

幽门螺杆菌感染引发非酒精性脂肪性肝病机制的研究进展

袁晨¹, 芦琳琳², 辛永宁¹, 吴梦娟¹, 宣世英¹ (1.南京医科大学青岛临床医学院 消化科, 山东 青岛 266011; 2.青岛市市立医院 中心实验室, 山东 青岛 266011)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是我国突出的公众健康问题, 由其导致的经济负担不断加重, 已成为当下的研究热点, 但其致病机制尚不明确。研究表明, 幽门螺杆菌感染是NAFLD发病的独立危险因素之一。本文就幽门螺杆菌引发NAFLD作用机制的最新研究进展进行综述, 以期为NAFLD的治疗带来新的曙光。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 幽门螺杆菌; 感染

Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease induced by *Helicobacter pylori*

YUAN Chen¹, LU Lin-lin², XIN Yong-ning¹, WU Meng-juan¹, XUAN Shi-ying¹ (1.Department of Gastroenterology, Qingdao Medical College of Nanjing Medical University, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 2.Central Laboratories, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently considered to be a serious problem to public health in our country. The mechanism of NAFLD remains unclear and has been a topic at present. Accumulating evidences have implicated *Helicobacter pylori* infection as an independent risk factor for the development of NAFLD. This review summarizes the evolution of the pathogenetic role of *Helicobacter pylori* in NAFLD. Thus, eradication of *Helicobacter pylori* may provide new treatment strategies to halt the progression of NAFLD.

Key words: Fatty liver, non-alcoholic; *Helicobacter pylori*; Infection

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是以肝实质细胞脂肪变性、坏死及炎细胞浸润等为特质的临床病理综合征, 是一种遗传-环境-代谢-应激相关性疾病。NAFLD的疾病谱包括: 单纯性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及相关的肝硬化肝癌^[1]。目前西方国家的发病率为20%~30%, 国内发达地区的发病率约为15%^[2,3]。研究表明, NAFLD的发展与肥胖、2型糖尿病、血脂异常及高血压等一系列代谢综合征密切相关^[4], 严重危害公众的健康。近年的研究发现, 幽门螺杆菌感染与脂质代谢紊乱相关疾病密切相关, 包括: 糖尿病^[5]、动脉粥样硬化和脂质代谢紊乱^[6,7]等。NAFLD作为代谢综合征在肝脏的表现, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 的感染与NAFLD的关系值得关注。

幽门螺杆菌是一种主要定植于胃黏膜的革兰阴性螺旋形致病菌, 1987年由美国学者Tytgat和Rauws首次发现^[5], 在

发现幽门螺杆菌感染与脂质代谢的相关性之前一直将其作为消化道的致病菌研究。据报道, 幽门螺杆菌的感染率在发达国家中为30%, 在发展中国家则高达80%^[8]。目前已确定幽门螺杆菌感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤以及胃癌的主要致病因素。有研究表明, 幽门螺杆菌感染可能是NAFLD发病过程中的独立危险因素之一^[9]。目前关于幽门螺杆菌感染和NAFLD关系的研究有限并且结果缺乏一致性^[10,11]。Polyzos等^[12]研究表明, 幽门螺杆菌只与NAFL有关, 与NASH及相关的肝硬化无关。Takuma等^[13]研究表明, 幽门螺杆菌感染是可能导致NAFLD发生的独立危险因素。两者相关的潜在机制可能是幽门螺杆菌感染参与了NAFLD发病过程中的氧化应激反应^[14]、免疫交叉反应^[15]、调节血脂水平^[7]、糖耐量异常和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[16]的病理过程。

本文就幽门螺杆菌感染引发NAFLD作用机制的最新研究进展进行综述, 从幽门螺杆菌侵入肝脏及对肝细胞的损伤、炎症反应及炎症相关介质、特殊介质和脂质代谢紊乱4个方面综述幽门螺杆菌感染在NAFLD发病过程中的作用。

