

# 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病相关性的Meta分析

王璐 郝彦琴 赵龙凤

**【摘要】目的** 评估幽门螺杆菌(Hp)感染与非酒精性脂肪性肝病的相关性。**方法** 检索有关幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究文献。采用随机效应模型分析相关数据。**结果** 共10篇文献入选。对其中符合病例对照研究的8篇文献进行二分类变量的Meta分析,得出研究间存在较大的异质性,且进行亚组分析无法解释异质性的来源,故尚无法通过Meta分析得出幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病间是否存在相关性。对10篇文献进行单组率的Meta分析,得出NAFLD患者中幽门螺杆菌感染率为47.7%(95%CI: 0.334~0.620),较普通人群Hp感染率差异无统计学意义。**结论** 尚需高质量的研究进一步验证Hp感染与非酒精性脂肪性肝病的相关性。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 非酒精性脂肪性肝病; Meta分析

## Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver diseases

Wang Lu, Hao Yanqin, Zhao Longfeng. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Zhao Longfeng, Email: zhaolf006@163.com

**【Abstract】Objective** To assess the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD). **Methods** Articles that examined the association between Hp infection and NAFLD were searched. The certain data were pooled with a random-effects model. **Results** Ten trials were included, among which, eight case-control studies were carried on a binary variables meta analysis. It was concluded that due to the significant heterogeneity which failed to be explained by subgroup analysis, it was unable to use a meta-analysis to explore the relationship between Hp infection and NAFLD. A single rate meta-analysis was carried out on the ten studies, it is concluded that Hp infection rate in patients with NAFLD was 47.7% (95%CI: 0.334-0.620), which had no significant difference from the rate of general population. **Conclusions** High quality trials were needed to furtherly explore the relationship between Hp infection and NAFLD.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Non-alcoholic fatty liver diseases; Meta-analysis

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰阴性微需氧菌,定植于胃黏膜<sup>[1]</sup>。Hp感染在世界范围内高度流行,发展中国家的感染率更高,我国40%~70%的人感染Hp<sup>[2]</sup>。越来越多的临床资料表明, Hp感染可能与胃肠外疾病,包括肥胖、2型糖尿病、心血管疾病和肝胆疾病等<sup>[3]</sup>。目前,有关Hp感染与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)相关性的研究结论不一致<sup>[4-13]</sup>。本研究旨在综合此类研究,以进一步探

讨两者的关系。通过Meta分析汇总NAFLD患者中Hp感染率,比较NAFLD患者与普通人群Hp感染率是否存在差异。

## 资料与方法

### 一、文献检索

本次Meta分析的检索数据库包括: Pubmed、Embase、Ovid、中国知网期刊数据库(CNKI),万方数据知识服务平台和维普中文科技期刊数据库(VIP),检索词: *Helicobacter pylori*、*H. pylori*、Hp、*Helicobacter spp.*、non-alcoholic fatty liver disease、NAFLD、NASH、NAFL、chronic

liver disease、CLD、幽门螺杆菌、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪肝、脂肪肝和慢性肝病。本次Meta分析的检索截止日期为2015年6月。检索采取主题词和自由词结合的形式,并手工检索已有文献的参考文献。

## 二、文献筛选

1. 纳入标准:研究的主题为Hp感染与NAFLD的关系或Hp感染对NAFLD病情的影响程度;可以提取NAFLD组中Hp阳性者/阴性者人数,正常对照组中Hp阳性者/阴性者人数。

2. 排除标准:对重复报道、报道信息太少无法利用的文献予以剔除;对无法得到原始数据的资料予以剔除(见图1)。

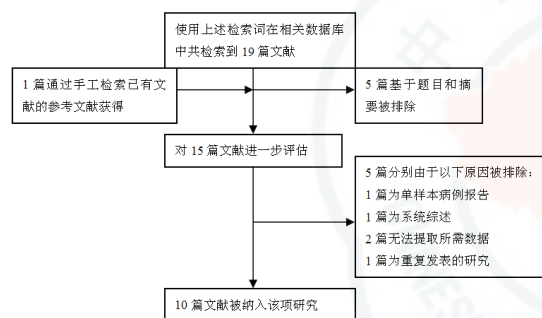


图1 文献选择流程图

## 三、数据提取

本次Meta分析提取的数据主要包括:第一作者、发表时间、国家、男性比例、平均年龄、平均BMI、Hp检测方法、NAFLD确诊依据、NAFLD组Hp阳性与阴性人数、对照组Hp阳性与阴性人数。

