

文章编号 1006-8147(2017)02-0168-03

论 著

## 幽门螺杆菌与糖尿病视网膜病变关系的研究

陈芳莲<sup>1</sup>, 王 枫<sup>2,3</sup>, 赵明辉<sup>2,3</sup>, 雷 平<sup>2,3</sup>

(1. 天津市神经病学研究所, 天津 300052; 2. 天津医科大学总医院保健医疗部, 天津 300052; 3. 天津市老年病学研究所, 天津 300052)

**摘要** 目的: 分析老年人群幽门螺杆菌感染与2型糖尿病视网膜病变(DR)的关系。方法: 随机选择老年2型糖尿病患者和健康对照组各300例, 均接受幽门螺杆菌感染检测, 糖尿病患者接受眼科DR检查。采用多因素Logistic回归分析法, 评价幽门螺杆菌感染与DR发生的相关性。结果: 与健康对照组相比, 糖尿病患者同时发生幽门螺杆菌感染的可能性显著增加( $OR: 1.57, 95\%CI: 1.09 \sim 2.25, P < 0.001$ )。在糖尿病患者中, 205例患者合并DR, 95例患者未合并DR。与未合并DR的患者相比, DR患者同时发生幽门螺杆菌感染的可能性亦显著增加( $OR: 5.01, 95\%CI: 2.77 \sim 9.05, P < 0.001$ )。结论: 老年人群幽门螺杆菌感染与DR发生之间存在显著的相关性。

**关键词** 幽门螺杆菌; 2型糖尿病; 糖尿病视网膜病变

中图分类号 R587.2

文献标志码 A

## Association between helicobacter pylori infection and diabetic retinopathy

CHEN Fang-lian<sup>1</sup>, WANG Feng<sup>2,3</sup>, ZHAO Ming-hui<sup>2,3</sup>, LEI Ping<sup>2,3</sup>

(1. Tianjin Institute of Neurology, Tianjin 300052, China; 2. Department of Gerontology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 3. Tianjin Institute of Gerontology, Tianjin 300052, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the association between helicobacter pylori infection and diabetic retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 300 elderly patients with type 2 diabetes mellitus and 300 healthy controls were randomly selected. Helicobacter pylori test and diabetic retinopathy test were conducted. Association between helicobacter pylori infection and diabetic retinopathy was determined using multifactorial logistic regression analysis. **Results:** Compared with the healthy controls, helicobacter pylori infection was related to diabetic retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus ( $OR: 1.57, 95\% CI: 1.09 \sim 2.25, P < 0.001$ ). Patients were divided into diabetic retinopathy group ( $n = 205$ ) and non-diabetic retinopathy group ( $n = 95$ ). The study revealed that helicobacter pylori infection was also associated with diabetic retinopathy ( $OR: 5.01, 95\% CI: 2.77 \sim 9.05, P < 0.001$ ). **Conclusion:** Helicobacter pylori infection might be associated with diabetic retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key words** helicobacter pylori; type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy

幽门螺杆菌(HP)是目前已知唯一可定植于胃的致病微生物, 是多种消化系统疾病的病因和危险因素<sup>[1-2]</sup>。越来越多的证据表明, HP感染在2型糖尿病及其并发症的发生和发展中占有一定地位<sup>[3-5]</sup>。截至目前, 该病原体感染与2型糖尿病视网膜病变(DR)的关系仍存在争议。本研究旨在探讨老年人群HP感染与DR的相关性, 为老年人群DR的预防与治疗提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2010-2014年天津医科大学总医院保健医疗部2型糖尿病患者300例。符合国际公认的2型糖尿病诊断标准, 具有多饮、多食、多尿、体质量减轻的典型症状, 并且空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L, 或餐后2h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L<sup>[6]</sup>。患者年龄 $\geq 60$ 岁, 性别不限, 2型糖尿病病史 $\geq 10$ 年, 未接

受幽门螺杆菌根治治疗。排除急性心肌梗死、急性脑梗死或脑出血、近期感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病。随机选取同一时期健康体检者300例作为对照组, 排除心脑血管疾病、恶性肿瘤、内分泌疾病、自身免疫性疾病以及感染。所有病例与对照均签署知情同意书。

1.2 方法 所有受试者采集清晨空腹静脉血5 mL, 采用色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c), 采用酶法测定甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和肌酐(Cr), 采用免疫透射比浊法测定低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 采用化学法测定血尿酸(UA), 采用改良重氮法检测总胆红素(TBIL)水平。所有受试者接受<sup>14</sup>C-尿素呼气试验, 检测HP感染情况, 检测仪购自安徽养和医疗器械设备有限公司。所有2型糖尿病病例均同时接受两名眼科医师的专科检查, 以区分DR患者和非糖

