

幽门螺杆菌感染与克罗恩病的关系

崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇

■背景资料

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不很清楚的慢性非特异性炎症性疾病。近来认为胃肠道微生物与机体的相互作用在CD发病中起着重要作用。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是消化道常见的感染细菌之一, 与CD的关系存在争议。

崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇, 贵州省人民医院消化内科 贵州省贵阳市 550002

崔德军, 博士, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。

贵州省卫生厅科学技术基金资助项目, No. gzwkj2012-1-032
作者贡献分布: 此课题由崔德军与杨敏设计; 文献筛选与质量评价由崔德军、杨敏及李宇完成; 数据的提取和统计分析由崔德军与朱敏完成; 本论文写作由崔德军完成。

通讯作者: 崔德军, 副主任医师, 550002, 贵阳市中山东路83号, 贵州省人民医院消化内科。hxcuidj@163.com

收稿日期: 2013-03-08 修回日期: 2013-03-25

接受日期: 2013-04-07 在线出版日期: 2013-05-28

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Crohn's disease: A Meta-analysis

De-Jun Cui, Min Yang, Min Zhu, Yu Li

De-Jun Cui, Min Yang, Min Zhu, Yu Li, Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Supported by: the Science and Technology Foundation of Department of Health of Guizhou Province, No. gzwkj2012-1-032

Correspondence to: De-Jun Cui, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guizhou Provincial People's Hospital, No. 83 East Zhongshan Road, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. hxcuidj@163.com

Received: 2013-03-08 Revised: 2013-03-25

Accepted: 2013-04-07 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and Crohn's disease (CD).

METHODS: Keyword and MeSH searches of Pubmed, Embase, the Cochrane Database, Science Citation Index, Full-text Database of Chinese Journals, the Database of Chinese Science Journals and Wanfang Database from January 2002 to December 2012 were performed to identify all available case-control studies. Two independent reviewers assessed studies for inclusion and exclusion based on methodological quality criteria, and then conducted Meta-analysis of the relative risk (RR) using Review Manager 5.2 software.

RESULTS: Thirteen case-control studies were

included, involving 938 patients with CD and 65918 controls. Compared to the control group, the estimated RR of *H. pylori* infection in CD patients was 0.54 (95%CI: 0.42-0.70, $P < 0.05$).

CONCLUSION: There is a negative association between *H. pylori* infection and CD. *H. pylori* infection may have a protective effect against the development of CD.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Crohn's disease; Meta-analysis

Cui DJ, Yang M, Zhu M, Li Y. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Crohn's disease: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1468-1472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1468.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1468>

摘要

目的: 探讨幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与克罗恩病(Crohn's disease, CD)的关系。

方法: 用关键词或主题词检索Pubmed, Embase, Cochrane图书馆, ISI数据库, 中国期刊全文数据库, 中文科技期刊数据库, 万方数据库以获得相关病例对照研究, 检索时间从2002-01/2012-12。根据纳入和排除标准由两名研究者独立进行文献质量评价, 使用Review Manager 5.2统计软件进行Meta分析, 效应量为相对危险度(relative risk, RR)。

结果: 共纳入13个病例对照研究, 包括938例CD患者和65918例对照。与对照组相比, CD患者*H. pylori*感染率的RR值为0.54, 95%CI: 0.42-0.70, $P < 0.05$ 。

结论: *H. pylori*感染与CD呈负相关。*H. pylori*可能对CD有保护作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 克罗恩病; Meta分析

■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与克罗恩病(Crohn's disease, CD)呈负相关。*H. pylori*可能对CD有保护作用。

