

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.06.0744

幽门螺旋杆菌与肝病的研究进展

刘婷婷,张颖秋,朱 樑*

第二军医大学长征医院健康服务中心,上海 200003

[摘要] 幽门螺旋杆菌是一类寄生于消化道的微需氧菌,与慢性胃炎、胃溃疡等消化性疾病的发生关系密切。目前有研究表明在肝病的发生中也存在幽门螺旋杆菌感染,但两者之间的相关性及其具体作用机制尚未阐明。本文通过复习相关文献,对幽门螺旋杆菌在病毒性肝炎、肝硬化、肝性脑病、肝癌、脂肪肝等肝脏疾病的发生和发展方面的研究进展进行综述。

[关键词] 肝疾病;幽门螺杆菌;人病毒性肝炎;肝硬化;肝肿瘤

[中图分类号] R 575 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2016)06-0744-06

Research progress in *Helicobacter pylori* and liver disease

LIU Ting-ting, ZHANG Ying-qiu, ZHU Liang*

Department of Health Management Center, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] *Helicobacter pylori* is a microaerophilic bacterium which parasitizes in the digestive tract and is closely related to the occurrence of various gastrointestinal diseases, such as chronic gastritis, gastric ulcers and so on. Recently, studies have shown that majority of patients with liver disease also suffer from *Helicobacter pylori* infection, but the correlation between them and the specific mechanism remain unclear. Through reviewing the related literatures, this review summarized the relationship between *Helicobacter pylori* and the development and progression of liver diseases, such as chronic hepatitis, fatty liver, liver cancer and hepatic encephalopathy, etc.

[Key words] liver diseases; *Helicobacter pylori*; human viral hepatitis; liver cirrhosis; liver neoplasm

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(6): 744-749]

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是寄生于消化道的微需氧菌,与慢性胃炎、胃溃疡等消化性疾病的发生关系密切。随着对HP的深入研究,目前发现在病毒性肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌等肝病的发生中也存在HP的感染,且已有关于HP与各种肝病发生相关性的基础研究,但是结论不尽一致^[1]。本文主要对HP感染在各种肝病发生、发展方面的研究进展予以综述。

1 HP及其致病机制

HP是一类单级多鞭毛的螺旋形弯曲细菌,属于微需氧菌,在厌氧环境中无法生长。HP是人类至今唯一已知的胃部细菌,世界卫生组织(WHO)已宣布胃HP为微生物型致癌物质^[2]。HP最显著的

生物学特征是其可以产生大量尿素酶以分解尿素。胃黏膜上的HP通过分解尿素在细菌周围创造一个弱碱性微环境,在中和胃酸的同时也有利于HP在胃黏膜上的寄生;同时其分解产物氨对组织损伤作用极强,成为HP定植并发挥致病作用的基础^[3]。HP的致病机制包括炎症介质、细胞毒素、黏附因子等,细胞因子激活中性粒细胞引起机体非特异性炎症反应。目前关于HP的致病性研究主要集中在胃肠道疾病领域,包括胃炎、胃溃疡等;但是随着在肝炎、肝硬化等肝脏疾病患者的血液中检测到HP存在,有学者推测HP可能是肝病发生过程中的独立危险因素^[4-5]。王更生等^[6]研究显示乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝病患者的HP感染率约为73.3%,而未感染HBV的正常人群HP感染率为40.0%,

[收稿日期] 2015-10-10 [接受日期] 2015-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金(11272342)。Supported by National Natural Science Foundation of China (11272342)。

[作者简介] 刘婷婷,硕士生,主治医师。E-mail: liutt1985@hotmail.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885565, E-mail: 728853267@qq.com

差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明 HP 感染在肝病发生、发展过程中可能扮演了重要角色,但具体致病机制仍有待进一步研究阐明。

