乙肝相关性肝病患者幽门螺杆菌感染的研究

王　甦，李　翠，陈凤娟，向晓星

（扬州大学临床医学院 苏北人民医院 消化内科，江苏 扬州，225000）

摘　要：目的　研究慢性乙型肝炎（乙肝）、乙肝肝硬化、乙肝后肝癌等肝病患者幽门螺杆菌（Hp）感染情况。方法　收集慢性乙肝、乙肝肝硬化、乙肝后肝癌等肝脏疾病患者273 例，日期正常体检人群 60 例，采用免疫层析法检测患者血清中抗 Hp 抗体（Hp-IgG），定量 PCR 检测 HBV DNA。结果　乙肝相关性肝病患者 Hp 感染率 73.3%，正常体检人群为 40.0%，2 组比较差异有统计学意义（$P<0.01$）；慢性乙肝、乙肝肝硬化、乙肝后肝癌 3 组患者 Hp 感染率分别为 62.7%、77.0%、79.7%，后二者 Hp 明显高于慢性乙肝患者（$P<0.05$）；按病毒载量分级，HBV DNA 阴性组 Hp 感染率低于 HBV DNA 阳性组，而阳性组按低、中、高分组，各组间 Hp 感染率分别为 69.4%、65.0%、66.1%（$P>0.05$）；乙肝肝硬化患者按 Child-push 分级后，A、B、C 各级之间的 Hp 感染率分别为51.9%、63.4%、65.6%（$P>0.05$）。结论　Hp 感染可能参与乙肝肝病患者肝脏损伤，显示 Hp 具有肝细胞毒性作用；肝硬化、肝癌感染率高于慢性乙型肝炎，提示 Hp 感染与慢性肝病疾病进展和肝癌的发生有一定相关性。

关键词：幽门螺杆菌；乙型肝炎病毒；肝硬化；肝癌；乙肝相关性肝病

中图分类号：R 512.6　文献标志码：A　文章编号：1672-2353（2013）03-039-03　DOI：10.7619/jcmp.201303012

Prevalence of Hp infection in hepatitis B virus-relative liver disease patients

WANG Su, LI Cui, CHEN Fengjuan, XIANG Xiaoxing

（*Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu*, 225001）

ABSTRACT: Objective　To investigate the prevalence rate of H. pylori in hepatitis B virus-relative liver disease patients, including chronic hepatitis B, hepatic carcinoma and cirrhosis. **Methods**　A total of 273 patients with liver disease were selected and anti-H. pylori IgG was detected in their serum. Positive results meant that the patients were infected with Hp. **Results**　The prevalence rates of H. pylori infection in patients with hepatitis B, HBV-related hepatic carcinoma and HBV-related liver cirrhosis were 62.7%, 77.0%, 79.7% respectively. Significant difference was found between two groups（$P<0.001$）, compared with healthy people. The prevalence rate of H. pylori infection in patients with HBV-related hepatic carcinoma and HBV-related liver cirrhosis was higher than that of H. pylori infection in patients with chronic Hepatitis B（$P<0.05$）. The prevalence rate of H. pylori infection in positive patients with HBV DNA was higher than those negative patients, but the prevalence rate was similar in patients with different levels of HBV DNA. The prevalence rates of H. pylori infection in patients with Child-Pugh classes A, B, and C liver cirrhosis were 51.9%, 63.4%, 65.6%. There was no significant difference in patients with different grades of liver cirrhosis. **Conclusion**　The prevalence rate of H. pylori infection in patients with chronic liver disease led by HBV is higher. The patients with hepatitis B who also have hepatic carcinoma or liver cirrhosis are more easily infected by Hp. The infection of Hp may have relationship with the complication of HBV-related liver diseases and Hp may have toxicity for hepatocyte.

