

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.004

幽门螺旋杆菌感染合并非酒精性脂肪性肝病患者血清胎球蛋白 A 水平变化及影响因素分析^{*}

罗 超, 廖江涛[△]

湖南师范大学附属第一医院消化内科, 湖南长沙 410000

摘 要:目的 观察幽门螺旋杆菌(Hp)感染合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的血清胎球蛋白 A (Fet A)的水平,并分析其影响因素。方法 选取 2020 年 1—6 月在该院健康体检中心确诊为 Hp 感染合并 NAFLD 的患者 82 例作为 Hp 感染+NAFLD 组,单纯 NAFLD 患者 96 例作为 NAFLD 组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测纳入研究者的血清 Fet A 水平。采用 Pearson 相关分析 Fet A 水平与血脂、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标的相关性,多元线性回归分析 Fet A 的影响因素,Logistic 回归分析 Hp 感染合并 NAFLD 的危险因素。结果 Hp 感染+NAFLD 组三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR、Fet A 均大于或高于 NAFLD 组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于 NAFLD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Fet A 水平与 TG、LDL-C 和 HOMA-IR 分别呈正相关($r=0.275, 0.481, 0.481, P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($r=-0.421, P<0.05$)。LDL-C、HOMA-IR、HDL-C 是血清 Fet A 水平的影响因素($P<0.05$)。在 TG、HDL-C、HOMA-IR 不变的情况下,Fet A 是 Hp 感染合并 NAFLD 的独立危险因素(OR 值为 1.052, $P<0.05$)。结论 Hp 感染合并 NAFLD 患者 Fet A 水平升高, Fet A 是 Hp 感染合并 NAFLD 的危险因素。

关键词:幽门螺旋杆菌感染; 非酒精性脂肪性肝病; 胎球蛋白 A

中图法分类号:R573;R575

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)24-3517-04

The change of serum fetuin A level and its influencing factors in patients with Helicobacter pylori infection complicated with nonalcoholic fatty liver disease^{*}

LUO Chao, LIAO Jiangtao[△]

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410000, China

Abstract: Objective To observe the level of fetuin A (Fet A) in patients with Helicobacter pylori (Hp) infection complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and analyze its influencing factors. **Methods** A total of 82 patients with Hp infection complicated with NAFLD (Hp infection+NAFLD group) and 96 patients with simple NAFLD (NAFLD group) were enrolled in the study from January to June 2020 in the health examination center of the hospital. The serum Fet A in each patient was detected by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlations between Fet A and blood lipid indicators, insulin resistance index (HOMA-IR) and other indicators were analyzed by Pearson correlation, the influencing factors of Fet A were analyzed by multiple linear regression, and the risk factors of Hp infection complicated with NAFLD were analyzed by Logistic regression. **Results** The levels of triglyceride (TG), LDL-C, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), HOMA-IR and Fet A in Hp infection + NAFLD group were significantly higher than those in NAFLD group, while HDL-C was significantly lower than that in NAFLD group ($P<0.05$). Serum Fet A was positively correlated with TG, LDL-C and HOMA-IR ($r=0.275, 0.481, 0.481, P<0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($r=-0.421, P<0.05$). LDL-C, HOMA-IR and HDL-C were the influencing factors of serum Fet A ($P<0.05$). Fet A was an independent risk factor for Hp infection complicated with NAFLD when TG, HDL-C and HOMA-IR were kept unchanged (OR = 1.052, $P<0.05$). **Conclusion** Fet A levels increase in patients with Hp infection complicated with NAFLD and, and Fet A is a risk factor for Hp infection complicated with NAFLD.

^{*} 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2017SK50523)。

作者简介:罗超,男,医师,主要从事胃肠道疾病的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:luo625065952@qq.com。

本文引用格式:罗超,廖江涛. 幽门螺旋杆菌感染合并非酒精性脂肪性肝病患者血清胎球蛋白 A 水平变化及影响因素分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3517-35120.

