

幽门螺杆菌感染与血脂异常相关性的研究进展

倪雅婷 胡雪婷 林珊珊 方力争

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰氏阴性致病菌,能够在胃内强酸条件下生存、定植,它主要通过口-口途径和粪-口途径进行传播,人群间传播相对容易。慢性Hp感染是消化性溃疡、胃癌、胃淋巴瘤等胃内疾病的主要病因。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全人群主要死因之一,对家庭与社会可造成沉重的经济与医疗负担。血脂异常是ASCVD的重要危险因素,全世界范围内血脂异常患病率持续升高,2015年中国40岁以上居民总体血脂异常患病率为42.7%,知晓率64.0%,治疗率和控制率仅为18.9%、7.2%^[1]。目前有较多研究发现Hp感染在血脂异常的易感性和发生发展中起作用,本文就Hp感染对血脂异常的影响及机制的研究进展作一综述,旨在为血脂异常的管理提供新的视角。

1 Hp感染概述与流行病学

Hp是一种微需氧的非细胞内病原体,大多数生活在胃上皮细胞表面的黏液层中而非上皮细胞内。人类对于Hp感染的获得主要发生在儿童早期, Hp具有强大的耐酸性、氧化应激防御力和免疫逃逸能力,这些特性有助于Hp在胃内终生定植^[2]。Hp感染者可以无任何症状,或仅仅表现为饱胀感、恶心、呕吐等非特异消化道症状。

Hp感染在全球普遍流行,涉及世界一半以上的人口^[3],其感染率随年龄的增加而增加,在不同人群间受到职业、教育程度、社会经济水平、生活及卫生条件、饮食模式等诸多因素的影响^[4]。根据不同国家与地区的感染率以及当时的世界人口数量估算,2015年全球约有44亿人Hp阳性^[5]。我国由于传统

共餐制饮食文化,国民感染率相对较高。Ren等^[6]一项荟萃分析发现1990年至2019年我国各地区Hp总感染率为35.4%~66.4%,其中西藏最高,重庆最低。而随着时间的推移,全国Hp感染率由58.3%下降到约40%。此外,在马来西亚、埃塞俄比亚、韩国、伊朗、奥地利等全球各地区Hp感染率均呈逐年下降趋势^[4]。但Hp感染仍然是一个重大的全球公共卫生问题,在发展中国家更为普遍。

2 Hp感染与血脂异常的关系

Kim等^[7]、Lim等^[8]对韩国健康体检者的横断面研究均发现Hp血清阳性与高总胆固醇、高低密度脂蛋白胆固醇和低高密度脂蛋白胆固醇之间存在正相关。Park等^[9]一项大型队列研究发现,在调整年龄、性别、腰围、吸烟状况、酒精摄入量和教育水平等因素后, Hp感染根除后转阴组的血脂异常风险低于Hp持续感染组,在进一步调整低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的基线水平后,这种关联仍然存在。Liou等^[10]一项多中心随机对照试验发现,在经Hp根除治疗后的长期随访中,观察到研究对象肠道微生物群多样性的恢复以及代谢参数的转变(体重及体重指数增加,甘油三酯和低密度脂蛋白降低,高密度脂蛋白增加)。根据这些研究,基本可以推断出Hp感染会增加血脂异常的患病风险,根除Hp可以逆转Hp对血脂谱的不利影响。然而不同研究中发现Hp感染对血脂谱各组分的影响不完全相同,这可能与Hp不同检测方法、研究样本量大小、研究人群来源、混杂因素等有关。此外,经查阅文献,未发现有关研究报道血脂异常对Hp易感性的因果关系。

3 Hp感染增加血脂异常风险的可能机制

3.1 炎症因子表达增加 Hp感染胃黏膜后,其毒力因子诱导中性粒细胞、巨噬细胞以及T和B淋巴细胞在胃黏膜局部浸润^[11],可以对局部胃黏膜造成

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.008.017

作者单位: 310016 浙江杭州, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科

通讯作者: 方力争, Email: lizheng.f@zju.edu.cn

急性炎症损伤,并通过抑制免疫反应促进Hp定植,如宿主无法清除Hp,慢性Hp感染下浸润的免疫细胞对白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[12]细胞因子的释放增加两到三倍,使机体处于慢性轻度炎症状态^[13,14]。在IL-6和TNF- α 的刺激下,肝脏、脂肪细胞合成C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),CRP增加内皮细胞细胞间黏附分子1和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的产生^[14]。

目前已发现的与脂质代谢紊乱有关的炎症因子包括IL-1、IL-6、TNF- α 以及MCP-1等。促炎细胞因子(如IL-6和TNF- α)也可在脂肪细胞中表达,它们的浓度与体内脂肪组织的百分比和分布相关,不仅参与调节能量平衡,还参与调节脂质和碳水化合物化合物的代谢,肥胖和代谢紊乱等伴随疾病的发生发展与促炎细胞因子的水平升高密切相关^[15]。而MCP-1是一种与肥胖、糖尿病和心血管疾病等疾病相关的促炎趋化因子^[16],参与包括黏附、迁移、清除致炎物质和修复等炎症反应的每个阶段。Hong等^[17]研究发现,与血脂正常者相比,血脂异常者血清IL-6、TNF- α 、MCP-1的平均水平显著较高,且促炎细胞因子血清浓度可以反映出血脂异常的严重程度。

