

• 硕博专栏论著 •

亚洲人群酒渣鼻与幽门螺杆菌感染关系的 Meta分析

吴淡娟¹, 袁宇容¹, 蔡翠霞²

(1. 南方医科大学南方医院检验科, 广东 广州 510515; 2. 南方医科大学基因工程研究所, 广东 广州 510515)

摘要:目的 探讨亚洲人群酒渣鼻与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系。方法 用计算机检索 CNKI、万方数据库、维普数据库、Pubmed、Embase 等数据库, 纳入关于亚洲人群幽门螺杆菌感染与酒渣鼻关系的病例对照研究。运用 Stata11.0 软件对文献实验数据进行 Meta 分析, 计算比值比(OR), 同时进行敏感性分析、亚组分析和 Meta 回归分析评估异质性来源, Begg's Test 和 Egger's Test 评价发表偏倚。结果 亚洲人群中酒渣鼻患者幽门螺杆菌感染率(77.7%)明显高于健康人群(40.0%), OR=5.82, 95%CI 为(3.71~9.15), P=0.000。结论 幽门螺杆菌感染在酒渣鼻的发病中可能有一定的作用。

关键词:酒渣鼻; 幽门螺杆菌; Meta 分析

中图分类号: R758.734

文献标识码: A

文章编号: 1672-3619(2014)06-0729-04

Meta-analysis on the relationship between acne rosacea and *Helicobacter pylori* infection in Asian population

WU Dan-juan¹, QIU Yu-rong¹, CAI Cui-xia²

(1. Laboratory Department, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangdong, Guangzhou 510515; 2. Institute of Genetic Engineering of Southern Medical University, Guangdong, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Objective To investigate the association between acne rosacea and the infection of *Helicobacter pylori* (Hp). **Methods** The associated case-control researches of Asia's acne rosacea and the infection of Hp were retrieved in the CNKI, Wan Fang Databases, the Chinese Science & Technology Journal Database (VIP) and Pubmed, and Meta-analysis on the experimental data by calculating the odds ratio was performed using Embase Stata11.0 software. Sensitivity analysis, subgroup analysis and Meta-regression analysis were taken to evaluate the sources of heterogeneity. Begg's Test and Egger's Test were used to evaluate publication bias. **Results** Infection rate of Hp in Asian patients with rosacea (77.7%) is significantly higher than healthy people (40.0%), OR=5.82, 95% CI is (3.71~9.15), P=0.000. **Conclusion** *Helicobacter pylori* infection may have certain effect in the pathogenesis of rosacea.

Key words: rosacea; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

酒渣鼻是一种慢性皮肤炎症, 发于面中部, 临床症状多为毛细血管扩张、红斑, 并且会出现脓疱、皮脂腺增生肥大、丘疹等。目前尚不清楚其发病机理, 但其发生因素却有所发现^[1]。近年研究发现酒渣鼻与幽门螺旋杆菌可能有关^[2-12], 但目前仍有争议^[13-14], 为进一步探讨两者的关联, 本研究采用 Meta 分析方法收集国内外探讨亚洲人群酒渣鼻与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)关系的病例对照研究进行系统评价, 为临床酒渣鼻治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料来源及检索策略 检索 CNKI、万方数据库、维普数据库、Pubmed、Embase 等数据库, 同时利用计算机检索、文献追溯等途径收集国内外公开发表的关于亚洲人群酒渣鼻与 Hp 感染的关联的研究文献。文献检索采用的主题词和自由词包括: 幽门杆菌、酒糟鼻、酒渣鼻、玫瑰痤疮。

1.2 文献资料选择标准

1.2.1 纳入标准 国内外已公开发表的有关亚洲人群酒渣鼻与幽门杆菌的关系的研究; 研究类型为病例对照研究, 对照组为健康人群; Hp 检测方法至少包括以下一种, 并且提供单一检测方法数据: 血清学、¹³C/¹⁴C 呼气试验、活组织检查。