1 幽门螺杆菌侵入肝脏及对肝细胞的损伤

幽门螺杆菌侵入肝脏主要有两种途径:一种途径为幽门螺杆菌经奥狄括约肌逆行进入肝脏,易着生于肝胆管上皮细胞^[17],对肝细胞产生毒性作用,损伤肝细胞;另一途径为幽门螺杆菌成分及内毒素通过血液循环进入肝脏^[9],直接损伤肝细胞。幽门螺杆菌侵入肝脏后,产生尿素酶分解尿素,在自身周围形成“氨云”,使血氨增加,造成肝细胞损伤^[18]。同时幽门螺杆菌感染胃肠道后,小肠细菌过度繁殖(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)及胃肠道通透性的增加,使肠屏障遭到破坏,导致细菌易位,细菌毒素及成分进入肝脏诱导炎症反应加重肝脏损伤^[19]。上述内容在Miele等^[20]研究中得到证实,该研究表明SIBO及胃肠道通透性的增加与肝细胞脂肪变密切相关。

2 炎症反应及炎症相关介质

炎症反应贯穿NAFLD整个疾病过程。幽门螺杆菌作为外来物质,同时又是炎症反应的强诱导剂,侵入肝脏后能引起炎症因子及血管活性物质的过度释放,包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等^[21]。TNF- α 主要参与组织炎症损伤,从而引起肝细胞变性、坏死和纤维组织增生^[22]。近年来的研究发现,脂肪组织中TNF- α 的高表达与NAFLD发病的重要环节——IR关系密切^[23]。由此可见,TNF- α 在NAFLD的发病中起重要的作用。有研究表明,IL-6也能促进IR的发生,其机制主要是IL-6通过直接或间接方式降低胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的酪氨酸磷酸化并抑制胰岛素受体,从而导致过氧化物酶增殖体激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors- γ , PPAR- γ)基因和葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)的转录下降,使胰岛素刺激的葡萄糖转运能力显著下降^[23]。此外,炎症应激能够加速单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎进展,同时炎症应激导致向内质网和线粒体内转运的脂质增多,造成内质网和线粒体内脂肪酸或胆固醇过多,使内质网产生应激及氧化应激,加重脂质蓄积及脂细胞损害^[24]。

3 特殊介质

人胎球蛋白A(α 2-heremans-schmid glycoprotein, AHS)基因位于3q27,是一种由肝脏合成和分泌的糖蛋白,进入血液循环后运输至相应的靶器官发挥作用^[25]。研究发现,AHS与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和代谢综合征遗传易感性基因的位点相同^[26]。AHS是体内重要的异位钙化抑制剂^[27]。关于幽门螺杆菌感染后AHS浓度的变化及AHS浓度的高低对脂质代谢的影响目前尚有争议。Manolakis等^[28]研究表明幽门螺杆菌感染后,病例组AHS浓度显著升高。高浓度的AHS与IR、糖代谢及糖尿病密切相关^[29-31],这也是联系幽门螺杆菌感染与IR的重要枢纽^[28]。高浓度的AHS会加速NAFLD患者肝

脏病情的恶化^[9],其作用机制为:首先,AHS作为一种胰岛素受体酪氨酸激酶抑制剂,通过影响受体功能,阻断胰岛素的信号转导;其次,AHS可以调控胰岛素诱导的胰岛素信号转导过程,特异性抑制胰岛素受体自身磷酸化胎球蛋白A,同时抑制胰岛素诱导的胰岛素受体酪氨酸自身磷酸化导致的IR^[32,33]。这与Kebapcilar等^[33]的研究结论相反,Kebapcilar等研究表明,在幽门螺杆菌感染过程中,AHS含量显著下降,根除幽门螺杆菌感染后,AHS含量才有所回升。该研究证实AHS是炎症过程中阴性急性蛋白,具有抗炎的作用,可增强细胞摄取促炎症细胞因子的阳离子抑制剂,从而减轻炎症反应,防止炎症扩散^[34-36]。还有研究表明低浓度的AHS能促进脂质紊乱的发生^[37]。目前关于幽门螺杆菌感染和AHS浓度变化的研究较少,需要进一步研究。

