

· 流行病学 ·

成都地区体检人群幽门螺旋杆菌感染与骨转换标志物相关性分析

麦涛¹ 刘琳^{2*} 王加强¹ 苏杨¹

1. 四川省医学科学院 四川省人民医院检验科, 四川 成都 610072

2. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院检验科, 四川 成都 610041

中图分类号: R59 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0550-04

摘要: 目的 分析成都地区体检人群幽门螺旋杆菌感染及其骨转换标志物检测结果, 探讨幽门螺旋杆菌(HP)感染与骨质转换标志物之间的相关性。方法 研究对象包括成年健康体检者 1484 名, 其中男性 854 名, 年龄 20~87 岁; 女性 630 名, 年龄 24~81 岁。分成 HP(-) 男性组、HP(+) 男性组、HP(-) 女性组和 HP(+) 女性组。采用电化学发光法检测血清总 I 型胶原氨基端延肽(TPINP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)和骨钙素(N-MID), 胶体金法检测血清 HP 抗体。使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。结果 成都地区体检健康人群中 HP 感染率高达 60%~61.5%, 无性别差异($P>0.05$)。骨形成标志物 TPINP、N-MID, 男性均小于女性, 但方差分析结果表明为性别之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$)。骨吸收标志物 β -CTX 则表现为男性大于女性, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。HP 感染对男性或者女性的骨转换标志物不存在显著性影响($P>0.05$)。结论 幽门螺旋杆菌感染与人群骨质疏松可能不存在相关性。但成都地区幽门螺旋杆菌感染率高, 需关注其对人们健康的影响。

关键词: 幽门螺旋杆菌感染; 骨转换标志物; 骨质疏松症

Correlation analysis between *Helicobacter pylori* infection and bone turnover markers in healthy individuals in ChengduMAI Tao¹, LIU Lin^{2*}, WANG Jiaqiang¹, SU Yang¹

1. Clinical Laboratory, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

2. Clinical Laboratory, Hospital of Chengdu Office of Tibetan Autonomous Region People's Government, Chengdu 610041, China

* Corresponding author: LIU Lin, Email: mt1975@sina.com

Abstract: Objective Osteoporosis can lead to fragility fractures, which seriously affect the quality of life of patients. The cause of osteoporosis is complex and not fully understood. Some studies have suggested that osteoporosis may be related to *Helicobacter pylori* infection, but there are many controversies. Therefore, in this study, we analyzed the detection result of *Helicobacter pylori* infection and bone turnover markers in the physical examination population in Chengdu, and explored the correlation between *Helicobacter pylori* (HP) infection and bone turnover markers. **Methods** The study included 1484 healthy individuals, including 854 males, aged 20-87 years, and 630 females, aged 24-81 years, divided into HP (-) male group, HP (+) male group, HP (-) female group and HP (+) female group. The levels of serum total N-terminal procollagen I propeptides (TPINP), C-terminal telopeptides of type I collagen (β -CTX) and N end of osteocalcin (N-MID) were detected by electrochemiluminescence method, and serum HP antibody was detected by colloidal gold method. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0 software. **Results** The HP infection rate in the physical examination population in Chengdu was as high as 60%-61.5%, and there was no gender difference ($P>0.05$). The bone formation markers TPINP and N-MID were lower in males than females, but the analysis of variance showed that the difference between genders was not statistically significant ($P>0.05$). The bone resorption marker β -CTX was higher in males than in females, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). HP infection did not have a significant effect on bone turnover markers in men or women ($P>0.05$). **Conclusion** There may be no correlation between *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis in the population. However, the infection rate of *Helicobacter pylori* in Chengdu is

* 通信作者: 刘琳, Email: mt1975@sina.com

high, and it is necessary to pay attention to its impact on people's health.

Key words: Helicobacter pylori infection; bone turnover marker; osteoporosis

骨质疏松症是全球性的公共健康问题之一,其并发症脆性骨折可使患者致残,并严重影响患者的生活质量。骨质疏松症的具体病因目前尚未完全明确,一般认为与内分泌、遗传、废用、疾病、生活习惯、环境等密切相关^[1-2]。目前,有少量研究关于骨质疏松症与患者体内的幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, HP)感染相关性的研究^[3-5],其中部分报道认为两者之间不存在相关性^[6]。因此,有必要在大样本基础上深入分析其与骨质疏松症的关系。