1.2.2 排除标准 非中英文文献或无原始数据的

作者简介: 吴淡娟(1985-), 女, 在读硕士研究生, 技师, 主要从事临床诊断工作

通讯作者: 蔡翠霞(1985-), 女, 在读博士生, 主要从事肺癌分子生物学基础工作, E-mail: ccxdyx.love@163.com

文献;文献试验设计不严谨;重复发表的文献、综述文章等;患者 1 个月内服用了抗生素及抗酸和抗溃疡等药物。

1.3 数据提取 文献检索、纳入与排除及数据提取由两名研究者独立完成,如果不能达成统一意见则与第三名研究者讨论决定。首先通过题目和摘要确定研究的相关性,如果不能明确是否纳入,则通过阅读全文来确定,并按预先设计的表格提取资料,包括文献名称、发表年份、设计方法、检测方法、病例组和对照组阳性病例数与阴性病例数等。

1.4 统计学分析 Meta 分析中根据各项研究的异质性检验结果,选用相应的数据合并方法。对所纳入的各个研究进行异质性检验,如各研究结果间无异质性,则采用 Mantel-Haenszel 固定效应模型(fixed effects model, FEM)进行数据合并,计算合并 OR 值及其 95%CI;如果各研究结果间存在异质性,则采用随机效应模型(random effects model, REM)

进行数据合并,计算合并 OR 值及其 95%CI,同时给出 Meta 分析的森林图。敏感性分析评价单个文献在总体估计中的效应;同时针对不同检验学方法进行亚组分析和 Meta 回归分析评价异质性来源及大小;利用 Egger's Test 和 Begg's Test 评价发表偏倚。本研究的统计分析使用 Stata11.0 软件(Stata Corporation, College Station, Texas)完成。

2 结果

2.1 文献概况 按照文献检索要求共查阅到相关文献 117 篇,根据纳入标准和剔除标准,最终选取文献 13 篇。包括酒渣鼻患者 566 例和健康对照组 467 例,研究对象均为亚洲人群,各文献的基本情况见表 1。其中血清学检测(ELISA、DIGFA、CIM test)6 篇,非血清学检测(活组织检查、 ^{13}C 呼气试验)7 篇。

2.2 Meta 分析结果 13 项研究之间异质性检测

表 1 纳入 Meta 分析中 13 项病例-对照研究的资料特征

Tab.1 Characteristics of 13 included case-control studies in the meta-analysis

年份	作者	检验方法	样品类别	酒渣鼻 Hp(+)	对照组 Hp(+)
2000	Herr, H	Biopsy	Tissue	42/50	39/50
2002	武洁	Biopsy	Tissue	35/40	12/34
2004	段西凌	^{14}C -urea breath test	Breathe	29/38	12/27
2007	王 玉	^{14}C -urea breath test	Breathe	24/30	10/23
2008	张建平	^{14}C -urea breath test	Breathe	43/63	15/36
2011	徐晓巍	^{14}C -urea breath test	Breathe	29/35	13/30
2012	刘永富	^{13}C -urea breath test	Breathe	39/50	21/50
2000	赵丽敏	DIGFA	Serum	28/36	21/35
2003	Zandi, S.	ELISA	Serum	24/29	17/29
2004	洪为松	CIM test	Serum	32/38	11/40
2006	王忠永	ELISA	Serum	44/55	3/30
2009	王一鸣	ELISA	Serum	54/76	7/31
2012	Bhattarai, S.	ELISA	Serum	17/26	6/52

$I^2=56.4\%$, $P=0.007$, 说明各研究之间存在异质性;因此采用随机效应模型计算合并 OR 值及其 95%CI, 结果酒渣鼻组 Hp 感染率(77.7%)明显高于对照组感染率(40.0%), OR=5.82, 95%CI 为(3.71~9.15), 差异有统计学意义($P=0.000$)。敏感性分析发现 Herr^[13]和王忠永^[9]的研究对异质性结果影响较大。针对不同检测方法(血清学检测与非血清学检测)进行亚组分层分析, 结果显示血清学检测酒渣鼻组患者血清 Hp 抗体明显高于正常对照组(78.8% vs 48.8%), OR=8.52, 95%CI 为(3.92~18.51), 且 $I^2=64.3\%$, $P=0.016$, 差异有统计学意义($P=0.000$); 非血清学检测酒渣鼻组患者 Hp 感染率明显高于正常对照组(76.5% vs 30.3%), OR=4.27,

