

幽门螺旋杆菌与神经系统疾病相关性研究进展

赵一锦, 宋传芳, 王艳梅, 贾红玲

摘要 幽门螺旋杆菌(Hp)为全球性高感染率致病菌, 不仅与胃肠疾病密切相关, 而且参与了许多胃肠外疾病的发展。近年来Hp与神经系统疾病逐渐引起重视, 本文就Hp感染与神经系统疾病相关性的研究进展作一综述。

关键词 幽门螺旋杆菌; 神经系统疾病; 感染

中图分类号 R741; R741.02; R573 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191720

本文引用格式: 赵一锦, 宋传芳, 王艳梅, 贾红玲. 幽门螺旋杆菌与神经系统疾病相关性研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 743-744, 753.

作者单位

牡丹江医学院附属
红旗医院消化内科
牡丹江 157011

收稿日期

2020-11-19

通讯作者

贾红玲

Xiaohong2006521

@126.com

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种定居于人胃中的革兰氏阴性细菌。世界近一半人口是Hp的携带者。Hp感染与胃部疾病的发病有关, 如萎缩性胃炎、消化性溃疡和胃癌。研究发现, Hp与神经系统疾病也有关。明确两者的关系及相关机制对疾病的预防及治疗具有重要的指导意义。本文对近年来Hp与神经系统疾病的相关性及潜在机制予以综述。

1 Hp与痴呆

1.1 Hp与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD是经典的神经退行性疾病之一, 其特征是进行性认知功能障碍和行为损害。有研究显示Hp感染与AD呈显著正相关, 根除Hp可能延缓AD进展, 尤其是在包括轻度认知障碍在内的疾病早期阶段^[1]。Kountouras等^[2]研究发现, Hp阳性的AD患者载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, Apo E4)多态性增加, 而该脂蛋白是AD最常见的遗传危险因素。一种解释两者关联的假说是Hp可能通过口鼻-嗅觉途径进入大脑, 从而导致神经退行性变; 另一假设被称为“特洛伊木马理论”, 指Hp通过破坏血脑屏障的循环单核细胞(可能由于自噬缺陷而被Hp感染, 导致Hp在自噬血管中复制), 促使炎性介质的产生增加, 并通过上调金属蛋白酶引起血脑屏障破坏。第3个假设是Hp可能通过胃肠道快速逆行神经通路进入大脑, 导致神经变性^[3]。但Fani等^[4]进行的一项基于人群的队列研究发现Hp感染和痴呆风险之间没有关联。因此, 将Hp与痴呆的关系仍有争议。

1.2 Hp与血管性痴呆(vascular dementia, VD)

VD是一组由脑血管疾病导致的智能及认知功能障碍综合征, 是第二大常见的痴呆类型。Hp可能是VD的危险因素。有研究发现Hp感染可能通过增加传统炎症因子(IL-1 α 、IL-6和TNF- β)的表达导致VD患者的认知能力下降^[5]。也有研究发现Hp感染可通过增加VD患者的血清YKL-40(新型炎症生物标志物)来增强颈动脉粥样硬化, 且血清

YKL-40与颈动脉内膜中层厚度值呈正相关, 并且该关联与传统的动脉粥样硬化危险因素无关^[6]。虽然VD与Hp相关的动脉粥样硬化的特定病理过程仍需要进一步研究, 但这个结论为往后的研究提供了一些线索。

2 Hp与卒中

卒中分为缺血性卒中(约占70%)和出血性卒中(约占30%)。研究发现, Hp感染与缺血性脑卒中有关。先前已有研究证明慢性Hp感染和CagA阳性菌株的存在是缺血性脑卒中的显著危险因素。近年来, 一项基于全国人群的回顾性队列研究显示Hp感染可以增加缺血性脑卒中的风险, 且抗Hp可能有助于缺血性脑卒中预防^[7]。一项基于人群的大型研究中发现Hp感染、胃溃疡和十二指肠溃疡的人发生卒中的可能性显著增加^[8]。但也有学者提出无论是否为CagA阳性菌株, Hp感染与卒中之间没有强关联^[9]。

