

幽门螺杆菌感染与2型糖尿病发病机制的相关性探讨*

李晓燕, 李晓华, 王养维 (陕西省人民医院内分泌科, 西安 710068)

摘要: 目前 诸多研究认为糖尿病患者幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染率较正常人群高, 且 Hp 感染是糖尿病的重要发病机制之一, 但 Hp 感染与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)之间是否存在相关性仍然存在争议, 该文从 2 型糖尿病患者中的 Hp 感染率及通过流行病学和讨论假定的机制来探讨 Hp 感染与 2 型糖尿病的关系, 并对今后的相关研究进行了展望。

关键词: 幽门螺杆菌; 2 型糖尿病; 研究进展

中图分类号: R378; R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)01-001-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.001

Helicobacter Pylori Infection and the Pathogenesis of Type 2 Diabetes

LI Xiao-yan, LI Xiao-hua, WANG Yang-wei

(Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract At present, many studies suggest that diabetes patients with *Helicobacter pylori* infection rate are rate higher than normal crowd, and Hp infection is one of the important pathogenesis of diabetes. But whether *Helicobacter pylori* infection has a correlation with type 2 diabetes mellitus(T2DM)are still controversial, this article will from the Hp infection rate in patients with T2DM and by epidemiological and putative mechanisms discusses the relationship between Hp infection and T2DM and for future related research is discussed.

Keywords: helicobacter pylori; type 2 diabetes mellitus; reserch progress

幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰氏阴性致病菌, 主要通过胃上皮细胞繁殖引起慢性胃炎、消化性溃疡和/或恶性肿瘤。2型糖尿病(T2DM)是一个新兴的流行性疾病, 全世界每年有380万成年人死于糖尿病^[1]。2型糖尿病的发病机制很复杂, 与生活方式相关的危险因素包括饮食、肥胖、体力活动、遗传背景和社会经济因素。进一步认识2型糖尿病将会推迟或预防其发病及减缓其发展。最新的研究证据表明, 炎症参与2型糖尿病的发生、发展, Hp感染与2型糖尿病的发病率之间有显著的相关性。本文主要就2型糖尿病患者Hp感染情况及Hp感染和2型糖尿病可能的发病机制做一综述。

1 2型糖尿病与Hp感染 Hp和糖尿病之间的相关性研究目前仍然存在争议, 一些研究表明糖尿病患者有更高的患病率^[2,3]。然而其他报告认为两者之间没有相关性^[4,5]。Simon等^[6]人在1989年首次发现糖尿病与Hp之间存在相关性, 他们发现糖尿病患者与无症状的对照组相比, Hp的感染率更高(62% vs 21%)。Zhou等^[7]最近进行的一项荟萃分析, 由来自41项研究的14080例患者参与, 总的Hp感染率为42.29%, 在糖尿病患者中

Hp的比值比(OR)增加了1.33, 特别是在2型糖尿病患者中(OR=1.76)。Jeon等^[3]的一项研究第一次证明Hp感染会增加糖尿病的发病率, 他们采用的是782例年龄大于60岁的拉丁裔人的前瞻性研究, 在研究的开始, 参与者的糖尿病状态是不知道的, 在10年中Hp抗体血清学每年检验两次, 在这项研究的过程中, 144例发展为糖尿病, 那些一开始血清学阳性的人群比血清学阴性的人群更有可能患糖尿病的概率超过两倍。Chen等^[8]调查了两个独立大样本库, 基于Hp血清阳性率与平均水平糖化血红蛋白的关系提出了新的见解, 报告显示, 特别是Hp血清学阳性和Hp细胞毒素相关蛋白阳性, 与平均糖化血红蛋白水平高度相关, 这一研究排除有糖尿病病史的人群并控制潜在的混杂因素, 这一研究主要选择的是年龄大于18岁的成年人, 研究也显示随着糖化血红蛋白水平的增加, Hp与体重指数有协同效应, 这表明Hp感染与成人糖耐量受损密切相关, 如果体重指数(BMI)升高, 相关性更明显。