作者简介 陈芳莲(1976-), 女, 主管护师, 学士, 研究方向: 老年慢病管理和健康教育; 通信作者: 雷平, E-mail: leiping1974@163.com。

尿病性视网膜病变(NDR)患者。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计处理。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料采用频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析评估不同变量之间的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病例组与对照组的比较** 本研究包括 2 型糖尿病患者 300 例和健康对照 300 例。如表 1 所示,病例组与对照组在性别、年龄、收缩压、舒张压和

TBIL 方面无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),但在体质指数(BMI)、UA、HbA1c、TG、TC、LDL-C、Cr 和 HP 感染例数方面,病例组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),在 HDL-C 方面,对照组明显高于病例组 ( $P < 0.05$ )。

**2.2 DR 组与 NDR 组的比较** 在病例组中,DR 患者 205 例,NDR 患者 95 例。如表 2 所示,DR 组与 NDR 组在性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、TBIL、UA 和 TBIL 方面无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),但在 HbA1c、TG、TC、LDL-C、Cr 和 HP 感染方面,DR 组明显高于 NDR 组 ( $P < 0.05$ ),在 HDL-C 方面,NDR 明显高于 DR 组 ( $P < 0.05$ )。

表 1 病例组与对照组特征比较

Tab 1 Characteristics of case group and control group

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)	UA/(μmol/L)	Cr/(μmol/L)
病例组	300	218/82	70.9±5.7	24.2±1.7	140.3±11.7	80.9±12.0	439.5±23.2	73.0±7.2
对照组	300	204/96	67.0±6.2	23.4±1.6	140.7±11.4	79.5±12.1	424.9±23.1	49.7±5.8
<i>P</i>		0.211	0.072	<0.001	0.607	0.181	<0.001	<0.001
组别	<i>n</i>	HbA1c/%	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	TBIL/(μmol/L)	HP/(阳/阴性)
病例组	300	8.6±0.9	1.6±0.3	4.7±0.3	2.7±0.3	1.1±0.3	14.1±4.1	124/176
对照组	300	5.3±0.7	1.4±0.2	4.6±0.4	2.6±0.2	1.3±0.3	13.7±3.9	71/229
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.253	<0.001

表 2 DR 组与 NDR 组特征比较

Tab 2 Characteristics of diabetic retinopathy group and non-diabetic retinopathy group

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)	UA/(μmol/L)	Cr/(μmol/L)
DR 组	205	148/57	71.0±5.7	24.2±1.6	140.1±11.4	80.7±12.3	438.9±23.8	51.6±5.5
NDR 组	95	70/25	70.6±5.6	24.2±1.7	140.6±12.2	81.0±11.5	440.7±22.2	48.6±5.6
<i>P</i>		0.788	0.491	0.976	0.717	0.880	0.509	<0.001
组别	<i>n</i>	HbA1c/%	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	TBIL/(μmol/L)	HP/(阳/阴性)
DR 组	205	8.8±0.7	1.6±0.3	4.7±0.4	2.7±0.3	0.9±0.3	13.9±3.9	107/98
NDR 组	95	8.2±1.0	1.5±0.3	4.5±0.2	2.6±0.3	1.3±0.2	13.2±3.2	17/78
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.119	<0.001

**2.3 幽门螺杆菌与 2 型糖尿病以及 DR 的相关性分析** 如表 3 所示,采用多因素 Logistic 回归分析,对性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、UA、Cr、HbA1c、TG、TC、LDL-C、HDL-C 和 TBIL 进行调整后,提示 2 型糖尿病患者同时存在 HP 感染的可能性比健康对照者显著增加 ( $P < 0.001$ )。该分析进一步提示,在 2 型糖尿病患者中,DR 患者同时存在 HP 感染的可能性比 NDR 患者亦明显增高 ( $P < 0.001$ )。

表 3 Logistic 回归分析结果

Tab 3 Results of logistic regression analysis

组别	HP 阳性/ <i>n</i>	HP 阴性/ <i>n</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
对照组	71	229	—	—	—
病例组	124	176	<0.001	1.57	1.09~2.25
NDR 组	17	78	—	—	—
DR 组	107	98	<0.001	5.01	2.77~9.05

## 3 讨论

幽门螺杆菌是最常见的消化系统致病菌之一。据统计,超过 50% 的全球人口曾感染幽门螺杆菌<sup>[7-8]</sup>。不仅如此,幽门螺杆菌的危害已远远超出消化系统的范围,与人类多个系统的疾病存在关联。

既往荟萃分析提示,HP 感染在 2 型糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病神经病的发生和发展中发挥一定的作用,但未能证明该病原体感染与 DR 等其他糖尿病并发症的关系<sup>[9-10]</sup>。本研究纳入 300 例 2 型糖尿病患者和 300 例健康对照者,再次验证了 HP 感染与 2 型糖尿病的相关性。更重要的是,本研究还发现了 DR 患者中 HP 感染情况显著高于 NDR 患者,且差异具有统计学意义,在一定程度上证明了 HP 感染和 DR 之间的相关性。这与既往研究所得结论