KEY WORDS: Helicobacter pylori; hepatitis B virus; hepatitis B virus-relative liver disease

幽门螺杆菌（Hp）感染是慢性胃炎、消化性溃疡和非溃疡性消化不良的主要致病因素。随着 Hp 的研究深入，关于 Hp 与各种肝脏疾病的相关性研究也逐渐增多[1-4]，但报道并不尽一致。本研究探讨乙型肝炎病毒相关性肝病（慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌）患者Hp感染情况，

收稿日期：2012-10-16

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

同时探讨 HBV DNA 不同载量下 Hp 的感染率，以及肝硬化 Child-push 分级与 Hp 感染率的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例选择：全部病例均为本院消化内科2010年3月—2011年12月收治的肝脏疾病住院患者，共273例，其中慢性乙型肝炎患者83例，乙肝肝硬化患者126例，乙肝后肝癌患者64例。诊断符合2010年12月中华医学会感染病学分会、肝病学分会慢性乙型肝炎防治指南中有关标准。同时收集60例正常体检人群。以上患者均经血常规、肝功能、肝炎病毒系列、AFP、ANA、LKM1、彩色多普勒超声、肝脏CT等相关检查确诊。患者一般情况见表1。

表1 研究对象的一般情况

分组	n	性别(男/女)	年龄/岁	HBV 感染
慢性乙型肝炎	83	61/22	40.1(15~67)	+
乙肝肝硬化	126	83/43	56.4(30~75)	+
乙肝后肝癌	64	38/26	53.4(27~64)	+
正常人群组	60	34/26	40.5(22~68)	−

1.1.2 标本采集与处理：抽取患者空腹静脉血约3 mL，室温静置20~30 min，待血液自然凝固，3000 r/min 离心10 min，收集血清，保存于−20 ℃冰箱。

1.2 方法

1.2.1 Hp 感染的检测及判定：应用 Hp 抗体检测试剂(购自南京黎明生物公司)检测血清中抗 Hp 抗体(Hp-IgG)。

1.2.2 HBV DNA 定量检测：用定量 PCR 检测 HBV DNA，由深圳生物工程股份有限公司提供 HBV-PCR 荧光定量检测试剂盒，含量$<1.0\times10^3$ copies/mL 判读为阴性。

2 结 果

2.1 慢性乙型肝炎、乙肝肝硬化、乙肝后肝癌患者 Hp 感染率

研究表明：乙肝病毒相关性肝病(包括慢性乙型肝炎、乙肝肝硬化、乙肝后肝癌)患者中 Hp 感染率73.3%，正常人群组感染率40.0%，2组比较差异有统计学意义($P<0.001$)；慢性乙型肝炎、乙肝炎后肝硬化、乙肝后肝癌3组患者 Hp 感染率分别为62.7%、77.0%、79.7%，3组比较，后二者感染率明显高于单纯乙型肝炎患者($P<0.05$)，而乙肝后肝硬化患者与乙肝后肝癌患者感染率比较差异无统计学意义。各组肝脏疾病患者 Hp 感染情况及感染率见表2。

表2 血清 Hp-IgG 抗体检测结果

组别	n	Hp-IgG 阳性	感染率/%
慢性乙肝	83	52	62.7
乙肝后肝硬化	126	97	77.0
乙肝后肝癌	64	51	79.7
正常人群组	60	24	40.0

2.2 血清 HBV DNA 载量与 Hp 感染的关系分析

慢性乙肝肝病患者中 HBV DNA$<10^3$ copies/mL 共69例，Hp 感染率50.7%(35/69)，HBV DNA$\geqslant10^3$ copies/mL 204例中，Hp 感染率67.2%(137/204)，2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)；但按低、中、高分为($10^3\sim10^5$)、($10^5\sim10^7$)、$\geqslant10^7$ copies/mL，各组的 Hp 感染率分别为69.40%、65.0%、66.1%，各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。不同病毒载量的乙型肝炎患者 Hp 感染情况见表3。

表3 HBV DNA 活动者检测结果比较

HBV DNA/(copies/mL)	n	Hp-IgG 阳性	感染率/%
$<10^3$	69	35	50.7
$10^3\sim<10^5$	85	59	69.4
$10^5\sim<10^7$	60	39	65.0
$\geqslant10^7$	59	39	66.1