95%CI 为(2.66~6.86), 且 $I^2=32.7\%$, $P=0.178$, 差异有统计学意义($P=0.000$)。以上结果均提示酒渣鼻与幽门杆菌感染有较强的相关性。对两种检测方法阳性率进行比较, 结果显示血清学检测阳性率明显高于非血清学检测(65.3% vs 55.3%), 差异有统计学意义($P=0.001$)。Meta 回归结果 $R^2=16.71\%$, 表示不同检测方法的差异只能解释 16.71%的异质性来源。

2.3 发表偏倚 利用 Begg's Test 和 Egger's Test 评价发表偏倚, 结果 $P>0.05$, 提示无明显发表偏倚。Begg's Test 漏斗图见图 2。

3 讨论

近年来国内外学者研究发现幽门螺杆菌感染

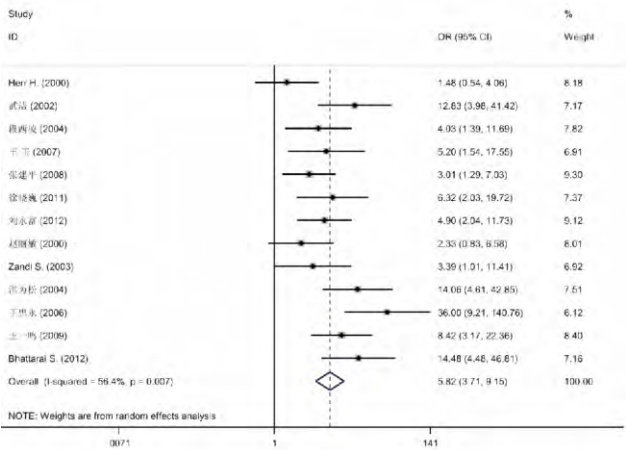


图 1 酒渣鼻与 Hp 感染的关联的森林图

Fig.1 Forest plot of the relationship between rosacea and *Helicobacter pylori* infection

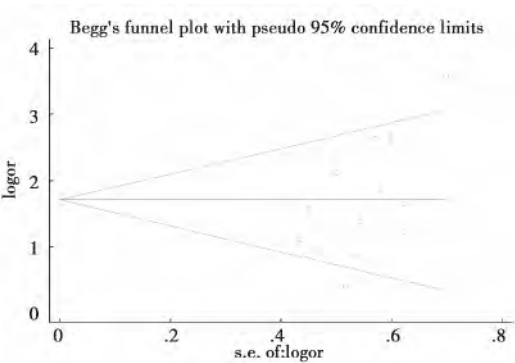


图 2 Begg's Test 漏斗图

Fig.2 Funnel plot for odds in overall studies

在酒渣鼻的发病中可能有一定的作用。Szlachet等^[15]研究表明,酒渣鼻患者幽门螺杆菌感染率为85%,Abram等^[16]研究了135例患者,感染率达78.5%。本研究通过对13项实验数据进行Meta分析,结果表明酒渣鼻患者Hp感染率明显高于健康人群。因此推测幽门螺杆菌感染可能对酒渣鼻的发生发展起到一定的作用,其作用机制可能与以下原因有关:①作为幽门杆菌毒力的决定簇之一的集中CagA蛋白可作为免疫原刺激胃黏膜上皮细胞分泌高水平的炎症介质IL-8,IL-8能诱导中性粒细胞活化并氧化裂解产生NO。Hp还能刺激胃泌素的分泌,NO和胃泌素都能促使毛细血管扩张,皮肤发红^[17-18]。NO还能诱导中性粒细胞脱颗粒释放蛋白水解酶、花生四烯酸等物质,造成组织损伤,促进炎症形成。②Hp能刺激机体免疫系统产生其他炎性介质如白介素-1、白三烯及血小板活因子,从而导致酒渣鼻炎症进一步加重^[19]。③Smith等^[20]发现酒渣鼻患者皮损处的血管内皮组织和浸润的单核细胞高表达VEGF,认为VEGF可能对酒渣鼻发

生过程的血管变化和细胞浸润有一定的作用。同时多个研究表明^[8-11,21],酒渣鼻患者经过根除Hp治疗后取得较满意的效果,因此推测Hp可能是酒渣鼻的一个病因,建议临床久治不愈的酒渣鼻患者进行Hp感染检测,若为阳性应同时采取根除Hp治疗的方案,可望达到较好的治疗效果。

