

## · 荟萃分析 ·

## 2 型糖尿病患者幽门螺杆菌感染率的荟萃分析

陆丽华 董跃滨 徐晖

**【摘要】 目的** 探索 2 型糖尿病患者幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染的感染率。**方法** 检索美国医学索引 (MedLine) 和荷兰医学文摘 (EMBASE) 1990 年 1 月至 2015 年 5 月公开发表的关于 2 型糖尿病患者及对照组的 *H. pylori* 感染率的相关研究。分别由 2 位研究者以 NOS 评定量表 (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale) 为依据进行质量评价, 选用随机效应模型, 使用 STATA 12.0 软件计算 OR 值 (95% CI)。**结果** 共有 13 项研究符合纳入标准, 与对照组相比, 2 型糖尿病患者经荟萃分析后的 *H. pylori* 感染的 OR 值为 1.70, 95% CI 为 1.30 ~ 2.22 ( $P = 0.013$ )。亚洲区 T2DM 亚组的 *H. pylori* 感染率高于对照组 (OR = 1.81, 95% CI: 1.25 ~ 2.61,  $P = 0.025$ )。胃黏膜活检 T2DM 亚组的 *H. pylori* 感染率高于对照组 (OR = 1.65, 95% CI: 1.10 ~ 2.46,  $P = 0.002$ )。**结论** 2 型糖尿病患者 *H. pylori* 感染风险增加。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 幽门螺杆菌; 感染率; 荟萃分析

**Prevalence of Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients: a meta-analysis** Lu Lihua, Dong Yuebin, Xu Hui. Department of Gastroenterology, Seventh People's Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200137, China

Corresponding author: Dong Yuebin, Email: yuebindong@126.com

**【Abstract】 Objective** To systematically assess the prevalence of Helicobacter pylori in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Medline (PubMed) and EMBASE data-bases were searched from January 1990 to May 2015. Studies that provided data on Helicobacter pylori infection rate in both type 2 diabetes and control groups were selected. The quality of these studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale by two researchers, respectively. Meta-analysis was performed using the random effects model. Odds ratios (OR) and 95% Confidence Interval (CI) were calculated by STATA 12.0. **Results** Thirteen studies were included, OR of Helicobacter pylori infection rate was 1.70 (95% CI: 1.30-2.22,  $P = 0.013$ ) in patients with type 2 diabetes compared with control group. In subgroup analysis, the prevalence of Helicobacter pylori was higher in patients in Asia compared with control group (OR = 1.81, 95% CI: 1.25-2.61,  $P = 0.025$ ). The prevalence of Helicobacter pylori was higher in diabetic patients in gastric mucosal biopsy group compared with control group (OR = 1.65, 95% CI: 1.10-2.46,  $P = 0.002$ ). **Conclusion** Patients with type 2 diabetes mellitus may have a higher risk of Helicobacter pylori infection.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Helicobacter pylori; Prevalence; Meta-analysis

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种全身性的代谢性疾病, 会影响消化系统。幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 长期定植于胃黏膜, 其感染可导致慢性胃炎、胃溃疡、胃癌等<sup>[1]</sup>。目前对于糖尿病患者 *H. pylori* 感染率的报道结果不一, 笔者希望用循证医学的方法对小样本、单个临床试验的结果进行统计分析, 从而得到尽可能真实的科学结论。由于 1 型糖尿病与 T2DM 从发病机制到病程特点、治疗均有不同, 故将本次纳入的研究对象定为 T2DM 患者。另外, 由于横断面研究

属描述性研究, 只能为病因研究提供线索, 而不适合得出因果关系的结论, 故本文的纳入研究类型局限为病例对照研究。如此, 本文与此前已有的荟萃分析纳入标准有显著的不同<sup>[2]</sup>。笔者希望用荟萃分析的方法为 T2DM 患者合并 *H. pylori* 感染的早期诊断与治疗提供严谨的理论依据。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 通过下列途径收集文献资料: (1) 电子数据库检索包括 Medline (PubMed) 和 EMBASE。(2) 检索的医学主题词为 type 2 diabetes mellitus 和 helicobacter pylori。(3) 手工检索: 查阅所获资料的参考文献索引, 手工检索相应文献。

