

不同抗体型幽门螺杆菌感染与溃疡性结肠炎患者疾病活动及组织学评分的关系

郭伟仪 林沛玲

【摘要】目的 探讨不同抗体型幽门螺杆菌(Hp)感染与溃疡性结肠炎(UC)患者疾病活动及组织学评分的关系。**方法** 选择东莞市人民医院2019年10月至2023年1月收治的285例UC患者作为研究对象,其中男性141例,女性144例;平均年龄(41.09 ± 9.37)岁。分析Hp感染血清学抗体与UC患者病理特点的关系,根据Hp抗体类型将患者分为I型Hp感染组(211例)和II型Hp感染组(74例),比较两组患者疾病活动度和组织学评分分布、DAI评分和组织学评分,并应用多因素Logistic回归分析UC患者重度疾病活动的危险因素。**结果** 不同抗体型Hp感染者的疾病活动度($\chi^2 = 13.160$, $P = 0.041$)和组织学评分($\chi^2 = 21.263$, $P = 0.033$)差异有统计学意义;抗-CagA在疾病活动为重度(73.33%)、组织学评分为4分(76.27%)和5分(75.76%)患者中阳性率最高。抗-CagA、抗-VacA、抗-UreA及抗-UreB型Hp感染UC患者IL-6($F = 14.372$, $P < 0.001$)、IL-1 β ($F = 3.476$, $P = 0.022$)、TNF- α ($F = 23.785$, $P < 0.001$)和hs-CRP($F = 12.174$, $P < 0.001$)水平差异均有统计学意义。I型Hp感染组和II型Hp感染组患者疾病活动度($\chi^2 = 9.650$, $P = 0.008$)和组织学评分($\chi^2 = 14.263$, $P = 0.002$)差异有统计学意义;I型Hp感染组患者IL-6($t = 2.183$, $P = 0.030$)、IL-1 β ($t = 2.032$, $P = 0.043$)、TNF- α ($t = 3.167$, $P = 0.002$)和hs-CRP($t = 7.820$, $P < 0.001$)水平显著高于II型Hp感染组患者。随疾病活动加重和组织学评分的增加,I型Hp感染者比例增加,II型Hp感染者比例降低。Mann-Whitney U检验分析显示,I型Hp感染者DAI评分($Z = 6.527$, $P < 0.001$)和组织学评分($Z = 4.231$, $P < 0.001$)均显著高于II型Hp感染者。多因素Logistics回归分析显示,I型Hp感染($OR = 3.284$, 95%CI: 1.429~5.124, $P < 0.001$)、组织学评分($OR = 2.168$, 95%CI: 1.537~2.734, $P < 0.001$)、IL-6($OR = 1.826$, 95%CI: 1.351~2.423, $P = 0.008$)和hs-CRP($OR = 2.037$, 95%CI: 1.283~1.683, $P < 0.001$)水平均为UC患者重度疾病活动的独立危险因素,利用结构方程模型验证Logistic回归分析结果,RMSEA值为0.017,提示模型的拟合度良好。**结论** 随着疾病活动度和组织学评分的升高,I型Hp感染者比例随之增加;I型Hp感染、组织学评分、IL-6及hs-CRP水平的升高均为UC患者重度疾病活动的独立危险因素。

【关键词】 幽门螺杆菌; 抗体类型; 溃疡性结肠炎; 疾病活动; 组织学评分

Relationship between *Helicobacter pylori* infection with different antibody types and disease activity and histological scores in patients with ulcerative colitis Guo Wei-yi, Lin Pei-ling. Gastroenterology

Department, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China

Corresponding author: Lin Peiling, Email: 402041923@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection of different antibody types and disease activity and histological scores of ulcerative colitis (UC) patients. **Methods** Total of 285 patients with UC admitted to Dongguan People's Hospital from October 2019 to January 2023 were selected, with an average age of (41.09 ± 9.37) years old, among whom, 141 cases were male and 144 cases were female. The relationship between serological antibodies to Hp infection and pathological characteristics of UC patients was analyzed, and the patients were divided into type I Hp infection group (211 cases) and type II Hp infection group (74 cases) according to the results of Hp antibody-type. The distribution of general data, clinical indicators, disease activity and histological scores

