

参考文献

- [1] 宋婷婷, 张建芳, 党颖慧, 等. 染色体微阵列分析在超声软指标产前诊断中的应用价值 [J]. 西部医学, 2019, 31 (4): 513-517.
- [2] 郭莉, 何铁群, 黄华梅, 等. 胎儿鼻骨发育异常 109 例的染色体核型和微阵列分析 [J]. 广东医学, 2019, 40 (4): 514-518.
- [3] 田雨, 胡婷, 刘珊玲, 等. 染色体微阵列技术在先天性心脏病胎儿诊断中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (6): 919-920.
- [4] 吴莉, 邓璐莎, 朱晓丹, 等. 染色体微阵列芯片分析技术在产前诊断中的应用 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (1): 139-141.
- [5] 李茹, 邓琼, 廖灿. 染色体微阵列技术在超声异常胎儿预后评估中的应用 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34 (11): 803-806.
- [6] 李闪闪, 张艳芳, 谢丰华, 等. CMA 和核型分析在胎儿染色体异常诊断中的临床价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (3): 126-129.
- [7] 王敏, 王昊, 毛爱芬, 等. 染色体微阵列联合核型分析在 NT 增厚胎儿的产前诊断研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29 (4): 465-468.
- [8] 孙丽娟, 吴青青, 姚苓, 等. 结合产前超声诊断评价染色体微阵列分析在 Dandy-Walker 综合征胎儿病因解释及产前咨询中的应用价值 [J]. 中国医药, 2017, 12 (7): 1069-1073.
- [9] 王咏梅, 曹荔, 吴云, 等. 胎儿超声结构畸形与染色体微阵列分析的相关性 [J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25 (12): 919-922.
- [10] 宋婷婷, 万陕宁, 黎昱, 等. 染色体微阵列分析技术在侧脑室增宽胎儿产前诊断中的应用价值 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42 (10): 902-908.
- [11] 胡婷, 王嘉敏, 张竹, 等. 染色体微阵列分析技术在超声异常胎儿产前诊断中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34 (3): 317-320.

• 临床研究 •

幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病的关系探讨

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内科 (福州 350001) 许雪峰 陈彦¹ 赵洁馨² 郑承超³ 林雄峰⁴ 吴芳梅 黄艳芳 黄雪梅 郑铭^{2,5}

【摘要】 目的 探讨幽门螺杆菌 (Hp) 感染与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的关系。方法 收集我院行快速尿素酶试验同时行腹部超声检查的住院患者共 920 例, 根据有无合并 NAFLD, 分为 NAFLD 组及对照组, 通过二元 logistic 回归分析 Hp 感染与 NAFLD 的关系。结果 总研究对象中, NAFLD 组 (387 例) Hp 阳性者为 98 例, 对照组 (533 例) Hp 阳性者为 119 例, NAFLD 组 Hp 感染率较对照组高 (25.3% vs 22.3%), 但两组 Hp 感染率差异无统计学意义 ($P=0.291$); 但在 DM 人群中, NAFLD 组 (94 例) Hp 阳性者 27 例, 对照组 (61 例) Hp 阳性者 9 例, NAFLD 组较对照组 Hp 感染率高 (28.7% vs 14.8%), 且两组差异有统计学意义 ($\chi^2=4.048$, $P=0.048$)。在调整除 TC、LDL-C、HDL-C 等 3 个血脂指标之外的其他因素后, 二元 logistic 回归分析仍显示两组 Hp 感染率差异有统计学意义 ($P=0.030$)。而在调整上述 3 个血脂指标后, 两组 Hp 感染率差异无统计学意义 ($P=0.215$)。另该 3 个血脂指标中只发现 LDL-C 与 NAFLD 存在关联 ($P=0.000$)。结论 DM 患者 Hp 感染与 NAFLD 存在关联, 且两者之间的关联可能是通过 LDL-C 介导。