4 脂质代谢紊乱

4.1 IR IR是脂质代谢紊乱的中心环节,与脂质代谢紊乱密切相关^[38,39]。Polyzos等^[12]研究表明,幽门螺杆菌感染促进NAFLD的发生主要是通过促进IR实现的。IR可以降低肝脏线粒体的 β -氧化并抑制微粒体的脂质过氧化物酶,从而导致高脂蛋白血症和脂肪蓄积。Eshraghian等^[40]也得到同样的结论,但Naja等^[41]的研究结果与之相反,其表明两者之间无相关性。还有研究表明,幽门螺杆菌阳性患者体内胰岛素抗体水平显著高于幽门螺杆菌阴性患者^[42]。幽门螺杆菌感染引起IR与炎症反应,产生大量的炎症因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 和TNF- α),这些炎症因子又促进细胞的IR,例如:TNF- α 可通过抑制PPAR- γ 降低肝脏脂肪酶的活性,从而导致游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的 β -氧化减少,造成FFA堆积;TNF- α 还可激活胰岛内巨噬细胞,释放其他炎症介质,如IL-1,诱导一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和一氧化氮(NO)的产生,胰岛细胞内NOS和NO增多,胰岛素的作用受抑制,加重IR^[43]。IL-6也有类似的作用,且IR通过反馈调节又能促进IL-6的分泌^[43]。由于缺乏大样本、大规模的随机试验,两者的关系还需要进一步研究。

4.2 高低密度脂蛋白胆固醇和低高密度脂蛋白胆固醇 幽门螺杆菌感染与脂质代谢的相关性最先于1999年由Laurila提出^[44]。近期日本的一项大样本研究表明,在日本男性中幽门螺杆菌感染与否与低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的血清水平密切相关,幽门螺杆菌感染阳性人群的LDL-C水平显著高于阴性人群,相反,幽门螺杆菌感染阳性人群的HDL-C水平显著低于阴性人群,然而这种相关性在日本女性人群中未发现^[45]。但Akbas等^[46]得到的结论却与之相反,该研究还发现幽门螺杆菌感染可能是动脉粥样硬化发生的危险因素之一。Kebapcilar等^[33]研究表明,幽门螺杆菌组HDL-C水平显

著低于对照组,但幽门螺杆菌清除后HDL-C水平并无显著变化。目前关于幽门螺杆菌对血脂水平影响的结论尚未统一,需要进一步深入探究。

最新提出的“多重平行打击学说”肯定了肠道菌群在NAFLD发病过程中的地位^[47],幽门螺杆菌作为一种肠道致病菌,其侵入和感染引起的炎症反应及脂质代谢紊乱会导致或加速NAFLD的发生和发展,但是该相关性仍缺乏多中心、大样本的流行病学数据证实。对幽门螺杆菌在NAFLD发病过程中作用机制的研究已成为目前研究的热点,为NAFLD的治疗提供了新视角。虽然目前幽门螺杆菌感染和NAFLD的关系尚未阐明,但一经证实,幽门螺杆菌的清除可能成为NAFLD治疗的新方向。