## 四、Meta分析

所有统计操作利用Stata 12.0软件进行。首先进行异质性检验选择合适的数据合并模型,采用卡方检验或Cochrane-Q检验进行异质性分析,以 $I^2$ 评估异质性大小, $I^2 \leq 50\%$ 提示纳入研究之间不存在异质性,采用固定效应模型进行数据合并; $I^2 \geq 50\%$ 提示纳入研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并数据。绘制Meta分析结果的森林图评估Hp感染与NAFLD之间的关系及NAFLD患者中的Hp感染率。Begg's检验和Egger's检验定量检测发表偏倚,绘制漏斗图定性检测发表偏倚。衡量危险因素的指标为比值比(OR)及其95%可信区间(95%CI),计算合并率的指标为效应量(ES)及其95%CI。

## 结 果

### 一、纳入研究的临床特征

本Meta分析共纳入9项横断面研究<sup>[4-12]</sup>,1项试点研究<sup>[13]</sup>。其中包括英文文献5篇<sup>[10-13]</sup>,中文文献6篇<sup>[4-9]</sup>,发表年度为2007至2015年。其中Hp感染与NAFLD相关性的Meta分析共纳入8项研究<sup>[4-11]</sup>,54 900例研究对象,包括21 738例NAFLD患者,33 162例对照者。NAFLD患者中Hp感染率的Meta分析共纳入10项研究<sup>[4-13]</sup>,21 881例NAFLD患者,其中包括10 228例Hp阳性者。10项研究中,男性占23.08%~76.97%,平均年龄41.1~59.55岁,平均体质量指数(body mass index, BMI)为22.82~32.9,3项研究使用肝脏组织学检查确诊NAFLD<sup>[11-13]</sup>,其余7项采用超声检查确诊<sup>[4-10]</sup>(均除外有饮酒史或折合乙醇摄入量男性 $\geq 140$  g/周,女

表1 纳入研究的临床特征

| 第一作者 [参考文献]             | 年份   | 国家 | 男性(%) | 年龄(岁) | BMI   | Hp 检测方法 | NAFLD 诊断方法 | NAFLD 组         |                 | 对照组             |                 |
|-------------------------|------|----|-------|-------|-------|---------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                         |      |    |       |       |       |         |            | Hp <sup>+</sup> | Hp <sup>-</sup> | Hp <sup>+</sup> | Hp <sup>-</sup> |
| 卢轶 <sup>[4]</sup>       | 2009 | 中国 | 48.12 | 43.25 | 22.82 | 血清抗体    | 超声         | 566             | 1 803           | 1 308           | 5 414           |
| 郭晓燕 <sup>[5]</sup>      | 2013 | 中国 | 69.56 | 49.00 | 24.80 | 血清抗体    | 超声         | 183             | 763             | 713             | 3 012           |
| 刘安楠 <sup>[6]</sup>      | 2014 | 中国 | 76.97 | 50.32 | 26.94 | 呼气实验    | 超声         | 1 657           | 3 724           | 2 686           | 6 306           |
| 彭朝阳 <sup>[7]</sup>      | 2014 | 中国 | 65.33 | 53.05 | 25.73 | 呼气实验    | 超声         | 103             | 47              | 41              | 59              |
| 徐晖 <sup>[8]</sup>       | 2011 | 中国 | 54.84 | 44.20 | 26.60 | 血清抗体    | 超声         | 40              | 22              | 14              | 36              |
| 谭彦芳 <sup>[9]</sup>      | 2014 | 中国 | 71.18 | 41.10 | 27.52 | 血清抗体    | 超声         | 7 075           | 3 925           | 8 860           | 1 201           |
| Okushin <sup>[10]</sup> | 2015 | 日本 | 51.11 | 49.20 | 25.05 | 血清抗体    | 超声         | 523             | 1 279           | 926             | 2 561           |
| Polyzos <sup>[11]</sup> | 2013 | 希腊 | 25.00 | 55.20 | 32.90 | 血清抗体    | 组织学        | 26              | 2               | 14              | 11              |
| Sumida <sup>[12]</sup>  | 2015 | 日本 | 50.00 | 55.80 | 27.60 | 血清抗体    | 组织学        | 52              | 78              |                 |                 |
| Polyzos <sup>[13]</sup> | 2014 | 希腊 | 23.08 | 59.55 | 31.15 | 呼气实验    | 组织学        | 6               | 7               |                 |                 |