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.04.007

作者单位: 523000 东莞市, 东莞市人民医院消化内科

通信作者: 林沛玲, Email: 402041923@qq.com

of the two groups were compared, while DAI scores and histological scores of UC patients in both groups were compared, respectively. The risk factors for severe disease activity in UC patients were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The disease activity ($\chi^2 = 13.160$, $P = 0.041$) and histological scores ($\chi^2 = 21.263$, $P = 0.033$) among Hp patients with different antibody types were significantly different. The positive rate of CagA antibody was higher in patients with severe disease activity and histological scores of 4 (76.27%) and 5 (75.76%). Among patients with UC infected by anti-CagA, anti-VacA, anti-UreA and anti-UreB Hp, levels of IL-6 ($F = 14.372$, $P < 0.001$), IL-1 β ($F = 3.476$, $P = 0.022$), TNF- α ($F = 23.785$, $P < 0.001$) and hs-CRP ($F = 12.174$, $P < 0.001$) were significantly different. The disease activity ($\chi^2 = 9.650$, $P = 0.008$) and histological scores ($\chi^2 = 14.263$, $P = 0.002$) between type I Hp infection group and type II Hp infection group were significantly different. The levels of IL-6 ($t = 2.183$, $P = 0.030$), IL-1 β ($t = 2.032$, $P = 0.043$), TNF- α ($t = 3.167$, $P = 0.002$) and hs-CRP ($t = 7.820$, $P < 0.001$) in type I Hp infection group were significantly higher than those in type II Hp infection group, with significant differences. With the aggravation of disease activity and increasing histological score, the proportion of type I Hp infection increased and the proportion of type II Hp infection decreased. Mann-Whitney U test analysis showed that DAI score ($Z = 6.527$, $P < 0.001$) and histological score ($Z = 4.231$, $P < 0.001$) of type I Hp infected patients were significantly higher than those of type II Hp infected patients. Multivariate Logistic regression analysis showed that type I Hp infection ($OR = 3.284$, 95% CI : 1.429-5.124, $P < 0.001$), histological score ($OR = 2.168$, 95% CI : 1.537-2.734, $P < 0.001$), IL-6 ($OR = 1.826$, 95% CI : 1.351-2.423, $P = 0.008$) and hs-CRP ($OR = 2.037$, 95% CI : 1.283-1.683, $P < 0.001$) were all independent risk factors for severe disease activity of patients with UC. The structural equation model was used to verify the Logistic regression analysis results, and the RMSEA value was 0.017, suggesting a good fit of the model. **Conclusions** With the increase of disease activity and histological score, the proportion of type I Hp infected patients increased. Type I Hp infection, histological score, IL-6 and hs-CRP levels were all independent risk factors for severe disease activity of patients with UC.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Antibody type; Ulcerative colitis; Disease activity; Histological score

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性的肠道炎症性疾病, 具有病程长、易复发和可癌变的特点, 主要发生于结肠、直肠等下消化道^[1]。目前临床尚缺乏有效根治方法, 患者病情常在缓解和复发之间交替发作, 因此病情的准确评估对于临床治疗方案的确定有重要指导作用^[2-3]。疾病活动度可通过临床症状和内镜观察来评估UC患者病情或疗效, 却忽略了患者肠道黏膜可能存在持续病理组织学炎症。将肠道黏膜组织学评分与疾病活动度的评估相结合, 可从临床、内镜以及组织病理学评价3方面准确全面地评估UC患者疾病活动^[4-6]。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是消化道疾病中最常见的病原微生物之一, 其与慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌等疾病密切相关^[7]。近年来, 多项研究发现Hp感染与UC存在一定联系, 肠腔内Hp可导致UC发病。Hp表面存在多种抗原, 能刺激机体产生相应抗体^[8-12], 但不同抗体型Hp在UC病情发展中影响研究较为少见, 因此本文将探讨不同抗体型Hp感染与UC患者疾病活动及组织学评分的关系, 旨在为UC的临床治疗提供理论依

据, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选择东莞市人民医院在2019年10月至2023年1月收治的285例UC患者为研究对象, 年龄27~67岁, 平均年龄 (41.09 ± 9.37) 岁。

纳入标准: ①明确诊断为UC^[13]; ②Hp检测呈阳性; ③年龄 ≥ 18 岁; ④性别不限。

排除标准: ①有其他免疫类疾病及感染性疾病者; ②有血液疾病或恶性肿瘤者; ③合并心、肝、肾功能障碍者; ④有精神疾病或意识障碍者。

患者及家属均知情本研究, 并签署知情同意书。本研究应用的治疗方案已通过本院医学伦理委员会批准 (批号: YLGD190273)。

二、研究方法

1. 资料收集: 收集患者的基本资料: 年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)、饮酒、吸烟及病程等。根据蒙特利尔分型^[14]将UC

病变范围分类:病变局限于直肠,病变累及左半结肠,广泛病变累及全结肠。

入院后采集患者清晨空腹静脉血2 ml,放入生化管中,3 000 r/min离心分离10 min(离心半径 $r=10$ cm),取上清液检测炎症因子水平,以酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平;以放射免疫比浊法检测超敏C-反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)水平。

2. 疾病活动度:通过Mayo评分^[15]对UC疾病活动指数(disease activity index, DAI)进行严重程度分级:依据排便次数、便血、内镜、医师评估病情的严重程度评为0~3分,总分 ≤ 2 分为症状缓解,3~5分为轻度活动,6~10分为中度活动,11~12分为重度活动。