Key words: Helicobacter pylori infection; nonalcoholic fatty liver disease; fetuin A

幽门螺旋杆菌(Hp)感染不仅与各种胃肠道系统疾病密切相关,还与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、心血管疾病、2 型糖尿病等多种全身系统疾病都有关联^[1-4]。最近的多项关于 Hp 感染与 NAFLD 关联的荟萃分析显示二者之间存在联系,但其中具体机制尚未明确^[5-6]。胎球蛋白 A(Fet A)是一种主要在肝脏中产生的糖蛋白^[7],与炎症因子释放、氧化应激、胰岛素抵抗(IR)密切相关^[8]。有研究发现,Fet A 可能参与 Hp 感染和 NAFLD 的发生、发展^[9]。目前国内外关于 Fet A 与 Hp 感染、NAFLD 相关性研究相对较少,本研究通过观察 Hp 感染合并 NAFLD 患者血清 Fet A 水平,并分析其影响因素,探讨血清 Fet A 是否为 Hp 感染合并 NAFLD 患者的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—6 月在本院健康体检中心确诊为 Hp 感染合并 NAFLD 患者 82 例作为 Hp 感染+NAFLD 组,单纯 NAFLD 患者 96 例作为 NAFLD 组,两组间性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Hp 感染、NAFLD 的诊断符合文献^[10-11]中的诊断标准。排除标准:1 个月内服用过抗菌药物、铋剂、质子泵抑制剂、H2 受体拮抗剂者;有认知功能障碍或精神疾病者;有胃部切除手术史者;近 1 周有上消化道出血病史者;明确诊断为病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、肝豆状核变性、肝硬化者;每天摄入乙醇量男性超过 30 g,女性超过 20 g 者。

1.2 方法 记录纳入研究者的身高、体质量、腰围、臀围、吸烟情况,计算体质量指数(BMI)。空腹 8~10

h 后于次日早晨分别抽取肘静脉血 2 mL 用于检测血常规指标、血脂指标、肝肾功能指标、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、Fet A。采用海力孚全自动血细胞分析仪 HF-3800 Plus 型检测血常规指标;采用日立全自动生化医学分析仪 LABOSPECT008 型检测血脂、肝肾功能指标和 FBG;采用雅培全自动免疫分析仪 ARCHITECT I2000SR 型检测 FINS 水平;采用江莱生物有限公司提供的 ELISA 试剂盒检测血清 Fet A 水平(正常范围为 200~800 $\mu\text{g/mL}$)。批内、批间变异系数(CV)均 $<10.0\%$ 。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)= $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 Fet A 水平与血脂、HOMA-IR 等指标的相关性;采用多元线性回归对 Fet A 水平的影响因素进行分析,Logistic 回归分析 Hp 感染合并 NAFLD 的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料、生化指标的比较 Hp 感染+NAFLD 组腰围、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FPG、FINS、Fet A 水平、HOMA-IR 大于或高于 NAFLD 组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平低于 NAFLD 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组间一般资料、生化指标的比较

项目	Hp 感染+NAFLD 组($n=82$)	NAFLD 组($n=96$)	χ^2/t	P
男性[$n(\%)$]	40(48.78)	46(47.92)	0.013	0.908
吸烟[$n(\%)$]	22(26.83)	25(26.04)	0.014	0.905
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	49.35 $\pm$ 9.54	48.95 $\pm$ 8.95	0.292	0.770
身高($\bar{x} \pm s$,m)	1.61 $\pm$ 0.99	1.59 $\pm$ 0.10	1.096	0.275
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	65.95 $\pm$ 10.96	65.66 $\pm$ 10.50	0.185	0.854
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.41 $\pm$ 2.37	25.85 $\pm$ 2.24	-1.300	0.195
腰围($\bar{x} \pm s$,cm)	80.66 $\pm$ 5.45	77.99 $\pm$ 5.02	3.398	0.001
臀围($\bar{x} \pm s$,cm)	95.27 $\pm$ 8.51	96.22 $\pm$ 9.51	-0.697	0.486
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.69 $\pm$ 1.56	4.54 $\pm$ 1.72	0.568	0.571
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.46	1.13 $\pm$ 0.47	6.589	<0.001
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.35	1.63 $\pm$ 0.33	-10.096	<0.001
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.95 $\pm$ 0.55	2.23 $\pm$ 0.48	9.387	<0.001
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	6.05 $\pm$ 1.58	5.98 $\pm$ 1.71	0.282	0.778
ALT($\bar{x} \pm s$,U/L)	19.15 $\pm$ 4.34	20.52 $\pm$ 4.26	-2.121	0.035
SCr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	83.25 $\pm$ 14.35	81.21 $\pm$ 9.22	1.106	0.271
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.17 $\pm$ 1.03	3.66 $\pm$ 0.81	3.668	<0.001
FINS($\bar{x} \pm s$,pmol/L)	17.52 $\pm$ 1.12	11.18 $\pm$ 0.82	42.599	<0.001
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	3.25 $\pm$ 0.84	1.82 $\pm$ 0.43	13.848	<0.001
Fet A($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$)	286.50 $\pm$ 46.34	216.48 $\pm$ 35.25	11.192	<0.001