性 $\geq 70$  g/周;有病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性和自身免疫性肝病等可致脂肪肝的特定疾病)。3项研究使用 $^{13}\text{C}$ 尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染<sup>[6-7, 13]</sup>, 7项采用血清幽门螺杆菌抗体检测幽门螺杆菌感染<sup>[4-5, 8-12]</sup> (均除外有抗幽门螺杆菌治疗史或使用过相关药物;有上消化道出血病史;有胃部分或全部切除手术史)。所有纳入研究的基础临床信息见表1。

二、Hp感染与NAFLD关系的Meta分析

异质性检验显示 $\chi^2 = 1188.62$ 、 $P = 0.000$ , 提示纳入的研究之间存在异质性; $I^2$ 值为99.4%, 亦提示纳入的研究之间存在显著的异质性。采用随机效应模型, 结果显示,  $OR = 1.422$ , 95%CI: 0.755~2.678,  $P = 0.275$  (见图2)。

1. 异质性检测: 依据Hp检测方法、地区、样本量、病例-对照比值分为不同的亚组, 进行异质性检测, 检测结果见表2。

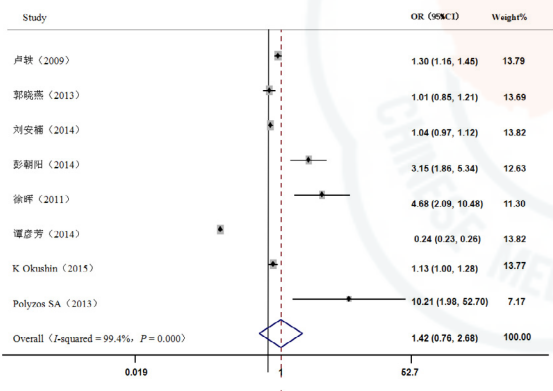


图2 Hp感染与NAFLD关系的Meta分析森林图

2. 亚组分析结果解释: ①Hp检测方法、地区及病例-对照比值对效应结果影响不大, 两组异质性均显著, 故异质性无法用上述原因解释; ②按照样本量分组,  $n_{250}$ 为界点: 小样本亚组合并效应3.869 (2.456~6.095) > 大样本亚组合并效应0.823 (0.390~1.739), 且小样本亚组异质性小, 而大样本亚组异质性大, 提示可能小样本研究更趋向于报告一个较高的效应值, 故尚需高质量的大样本研究避免此类偏倚的产生;

3. 发表偏倚检测: 本次Meta分析Egger's检测 $P = 0.324$ 、95%CI = -10.4856~26.8956, 提示纳入的研究不存在发表偏倚。Begg's检测, Kendall评分为-10, 评分的标准差为8.08,  $U = -1.24$ 、 $Z = 1.11$ 为存在连续校正值。由统计量 $Z < 1.96$ 、 $P > 0.05$ 同样可知无发表偏倚。定性测量发表偏倚绘制漏斗图 (见图3), 可见图形不对称, 而导致漏斗图不对称的原因除发表偏倚外, 尚可由于真