3. 组织学评分^[16]:对炎症黏膜组织进行镜检,可见有慢性病变结构改变和固有层单核细胞浸润增加1分;固有层中粒细胞浸润增加,但未累及上皮层为2分;上皮中性粒细胞浸润不伴隐窝脓肿为3分;累及50%以下隐窝为4分;累及50%以上隐窝、糜烂或溃疡为5分。

4. 抗体型检测及分组:入院后采集患者清晨空腹静脉血2 ml,放入生化管中,3 000 r/min离心分离10 min(离心半径 $r=10$ cm),取上清液进行抗-Hp检测,包括空泡毒素(VagA)、细胞毒素相关基因A(CagA)、尿素酶A(UreA)、尿素酶B(UreB)抗体。使用免疫印迹试剂盒进行检测,所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

抗-CagA、抗-VacA、抗-UreA和抗-UreB阳性患者分别为187例、176例、182例和177例,抗-CagA和(或)抗-VacA呈阳性共211例,纳入I型Hp感染组;抗-CagA与抗-VacA为阴性但抗-UreA和(或)抗-UreB为阳性共74例,纳入II型Hp感染组。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0软件对所收集数据进行统计学分析,研究中正态分布计量资料(年龄、BMI、病程、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及hs-CRP水平)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组整体比较采用 F 检验,整体比较有统计学意义的指标组间两两比较采用独立样本 t 检验;计数资料(活动度、组织学评分、病变范围、性别、吸烟、饮酒、不同Hp抗体型患者数)用[例(%)]表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验。DAI评分、组

织学评分呈非正态分布,以中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。采用多因素Logistic回归模型,在调整混杂变量后分析不同抗体型Hp感染与DAI评分、组织学评分的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同抗体型Hp感染UC患者病理特点

不同抗体型Hp感染者的疾病活动度($\chi^2=13.160$ 、 $P=0.041$)和组织学评分($\chi^2=21.263$ 、 $P=0.033$)差异有统计学意义;抗-CagA在疾病活动为重度、组织学评分为4分(76.27%)和5分(75.76%)患者中阳性率较高。4组不同抗体型Hp感染UC患者IL-6($F=14.372$ 、 $P<0.001$)、IL-1 β ($F=3.476$ 、 $P=0.022$)、TNF- α ($F=23.785$ 、 $P<0.001$)和hs-CRP($F=12.174$ 、 $P<0.001$)水平差异具有统计学意义,见表1。

二、I型Hp感染组和II型Hp感染组患者的一般资料和临床指标

I型Hp感染组和II型Hp感染组患者间疾病活动度($\chi^2=9.650$ 、 $P=0.008$)和组织学评分($\chi^2=14.263$ 、 $P=0.002$)分布差异有统计学意义;I型Hp感染组患者IL-6($t=2.183$ 、 $P=0.030$)、IL-1 β ($t=2.032$ 、 $P=0.043$)、TNF- α ($t=3.167$ 、 $P=0.002$)和hs-CRP($t=7.820$ 、 $P<0.001$)水平显著高于II型Hp感染组患者,差异均有统计学意义,见表2。

三、I型Hp感染组和II型Hp感染组患者疾病活动度和组织学评分

与I型Hp感染组相比,II型Hp感染组患者活动度较轻且组织学评分更低(图1A和图1B);随着疾病活动度和组织学评分的升高,I型Hp感染者比例随之增加,见图1C和图1D。

四、I型Hp感染组和II型Hp感染组患者DAI评分和组织学评分

I型Hp感染组患者DAI评分($Z=6.527$ 、 $P<0.001$)和组织学评分($Z=4.231$ 、 $P<0.001$)均显著高于II型Hp感染组患者,差异均有统计学意义,见表3和图2。

五、轻度组、中度组和重度组UC患者疾病活动相关因素

轻度组、中度组和重度组UC患者的Hp抗体型

表1 不同抗体型 Hp 感染 UC 患者病理学特征

病理学特征	例数	抗-CagA型 (187例)	抗-VacA型 (176例)	抗-UreA型 (182例)	抗-UreB型 (177例)	统计量	P值
活动度 [例 (%)]						$\chi^2 = 13.160$	0.041 ^a
轻度	113	63 (55.75)	60 (53.10)	58 (51.33)	76 (67.26)		
中度	97	69 (71.13)	63 (64.95)	78 (80.41)	58 (59.79)		
重度	75	55 (73.33)	53 (70.67)	46 (61.33)	43 (57.33)		
组织学评分 [例 (%)]						$\chi^2 = 21.263$	0.033 ^a
1分	66	35 (53.03)	33 (50.00)	46 (69.70)	49 (74.24)		
2分	72	35 (48.61)	36 (50.00)	37 (51.39)	42 (58.33)		
3分	55	47 (85.45)	43 (78.18)	46 (83.64)	41 (74.55)		
4分	59	59 (76.27)	42 (71.19)	36 (61.02)	30 (50.85)		
5分	33	25 (75.76)	22 (66.67)	17 (51.52)	15 (45.45)		
病变范围 [例 (%)]						$\chi^2 = 1.788$	0.938 ^a
直肠型	116	79 (68.10)	70 (60.34)	79 (68.10)	69 (59.48)		
左半结肠型	95	61 (64.21)	63 (66.32)	57 (60.00)	58 (61.05)		
全结肠型	74	47 (63.51)	43 (58.11)	46 (62.16)	50 (67.57)		
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		198.79 \pm 62.36	171.04 \pm 57.45	152.79 \pm 57.82	163.04 \pm 56.54	$t = 14.372$	< 0.001
IL-1 β ($\bar{x} \pm s$, pg/L)		125.37 \pm 32.46	128.46 \pm 29.42	116.72 \pm 33.37	117.37 \pm 36.48	$t = 3.476$	0.022
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		172.26 \pm 34.96	168.39 \pm 35.39	152.43 \pm 36.23	149.28 \pm 37.72	$t = 23.785$	< 0.001
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		22.46 \pm 4.36	23.28 \pm 4.12	18.56 \pm 3.51	19.71 \pm 3.66	$t = 12.174$	< 0.001