参考文献

- [1] LI YY. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(45):6546-6551.
- [2] Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment[J]. *Dig Dis*,2012,30(2):158-162.
- [3] Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*,2015,35(3):221-235.
- [4] 张旻, 辛永宁, 程钰婷, 等. MTTP基因rs1800591位点多态性与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(3):77-81.
- [5] Tytgat GN, Rauws EA. Significance of *Campylobacter pylori*[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,1987,1(Suppl 1):S27S-539S.
- [6] 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(z6):69-71.
- [7] Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease: is *Helicobacter pylori* a risk factor?[J]. *Scientific World Journal*,2014,2014:516354.
- [8] Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases[J]. *Annu Rev Pathol*,2006,1:63-96.
- [9] LI M, SHEN Z, LI YM. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(41):7024-7031.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Takuma Y. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,2011,38(3):362-364.
- [14] Shin DW, Kwon HT, Kang JM, et al. Association between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection diagnosed by histologic status and serological status[J]. *J Clin Gastroenterol*,2012,46(10):840-845.
- [15] Kowalski M. *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque[J]. *J Physiol Pharmacol*,2001,52(Suppl 1):3-31.
- [16] Abenavoli L, Milic N, Masarone M, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and *Helicobacter pylori*[J]. *Med Hypotheses*,2013,81(5):913-915.
- [17] Vcev A, Nakić D, Mrden A, et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease[J]. *Coll Antropol*,2007,31(3):757-760.
- [18] 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]. *胃肠病和肝胆病杂志*,2014,23(12):1451-1456.
- [19] Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies[J]. *Gut*,2004,53(5):641-648.
- [20] Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,2009,49(6):1877-1887.
- [21] Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*,2010,15(Suppl 1):14-20.
- [22] CHENG Y, AN B, JIANG M, et al. Association of tumor necrosis factor- α polymorphisms and risk of coronary artery disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepat Mon*,2015,15(3):e26818.
- [23] 张艳, 郭传勇. 非酒精性脂肪性肝病发病机制及其相关基因研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2013,16(4):375-379.
- [24] 陈压西, 阮雄中. 炎症应激相关的脂质异位沉积在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19(9):643-645.
- [25] Waluga M, Kukla M, Zorniak M, et al. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver[J]. *World J Hepatol*,2015,7(18):2136-2146.
- [26] Dahlman I, Eriksson P, Kaaman M, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein gene polymorphisms are associated with adipocyte insulin action[J]. *Diabetologia*,2004,47(11):1974-1979.
- [27] Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex[J]. *J Biol Chem*,2003,278(24):22144-22152.
- [28] Manolakis AC, Tiaka EK, Kapsoritakis AN, et al. Increased fetuin A levels in *Helicobacter pylori* infection: a missing link between H. pylori and insulin resistance?[J]. *Diabetologia*,2011,54(2):472-474.
- [29] Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum levels of osteoprotegerin in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest*,2010,70(8):541-546.
- [30] Erdmann J, Salmhofer H, Knauß A, et al. Relationship of fetuin-A levels to weight-dependent insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Regul Pept*,2012,178(1-3):6-10.
- [31] Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2006,350(2):437-443.
- [32] Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance[J]. *Nat Med*,2012,18(8):1279-1285.

- [33] 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.
- [34] Wang H, Zhang M, Soda K, et al. Fetuin protects the fetus from TNF[J]. Lancet,1997,350(9081):861-862.
- [35] Lord JM. A physiological role for alpha2-HS glycoprotein: stimulation of macrophage uptake of apoptotic cells[J]. Clin Sci (Lond),2003,105(3):267-268.
- [36] Ombrellino M, Wang H, Yang H, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan[J]. Shock,2001,15(3):181-185.
- [37] Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study[J]. Lancet,2003,361(9360):827-833.
- [38] Vaarala O, Yki-Järvinen H. Diabetes: Should we treat infection or inflammation to prevent T2DM?[J]. Nat Rev Endocrinol,2012,8(6):323-325.
- [39] Jeon CY, Haan MN, Cheng C, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes[J]. Diabetes Care,2012,35(3):520-525.
- [40] Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance[J]. Dig Dis Sci,2009,54(9):1966-1970.
- [41] Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, et al. Association of *H. pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults[J]. Helicobacter,2012,17(6):444-451.
- [42] Dorofeyeva LV. Obtaining of measles virus haemagglutinin from strain L-16 grown in primary cell cultures[J]. Acta Virol,1975,19(6):497.
- [43] 钱燕, 范建高. TNF- α 在非酒精性脂肪性肝病中的作用及其机制[J]. 国际消化病杂志,2006,26(4):266-271.
- [44] Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids[J]. Atherosclerosis,1999,142(1):207-210.
- [45] Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, et al. *Helicobacter Pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects[J]. J Atheroscler Thromb,2010,17(10):1041-1048.
- [46] Akbas HS, Basyigit S, Suleymanlar I, et al. The assessment of carotid intima media thickness and serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* positive subjects[J]. Lipids Health Dis,2010,9:92.
- [47] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. Hepatology,2010,52(5):1836-1846.

收稿日期: 2015-12-28

袁晨, 芦琳琳, 辛永宁, 等. 幽门螺杆菌感染引发非酒精性脂肪性肝病机制的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):26-29.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿图片格式的要求

本刊要求来稿中的照(图)片, 每张照片(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方, 并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写; 图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记, 病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度, 并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短, 不应超过50字, 所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式, 分辨率不低于300像素/英寸, 并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像: 分别按其在正文中出现的先后次序连续编码, 文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定, 剪接顺畅, 保持可能获得的最高清晰度模式, 视频文件采用AVI格式, 大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符, 如“动态图×”。

本刊编辑部