

幽门螺杆菌感染与克罗恩病关系的荟萃分析

钱娟 苏炜 张国新

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.06.013

幽门螺杆菌(*Hp*)是定植在人类胃黏膜的有较强传染性的一种革兰阴性菌^[1]。慢性 *Hp* 感染在慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌及胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的致病机制中起着重要的作用^[2,3]。炎症性肠病(IBD)包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),其发病机制尚不明确,研究者猜测螺杆菌属可能会出现在人类结肠并参与 IBD 发生^[4]。在一些 CD 患者的粪便或黏膜标本中发现了条件致病菌,如类结核分枝杆菌、侵袭性大肠杆菌和梭状芽孢杆菌等^[5]。Pearce 等^[6]的研究发现,CD 患者中 *Hp* 阳性者比正常对照组少。在 Man 等^[7]的研究中,59%的 CD 患儿被检出 *Hp* 阳性,远高于无症状健康儿童。以上均提示,*Hp* 感染可能在 CD 发病中起着重要的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

本研究中进行荟萃分析的准则参照“Observational Studies in Epidemiology”^[8],在 Pubmed、Medline、EMBASE、OVID 和中国知网等数据库检索发表于 1991 年 1 月至 2011 年 7 月的相关文献。检索的主题词和关键词包括:“*Helicobacter pylori*”、“*H. pylori*”、“*Hp*”、“Crohn's disease”、“CD”、“Crohn disease”和“Crohn's”,并且用连接词(NOT、AND、OR)进行缩小或扩展搜索范围。

文献纳入标准:(1)研究对象是人类;(2)英文文献;(3)对 *Hp* 感染与 CD 的关系进行了清楚的阐述;(4)随机对照研究;(5)*Hp* 阳性的诊断方法必须包括组织学培养、血清学检测、PCR 检测或快速尿素酶实验中的任意一种。文献剔除标准:(1)未公开发表的全文文献或摘要;(2)无 *Hp* 感染的原始数据;(3)综述及数据重复的研究。

1.2 方法

由两位研究者对文献进行检索,浏览检索到的所有全文和摘要,提取入选文献中的相关数据,包括第一作者、发表年份、国家或地区、*Hp* 检测方法、平均年龄、病例组与对照组的人数以及男性与女性的人数等数据。提取的数据中有 98%是相同的,存在分歧的部分由两人进行交流并达成一致。

1.3 统计分析

本研究采用 Stata 13.0 软件进行数据分析。病例组是 CD 组,对照组是非 CD 组。为了分析 *Hp* 感染与 CD 之间的关系,本研究计算了病例组与对照组之间的 OR 值及 95%可信区间(CI)。如 $OR > 1$,表示 *Hp* 感染是 CD 的危险因素;如 $OR < 1$,表示 *Hp* 感染是 CD 的保护因素;如 $OR = 1$,则表示 *Hp* 感染与 CD 无关。此外,对纳入的每组研究计算其异质性。当 $P < 0.1$ 时,认为文献间的异质性有明显差异,采用随机模型(random-effects model)进行分析,反之则采用固定模型(fixed-effects model)进行分析。设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

根据主题词和关键词一共检索到 179 篇文献,其中 164 篇被剔除(57 篇是综述,97 篇因未对 *Hp* 感染与 CD 的关系进行阐述而被排除,5 篇为非随机对照研究^[9-13],2 篇为非英文文献^[14,15],3 篇未能提取可用的数据^[6,16,17]),剩余 15 篇被纳入本荟萃分析^[18-32]。

本荟萃分析包含 3 724 人,年龄范围是 26~51.6 岁。在这 15 篇文献中,仅有 1 篇是多中心研究,其余均为单中心研究。所有文献的病例组和对照组都有 *Hp* 检测方法及其结果的记录,其中 7 篇收集血清标本并用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IgG 抗体,1 篇检测 DNA,1 篇采用 IgG 抗体检测和组织学培养,1 篇采用¹³C 呼气试验和 ELISA 方法,其余 5 篇均运用快速尿素酶法检测 *Hp*。对于 CD 的诊断方法,大部分文献都没有给出具体方法。

作者单位:210003 南京医科大学第二附属医院儿童医学中心(钱娟);210002 江苏南京,中国人民解放军第四五四医院高干科(苏炜);210029 南京医科大学第一附属医院消化科(张国新)