骨代谢标志物(bone metabolic marker, BMM)是指能反映骨骼组织代谢状态的物质,这些物质包括了通常所指的骨代谢调节激素(血钙、血磷、PTH等)和骨转换标志物(bone turnover marker, BTM)。笔者对我院1484例健康体检者就HP感染与其骨转换标志物即总I型胶原氨基端延肽(total N-terminal procollagen I propeptides, TPINP)、 β -胶原降解产物(C-terminal Telopeptides of Type I collagen, β -CTX)和骨钙素(N end of osteocalcin, N-MID)进行回顾性分析,探讨在HP感染健康人群中两者的相关性,以期对骨质疏松症的预防和医疗干预提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

来自2017年1月至2018年9月四川省人民医院成年体检者1484名。其中男性854名,年龄20~87岁,平均年龄(46.1 $\pm$ 9.3)岁;女性630名,年龄24~81岁,平均年龄(46.8 $\pm$ 9.4)岁。排除标准:患有严重心脏、肝肾疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病或其他慢性严重感染性疾病。鉴于所调研的骨代谢指标存在性别差异,根据HP感染情况(血清HP抗体筛查)^[3],将研究对象分为男性HP(+)组、

男性HP(-)组、女性HP(+)组、女性HP(-)组。划分依据见表1。

1.2 方法与仪器

1.2.1 血清样本采集:清晨空腹状态下采集静脉血5 mL,采集时间为上午8点至11点。静脉血样本采集后室温静置1 h, 3 000 r/min离心5 min,获得血清样本。样本检测、定标和质控过程严格按照实验室流程进行,检测结果稳定。

1.2.2 骨转换相关指标:检测T-PINP、N-MID、 β -CTX等指标的仪器为Cobas6000e601全自动电化学发光免疫分析仪(德国罗氏诊断有限公司),T-PINP、N-MID和 β -CTX试剂盒(德国罗氏诊断有限公司),按试剂商提供的标准操作程序,采用电化学发光法进行检测,检测原理采用夹心法。

1.2.3 血清HP特异性IgG抗体的检测:采用北京贝尔生物工程有限公司生产的HP抗体胶体金试剂进行,操作步骤严格按试剂商提供的标准操作程序进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析,呈正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,骨代谢指标采用单变量双因素(HP、性别)方差分析,各年龄段人数分布资料采用卡方分析,检验标准采用 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般性资料分析

对研究对象年龄构成的均衡性进行 χ^2 检验分析,结果表明,男性组及女性组年龄段构成差异无统计学意义。另外,普通人群中男性组与女性组中,HP感染率均高, χ^2 检验分析结果表明不存在性别的影响。详见表1、表2。

表1 研究对象各组年龄构成(n)

Table 1 Age composition of each group of the study subjects

组别	年龄段						总人数	χ^2 值	P 值
	≤ 29	29~40	41~48	49~55	56~65	≥ 66			
男性 HP+	20	104	210	132	45	14	525		
男性 HP-	12	63	135	85	25	9	329	0.388*	>0.05
女性 HP+	9	80	135	108	28	18	378		
女性 HP-	6	51	88	71	21	15	252	0.673*	>0.05

注: HP+男性组与HP-男性组比较,* $P>0.05$; HP+女性组与HP-女性组比较,* $P>0.05$ 。

表 2 体检人群 HP 感染情况

Table 2 HP infection in the healthy individuals

性别	例数/n	HP 抗体 阳性例数/n	感染 百分比/%	χ^2 值	P 值
男性 *	854	525	61.5		
女性	630	378	60.0	0.331	>0.05

注:男性组与女性组比较,* $P>0.05$ 。

2.2 骨转换指标分析

表 3 各组骨代谢标志物及血清钙状况($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Bone turnover markers and plasma calcium in each group

骨代谢 标志物	HP(-) 男性	HP(+) 男性	HP(-) 女性	HP(+) 女性	性别* F 值	性别* P 值	HP 感染# F 值	HP 感染# P 值
B-CTX/(pg/mL)	469.42±91.33	467.67±195.01	438.32±222.76	412.18±211.43	18.989	<0.05	1.885	>0.05
T-PINP/(ng/mL)	48.84±17.69	48.84±18.69	52.29±24.02	51.00±23.63	1.531	>0.05	0.796	>0.05
N-MID/ (ng/mL)	17.95±6.24	18.07±6.42	18.89±10.15	18.25±7.21	0.011	>0.05	1.807	>0.05

注:性别因素影响,* $P>0.05$;HP 感染因素影响,# $P>0.05$ 。

3 讨论

前期研究表明,成都地区人群中 HP 感染率为 52%~55.58%^[7],但现阶段我们的调研结果显示感染率为 60%~61.5%,说明成都地区近十年来 HP 的感染率还处于缓慢上升阶段。HP 感染与人群生活方式、卫生习惯有关^[8],因此,需要深化群众对幽门螺杆菌相关知识的了解,改变不良生活习惯,注重饮食卫生,从而降低 HP 感染率。

