

幽门螺杆菌感染状态与缺铁性贫血发生关系 Meta 分析

季 娜,李 昊,梁国威[△](航天中心医院检验科,北京 100049)

【摘要】 目的 探讨中国儿童幽门螺杆菌感染与缺铁性贫血(IDA)的关系。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、pubmed 数据库,收集 2004 年 1 月 1 日至 2013 年 11 月 1 日儿童幽门螺杆菌感染与 IDA 关系的病例对照研究,用 Meta 分析估计其综合优势比(OR)值和 95%可信区间(CI)。**结果** 共有 5 个研究纳入 Meta 分析。两组采用固定效应模型的 Meta 分析,合并 $OR=3.17,95\%CI$ 为 $3.17(2.41\sim4.17)$ 。**结论** 幽门螺杆菌感染与 IDA 具有较高的相关性,当儿童 IDA 治疗效果欠佳时,可以考虑幽门螺杆菌感染,应及时进行抗感染治疗。

【关键词】 幽门螺杆菌; 缺铁性贫血; Meta 分析
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.13.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)13-1771-02

A Meta-analysis on relationship between Helicobacter pylori infection and iron-deficiency anemia JI Na,LI Hao,LI-ANG Guo-wei[△] (Department of Clinical Laboratory, Space Center Hospital, Beijing 100049, China)

【Abstract】 Objective To explore the association between Helicobacter pylori infection and iron-deficiency anemia (IDA) among the children in China. **Methods** CNKI, Wanfang and pubmed database were retrieved. Research of the relationship between helicobacter pylori infection and IDA among the children in China, based on case-control study and published from Jan. 1 of 2004 to Nov. 1 of 2013, were collected. Then the literatures were analyzed by using Meta analysis to evaluate the comprehensive OR value and 95%CI. **Results** A total of five studies were included into Meta analysis. Fixed effect models were used in two groups, and the comprehensive OR value and 95%CI were 3.17 and 2.41—4.17, respectively. **Conclusion** Helicobacter pylori infection might be correlated with IDA. Thus, when children with IDA are undergoing ineffective treatment, Helicobacter pylori infection might be considered and timely treated.

【Key words】 Helicobacter pylori; iron-deficiency anemia; Meta-analysis

近年来,越来越多的研究证明幽门螺杆菌(Hp)感染与血液病有关,尤其与体内铁缺乏的缺铁性贫血(IDA)的关系以及治疗得到了很多关注^[1-3]。关于儿童中 Hp 感染状态和 IDA 发生关系的研究得出的结论有一定差异,为了进一步明确在中国儿童中二者的关系,本文应用 Meta 分析对我国近十年有关 Hp 感染状态与 IDA 发生关系的研究进行了总结,为儿童 IDA 的治疗和预防提供思路策略,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过计算机检索中国医学文献数据库和文献追溯的方法,收集国内、外 2004 年 1 月 1 日至 2013 年 11 月 1 日公开发表的关于儿童 Hp 感染与 IDA 关系的文献。该研究不包括尚未公开发表的文献,中文检索词包括:缺铁性贫血、IDA、幽门螺杆菌、儿童。英文检索词包括:Iron-deficiency anemia, IDA, Helicobacter pylori, children。

1.2 文献纳入标准 国、内外 2004 年 1 月 1 日至 2013 年 11 月 1 日公开发表的关于儿童 Hp 感染与 IDA 关系的文献,对照组和观察组分组后各小组均大于或等于 5 例。Hp 感染的标准^[4]:血清 Hp-IgG 阳性。IDA 的诊断标准^[5]:血清铁蛋白小于 $16\mu\text{g/L}$ 、血清铁小于 $10.74\mu\text{mol/L}$;小于 6 岁儿童:血红蛋白小于 110g/L 、6~14 岁儿童小于或等于 120g/L 、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)均低于健康者。所纳入文献应列出优势比(OR)值及 95%可信区间(CI),或可以根据提供的数据转化为 OR 值及 95%CI。