其具体机制尚不清楚。Hp感染和消化性疾病可能会影响胃部生理和微量营养素的吸收, 如维生素B₁₂和叶酸吸收障碍, 使同型半胱氨酸在体内积聚, 参与自由基形成和免疫介导, 从而启动或加速动脉粥样硬化的形成和发展^[10]。现已证实高同型半胱氨酸血症是脑血管疾病的独立危险因素。Hp感染还可增加多种炎症介质的表达并激活血小板和凝血相关因子促进致疾病发生。我国的一项有关Hp感染与脑梗死复发的相关性及其机制研究也表明, Hp感染可能通过提高血清C反应蛋白及同型半胱氨酸水平, 增加脑梗死复发的风险, 根除Hp后脑梗死的复发率减低^[11]。

3 Hp与中枢神经系统脱髓鞘疾病

3.1 Hp与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)

MS是以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为特点, 遗传易感个体与环境因素共同作用的自身免疫性疾病。先前有研究显示Hp感染是女性抵抗MS风险的保护因子^[12]。一项荟萃分析显示Hp感染与

MS呈负相关,尤其是在西方国家^[13]。最新一项研究也表明HP感染患者的MS发生率较低,Hp似乎可以调节参与MS发病机理的细胞因子信号传导^[14]。Hp的保护作用可以用卫生假说来解释:儿童期多接触感染可以刺激身体免疫调节,从而降低自身免疫疾病和过敏的风险。Hp可以抑制诸如Th1/Th17细胞介导的免疫反应,为中枢神经系统的炎症性脱髓鞘提供保护^[15]。Ranjbar R等^[14]发现Hp阳性MS患者血清中的某些炎症细胞因子包括IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和IL-17水平降低,而这些促炎细胞因子在自身免疫疾病,特别是与神经系统病理学相关疾病的发病机理中起关键作用^[16]。有趣的是,近几年也有研究发现Hp是MS的潜在的触发因素。Hp热休克蛋白60(heat shock protein60,hsp60)抗原与MS触发之间可能存在相关性^[17]。这可能因为哺乳动物细胞和原核生物中hsp发生交叉反应并诱导对自身hsp发生免疫反应。Gerges SE等^[18]的最新一项研究也表明:高抗Hp hsp60 IgG水平与MS患者尤其是继发进行性多发性硬化症相关,并可以作为此类疾病进展的生物标志物。这些矛盾性的研究结果提示我们今后应在大规模和前瞻性研究中探讨Hp感染是否是抵抗MS风险的保护因素^[18]。

3.2 Hp与视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)

NMO是一种中枢神经系统特异性的炎症性脱髓鞘疾病,其临床主要表现为同时或者相继发生视神经炎和脊髓炎的表现。NMO是一种自身免疫疾病,其中针对水通道蛋白(Aquaporin,AQP)的抗体导致脊髓和视神经脱髓鞘,引起麻痹和失明。与MS不同,国内外研究显示Hp是NMO的危险因素^[19,20]。Hp嗜中性粒细胞活化蛋白可能通过激活中性粒细胞释放促炎因子而导致抗AQP4抗体相关的神经损伤。此外,细菌水通道蛋白与人AQP4具有一定的序列同源性,两者发生交叉反应,从而造成神经组织永久性破坏^[21]。

4 Hp与帕金森病(Parkinson's disease,PD)

PD是一种常见于中老年的神经系统变性疾病。临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。其具体发病机制尚未明确,但主要病理改变为黑质多巴胺能神经元变性死亡。一项荟萃分析表明,Hp感染可能与PD的风险有关。Hp感染引发的神经炎症、自身免疫和细胞凋亡似乎是PD发病的原因^[22]。Tan AH等^[23]的横断面研究证明Hp阳性与PD运动严重程度之间存在关联。Dardiotis E等^[24]的荟萃分析也支持了这一观点。PD患者血液中发现的针对多巴胺能神经元的自身抗体,Hp的免疫调节特性可能解释了Hp阳性与PD运动严重性之间的关联^[25]。另有研究显示Hp可能通过影响左旋多巴(PD的主要治疗药物)的吸收引起运动波动,根除Hp可以增加左旋多巴的吸收并使运动波动减少^[26]。最新一项基于人群的回溯性队列研究显示Hp感染与PD发生风险高相关,但根除HP感染的疗法与PD发生风险降低无相关^[27]。有研究表明肠道菌群失调是PD的危险因素^[28],而Hp可能通过Hp-微生物群-宿主的代谢轴影响肠道菌群而使机体致病。但仍需要大量研究进一步确定其潜在的机制。