崔德军, 杨敏, 朱敏, 李宇. 幽门螺杆菌感染与克罗恩病的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1468-1472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1468.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1468>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不十分清楚的胃肠道慢性、非特异性炎性肉芽肿性疾病。CD常反复发作, 迁延不愈。其发病率呈逐步增高趋势, 成为消化系常见病。目前多认为CD的发病涉及遗传、感染、免疫、环境等方面。其中胃肠道微生物与机体免疫系统的相互作用在CD发病中起着重要作用^[1]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃内一种常见的革兰氏阴性微需氧菌, 可调节免疫反应^[2]。临床研究发现抗*H. pylori*治疗的地区炎症性肠病发病率增加^[3], 但*H. pylori*与CD的关系仍存在争议, 有待进一步研究证实^[4]。因而, 本研究采用Meta分析的方法, 定量评价*H. pylori*与CD的关系, 以期对CD的发病机制研究和干预提供线索和证据。

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed, Embase, Cochrane图书馆, ISI数据库, CNKI, VIP, 万方数据库, 另外利用google学术搜索引擎检索, 检索时限为2002-01至2012-12。限中文和英文。手工检索相关文献的参考文献和重要胃肠病会议的摘要。英文检索词: Crohn's disease、inflammatory bowel disease和*Helicobacter pylori*; 中文检索词: 克罗恩病, 炎症性肠病, 幽门螺杆菌。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: (1)纳入标准: 纳入公开发表的研究*H. pylori*与CD关系的病例对照研究和队列研究。研究对象为确诊CD的患者, 性别、年龄、人种和国籍等不限。文献的统计方法准确, 数据真实可靠。暴露因素为*H. pylori*。结局测量指标为*H. pylori*阳性率。排除标准: 排除重复发表的文献、提供数据不全和质量太差的文献。

1.2.2 质量评价: 根据纳入与排除标准由两名研究者独立进行文献质量评价, 遇分歧时由第三位研究者参与讨论并最终决定纳入文献与否。按照Cochrane协作网提供的非随机对照试验研究质量评价标准进行文献质量评价^[5]。质量评价

标准主要包括以下4个方面: (1)分配方法; (2)研究设计是否有平衡各组基线情况; (3)对影响预后因素的描述; (4)调节潜在偏倚的方法。质量等级A级: 以上评价标准皆满足, 偏倚可能性最小; B级: 以上任何一条或多条质量评价标准仅部分满足, 存在中度偏倚可能性; C级: 其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足, 存在高度偏倚可能性。

1.2.3 资料提取: 设计统一的资料提取表, 由两位研究者独立进行资料提取, 并交叉核对。若遇分歧, 由第3位研究者参与讨论并最终解决分歧。若数据缺失, 与文献作者联系以获取相关资料。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。效应量为相对危险度(relative risk, RR), 并计算其95%可信区间(confidence interval, CI)。统计学异质性采用卡方检验(chi-square test, χ^2)。若 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$ 时异质性不明显, 选用固定效应模型估计合并效应量; 若 $P\leq 0.10$, $I^2>50\%$ 时异质性明显, 使用随机效应模型。异质性过大时($I^2>75\%$)需要分析异质性来源, 进行亚组分析、敏感性分析, 甚至放弃定量合成。合并效应量的检验用Z检验, $P\leq 0.05$ 有统计学意义。纳入研究在9篇以上时采用倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索流程和结果 通过文献检索, 初检出文献418篇。剔除、阅读文题和摘要、阅读全文后最终纳入13篇文献^[6-18]。文献筛选流程和结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价 纳入研究的13篇文献中, 中文文献2篇, 英文文献11篇。累计病例组938例, 对照组65918例。研究人群分布广泛, 有发达国家人群和发展中国家人群。年龄分布宽, 有儿童和成人被纳入研究。对纳入的研究进行质量评价, 结果显示B级研究8个, C级研究5个。各纳入研究的基本情况与质量等级详见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 *H. pylori*阳性率: 在938例CD患者中, *H. pylori*感染阳性人数为157例; 对照组65918例, *H. pylori*感染阳性人数为6369例。CD患者*H. pylori*阳性率在中国人群约为20.50%, 日本人群约为19.05%, 墨西哥人群约为57.14%, 巴西人群约为55.81%, 匈牙利人群约为13.73%, 美国人群约为7.49%, 意大利人群约为21.51%。异质性检验显