通常,Meta分析中的异质性包括两方面:第一,研究本身的异质性。包括研究设计方法、数据和病例收集的不同。纳入研究在不同国家、不同地区、用不同的检测方法,难免存在临床异质性。ELISA检查是目前最常选用的定性或定量的检测幽门螺杆菌抗体IgG的方法。但由于常选用活体细菌、福尔马林处理过的细菌、酸性甘氨酸抽取物等制备物作为抗原,与其它的细菌间可能发生交叉反应,影响检测结果。由于幽门螺杆菌感染数周后才出现特异性抗体,幽门螺杆菌阴性者血中也可能存在交叉反应性抗体(如空肠弯曲菌),且幽门螺杆菌根除治疗后6~8个月内甚至几年可持续在阳性水平,故血清学阳性不能完全肯定患者有活动性感染,阴性也不能排除初期感染^[22]。尿素呼气试验具有无创、简便的优点,能反映全胃情况,克服了胃内幽门螺杆菌灶性分布及取材局限的缺点,并可对胃内幽门螺杆菌的感染密度作半定量评估^[23]。具有较高的敏感性和特异性,但仍受诸如药物、上消化道出血、胃内其它产生尿素酶细菌等因素的影响,可能出现假阴性或假阳性。活组织检查为诊断的金标准,但是由于具有有创性的特点而使其应用受限制。本Meta分析通过对比血清学检查与非血清学检查结果表明,两种检测方法的检出率具有统计意义的差别。这也是异质性的来源之一,但是Meta回归分析表明,该差别只能解释16.71%的异质性来源。亚组分析中血清学的异质性仍比较大,这可能与实验中应用的不同试剂灵敏度不同有关。第二,统计学异质性。敏感性分析发现Herr^[13]和王忠永^[9]的研究对统计学异质性具有较大贡献。但两个研究样本量均较大、对照组为健康者,实验设计合理。且Berlin^[24]和Colditz等^[25]认为对流行病学数据进行Meta分析,存在异质性有益。所以本文未排除此研究,当存在统计学异质性时采用随机效应模型计算合并OR值及其95%CI。

当然,本研究亦存在一定的局限性:①纳入的研究均是病例-对照研究,而病例-对照研究对病因学的论证强度较低,尽管本研究结果显示两者之间显著相关,然而由于这种研究方法的局限性,因此本结论只能作为级别较低的证据指导临床;②统计分析所用数据都是从已经发表的文献中提取,很多