1.3 文献排除标准 综述;重复文献;诊断标准不明确,无对

照组;未提供病例及对照来源。不能满足 1.2 中提到的任何 1 条。

1.4 统计学方法 收集纳入文献的作者、题目、发表年份,研究设计,研究对象来源,诊断标准等,病例和对照组例数, Hp 阳性和阴性数。双人独立查阅收集并核对。采用 STATA 12.0 软件以 OR 为效应指标,计算合并 OR 及 95%CI。对合并 OR 值进行异质性检验,如检验结果差异无统计学意义,采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 法),如有则采用随机效应模型。采用不同模型分析方法评估资料的敏感性分析。发表偏倚的识别用 Egger 检验并用漏斗图表示。

2 结 果

2.1 纳入及排除文献的基本过程及特征 见表 1。本文共检索到 15 篇,1 篇设计不符合病例对照研究,1 篇内容重复,6 篇内容是关于 IDA 治疗的,2 篇分为小组后有些例数小于 5,最后筛出 5 篇 Hp 感染与 IDA 发生关系的文献。Hp 阳性组病例达 655 例,阴性组 1 206 例。

2.2 Hp 感染和 IDA 关系 经异质性检验 $\chi^2=1.95, P=0.745$,不具有异质性,因此采用固定效应模型合并 OR 为 $3.17,95\%CI$ 为 $2.41\sim4.17$ 。总体效应检验, $Z=8.25, P=0.000$,差异有统计学意义。Egger 检验 $P=0.558$,没有发表偏倚。

2.3 敏感性分析 比较固定模型和随机效应模型的 Meta 分析结果,采用随机效应模型估计出合并 OR 值的结果为 3.26 (95%CI 为 $2.32\sim4.35$),与固定模型的结果基本一致。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表年份	题目	Hp 阳性		Hp 阴性		研究对象来源
			IDA 阳性	IDA 阴性	IDA 阳性	IDA 阴性	
黄烈平等 ^[6]	2004	Hp 感染与儿童缺铁性贫血相关关系的临床研究	58	221	41	579	入托儿童
赵贺秋等 ^[7]	2006	IDA 儿童血清 Hp 抗体的检测及临床意义	42	152	28	410	入托儿童
吴力力 ^[8]	2006	Hp 感染与儿童 IDA 关系的临床研究	27	19	12	79	胃肠道疾病患儿
韩宇等 ^[4]	2007	儿童 Hp 感染与 IDA 的关系	23	21	8	33	胃肠道疾病患儿
林云碧等 ^[3]	2010	儿童 Hp 感染与 IDA 的临床研究	66	26	6	10	住院患儿

3 讨 论

Hp 是一种微需氧的革兰阴性菌,其尿素酶活性较高,可分解尿素产生氨,在菌体周围形成保护层,我国自然人群的感染率高达 40%~60%。Hp 感染是慢性胃炎/消化性溃疡、胃癌等消化道疾病的主要病因之一,随着深入研究,Hp 感染与其他系统(如造血系统)等疾病的关系逐渐为人们所认识。感染对机体铁的影响是近年来国内、外临床研究的热点,认为 Hp 感染与 IDA 之间存在一定的联系。发生机制包括以下几个方面:(1)Hp 感染可致胃液中维生素 C 浓度下降,影响铁吸收;(2)Hp 与机体竞争铁,Hp 含有类似于铁蛋白的铁结合蛋白,能结合红细胞亚铁血红蛋白中的铁;(3)影响铁的吸收,Hp 感染可引起胃黏膜细胞凋亡,胃酸、胃蛋白酶分泌少,食物中的高价铁在胃中转化受到抑制;(4)加速铁的流失,Hp 感染多伴有胃肠上皮细胞功能紊乱,使元素铁从人的胃、十二指肠黏膜中流失;(5)干扰人体内铁正常代谢,Hp 细胞膜外侧发现铁抑制蛋白,能够扰乱铁的代谢。诊断 Hp 感染的方法主要有:尿素呼吸试验、血清 Hp 抗体 IgG 检测、胃镜活检标本快速检测及病理检测等。胃镜活检是一种侵入性检测方法,考虑到儿童可能不配合,并且也有研究显示血清学 Hp IgG 抗体是反映机体 IDA 和铁缺乏最有价值的指标^[9]。故本研究采用血清学 Hp IgG 抗体作为诊断标准。