注: ^a: Pearson 卡方检验。

组间两两比较: IL-6: 抗-CagA型 vs. 抗-VacA型: $t = 4.402$ 、 $P < 0.001$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreA型: $t = 7.343$ 、 $P < 0.001$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreB型: $t = 5.720$ 、 $P < 0.001$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreA型: $t = 3.015$ 、 $P = 0.003$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreB型: $t = 1.319$ 、 $P = 0.188$, 抗-UreA型 vs. 抗-UreB型: $t = 1.698$ 、 $P = 0.090$;

IL-1 β : 抗-CagA型 vs. 抗-VacA型: $t = 0.948$ 、 $P = 0.344$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreA型: $t = 2.524$ 、 $P = 0.012$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreB型: $t = 2.213$ 、 $P = 0.028$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreA型: $t = 3.560$ 、 $P < 0.001$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreB型: $t = 3.143$ 、 $P = 0.002$, 抗-UreA型 vs. 抗-UreB型: $t = 0.176$ 、 $P = 0.860$;

TNF- α : 抗-CagA型 vs. 抗-VacA型: $t = 1.048$ 、 $P = 0.295$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreA型: $t = 5.351$ 、 $P < 0.001$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreB型: $t = 6.032$ 、 $P < 0.001$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreA型: $t = 4.245$ 、 $P < 0.001$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreB型: $t = 4.908$ 、 $P < 0.001$, 抗-UreA型 vs. 抗-UreB型: $t = 0.807$ 、 $P = 0.420$;

hs-CRP: 抗-CagA型 vs. 抗-VacA型: $t = 1.839$ 、 $P = 0.067$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreA型: $t = 9.450$ 、 $P < 0.001$, 抗-CagA型 vs. 抗-UreB型: $t = 6.499$ 、 $P < 0.001$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreA型: $t = 11.715$ 、 $P < 0.001$, 抗-VacA型 vs. 抗-UreB型: $t = 8.608$ 、 $P < 0.001$, 抗-UreA型 vs. 抗-UreB型: $t = 3.039$ 、 $P = 0.003$

($\chi^2 = 9.650$ 、 $P = 0.008$)、组织学评分 ($\chi^2 = 9.776$ 、 $P = 0.008$)、IL-6 ($F = 11.274$ 、 $P < 0.001$)、IL-1 β ($F = 8.847$ 、 $P = 0.026$)、TNF- α ($F = 14.381$ 、 $P < 0.001$)和hs-CRP ($F = 16.645$ 、 $P < 0.001$)水平差异均有统计学意义,见表4。

六、UC重度活动危险因素的多因素Logistic回归分析

将UC患者重度疾病活动(否=0、是=1)作为因变量,将单因素分析结果筛选出的指标Hp抗体型(II型=0、I型=1)、组织学评分(<6分=0, \geq 6分=1)、IL-6 (< 168.27 ng/L=0, \geq 168.27 ng/L=1)、IL-1 β (< 123.26 pg/L=0, \geq 123.26 pg/L=1)、TNF- α (< 155.63 ng/L=0, \geq 155.63 ng/L=1)及hs-CRP (< 19.07 mg/L=0, \geq 19.07 mg/L=

1)作为自变量。

多因素Logistic回归分析显示, I型Hp感染($OR = 3.284$ 、95%CI: 1.429~5.124、 $P < 0.001$)、组织学评分($OR = 2.168$ 、95%CI: 1.537~2.734、 $P < 0.001$)、IL-6($OR = 1.826$ 、95%CI: 1.351~2.423、 $P = 0.008$)和hs-CRP($OR = 2.037$ 、95%CI: 1.283~1.683、 $P < 0.001$)水平均为UC患者重度疾病活动的独立危险因素,差异均有统计学意义,见表5。