5 Hp与吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome,GBS)

GBS是以周围神经和神经根的脱髓鞘病变及小血管炎性细胞浸润为病理特点的自身免疫性周围神经病。经典型GBS称为急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,临床表现为急性对称性弛缓性肢体瘫痪,可能由先前的细菌或病毒感染所触发。Ghabace M等^[29]的一项病例对照研究发现患者的血清IgG及脑脊液IgG滴度明显高于对照组。抗Hp IgG可能在GBS中起重要作用^[29]。GBS患者的脑脊液中针对VacA的特异性抗体的靶分子可能与周围神经髓鞘的某些成分有关。其机制可能为受损且渗漏的血液神经屏障使抗体可以进入神经内膜间隙,这些抗体与髓磷脂或轴突的表位之间发生了免疫反应。Hp还可能通过其他几种机制影响GBS的病理生理,包括促炎和血管活性物质的释放(例如细胞因子或类二十烷酸),以及氧化应激或凋亡过程的诱导^[30]。但是近几年相关文献较少,其相关性及病理机制需要进一步研究阐明。

6 总结与展望

综上所述,Hp与神经系统疾病具有相关性,但也存在争议。是否应对Hp阳性的患者进行常规根除治疗的意见也未统一。今后仍需继续进行多方面的探索研究,为神经系统疾病的治疗和预防提供新方向。

参考文献

[1] Shindler-Itskovitch T, Ravona-Springer R, Leibovitz A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Dementia[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 52: 1431-1442.

[2] Mentz H, Horan M, Payton A, et al. Homozygosity in the ApoE 4 polymorphism is associated with dysphagic symptoms in older adults[J]. Dis Esophagus, 2015, 28: 97-103.

[3] Douleris M, Kotronis G, Thomann, R, et al. Review: Impact of Helicobacter pylori on Alzheimer's disease: What do we know so far[J]? Helicobacter, 2018, 23.

[4] Fani L, Wolters FJ, Ikram MK, et al. Helicobacter pylori and the risk of dementia: A population-based study[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14: 1377-1382.

[5] Xu Y, Wang, Q, Liu, Y, et al. Is Helicobacter pylori infection a critical risk factor for vascular dementia[J]? Int J Neurosci, 2016, 126: 899-903.

[6] Xu Y, Wang Q, Liu Y, et al. Association between Helicobacter pylori infection and carotid atherosclerosis in patients with vascular dementia[J]. Neurol Sci, 2016, 362: 73-77.

[7] Huang WS, Tseng CH, Lin CL, et al. Helicobacter pylori infection increases subsequent ischemic stroke risk: a nationwide population-based retrospective cohort study[J]. QJM, 2014, 107: 969-975.

[8] Shindler-Itskovitch T, Chodick G, Shalev V, et al. Helicobacter pylori infection and prevalence of stroke[J]. Helicobacter, 2019, 24: e12553.

[9] Yu M, Zhang Y, Yang Z, et al. Association between Helicobacter pylori infection and stroke: a meta-analysis of prospective observational studies [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23: 2233-2239.

[10] Ren JR, Ren SH, Ning B, et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Saccular Intracranial Aneurysm: A Cohort Study in a Chinese Han Population[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26: 2720-2726.

[11] 杨红霞, 朱忠勇, 刘松清. 幽门螺杆菌感染与脑梗死复发的相关性及其机制研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14: 769-770, 834.

[12] Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, et al. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females[J].

表2 2组不同时间点预后不良患者比例[例(%)]

组别	例数	出院时	随访3个月	随访6个月
非糖尿病组	225	39(17.3)	61(27.1)	47(20.8)
糖尿病组	87	12(13.8)	37(42.5)	36(41.4)
P值		0.442	0.034	0.036

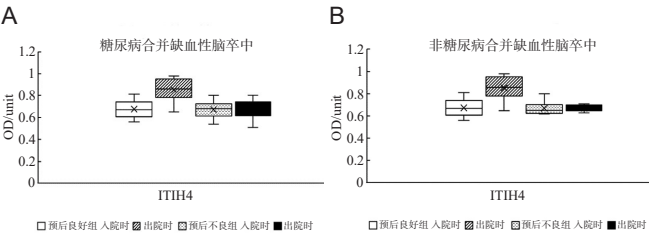


图1 各组患者血清ITIH 4表达水平

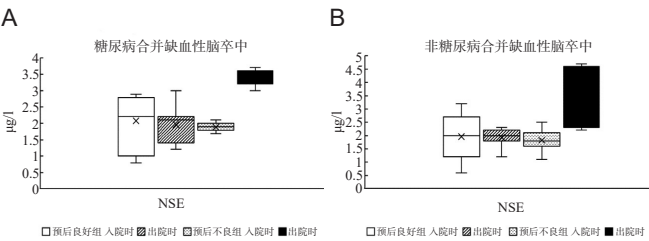


图2 各组患者血清NSE表达水平

282-290.

