

幽门螺杆菌感染与肝硬化患者上消化道出血及肝性脑病的关系

赵改仙¹, 连红梅¹, 阎小宁²

1.澄城县医院内科,陕西 渭南 715200;

2.北京中医药大学孙思邈医院消化内科,陕西 铜川 727100

【摘要】 目的 探究幽门螺杆菌(Hp)感染与肝硬化患者上消化道出血及肝性脑病(HE)之间的关系。方法 回顾性分析2016年1月至2018年12月在澄城县医院治疗的350例肝硬化患者的临床资料,所有患者均通过内镜检查观察食管静脉曲张及消化性溃疡的发生和出血情况,采用胃黏膜尿素酶试验检测其Hp感染情况。结果 350例肝硬化患者中Hp阳性者178例,阳性率为50.86%;按照肝功能Child分级,A级、B级、C级患者的Hp阳性率分别为53.96%、56.03%、43.16%,差异无统计学意义($P>0.05$);重度食管静脉曲张患者的Hp阳性率为31.15%,明显低于无食管静脉曲张、轻度食管静脉曲张和中度食管静脉曲张患者(分别为54.35%、58.33%、56.25%),差异均有统计学意义($P<0.05$);Hp阳性组患者的出血率为34.83%,明显高于Hp阴性组的23.84%,差异有统计学意义($P<0.05$);Hp阳性组、Hp阴性组因食管静脉曲张破裂及其他原因出血的比例分别为10.11%、6.74%和12.21%、5.81%,差异均无统计学意义($P>0.05$);Hp阳性组患者因溃疡性出血的比例为17.98%,明显高于阴性组的5.81%,差异有统计学意义($P<0.05$);Hp阳性组患者的血氨水平为(82.64±38.75) μmol/L,明显高于Hp阴性组的(48.35±27.89) μmol/L,HE发生率为62.36%,明显高于Hp阴性组的34.88%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 幽门螺杆菌不仅在上消化道出血的发病过程中发挥积极作用,同时幽门螺杆菌感染还能够促进血氨水平异常升高,增加了肝性脑病的发生率。因此,根除幽门螺杆菌能够在一定程度上预防上消化道和肝性脑病的发生。

【关键词】 幽门螺杆菌;肝硬化;上消化道出血;肝性脑病;相关性

【中图分类号】 R575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)21—2755—03

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal hemorrhage and hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. ZHAO Gai-xian¹, LIAN Hong-mei¹, YAN Xiao-ning². 1. Department of Internal Medicine, Chengcheng County Hospital, Weinan 715200, Shaanxi, CHINA; 2. Department of GI Medicine, the Sun Simiao Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Tongchuan 727100, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and upper gastrointestinal hemorrhage and hepatic encephalopathy (HE) in patients with cirrhosis. **Methods** The clinical records of 350 patients with liver cirrhosis treated in Chengcheng County Hospital from January 2016 to December 2018 were collected and analyzed retrospectively. The occurrence of esophageal varices and peptic ulcer was observed by endoscopy, and the causes of bleeding were analyzed. The relationship between the incidence of upper gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy and Hp infection was analyzed by the urease test of gastric mucosa. **Results** Among 350 patients with liver cirrhosis, 178 were positive, and the positive rate was 50.86% (178/350). According to Child classification of liver function, the positive rates of Hp in grade A, B and C patients were 53.96%, 56.03% and 43.16% respectively, with no significant differences ($P>0.05$). The positive rate of Hp in severe esophageal varices was 31.15%, which was significantly lower than corresponding 54.35%, 58.33%, 56.25% in non-esophageal varices, mild esophageal varices and moderate esophageal varices, with statistically significant differences (all $P<0.05$). The hemorrhage rate of the positive group was 34.83%, which was significantly higher than 23.84% of the negative group ($P<0.05$). The proportion of varicose vein rupture and other bleeding in positive group and negative group were 10.11%, 6.74% and 12.21%, 5.81% respectively, with no significant differences ($P>0.05$). The proportion of ulcerative hemorrhage in the positive group and negative group were 17.98% and 5.81% respectively, with statistically significant differences ($P<0.05$). The serum ammonia level of Hp positive group was (82.64±38.75) μmol/L, which was significantly higher than (48.35±27.89) μmol/L of Hp negative group, and the incidence of HE was 62.36%, which was significantly higher than 34.88% of Hp negative group ($P<0.05$). **Conclusion** Hp not only plays an active role in the pathogenesis of upper gastrointestinal hemorrhage, but also promotes the abnormal elevation of blood ammonia level and increases the incidence of hepatic encephalopathy. Eradication of Hp can prevent the occurrence of upper digestive tract and hepatic encephalopathy to a certain extent.

