

利用无创肝脏瞬时弹性成像评估 HP 感染与 NAFLD 的关系

杨雪芳* 李国荣 刘 骞 杨镇英 和重祥

丽江市人民医院 云南丽江 674100

摘 要: 目的: 本研究旨在利用无创肝脏瞬时弹性成像探讨幽门螺杆菌 (HP) 感染与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者发生脂肪变性严重程度的关系。方法: 本研究纳入 2023-03-01 至 2024-12-31 日我院行无创肝脏瞬时弹性成像 (TE) 的 NAFLD 患者 124 例, 收集碳 13 呼气试验结果及临床和生化资料, 将 NAFLD 患者按脂肪衰减程度 (CAP) 值分为轻度脂肪变性组和中重度脂肪变性组, 分析 HP 感染与患者 CAP 的关系。结果: 中重度组 HP 阳性率更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 中重度组空腹血糖、尿酸、HGB、GGT 和 WBC 水平较高, 轻度组 PGII 较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 使用 Logistic 回归分析进行单因素分析 HP 阳性是中重度脂肪肝的危险因素 ($P < 0.05$), 调整年龄、空腹血糖、尿酸、GGT、WBC、HGB 和 PGII 后 HP 阳性仍然是中重度脂肪肝的危险因素 ($P < 0.05$), 且 OR 值较单因素分析上升。结论: 利用无创肝脏瞬时弹性成像分析, 中重度肝脂肪变性组患者 HP 阳性率较高, 且 HP 感染是中重度脂肪变性的独立危险因素。**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; HP; 肝脏瞬时弹性成像; 危险因素

NAFLD (NAFLD) 是当代社会的一种全球性疾病, NAFLD 的全球患病率估计约为 25%^[1], 中国的情况也类似。鉴于 NAFLD 的高发病率及其发展成肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌等潜在风险, 有必要探讨 NAFLD 的发病机制并积极干预^{[2][3]}。

幽门螺杆菌 (HP) 是一种与肠道微生物群密切相关的革兰氏阴性细菌。据估计, 全球约有 50% 的居民感染了 HP^[4], 而在发展中国家, 这一比例可能高达 70%^[5], 除了与胃/十二指肠溃疡、非溃疡性消化不良与胃癌等疾病相关外, HP 感染与 NAFLD 之前存在一定联系^{[6][7]}。

HP 被认为在许多方面促进了 NAFLAD 的发展, 包括影响代谢危险因素的变化、肠道微生物群、炎症状态和其他代谢活性激素的变化^[8]。目前已有荟萃分析^[9]证明了 NAFLD 和 HP 感染之间的关联, 分析显示, HP 阳性患者的 NAFLD 风险较 HP 阳性患者增加。另一项 Sumida 等人^[10]的横断面研究也在 130 例通过活检确认的 NAFLD 患者中发现了相似的结果, 研究显示, 与 HP 阴性患者相比, HP 阳性患者存在更高的肝脂肪变性几率。同时有临床研究^[11]证明, HP 感染与肥胖患者的肝脂肪变性和纤维化独立相关。

基于上述研究, 为进一步明确 HP 感染与 NAFLD 的关系, 本研究利用无创肝脏瞬时弹性成像评估 NAFLD 患者中 HP 感染与肝脏脂肪变程度的相关性。

1 资料与方法

本研究纳入我院 2023-03-01 至 2024-12-31 期间就诊的 NAFLD 患者 124 例, 将 NAFLD 患者按照脂肪衰减程度 (CAP) 值分为轻度脂肪变性组和中重度脂肪变性组, 并对患者 HP 感染与 CAP 值之间的关系进行分析。

1.1 纳入标准

(1) NAFLD 患者符合《NAFLD 防治指南 (2024 年更新版)》^[12]中所规定的 NAFLD 的诊断标准; (2) 年龄在 18 岁以上的成年患者, (3) 接受无创肝脏瞬时弹性成像的非酒精性脂肪性肝病患者, (4) 在本次就诊期间进行了碳 13 呼气试验的患者。