【关键词】 幽门螺杆菌; 非酒精性脂肪性肝病; 糖尿病; 低密度脂蛋白胆固醇

【中图分类号】 R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2022)04-0008-04

Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease XU Xuefeng, CHEN Yan, ZHAO Jiexin, ZHEN Chenchao, LIN Xiongfeng, WU Fangmei, HUANG Yanfang, HUANG Xuemei, ZHENG Ming. Department of Medical Gastroenterology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between Helicobacter pylori (Hp) infection and Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 920 inpatients who underwent rapid urease test and abdominal ultrasonography were collected. According to the presence or absence of NAFLD, they were divided into NAFLD group and control group. Logistic regression analysis was used to study the relationship between Hp infection and NAFLD. **Results** Among the total study

基金项目: 福建省科技计划社会发展引导性 (重点) 项目 (2019Y0056)

1 福建省立金山医院内科; 2 干部特诊科; 3 福建省老年医院消化内科; 4 福建省立金山医院内镜中心; 5 通信作者, Email: yuan970936@sina.com

subjects, 98 cases were Hp positive in the NAFLD group (387 cases), and 119 cases were Hp positive in the control group (533 cases). There was no significant difference in the Hp infection rate between the two groups ($P=0.291$); but in the DM population, 27 cases were Hp positive in the NAFLD group (94 cases), and 9 cases were Hp positive in the control group (61 cases). The infection rate of *H. pylori* in the NAFLD group was higher than that in the control group (28.7% vs 14.8%), and the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=4.048$, $P=0.048$). After adjusting for other factors except cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the Hp infection rate between the two groups was statistically significant ($P=0.030$). After adjusting the above three blood lipid indexes, there was no statistical significance in the difference of Hp infection rate between the two groups ($P=0.215$). In the other three blood lipid indexes, only LDL-C and NAFLD were found to be correlated ($P=0.000$). **Conclusion** There is an association between Hp infection and NAFLD in DM patients, and the association between the two may be mediated by LDL-C.

【Key words】 helicobacter pylori; nonalcoholic fatty liver disease; diabetes mellitus; low-density lipoprotein cholesterol

幽门螺杆菌 (*H. pylori*, Hp) 目前已被公认为胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤等消化系疾病的致病因子之一^[1-2]。此外,有研究提出 Hp 感染除与胃肠道疾病相关外,还与胃肠外疾病有关^[3]。近年来,国内外已有不同研究针对 Hp 感染与非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的关系进行分析,但是研究结果存在不同观点,两者的关系颇有争议,且具体机制尚不清楚。此外,有文献报道合并 Hp 感染的糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者更容易出现 DM 并发症,如并发感染、糖尿病肾病、神经系统病变等^[4-5]。针对 DM 患者合并 Hp 感染是否会更易引起脂肪肝,目前国内外尚缺乏这方面的研究。本研究旨在探讨 Hp 与 NAFLD 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 回顾性分析 2018 年 1 月至 2018 年 9 月在我院住院期间同时行快速尿素酶试验 (RUT) 检查及腹部超声检查的住院患者 920 例。排除标准: 1) 明确存在病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、全肠外营养、使用激素等可导致脂肪性肝病的特定疾病或情况; 2) 每周饮酒折合酒精量男性 >140 g, 女性 >70 g 者; 3) 已行正规 Hp 根除治疗, 纳入研究前 1 个月内使用过抗生素、铋剂、PPI、H2 受体拮抗剂; 4) 纳入研究前 3 个月内使用过他汀类、贝特类、胆固醇吸收抑制剂等调脂药物; 5) 近 1 个月内有上消化道活动性出血者; 6) 严重心肾功能不全者; 7) 资料不完整, 导致数据无法分析者。

1.2 方法: 收集患者人口学特征及临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史、住院期间首次清晨空腹血液学指标、腹部超声结果、身高、体重、有无高血压病、糖尿病及 Hp 感染等。Hp 检测与诊断: 本研究选择快速尿素酶试验 (RUT), 结果阳性即诊