表 1 13 项入选研究及其特征

入选研究	国家	检测方法	T2DM 组中 <i>H. pylori</i> (+)	对照组中 <i>H. pylori</i> (+)
Gentile S <sup>[3]</sup>	意大利	活检	122/164	82/164
Ko GT <sup>[4]</sup>	中国	活检	32/63	31/55
Senturk O <sup>[5]</sup>	土耳其	活检	59/67	58/72
Cenerelli S <sup>[6]</sup>	意大利	<sup>13</sup> C 尿素呼气	13/30	18/43
Maule S <sup>[7]</sup>	意大利	<sup>13</sup> C 尿素呼气	22/31	15/31
Gulcelik NE <sup>[8]</sup>	土耳其	活检	59/78	33/71
Bener A <sup>[9]</sup>	阿联酋	ELISA	161/210	136/210
Demir M <sup>[10]</sup>	土耳其	活检	87/141	83/142
Ugwu NC <sup>[11]</sup>	尼日利亚	ELISA	21/60	17/60
Lazaraki G <sup>[12]</sup>	希腊	活检	20/49	12/29
Devrajani BR <sup>[13]</sup>	巴基斯坦	粪便抗原检测	54/74	38/74
Ibrahim A <sup>[14]</sup>	埃及	活检	38/74	58/102
Agrawal RP <sup>[15]</sup>	印度	活检	50/80	32/80

注: T2DM: 2 型糖尿病; *H. pylori*: 幽门螺杆菌

## 1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 1990 年 1 月至 2015 年 5 月公开发表的有关 T2DM 患者中 *H. pylori* 感染率的研究。(2) 研究方法为病例对照研究。(3) 能够提供确切的试验组与对照组的 *H. pylori* 感染率。排除标准: (1) 综述、读者来信、社论、述评等。(2) 研究方法为横断面研究、队列研究等。(3) 重复报告、质量差、报道信息太少及无法利用的研究。(4) 未提供确切的试验组与对照组的 *H. pylori* 感染率。

1.2.2 入选文献的质量评价 分别由 2 位研究者独立阅读所搜集文献的标题、摘要和全文以选定符合纳入标准的文献, 并对每一篇符合纳入标准的文献进行评价, 不同意见通过讨论解决。质量评分标准采用 NOS 质量评定量表 (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale)。

1.3 统计学处理 使用 STATA 12.0 软件, 计数资料采用 OR 作为疗效分析统计量。各效应量均以 95% CI 表示。如各研究间有统计学同质性 ( $I^2 < 50\%$ ), 则选用固定效应模型进行荟萃分析。如各研究间存在统计学异质性 ( $I^2 > 50\%$ ), 则使用随机效应模型。使用漏斗图来评价发表偏倚。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义

## 2 结果

2.1 检索结果 共检索到 242 篇相关文献, 复习后排除了 229 篇相关研究, 最终纳入 13 项研究 (表 1)<sup>[3-15]</sup>。由表 2 可知 T2DM 组和对照组患者都有表格中所列消化道症状或者均无消化道症状, 两组是匹配的。按地理位置分, 亚洲 7 项研究被纳入, 欧洲 4 项、非洲 2 项符合纳入标准。按检测方法分, 胃黏膜活检亚组有 8 项研究, <sup>13</sup>C-尿素呼气试验亚组有

2 项研究, 粪便 *H. pylori* 抗原亚组有 1 项研究, ELISA 法亚组有 2 项研究。这些研究共纳入 2 254 例入选者, 总的 *H. pylori* 感染率为 59.94% (1 351/2 254)。T2DM 组的 *H. pylori* 感染率为 65.83% (738/1 121), 对照组的 *H. pylori* 感染率为 54.10% (613/1 133)。