■研发前沿

抗*H. pylori*治疗的地区CD发病率增加。亟待开展不同基因型*H. pylori*感染与CD关系的基础和前瞻性临床研究。

■相关报道

Luther等采用系统评价方法发现*H. pylori*对炎症性肠病有保护作用可能。刘亚芳等运用荟萃分析方法发现*H. pylori*在炎症性肠病中感染率低, 在CD中*H. pylori*感染率更低, *H. pylori*可能对炎症性肠病有保护作用。

■创新盘点

本文严格评价*H. pylori*感染与CD的关系, 纳入文献质量较高, 样本量大, 异质性较小, 统计效能较强。本研究为CD的发病机制研究提供一定线索, 具有一定创新性。

表 1 各纳入研究基本情况和质量等级 (n)

纳入研究	年份	<i>H. pylori</i> 检测方法	病例组	对照组	质量等级
Ando等 ^[6]	2008	¹³ C-UBT	3/38	5/12	B
Furusu等 ^[7]	2002	IgG/组织学检测	9/25	13/25	C
Garza-González等 ^[8]	2010	IgG	12/21	51/75	C
Guslandi等 ^[9]	2002	IgG	9/60	11/30	C
Lidar等 ^[10]	2009	IgG	11/80	30/98	B
Oliveira等 ^[11]	2006	IgG/ ¹³ C-UBT	24/43	46/74	B
Pascasio等 ^[12]	2003	组织学检测	18/56	176/382	C
Piodi等 ^[13]	2003	¹³ C-UBT	17/32	27/44	B
Prónai等 ^[14]	2004	¹³ C-UBT	7/51	78/200	B
Sonnenberg等 ^[15]	2012	组织学检测	14/371	5660/64451	B
Zhang等 ^[16]	2011	¹³ C-UBT	19/104	203/416	B
何晋德等 ^[17]	2003	IgG	1/5	4/5	C
庞智等 ^[18]	2009	IgG	13/52	65/106	B

H. pylori: 幽门螺杆菌; ¹³C-UBT: ¹³C-尿素呼气试验。

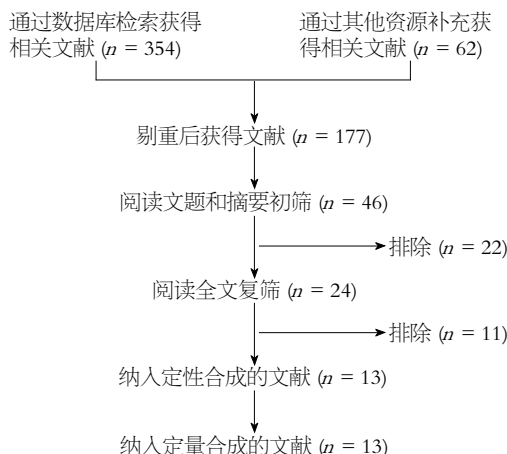


图 1 文献筛选流程和结果。

示各组间异质性差异有统计学意义($\chi^2 = 33.54$, $P < 0.10$, $I^2 = 64\%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, CD病例组*H. pylori*感染率低于对照组, 差异有统计学意义($RR = 0.54$, $95\%CI: 0.42-0.70$, $P < 0.05$)(图2)。

剔除质量等级为C级的文献进行敏感性分析, 结果显示差异仍有统计学意义($RR = 0.49$, $95\%CI: 0.34-0.70$, $P < 0.05$)。表明Meta分析结果稳定性好。对采用¹³C-尿素呼气试验和组织学检测*H. pylori*的研究进行亚组分析, 结果显示 $RR = 0.49$, $95\%CI: 0.33-0.72$, $P < 0.05$ 。对采用血清学检测*H. pylori*的研究进行亚组分析, 结果显示 $RR = 0.51$, $95\%CI: 0.34-0.76$, $P = 0.001$, 结果稳定性好。针对其他异质性可能来源, 分别进行亚组分析。如CD诊断方法、CD类型(不同病理类型、