【Key words】 *Helicobacter pylori* (Hp); Cirrhosis; Upper gastrointestinal bleeding; Hepatic encephalopathy; Relevance

肝硬化是一种较为多见的进行性慢性肝病,大部分的肝硬化都属于肝炎后硬化,多数患者均有肝炎临床表现,常表现为轻度乏力、易倦怠、体力减退、腹胀、肝脾轻度肿大等症状^[1-2]。肝硬化可导致机体多处系统功能受损,中晚期则可能会发生消化道出血、肝性脑病、继发感染等严重并发症,严重患者可因并发症而死亡^[3]。随着内镜检查的普遍,临床发现,在肝硬化合并上消化道出血的患者中,非静脉曲张破裂所致的出血所占比例在逐年上升,其中消化性溃疡出血较多,相关报道发现幽门螺旋杆菌与机体消化性溃疡病有密切关联^[4-5]。肝性脑病主要由严重肝病或者肝硬化所致,同时有研究发现,肝硬化患者胃黏膜感染Hp的发生概率较高,患者血氨水平明显增加^[6]。本研究旨在探讨幽门螺旋杆菌感染与肝硬化患者上消化道出血及肝性脑病之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年1月至2018年12月澄城县医院收治350例肝硬化患者的临床资料。所有患者均经影像学以及体征、病史、生化综合检查确诊,符合肝硬化诊断^[7]。排除标准:①近一段时间进行过重大手术;②患有严重的心脏、肾脏等重要脏器疾病;③近两周内接受幽门螺旋杆菌根除治疗;④患者已服用降血氨药物或肠道微生态制剂等;⑤孕妇、哺乳期患者、其他精神心理障碍者等。350例患者中男性265例,女性85例;年龄20~78岁,平均(52.62±8.95)岁;肝炎性肝硬化263例,酒精性肝硬化36例,其他肝硬化51例。按照肝功能Child-Pugh进行分级^[7],其中A级139例,B级116例,C级95例。同时按照患者食管静脉曲张的严重程度^[8]进行分级,其中轻度72例:血管直径<3 mm,位于食管下段,呈直行或轻度迂曲状;中度64例:血管直径为3~6 mm,不超过食管中下段,呈隆起状、串珠状或结节状;重度122例:血管直径在6 mm以上,可达食管上段,部分管腔阻塞。其余92例患者未见食管静脉曲张。

1.2 观察指标与评价方法 对发生上消化道出血的患者立即进行内镜检查,对未发生出血的患者,在入院一周之内行内镜检查,以确认患者食管静脉曲张的轻重程度、胃黏膜以及十二指肠黏膜发生病变的程度。(1)血氨水平检测:患者低蛋白饮食1 d后,于次日抽取清晨空腹静脉血3 mL,测定患者血氨的浓度水平,使用AMMONIA CHECKER II仪器(型号AA-421)。(2)数字连接试验(NCT):使用Lonn Ho数字连接图,要求患者在最短时间内将随机排列的1~25按照从小到大的顺序连接起来,记录所需要的时间,如果患者完成时间大于66 s则是NCT异常。(3)HE分级:按照患者临床表现、脑电图以及NCT检测结果将患者分为3个阶段,分别是HE、亚临床肝性脑病(即神经功能检测

正常,智力测定异常,NCT时间大于66 s)、肝硬化无HE。(4)Hp检测方法:取胃窦黏膜进行快速尿素酶试验(试剂厂家上海科欣科技公司),严格按照说明书标准进行操作,若检查结果呈阳性,证明被幽门螺旋杆菌感染。Hp≥200 dpm为阳性,150~200 dpm为可疑阳性,≤150 dpm为阴性。

1.3 统计学方法 应用SPSS18.0软件进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝功能分级肝硬化患者的Hp感染率比较 350例肝硬化患者中Hp阳性者178例,阳性率为50.86%(178/350)。按照肝功能Child分级,A级、B级、C级患者的Hp阳性率分别为53.96%、56.03%、43.16%,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=3.932\ 3, P=0.140\ 0$)。