铁缺乏及 IDA 会影响学龄儿童的学习和认知能力发展,表现为学习困难、智力下降、语言发育障碍和记忆力下降;还会因为影响机体的免疫功能增加儿童患其他疾病的风险。缺铁的原因主要包括饮食中铁摄入不足、铁剂吸收不良、慢性失血等,其中铁摄入不足是常见原因,因此补充铁剂成为治疗 IDA 的主要方法。寻找缺铁的病因也是 IDA 重要的治疗方法,临床上大约有 30% 的 IDA 患者单纯铁剂治疗效果欠佳,但胃镜检查 and X 线片检查未见胃肠内明显失血,这种现象在未成年患者中尤其明显。Henry 发现 91% 的铁缺乏儿童有 Hp 感染,根除治疗 Hp 与 IDA 的治疗效果也有明显的关系^[10-12],可见 Hp 感染和 IDA 有密切联系,因此明确儿童 Hp 的感染状态与 IDA 发生的关系具有明确病因、提高疗效甚至预防的作用。本文利用固定模型效应对近十年儿童 Hp 的感染状态与 IDA 发生关系的文献进行了定量分析。尽管张耀东等^[12]做过这方面的分析,但是当时文献收集的截止时间为 2009 年,现已 4 年之后,Meta 分析是一种综述,有必要不断地更新。本文纳入 5 篇文献中一篇 95%CI 包括 1.00,结论并不是完全肯定,更加有必要进行样本组合。

黄烈平等^[6]的研究对象为入托体检儿童,比较的是 IDA 儿童和非 IDA 儿童 Hp 的感染率,本文经过数据转换为 Hp 阳性组和阴性组中 IDA 发生率,由于人数较多,在本研究中占的比例(为 40.3%)也最大,其 OR=3.14,得出的结论是非常肯

定的。另外本研究也进行了 IDA 治疗效果和 Hp 感染状态的关系分析,抗 Hp 感染治疗组血红蛋白和血清铁变化差异显著,证明如 IDA 患者 Hp 阳性,抗 Hp 感染治疗可以使贫血治疗疗效更佳。赵贺秋等^[7]的研究内容和方法与黄烈平等^[6]的研究相似,研究的对象也是入托儿童,筛选后分组进行治疗比较,所占的比例为 27.21%,得出的 OR 值为 3.39,也与其接近。林云碧和吴泽生^[3]的研究是纳入文献中比较特殊的一篇文献,其研究对象来源于住院的儿童,发现 Hp 阳性患 IDA 的风险虽然有,但是很低,OR=1.91,且 95%CI 包含了 1.00。吴力力^[8]与韩宇和张彩凤^[4]单纯地对 Hp 感染状态和 IDA 发生关系进行了研究,研究对象来源于胃肠道疾病患儿,OR 值分别为 4.58 和 2.68,差异也比较大。总之,除了林云碧和吴泽生^[3]的研究,其他文献均得出 IDA 的发生和 Hp 感染状态具有很大的相关性,这可能与住院儿童的身体素质基础比较复杂,其他疾病掩盖了 Hp 感染对 IDA 发生的影响,有必要进一步分类回归研究。本文发现 Hp 感染阳性组发生 IDA 的概率明显高于阴性组,合并 OR 为 3.17,95%CI 为 2.41~4.17,与张耀东等^[12]的结果相似,由此可见在儿童中 Hp 感染的确是 IDA 发生的危险因素。另外本研究也发现,对来自不同群体的儿童进行研究的结果是不同的,这是偶然的,还是必然的,需要大样本的试验研究。由于例数和文献的限制,本研究未对其进行分组研究。本研究所纳入的文献没有异质性且没有发表偏倚,漏斗图对称性比较好,结果具有一定的参考价值。