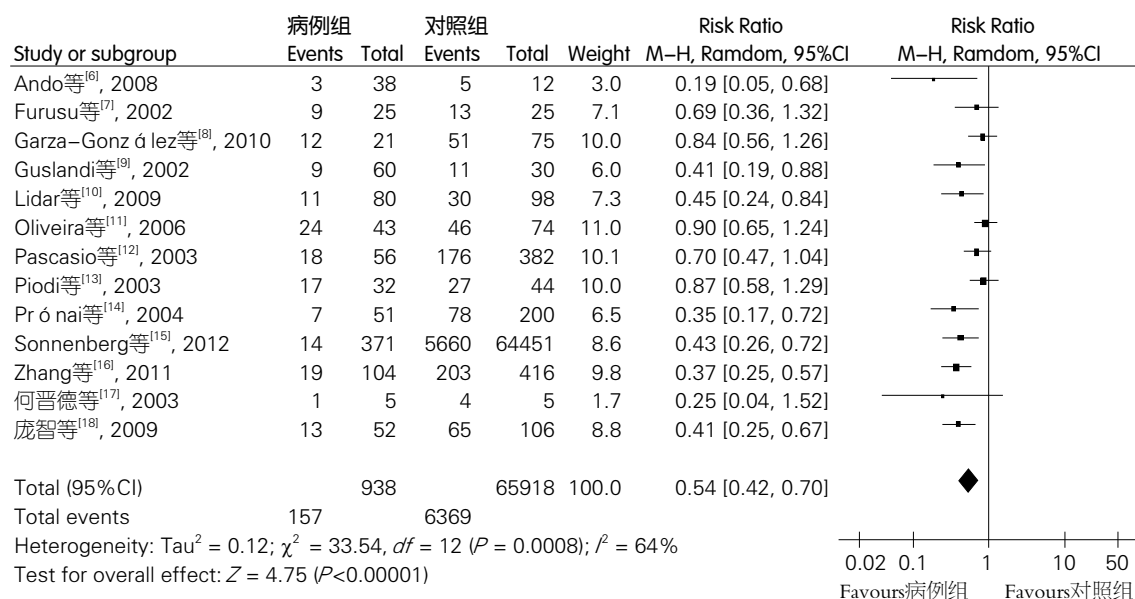
部位、分期)、研究地点(东、西半球)、发达国家与发展中国家等, 未能找到异质性来源。儿童*H. pylori*感染与CD关系的研究少, 未进行儿童相关研究的亚组分析。

2.3.2 发表偏倚: 采用RevMan 5.2软件绘制倒漏斗图(图3)。结果显示研究结果分布不对称, 表明存在发表偏倚可能。

3 讨论

*H. pylori*是消化系常见的感染细菌之一。*H. pylori*感染与CD之间的关系不十分清楚。研究发现*H. pylori*可调节免疫反应, 如与叉头样转录因子p3(FOXp3)的高表达有关, 远离Th1/Th17反应, 下调树突状细胞促炎症反应, 与自体吞噬相关等^[2,19,20], 对CD有保护作用。流行病学研究发现*H. pylori*感染与CD呈负相关, 也有研究认为两者不相关。因此, 本研究采用Meta分析方法, 评价*H. pylori*感染与CD的关系, 为CD的发病机制的进一步研究提供线索。