通信作者:张国新,Email: guoxinz@njmu.edu.cn

2.2 数据分析

共有 3 724 人纳入研究,其中 CD 组 1 415 人、对照组 2 309 人,CD 组和对照组中感染 *Hp* 的具体情况见表 1。其中 CD 组中感染 *Hp* 共 322 人(22.8%),对照组中感染 *Hp* 共 1 034 人(44.8%)。对入选的文献均采用 OR 值来评估 *Hp* 感染与 CD 的关系。在纳入研究的 15 篇文献中,仅有 1 篇的 $OR > 1$ ($OR = 1.84$)^[32],其余 OR 均 < 1 ,总 $OR = 0.42$,95%CI: 0.30~0.58, $P < 0.05$,CD 组与对照组之间差异无统计学意义。纳入文献中有 2 篇提及不同年龄段的 CD 组和对照组人群中 *Hp* 的感染情况^[22,30],研究者们认为在相同年龄区间内,CD 组感染 *Hp* 的比例比对照组低,见表 2。

表 1 纳入研究的 CD 组和对照组中感染 *Hp* 的情况统计

研究	CD 组	对照组
Parente 等 ^[18]	51(41.5%)	127(58.8%)
Wagtman 等 ^[19]	47(12.2%)	98(35.4%)
Duggan 等 ^[20]	29(33.3%)	63(36.2%)
Parente 等 ^[21]	47(33.3%)	84(59.6%)
Matsumura 等 ^[22]	15(16.7%)	211(40.2%)
Vare 等 ^[23]	12(12.8%)	26(37.1%)
Furusu 等 ^[24]	9(36.0%)	13(52.0%)
Guslandi 等 ^[25]	9(15.0%)	11(36.7%)
Piodi 等 ^[26]	17(53.1%)	44(61.1%)
Prónai 等 ^[27]	7(13.7%)	78(39.0%)
Oliveira 等 ^[28]	24(55.8%)	46(62.2%)
Ando 等 ^[29]	3(7.89%)	5(41.7%)
Song 等 ^[30]	26(17.7%)	166(52.5%)
Garza-González 等 ^[31]	12(57.1%)	51(68.0%)
Kaakoush 等 ^[32]	14(18.2%)	11(10.8%)
合计	322(22.8%)	1 034(44.8%)

表 2 不同年龄区间的 CD 组和对照组中感染 *Hp* 的情况统计

年龄区间	<i>Hp</i> 感染率/%		P 值
	CD 组	对照组	
Matsumura 等 ^[22] 的研究			
10~19 岁	0/9(0%)	12/63(19.1%)	0.340
20~29 岁	1/34(2.9%)	17/99(17.2%)	0.042
30~39 岁	4/29(13.8%)	27/99(27.3%)	0.217
40~49 岁	8/13(61.5%)	54/104(51.9%)	0.568
50~69 岁	2/5(42.0%)	101/160(63.1%)	0.365
合计	15/90(16.7%)	211/525(40.2%)	0.000 1
Song 等 ^[30] 的研究			
<30 岁	8/70(11.4%)	31/72(43.1%)	<0.05
30~44 岁	6/45(13.3%)	77/135(57%)	<0.05
45~59 岁	8/22(36.4%)	40/74(54.1%)	<0.05
≥60 岁	4/10(40.0)	13/35(51.4)	0.819

3 讨论

本研究纳入了 15 篇病例对照研究,旨在观察 *Hp* 感染与 CD 之间是否有关联,分析结果表明 *Hp* 感染可能是 CD 的一个潜在的保护因素。以往的荟萃分析也提到 *Hp* 感染可降低 CD 的发生率^[33]。CD 的发病原因目前尚不明确。缺陷性 T 淋巴细胞凋亡和肠上皮细胞屏障功能减弱可能在 CD 的发病机制中起重要的作用,宿主细胞对微生物致病体产生免疫应答释放的自体防卫机制包括防御素、模式识别受体(PRR)、病原相关分子模式(PAMP)、Toll 样受体(TLR)^[34]。目前普遍认为肠道菌群在 CD 的发病机制中起了作用,相关的肠道细菌有鸟型副结核分支杆菌和黏附侵袭性大肠杆菌等^[32]。有研究发现 CD 患者的 *Hp* DNA 检出率较对照组高(59%比 9%)^[7],但有研究发现 IBD 患者感染 *Hp* 的概率较正常对照组小^[19,23,30],另一些研究则认为 IBD 患者与对照组感染 *Hp* 的概率差异无统计学意义^[31]。