总之,儿童 Hp 感染与 IDA 发生有很大的相关性,对无法明确的 IDA 及 IDA 治疗效果欠佳时应考虑可能是 Hp 感染所致,应尽快进行相关检查,及时进行抗感染治疗。同时注意卫生,以减少 Hp 感染,也有可能减少 IDA 发生率。

参考文献

[1] Ali Habib HS,Murad HA,Amir EM,et al. Effect of sequential versus standard Helicobacter pylori eradication therapy on the associated Iron deficiency anemia in children[J]. Indian J Pharmacol,2013,45(5):470-473.

[2] Monzón H,Forné M,Esteve M,et al. Helicobacter pylori infection as a cause of Iron deficiency anaemia of unknown origin[J]. World J Gastroenterol,2013,19(26):4166-4171.

[3] 林云碧,吴泽生. 儿童幽门螺杆菌感染与缺铁性贫血的临床研究[J]. 华北煤炭医学院学报,2010,12(6):831-832.

[4] 韩宇,张彩凤. 儿童幽门螺杆菌感染与缺铁性贫血的关系[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(18):1409.

[5] 孔建华,张洁,滑莹莹. 幽门螺杆菌感染与老年缺铁性贫血的相关性研究[J]. 中华临床医师杂(下转第 1775 页)

个病灶出现此征。增强扫描肿块多呈明显强化,其原因是病灶多由海绵状血管组织构成,毛细血管非常丰富。PSH 强化特征取决于其组织成分构成比例,血管瘤样型和乳头型成分为主者血管密度高,增强 CT 表现为早期、显著强化;而实体型成分为主者血管密度低,表现为缓慢、持续强化,强化程度较前者低^[7]。本组病例中部分 PSH 呈轻、中度强化,可能与病灶内微血管密度有关。动脉期肿块周围呈现贴边血管征,为 PSH 特征性征象,CT 表现为动脉期 PSH 肿块周围出现强化的血管影,多认为是由肿块推压周围动脉血管,产生血管聚集,并缠绕肿块形成^[8]。有报道部分 PSH 与肝内血管瘤强化特点相似,即动脉期周边强化,延时期造影剂逐渐向内扩散,直至肿瘤全部强化,呈等密度,本组病例强化程度和方式多样,未出现类似肝血管瘤的强化特点。国内陈本宝等^[9]报道 1 例 PSH 患者合并肝脏多发性血管瘤,但 PSH 是否和其他部位血管瘤的发生相关有待研究。吴坚等^[10]认为 PSH 除了具备常见的 CT 表现外,还存在磨玻璃密度影、周围肺气肿、支气管内生长、囊性变等表现,其少见的 CT 征象常导致误诊为肺癌。

3.3 PSH 的鉴别诊断 PSH 需与以下疾病鉴别:(1)周围型肺癌,密度多低于 PSH,且较不均匀;多呈轻、中度强化,强化程度不如 PSH;周边不规则,可见深分叶及短细毛刺,并可见胸膜凹陷及血管集束征,远侧肺野可见阻塞性肺气肿或肺炎;可伴纵隔及肺门淋巴结肿大。(2)结核球,边缘较清楚、规则,内可见不规则钙化,但其有一定好发部位,且周围可见卫星病灶,而 PSH 可发生于肺内任何部位,周围无卫星灶;结核球一般呈环状强化。(3)炎性假瘤,也表现为肺内边缘清楚的肿块,分布无规律,但肿块密度不均,边缘不光滑,周围组织可见炎性反应,增强扫描强化明显。(4)错构瘤,典型表现为爆米花样钙化和脂肪密度影,强化不明显,而 PSH 多为沙粒状钙化,瘤内无脂肪密度,病灶呈均一明显强化。(5)真菌球,具有空气新月征的 PSH 病灶需与真菌球鉴别,真菌球无强化,肿块内气体影可随体位变化而移动是其特点。