断为 Hp 感染阳性。NAFLD 检测与诊断: 肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释; 和 (或) 有代谢综合征相关组分的患者出现不明原因的血清 ALT 和 (或) AST、GGT 持续增高半年以上。减肥和改善胰岛素抵抗 (IR) 后, 异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确 NAFLD 的诊断^[6]。

1.3 统计学分析: 采用 SPSS 24.0 统计学软件。计量资料组间比较正态分布采用 *t* 检验, 非正态分布采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 二分类 logistic 回归分析 NAFLD 的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总研究对象 Hp 感染与 NAFLD 的关系: 根据有无合并 NAFLD 将研究对象分为 NAFLD 组 (387 例) 和对照组 (533 例)。Hp 阳性者 217 例, 总感染率为 23.6%; NAFLD 组 Hp 阳性者为 98 例, Hp 阴性者为 289 例, Hp 感染率为 25.3%; 对照组 Hp 阳性者为 119 例, Hp 阴性者为 414 例, Hp 感染率为 22.3%。NAFLD 组 Hp 感染率较对照组高 (25.3% vs 22.3%), 但两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 糖尿病患者 Hp 感染与 NAFLD 的关系:

2.2.1 糖尿病患者一般资料及相关指标比较: 糖尿病患者群中, NAFLD 组有患者 94 例, 对照组患者 61 例。NAFLD 组 Hp 阳性者 27 例, Hp 感染率为 28.7%, 对照组 Hp 阳性者 9 例, Hp 阳性率 14.8%, NAFLD 组较对照组 Hp 感染率高 (28.7% vs 14.8%), 且两组差异有统计学意义 ($\chi^2=4.048$, $P<0.05$)。

2.2.2 糖尿病患者群中 Hp 感染与 NAFLD 的二元 logistic 回归分析: 将 NAFLD 设为因变量, Hp 感染、性别、年龄、BMI、吸烟、高血压、肌酐、TC、LDL-C、HDL-C 设为自变量, 进行二元

logistic 回归分析。模型 1: 没有调整任何因素; 模型 2: 调整年龄、性别、BMI; 模型 3: 在模型 2 的基础上进一步调整吸烟、高血压、肌酐; 模型 4: 在模型 3 的基础上进一步调整 TC、LDL-C、HDL-C。Hp 感染在单变量回归分析中是 NAFLD 的危险因素 (模型 1)。在模型 2 及模型 3 中, Hp 感染在 NAFLD 的二元 logistic 回归分析中仍然是危险因素。然而, 在模型 3 的基础上进一步调整 TC、LDL-C、HDL-C 等血脂变量后 (模型 4), Hp 感染对 NAFLD 的影响无统计学意义。见表 1。

表 1 糖尿病患者群 Hp 感染与 NAFLD 的二元 logistic 回归分析

模型名称	B	S. E	Wals	OR	95%CI	P 值
模型 1	0.845	0.427	3.918	2.328	1.008, 5.376	0.048
模型 2	0.922	0.456	4.094	2.514	1.029, 6.138	0.043
模型 3	1.011	0.466	4.711	2.747	1.305, 1.843	0.030
模型 4	0.624	0.503	1.540	1.867	0.697, 5.003	0.215

注: NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; Hp: 幽门螺杆菌; CI: 置信区间; OR: 比值比; 模型 1: 没有调整任何因素; 模型 2: 调整年龄、性别、BMI; 模型 3: 在模型 2 的基础上进一步调整吸烟、高血压、肌酐; 模型 4: 在模型 3 的基础上进一步调整 TC、HDL-C、LDL-C。

模型 4 中各变量与 NAFLD 的二元 logistic 回归分析结果提示 TC、HDL-C 两个变量与 NAFLD 不存在关联 (均 $P > 0.05$), 上述血脂变量中只有 LDL-C 与 NAFLD 存在关联 ($OR = 2.107$, $95\%CI = 1.392, 3.189$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 模型 4 中各变量与 NAFLD 的二元 logistic 回归分析