注:WBC 表示红细胞计数;SCr 表示血清肌酐。

2.2 血清 Fet A 水平与各指标的相关性 血清 Fet A 与腰围、TG、LDL-C、HOMA-IR 呈正相关($r=0.192$ 、 0.275 、 0.481 、 0.481 , $P<0.05$), 与 HDL-C 呈负相关($r=-0.421$, $P<0.05$), 与 ALT 无显著相关性($P>0.05$)。

2.3 血清 Fet A 水平的影响因素分析 以血清 Fet A 水平为因变量, 以腰围、TG、LDL-C、HOMA-IR、HDL-C 为自变量, 行多元线性回归分析, 结果提示 HOMA-IR、LDL-C、HDL-C 是血清 Fet A 的影响因素($P<0.05$), 见表 2。

表 2 多元线性回归分析血清 Fet A 水平的影响因素

变量	β	SE	β'	t	P	95%CI
常数	178.229	25.551	—	6.975	<0.001	—
HOMA-IR	14.332	4.284	0.258	3.346	0.001	0.643~1.556
HDL-C	-20.477	9.572	-0.161	-2.139	0.034	0.679~1.473
LDL-C	24.778	6.120	0.292	4.049	<0.001	0.738~1.355

注:—表示该项无数据。

表 3 Logistic 回归分析 Hp 感染合并 NAFLD 的危险因素

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
腰围	-0.004	0.071	0.004	0.951	0.996	0.867~1.144
TG	2.698	1.013	7.091	0.008	14.845	2.038~108.116
HDL-C	-3.401	1.463	5.400	0.020	0.033	0.002~0.587
LDL-C	0.790	0.871	0.822	0.365	2.203	0.400~12.146
ALT	-0.099	0.091	1.195	0.274	0.905	0.758~1.082
HOMA-IR	4.133	1.171	12.449	<0.001	62.358	6.278~619.376
Fet A	0.050	0.014	12.266	<0.001	1.052	1.022~1.081
常量	-20.513	7.371	7.744	0.005	0.000	—

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

本研究中, Hp 感染 + NAFLD 组 TG、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR 高于 NAFLD 组, HDL-C 低于 NAFLD 组, TG、HDL-C、HOMA-IR 是 Hp 感染合并 NAFLD 的影响因素, 这与以往的研究结果相似^[12]。Hp 感染与血脂代谢紊乱和 IR 密切相关^[13], 后两者是 NAFLD 发病机制中必不可少的两个环节^[14], 有研究发现 Hp 感染是 NAFLD 的危险因素^[15]。Hp 感染可通过促进炎性细胞因子[白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α]释放导致血脂代谢紊乱、IR 和肝细胞损伤, 作用于 NAFLD 发生发展过程^[9]。

本研究发现, Hp 感染 + NAFLD 组血清 Fet A 水平高于 NAFLD 组, Fet A 是 Hp 感染合并 NAFLD 的危险因素, 这与 MANOLAKIS 等^[16]的研究结果相似。Hp 感染与 Fet A 密切相关; Hp 感染通过引发全身慢性炎症反应导致 Fet A 水平升高^[17-18]; Hp 感染导致的胃黏膜损伤修复也可导致 Fet A 水平升高^[19]。NAFLD 的发生也与血清 Fet A 密切相关^[20];

2.4 二元 Logistic 回归分析 Hp 感染合并 NAFLD 患者的危险因素 以 Hp 感染合并 NAFLD 为因变量, 选取单因素分析中差异有统计学意义的变量(腰围、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、HOMA-IR、Fet A)为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析。TG、HOMA-IR、Fet A、HDL-C 是 Hp 感染合并 NAFLD 的影响因素($P<0.05$), 在 TG、HDL-C、HOMA-IR 不变的情况下, Fet A 是 Hp 感染合并 NAFLD 的独立危险因素, 见表 3。

NAFLD 的病理学改变主要表现为肝细胞脂肪变性, 而血清 Fet A 水平与肝细胞脂肪变性程度呈正相关^[21]; NAFLD 发病机制中的关键因素是血脂代谢紊乱和 IR, 而血清 Fet A 与血脂代谢、IR 密切相关^[22]。