未能发布或阴性的灰色文献未能尽数获取, 不可避免会存在发表偏倚。在本 Meta 分析中, 检索语言限定为中英文, 也可能会造成发表偏倚。

参考文献

- [1] Chu T. Treatment of rosacea [J]. Practitioner, 1993, 237(1533): 941-945.
- [2] 武洁, 何守搞, 兰艳. 酒渣鼻与幽门螺杆菌感染的关系-附 40 例分析[J]. 新医学, 2002, 33(8): 465.
Wu J, He SG, Lan Y. Rosacea and *Helicobacter pylori* infection-analysis of 40 cases[J]. New Medicine, 2002, 33(8): 465.
- [3] 段西凌, 林新瑜, 李乐平, 等. 幽门螺杆菌感染与酒渣鼻、慢性荨麻疹[J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(2): 96-97.
Duan XL, Lin XY, Li L, et al. *Helicobacter pylori* infection and rosacea, chronic urticaria [J]. J Clin Dermatol, 2004, 33(2): 96-97.
- [4] 张建平, 汪小敏, 韩庆东, 等. 酒渣鼻幽门螺杆菌的检测及意义[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(7): 892-893.
Zhang JP, Wang XM, Han QD, et al. The detection and significant of *Helicobacter pylori* infection in rosacea [J]. Chin J Lab Diagn, 2008, 12(7): 892-893.
- [5] 徐晓巍, 张海龙. 酒渣鼻幽门螺杆菌的检测及意义探[J]. 按摩与康复医学, 2011, 2(11): 101-102.
Xu XW, Zhang HL. Detection of *Helicobacter pylori* and Meaning of Rosacea [J]. Chinese Manipulation & Rehabilitation Medicine, 2011, 2(11): 101-102.
- [6] Zandi S, Shamsadini S, Zahedi MJ, et al. *Helicobacter pylori* and rosacea [J]. East Mediterr Health J, 2003, 9(1-2): 167-171.
- [7] 洪为松, 周渭珩, 许爱娥. 慢性荨麻疹和酒渣鼻患者血清中幽门螺杆菌抗体的检测与评价[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2004, 3(3): 156-157.
Hong WS, Zhou WY, Xu AE. Testing and evaluation of *Helicobacter pylori* antibody in patients with chronic urticaria and rosacea [J]. Chin J Dermatol Integ Trad W Med, 2004, 3(3): 156-157.
- [8] 王玉, 余晶晶, 陈玉杰. 幽门螺杆菌感染与酒渣鼻发病关系的探讨[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2007, 23(6): 538.
Wang Y, Yu JJ, Chen YJ. Investigation of the relationship between *Helicobacter pylori* infection and rosacea [J]. China J Lepr Skin Dis, 2007, 23(6): 538.
- [9] 王忠永, 邱会芬, 张建明, 等. 幽门螺杆菌感染与酒渣鼻的关系分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2006, 20(3): 151-152.
Wang ZY, Qiu HF, Zhang JM, et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and the rosacea [J]. Chin J Derm Venereol, 2006, 20(3): 151-152.
- [10] 刘富富, 郝勇, 石继海, 等. 内蒙古地区蒙古族酒渣鼻患者与幽门螺杆菌的关系[J]. 广东医学, 2012, 33(3): 355-356.
Liu YF, He Y, Shi JH, et al. Relations of *Helicobacter pylori* infection and rosacea of Mongolian in Inner [J]. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(3): 355-356.
- [11] 王一鸣, 段西凌, 董巍, 等. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白 A 与酒渣鼻的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(7): 403-405.
Wang YM, Duan XL, Dong W, et al. Analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated protein A and rosacea [J]. Chin J Derm Venereol, 2009, 23(7): 403-405.
- [12] Bhattarai S, Agrawal A, Rijal A, et al. The study of prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with acne rosacea [J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2012, 10(40): 49-52.
- [13] Herr H, You CH. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: it may be a myth [J]. J Korean Med Sci, 2000, 15(5): 551-554.
- [14] 赵丽敏, 孙秦, 刘昕. 酒渣鼻患者血清抗幽门螺杆菌抗体的检测及其意义[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2000, 14(4): 233.
Zhao LM, Sun Q, Liu X. The detection and significant of *Helicobacter pylori* antibody in rosacea [J]. Chin J Derm Venereol, 2000, 14(4): 233.
- [15] Szlachet A, Sliwowski Z, Karczewska E, et al. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea [J]. J Physiol Pharmacol, 1999, 50(5): 777-786.
- [16] Abram K, Silm H, Maaros HI, et al. Risk factors associated with rosacea [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(5): 565-571.
- [17] Rebora A, Drago F, Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists [J]. Dermatology, 1995, 191(1): 6-8.
- [18] Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR, et al. Incidence of anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in rosacea patients [J]. Int J Dermatol, 2003, 42(8): 601-604.
- [19] Rebora A, Drago F. *Helicobacter pylori* and rosacea [J]. J Am Acad Dermatol, 2000, 43(5 Pt 1): 884.
- [20] Smith JR, Lanier VB, Brazier RM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea [J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(2): 226-229.
- [21] Rebora A. The management of rosacea [J]. Am J Clin Dermatol, 2002, 3(7): 489-496.
- [22] 周洪. 幽门螺杆菌实验检测技术的研究进展[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 103-105.
Zhou H. *Helicobacter pylori* test detection technology and research progress [J]. Guide of China Medicine, 2012, 10(22): 103-105.
- [23] 王瑞锋, 刘泉波. 儿童幽门螺杆菌感染检测方法评估[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5): 564-566.
Wang RF, Liu QB. Evaluation of detection methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in Children [J]. Int J Lab Med, 2012, 33(5): 564-566.
- [24] Berlin JA. Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies [J]. Am J Epidemiol, 1995, 142(4): 383-387.
- [25] Colditz GA, Burdick E, Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary [J]. Am J Epidemiol, 1995, 142(4): 371-382.

收稿日期: 2014-03-31