CD 患者中感染 *Hp* 的比例较低,其原因尚不明确,可能与患者服用的某些药物(如柳氮磺吡啶和抗生素)有关^[16]。Guslandi 等^[25]的研究将对象分为 3 组,分别是 6 个月内服用环丙沙星或甲硝唑的 CD 患者、6 个月内未服用上述药物的 CD 患者和对照组,所有 CD 患者均未经柳氮磺吡啶治疗过,*Hp* 检测的结果发现前两组的 *Hp* 感染率低于对照组。有研究认为单独用 5-氨基水杨酸而不用柳氮磺吡啶可能起到预防 *Hp* 感染的作用,其原因尚未明确,可能与 5-氨基水杨酸可抑制微生物黏附在胃黏膜上有关^[26]。

家庭集聚已被证实为 CD 发病的重要因素之一。遗传因素在 CD 发病中的作用不容小觑,若在一个家庭中出现 CD 患者,其一级亲属的 CD 发病率将会升高 5 倍以上。有趣的是,在一些 CD 发病率较低的国家,近一二十年该病的发生率却升高了,提示环境因素也参与了 CD 的发病^[35]。本研究未关注家庭集聚现象和环境因素,因此在这些方面无法提供相关数据。

综上所述,本荟萃分析表明 *Hp* 可能是 CD 发病的一个保护性因素。纳入本研究的人群大部分来自欧洲,基于亚洲人群尤其是中国人群的调查有待于进一步关注与研究,并应更多地关注家庭集聚和环境因素。

参 考 文 献

1 Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin

- Microbiol Rev, 1997, 10: 720-741.
- 2 Vinagre RM, Corvelo TC, Arnaud VC, et al. Determination of strains of *Helicobacter pylori* and of polymorphism in the interleukin-8 gene in patients with stomach cancer. *Arq Gastroenterol*, 2011, 48: 46-51.
 - 3 Moss SF, Malfertheiner P. *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter*, 2007, 12(suppl 1): 23-30.
 - 4 Bohr UR, Primus A, Zagoura A, et al. A group-specific PCR assay for the detection of *Helicobacteraceae* in human gut. *Helicobacter*, 2002, 7: 378-383.
 - 5 Marteau P, Chaput U. Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders. *Dig Dis*, 2011, 29: 166-171.
 - 6 Pearce CB, Duncan HD, Timmis L, et al. Assessment of the prevalence of infection with *Helicobacter pylori* in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12: 439-443.
 - 7 Man SM, Zhang L, Day AS, et al. Detection of enterohepatic and gastric *Helicobacter* species in fecal specimens of children with Crohn's Disease. *Helicobacter*, 2008, 13: 234-238.
 - 8 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 2000, 283: 2008-2012.
 - 9 Lidar M, Langevitz P, Barzilai O, et al. Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease: insinuations at a true pathogenic role. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1173: 640-648.
 - 10 Püspök A, Dejaco C, Oberhuber G, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the phenotype of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 3239-3244.
 - 11 Herz R, Schaube J, Meining A, et al. Gastritis associated with Crohn disease can be masked by *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34: 471-473.
 - 12 Kolho KL, Rautelin H, Lindahl H, et al. *Helicobacter pylori*-positive gastritis in pediatric patients with chronic inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 27: 292-295.
 - 13 Halme L, Kärkkäinen P, Rautelin H, et al. High frequency of *Helicobacter* negative gastritis in patients with Crohn's disease. *Gut*, 1996, 38: 379-383.
 - 14 Hong CH, Park DI, Choi WH, et al. The clinical usefulness of focally enhanced gastritis in Korean patients with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol*, 2009, 53: 23-28.
 - 15 Sladek M, Jedynek-Wasowicz U, Wedrychowicz A, et al. The low prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed inflammatory bowel disease children and adolescent. *Przegl Lek*, 2007, 64 (Suppl 3): 65-67.
 - 16 el-Omar E, Penman I, Cruikshank G, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut*, 1994, 35: 1385-1388.
 - 17 Halme L, Rautelin H, Leidenius M, et al. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol*, 1996, 49: 65-67.
 - 18 Parente F, Molteni P, Bollani S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32: 1140-1146.
 - 19 Wagtmans MJ, Witte AM, Taylor DR, et al. Low seroprevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in historical sera of patients with Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32: 712-718.
 - 20 Duggan AE, Usmani I, Neal KR, et al. Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut*, 1998, 43: 494-498.
 - 21 Parente F, Cucino C, Bollani S, et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 705-711.
 - 22 Matsumura M, Matsui T, Hatakeyama S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and correlation between severity of upper gastrointestinal lesions and *H. pylori* infection in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*, 2001, 36: 740-747.
 - 23 Vare PO, Heikius B, Silvennoinen JA, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36: 1295-1300.
 - 24 Furu H, Murase K, Nishida Y, et al. Accumulation of mast cells and macrophages in focal active gastritis of patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49: 639-643.
 - 25 Guslandi M, Fanti L, Testoni PA. *Helicobacter pylori* seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49: 1296-1297.
 - 26 Piodi LP, Bardella M, Rocchia C, et al. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36: 22-25.
 - 27 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. *Helicobacter*, 2004, 9: 278-283.
 - 28 Oliveira AG, Rocha GA, Rocha AM, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from the intestinal mucosa of patients with Crohn's Disease. *Helicobacter*, 2006, 11: 2-9.

