

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.032

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.032

## 非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染的相关性

刘亮华 综述 廖江涛, 侯俊良, 李清清 审校

(南华大学附属湖南省人民医院马王堆院区消化内科, 长沙 410000)

**[摘要]** 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)本质上是一种肝代谢性疾病, 其发病机制复杂, 目前尚未完全明确。目前各项资料显示幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, Hp)与NAFLD的发生和发展有密切的关系, 但也有研究得出了相反的结论。对于存在争议的部分至今尚未解决, 但如证实Hp感染可作为NAFLD的一种独立危险因素存在, 则对NAFLD发病预测以及治疗提供帮助, 因此研究两者相关性的工作仍然具有临床意义。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝病; 幽门螺杆菌; 相关性

## Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and *Helicobacter pylori* infection

LIU Lianghua, LIAO Jiangtao, HOU Junliang, LI Qingqing

(Department of Gastroenterology, Mawangdui Hospital Region of Hunan Provincial People's Hospital, University of South China, Changsha 410000, China)

**Abstract** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is essentially a liver metabolic disease, its pathogenesis is complex and not yet completely clear. All information shows that *Helicobacter pylori* (Hp) infection and NAFLD have a close relationship in the occurrence and development. but there are also some researches drawing the opposite conclusion, the still controversial parts have not yet been resolved, but if it is confirmed that Hp infection can exist as an independent risk factor of NAFLD, it is of great help to the pathogenesis of NAFLD prediction and treatment, so the research on correlation still has clinical significance.

**Keywords** non-alcoholic fatty liver disease; *Helicobacter pylori*; correlation

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 其包括单纯性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)以及由其演变的脂肪性肝

纤维化及肝硬化<sup>[1-2]</sup>。近年来, 随着人们生活水平提高、生活方式的改变、膳食结构的变化, 非酒精性脂肪性肝病发病率不断呈上升趋势, 且患病年龄日趋提前, 呈现出低龄化趋势, 其危害慢慢引起人们的重视<sup>[3-5]</sup>。因此, NAFLD在医疗领域已逐渐成为一个新的研究热点。幽门螺杆菌

收稿日期 (Date of reception): 2016-11-18

通信作者 (Corresponding author): 廖江涛, Email: jt99399@163.com

(*Helicobacter pylori*, Hp)是由澳大利亚学者Warren和Marshall在1982年首次从人类胃黏膜中培养出来,它是一种革兰阴性螺旋型致病菌,它是世界上感染率最高的细菌之一。全世界超过一半的人被Hp感染,各个国家的发病率不一样<sup>[6]</sup>。Hp<sup>[7-8]</sup>不仅与胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃黏膜相关淋巴瘤的发生发展密切相关,还与许多胃肠外疾病密切相关,有证据<sup>[9]</sup>显示它与肝胆疾病、心血管疾病等胃肠外疾病有一定的联系。近年有研究表明Hp可能与NAFLD发生和发展存在相关性,但临床尚存在争议,本文现就NAFLD和Hp感染的相关性研究进展作一综述。

## 1 流行病学研究

国外研究人员Polyzos等<sup>[10]</sup>通过组织学研究证实了NAFLD中Hp血清学阳性率更高,并且提出了Hp感染独立预测NAFLD的可能性。同时在国内也有类似研究,刘安楠等<sup>[11]</sup>进行的一项NAFLD与Hp感染相关性研究中采用了非条件logistic回归分析,其结果显示50~59岁患者属于高危人群,NAFLD与Hp感染均在此年龄段最高,并且研究中指出Hp感染与NAFLD随着年龄的变化趋势是相同的,NAFLD和Hp感染状态呈正相关,研究得出Hp感染可能是NAFLD发生的危险因素。另有研究<sup>[12]</sup>从NAFLD患者的肝病理组织学方面入手进行实验,证明根除Hp治疗有助于阻断NAFLD向NASH发展。但也有研究与上述研究呈相反结果,王璐等<sup>[13]</sup>对3 447名受试者进行了检测,将患者分为NAFLD组(1 354例)和非脂肪肝组(2 093例),分析NAFLD患病率和Hp感染的相关性,最终得出结果NAFLD患病率和总胆固醇水平以及Hp感染均不存在相关性。该研究与类似研究存在差异的原因可能包括地域差别、研究设计缺陷和超声难以诊断轻度脂肪变性等原因有关。

## 2 Hp感染与NAFLD相关病理机制研究

### 2.1 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)

NAFLD发病机制复杂,目前对其形成的病理生理改变提出“两次打击”学说。第一次打击学说为各种原因(肥胖、脂代谢紊乱、2型糖尿病等)引起的IR而产生的肝细胞脂肪变性,它在NAFLD发病过程中起到一个关键性的作用<sup>[14]</sup>。有证据<sup>[10,15]</sup>显示Hp与IR、血脂代谢紊乱密切相关,而它们是