[13] 王清卿,都基莎,韩易,等. 糖尿病与脑卒中关系[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2: 154-155.

[14] Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12: 577-584.

[15] Sarfo FS, Mobula LM, Plange-Rhule J, et al. Incident stroke among Ghanaians with hypertension and diabetes: A multicenter, prospective cohort study[J]. J Neurol Sci, 2018, 395: 17-24.

[16] 何晓平. 评估厄贝沙坦对治疗高血压合并糖尿病肾病患者的效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19: 102-106.

[17] Plubell DL, Fenton AM, Rosario S, et al. High-Density Lipoprotein Carries Markers That Track With Recovery From Stroke[J]. Circ Res, 2020, 127: 1274-1287.

[18] Nayak AR, Shekhawat SD, Lande NH, et al. Incidence and Clinical Outcome of Patients with Hypertensive Acute Ischemic Stroke: An Update from Tertiary Care Center of Central India[J]. Basic Clin Neurosci, 2016, 7: 351-360.

[19] Polcyn R, Capone M, Matzelle D, et al. Enolase inhibition alters metabolic hormones and inflammatory factors to promote neuroprotection in spinal cord injury[J]. Neurochem Int, 2020, 139: 104788.

[20] Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867: 125-143.

[21] 姜柳米, 王进平, 张敏, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清NSE、hs-CRP水平与脑梗死体积、NIHSS评分的关系及临床指导意义[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20: 132-135.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第744页)

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 603-607.

[13] Yao G, Wang P, Luo XD, et al. Meta-analysis of association between Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis[J]. Neurosci Lett, 2016, 620: 1-7.

[14] Ranjbar R, Karampoor S, Jalilian FA. The protective effect of Helicobacter Pylori infection on the susceptibility of multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2019, 337: 577069.

[15] Cook KW, Crooks J, Hussain K, et al. Helicobacter pylori infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis[J]. Front Microbiol, 2015, 6: 52.

[16] Gogoleva VS, Atrakhany KN, Drutskaya MS, et al. Cytokines as Mediators of Neuroinflammation In Experimental Autoimmune Encephalomyelitis[J]. Biochemistry (Mosc), 2018, 83: 1089-1103.

[17] Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, et al. Anti-hsp60 antibody responses based on Helicobacter pylori in patients with multiple sclerosis: (ir)Relevance to disease pathogenesis[J]. J Neuroimmunol, 2016, 298: 19-23.

[18] Gerges SE, Alosch TK, Khalil SH, et al. Relevance of Helicobacter pylori infection in Egyptian multiple sclerosis patients[J]. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg, 2018, 54: 41.

[19] Long Y, Gao C, Qiu W, et al. Helicobacter pylori infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis[J]. Neuroimmunomodulation, 2013, 20: 107-112.

[20] Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, et al. Aquaporin 4, Helicobacter pylori and potential implications for neuromyelitis optica[J]. J Neuroimmunol, 2013, 263: 162-163.

[21] Kira JI, Isobe N. Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system[J]. J Neuroimmunol, 2019, 329:

14-19.

[22] Shen X, Yang H, Wu Y, et al. Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori infection with Parkinson's diseases[J]. Helicobacter, 2017, 22.

[23] Tan AH, Mahadeva S, Marras C, et al. Helicobacter pylori infection is associated with worse severity of Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21: 221-225.

[24] Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AA, et al. H. pylori and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 175: 16-24.

[25] Suwarnalata G, Tan AH, Isa H, et al. Augmentation of Autoantibodies by Helicobacter pylori in Parkinson's Disease Patients May Be Linked to Greater Severity[J]. PLoS One, 2016, 11: e0153725.

[26] Camcı G, Oğuz S. Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori[J]. J Clin Neurol, 2016, 12: 147-150.

[27] Huang HK, Wang JH, Lei WY, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 47: 26-31.

[28] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease[J]. Cell, 2016, 167: 1469-1480.

[29] Ghabaee M, Ghanbarian D, Brujeni GN, et al. Could Helicobacter pylori play an important role in axonal type of Guillain-Barré syndrome pathogenesis[J]? Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112: 193-198.

[30] Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, et al. Helicobacter pylori infection may trigger Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis[J]. J Neurol Sci, 2011, 305: 167-168.

(本文编辑:唐颖馨)