

抗幽门螺杆菌(Hp)治疗对非酒精性脂肪性肝病 伴Hp感染患者的疗效

孔弘伟

(江苏省泰州市中西医结合医院 消化内科, 江苏 泰州, 225300)

摘要:目的 探讨抗幽门螺杆菌(Hp)治疗对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)伴Hp感染患者的疗效。方法 选取明确诊断为NAFLD伴Hp感染患者共129例,将68例患者随机分配到原始治疗组,61例随机分配到对照组。对照组给予常规治疗,原始治疗组在此基础上予抗Hp治疗14d。停抗Hp治疗1个月后,原始治疗组复查¹⁴C尿素呼气试验,去除Hp阳性者,将61例Hp根除的患者设为治疗组,观察治疗组与对照组患者治疗前后消化道症状,检查肝功能、血脂、肝纤四项,半年后复查肝脏彩超。结果 治疗后,治疗组患者的消化道症状好转率显著高于对照组($P < 0.01$),肝功能、血脂、肝纤四项的改善情况显著优于对照组($P < 0.05$);治疗组的治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 抗Hp治疗有利于消除NAFLD伴Hp感染患者的消化道症状,恢复肝功能,稳定血脂水平,改善肝纤维化,进一步修复肝脂肪病变,减少相关并发症,进而改善预后。

关键词: 幽门螺杆菌; 肝功能; 血脂; 肝纤四项

中图分类号: R 575.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)02-060-04 DOI: 10.7619/jcmp.201902017

Effect of anti-Helicobacter pylori treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with Helicobacter pylori infection

KONG Hongwei

(Department of Gastroenterology, Taizhou Chinese and Western Hospital, Taizhou, Jiangsu, 225300)

ABSTRACT: Objective To explore effect of anti-Helicobacter Pylori (Hp) treatment for patients with non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) and Hp infection. **Methods** A total of 129 patients confirmed as NAFLD and HP infection were enrolled, among whom 61 patients were assigned to control group and 68 to original treatment group. The control group was given routine treatment, while the original treatment group was given anti-Hp therapy based on the control group for 14 days. The treatment group was given ¹⁴C urea breath test after one month post-treatment. After Hp positive patients removal, 61 Hp eradication patients were as treatment group, and digestive tract symptoms, liver function and blood lipid, and liver fibrosis indicators of treatment group and control group were compared. **Results** After treatment, the improvement rate of gastrointestinal symptoms in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), and the improvement of liver function, blood lipid and liver fibrosis were significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Anti-Hp treatment is beneficial to eliminate gastrointestinal symptoms of patients with NAFLD and Hp infection, restore liver function, stabilize blood lipid levels, improve liver fibrosis, further repair liver fat lesions, reduce related complications, and improve prognosis.

KEY WORDS: Helicobacter pylori; liver function; blood lipid; four indicators of liver fibrosis

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除乙醇和其他明确肝损害因素外所致的以弥漫性肝细胞

大泡性脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。NAFLD是一种临床多见、易发的疾病,发病率逐年升高,已成为仅次于病毒性肝炎的第2大肝病,是隐源性肝硬化的主要病因。近年来,随着临床对幽门螺杆菌(Hp)致病机制的了解不断深入,Hp感染与胃肠外疾病的相关研究不断开展,而Hp与NAFLD间的联系备受临床医师的关注。目前关于抗Hp治疗对NAFLD伴Hp感染患者临床疗效的研究较少,且结论尚不统一^[1-2],故还需进行更多的前瞻设计研究。本研究选取2014年4月—2017年6月本院门诊和住院部收治的明确诊断为NAFLD伴Hp感染患者129例作为研究对象,进行随机对照研究,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