NAFLD发病机制中必不可少的重要因素。因此研究Hp感染和IR之间是否相关可能对研究NAFLD和Hp感染的相关性有利。国内研究人员张吉等<sup>[16]</sup>对118例健康体检者的Hp感染情况进行了研究,通过计算反映IR的HOMA-IR,以证实两者之间的相关性,其结果显示Hp感染率为48.31%,后将之分为Hp阳性组和Hp阴性组,反映IR的HOMA-IR在两组中表现出了显著统计学差异。虽然研究纳入病例数较少,也或多或少存在设计缺陷,但也提出了Hp感染可能通过影响IR从而导致NAFLD发生的可能性,而确切的证实尚需要大量的临床试验。

### 2.2 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)

MS体现在肝脏即为NAFLD,两者互为因果,而IR在其中起到了重要作用<sup>[17-18]</sup>。Hp感染可能通过加重MS患者代谢紊乱状态从而和NAFLD相关,邹海洪等<sup>[19]</sup>探讨了Hp感染对MS患者各项相关指标的影响,该研究纳入了1 600名患者,根据<sup>13</sup>C-尿素呼气试验结果分为两组,比较两组患者的空腹血糖、高敏C反应蛋白以及血压等相关指标,结果中明确的显示:Hp感染状态和患者的血压情况无关,但与高敏C反应蛋白、空腹血糖水平呈正相关,因此Hp感染可能通过引起MS加重从而影响到NAFLD的发展。

### 2.3 TNF- $\alpha$ 与IL-6

Hp感染可以引起胃部黏膜的急慢性炎症,产生TNF- $\alpha$ , IL-6等细胞因子<sup>[20]</sup>。TNF- $\alpha$ 可抑制PPAR-Y活性,而PPAR-Y能通过肝脏脂肪酶的活性,促进FFA的 $\beta$ 氧化;TNF- $\alpha$ 还可以激活胰岛素内巨噬细胞,释放IL-1而诱导NOS而抑制了胰岛素的作用,从而增加IR<sup>[21]</sup>;TNF- $\alpha$ 可通过下调GLU-4的表达,使得脂肪、肌肉组织对胰岛素介入下的葡萄糖摄入减少<sup>[22]</sup>;TNF- $\alpha$ 还可以通过激活IKK-B而诱导IR,而IKK-B是NF- $\kappa$ B通路中的关键调节因子,NF- $\kappa$ B可参加多种基因的调控与转录,是促炎反应的总开关,调节包括CRP、纤溶酶原激活物抑制剂,IL-1B, TNF- $\alpha$ , IL-6等<sup>[23]</sup>。

IL-6也与IR相关,Devaraj等<sup>[24]</sup>研究发现:PKC可通过P38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及NF- $\kappa$ B途径的激活,导致IL-6表达增加。Fernández-Real等<sup>[25]</sup>发现IL-6与IR有关,且在控制体重指数、体脂含量后,其血浆IL-6含量仍与胰岛素敏感性有关,在IR状态诸如肥胖、糖耐量减低及2型糖尿病时,血浆中IL-6水平较正常升高2~3倍。

## 2.4 脂联素(adiponectin, ADP)

ADP是第一个被发现的脂肪因子,它是脂肪细胞分泌的一种糖蛋白,是一种脂肪源性的激素,它与IR及NASH的发病机理密切相关,这个重要的脂肪衍生物和许多其他的脂肪衍生物一样都具有抗炎属性<sup>[26]</sup>,它在炎症病理过程中可发挥重要作用,还能抵抗高血糖,对抗动脉粥样硬化<sup>[27-28]</sup>。其可通过降低FFA水平,对TNF- $\alpha$ 进行抑制,减少肝细胞脂质堆积。有研究<sup>[29-31]</sup>显示:肝脏脂肪含量和ADP水平存在相关性,当ADP水平降低时,它控制脂肪酸进入线粒体并进行氧化的作用减弱,从而使脂肪酸聚集在细胞质内,导致大量的脂肪细胞的产生,从而导致NASH及NAFLD的产生。由此可见低ADP血症可能是NAFLD发病危险因素之一。另外一项国外文献研究<sup>[32]</sup>显示:ADP水平在Hp阴性和阳性患者无显著差异,但Hp清除治疗会使患者的ADP水平上升,因此可能两者之间存在一定的联系。