3.2 氧化应激产生 活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)是生命系统中最重要的自由基,具有与其他生物分子(包括DNA)反应的能力。当ROS和RNS过度产生,体内氧化和抗氧化作用失衡,细胞或器官乃至全身会出现氧化应激反应。

Hp诱导宿主胃黏膜中巨噬细胞和中性粒细胞的聚集和吞噬,并增加此类免疫细胞的NADPH氧化酶和诱导性一氧化氮合酶表达增加,产生ROS和RNS以试图杀灭细菌,且胃上皮细胞也产生ROS以抵御感染,然而胃腔中的Hp与胃黏膜中浸润的免疫细胞在空间上的分隔使得Hp难以被全部杀灭,因此长期Hp感染会导致慢性活动性炎症和胃组织损伤,伴随着慢性氧化应激^[18]。

脂肪细胞可产生多种生物活性因子,称为脂肪因子,包括纤溶酶原激活剂抑制剂-1、TNF- α 、MCP-1、抵抗素、瘦素和脂联素等,涉及调节免疫反应、炎症、细胞黏附、葡萄糖代谢、胰岛素敏感性、高血压、脂质代谢、食欲及饱腹欲等多个方面^[19]。脂肪

组织的氧化应激可导致脂肪因子的表达和释放失调,同时过多的ROS也会进入血液循环导致全身氧化应激增加,对肝脏、骨骼肌和主动脉等外周器官造成不利影响,最终产生代谢相关疾病^[20]。有证据表明减少ROS的产生可以逆转代谢改变,特别是胰岛素抵抗、血脂异常、脂肪肝变性等^[21]。

Aslan等^[22]研究发现,相比于Hp阴性组,Hp阳性组的血清总氧化状态和氧化应激指数更高,总抗氧化能力更低。Boarescu等^[23]通过对比对照组发现,血脂异常组的抗氧化活性下降,氧化应激指数增加。Wu等^[24]研究发现,姜黄素(一种抗氧化剂)可以缓解三氧化二砷诱导的氧化应激动物模型中的脂质代谢紊乱。因此,Hp感染引起的慢性氧化应激或许可以通过全身氧化应激作用于脂肪组织,从而对血脂代谢造成不利影响。

3.3 胃肠道菌群失调 Hp感染通过调节胃肠道微生态环境、局部pH值、细胞因子和抗菌肽以及免疫反应^[25],可降低胃微生物群的多样性,还可能改变食管和肠道(主要是结肠)的菌群结构,可能对消化道营养吸收、代谢、免疫等方面产生影响^[25,26]。Guo等^[27]研究发现,Hp成功根除后胃微生物多样性显著增加并恢复到Hp阴性者的类似状态,而粪便微生物群在Hp成功根除后观察到双歧杆菌的丰度增加。

目前研究表明,肠道菌群参与血脂异常的发病机制是复杂的、多因素的,可以通过调节大脑饱食中枢、肝脏胆固醇代谢、肌肉脂质氧化、脂肪组织脂质储存、肠道屏障完整性等多方面影响脂代谢平衡^[28]。此外,血脂异常的发生发展与短链脂肪酸、脂多糖、三甲胺和胆汁酸等肠道微生物群代谢物有关。肠道菌群失调可导致局部微生物代谢产物浓度异常、肠道通透性增加,局部出现诱导炎症的免疫反应,肠上皮之间紧密连接的完整性受损,脂多糖、三甲胺等代谢物进入循环并导致肝脏和脂肪等组织的慢性炎症,这与心血管疾病、胰岛素抵抗等代谢综合征相关疾病的发展有关^[28,29]。Stancu等^[30]发现,在脂肪饮食诱导的高脂血症仓鼠中,益生菌混合物(嗜酸乳杆菌和动物双歧杆菌)可降低血浆总胆固醇、甘油三酯、磷脂、氧化型低密度脂蛋白的水平。

4 总结

Hp感染和血脂异常患病率均较高,二者共病机会高,且均可对社会经济与医疗造成较大的负担。血脂异常病因复杂,与遗传、生活方式、全身性疾

病、药物等多种因素相关,目前主流管理手段是生活方式转变以及降脂药物干预。Hp感染作为一种易于筛查、可治愈的常见疾病,可能从炎症因子、氧化应激、胃肠道菌群失调等方面对血脂产生不利影响。然而目前对于根除Hp以改善血脂异常的研究多为小样本、单中心的国内研究,高质量研究相对较少。未来还需更多基础与临床研究对Hp感染与血脂异常的关系进行深入探究和证实,不仅可为根除Hp治疗的必要性提供更多证据支持,还可为血脂异常的临床管理提供新的手段。