2.3 肝硬化分级与 Hp 感染的关系分析

肝硬化患者按 Child-push 分级后，A、B、C 各级之间的Hp感染率分别为51.9%、63.4%、65.6%，Hp 感染率逐渐升高，但各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。HC 患者按 Child-push 分级后各级别的 Hp 感染情况见表4。

表4 肝硬化患者及正常人群血清检测结果比较

组别	n	Hp-IgG 阳性	感染率/%
A 级	79	41	51.9
B 级	101	64	63.4
C 级	61	40	65.6
正常人群组	60	24	40.0

3 讨 论

幽门螺杆菌感染人类主要通过口-口、粪-口、内镜等途径传染，通常 Hp 主要定居在胃黏

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

膜[5-6]。基础与临床研究发现在慢性肝胆疾病及原发性肝癌患者的肝活体组织中可检测到 Hp 的存在，认为 Hp 可能是导致肝脏病变独立的或辅助的致病因素[6-9]。研究表明，乙型肝炎感染患者，尤其是 HBsAg 持续阳性、HBV DNA 持续复制阳性时，机体的免疫调节功能就有可能发生紊乱，使肝脏处于长期的炎症反应状态，从而破坏肝细胞。慢性乙肝患者因炎症的持续存在使机体处于一种长期的消耗状态，其防御功能及对感染的抵抗能力亦会降低，容易产生肠道菌群的紊乱，易出现多重感染。同时由于乙肝病毒的泛嗜性，其还可以定植于胃黏膜并大量复制，形成局部的长期的炎症反应。这些因素为乙肝患者 Hp 易感提供了可能。进一步研究发现，Hp 经诱导可耐受一定浓度的胆汁，亦有可能导致菌血症，提示 Hp 可通过胆道逆行至肝脏。Danesh 等[10-11]研究采用 PCR 法检测经动脉内膜切除的颈动脉粥瘤标本，发现该标本中存在 Hp，提示 Hp 或通过菌血症这一途径到达肝脏。

研究[15]表明，Hp 对肝细胞有明显细胞毒作用，可加重肝细胞损害。而慢性肝病、原发性肝癌易导致肝内胆汁淤积，更有利于 Hp 的定植。本实验通过检测血清 Hp-IgG，发现 HBsAg 阳性的肝病患者更容易感染 Hp，结论与国内外报道[12]一致。同时发现 HBV DNA 阳性者较阴性患者更容易被 Hp 病毒感染，乙肝肝硬化、乙肝后肝癌患者较慢性乙型肝炎患者更容易感染 Hp。考虑可能有以下几点因素：随着病情的发展，一方面白蛋白降低、脾功能亢进等因素使机体对感染的防御能力及对 Hp 的清除能力降低，胃黏膜菌群失调，细菌增殖旺盛，容易引起内毒素血症；另一方面门脉压力增高致使胃黏膜充血、水肿程度逐渐加重，有效血流量减少，甚至出现糜烂、出血，有利于 Hp 的定植和寄存；同时腺体发生萎缩、胃黏膜上皮肠化，使胃酸分泌减少，低酸状态也有利于 Hp 的生长。将肝硬化患者按 child-push 分级后发现，随着肝硬化程度加重，Hp 的感染率渐渐增高，但差异无统计学意义。Gabriele 等[13]报道 child C 级的肝硬化患者 Hp 感染率明显高于 A 级和 B 级。进一步将 HBV DNA 病毒载量按低中高分组，未显示随 HBV 滴度增高，Hp 感染率升高。可能与本组病例以肝硬化和肝癌为主，肝硬化和肝癌患者病毒载量相对较低有关。在肝炎后期，成熟的肝细胞被 HBV 广泛感染，细胞增殖能力下降，但由于在肝细胞持续发生死亡要求肝组织持续地代偿性再生。由于成熟肝细胞的减少，此时再生的细胞主要来源于干细胞，即卵圆细胞的增殖。干细胞在肝脏特定的微环境诱导下可以向成熟细胞分化，但在分化为成熟的肝细胞之前与其他非肝细胞一样，尚不能为病毒提供良好的生长环境，HBV 不能感染之或感染后不能复制。而当干细胞分化成熟后，又作为病毒攻击的靶子而重复以上的恶性循环。因此，当病情发展到肝硬化阶段，代偿性增生的细胞以卵圆形细胞为主时，血液中可检测到 AFP，而此时血清中 HBV 及 HBsAg 的滴度反而下降（这归因于成熟细胞数量的相对减少）[17-19]。