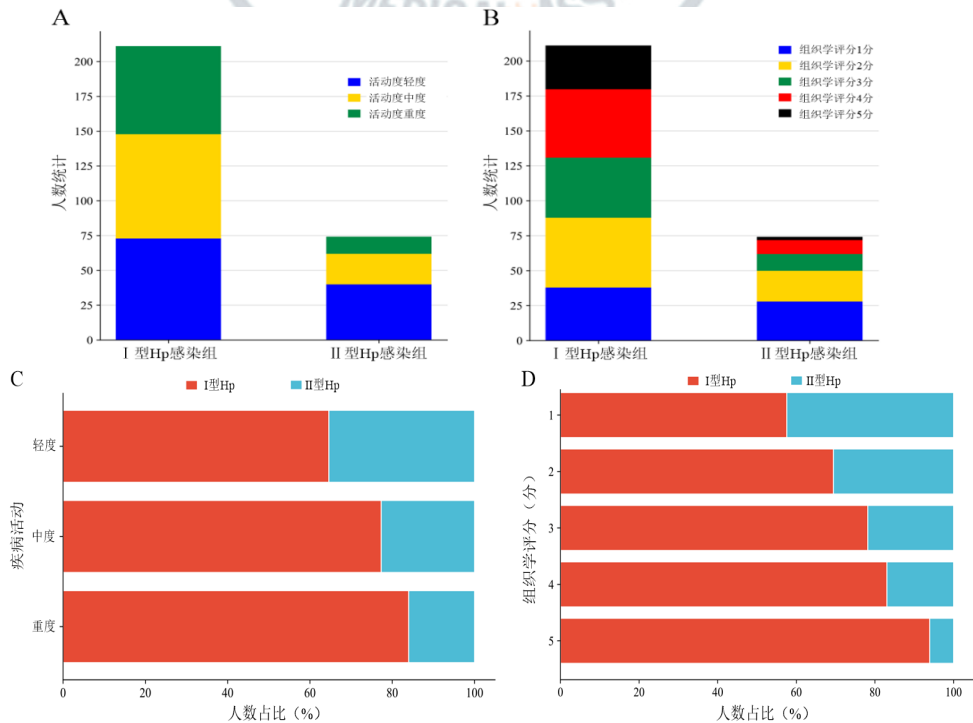
七、结构方程模型

构建结构方程模型(图3)验证多因素Logistics回归分析的合理性。Hp抗体型、组织学评分、IL-6及hs-CRP的路径系数差异均具有统计学意义(P 均< 0.05),见表6。

表2 I型Hp感染组和II型Hp感染组患者的一般资料和临床指标

指标	I型Hp感染组(211例)	II型Hp感染组(74例)	统计量	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	41.28 \pm 10.71	40.56 \pm 8.61	$t = 0.522$	0.602
性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.141$	0.707 ^a
男	103 (48.82)	38 (51.35)		
女	108 (51.18)	36 (48.65)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.79 \pm 3.27	23.11 \pm 3.41	$t = 0.716$	0.474
吸烟[例(%)]	46 (21.80)	22 (29.73)	$\chi^2 = 1.896$	0.169 ^a
饮酒[例(%)]	82 (38.86)	28 (37.84)	$\chi^2 = 0.024$	0.876 ^a
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	23.36 \pm 4.76	22.84 \pm 4.62	$t = 0.770$	0.442
活动度[例(%)]			$\chi^2 = 9.650$	0.008 ^a
轻度	73 (34.60)	40 (54.05)		
中度	75 (35.55)	22 (29.73)		
重度	63 (29.86)	12 (16.22)		
组织学评分[例(%)]			$\chi^2 = 14.263$	0.002 ^a
1分	38 (18.01)	28 (37.84)		
2分	50 (23.70)	22 (29.73)		
3分	43 (20.38)	12 (16.22)		
4分	49 (23.22)	10 (13.51)		
5分	31 (14.69)	2 (2.70)		
病变范围[例(%)]			$\chi^2 = 0.144$	0.930 ^a
直肠型	85 (40.28)	31 (41.89)		
左半结肠型	70 (33.18)	25 (33.78)		
全结肠型	56 (26.54)	18 (24.32)		
IL-6($\bar{x} \pm s$, ng/L)	184.29 \pm 57.36	166.54 \pm 67.62	$t = 2.183$	0.030
IL-1 β ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	126.49 \pm 32.84	117.34 \pm 34.69	$t = 2.032$	0.043
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	169.32 \pm 44.26	151.28 \pm 35.42	$t = 3.167$	0.002
hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	22.87 \pm 3.51	19.12 \pm 3.66	$t = 7.820$	< 0.001

注：^a：Pearson 卡方检验



注：A：I型Hp感染组和II型Hp感染组患者疾病活动度分布图；B：I型Hp感染组和II型Hp感染组患者组织学评分分布图；C：不同抗体型Hp感染者在不同疾病活动度中分布；D：不同抗体型Hp感染者在各组织学评分中分布