本研究共纳入13个病例对照研究, 有国内、国外研究, 累计样本量大。不同人群*H. pylori*感染阳性率存在差异。语言限中文和英文, 未纳入其他语种, 可能存在一定选择性偏倚。纳入的研究为病例对照研究, 不可避免地受到多种因素的影响, 且纳入文献质量参差不齐, 有C级研究, 存在高度偏倚可能性。各研究的*H. pylori*检测方法不完全一致, *H. pylori*血清学检测可能与其他细菌抗原有一定交叉反应, 可能出现假阳性。各纳入研究CD诊断标准不完全一致, 可



■应用要点

本研究表明*H. pylori*感染与CD呈负相关,*H. pylori*可能对CD有保护作用。本文为CD的研究以及抗*H. pylori*治疗的规范化提供一定证据。

图2 幽门螺杆菌感染与克罗恩病关系的Meta分析。

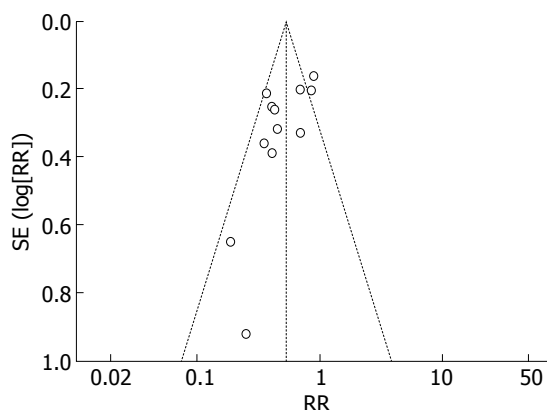


图3 幽门螺杆菌感染与克罗恩病关系的漏斗图。

能出现选择性偏倚。Meta分析结果显示CD组*H. pylori*感染率低于对照组,*H. pylori*为CD低危险因素,*H. pylori*可能对CD有保护作用。当然,今后有必要研究不同基因型*H. pylori*感染与CD关系,以区分有益*H. pylori*与有害*H. pylori*。由于存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。敏感性分析显示结果稳定性好。针对异质性可能来源进行亚组分析,仍未能找到异质性来源。儿童群体的用药等混杂因素少,拟对儿童组进行亚组分析。但有关儿童的研究少,未能进行亚组分析。倒漏斗图分析发现存在发表偏倚可能,影响结果的可靠性。本研究与Luther等^[21]的研究结果相似,但本研究只针对*H. pylori*感染与CD的研究,异质性较小,纳入最新临床研究,样本量更大,统计效能较强。

本研究纳入病例对照研究,无前瞻性的研

究,论证强度有限。病例对照研究为观察性研究,病因推断能力不强。由于存在混杂因素、各种偏倚,研究结论具有一定局限性。因而本研究仅提供初步的线索或证据。Meta分析为二次研究,不可避免地会受到各种偏倚的影响,故应该慎重对待本研究结论。

总之,本荟萃分析表明*H. pylori*感染与CD呈负相关,初步提示*H. pylori*可能对CD有保护作用。由于存在方法学上的局限性,应慎重对待本研究结论。今后有必要在混杂因素较少的儿童群体中开展研究以及有必要开展不同基因型*H. pylori*与CD关系的研究。

4 参考文献

- 1 Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1729-1737 [PMID: 21530739 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.012]
- 2 Luther J, Owyang SY, Takeuchi T, Cole TS, Zhang M, Liu M, Erb-Downward J, Rubenstein JH, Chen CC, Pierzchala AV, Paul JA, Kao JY. Helicobacter pylori DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates dextran sodium sulphate-induced colitis. *Gut* 2011; 60: 1479-1486 [PMID: 21471567 DOI: 10.1136/gut.2010.220087]
- 3 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]
- 4 张德奎, 甘华田. 炎症性肠病与感染. 国际消化病杂志 2007; 27: 440-442 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2007.06.017]
- 5 Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version

■同行评价

本文选题具有前沿性, 具有一定创新性. Meta分析方法和结论可靠, 对临床有重要参考价值.