## 3 通过研究 Hp 清除对 NAFLD 的影响探讨两者相关性

由于NAFLD发病机制复杂,单从Hp与NAFLD发生机制的联系方面探讨两者的相关性十分困难,因此另辟蹊径,从根除Hp感染是否会对NAFLD产生影响的角度入手,可能获得有价值的研究成果。许多学者<sup>[32]</sup>在对消化不良的NAFLD治疗研究中采用了根除Hp治疗,但目前尚无证据显示Hp根除对消化不良的NAFLD患者脂肪肝病情本身产生了作用。然而,这些研究均只包含消化不良患者,因此不具有代表性。而Scharnagl等<sup>[33]</sup>进行的一项研究结果中虽然显示在Hp根除治疗一段时间后,患者HDL-C水平有了明显的上涨,但也无法说明Hp根除治疗对NAFLD患者是有效的,该研究缺乏对照组,因此患者的血脂谱改善可能是偶然现象而并非Hp根除治疗的结果。而上文提到的ADP和Hp感染的相关性研究,根除Hp是否会确切影响患者的ADP水平可能也是研究根除Hp与NAFLD影响的切入点,Takashi等<sup>[32]</sup>的研究中研究了循环ADP和清除Hp的关系,发现Hp根除后,低分子量和中分子量的ADP均有显著上升,而在未成功根除Hp的组别中,高分子量ADP有显著的增长,虽然清除Hp影响循环ADP的机制尚不完全明确,但这也可能为研究Hp与NAFLD之间的相关性提供一定的证据。

## 4 Hp 感染和胃肠道菌群的关系以及与非酒精脂肪肝的相关性

人体肠道内有种类繁多的微生物寄居,并且正常情况下,按照比例组合,形成生态平衡。而当内外环境发生改变时,可能导致肠道菌群失调,继而引发各种病变。目前Hp感染与胃肠道内菌群结构的关系已经较为明确, Hp感染发生后,会导致乳酸杆菌、肠球菌、双歧杆菌等菌落数量改变,改变了肠道菌群中菌落的正常结构。而肠道菌群的改变对非酒精性脂肪肝也存在影响。Hp产生的毒力因子可以引起肝细胞的细胞因子释放,其引发的免疫反应(体液免疫和细胞免疫)和其引起细胞基因改变等因素可能引起肝损害<sup>[33-34]</sup>。此外,门静脉作为桥梁将肠道与肝脏联系在一起,肝脏70%的血液供应来源于门静脉,而Hp入侵小肠黏膜可能会增加肠道渗透性, Hp及其产生的相关毒素可能通过肝脏门静脉进入肝,导致炎症的发生,损害肝细胞功能及促使肝细胞发生脂肪变<sup>[35]</sup>。杨林辉等<sup>[36]</sup>对NAFLD肠道菌群变化的意义进行探讨,他们选取具有代表性的5种肠道菌群进行培养和计数,发现NASH组患者存在不同程度的肠道菌群失调,表现为需氧菌显著增多,并且厌氧菌减少,因此他们认为肠道微生态失衡可能参与了NASH的发生和发展。并且国外研究人员Miura等<sup>[37]</sup>发现胃肠道微生物群对人体Toll样受体产生了影响,因此可能通过此途径影响了非酒精性脂肪肝的治疗。

## 5 结语

NAFLD的患病率在不断增长,但目前对其发病机制尚未完全明确。Hp可导致多种胃肠外疾病,并且Hp感染与NAFLD的相关性也被许多研究人员提出,而其是否与Hp感染存在相关性仍然未有定论,研究人员通过不同的途径和角度,研究Hp感染与NAFLD发病机制中的联系,取得了一定的成果。相信随着研究的不断深入,NAFLD的发病机制终将明确,而Hp感染和其相关性的争论点也会得到证实。