2.2 不同程度食管静脉曲张患者的Hp感染率 重度食管静脉曲张患者的Hp阳性率为31.15%,明显低于无食管静脉曲张、轻度食管静脉曲张和中度食管静脉曲张(分别为54.35%、58.33%、56.25%),差异均有统计学意义(χ^2 值分别为11.659\ 9、13.809\ 7、11.041\ 7, P 值分别为0.000\ 6、0.000\ 2、0.000\ 9)。

2.3 Hp阳性组和Hp阴性组患者的上消化道出血情况比较 Hp阳性组患者的上消化道出血率和溃疡性出血率明显高于Hp阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而两组患者因静脉曲张破裂及其他原因出血的比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 Hp阳性组和Hp阴性组患者的上消化道出血情况比较[例(%)]

组别	例数	上消化道出血	出血原因		
			静脉曲张破裂	溃疡性出血	其他原因
Hp阳性组	178	62 (34.83)	18 (10.11)	32 (17.98)	12 (6.74)
Hp阴性组	172	41 (23.84)	21 (12.21)	10 (5.81)	10 (5.81)
χ^2 值		5.091\ 1	0.388\ 5	12.255\ 7	0.127\ 8
P 值		0.024\ 0	0.533\ 1	0.000\ 5	0.720\ 7

2.4 血氨水平、HE发生率和Hp感染的关系 Hp阳性组患者的血氨水平为(82.64±38.75) $\mu\text{mol/L}$,明显高于Hp阴性组的(48.35±27.89) $\mu\text{mol/L}$,HE发生率为62.36%,明显高于Hp阴性组的34.88%,差异均有统计学意义($t=9.473\ 8, \chi^2=26.428, P<0.05$)。

3 讨论

肝硬化是由一种或多种病因长期或反复作用而形成的弥漫性肝损害,其病情发展往往需要经历一个漫长的过程^[9]。肝性脑病作为一种常见的肝硬化合并症,属于中枢神经功能失调综合征,主要表现为机体代谢功能发生紊乱,精神状态、神经系统发生变化。Hp感染与肝性脑病相关报道较多,并且结果

争议较大^[10-11]。研究表明,酒精性肝硬化HE患者中有78.6%的患者感染Hp,并且Hp感染率与HE的严重程度有关,HE越严重,Hp感染率越高^[12]。HE的发病机制至今尚不能确定,多数研究认为是多种因素共同作用的结果,其中以氨中毒病因研究最为多见,且依据最充分^[13]。

血氨主要来源于机体的消化道、骨骼肌以及肾脏的代谢,其中消化道占比最大^[14]。正常情况下,绝大部分来自于机体肠道的氨,经肝脏有效转变为尿素,另外人体骨骼肌、脑组织和肝脏也能够摄取血液中过多的氨^[15]。对于肝硬化患者而言,因肝脏细胞功能减弱,加之门脉高压导致胃黏膜的微循环发生故障,胃黏膜通透性增加,肠道中的氨直接进入血液中,导致血氨水平增高,同时骨骼肌和肝脏摄取量减少,大脑对于氨的负荷量较重^[16]。本研究结果显示,感染Hp患者的血氨水平显著高于未感染Hp的患者,同时感染Hp的HE发生率也显著高于未感染Hp的患者,可见肝硬化患者的血氨水平、肝性脑病发生率均与Hp感染有关。

上消化道出血作为临床上常见的消化内科疾病,主要病因包括消化性溃疡、肝硬化、出血性胃炎等,是肝硬化较为常见的合并症之一,对患者的生命安全造成严重威胁^[17]。肝硬化患者发生上消化道出血的主要原因在于肝脏内血流受阻,继而导致患者出现食管胃静脉曲张症状,如不接受及时治疗,极易导致患者死亡^[18]。目前公认Hp感染在消化性溃疡的致病性中起着关键作用,是因为Hp感染导致胃泌素负反馈调节破坏,胃酸增加,Hp具有尿素酶,该酶促使尿素形成氨,氨会破坏胃黏膜上皮,减弱了胃黏膜屏障的作用,Hp感染时胃黏膜前列腺素E2降低,这些均会导致溃疡形成^[19-20]。还有研究发现,肝硬化患者中有80%的患者感染Hp,早期采取有效的幽门杆菌感染治疗,能够有效降低消化道溃疡、胃溃疡等情况发生,进而有效降低肝硬化患者发生上消化道出血的概率^[21]。本研究结果显示,感染Hp的患者发生上消化道出血以及溃疡性出血的比例均明显高于未感染Hp患者,此外,重度食管静脉曲张患者的Hp阳性率均明显低于无食管静脉曲张、轻度食管静脉曲张和中度食管静脉曲张的患者。由此可见,肝硬化患者发生上消化道出血以及食管静脉曲张均与Hp感染有关。