129例Hp感染的NAFLD患者,Hp感染采用¹⁴C尿素呼气试验(非侵入性)、快速尿素酶试验(侵入性)或胃黏膜活检病理染色(侵入性)其中之一的方法证实,NAFLD诊断参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[3]。排除标准:合并病毒性肝炎、肝硬化、药物性肝病、自身免疫性肝病患者,伴有严重感染、肾功能不全、代谢性疾病患者,有心、脑血管并发症的老年患者,药物过敏者,有肝脏、胃手术者,未能按计划坚持治疗者,拒绝配合研究者。以本院抗Hp阴转率90%~91%为基础,将68例患者随机分配到原始治疗组,61例随机分配到对照组。原始治疗组中,男39例、女29例,平均年龄(44.3±21.2)岁,病程(11.2±10.4)年,体质量指数(BMI)(21.9±9.3)kg/m²;对照组中,男36例、女25例,平均年龄(45.5±20.5)岁,病程(10.8±9.9)年,BMI(22.6±9.7)kg/m²,肝脏超声分度为轻度29例、中度25例、重度7例。2组患者性别、年龄、病程、体质量指数、消化道症状、肝功能、血脂、肝纤维化四项等情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者治疗前未进行抗Hp治疗,近3个月内未使用抗菌药物、免疫抑制剂及胃黏膜保护剂等。本研究经医院伦理学委员会通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者接受日常饮食和运动锻炼指导。对照组予口服复方甘草酸苷片、多烯磷脂酰胆碱胶囊或静脉滴注复方甘草酸单铵S注射液、多烯磷脂酰胆碱注射液保肝及控制血糖(使用胰岛素、口服降糖

药)等对症处理,原始治疗组在此基础上加用雷贝拉唑钠肠溶片胶囊(济川药业集团有限公司,国药准字H20061220)20mg、克拉霉素片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20031041)0.5g、阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字H20003263)1g、枸橼酸铋钾胶囊(济川药业集团有限公司,国药准字H20043059)0.6g,2次/d,四联口服方案抗Hp治疗,疗程共14d,观察记录药物相关不良反应。原始治疗组患者停抗Hp药物1个月后,1周内进行¹⁴C尿素呼气试验,去除Hp仍阳性者7例,将余61例Hp根除的NAFLD患者设为治疗组,男35例、女26例,平均年龄(44.8±21.7)岁,病程(11.4±11.3)年,BMI(21.8±10.3)kg/m²,肝脏超声分度为轻度28例、中度27例、重度6例。治疗组与对照组患者的性别、年龄、病程、BMI、消化道症状、肝功能、血脂、肝纤四项、肝脏超声等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 观察指标

① 停抗Hp药物2个月后,观察患者临床症状,包括肝区痛、腹胀、嗝气、乏力等。② 检查肝功能、血脂、肝纤四项,停抗Hp药物半年后复查肝脏彩超。采用全自动生化分析仪检测空腹肝功能及血脂,指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。采用放射免疫法测定肝纤维化四项,指标包括血清透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)。肝脏彩超诊断NAFLD分为轻、中、重三度:轻度脂肪肝,表现为近场回声增强,远场回声衰减不明显,肝内管状结构仍可见;中度脂肪肝,前场回声增强,后场回声衰减,管状结构模糊;重度脂肪肝,近场回声显著增强,远场回声明显衰减,管状结构不清,无法辨认。③ 比较2组患者疗效。临床治愈,临床症状消失,肝功能、血脂、肝纤维化4项及肝脏彩超检查基本正常;有效,临床症状好转,肝功能、血脂、肝纤维化四项较前明显好转,肝脏彩超有明显改善;无效,未达到上述标准。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,呈正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

原始治疗组患者在抗 Hp 治疗过程中,有 3 例出现腹胀加重,5 例出现腹泻,未予特殊处理,自行缓解,未出现药物过敏等其他不良反应,完成抗 Hp 治疗,停抗 Hp 治疗后 1 个月,复查¹⁴C 尿素呼气试验, Hp 阳性者 7 例, Hp 阴转率为 89.7% (61/68), 将 61 例 Hp 阴转者设为治疗组。治疗组临床症状的改

善较明显,肝区痛、腹胀、嗝气、乏力症状的好转率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。治疗组患者肝功能、血脂、肝纤维化四项的改善情况均显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。治疗组总有效率达 85.2%,显著高于对照组 50.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者治疗后临床症状好转率比较