相比之下, 其他研究发现Hp与糖尿病之间没有相关性^[4,5,9]。Xia等^[10]的一项大型的精心设计的研究显示, Hp血清学阳性在糖尿病患者与非

* 作者简介: 李晓燕(1978-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 内分泌及代谢病学, Tel: 13379292807, E-mail: 7442813@qq.com。

通讯作者: 王养维, 男, 陕西省人民医院内分泌科主任, 硕士研究生导师, Tel: 13991930381, E-mail: wangyangwei1068@126.com。

糖尿病对照组之间没有明显差异,另外一项来自尼日利亚,Oluyemi等^[11]的研究发现,Hp患病率在2型糖尿病患者与对照组之间无显著差异,这与来自土耳其^[12]的研究结果是一致的。关于Hp和2型糖尿病相关性的报告差异可能是由于用来诊断Hp阳性率和糖尿病的方法不一致,有限的小样本量,潜在的混杂因素如年龄和社会经济状况等因素。

2 Hp感染和糖尿病的发病机制 尽管没有确凿的证据证明Hp在糖尿病发病中所扮演的角色,但他们之间可能存在的因果关系是一个有趣的值得探讨的问题。有几个涉及糖尿病患者的易感性增加的证据:首先,对于糖调节受损者,细胞免疫和体液免疫可能使个体对Hp的敏感性增加^[13];其次,糖调节受损可能会使胃黏膜表面产生化学变化,进而促进Hp感染^[3];最后,患有糖尿病的个体较健康对照组更频繁的暴露于病原体。胰岛素不敏感是一种早期现象,随着时间推移,在出现临床高血糖症状之前,胰岛B细胞的功能逐渐下降,Hp感染后许多因素可受到影响如胰岛素抵抗、糖毒性、脂毒性、慢性炎症、遗传和表观遗传因素^[14]。

2.1 Hp和胰岛素抵抗 越来越多的证据表明Hp感染和胰岛素抵抗相关^[15,16],胰岛素抵抗可以定义为胰岛素不再有效地诱导葡萄糖在骨骼肌肉中代谢或抑制肝糖原产生。胰岛素抵抗和胰岛素分泌异常是2型糖尿病的主要发病机制。关于慢性Hp感染和胰岛素抵抗的第一个直接证据来自Aydemir等^[17]的一项研究,研究显示Hp感染阳性的个体有更高的胰岛素抵抗。此外,在2009年日本的一项研究,包括1107例无症状的被试者的庞大研究群体,研究结果表明Hp是胰岛素抵抗的一个重要的独立危险因素^[16]。

最近的一项系统回顾性研究,Hp感染和胰岛素指数之间的相关性证据显示Hp和胰岛素抵抗之间有正相关的趋势^[15]。然而,Gillum等^[18]在40~74岁的美国人群中的一项研究认为Hp感染与糖尿病患病率或胰岛素抵抗综合征之间没有相关性。此外,Park等^[19]报道称,在感染Hp后,代谢和炎症参数,包括血糖、血脂、胰岛素抵抗、白细胞计数、C-反应蛋白水平都没有改变。需要注意的一点是在所有的研究中Hp感染并不都是通过黏膜活检标本进行检测的,黏膜活检标本被认为是诊断Hp的金标准。

2.2 Hp感染和慢性炎症 人们普遍认为,由Hp感染引起的慢性炎症和2型糖尿病的发病机理密切相关,这主要和先天性免疫系统的激活和低炎症状态的慢性细胞因子介导相关。许多组织都受到

促炎细胞因子的影响,导致2型糖尿病的典型临床特征^[20]。脂肪组织炎症被认为是胰岛素抵抗发病机制中的一个关键因素,在2型糖尿病中白细胞介素-1通过减少胰岛素分泌来介导胰岛β细胞自身炎症。这种炎症的特点是骨髓巨噬细胞浸润的增加和增加表达的趋化因子和细胞因子如IL-1b,IL-6,C-反应蛋白以及肿瘤坏死因子(TNF)^[21]。这些和其他巨噬细胞分泌因素发挥旁分泌的作用导致激活丝氨酸如c-jun的N-端激酶和核抑制因子-kB激酶B,从而磷酸化胰岛素受体底物蛋白和在脂肪组织中创建胰岛素抵抗状态^[22]。