本研究的多元线性回归分析发现 HOMA-IR、LDL-C、HDL-C 是血清 Fet A 的影响因素。NOURELDEIN 等^[22]发现血清 Fet A 不仅与 HOMA-IR 及血脂代谢失衡密切相关, 还可促进肥胖及相关炎性因子的高表达。Fet A 主要通过促进某些炎性细胞因子的分泌, 抑制酪氨酸激酶的自磷酸化, 抑制脂联素和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的释放, 激活 TLR4 受体, 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路, 参与血脂代谢和 IR 过程^[23-24]。

综上所述, Hp 感染合并 NAFLD 患者血清 Fet A 水平高于单纯 NAFLD 患者, Fet A 是 Hp 感染合并 NAFLD 的危险因素。Fet A 可能在 Hp 感染和 NAFLD 的发生发展中起重要作用, 但目前生理机制仍不明确, 还需进行更多的关于分子机制的基础研究和前瞻性研究。在未来的研究中, Fet A 可能成为 Hp

感染合并 NAFLD 研究的焦点,或许是治疗 NAFLD 的新靶点。

参考文献

- [1] MOKHTARE M, MIRFAKHRAEE H, ARSHAD M, et al. The effects of helicobacter pylori eradication on modification of metabolic syndrome parameters in patients with functional dyspepsia [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 2): S1031-S1035.
- [2] YU Y, CAI J, SONG Z, et al. Association of Helicobacter pylori infection with metabolic syndrome in aged Chinese females [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6): 4403-4408.
- [3] XU X, LI W, QIN L, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection and obesity in Chinese adults: a systematic review with meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0221076.
- [4] XU M Y, MA J H, DU J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with helicobacter pylori infection in north urban Chinese: a retrospective study [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 9797841.
- [5] MANTOVANI A, TURINO T, ALTOMARI A, et al. Association between Helicobacter pylori infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis [J]. *Metabolism*, 2019, 96: 56-65.
- [6] NING L, LIU R, LOU X, et al. Association between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(7): 735-742.
- [7] LIU S, XIAO J, ZHAO Z, et al. Systematic review and meta-analysis of circulating fetuin-A levels in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(1): 3-14.
- [8] GHADIMI M, FOROUGHI F, HASHEMIPOUR S, et al. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin1 and Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 16.
- [9] TANG D M, KUMAR S. The association between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(2): 5.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(5): 397-402.
- [11] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
- [12] HUANG J F, TSAI P C, YEH M L, et al. Risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease across body mass index in a community basis [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(1): 89-96.
- [13] LIOU J M, CHEN C C, CHANG C M, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(10): 1109-1120.
- [14] WANG X J, MALHI H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9): 65-80.
- [15] CHEN C X, MAO Y S, FOSTER P, et al. Possible association between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017, 42(3): 295-301.
- [16] MANOLAKIS A C, TIAKA E K, KAPSORITAKIS A N, et al. Increased fetuin A levels in Helicobacter pylori infection: a missing link between H. pylori and insulin resistance [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(2): 472-474.
- [17] PIROUZ T, ZOUNUBI L, KEIVANI H, et al. Detection of Helicobacter pylori in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(7): 1456-1459.
- [18] ESHRAGHIAN A, HASHEMI S A, HAMIDIAN JA HROMI A, et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(9): 1966-1970.
- [19] WANG X Q, HAYES M T, KEMPF M, et al. Fetuin-A: a major fetal serum protein that promotes "wound closure" and scarless healing [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(3): 753-757.
- [20] VON LOEFFELHOLZ C, HORN P, BIRKENFELD A L, et al. Fetuin A is a predictor of liver fat in preoperative patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Invest Surg*, 2016, 29(5): 266-274.
- [21] 陈彦, 郑铭, 孟春, 等. 非酒精性脂肪性肝病体外肝细胞模型中胎球蛋白 A 表达分析 [J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(1): 5-7.
- [22] NOURELDEIN M H, ABD EL-RAZEK R S, EL-HE FNAWY M H, et al. Fenofibrate reduces inflammation in obese patients with or without type 2 diabetes mellitus via sirtuin 1/fetuin A axis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(3): 513-520.
- [23] ROSHANZAMIR F, MIRAGHAJANI M, ROUHANI M H, et al. The association between circulating fetuin-A levels and type 2 diabetes mellitus risk: systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(1): 33-47.
- [24] ICER M A, YILDIRAN H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health [J]. *Clin Biochem*, 2021, 88: 1-10.

(收稿日期: 2021-04-22 修回日期: 2021-08-15)