组别	n	肝区痛好转率	腹胀好转率	嗝气好转率	乏力好转率
对照组	61	43.3(13/32)	25.8(8/31)	33.3(11/33)	27.8(5/18)
治疗组	61	77.4(26/32)**	75.9(22/29)**	84.4(27/32)**	80.0(16/20)**

与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

表 2 2 组患者治疗前后肝功能、血脂、肝纤维化四项检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标		对照组(n=61)		治疗组(n=61)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肝功能	ALT/(U/L)	143.0 ± 40.2	88.9 ± 32.6*	142.0 ± 38.2	48.5 ± 14.6**
	AST/(U/L)	99.2 ± 30.8	67.3 ± 28.4*	98.2 ± 28.4	42.6 ± 14.8**
血脂	TC/(mmol/L)	8.4 ± 2.7	6.8 ± 2.1*	8.5 ± 2.9	4.2 ± 1.2**
	TG/(mmol/L)	3.1 ± 1.5	2.6 ± 1.3*	3.0 ± 1.4	1.5 ± 0.8**
	LDL-C/(mmol/L)	4.6 ± 1.0	4.1 ± 0.9*	4.9 ± 0.9	2.9 ± 0.8**
	HDL-C/(mmol/L)	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.6*	0.7 ± 0.4	1.3 ± 0.5**
肝纤四项	HA/(mg/L)	208.2 ± 57.1	147.4 ± 45.9*	201.5 ± 58.6	93.6 ± 35.7**
	LN/(μg/mL)	226.1 ± 43.5	159.2 ± 38.4*	224.2 ± 42.3	110.2 ± 36.5**
	PCⅢ/(μg/L)	207.6 ± 56.4	159.2 ± 43.5*	209.8 ± 54.9	106.8 ± 33.1**
	Ⅳ-C/(μg/L)	155.8 ± 38.1	112.7 ± 31.2*	153.5 ± 37.8	71.8 ± 22.1**

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇;

HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; HA: 血清透明质酸; LN: 层黏蛋白; PCⅢ: Ⅲ型前胶原; Ⅳ-C: Ⅳ型胶原。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者临床疗效比较

组别	n	临床治愈	有效	无效	总有效率/%
对照组	61	9	22	30	50.8
治疗组	61	19	33	9	85.2*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究^[4-6]表明, Hp 感染与 NAFLD 的发生密切相关。Hp 具有较强的传染性,与肝胆疾病存在一定关联。Sumida 等^[7]对 NAFLD 患者进行肝脏穿刺活检发现, Hp 抗体阳性者非酒精性脂肪性肝炎患病率高于 Hp 抗体阴性者,并且 Hp 抗体阳性者肝细胞气球样变性程度更高,表明 Hp 感染是引发 NAFLD 的重要独立危险因素之一,且是 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎发展的促进因素。

NAFLD 是机体遗传易感性及胰岛素抵抗造成的应激性、代谢性的肝损伤。研究^[8-9]表明, Hp 感染

患者高脂血症的发生率高于 Hp 未感染者。NAFLD 和血脂水平有一定相关性^[10-11],血脂主要指血液中的中性脂肪,是组织细胞的基础代谢必须物质,导致血脂变化的原因较多,如高脂肪饮食、肥胖、雌激素水平改变、药物、不良生活习惯等。Hp 感染所导致的脂质代谢紊乱,表现在 TC、TG、LDL-C 水平升高, HDL-C 水平降低,与本研究结论相符合,抗 Hp 治疗后患者血脂代谢指标明显改善。Hp 感染发生 NAFLD 的机制与以下因素有关: Hp 定植于胃肠道黏膜后,可经十二指肠乳头逆行进入肝脏,易附着于肝胆管上皮细胞, Hp 内毒素通过血液循环进入肝脏,产生尿素酶分解尿素,于自身周围形成“氨云”,致血氨增加,造成肝细胞损伤^[12]。同时, Hp 的毒素及成分进入肝脏,诱导炎症反应,产生炎症因子,引起肝细胞发生变性、坏死和纤维组织增生,加重肝功能损害^[13-14]。另一方面, Hp 感染能够促进胰岛素抵抗(IR), IR 可降低肝脏线粒体