2 HP 与肝病

2.1 HP 与病毒性肝炎 基础及临床研究均发现在乙型肝炎及丙型肝炎患者的肝组织中存在 HP 感染,故 HP 可能是导致病毒性肝炎发生的独立或者辅助性致病因素^[7]。在慢性乙型肝炎患者体内 HBV 表面抗原(HBsAg)持续高滴度阳性;HBV DNA 持续复制时可对患者的免疫调节功能产生较大冲击,肝脏长期处于炎症反应状态;肝细胞大量破坏^[8]。慢性肝炎患者的长期消耗状态使其对感染的防御能力降低,易产生继发性肠道菌群紊乱甚至多重感染,导致肝炎患者的 HP 易感。Esmat 等^[9]对乙型肝炎患者的血清 HP-IgG 情况进行检测,结果显示 HBsAg 阳性的肝炎患者更易感染 HP。而 Nam 等^[10]研究显示颈动脉粥样斑块的标本中存在 HP,提示 HP 可能通过血流途径达到肝脏。由于 HP 可以耐受一定浓度的胆汁,其亦有可能通过胆道逆行进入肝脏。

目前全球丙型肝炎病毒(HCV)感染人数约有 1.7 亿,而我国 HCV 感染人数约占总人口的 3%,仅次于乙型肝炎,已成为慢性肝硬化、肝癌的主要病因之一^[11]。HCV 的传染途径主要是输血和其他传染途径,包括使用不洁针头、针灸、刺青、穿耳洞等。85%~90%的急性丙型肝炎会呈现持续感染现象,逐渐进展至慢性持续性(chronic persistent)肝炎、慢性活动性(chronic active)肝炎、肝硬化(20%),甚至肝癌^[12-13]。国外流行病学研究显示丙型肝炎患者的血清 HP 阳性率高于健康人群,提示 HP 在慢性丙型肝炎的发生和发展过程中发挥重要作用^[14]。El-Masry 等^[15]研究显示,90 例慢性丙型肝炎患者中的 HP 阳性率为 55.6%,而健康对照组为 39.4%,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。HP 在慢性丙型肝炎中的作用机制尚不明确,可能与细胞免疫及炎症介质作用相关。HCV 仅能够引起有限的炎症,而 HP 是炎症反应的强烈激活因子,可以激活包括白介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 在内的炎症因子,因此 HP 感染大幅提高了慢性丙型肝炎患者的淋巴细胞归巢及肝细胞毒性^[9, 16]。研究显示

HP 可以分泌一种肝脏特异性毒素^[17-18],慢性丙型肝炎患者感染 HP 时肝细胞坏死加剧,肝脏实质进一步损伤。

2.2 HP 与肝硬化 目前认为肝硬化的病因主要与 HBV 或 HCV 感染、酒精和自身免疫性疾病等因素相关,部分患者病因不明。研究发现,在慢性乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化、病毒性肝炎合并原发性肝癌患者的肝组织中均能检测到 HP 和螺杆菌属细菌 DNA^[19],提示 HP 可能参与了慢性病毒性肝炎进展为肝硬化、肝癌的过程。目前一项关于 HP 感染与酒精性肝硬化相关性的 meta 分析结果显示,在欧洲地区酒精性肝硬化患者的 HP 感染率明显高于对照组,但在全球范围内两者差异则无统计学意义^[20];其原因可能与目前国内外相关研究较少、各地区标本量相差较大、不同文献都为单一地区来源,且酒精性肝硬化多见于欧洲地区、亚洲地区则以病毒性肝炎后肝硬化为主有关。

自身免疫性肝病主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和原发性胆汁性肝硬化(PBC)3种。目前国内尚无 HP 与自身免疫性肝病肝硬化关系的报道,国外也仅见少量报道。Nilsson 等^[21]通过对 DNA 原位杂交及部分测序的方法在 PSC 和 PBC 患者的肝组织标本中检测到了 HP 的 DNA。但 HP 与自身免疫性肝病肝硬化是否相关的研究结论并不一致,具体机制亦未阐明。Dohmen 等^[22]研究发现,血清抗 HP 抗体滴度的升高和 PBC 的发病呈正相关。也有研究指出 HP 和巨细胞病毒等感染可以通过分子模拟的机制诱导抗线粒体抗体,其与 PBC 的发病相关^[23-24]。而 Durazzo 等^[25]则发现,149 例 PBC 患者与 619 例健康志愿者相比并没有表现出血清抗 HP 抗体滴度的升高。但上述研究的阳性结果尚不能说明 HP 在 PBC 和 PSC 发病中的作用。