图1 不同抗体型Hp感染者疾病活动度和组织学评分

表3 I型Hp感染组和II型Hp感染组UC患者DAI评分和组织学评分[M(P25,P75),分]

组别	例数	DAI评分	组织学评分
I型Hp感染组	211	7.98 (5.02, 11.03)	3.01 (1.98, 3.97)
II型Hp感染组	74	4.98 (3.93, 8.89)	2.03 (1.01, 2.96)
Z值		6.527	4.231
P值		< 0.001	< 0.001

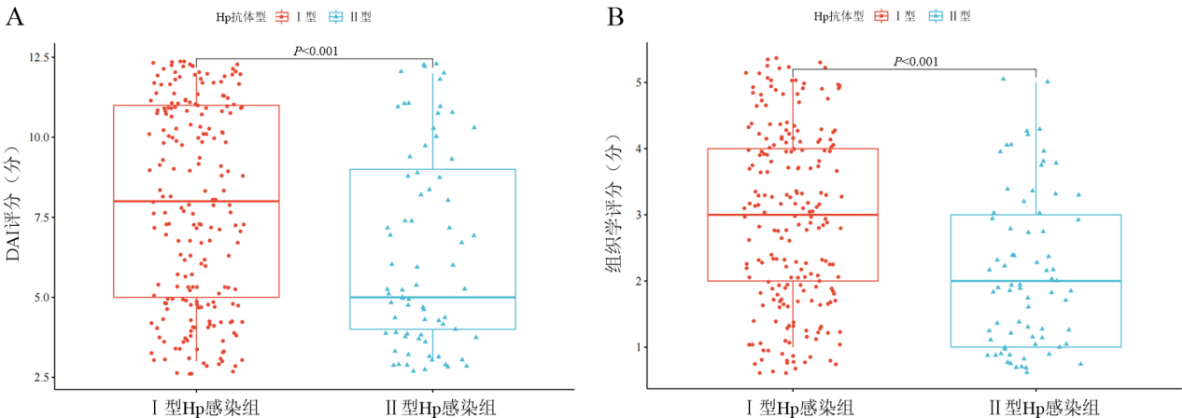


图2 不同抗体型Hp感染者的DAI评分和组织学评分箱线图

表4 轻度组、中度组和重度组UC患者疾病活动的相关因素

指标	轻度组 (113例)	中度组 (97例)	重度组 (75例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	40.38 \pm 9.76	40.46 \pm 8.74	41.17 \pm 10.11	$F = 0.422$	0.716
性别 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.567$	0.753 ^a
男	59 (52.21)	46 (47.42)	36 (48.00)		
女	54 (47.79)	51 (52.58)	39 (52.00)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.84 \pm 3.47	22.72 \pm 3.43	23.01 \pm 3.21	$F = 0.626$	0.553
吸烟 [例 (%)]	28 (24.78)	22 (22.68)	18 (24.00)	$\chi^2 = 0.128$	0.938 ^a
饮酒 [例 (%)]	42 (37.17)	37 (38.14)	31 (41.33)	$\chi^2 = 0.343$	0.843 ^a
病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	23.14 \pm 4.69	22.73 \pm 4.26	22.91 \pm 4.47	$F = 0.537$	0.642
Hp抗体型 [例 (%)]				$\chi^2 = 9.650$	0.008 ^a
I型	73 (64.60)	75 (77.32)	63 (84.00)		
II型	40 (35.40)	22 (22.68)	12 (16.00)		
组织学评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.36 \pm 2.21	6.13 \pm 3.49	8.46 \pm 3.22	$F = 9.776$	0.008
病变范围 [例 (%)]				$\chi^2 = 1.216$	0.875 ^a
直肠型	47 (41.59)	38 (39.18)	31 (41.33)		
左半结肠型	39 (34.51)	30 (30.93)	26 (34.67)		
全结肠型	27 (23.89)	29 (29.90)	18 (24.00)		
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	157.21 \pm 62.61	171.55 \pm 64.22	192.63 \pm 71.68	$F = 11.274$	< 0.001
IL-1 β ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	111.28 \pm 46.23	125.63 \pm 38.72	138.46 \pm 42.91	$F = 8.847$	0.026
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	144.28 \pm 37.28	153.26 \pm 37.48	177.43 \pm 41.45	$F = 14.381$	< 0.001
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	18.86 \pm 3.57	20.12 \pm 3.55	23.25 \pm 3.42	$F = 16.645$	< 0.001

注: ^a: Pearson 卡方检验

结构方程模型的RMSEA值为0.017, 模型可以良好的反映Hp抗体型、组织学评分、IL-6及hs-CRP水平与UC患者重度疾病活动的关系, 见表7。

表 5 UC 患者重度疾病活动的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	<i>S.E.</i> 值	Wald χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
Hp抗体型	1.189	0.868	1.877	3.284	1.429~5.124	< 0.001
组织学评分	0.774	0.409	3.579	2.168	1.537~2.734	< 0.001
IL-6	0.602	1.487	0.164	1.826	1.351~2.423	0.008
IL-1 β	0.279	0.678	0.170	1.322	0.827~1.824	0.086
TNF- α	0.211	0.620	0.116	1.235	0.762~1.742	0.114
hs-CRP	0.711	0.920	0.598	2.037	1.283~1.683	< 0.001