1.2 排除标准

(1) 患有甲、乙、丙型肝炎病毒感染以及自身免疫性肝病等患者, (2) 严重营养不良和其他终末期疾病或癌症患者, (3) 行无创肝脏瞬时弹性成像前曾抗 HP 治疗的患者, (4) 近期使用过可能导致肝脂肪变性的药物, 如糖皮质激素、胺碘酮、雌激素等。

1.3 主要技术指标

经腹部彩超或无创肝脏瞬时弹性成像诊断为脂肪肝。肝脏脂肪变性和硬化程度通过无创肝脏瞬态弹性成像 (TE) 来检测, 采用 13C 尿素呼气试验测定 HP 感染情况。

1.4 实验室指标

血常规、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和肝炎病毒标志物、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶和白蛋白、血清胃功能指标

1.5 临床资料及其余辅助检查

身高、体重、年龄、性别、体重指数 (BMI)、饮酒史、血压、胸部成像 (x 线或 CT)、代谢综合征、门脉高压征象 (腹水、食管静脉曲张和 / 或肝性脑病史) 情况。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 27.0 统计学软件进行统计分析, 计数资料通过例数及构成比进行基本描述, 而正态分布的计量资料则用均数±标准差来表示。对于偏态分布的计量资料, 采用四分位数进行描述; 在计数资料的假设检验中, 使用卡方检验; 对于正态分布的计量资料, 采用两独立样本 t 检验来比较两

组数据。对于偏态分布的计量资料, 两组之间的比较采用两样本秩和检验; 多因素分析则使用二分类逻辑回归分析。当 P 值小于 0.05 时, 表示差异具有统计学意义。

2 结果

表 1 两组患者基本情况比较

指标	轻度组	中重度组	t/χ^2 值	P 值
性别			0.987	0.321
男	11	16		
女	50	47		
年龄	54.62 ± 12.67	49.19 ± 11.98	2.454	0.016
身高	161.62 ± 7.11	161.92 ± 7.09	-0.233	0.816
体重	60.55 ± 8.27	61.87 ± 8.67	-0.865	0.389
BMI	23.16 ± 2.56	23.55 ± 2.50	-0.853	0.395

经 χ^2 检验: 轻度组和中重度组性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 经两独立样本 t 检验: 年龄差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 身高、体重和 BMI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组患者实验室情况比较

指标	轻度组	中重度组	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
HP 结果			4.692	0.030
阴性	30	19		
阳性	31	44		
LSM	4.20 (3.75, 5.30)	4.30 (3.70, 5.60)	-0.483	0.629
空腹血糖	4.47 ± 1.18	5.15 ± 2.12	-2.205	0.029
尿酸	292.35 ± 89.24	355.84 ± 116.53	-3.398	0.001
胆固醇	4.91 ± 1.21	4.84 ± 0.98	0.387	0.700
甘油三酯	1.26 (0.96, 2.07)	1.61 (1.09, 2.58)	-1.732	0.083
LDLC	2.79 (2.34, 3.37)	2.94 (2.19, 3.55)	-0.450	0.653
HDLC	1.12 (0.90, 1.48)	1.04 (0.77, 1.31)	-1.722	0.085
AST	21.00 (19.00, 27.00)	23.00 (18.00, 35.00)	-1.049	0.294
ALT	16.00 (13.00, 26.00)	21.00 (14.00, 51.00)	-1.473	0.141
TBIL	11.00 (7.20, 16.55)	11.90 (8.30, 15.80)	-0.550	0.582
ALP	80.00 (56.50, 96.50)	79.00 (62.00, 94.00)	-0.230	0.818
GGT	26.00 (17.00, 40.00)	38.00 (21.00, 73.00)	-2.740	0.006
白蛋白	41.68 ± 4.56	42.36 ± 7.48	-0.610	0.543
WBC	5.71 (4.67, 6.99)	6.55 (5.54, 8.19)	-2.721	0.006
HGB	134.54 ± 25.25	154.38 ± 59.34	-2.408	0.018
PLT	238.00 (188.50, 277.00)	234.00 (188.00, 280.00)	-0.070	0.944
PGI	208.79 ± 110.25	182.23 ± 104.28	1.378	0.171
PGII	15.12 ± 9.88	11.99 ± 6.18	2.11	0.037
PGR	14.58 (10.88, 20.24)	15.81 (9.06, 26.15)	-0.702	0.483
G17	15.82 (5.78, 42.04)	20.04 (5.01, 54.47)	-0.297	0.766