变量	B	S. E	Wals	OR	95%CI	P 值
性别	-0.550	0.472	1.361	0.577	0.229, 1.454	0.243
年龄	-0.024	0.022	1.209	0.976	0.935, 1.019	0.272
BMI	0.114	0.053	4.686	1.121	1.011, 1.243	0.030
吸烟	0.414	0.607	0.466	1.513	0.461, 4.969	0.495
高血压	0.829	0.420	3.904	2.292	1.007, 5.216	0.048
肌酐	0.007	0.011	0.417	1.007	0.986, 1.028	0.519
TC	0.110	0.103	1.136	1.117	0.912, 1.367	0.286
LDL-C	0.745	0.212	12.413	2.107	1.392, 3.189	0.000
HDL-C	-0.642	0.656	0.957	0.526	0.145, 1.904	0.328
Hp 感染	0.624	0.503	1.540	1.867	0.697, 5.003	0.215

3 讨论

随着社会的发展, 人们的生活方式及饮食习惯也在不断发生变化, 超重、肥胖、高脂血症的患者人数呈逐年增长的趋势, NAFLD 也逐渐成为脂肪肝中最常见的肝脏疾病。全球普通成人 NAFLD 患病率介于 6.3%~45%, 我国总人群中的患病率大

于 25%^[7]。但目前尚缺乏针对 NAFLD 的有效治疗方式。近年来有许多研究提示 Hp 感染与 NAFLD 相关, 有研究提示根除 Hp 可以改善 NAFLD 患者的脂肪变性程度及胰岛素抵抗^[8]。而 Hp 在发达国家的感染率约 30%, 发展中国家约 80%^[9]。若 Hp 与 NAFLD 之间的关系得到证实, 这将为 NAFLD 的治疗打开新局面。但目前两者关系存在争议, 国内外研究结论尚不一致。

在总研究对象中, 本研究未发现 Hp 感染与 NAFLD 具有相关性。但是并不能完全否定两者的关系。国内外研究结果的不一致可能与每个研究选择的人群不一样、对于 NAFLD 及 Hp 感染的诊断方法存在差异以及研究的样本量大小有关。另 NAFLD 的发病受到多种因素影响, 与地域、研究对象的饮食情况、生活习惯等有关。未来仍需更多的临床研究及基础研究进一步探讨 Hp 感染与 NAFLD 之间的相关性。

近年来, 研究提示 Hp 感染与 IR 相关^[10]。一研究表明 Hp 感染会使机体处于慢性炎症状态, 其诱导机体产生炎症介质 $TNF-\alpha$ ^[11], 而细胞因子 $TNF-\alpha$ 会抑制胰岛素介导的胰岛素受体酪氨酸磷酸化过程, 进而破坏胰岛素信号的传递^[12], 最终引起 IR 的发生。大多数 DM 患者存在 IR, 而 IR 可以引起脂质代谢紊乱, 2 型糖尿病的病理生理核心为胰岛素抵抗, 包括 TC、LDL-C 的升高和 HDL-C 水平减低, 而脂质代谢紊乱也是 NAFLD 的临床表现, 可能参与 NAFLD 的发病机制。若 DM 患者合并 Hp 感染是否会进一步加重 NAFLD 的发生? 目前国内外尚缺乏针对 DM 人群 Hp 感染与 NAFLD 相关性的研究。

本研究进一步探讨了 DM 人群中 Hp 感染与 NAFLD 的关系。我们在 DM 人群中发现 Hp 感染与 NAFLD 明显相关, Hp 感染是发生 NAFLD 的独立危险因素。故推测这可能与 DM 患者本身就存在 IR, 在此基础上感染 Hp 可能加重了 DM 患者的 IR, 促使脂质代谢紊乱更加严重, 最终导致 NAFLD 的发生。且本研究结果提示在 TC、LDL-C、HDL-C 中, 只有 LDL-C 与 NAFLD 存在关联, 故笔者认为, Hp 感染可能是通过血脂中的 LDL-C 这个中介来参与 NAFLD 的发病, 有待进一步研究证实, 这将为 NAFLD 的治疗提供新策略。