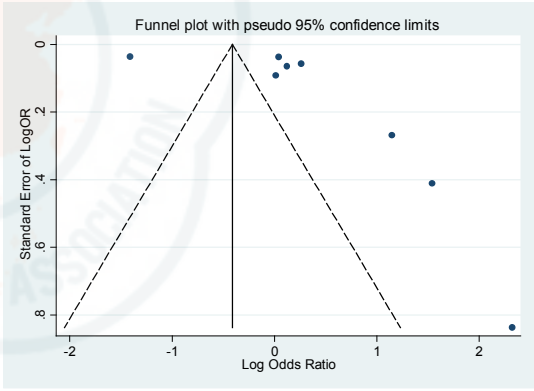


图3 8项有关Hp感染与NAFLD关系研究的漏斗图

表2 不同亚组间异质性检测

| 亚组         | 例数 | OR 值 (95%CI)           | Q 值      | P 值 (%) | P 值   |
|------------|----|------------------------|----------|---------|-------|
| Hp 检测      |    |                        |          |         |       |
| 血清抗体       | 6  | 1.363 (0.585 ~ 3.175)  | 921.78   | 99.5    | 0.473 |
| 方法         |    |                        |          |         |       |
| 尿素呼气试验     | 2  | 1.758 (0.596 ~ 5.181)  | 16.56    | 94.0    | 0.306 |
| 地区         |    |                        |          |         |       |
| 中国         | 6  | 1.245 (0.585 ~ 2.648)  | 1 099.90 | 99.5    | 0.570 |
| 国外         | 2  | 2.902 (0.343 ~ 24.554) | 6.88     | 85.5    | 0.328 |
| 样本量        |    |                        |          |         |       |
| $\leq 250$ | 3  | 3.869 (2.456 ~ 6.095)  | 2.13     | 6.3     | 0.000 |
| $> 250$    | 5  | 0.823 (0.390 ~ 1.739)  | 1 121.49 | 99.6    | 0.610 |
| 病例 - 对照比值  |    |                        |          |         |       |
| $< 1$      | 4  | 1.121 (1.002 ~ 1.255)  | 11.27    | 73.4    | 0.046 |
| $> 1$      | 4  | 2.301 (0.328 ~ 16.135) | 157.53   | 98.1    | 0.402 |



实异质性, 即因样本量不同而导致效应量的差异所致, 故与异质性检测结果相一致。

### 三、NAFLD患者中Hp感染率的Meta分析

异质性检验提示 $\chi^2 = 3\ 647.30$ 、 $P = 0.000$ , 提示纳入的研究之间存在异质性; $I^2$ 值为99.8%, 亦提示纳入的研究之间存在显著的异质性。采用随机效应模型, 得ES值为0.477, 即NAFLD患者Hp感染率的合并效应值为47.7% (95%CI: 0.334~0.620)、 $P = 0.000$  (见图4)。

1. 异质性检测Meta回归分析: 将研究样本量 ( $n_{150}$ 为界点)、进行Meta回归分析, 得出研究间方差 $\tau^2 = 0.0357$ , 较之前0.0507减少了0.015, 即研究样本量的不同可以解释36.93%的异质性, 其中样本含量 $P = 0.041$ , 为可能影响异质性的因素。

2. 发表偏倚检测: 本次Meta分析Egger's检测 $P = 0.605$ 、95%CI:  $-28.33291 \sim 17.61859$ , 故纳入的研究不存在发表偏倚。Begg's检测, Kendall评分为13, 评分的标准差为11.18,  $U = 1.16$ 、 $Z = 1.07$ 为存在连续校正值。由统计量 $Z < 1.96$ 、 $P > 0.05$ 同样可知无发表偏倚。定性测量发表偏倚绘制漏斗图 (图5), 可见图形基本对称。