检测方法有待进一步规范,值得进一步研究。

在中国由肠道病毒所致无菌性脑膜炎不属于法定报告传染病,同时也缺乏较全面的流行病学资料,近年来肠道病毒所致疾病呈现上升趋势,本次调查结果显示,入伍新兵人群 ECHO 抗体阳性检出率较低,均为高度易感人群,难以形成有效的免疫屏障,因此探索病毒在人群中的传播规律具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 李梦东,王宇明,牛俊奇,等. 实用传染病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2005,440-441.
- 2 彭文伟,颜光美,钟南山,等. 现代感染性疾病与传染病学. 北京:北京科学出版社,2000,868-871.
- 3 闻玉梅,陆德源,何丽芳,等. 现代医学微生物学. 上海:上海医科大学出版社,1999,1227-1244.
- 4 Yamashita K, Miyamura K, Yamedera S, et al. Epidemics of aseptic meningitis duo to ECHO virus in Japan. *Med Sci Biol*, 1994, 47: 221-239.
- 5 Thoelen I, Lemey P, Van Der Donck I, et al. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000. *J Med*

- Virology*, 2003, 70: 420-429.
- 6 Wang JR, Tsai HP, Huang SW, et al. Laboratory diagnosis and genetic analysis of aseptic meningitis in Taiwan in 2001. *J Clin Microbiol*, 2002, 40: 4439-4444.
- 7 李岩,徐爱强,宋立志,等. 埃可病毒30型所致无菌性脑膜炎爆发的血清流行病学分析. *中国计划免疫*, 2005, 11: 461-464.
- 8 何云,曹春远,陈前进,等. 1起埃可病毒6型所致无菌性脑膜炎爆发的血清流行病学调查. *预防医学论坛*, 2012, 18: 569-573.
- 9 詹美蓉,王明斋,刘江艺,等. 2011年福建省德化县1起埃可病毒30型引起的脑膜炎暴发调查. *预防医学论坛*, 2012, 18: 737-739.
- 10 何曙春,熊传龙,吴家兵,等. 安徽省六安市1起埃可病毒6型脑膜炎暴发的调查. *中华流行病学杂志*, 2007, 28: 663-666.
- 11 高洁,赵雅男,姜仁杰,等. 间接免疫荧光试验在人群埃可30型肠道病毒IgG抗体检测中的应用. *检验医学*, 2006, 21: 602-605.
- 12 白永生,杨安宁,张静,等. 银川市某医院体检人群EV71型和ECHO病毒感染率的调查. *宁夏医科大学学报*, 2012, 34: 453-455.

(收稿日期:2014-03-19)

(本文编辑:王立明)

(上接第408页)

- 29 Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, et al. Relationships between *Helicobacter pylori* infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23 (Suppl 2): S193-S197.
- 30 Song MJ, Park DI, Hwang SJ, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean patients with inflammatory bowel disease, a multicenter study. *Korean J Gastroenterol*, 2009, 53: 341-347.
- 31 Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Mendoza-Ibarra SI, et al. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-eastern Mexican population. *Int J Immunogenet*, 2010, 37: 355-359.
- 32 Kaakoush NO, Holmes J, Octavia S, et al. Detection of

- Helicobacteraceae* in intestinal biopsies of children with Crohn's Disease. *Helicobacter*, 2010, 15: 549-557.
- 33 Luther J, Dave M, Higgins PD, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1077-1084.
- 34 Tsianos EV, Katsanos K. Do we really understand what the immunological disturbances in inflammatory bowel disease mean. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 521-525.
- 35 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448: 427-434.

(收稿日期:2014-01-12)

(本文编辑:林磊)