综上所述,Hp感染与消化性溃疡发生有关,Hp阳性者的溃疡病出血率显著高于Hp阴性者,消除Hp有可能有效降低肝硬化患者上消化道出血发生的概率。Hp感染会加重患者血氨水平,增加HE发生率,消除Hp有助于治疗和预防肝性脑病发生。

参考文献

[1] 孙美洲,唐小鹤,孙坤,等. 幽门螺杆菌与肝炎、肝硬化及肝癌关系

的研究进展[J]. 中国综合临床, 2016, 32(7): 665-667.

- [2] 刘静,张铁亮,戴远辉,等. 幽门螺杆菌感染与经皮冠状动脉介入治疗后抗血小板治疗诱发上消化道出血的关系[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(11):1060-1063.
- [3] 刘娜,东冰,李春霞,等. 幽门螺杆菌感染与肝硬化肝性脑病发病的相互作用分析[J]. 河北医学, 2016, 22(9): 1441-1443.
- [4] 万运方,王红玲. 幽门螺杆菌根除疗法对长期应用抗凝药物患者上消化道再出血的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(4): 600-603.
- [5] 赵在林. 慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化合并消化性溃疡患者与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(4): 446-449.
- [6] LINDENMEYER CC, WELCH N, CAREY WD. Patient 2 with decompensated cirrhosis due to alcohol with short duration of sobriety [J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2018, 11(6): 152-155.
- [7] 中华医学会外科学分会门静脉高压学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015版)[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12): 917-921.
- [8] 徐小元,丁惠国,贾继东,等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 实用肝病杂志, 2016, 19(5): 641-656.
- [9] 高碧华,郭莉,王伟峰,等. 幽门螺杆菌感染与慢性HBV感染者疾病进展的相关性[J]. 广东医学, 2018, 39(16): 2447-2449.
- [10] 孙娟,成宏伟. 幽门螺杆菌粪便检测法在上消化道出血患者中的应用价值[J]. 中国临床医学, 2017, 24(1): 43-46.
- [11] 杨湛南,方文,黄茜,等. 幽门螺杆菌感染对冠心病患者抗血小板治疗后上消化道出血的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(9): 1050-1054.
- [12] 王雷,李成安. 幽门螺杆菌感染对鹿城区高氨血症和肝性脑病发病的影响分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(2): 150-152.
- [13] ZACHOS I, ZACHOU K, DALEKOS GN, et al. Management of patients with liver cirrhosis and invasive bladder cancer: a case-series [J]. J Transl Int Med, 2019, 7(1): 29-33.
- [14] 王娟,杨兵,戴可可,等. 幽门螺杆菌感染对慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者消化道溃疡的临床影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3200-3203.
- [15] 顾家冀. 肝硬化患者出现胃黏膜相关病变的因素研究[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(3): 89-91.
- [16] 侯玉丽,高梦丹,郭鸿雁,等. 白蛋白-胆红素指数与血氨联合检测对肝硬化并发肝性脑病的诊断价值评估[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 127.
- [17] 何永康,袁雪梅. 乙型肝炎肝硬化合并上消化道出血与幽门螺杆菌感染关系的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(5): 272-275.
- [18] TAKESHITA H, WATANABE E, NOROSE Y, et al. Neutralizing antibodies for *Helicobacter pylori*-urease inhibit bacterial colonization in the murine stomach in vivo [J]. Biomed Res, 2019, 40(2): 87-95.
- [19] 梁金排,刘淑红,赵红玲,等. 幽门螺杆菌感染与冠心病患者抗血小板治疗后上消化道出血的关系研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1121-1124.
- [20] 赵景润,王金燕,李森林,等. 幽门螺杆菌与肝性脑病[J]. 中华肝病杂志, 2018, 26(7): 553-556.
- [21] 张鸣,杨柳青,陈建婷,等. 肝硬化并发症与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12): 1664-1665.

(收稿日期:2019-04-28)