经 c_2 检验：中重度组 HP 阳性率更高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，经两独立样本 t 检验：中重度组空腹血糖、尿酸、HGB 水平偏高，轻度组 PGII 偏高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，胆固醇、白蛋白和 PGI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，经两样本秩和检验：中重度组 GGT 和 WBC 更高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，LSM、TG、LDLC、HDLc、AST、ALT、TBIL、ALP、PLT、PGR 和 G17 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 HP 对中重度脂肪肝的单因素及多因素分析

变量	单因素		多因素	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
HP 阳性	2.24 (1.07,4.68)	0.032	2.72 (1.13,6.53)	0.025

采用二分类 Logistic 回归分析进行单因素分析 HP 阳性是中重度脂肪肝的危险因素，调整年龄、空腹血糖、尿酸、GGT、WBC、HGB 和 PGII 后 HP 阳性仍然是中重度脂肪肝的危险因素且 OR 值较单因素分析有所升高。

3 讨论

NAFLD 是一种在没有其他常见脂肪变性原因（如高酒精摄入）的情况下，肝脏出现脂肪浸润的病症。NAFLD 的患病率在全世界为 6.3% 到 33.0%^[13]。与此同时，从近 20 年的时间里，亚洲各国 NAFLD 的患病率都呈现迅速上升的趋势，病人逐渐趋向年轻化^[14]。肝脂肪变性、肝纤维化、肝硬化以及肝癌是慢性肝病发展的不同阶段。肝细胞纤维化的变化属于不可逆的病理过程，而内科治疗在这方面存在一定的局限性，因此很难有效地逆转这一进程。因此，早期诊断和干预 NAFLD 变得尤为关键，识别导致 NAFLD 发生和进展的风险因素也具有非常重要的意义。与 NAFLD 有关的风险因素有胰岛素抵抗、肥胖、高血压、血脂异常、2 型糖尿病和代谢症候群等，但具体发病机制如 NAFLD，仍需明确^[15]。近年来，越来越多相关研究将焦点聚集在 HP 与 NAFLD 的关联上^{[16][17]}。

此前有研究显示，通过改变脂质代谢，促进胃萎缩，惠普感染促进了 NAFLD 的发展^[18]。本研究结果显示，中重度组空腹血糖、尿酸、GGT 值均较高，此结果与 NAFLD 与代谢综合征相关等结论一致^[19]。而本研究进一步证实了这一促进关系。研究提示中重度脂肪肝组的 HP 阳性率更高，单因素分析采用二类 Logistic 回归分析 HP 阳性是中重度脂肪肝的危险因素。同时，值得强调的是，在调整年龄、空腹

血糖、尿酸、GGT、WBC、HGB、PGII 等潜在影响因素后，中重度脂肪肝的危险因素仍是 HP 阳性，且 OR 值较单因素分析 (95%CI 1.13–6.53, OR 2.72 $P=0.025$) 有所增加。

这一发现与之前的研究结果一致，即 HP 感染与 NAFLD 之间存在正相关的关系^[20]，同时该研究进一步证实了中重度 NAFLD 患者的 HP 阳性率比轻度 NAFLD 更高，并进一步论证了 HP 感染是中重度脂肪肝的独立危险因素。早期脂肪肝可通过及时改变生活习惯、低脂肪饮食、适当运动、降血脂等方式逆转，但中重度脂肪肝更容易发生肝纤维化和肝硬化的危险。结合这一研究结论，我们大胆猜测，在减缓 NAFLD 脂肪变和纤维化速度以及最终预后改善的同时，对这部分患者进行 HP 根除治疗可能会在一定程度上造福患者，但为了设计前瞻性的研究，上述结论需要长期跟踪才能得到验证。我们的研究存在一些潜在的局限性。首先，这是一个回顾性的单中心研究；其次，样本量较少，需要通过多中心、较大样本量的研究来确认。同时，这项研究是回顾性分析，分析的都是 HP 根治前的数据，根治惠普后的无创肝脏弹性成像复检结果没有跟进；目前，相关研究仅确认 HP 感染是 NAFLD 的独立危险因素，目前尚未完全明确 HP 感染引发 NAFLD 的潜在机制并未被证实。为了进一步明确 HP 感染与 NAFLD 之间的联系及探讨其机制，需要进行相关更深入的研究^[21]。