- 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008 [DOI: 10.1002/9780470712184]
- 6 Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, Maeda O, Ishikawa D, Minami M, Hasegawa M, Kondo S, Goto Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Relationships between *Helicobacter pylori* infection status, endoscopic, histopathological findings, and cytokine production in the duodenum of Crohn's disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2: S193-S197 [PMID: 19120897 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05438.x]
- 7 Furusu H, Murase K, Nishida Y, Isomoto H, Takeshima F, Mizuta Y, Hewlett BR, Riddell RH, Kohno S. Accumulation of mast cells and macrophages in focal active gastritis of patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 639-643 [PMID: 12063959]
- 8 Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Mendoza-Ibarra SI, Flores-Gutiérrez JP, Bosques-Padilla FJ. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-eastern Mexican population. *Int J Immunogenet* 2010; 37: 355-359 [PMID: 20518842 DOI: 10.1111/j.1744-313X.2010.00932.x]
- 9 Guslandi M, Fanti L, Testoni PA. *Helicobacter pylori* seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1296-1297 [PMID: 12239929]
- 10 Lidar M, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, Porat-Katz BS, Bizzaro N, Tonutti E, Maieron R, Chowers Y, Bar-Meir S, Shoenfeld Y. Infectious serologies and autoantibodies in inflammatory bowel disease: insinuations at a true pathogenic role. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 640-648 [PMID: 19758210 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04673.x]
- 11 Oliveira AG, Rocha GA, Rocha AM, Sanna Md, Moura SB, Dani R, Marinho FP, Moreira LS, Ferrari Mde L, Castro LP, Queiroz DM. Isolation of *Helicobacter pylori* from the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Helicobacter* 2006; 11: 2-9 [PMID: 16423084 DOI: 10.1111/j.0083-8703.2006.00368.x]
- 12 Pascasio JM, Hammond S, Qualman SJ. Recognition of Crohn disease on incidental gastric biopsy in childhood. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 209-214 [PMID: 12658540 DOI: 10.1007/s10024-002-0601-0]
- 13 Piodi LP, Bardella M, Rocchia C, Cesana BM, Baldassarri A, Quatrini M. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 22-25 [PMID: 12488702 DOI: 10.1097/00004836-200301000-00008]
- 14 Prónai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease - antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter* 2004; 9: 278-283 [PMID: 15165265]
- 15 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
- 16 Zhang S, Zhong B, Chao K, Xiao Y, Cui Y, Gao X, Chen B, He Y, Hu P, Chen M, Mitchell HM. Role of *Helicobacter* species in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1987-1989 [PMID: 21346040 DOI: 10.1128/JCM.02630-10]
- 17 何晋德, 刘玉兰, 叶辉, 张娇. 炎症性肠病患者幽门螺杆菌感染的血清学状况研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 254-255
- 18 庞智, 李美芬, 皇甫照, 周春立, 沈必武. 中国汉族炎症性肠病幽门螺杆菌感染状况分析. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3661-3665
- 19 Rad R, Brenner L, Bauer S, Schwendy S, Layland L, da Costa CP, Reindl W, Dossumentkova A, Friedrich M, Saur D, Wagner H, Schmid RM, Prinz C. CD25+/Foxp3+ T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo. *Gastroenterology* 2006; 131: 525-537 [PMID: 16890606 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.001]
- 20 Raju D, Hussey S, Ang M, Terebiznik MR, Sibony M, Galindo-Mata E, Gupta V, Blanke SR, Delgado A, Romero-Gallo J, Ramjeet MS, Mascarenhas H, Peek RM, Correa P, Streutker C, Hold G, Kunstmann E, Yoshimori T, Silverberg MS, Girardin SE, Philpott DJ, El Omar E, Jones NL. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helicobacter pylori* infection in humans. *Gastroenterology* 2012; 142: 1160-1171 [PMID: 22333951 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.043]
- 21 Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1077-1084 [PMID: 19760778 DOI: 10.1002/ibd.21116]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