参考文献

- Opoku S, Gan Y, Yobo EA, et al. Awareness, treatment, control, and determinants of dyslipidemia among adults in China[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10056.
- Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(3): 449-490.
- Ding SZ, Du YQ, Lu H, et al. Chinese consensus report on family - based infection control and management (2021 edition)[J]. *Gut*, 2022, 71(2): 238-253.
- Leja M, Grinberga-derica I, Bilgiler C, et al. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(Suppl 1): e12635.
- Hooi J KY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3): 464-470.
- Kim TJ, Lee H, Kang M, et al. *Helicobacter pylori* is associated with dyslipidemia but not with other risk factors of cardiovascular disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38015.
- Lim SH, Kim N, Kwon JW, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome in a Korean population: A multicenter nationwide study[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(8): 2219-2230.
- Park Y, Kim T J, Lee H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection decreases risk for dyslipidemia: A cohort study[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(2): e12783.
- Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: A multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(10): 1109-1120.
- Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(3): 323-336.
- Chen M, Huang X, Gao M, et al. *Helicobacter pylori* promotes inflammatory factor secretion and lung injury through VacA exotoxin-mediated activation of NF- κ B signaling[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12760-12771.
- Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7): 451-467.
- Buzás G M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18): 5226-5234.
- Popko K, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects[J]. *Eur J Med Res*, 2010, 15(Suppl 2): 120-122.
- Gögebakan Ö, Osterhoff MA, Schüler R, et al. GIP increases adipose tissue expression and blood levels of MCP-1 in humans and links high energy diets to inflammation: a randomised trial[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(8): 1759-1768.
- Hong N, Lin Y, Ye Z, et al. The relationship between dyslipidemia and inflammation among adults in east coast China: A cross-sectional study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 937201.
- Butcher LD, Den Hartog G, Ernst PB, et al. Oxidative stress resulting from *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinogenesis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(3): 316-322.
- Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 131-145.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1752-1761.
- Le Lay S, Simard G, Martinez MC, et al. Oxidative stress and metabolic pathologies: From an adipocentric point of view[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 908539.
- Aslan M, Horoz M, Nazligul Y, et al. Insulin resistance in *H. pylori* infection and its association with oxidative stress[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(42): 6865-6868.
- Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers, pro-inflammatory cytokines, and histological changes in experimental hypertension, dyslipidemia, and type 1 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol*

- Sci,2022,23(3):1438.
- 24 Wu S, Yu W, Jiang X, et al. Protective effects of curcumin on ATO-induced nephrotoxicity in ducks in relation to suppressed autophagy, apoptosis and dyslipidemia by regulating oxidative stress[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 219: 112350.
- 25 Xu W, Xu L, Xu C. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 938608.
- 26 Chen CC, Liou JM, Lee YC, et al. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-22.
- 27 Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: A population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1598-1607.
- 28 Jia X, Xu W, Zhang L, et al. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on Hyperlipidemia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 634780.
- 29 Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4050-4057.
- 30 Stancu CS, Sanda GM, Deleanu M, et al. Probiotics determine hypolipidemic and antioxidant effects in Hyperlipidemic hamsters[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(3): 559-568.
- (收稿日期 2023-04-02)
(本文编辑 葛芳君)

(上接第717页)

- 4 Zhou CG, Sargent J, Caughey AB. Timing of corticosteroids for preterm premature rupture of membranes at 22 weeks: A decision analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(1):358-359.
- 5 何镭, 刘兴会. 正常分娩指南(2020)要点解读——产程的观察及处理[J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(2):95-96.
- 6 张静. 自由体位分娩的研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(5):617-620.
- 7 常琦, 金兰, 何丽. 自由体位结合自主屏气用力分娩在胎膜早破初产妇中的应用效果[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(3):311-312.
- 8 Behbehani S, Patenaude V, Abenhaim HA. Maternal risk factors and outcomes of umbilical cord prolapse: A population-based study[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2016, 38(1):23-28.
- 9 刘小非, 赵萍, 任亮亮, 等. 不同待产体位对足月头位已衔接的胎膜早破孕妇分娩结局的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31(4):449-451.
- 10 张琳, 郝培培, 刘文华. 自由体位结合自主屏气用力分娩在胎膜早破初产妇中的应用效果[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(17):4-8.
- 11 何斌. 自由体位与传统体位在无痛分娩中的对比研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(5):463-464.
- 12 薛勤, 景孜涵, 郭然, 等. 超声检测足月妊娠孕妇左侧卧位时下腔静脉及子宫—胎盘血流的变化[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2021, 26(1):28-33.
- 13 臧瑜, 黄静, 陈海英, 等. 第二产程不同分娩体位应用现状及效果的研究进展[J]. *中国护理管理*, 2019, 19(6):946-951.
- 14 李淑艳, 张盼盼. 自由体位分娩对初产妇会阴侧切率及应激反应的影响[J]. *黑龙江中医药*, 2020, 49(1):42-43.
- 15 邹晓丹, 王海晓. 自然分娩尿潴留患者的危险因素及预防策略研究[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(17):3283-3285.
- (收稿日期 2022-12-27)
(本文编辑 葛芳君)