综上所述, 本研究结果提示, DM 人群 Hp 感染与 NAFLD 存在关联, 且可能通过 LDL-C 介导。但由于本研究为回顾性研究, 且非多中心研究, 需

要进一步研究证实上述观点。

参考文献

- [1] Wessler S, Krisch L M, Elmer D P, et al. From inflammation to gastric cancer- the importance of Hedgehog/GLI signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases [J]. Cell Commun Signal, 2017, 15 (1): 15.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (6): 364-378.
- [3] Tsay F W, Hsu P I. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases [J]. J Biomed Sci, 2018, 25 (1): 65.
- [4] Polyzos S A, Papaefthymiou, Douberis M, et al. Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15 (3): 845-846.
- [5] Wang F, Fu Y, Lv Z, et al. Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis [J]. Endocr Res, 2014, 39 (1): 7-12.
- [6] 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21 (2): 177-186.
- [7] Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64 (1): 73-84.
- [8] Maharshi V, Gupta P, Kumar V L, et al. Effect of Helicobacter pylori-eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized-controlled pilot study [J]. Gastroenterol Report, 2019, 8 (2): 104-110.
- [9] Nagy P, Tahansson S, Molloy-Bland M, et al. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA [J]. Gut Pathog, 2016, 8: 8.
- [10] Upala S, Sanguankeo A. Association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a meta-analysis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 (2): 176-177.
- [11] Siregar G A, Halim S, Sitepu V R, et al. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels in Helicobacter pylori infection and their association with degree of gastritis [J]. Acta Med Indones, 2015, 47 (2): 120-126.
- [12] Akash M S H, Rehman K, Liaqat A, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (1): 105-110.

• 临床研究 •

泛癌症分析 SPOCK1 基因的表达及预后评估

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内镜中心 (福州 350001) 林晓露 梁 玮 黄小杰 杨士杰 郭仙斌 邓万银¹

【摘要】 目的 探讨 SPOCK1 基因在泛癌中的诊断价值及肿瘤预后评估的作用。方法 通过基因型组织表达 (GTEx)、癌症细胞系百科全书 (CCLE) 及癌症基因组图谱 (TCGA) 在内的多个数据库, 评估 SPOCK1 基因在泛癌分析中的表达模式, ROC 曲线分析 SPOCK1 基因在泛癌中的诊断价值, Cox 回归及 Kaplan-Meier 分析在泛癌中 SPOCK1 基因表达与肿瘤预后的相关性。结果 多个数据库的差异分析结果显示 SPOCK1 的表达在泛癌中不一致的上调或下调, 表达模式存在内在的差异。ROC 曲线显示 SPOCK1 在预测 14 种癌症类型方面具有一定的准确性 ($AUC > 0.7$), 在预测宫颈鳞癌和腺癌、胆管癌和睾丸癌具有较高的准确性 ($AUC > 0.9$)。生存分析则提示 SPOCK1 高表达与膀胱尿路上皮癌、乳腺浸润癌、肾透明细胞癌、肺癌、胰腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、间皮瘤及前列腺癌的低存活率相关。结论 SPOCK1 可能是泛癌诊断和预后的重要分子生物标志物。

【关键词】 SPOCK1; 泛癌; 表达; 预后

【中图分类号】 R730 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)04-0011-06

Expression and prognostic evaluation of SPOCK1 gene in pan-cancer analysis LIN Xiaolu, LIANG Wei, HUANG Xiaojie, YANG Shijie, GUO Xianbin, DENG Wanyin. Department of Digestive Endoscopy, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value and prognosis of SPOCK1 gene in pan-cancer. **Methods**

基金项目: 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目 (2018-ZQN-11)

¹ 通信作者, Email: cls14@163.com