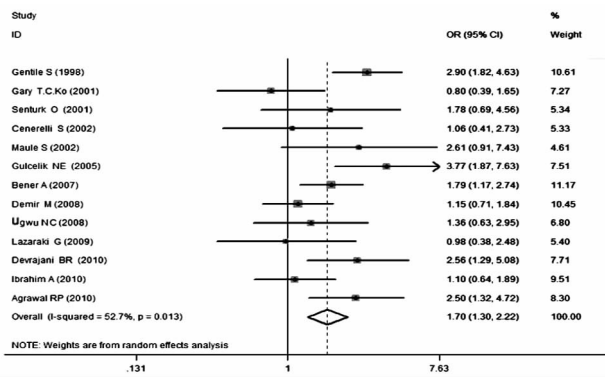
表 2 入选者的消化道症状

入选研究	2 型糖尿病组/对照组
Gentile S <sup>[3]</sup>	胃痛、反胃、呕吐、嗝气、烧心、餐后不适
Ko GT <sup>[4]</sup>	饱腹感、嗝气、厌食症、吞咽困难
Senturk O <sup>[5]</sup>	有消化道症状, 未详细列出
Cenerelli S <sup>[6]</sup>	未提及有无消化道症状
Maule S <sup>[7]</sup>	反胃、呕吐、早饱、饱腹感、腹胀、胃痛
Gulcelik NE <sup>[8]</sup>	胃痛、反胃、呕吐、嗝气、胃胀、口臭、早饱、反酸、吞咽困难
Bener A <sup>[9]</sup>	腹泻、便秘、恶心、呕吐
Demir M <sup>[10]</sup>	有消化道症状, 未详细列出
Ugwu NC <sup>[11]</sup>	胃痛、反酸、恶心、呕吐、早饱、体重减轻、消化道出血
Lazaraki G <sup>[12]</sup>	有消化道症状, 未详细列出
Devrajani BR <sup>[13]</sup>	胃胀、消化道不适持续 1 月以上
Ibrahim A <sup>[14]</sup>	胃痛、胃胀、恶心、呕吐、早饱、烧心、体重减轻、消化道出血
Agrawal RP <sup>[15]</sup>	无消化道症状

2.2 入选研究质量评估 使用 NOS 质量评定量表对文献进行评分。评价项目 (病例对照研究) 主要包括研究人群选择、组间可比性、暴露因素的测量, 每个项目下设评价条目。0~4 分为低质量研究, 5~9 分为高质量研究。其中高质量研究 7 项<sup>[3,9,10,12-15]</sup>。低质量研究 6 项<sup>[4,9,11]</sup>。

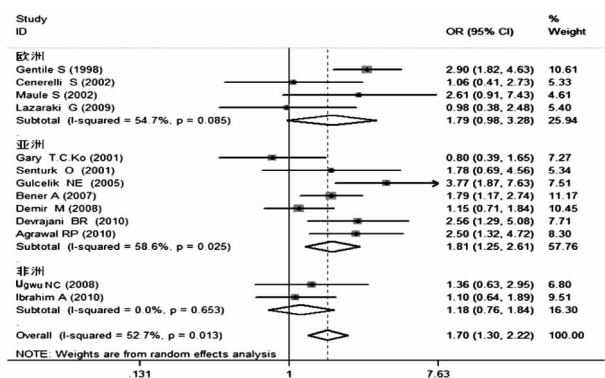
2.3 T2DM 患者 *H. pylori* 的感染率 荟萃分析显示 T2DM 患者发生 *H. pylori* 感染的 OR 值为 1.70 (95% CI: 1.30~2.22,  $P = 0.013$ , 图 1)。

2.4 亚组分析 以地理位置区分亚组, 发现亚洲区 T2DM 组的 *H. pylori* 感染率高于对照组 ( $OR = 1.81$ ,



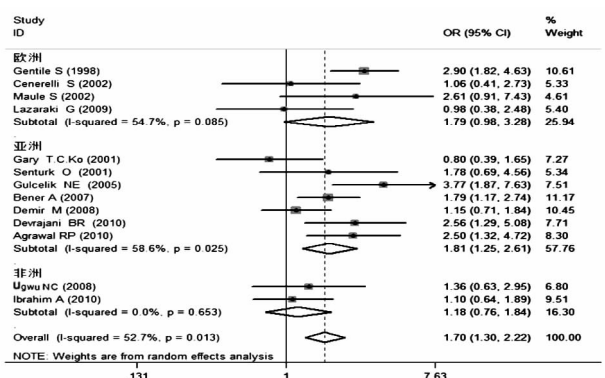
注: T2DM; 2 型糖尿病; H. pylori: 幽门螺杆菌

图 1 T2DM 患者 H. pylori 感染率的森林图



注: T2DM; 2 型糖尿病; H. pylori: 幽门螺杆菌

图 2 T2DM 患者 H. pylori 感染率的森林图  
——地理位置的亚组分析



注: T2DM; 2 型糖尿病; H. pylori: 幽门螺杆菌

图 3 T2DM 患者 H. pylori 感染率的森林图  
——检测方法的亚组分析

95% CI: 1.25 ~ 2.61,  $P = 0.025$ ), 其他地区的差异无统计学意义 (图 2)。

以检测方法区分亚组, 发现胃黏膜活检 T2DM 组与对照组间 H. pylori 感染率差异有统计学意义 ( $OR = 1.65$ , 95% CI: 1.10 ~ 2.46,  $P = 0.002$ )。另外 3 个亚组的 H. pylori 感染率并无显著差异 (图 3)。