2.3 HP 与肝性脑病 肝性脑病是肝硬化患者最为严重的并发症,血氨增高是其主要发病因素;血氨主要来源于消化道、肾脏、骨骼肌,结肠细菌日产氨量约占机体总产氨量的 90%。正常情况下来自肠道的氨可以经肝脏转化为尿素,同时骨骼肌、脑组织等均能吸收血中过多的氨;但当肝硬化患者肝细胞功能衰竭时,肠道所产氨可未经肝脏解毒直接进入血循环导致血氨升高^[26]。肝硬化时骨骼肌及肝脏

摄取氮的量降低,此时大脑承受更重的氮负荷,当血氨含量超出脑组织负荷能力时会造成脑循环中血氨含量大幅上升,导致肝性脑病发生^[27]。

HP的尿素酶活性强于肠球菌,其大量产氮能力可能直接参与肝性脑病的发生。Graham^[28]研究显示,合并肝性脑病的肝硬化患者中HP的阳性率明显高于未合并肝性脑病的肝硬化患者,提示HP感染与肝硬化患者肝性脑病的发生相关。Zhou等^[29]发现HP阳性的肝硬化患者接受HP根除治疗后,血氨水平恒定下降,提示HP感染是造成肝硬化患者血氨水平上升的重要因素。HP富含尿素酶,是目前发现的产尿素酶最多的细菌之一。研究显示肝硬化患者的胃黏膜活性肽含量增多,胃酸分泌减少^[30];肝硬化患者多服用抑酸剂以防止上消化道出血发生,导致胃内pH值升高、非离子型氨形成增多,经胃部吸收后血氨水平提高^[31]。HP感染患者的胃内微环境为弱碱性,pH值进一步升高,加上HP的强效产氮作用,导致HP阳性患者的胃液氨浓度明显高于HP阴性患者^[32]。Nisimova等^[33]报道显示,感染HP的肝性脑病患者血氨浓度明显高于未感染HP的肝性脑病患者,提示HP感染是肝性脑病发生的危险因素,应引起临床高度重视。

2.4 HP与肝癌 肝癌的主要病因为HBV、HCV及黄曲霉素感染,近年来HP感染与人类肝癌发生和发展的关系引起了研究者的兴趣。Avenaud等^[34]对16例肝癌及非肝癌患者肝组织内HP的感染情况进行研究,结果显示8例原发性肝癌患者的肝癌组织中均扩增出HP的基因,而非肝癌患者中仅1例肝组织HP阳性,提示HP在肝癌组织中持续存在,可能为促使肝癌发生的关键因素。石玲等^[35]对不同分型的肝癌患者的HP感染率进行比较,结果显示,肝内胆管细胞癌患者的HP阳性率高于肝细胞癌患者,可能是由于肝内胆管细胞癌更易导致肝内胆汁淤积^[36],较低的胆道pH值为HP的肝内定植生长提供了合适环境。

HP导致肝癌的机制尚不明了,可能与以下因素有关:(1)肝细胞酶学变化。HP可以使正常贴壁生长的肝细胞从梭形转变为圆形并脱落,将HP与肝细胞共培养后发现肝细胞胞内丙氨酸转氨酶(ALT)与乳酸脱氢酶(LDH)的水平增高^[37],提示HP可以改变肝细胞内酶的水平,进而导致肝脏病

变。(2)HP分泌空泡毒素(VacA)。HP可以分泌VacA使细胞发生空泡样改变和细胞骨架重排,最终导致肝细胞凋亡、病变发生。Nakonieczna等^[38]将VacA阳性的HP培养后取上清液作用于胃癌细胞,结果观察到胃癌细胞发生形态学凋亡,进一步PCR分析发现HP上清液中B淋巴细胞瘤-2(*bcl-2*)基因、原癌基因*C-myc*等凋亡相关基因的表达水平大幅上升。(3)细胞毒素相关蛋白(CagA)。CagA阳性的HP可以推动细胞周期、增加内源性增殖相关抗原的表达。研究显示CagA阳性的HP可以显著上调肝细胞的细胞周期蛋白D1(*cyclinD1*)及增殖细胞核抗原(PCNA)mRNA的表达;cyclinD1可以使Rb蛋白磷酸化并与转录因子E2F解离,促使细胞周期通过G₁限制点进入S期,导致细胞增生;PCNA于G₁晚期开始增加,S期达到高峰,其水平可以直观反映细胞增殖状态,是细胞恶性生物学潜能的主要指标^[39]。(4)其他。除上述3种主要致病机制之外,HP感染继发炎症过程中产生的细胞因子、氧自由基均可损伤肝细胞膜;HP自身的代谢产物、多种因素的协同作用均有可能影响肝癌的发生与发展。Tu等^[40]研究认为HP可能与HBV协同作用诱发肝癌的发生,HP感染可以导致原发性肝癌侵袭进展、肿块进行性增大。