一些流行病学研究表明,病原体是导致胰岛素抵抗炎症的一个危险因素。Hp感染的胃上皮细胞引起的急慢性炎症使得胃黏膜下中性粒细胞和单核细胞浸润,从而引起胃黏膜损伤和上皮重构^[23]。Hp感染的宿主免疫反应是复杂的,涉及到上调多种促炎细胞因子,如C-反应蛋白,IL-6及TNF-α,这和胰岛素抵抗及2型糖尿病的发生发展是相关的。人类的C反应蛋白主要是由肝细胞合成并受炎性细胞因子(主要是TNF和IL-6)的调节,并且超敏C反应蛋白已经成为糖尿病发病风险的主要研究对象。IL-6产生于各种各样的组织,大约25%的IL-6来源于皮下脂肪组织,并且被认为可以调节脂肪细胞中葡萄糖,脂质代谢和体重^[24]。脂肪组织TNF-α产生的增加可能是脂肪组织诱导外周胰岛素抵抗的一个关键机制,通过间接增加游离脂肪酸氧化,刺激胰岛素反调节激素或细胞因子(如IL-6和CRP)导致内皮功能受损,或直接抑制对葡萄糖转运蛋白GLUT4的影响,或抑制葡萄糖刺激胰岛β细胞释放胰岛素^[25]。此外,Hp肠道微生物群会导致脂多糖产生增加,这是细菌细胞壁的一个组成成分,也可以激活先天炎症反应过程。脂多糖的血液浓度在肥胖的2型糖尿病患者中比非糖尿病患者及瘦人更高,并且和胰岛素抵抗水平相关^[26]。

2.3 Hp感染和激素 Hp相关性胃炎可能影响胃相关激素如瘦素和胃饥饿素^[27],以及胃泌素、生长抑素^[28]的分泌,这可能影响糖尿病的易感性。胃泌素增加有关食物和葡萄糖刺激的胰岛素释放^[29],生长抑素调节胰腺的胰岛素分泌和移植胰岛素的释放^[30]。感染Hp的病人可能因此改变了胰岛素的释放,因为感染Hp后会刺激血清胃泌素浓度升高和生长抑素下降^[28]。瘦素和胃饥饿素参与体内能量平衡的调节,从而影响肥胖、胰岛素敏感性和葡萄糖稳态^[31]。胃饥饿素减少能量消耗和促进体重增加^[32],而瘦素,主要由脂肪细胞表达,减少食物的摄入量,增加能量消耗^[33]。Hp的感染

会减少胃饥饿素的产生^[34]增加瘦素的分泌^[35]。低胃饥饿素水平与空腹胰岛素浓度升高相关,胰岛素抵抗及2型糖尿病相关^[36]。瘦素也会导致胰岛素抵抗的发生^[37]。

2.4 Hp感染和胰岛素分泌 胰岛素分泌减少是2型糖尿病的主要生理病理缺陷之一。从正常糖耐量到前驱糖尿病及2型糖尿病是以持续的胰岛B细胞功能缺陷为特点。Rahman等^[38]也认为Hp感染和胰岛素分泌受损之间有相关性,产生胰岛素的胰腺B细胞尤其容易受到炎症和氧化应激的影响。因此,Hp感染引起的炎症导致胰岛素分泌减少是合理的。此外,Ojetti等^[39]的研究认为,年轻时被Hp感染的人群,更有可能出现胰岛素分泌受损,这有可能会增加2型糖尿病的患病风险。越来越多的证据表明,细胞因子在胰岛B细胞凋亡中扮演非常重要的角色,由于长期慢性接触IL-1, TNF- α 和IFN- γ ,会使得胰岛素分泌减少和胰岛B细胞凋亡^[40]。尽管有这么多研究,然而我们需要更多的研究来阐明Hp感染在胰岛素分泌和2型糖尿病发病率中所扮演的角色。

