J Physiol Pharma-

- col, 2005, 56(Suppl 6): 77-89.
- [2] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* [J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994, 61: 1-241.
- [3] Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection [J]. Lancet, 1997, 349(9047): 265-269.
- [4] Ashraf HM, Ashraf S, Saeed F, et al. Is it worthwhile to treat *Helicobacter pylori* in all dyspeptic patients [J]. Pak Armed Forces Med J, 2005, 55(2): 135-140.
- [5] Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR [J]. J Clin Pathol, 1993, 46(6): 540-543.
- [6] Gebara ECE, Pannuti C, Faria CM, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients [J]. Oral Microbiology and Immunology, 2004, 19(4): 277-280.
- [7] Ozdemir A, Mas MR, Sahin S, et al. Detection of *Helicobacter pylori* colonization in dental plaques and tongue scrapings of patients with chronic gastritis [J]. Quintessence Int, 2001, 32(2): 131-134.
- [8] Birek C, Grandhi R, McNeill K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers [J]. J Oral Pathol Med, 1999, 28(5): 197-203.
- [9] Okuda K, Ishihara K, Miura T, et al. *Helicobacter pylori* may have only a transient presence in the oral cavity and on the surface of oral cancer [J]. Microbiol Immunol, 2000, 44(5): 385-388.
- [10] Butt AK, Khan AA, Khan AA, et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients [J]. J Pak Med Assoc, 2002, 52(5): 196-200.
- [11] Li C, Musich PR, Ha T, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva demonstrated by a novel PCR assay [J]. J Clin Pathol, 1995, 48(7): 662-666.
- [12] Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction [J]. J Clin Microbiol, 1993, 31(4): 783-787.
- [13] Li C, Ha T, Ferguson DA Jr, et al. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission [J]. Dig Dis Sci, 1996, 41(11): 2142-2149.
- [14] Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients [J]. J Periodontol, 2003, 74(1): 129-134.
- [15] Shames B, Krajden S, Fuksa M, et al. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque [J]. J Clin Microbiol, 1989, 27(12): 2849-2850.
- [16] Suk FM, Chen SH, HoYS, et al. It is difficult to eradicate *Helicobacter pylori* from dental plaque by triple therapy [J]. Chinese medical journal, 2002, 65(10): 468-473.
- [17] Gürbüz AK, Ozel AM, Yazgan Y, et al. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy [J]. South Med J, 2003, 96(3): 244-247.
- [18] Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach [J]. Eur J Oral Sci, 2008, 116(4): 297-304.
- [19] Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, et al. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients [J]. Oral Dis, 2005, 11(1): 17-21.
- [20] Olivier BJ, Bond RP, van Zyl WB, et al. Absence of *Helicobacter pylori* within the oral cavities of members of a healthy South African community [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(2): 635-636.
- [21] 楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 等. 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(18): 2918-2922.
- [22] 侯海玲, 孟焕新, 胡文杰, 王景文. 口腔幽门螺杆菌对胃幽门螺杆菌根除率的影响 [J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(5): 327-329.
- [23] 张辉. 口腔幽门螺杆菌对胃内幽门螺杆菌根除率的影响 [J]. 健康必读(中旬刊), 2013, 12(1): 213-213.
- [24] 吴中平, 吴晓茹, 李峰. 慢性胃炎患者口腔幽门螺杆菌感染对胃幽门螺杆菌根除率的影响 [J]. 北京医学, 2012, 34(8): 765-767.
- [25] Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(39): 6645-6650.
- [26] 张慧, 李晓宇, 崔梅花, 等. 口腔幽门螺杆菌感染对胃内幽门螺杆菌根除疗效的影响及其相关因素研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(11): 1242-1246.
- [27] Dowsett SA, Kowolik MJ. Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it [J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2003, 14(3): 226-233.
- [28] Chaudhry S, Iqbal HA, Khan AA, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa: correlation revisited [J]. J Pak Med Assoc, 2008, 58(6): 331-334.
- [29] Sahin FI, Tinaz AC, Simsek IS, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsy samples of Turkish patients by PCR-RFLP [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2001, 64(2): 150-152.
- [30] Pytko-Polonec J, Konturek SJ, Karczewska E, et al. Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection [J]. J Physiol Pharmacol, 1996, 47(1): 121-129.
- [31] Brex M, Rönström A, Theilade J, et al. Early formation of dental plaque on plastic films. 2. Electron microscopic observations [J]. J Periodont Res, 1981, 16(2): 213-227.
- [32] Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China) [J]. Gastroenterology, 1998, 114(2): 256-261.
- [33] Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a Meta-analysis [J]. J Oral Pathol Med, 2011, 40(4): 317-324.