2.5 异质性及偏倚分析 异质性检测的  $I^2 = 52.7\%$ , 故选用随机效应模型。将 13 项研究进行 Begg 检测,  $z = 0.31$ ,  $P = 0.760$  (continuity corrected), 该图近似漏斗状, 呈对称图形, 可认为入选文献没有显著的发表偏倚。

### 3 讨论

众多学者对 T2DM 患者 H. pylori 感染情况进行了深入探讨, 结果不尽相同。1989 年 Simon 等<sup>[16]</sup>首先报道, 与无消化道症状的对照者相比, 糖尿病患者 H. pylori 感染率高 (62% vs. 21%)。此后陆续有研究支持 T2DM 患者 H. pylori 感染率高<sup>[3,5,8-9,15]</sup>。而另一些研究认为 H. pylori 与 T2DM 不相关。Maule 等<sup>[17]</sup>认为 T2DM 导致胃黏膜微血管病变, 不利于 H. pylori 的定植及生存。2012 年尼日利亚的横断面研究提示, 两组人群 H. pylori 感染率并无显著差异 ( $P = 0.52$ )<sup>[18]</sup>。目前唯一的荟萃分析共有 14 080 例患者, 总 H. pylori 感染率 42.29%, 总 OR 为 1.33 (95% CI: 1.08 ~ 1.4,  $P = 0.008$ ), T2DM 亚组 OR 为 1.76<sup>[2]</sup>。虽然其纳入标准与本文有所不同, 但结论与本文相符合, 支持 T2DM 患者 H. pylori 感染率高于对照者。

关于 T2DM 患者 H. pylori 感染率增加的潜在机制, 主要有以下几点: (1) T2DM 相关的细胞免疫和体液免疫缺陷可增加 H. pylori 的易感性<sup>[19]</sup>。(2) T2DM 患者胃肠蠕动减缓和胃酸分泌减少, 促进 H. pylori 在胃部的定植和增加 H. pylori 感染率<sup>[20]</sup>。(3) H. pylori 感染胃黏膜可能会促进致炎性细胞因子分泌 (如白细胞介素-1、白细胞介素-6 等), 提高炎性细胞因子水平, 从而使 H. pylori 感染率增加<sup>[4]</sup>。(4) 改变糖代谢可产生胃黏膜的化学变化, 使壁细胞数量减少, 胃酸分泌减少, 从而促进 H. pylori 定植<sup>[21]</sup>。

关于地理位置, 本荟萃分析发现亚洲组 T2DM 患者感染 H. pylori 风险增加。H. pylori 的感染率存在明显的地区差异, 与经济条件和生活习惯有关。发展中国家 H. pylori 大感染率明显高于发达国家<sup>[22]</sup>。发展中国家人群中 H. pylori 带菌率 50% ~ 70%, 而发达国家健康人群 H. pylori 带菌率一般低于 30%<sup>[23]</sup>。H. pylori 有很多基因亚型, 不同的地区其基因亚型不同<sup>[24]</sup>。亚组人群 H. pylori 感染率高, 有特定的基因亚型, 可能是亚洲 T2DM 患者更易感染 H. pylori 的原因。欧洲组、非洲组纳入的研究数少、病例总数少, 仍需更多高质量的研究来进一步证实。

关于检测方法,  $^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验亚组共 2 项

研究,粪便 *H. pylori* 抗原亚组 1 项研究,ELISA 法亚组 2 项研究,均存在纳入的例数太少,病例总数太少的缺点,所以其亚组分析的结果可信度很低。胃黏膜涂片染色镜检、快速尿素酶试验是检测 *H. pylori* 的金标准。胃黏膜活检亚组纳入 8 项研究,  $OR = 1.65$  (95%  $CI$ : 1.10 ~ 2.46,  $P = 0.002$ ), 与本文 T2DM 患者 *H. pylori* 感染率高的结论相符合。