本研究发现乙肝后肝癌 Hp 感染率较高，提示 Hp 感染与原发性肝癌的发生可能存在相关性。Hp 菌株有 2 个类型，一种是含有与细胞毒素表达相关 CagA 基因的Ⅰ型 Hp，另一种是不含有 CagA 基因的Ⅱ型 Hp。含有 CagA 基因是致病性 Hp 特有的。范学工等[16]研究发现，CagA 阳性的 Hp 可诱导人肝细胞系 HepG2 原癌基因 c-fos 表达升高，提示 Hp 的 CagA 毒力因子在肝癌的发生上起一定作用。

由上述研究结果可知，乙肝病毒相关性肝病与正常人群相比，有较高的 Hp 感染率，且肝硬化、肝癌患者感染率明显增高，提示 Hp 感染后可能会引起肝细胞炎症、坏死、凋亡、肝纤维化，甚至肝癌的发生有关[14]。但 Hp 感染是否是引起肝脏发生慢性病变的危险独立因素或辅助因素，还有待进一步研究。

参考文献

[1] Niccoli G, Franceschi F. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori[J]. Coron Artery Dis, 2010, 21(4): 217.

[2] 李祖德. 乙型肝炎病毒的泛嗜性[J]. 国外医学流行病学传染病学分册, 1986, 13(3): 117.

[3] Chen Nailing, Bai ling. Expression of hepatitis B virus antigen and Helicobacter pylori infection in gastric mucosa of patients with chronic liver disease[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis int, 2004, 3(2): 223.

[4] Tag H S, Lee H S. Effects of Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura[J]. Korean J Hematol, 2010, 45(2): 127.

（下转第 51 面）

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

药物治疗失败时，临床医生才对这些患者进行尿动力学检查。尿动力学检查结果表明，大多数(74.6%)病例存在异常的尿动力学发现。尿动力学检查结果呈多样化，这也凸显了仅依靠临床评价获得正确诊断是多么困难。此外，改变处理措施非常必要。同样，这对于大多数患者是必要的，特别是对于尿动力学诊断为膀胱出口梗阻而可能需要进行决定性的手术(如经尿道前列腺切除/膀胱颈切开)的患者。对于尿动力学检查正常的患者，治疗主要是行为治疗、盆底锻炼和定时排尿，而不再采用检查前经验性地药物治疗。对尿动力学检查资料进一步分析发现，30.2%患者存在膀胱出口梗阻。与老年男性的流行病学最可能是前列腺增生的情况不同，年轻男性患者颇多为膀胱颈纤维化。其治疗的主要方法是α受体拮抗剂，尽管其可以让一些病人得到部分缓解[8]，但仍有很多患者需要通过膀胱颈切开来获得根本的缓解[3]。有学者研究指出，逼尿肌收缩功能受损是 LUTS 的原因之一[8-9]。本组 17.5%患者表现为逼尿肌活动低下或无收缩。推测这可能与病人存在某些潜在的影响逼尿肌收缩功能的疾病(如尚未发现的糖尿病)有关。

参考文献

[1] Adam B M, Amanda M, Aisha T, et al. Chronic prostatitis management strategies[J]. Drugs, 2009, 69(1): 71.

[2] 刘朝东，胡刚，马笑光，等. 慢性前列腺炎与膀胱出口梗阻的临床观察[J]. 中国男科学杂志，2007，21(9)：26.