总之,PSH 临床表现缺乏特异性,诊断困难,其 CT 表现有一定的特点,呈类圆形,密度偏高且均匀,边缘清楚、光滑,一般不引起阻塞性肺气肿和阻塞性肺炎,病灶内可见空气新月征,

增强扫描明显均一强化,可见贴边血管征。如患者为中老年女性,又具备以上 CT 表现,应考虑 PSH 的可能,但确诊仍需病理检查证实。

参考文献

[1] 何建,杨再兴,刘丁媛,等.肺硬化性血管瘤临床特征分析及治疗[J].西南国防医药,2010,20(2):166-168.

[2] Hanaoka J, Ohuchi M, Inoue S, et al. Bilateral multiple pulmonary sclerosing hemangioma[J]. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 53(3):157-161.

[3] 林洪平,彭峰,刘永桥,等.肺硬化性血管瘤的 CT 影像学特点[J].放射学实践,2010,25(8):864-867.

[4] 李颖,刘新民.双肺多发肺硬化性血管瘤 1 例[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(5):477-478.

[5] 张静,成官迅,韩路军,等.肺硬化性血管瘤的影像学诊断[J].实用放射学杂志,2010,26(9):1273-1276.

[6] Takatani H, Ashizawa K, Kawai K, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma manifesting as a nodule with irregular air clefts on high-resolution CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(1):26-28.

[7] Chung MJ, Lee KS, Han J, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma presenting as solitary pulmonary nodule: dynamic CT findings and histopathologic comparisons[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 187(2):430-437.

[8] 史讯,张志勇,张兴伟,等.肺硬化性血管瘤的 CT 表现与病理对照分析(附 21 例报告)[J].实用放射学杂志,2007,3(3):311-314.

[9] 陈本宝,张邦苏,王善军,等.肺硬化性血管瘤的 CT 诊断[J].放射学实践,2011,26(9):953-956.

[10] 吴坚,黄杰,杨立.肺硬化性血管瘤的不常见 CT 表现[J].中国医学影像技术,2010,26(2):272-274.

(收稿日期:2013-11-13 修回日期:2014-02-02)

(上接第 1772 页)

志;电子版,2013,7(4):1569-1572.

[6] 黄烈平,庄满利,贝国平,等.幽门螺杆菌感染与儿童缺铁性贫血相关关系的临床研究[J].中华流行病学杂志,2004,25(5):458.

[7] 赵贺秋,周赛军,周艾青,等.缺铁性贫血儿童血清幽门螺杆菌抗体的检测及临床意义[J].中国实验诊断学,2006,10(12):1499-1500.

[8] 吴力力.幽门螺杆菌感染与儿童缺铁性贫血关系的临床研究[J].现代实用医学,2006,18(6):387-388.

[9] Digirolamo AM, Perry GS, Gold BD, et al. Helicobacter pylori, anemia, and Iron deficiency: relationships explored among Alaska native children[J]. Pediatr Infect Dis J,

2007,26(10):927-934.

[10] 彭剑娇,龙宜武,唐明.幽门螺杆菌感染并发缺铁性贫血的临床研究[J].中国现代医生,2010,48(1):129.

[11] Duclaux-Loras R, Lachaux A. Helicobacter pylori infection, a classic but often unrecognized cause of Iron deficiency anemia in teenagers[J]. Arch Pediatr, 2013, 20(4):395-397.

[12] 张耀东,胡群,刘双又,等.中国儿童幽门螺杆菌感染与缺铁性贫血关系的 Meta 分析[J].中国妇幼保健,2012,27(12):1907-1909.

(收稿日期:2013-11-04 修回日期:2014-02-05)