本文的不足之处在于纳入分析的患者总数较少,部分入选研究质量不高(6 项低质量研究)。笔者目前无法检索到合适的随机、双盲临床研究,希望以后有大样本量、高质量的随机、双盲临床研究来探讨 T2DM 患者的 *H. pylori* 感染率问题。

根据本荟萃分析的结果,笔者认为 T2DM 患者更容易感染 *H. pylori*,建议在 T2DM 患者中广泛、及时检测 *H. pylori*,以利于更准确地诊治 *H. pylori* 相关的胃炎、消化性溃疡等。进一步的研究可着重于 T2DM 患者 *H. pylori* 感染后的致病机制。

#### 参 考 文 献

- [1] Marie MA. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(2): 190-193. DOI: 10.3346/jkms. 2012. 27. 2. 190.
- [2] Zhou X, Zhang C, Wu J, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(2): 200-208. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012.
- [3] Gentile S, Turco S, Oliviero B, et al. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1998, 42(1): 41-48.
- [4] Ko GT, Chan FK, Chan WB, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese subjects with type 2 diabetes[J]. Endocr Res, 2001, 27(1-2): 171-177.
- [5] Senturk O, Canturk Z, Cetinarslan B, et al. Prevalence and comparisons of five different diagnostic methods for *Helicobacter pylori* in diabetic patients[J]. Endocr Res, 2001, 27(1-2): 179-189.
- [6] Cenerelli S, Bonazzi P, Galeazzi R, et al. *Helicobacter pylori* masks differences in homocysteine plasma levels between controls and type 2 diabetic patients[J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32(3): 158-162.
- [7] Maule S, Lombardo L, Rossi C, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in primary autonomic neuropathy[J]. Clin Auton Res, 2002, 12(3): 193-196.
- [8] Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(3): 214-217.
- [9] Bener A, Micallef R, Afifi M, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection[J]. Turk J Gastroenterol, 2007, 18(4): 225-229.
- [10] Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(10): 2646-2649. DOI: 10.1007/s10620-007-0185-7.
- [11] Ugwu NC, Ugwuja EI, Ejikeme BN, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in Nigerians with type 2 diabetes mellitus[J]. Internet J Trop Med, 2008, 4: 32-36.
- [12] Lazaraki G, Kountouras J, Metallidis S, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is not upregulated in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-positive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(4): 253-262. DOI: 10.1016/j.dld.2008.06.011.
- [13] Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA, et al. Type 2 diabetes mellitus: a risk factor for *Helicobacter pylori* infection: a hospital based case-control study[J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2010, 30(1): 22-26. DOI: 10.4103/0973-3930.60008.
- [14] Ibrahim A, Zaher T, Ghonemy TA, et al. Impact of cytotoxin-associated gene A of *Helicobacter pylori* strains on microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(4): 694-700.
- [15] Agrawal RP, Sharma R, Garg D, et al. Role of *Helicobacter pylori* in causation of diabetic gastropathies and non-gastrointestinal complications in type 2 diabetes[J]. J Indian Med Assoc, 2010, 108(3): 140-143.
- [16] Simon L, Tornóczy J, Tóth M, et al. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice[J]. Orv Hetil, 1989, 130(25): 1325-1329.
- [17] Maule S, Lombardo L, Rossi C, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in primary autonomic neuropathy[J]. Clin Auton Res, 2002, 12(3): 193-196.
- [18] Agrawal RP, Sharma R, Garg D, et al. Role of *Helicobacter pylori* in causation of diabetic gastropathies and non-gastrointestinal complications in type 2 diabetes[J]. J Indian Med Assoc, 2010, 108(3): 140-143.
- [19] Borody T, Ren Z, Pang G, et al. Impaired host immunity contributes to *Helicobacter pylori* eradication failure[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(12): 3032-3037.
- [20] Jeon CY, Haan MN, Cheng C, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 520-525. DOI: 10.2337/dc11-1043.
- [21] de Luis DA, de la Calle H, Roy G, et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1998, 39(2): 143-146.
- [22] Nabwera HM, Logan RP. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: transmission, translocation and extragastric reservoirs[J]. J Physiol Pharmacol, 1999, 50(5): 711-722.
- [23] 张万岱, 徐智民. 幽门螺杆菌研究现状及共识[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8: 1084-1088.
- [24] Suerbaum S, Achtman M. *Helicobacter pylori*: recombination, population structure and human migrations[J]. Int J Med Microbiol, 2004, 294(2-3): 133-139.

(收稿日期: 2015-06-15)