β -氧化,抑制微粒体的脂质过氧化物酶,导致高脂蛋白血症和脂肪蓄积出现,表现在肝脏微循环及肝脏动静脉血管内皮脂肪沉积,进一步发生单核细胞浸润、肝细胞坏死^[15-17]。本研究对初始治疗组患者在常规NAFLD治疗基础上加用四联抗Hp根除治疗,结果显示,Hp根除的治疗组患者临床症状改善率显著高于未行Hp治疗的对照组($P < 0.01$),肝功能、肝纤维化四项显著优于对照组($P < 0.05$),且治疗组总有效率达85.2%,显著高于对照组的50.8%($P < 0.05$)。分析原因,这可能与Hp根除后,通过自身代谢,能清除肝细胞内脂质蓄积,改善脂质代谢紊乱,修复肝细胞等有关^[18-20]。但也有部分研究认为,Hp感染对于NAFLD是非主要致病因素,根除Hp并不能对NAFLD有明显疗效。分析可能原因,与抗Hp治疗效果有关,根除率高低直接影响研究结论,且研究的方法与时间同样很重要。本研究为双盲随机对照,设计较为合理,结果更为可靠。但关于根除Hp治疗对NAFLD患者的影响仍需进行临床大样本研究,以提供更为确切的依据。

综上所述,根除Hp治疗,有利于消除NAFLD伴Hp感染患者的消化道症状,恢复肝功能,稳定血脂水平,改善肝纤维化,进一步修复肝脂肪病变,减少相关并发症,改善预后。

参考文献

- [1] 张鹏飞,全丰芝,杨艳. 根除幽门螺杆菌对非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(6): 725-727.
- [2] 黄可庆,谭云磊,陆玉勇. 非酒精性脂肪性肝病并幽门螺杆菌感染行根除幽门螺杆菌治疗的疗效分析[J]. 右江医学, 2015, 43(6): 684-687.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2010, 2(4): 49-53.
- [4] Tang D M, Kumar S. The association between helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(2): 5-7.
- [5] Li M, Shen Z, Li Y M. Potential role of Helicobacter pylori infection in nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(41): 7024-7031.
- [6] 王璐,郝彦琴,赵龙凤. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病相关性的Meta分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(1): 17-21.
- [7] Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, et al. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(9): 996-1004.
- [8] Sun Y, Fu D, Wang Y K, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its association with lipid profiles[J]. Bratisl Lek Listy, 2016, 117(9): 521-524.
- [9] Zhang Y, Du T T, Chen X, et al. Association between Helicobacter pylori infection and overweight or obesity in a Chinese population[J]. J Infect Dev Ctries, 2015, 9(9): 945-953.
- [10] Li M, Shen Z, Li Y M. Potential role of Helicobacter pylori infection in nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(41): 7024-7031.
- [11] 赵文霞,段荣章,刘君颖. 1163例非酒精性脂肪性肝病者体质类型分布特点及其与体重指数、血脂及肝功能酶学的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1269-1271.
- [12] 刘安楠,王蕾蕾,张晏,等. 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(12): 1451-1454.
- [13] Wang J, Chen R C, Zheng Y X, et al. Helicobacter pylori infection may increase the risk of progression of chronic hepatitis B disease among the Chinese population: a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2016, 50: 30-37.
- [14] 刘婷婷,张颖秋,朱棵. 幽门螺旋杆菌与肝病的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(6): 744-749.
- [15] Eshraghian A, Hashemi S A, Hamidian Jahromi A, et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(9): 1966-1970.
- [16] 文宠,全毅红. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝伴幽门螺杆菌感染106例[J]. 长江大学学报: 自然科学版, 2014(7): 43-44.
- [17] 张东常,黄淑华. 抗Hp治疗非酒精性脂肪肝伴Hp感染的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(24): 4621-4622.
- [18] 王璐. 太原市体检人群幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪肝的相关性调查[D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [19] 何周桃,孙晓宁,韩向阳,等. 非酒精性脂肪肝合并幽门螺杆菌感染大鼠Th₁/Th₂细胞相关因子表达[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(11): 1437-1440, 1573-1574.
- [20] 沈啸翼. 非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染相关性的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.