[3] Gonzalez R R, Te A E. Is There a role for urodynamics in chronic nonbacterial prostatitis[J]. Curr Urol Rep, 2006, 7(4): 335.

[4] Toh K L, Ng C K. Urodynamic studies in the evaluation of young men presenting with lower urinary tract symptoms[J]. Int J Urol, 2006, 13(5): 520.

[5] Stewart W F, Van Rooyen J B, Cundiff G W, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States[J]. World J Urol, 2003, 20(6): 327.

[6] Fusco F, Groutz A, Blaivas J G, et al. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices[J]. J Urol, 2001, 66(3): 910.

[7] Chang W J, Dae J L, Hwan C S, et al. Treatment for chronic prostitis/chronic pelvic pain syndrome: levofloxacin. doxazosin and their combination[J]. Urol Int, 2008, 80: 157.

[8] Nitti V W, Lefkowitz G, Ficazzola M, et al. Lower uronary tract symptoms in young men: videourodynamic fingdings and correlation with noninvasive measures[J]. J Urol, 2002, 168(1): 135.

[9] Wang C C, Yang S S, Chen Y T, et al. Videourodynamic identifies the causes of young men with lower urinary tract symptoms and low uroflow[J]. EROL, 2003, 43(4): 386.

(上接第 41 面)

[5] Wang X, Willen R, Svensson M, et al. Two-year fellow-up of helicobater pylori infection in C57 BL/6 and Balb/cA mice[J]. APMIS, 2003, 111(7): 514.

[6] Fox J G, Dewhirst F E, Tully J G, et al. Helicobacter hepaticus sp. nov, a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice[J]. Clinical microbiology, 1994, 32(5): 1238.

[7] Agrawal A, Gupta A, Chandra, et al. Role of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy and effect of its eradication[J]. Indian J Gastroenterol, 2011, 30(1): 29.

[8] Mishra R R, Tewari M, Shukla H S. Helicobacter pylori and pathogenesis of gallbladder cancer[J]. Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(2): 260.

[9] Bostanolu E, Karahan Z C, Bostanoglu A, et al. Evaluation of the presence of Helicobacter species in the biliary system of Turkish patients with cholelithiasis[J]. Turk J Gastroenterol, 2010, 21(4): 421.

[10] 黄燕，邹益友，范学工，等. 幽门螺杆菌对胆汁的耐受性研究[J]. 中国现代医学杂志，2004，14：100.

[11] 赵瑞云，胡建华. 原发性肝癌与幽门螺杆菌的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志，2007，12(12)：　.

[12] Gabriele I, Kirchner, et al. Prevalence of Helicobacter pylori and occurrence of gastro-duodenal lesions in patients with liver cirrhosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2011, 4(1): 26.

[13] Moon-Jung Goo, Mi-Ran Ki, Yang H J, et al. Helicobacter pylori promotes hepatic fibrosis in the animal model[J]. Laboratory investigation, 2009, 89: 1291.

[14] Ameriso S F, Fridman E A, Leiguarda R C, et al. Detection of helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques[J]. Stroke, 2001, 32(2): 385.

[15] Chen R, Fan X G, Li N, et al. Observation of apoptosis on HepG2 cell liver induced by helicobacter pylori in vitro[J]. Zhongguo Renshou Gonghuanbing Zazhi, 2003, 19(2): 69.

[16] 范学工，黄燕. 幽门螺杆菌感染在肝癌发生中的潜在作用[J]. 世界华人消化杂志，2005，13(2)：160.

[17] El Masry S, El Shahat M, Badra G. Helicobacter pylori and hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients[J]. J Glob Infect Dis, 2010, 2(1): 4.

[18] Ji S W, Wang J B, Zhang Y G. Seroprevalence of antibody against Helicobacterpylori and identification of its specific genes in liver tissues of chronic hepatitis B virus infected patients[J]. Chin J Dig, 2009, 29(8): 505.

[19] 姜润德，李春海. 从肝脏的组织再生理解肝细胞癌的产生[J]. 中华肝胆外科杂志，2002，8(6)：323.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net