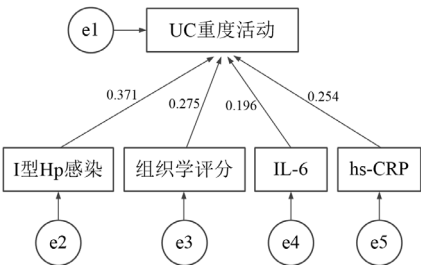


图3 UC重度活动的结构方程模型

表 6 UC 患者重度疾病活动的结构方程模型参数

自变量	标准差	路径系数	95% <i>CI</i>	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
Hp抗体型	0.74	0.371	0.179~0.483	7.435	< 0.001
组织学评分	0.36	0.275	0.134~0.412	4.742	0.002
IL-6	0.91	0.196	0.075~0.313	3.372	0.014
hs-CRP	0.88	0.254	0.182~0.336	4.335	0.002

表 7 UC 患者重度疾病活动的结构方程模型拟合指标

指标	GFI	AGFI	NFI	CFI	RMSEA
参考值	> 0.900	> 0.900	> 0.900	> 0.900	< 0.050
检验值	0.931	0.948	0.937	0.951	0.017

注: GFI: 拟合优度指数, AGFI: 调整后拟合优度指数, NFI: 标准化拟合优度指数, CFI: 比较拟合指数, RMSEA: 近似误差均方根

讨 论

UC是一种病因不明的慢性直肠和结肠炎性疾病, 目前认为UC是免疫、遗传、环境、肠道细菌、氧自由基和一氧化氮等多因素共同作用的结果^[17-20]。目前研究发现在肠道中也可检测出Hp定植^[21], Hp是一种含多种复杂致病因子的病原菌, 黏膜定植后主要借助致病因子发挥其致病作用, 通过毒素的直接作用及诱导炎症反应等间接作用而损害宿主组织。Hp表面存在CagA、VacA、UreaA和UreaB等多种抗原, 能刺激机体产生相应抗体, 据此分成 I 型Hp和 II 型Hp两种抗体型, 不同抗体型Hp致病能力也有所不同, 目前已有研究表明UC发病与Hp感染相关^[22], 而不同抗体型Hp对UC病情发展的影响相关研究较少。因此, 本研究分析不同抗体型Hp感染与UC患者疾病活动及组织学评分的关系, 以期

为UC防治提供一定理论依据。有研究表明, I 型Hp感染具有引起炎症、致病能力强和产毒菌株等特点, 而II型Hp致病能力较弱^[22]。目前Hp血清学抗体与胃溃疡患者病理特点相关性研究较多, 抗-CagA在重度炎症反应活动性和重度黏膜炎性反应中阳性率较高, 且与抗-UreaA组、抗-UreaB组患者相比, 抗-CagA组患者溃疡面积更大^[23]。本研究中, 抗-CagA在疾病活动为重度、组织学评分为4分和5分的患者中阳性率较高, 且与抗-UreA型和抗-UreB型Hp感染者相比, 抗-CagA型和抗-VacA型Hp感染者IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和hs-CRP水平更高, 可能是因为CagA能够刺激机体黏膜组织分泌多种炎症因子, 而VacA是Hp感染重要的致病因子。方莉萍等^[24]在金华地区Hp感染情况及抗体分型研究中发现, I 型Hp感染者发生肠炎、肠息肉和肠溃疡的比例均高于II型Hp感染者, 本研究也

有类似发现,285例UC患者中I型Hp感染者占比为81.78%,而II型Hp感染者仅为18.22%。本研究还发现,I型Hp感染组和II型Hp感染组疾病活动度和组织学评分差异显著,I型Hp感染者DAI评分和组织学评分均显著高于II型Hp感染者,随疾病活动加重和组织学评分增加,I型Hp感染者比例增加,II型Hp感染者比例降低,多因素Logistic回归分析显示I型Hp感染和组织学评分升高是UC患者重度疾病活动的独立危险因素,可能是由于I型Hp分泌CagA、VacA,产生的细胞毒素造成细胞空泡、坏死、损伤及溃烂等,而疾病活动度和组织学评分表现了UC患者临床症状、内镜情况及肠道黏膜组织学的评分,故感染I型Hp的UC患者病情更为严重^[25]。

本研究尚存在一定局限性,因纳入的样本数据来自同一医疗中心,结果难免存在一定偏倚;研究对象均为中国汉族,对于其他种族人群,尚未进行成果合理性和有效性探讨,还需要扩大样本量进行研究;本研究对象仅为治疗前UC患者,缺少患者治疗后远期相关数据分析,分析结果的深度和广度需进一步提升。