## 参考文献

1. 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 现代医药卫生, 2011,

- 27(5): 641-644.
- The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of nonalcoholic fatty liver disease: an updated and revised edition[J]. *Modern Medicine & Health*, 2011, 27(5): 641-644.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): S99-S112.
  - Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(9): 615-625.
  - Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 874-880.
  - Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(3): 320-327.
  - Muhammad JS, Zaidi SF, Shaharyar S, et al. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in *Helicobacter pylori* induced gastric inflammation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(1): 109-115.
  - Wang F, Bu G, Feng Q, et al. The expression level of TRAF1 in human gastric mucosa is related to virulence genotypes of *Helicobacter pylori*[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(8): 925-932.
  - Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. *Helicobacter pylori* and its effects on human health and disease[J]. *Arch Iran Med*, 2011, 14(3): 192-199.
  - Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38(3): 362-364.
  - Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(2): 79-88.
  - 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.
  - LIU Annan, WANG Leilei, ZHANG Yan, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the correlation of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 23(12): 1451-1454.
  - 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.
  - 王璐, 房娜, 郝彦琴, 等. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪肝的相关性[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(2): 157-161.
  - WANG Lu, FANG Na, HAO Yanqin, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of experimental and clinical infections. Electronic Edition*, 2016, 10(2): 157-161.
  - Sun C, Fan JG, Qiao L. Potential epigenetic mechanism in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5161-5179.
  - Kebapcilar L, Bilgir O, Cetinkaya E, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on macrophage migration inhibitory factor, C-reactive protein and fetuin-a levels[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(8): 799-802.
  - 张吉, 陈明, 钟捷, 等. 健康体检人群中Hp感染与糖代谢异常及胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33(1): 57-60.
  - ZHANG Ji, CHEN Ming, ZHONG Jie, et al. Correlation analysis of *Hp* infection with abnormal glucose metabolism and insulin resistance in healthy population[J]. *International Journal of Digestive Diseases*, 2013, 33(1): 57-60.
  - 杨伟, 李耘, 冯明. 老年2型糖尿病伴原发性非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗与血清抵抗素关系[J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(4): 308-309.
  - YANG Wei, LI Yun, FENG Ming. The elderly type 2 diabetic patients with primary non-alcoholic fatty liver patients relationship between insulin resistance and serum resistin[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2013, 12(4): 308-309.
  - 艾冬华. 脂肪肝患者血尿酸水平、胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱的研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(10): 1145-1147.
  - AI Donghua. Study on serum uric acid level, insulin resistance and glucose and lipid metabolism disorder in fatty liver[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2013, 35(10): 1145-1147.
  - 邹海洪. Hp感染对代谢综合征患者血压、空腹血糖和高敏C反应蛋白的影响及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(8): 77-78.
  - ZOU Haihong. *Hp* infection and influence on blood pressure in patients with metabolic syndrome, fasting blood glucose and high sensitive C reactive protein[J]. *Shandong Medical Journal*, 2016, 56(8): 77-78.
  - Karbasi-Afshar R, Khedmat H, Izadi M. *Helicobacter pylori* Infection and atherosclerosis: a systematic review[J]. *Acta Med Iran*, 2015, 53(2): 78-88.
  - Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999: insulin action and the development of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(2): 248-252.
  - Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(6): 383-396.
  - Liu Y, Zhu L, Liang S, et al. Galactose protects hepatocytes against TNF- $\alpha$ -induced apoptosis by promoting activation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in acute liver failure[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(5): 504-514.
  - Devaraj S, Venugopal SK, Singh U, et al. Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase c- $\alpha$  and - $\beta$ [J]. *Diabetes*, 2005, 54(1): 85-91.
  - Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, et al. Interleukin-6 gene

- polymorphism and insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2000, 49(3): 517-520.
26. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(9): 6153-6160.
  27. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice[J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 177-184.
  28. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1296-12301.
  29. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(9): 6153-6160.
  30. 张超贤, 郭李柯, 秦咏梅, 等. 幽门螺杆菌感染与脂联素基因启动子-11391G/A、细胞外超氧化物歧化酶基因多态性的交互作用及与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(4): 359-366.  
ZHANG Chaoxian, GUO Like, QIN Yongmei, et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and polymorphism of adiponectin gene promoter#br# -11391G/A, superoxide dismutase gene in#br# nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Central South University Medical Science*, 2016, 41(4): 359-366.
  31. 孙燕, 王佑民, 周换丽. 脂联素分子构成在代谢正常肥胖人群中的变化[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(2): 250-254.  
SUN Yan, WANG Youmin, ZHOU Huanli, et al. The variation of adiponectin molecules in metabolically healthy obese individuals[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2016, 51(2): 250-254.
  32. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(2): 158-164.
  33. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(2): 219-220.
  34. Taylor NS, Fox JG, Yan L. In-vitro hepatotoxic factor in *Helicobacter hepaticus*, *H. pylori* and other *Helicobacter* species[J]. *J Med Microbiol*, 1995, 42(1): 48-52.
  35. Fukuda Y, Bamba H, Okui M, et al. *Helicobacter pylori* infection increases mucosal permeability of the stomach and intestine[J]. *Digestion*, 2001, 63 Suppl 1: 93-96.
  36. 杨林辉, 蔡俊, 陈东风, 等. 非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群的变化及意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(2): 124-126.  
YANG Linhui, CAI Jun, CHEN Dongfeng, et al. Alteration and significance of intestinal flora in patients with NASH[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2012, 28(2): 124-126.
  37. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7381-7391.

本文引用: 刘亮华, 廖江涛, 侯俊良, 李清清. 非酒精性脂肪性肝病与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 412-416. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.032

Cite this article as: LIU Lianghua, LIAO Jiangtao, HOU Junliang, LI Qingqing. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and *Helicobacter pylori* infection[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 412-416. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.032