存在差异,可能的原因包括:世界范围内同类研究数量少,单个研究的样本量亦较小,统计效能有限;本研究主要针对老年人群,与既往研究人群有差异,年龄对 HP 感染和 DR 相关性可能存在一定的影响。

与健康对照者相比,2 型糖尿病患者更多的合并有肥胖、高脂血症、高尿酸血症等健康问题,提示针对 2 型糖尿病进行综合防治的必要性。与 NDR 患者相比,DR 患者表现出更高的血糖和血脂水平,提示将血糖、血脂控制在良好水平对预防 DR 具有重要意义。

患者的人口学指标(性别、年龄等)、生命体征指标(收缩压、舒张压等)以及血清学指标(HbA<sub>1c</sub>、TG、TC 等)均可能对 DR 的发生产生影响。在本研究中,上述指标的组间分布并不完全平衡。因此,本研究将上述指标列为潜在的混杂因素,采用多因素 Logistic 回归分析方法剔除其影响,最终证明 HP 感染与 DR 存在相关性。

HP 与 DR 相关性的潜在机制如下:(1)HP 感染所致的炎症因子释放,可能干扰了胰岛素受体与胰岛素的结合,妨碍了胰岛素生物学作用的发挥<sup>[11]</sup>;(2)HP 菌体上的脂多糖类可以激活 Toll 样受体,导致胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>;(3)HP 可以直接浸润血管壁,亦可以通过多种炎症因子途径,导致血管损伤,斑块形成,血凝增加,损害多脏器功能,最终导致糖尿病的多种并发症<sup>[13-14]</sup>。

本研究主要针对老年 2 型糖尿病患者,而 1 型糖尿病的发病机制与 2 型糖尿病明显不同,中年人群中 HP 感染与 DR 的关系亦可能存在差异,因此针对 1 型糖尿病患者以及中年患者的研究有待开展。CagA 基因阳性的幽门螺杆菌表现出更强的致病性<sup>[15]</sup>,与 2 型糖尿病以及并发症的关联亦可能更强,因此幽门螺杆菌 CagA 基因与 DR 的关系是另一个有待深入研究的领域。

综上所述,老年人群 HP 感染与 2 型糖尿病以及 DR 的发生之间存在显著的相关性。对其中蕴含的分子机制进行研究,可能有助于揭开 2 型糖尿病及其并发症的发病机制。在临床实践中,及时发现并根除 HP 感染,可能改善糖尿病的预后,减少并发症的发生,拓展 2 型糖尿病的治疗途径。

#### 参考文献:

- [1] Graham D Y. History of helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5191
- [2] Paydas S. Helicobacter pylori eradication in gastric diffuse large B cell lymphoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13): 3773
- [3] Chen Y, Blaser M J. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels[J]. J Infect Dis, 2012, 205(8): 1195
- [4] Zhou F, Zhong X Q, Chen J B, et al. Helicobacter pylori infection associated with type 2 diabetic nephropathy in patients with dyspeptic symptoms[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 110(3): 328
- [5] Kayar Y, Pamukcu Ö, Eroğlu H, et al. Relationship between helicobacter pylori infections in diabetic patients and inflammations, metabolic syndrome, and complications[J]. Int J Chronic Dis, 2015, 2015: 290128
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2015, 7(3): 26
- [7] Thevakumar K, Chandren J R, Perez-Perez G I, et al. Assessment of risk and Sero-Prevalence of helicobacter pylori colonization among remote orang Asli tribes in peninsula Malaysia[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159830
- [8] Moosazadeh M, Lankarani K B, Afshari M. Meta-analysis of the prevalence of helicobacter pylori infection among children and adults of iran [J]. Int J Prev Med, 2016, 7: 48
- [9] Wang F, Fu Y K, Lv Z S. Association of helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis[J]. Endocr Res, 2014, 39(1): 7
- [10] Wang F, Liu J, Lv Z S. Association of helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(12): 930
- [11] Upala S, Sanguankeo A. Association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(2): 176
- [12] Manco M, Putignani L, Bottazzo G F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk [J]. Endocr Rev, 2010, 31: 817
- [13] Yildirim Z, Bozkurt B, Ozol D, et al. Increased exhaled 8-Isoprostane and interleukin-6 in patients with helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 389
- [14] Hojs R, Ekart R, Bevc S, et al. Markers of inflammation and oxidative stress in the development and progression of renal disease in diabetic patients[J]. Nephron, 2016, 133(3): 159
- [15] Backert S, Blaser M J. The role of CagA in the gastric biology of helicobacter pylori[J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 4028

(2016-08-11 收稿)