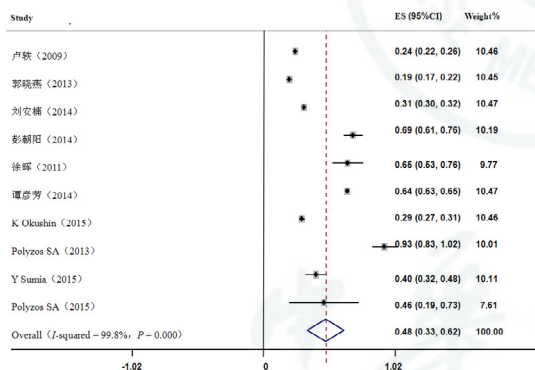


图4 NAFLD患者中Hp感染率的Meta分析森林

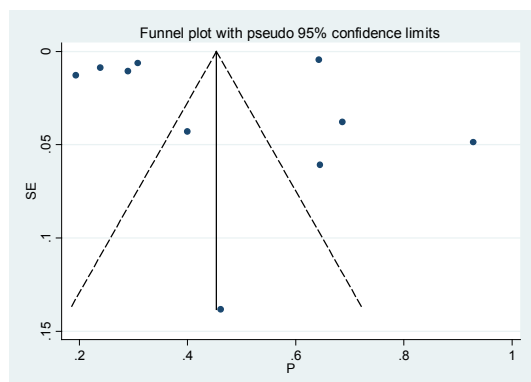


图5 10项有关NAFLD患者中Hp感染率研究的漏斗图

## 讨 论

目前, 认为NAFLD是一种与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤<sup>[14]</sup>。NAFLD患者中Hp感染率的Meta分析显示NAFLD患者中幽门螺杆菌感染率为47.7%, 较普通人群Hp感染率差异无统计学意义。目前, 尚无足够的证据表明Hp感染与NAFLD相关, 这与Hp可能通过引起慢性炎症和影响胰岛素调节胃肠激素引起IR<sup>[15]</sup>, 进而间接或直接引起NAFLD相矛盾。原因可能有: ①Hp感染引起的慢性炎症状态及氧化应激尚不足以影响到肝脏脂肪代谢; ②Hp对NAFLD的形成贡献较小或仅起到加剧疾病的作用; ③Hp感染可能激活TNF- $\alpha$ 等促炎细胞因子, 而脂联素随后升高来对抗促炎瀑布效应与Hp感染可能升高血脂相拮抗; ④感染Hp引起的常见消化道临床症状, 如腹痛、纳差和早饱等导致能量摄入减少, 从而间接减少NAFLD的发生。

本次Hp感染与NAFLD关系的Meta分析显示, 研究间存在较大的异质性, 且进行亚组分析无法解释异质性的来源, 故尚无法进行Meta分析, 分析原因可能有: ①纳入研究均为横断面研究, 研究论证强度差; ②目前可以明确的NAFLD危险因素包括肥胖、血脂紊乱和血糖异常等, 该项Meta分析在综合Hp感染对NAFLD影响效应的同时, 无法对上述危险因素进行控制, 故尚无法排除上述因素导致的异质性; ③由于影像学诊断存在较大的主观差异, 目前诊断NAFLD仍以肝组织活检诊断最为可靠。此项Meta分析纳入的8项研究中有1项<sup>[11]</sup>采用肝脏组织学检查确诊NAFLD, 且对病情严重程度进行了分级, 但此项研究样本量少, 考虑与肝脏组织学检查属于有创检查相关, 不排除接受该项检查的患者病情严重程度与接受超声检查的健康体检者间存在差异; ④研究发现若干种疾病仅与某些特定基因型的Hp感染相关<sup>[16]</sup>, 故不排除感染不同基因型的Hp对研究结果的影响。

综上, 可从以下方面进一步完善今后的研究: ①设计论证强度高的前瞻性队列研究来进一步说明二者间的联系, 且Hp感染与NAFLD关系的Meta分析发现小样本研究更趋向于报告一个较高的效应值, 故尚需高质量的大样本研究避免此类偏倚的产生; ②研究设计中控制肥胖、血糖、血脂等代谢综合征相关组分对研究结论的干扰; ③探索更

加准确且易于检测的NAFLD诊断标志物;④研究中纳入对Hp毒力因子的测定。

### 参 考 文 献

- 1 Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10(4): 720-741.
- 2 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学Meta分析[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(6): 443-446.
- 3 Suzuki H, Marshall BJ, Hibi T. Overview: *Helicobacter pylori* and extragastric disease[J]. Int J Hematol, 2006, 84(4): 291-300.
- 4 卢轶, 沈哲, 厉有名. 幽门螺杆菌感染和非酒精性脂肪性肝病的相关性分析: 横断面研究[C]. 浙江大学医学院附属第一医院, 2013.
- 5 郭晓燕, 史海涛, 师阿盟, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者幽门螺杆菌感染状况调查[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(5): 451-453.
- 6 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]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(12): 1451-04.
- 7 彭朝阳, 盛晓燕, 丁海燕, 等. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪肝相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(6): 153-156.
- 8 徐晖. 幽门螺杆菌感染与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 中国美容医学, 2011, 20(6): 69-70.
- 9 谭彦芳. 华北油田职工非酒精性脂肪性肝病患病率及相关危险因素分析[D]. 河北医科大学, 2014.
- 10 Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, 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.
- 11 Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2013, 62(1): 121-126.
- 12 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.
- 13 Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study[J]. Arq Gastroenterol, 2014, 3(51): 261-268.
- 14 中华医学会肝病学分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]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- 15 Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(11): 2090-2093.
- 16 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. World J Gastroenterology, 2014, 20(36): 12781-12808.

(收稿日期: 2015-04-27)

(本文编辑: 孙荣华)

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/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(1): 17-21.