2.5 HP与脂肪肝 脂肪肝的发病过程主要涉及脂质代谢异常、脂质过氧化增加、细胞因子异常等,可以由多种病因先后参与,发病机制较为复杂。Kountouras等^[41]研究显示HP阳性患者的脂肪肝发生率约为40%,高于HP阴性患者(18%, $P < 0.05$),提示HP感染可能是脂肪肝的促发因素。目前国内外部分小样本量研究表明,HP感染可以促进非酒精性脂肪肝的发生和发展,提出HP有望成为临床上逆转非酒精性脂肪肝病情的新靶点^[42-44]。较多研究发现HP影响脂肪肝的机制可能如下^[45]:(1)影响肝脏血脂代谢、炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗等,导致肝脏脂质代谢异常^[46];(2)HP长期感染患者体内TNF- α 水平上升,对脂蛋白酶活性的抑制作用增加,引发脂质代谢紊乱及血浆胆固醇水平上升^[47];(3)HP可以与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)结合产生氧化型低密度脂蛋白,吸引胆固醇积聚^[48];(4)HP感染诱导释放的炎症介质可以抑制肝脂酶活性,刺激肝细胞分泌极低密度脂蛋白,引发高

脂质水平状态^[49]。但2015年Okushin等^[50]通过一项大样本量的横断面研究结果显示,在13 737例受检者中,不同性别人群HP感染与脂肪肝(包括非酒精性脂肪肝)发病率的差异无统计学意义。但因研究本身存在资料收集不全、诊断标准不一等局限性,HP感染是否与脂肪肝的发生和发展相关仍存在争议,需进一步验证。

3 小 结

HP感染可能参与了病毒性肝炎、肝硬化、肝性脑病、肝癌及脂肪肝的发生和发展,是慢性肝病的独立危险因素或辅助HBV、HCV等诱发肝硬化及肝癌等的发生。关于HP与肝病的基础及临床研究已大量开展,但仍存在颇多问题有待解决,包括HP在慢性肝病发生、发展中的具体机制、HP根除能否为肝病患者带来治疗的契机等,均有待更多的实验证据支持。HP感染与肝病发生相关的新论点有望在未来对慢性肝病的预防及诊治提供新的依据,为阻断肝病进展及不良结局做出积极贡献。

[参 考 文 献]