综上,不同抗体型Hp感染的UC患者疾病活动度、组织学评分、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及hs-CRP水平差异具有统计学意义;随疾病活动加重和组织学评分的增加,I型Hp感染者比例增加,II型Hp感染者比例降低;I型Hp感染者DAI评分和组织学评分均显著高于II型Hp感染者;I型Hp感染、组织学评分、IL-6及hs-CRP水平升高是UC患者重度疾病活动的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] 林家达,温必盛,陈绵富,等.肠黏膜相关菌群与老年溃疡性结肠炎患者疾病活动程度的相关性[J].中华保健医学杂志,2021,23(5):523-524.
- [2] 龚建萍,李倩,赵述芳,等.免疫因素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(12):1676-1679.
- [3] Alhmoud T, Gremida A, Colom Steele D, et al. Outcomes of inflammatory bowel disease in patients with eosinophil-predominant colonic inflammation[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2020, 7(1):e000373.
- [4] Magro F, Lopes J, Borralho P, et al. Comparison of the Nancy index with continuous Geboes score: histological remission and response in ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(7):1021-1025.
- [5] Chateau T, Feakins R, Marchal-Bressenot A, et al. Histological remission in ulcerative colitis: under the microscope is the cure[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(2):179-189.
- [6] 屈霄,王靓,陆萍,等.外周血炎症因子及肠道菌群特征与活动性溃疡性结肠炎患者病情的相关性分析[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2023,13(6):466-470.
- [7] Deng L, He XY, Tang B, et al. An improved quantitative real-time polymerase chain reaction technology for *Helicobacter pylori* detection in stomach tissue and its application value in clinical precision testing[J]. BMC Biotechnol, 2020, 20(1):33.
- [8] Shirzad-Aski H, Besharat S, Kienesberger S, et al. Association between *Helicobacter pylori* colonization and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(5):380-392.
- [9] Ali I, Abdo Q, Al-Hihi SM, et al. Association between ulcerative colitis and *Helicobacter pylori* infection: A case-control study[J]. Heliyon, 2022, 8(2):e08930.
- [10] Fujita Y, Tominaga K, Tanaka T, et al. Ulcerative colitis relapse after *Helicobacter pylori* eradication in a 12-year-old boy with duodenal ulcer[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1):424.
- [11] Kahlam A, Khrais A, Khaleesi A, et al. Trends and complication rates in ulcerative colitis patients with and without *Helicobacter pylori* infections[J]. Cureus, 2023, 15(4):e37345.
- [12] Liu W, Jiang Q, Xue S, et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis patients with different types of *Helicobacter pylori* infection[J]. Microbiol Spectr, 2024, 12(5):e0355423.
- [13] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J].中华内科杂志,2012,51(10):818-831.
- [14] Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. Gut, 2006, 55(6):749-753.
- [15] Bewtra M, Brensinger CM, Tomov VT, et al. An optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the Mayo score and the simple clinical colitis activity index[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(6):1070-1078.
- [16] Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(12):1601-1608.
- [17] 徐宝琪,张燕红,李伊倩.溃疡性结肠炎患者不同发病状态肠道菌群,炎症因子变化及优势菌敏感性抗菌药物分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):51-56.
- [18] 段婷娜,刘芳.美沙拉秦灌液联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床效果及对患者炎症因子水平的影响[J].中国医药,2021,16(4):579-582.
- [19] Nakase H, Sato N, Mizuno N, et al. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(3):103017.
- [20] 龚秀敏,詹玮,尹明.溃疡性结肠炎患者肠道菌群分布,炎症因子水平及发病相关因素分析[J].临床消化病杂志,2020,32(5):290-294.
- [21] Bai X, Jiang L, Ruan G, et al. *Helicobacter pylori* may participate in the development of inflammatory bowel disease by modulating the intestinal microbiota[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(6):634-638.
- [22] 沈华娟,庄剑波,刘春.幽门螺杆菌感染抗体分型与胃黏膜炎性病变程度及黏膜组织学变化间的相关性[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(3):156-162.
- [23] 曾会,唐玉虎,陈志娟.幽门螺杆菌感染血清学抗体与胃镜下胃溃疡患者病理特点的相关性分析[J].贵州医药,2020,44(2):299-301.
- [24] 方莉萍,冯胜春,朱亦璇,等.金华地区幽门螺旋杆菌感染情况及抗体分型分析[J].中国卫生检验杂志,2022,2(23):2870-2872.
- [25] Kishk RM, Soliman NM, Anani MM, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* virulence genes *cagA* and *vacA*: regional and national study[J]. Int J Microbiol, 2021, 2021:5540560.

(收稿日期:2024-03-06)

(本文编辑:孙荣华)

郭伟仪,林沛玲.不同抗体型幽门螺杆菌感染与溃疡性结肠炎患者疾病活动及组织学评分的关系[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(4):237-244.