自Hp被发现以来,各种各样的流行病学研究、治疗试验、案例报告已经直接或间接地评估这种细菌在各种胃肠外疾病的发病机制。尽管目前没有数据提供具体的证据表明Hp在糖尿病中发挥作用,但是这种可能性不能排除。2型糖尿病的发病机制是复杂的,涉及胰岛素抵抗,慢性炎症,胃肠相关激素的分泌,胰岛素分泌缺陷等。糖尿病是一个多层面和多因素疾病,不大可能由单一原因造成,我们需要进行大型前瞻性调查研究来发现Hp对糖尿病的影响,与此同时,迫切需要大量介入性研究来评估Hp清除对于糖尿病的预防和发展的长期受益。

参考文献:

- [1] van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010, 17(Suppl 1): S3-S8.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings[J]. Eur J Intern Med, 2002, 13(6): 376.
- [5] Demir M, Ookturk 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.
- [6] Simon L, Tornóczky J, Tóth M, et al. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice[J]. Orv Hetil, 1989, 130(25): 1325-1329.
- [7] 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.
- [8] Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels[J]. J Infect Dis, 2012, 205(8): 1195-1202.
- [9] Lutsey PL, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Serological evidence of infections and Type 2 diabetes: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Diabet Med, 2009, 26(2): 149-152.
- [10] Xia HH, Talley NJ, Kam EP, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(4): 1039-1046.
- [11] Oluyemi A, Anomneze E, Smith S, et al. Prevalence of a marker of active *Helicobacter pylori* infection among patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria[J]. BMC Res Notes, 2012, 5(1): 284.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2): 98-107.
- [15] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review[J]. Helicobacter, 2011, 16(2): 79-88.
- [16] Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. *Helicobacter*

- pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population[J]. *Helicobacter*, 2009, 14(5):496-502.
- [17] Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance[J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(11):2090-2093.
- [18] Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation; the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *J Natl Med Assoc*, 2004, 96(11):1470-1476.
- [19] Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters[J]. *J Natl Med Assoc*, 2005, 97(4):508-513.
- [20] Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(1):10-16.
- [21] Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 β in type 2 diabetes[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17(4):314-321.
- [22] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7):1793-1801.
- [23] Misiewicz JJ. Current insights in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 7(7):701-703.
- [24] Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, et al. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(15):4113-4116.
- [25] Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(8):1403-1410.
- [26] Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8):1809-1815.
- [27] Jeffery PL, McGuckin MA, Linden SK. Endocrine impact of *Helicobacter pylori*: focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(10):1249-1260.
- [28] Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones[J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37(2):77-86.
- [29] Peach HG, Barnett NE. *Helicobacter pylori* infection and fasting plasma glucose concentration[J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54(6):466-469.
- [30] Acbay O, Celik AF, Gündoğdu S. Does *Helicobacter pylori* induced gastritis enhance food-stimulated insulin release[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(7):1327-1331.
- [31] Verhulst PJ, Depoortere I. Ghrelin's second life: from appetite stimulator to glucose regulator[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(25):3183-3195.
- [32] Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents[J]. *Nature*, 2000, 407(686):908-913.
- [33] Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene[J]. *Science*, 1995, 269(5223):543-546.
- [34] Osawa H, Nakazato M, Date Y, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1):10-16.
- [35] Nishi Y, Isomoto H, Uotani S, et al. Enhanced production of leptin in gastric fundic mucosa with *Helicobacter pylori* infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(5):695-699.
- [36] Pöykkö SM, Kellokoski E, Hökkö S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(10):2546-2553.
- [37] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. *Science*, 1996, 274(5290):1185-1188.
- [38] Rahman MA, Cope MB, Sarker SA, et al. *Helicobacter pylori* infection and inflammation: implication for the pathophysiology of diabetes and coronary heart disease in asian indians[J]. *J Life Sci*, 2009, 1(1):45-50.
- [39] Ojetti V, Pellicano R, Fagoonee S, et al. *Helicobacter pylori* infection and diabetes[J]. *Minerva Med*, 2010, 101(2):115-119.
- [40] Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, et al. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function[J]. *Metabolism Clinical & Experimental*, 2011, 60(12):1664-1672.