- [1] DEENONPOE R, CHOMVARIN C, PAIROJKUL C, CHAMGRAMOL Y, LOUKAS A, BRINDLEY P J, et al. The carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* is a reservoir for species of *Helicobacter*[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16: 1751-1758.
- [2] POLYZOS S A, NIKOLOPOULOS P, STOGIANNI A, ROMIOPOULOS I, KATSINELOS P, KOUNTOURAS J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study[J]. Arq Gastroenterol, 2014, 51: 261-268.
- [3] MANSOUR-GHANAIE F, JOUKAR F, RAJPOUT Y, HASANDOKHT T. Screening of precancerous gastric lesions by serum pepsinogen, gastrin-17, anti-*Helicobacter pylori* and anti-CagA antibodies in dyspeptic patients over 50 years old in Guilan Province, North of Iran[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15: 7635-7638.
- [4] GARCIA A, FENG Y, PARRY N M, MCCABE A, MOBLEY M W, LERTPIRIYAPONG K, et al. *Helicobacter pylori* infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis [J]. Gut Microbes, 2013, 4: 577-590.
- [5] SAKR S A, BADRAH G A, SHEIR R A. Histological and histochemical alterations in liver of chronic hepatitis C patients with *Helicobacter pylori* infection[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67: 367-374.
- [6] 王更生,李 翠,陈凤娟,向晓星. 乙肝相关性肝病患者幽门螺杆菌感染的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17:39-41.
- [7] KOUNTOURAS J, ZAVOS C, GIORGAKIS N, TANTSI N, KOTSANI M. Additional data on *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infections and lymphoma association[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25: e7-e8.
- [8] 温小凤,柯 柳,蒋忠胜. 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16:3092-3093.
- [9] ESMAT G, EL-BENDARY M, ZAKARYA S, ELA M A, ZALATA K. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression [J]. J Viral Hepat, 2012, 19: 473-479.
- [10] NAM C, OHMACHI Y, KOKUBO T, NISHIKAWA T, UCHIDA K, NAKAYAMA H. Histopathological studies on cases of chronic mouse hepatitis by natural *Helicobacter* infections[J]. J Vet Med Sci, 2013, 75: 1231-1235.
- [11] 赵 媛,刘 新. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌相关性研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2007, 9:178-179.
- [12] RABELO-GONCALVES E, ROESLER B, GUARDIA A C, MILAN A, HARA N, ESCANHOELA C, et al. Evaluation of five DNA extraction methods for detection of *H. pylori* in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) liver tissue from patients with hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210: 142-146.
- [13] 张 静,费晋秀. 幽门螺杆菌感染与肝脏疾病的关系 [J]. 中国全科医学, 2007, 10:1207-1208.
- [14] RABELO-GON ALVES E M, SGARDIOLI I C, LOPES-CENDES I, ESCANHOELA C A, ALMEIDA J R, ZEITUNE J M. Improved detection of *Helicobacter pylori* DNA in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue of patients with

- hepatocellular carcinoma using laser capture microdissection (LCM)[J]. *Helicobacter*, 2013, 18: 244-245.
- [15] EL-MASRY S, EL-SHAHAT M, BADRA G, ABOEL-NOUR M F, LOTFY M. *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus coinfection in egyptian patients [J]. *J Glob Infect Dis*, 2010, 2: 4-9.
- [16] GARC A A, FENG Y, PARRY N M, MCCABE A, MOBLEY M W, LERTPIRIYAPONG K, et al. *Helicobacter pylori* infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4: 577-590.
- [17] 田雪飞,范学工,付春燕,黄燕,朱才.幽门螺杆菌致肝脏病变的动物实验观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005,13:780-783.
- [18] 温小凤,蒋忠胜,陈念,柯柳.慢性乙型肝炎患者幽门螺杆菌感染与肝组织病理的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015,31:2051-2053.
- [19] PONZETTO A, PELLICANO R, LEONE N, CUTUFIA M A, TURRINI F, GRIGIONI W F, et al. *Helicobacter* infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? [J]. *Med Hypotheses*, 2000, 54: 275-277.
- [20] 冯灏,周晓颖,殷杰,袁斐,陈泉.酒精性肝硬化与Hp感染相关性的Meta分析[J]. *肝脏*, 2014(12): 930-933.
- [21] NILSSON H O, TANEERA J, CASTEDAL M, GLATZ E, OLSSON R, WADSTROM T. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38: 1072-1076.
- [22] DOHMEN K, SHIGEMATSU H, MIYAMOTO Y, YAMASAKI F, IRIE K, ISHIBASHI H. Atrophic corpus gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 162-169.
- [23] BOGDANOS D P, BAUM H, GRASSO A, OKAMOTO M, BUTLER P, MA Y, et al. Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2004, 40: 31-39.
- [24] SHAPIRA Y, AGMON-LEVIN N, RENAUDINEAU Y, PORAT-KATZ B S, BARZILAI O, RAM M, et al. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: evidence of infection burden [J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 93: 386-390.
- [25] DURAZZO M, ROSINA F, PREMOLI A, MORELLO E, FAGOONEE S, INNARELLA R, et al. Lack of association between seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and primary biliary cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 3179-3181.
- [26] PARK J C, LEE Y C, KIM J H, KIM Y J, LEE S K, SHIN S K, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 829-837.
- [27] VAIDYA M, PANCHAL H. To study percentage distribution of target genes encoding proteins of different classes in *Helicobacter pylori* strain J99 and identification of potential therapeutic targets to reduce its proliferation[J]. *Int J Bioinform Res Appl*, 2015, 11: 1-9.
- [28] GRAHAM D Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148: 719-731.
- [29] ZHOU C J, ZHANG L W, GAO F, ZHANG B, WANG Y, CHEN D F, et al. Common genetic variations in the *MUC5AC* gene are not related to *Helicobacter pylori* serologic status [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 10719-10722.
- [30] 许苗,傅爱玲.肝硬化患者血浆及胃粘膜内血管活性肠肽和生长抑素含量的变化及意义[J]. *医学检验与临床*, 2009,20:24-25.
- [31] CHEN S J, WANG L J, ZHU Q, CAI J T, CHEN T, SI J M. Effect of *H. pylori* infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 1914-1918.
- [32] 梁桃,张丽萍,成秉林,刘铁夫.幽门螺杆菌与慢性浅表性胃炎患者胃液中氨及sIgA的关系[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2001,3:190-191.
- [33] NISIMOVA L, WEN S, CROSS-KNORR S, ROGERS A B, MOSS S F, CHATTERJEE D. Role