参考文献：

[1]Younossi, ZM, Koenig, AB, Abdelatif, D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. HEPATOLOGY. 2016; 64 (1): 73–84.

[2]Sun, YD, Zhang, H, Han, JJ. [Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for prevention and treatment of hepatic malignancies]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2022; 61 (9): 1074–1079.

[3]Wong, VW, Chu, WC, Wong, GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. GUT. 2011; 61 (3): 409–15.

[4]McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1597–604.

[5]Wei L, Ding HG. Relationship between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease: What should

we expect from a meta-analysis? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 6;100(31):e26706.

[6]Polyzos SA, Kountouras J. Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease: Time for large clinical trials evaluating eradication therapy. *Helicobacter*. 2019 Jun;24(3):e12588.

[7]Polyzos SA, Kountouras J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Helicobacter pylori Infection: Is it Time to Address this Potential Relationship? *Curr Vasc Pharmacol*. 2023;21(2):78–80.

[8]Mavilia-Scranton MG, Wu GY, Dharan M. Impact of Helicobacter pylori Infection on the Pathogenesis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Jun 28;11(3):670–674.

[9]Heydari K, Yousefi M, Alizadeh-Navaei R. Helicobacter pylori Infection and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2022 Mar;33(3):171–181.

[10]Sumida Y, Kanemasa K, Imai S. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2015 Sep;50(9):996–1004.

[11]Doulberis M, Srivastava S, Polyzos SA, . Active Helicobacter pylori Infection is Independently Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):933.

[12]孔嘉宁, 张彬彬, 施军平. 《代谢相关 (非酒精性) 脂肪性肝病防治指南 (2024 年版)》解读 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(09):1767–1770.

[13]Vernon, G, Baranova, A, Younossi, ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty

liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34 (3): 274–85.

[14]Wang, J, Dong, F, Su, H, et al. H. pylori is related to NAFLD but only in female: A Cross-sectional Study. *Int J Med Sci*. 2021; 18 (11): 2303–2311.

[15]Parnell, JA, Raman, M, Rioux, KP, et al. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *LIVER INT*. 2011; 32 (5): 701–11.

[16]Kim, TJ, Sinn, DH, Min, YW, et al. A cohort study on Helicobacter pylori infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J GASTROENTEROL*. 2017; 52 (11): 1201–1210.

[17]卢丽莎 .HP 感染和非酒精性脂肪肝的相关性及其可能作用的分子机制研究 [D]. 甘肃中医药大学 ,2023.

[18]Li M, Shen Z, Li YM. Potential role of Helicobacter pylori infection in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):7024–31.

[19]赵光耀, 吴龙云, 夏巧云, 等 .HP 感染与非酒精性脂肪肝的联系及其机制的研究进展 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2024, 51(06):1002–1008.

[20]Yan, P, Yu, B, Li, M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and Helicobacter pylori infection in Dali City, China. *SAUDI MED J*. 2021; 42 (7): 735–741.

[21]Yan, P, Yu, B, Li, M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and Helicobacter pylori infection in Dali City, China. *SAUDI MED J*. 2021; 42 (7): 735–741.

作者简介: 杨雪芳 (1995–) 通讯作者, 女, 白族, 云南省丽江市人, 硕士研究生学历, 丽江市人民医院, 住院医师, 研究方向: 胃肠病及肝病

基金项目: 2023 丽江市级科研项目 (2023LJSNK21)