- of Raf kinase inhibitor protein in *Helicobacter pylori*-mediated signaling in gastric cancer [J]. *Crit Rev Oncog*, 2014, 19: 469-481.
- [34] AVENAUD P, MARAIS A, MONTEIRO L, LE BAIL B, BIOULAC S P, BALABAUD C, et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma[J]. *Cancer*, 2000, 89: 1431-1439.
- [35] 石玲,刘立义,龚敏勇,王志,左宏波,刘爱群. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌发生发展的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2014(34):5266-5272.
- [36] MYUNG S J, KIM M H, SHIM K N, KIM Y S, KIM E O, KIM H J, et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 1405-1412.
- [37] 陈仁,范学工,黄燕,李宁,陈朝晖. 幽门螺杆菌对肝癌细胞 HepG2 的体外细胞毒作用[J]. *癌症*, 2004, 23:44-49.
- [38] NAKONIECZNA J, STALKE P, AL-SOUD W A, WADSTRÖM T, BIELAWSKI K P. Detection of *Helicobacter rodentium*-like DNA in the liver tissue of patients with chronic liver diseases by polymerase chain reaction—denaturing gradient gel electrophoresis and DNA sequence analysis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68: 201-207.
- [39] 吕建楠,张永贵. 慢性乙型肝炎及乙肝肝硬化合并消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染状况[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31:404-405.
- [40] TU Q V, OKOLI A S, KOVACH Z, MENDZ G L. Hepatocellular carcinoma: prevalence and molecular pathogenesis of *Helicobacter spp.* [J]. *Future Microbiol*, 2009, 4: 1283-1301.
- [41] KOUNTOURAS J, POLYZOS S A, ZAVOS C, DERETZI G, KOUNTOURAS C, VARDAKA E, et al. *Helicobacter pylori* might contribute to nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular events by releasing prothrombotic and proinflammatory factors[J]. *Hepatology*, 2014, 60: 1450-1451.
- [42] 刘安楠,王蕾蕾,张晏,朱玲. 非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23:1451-1454.
- [43] LI M, SHEN Z, LI Y M. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 7024-7031.
- [44] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, PAPTAEODOROU A, PATSIAOURA K, KATSIKI E, ZAFEIRIADOU E, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2013, 62: 121-126.
- [45] WALUGA M, KUKLA M, ŻORNIAK M, BACIK A, KOTULSKI R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver [J]. *World J Hepatology*, 2015, 7: 2136-2146.
- [46] ESHRAGHIAN A, HASHEMI S A, HAMIDIAN JAHROMI A, ESHRAGHIAN H, MASOOMPOUR S M, DAVARPANAH M A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 1966-1970.
- [47] BASSO D, PLEBANI M, KUSTERS J G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2010, 15 (Suppl 1): 14-20.
- [48] SATOH H, SAIJO Y, YOSHIOKA E, TSUTSUI H. *Helicobacter pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17: 1041-1048.
- [49] MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Prog Lipid Res*, 2009, 48: 1-26.
- [50] OKUSHIN K, TAKAHASHI Y, YAMAMICHI N, SHIMAMOTO T, ENOOKU K, FUJINAGA H, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 25.

[本文编辑] 曾奇峰