目前的研究表明,HP 感染既与胃肠疾病如慢性萎缩性胃炎等相关,也与生活方式相关疾病如骨质疏松症也存在密切的相关性。但幽门螺杆菌感染所致炎症是否会导致这些疾病,仍存在争议^[9]。骨质疏松症是多因素共同导致的增龄性疾病,病理表现主要为骨量减少、骨微结构受损、骨脆性增加、易骨折等。部分消化系统疾病如慢性胃炎与骨质疏松症之间有着密切关系,其原因在于这些疾病多伴有消化不良症状,患者易出现营养失衡,导致蛋白质及钙磷镁等摄入减少,最终导致骨量减少,发生骨质疏松^[10]。

骨代谢标志物是反映骨骼细胞活性与骨基质形成或吸收代谢水平的生化产物。目前发现的具有较高灵敏度和特异性的标志物为骨形成标志物 T-PINP、N-MID 及骨吸收标志物 β -CTX^[11]等。临床通过检测其血或尿中浓度水平,了解骨组织新陈代谢的情况,早期诊断代谢性骨病、预测骨量丢失、骨折和监测药物疗效^[11-13]。

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis,

结果表明在骨形成标志物 T-PINP、N-MID,男性均小于女性,但方差分析结果表明为性别之间的差异不具有统计学意义。骨吸收标志物 β -CTX 则表现为男性大于女性,差异具有统计学意义。HP 感染组与非感染组之间的 T-PINP、N-MID 和 β -CTX 均值大致相等,差异不具有统计学意义。

CAG)系指胃黏膜上皮反复受损所致慢性胃部疾病。现已证实 HP 感染是 CAG 的危险因素^[14],而且患者多伴有骨质异常甚至骨质疏松^[15]。其可能机制是 HP 感染刺激患者各种炎症因子的产生,影响胃或全身的炎症反应,从而导致局部或全身骨质疏松^[16]。Mizuno 等^[3]利用血清学方法评估 HP 感染与 CAG 存在是否可作为患者发生骨质疏松的预测因子。发现 HP 感染并发 CAG 均显著增加患者骨小梁密度降低的风险。因此,他们认为 HP 感染并发 CAG,可以用于 CAG 患者并发骨质疏松症的风险评估。

但也有学者认为,HP 感染与患者骨质疏松症不存在显著性关联。Chen 等^[17]在对社区人群使用骨折风险评估工具分析 HP 感染、脂联素、瘦素和 10 年骨折风险之间的关联时发现 HP 感染无法预测任何一种性别的 10 年骨折风险。Chinda 等^[18]分析日本体检妇女中 HP 感染与骨质减少、雌激素水平、钙摄入量和几种生活方式因素之间的关系,多元分析结果显示,日本妇女骨质减少与雌激素水平的降低及不良生活方式相关,与 HP 感染无关。Ozdem 等^[19]研究发现,儿童 HP 阳性组与 HP 阴性组比较,其血清骨代谢标志物水平差异没有统计学意义。在国内,我们首次大样本、性别年龄均衡的分析 HP 感染无症状人群及非感染者的骨转换标志物水平,借此探讨 HP 感染与患者骨质疏松症的关联情况。检测结果显示,血清 β -CTX 骨吸收标志物在性别之间表现出差异,这可能与女性体内雌激素的影响有关^[18]。但在血清中骨形成指标 TPINP 和 N-MID,虽

然男性小于女性,统计分析结果却表明性别或HP感染均不存在显著性影响。这一发现也证实HP感染引起的炎症反应所致患骨质疏松症机制假说可能是不成立的^[20]。因此在无症状人群长期的HP感染过程中,是否会增加骨质疏松的风险,还需要进一步深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis [J]. *Endocr Rev*, 2010,31(5):629-662.
- [2] Vidal M, Thibodaux RJ, Neira LFV, et al. Osteoporosis: a clinical and pharmacological update [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(2):385-395.
- [3] Mizuno S, Matsui D, Watanabe I, et al. Serologically Determined Gastric Mucosal Condition Is a Predictive Factor for Osteoporosis in Japanese Men [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(7):2063-2069.
- [4] Pan BL, Huang CF, Chuah SK, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and bone mineral density: a retrospective cross-sectional study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):54-59.
- [5] Shih HM, Hsu TY, Chen CY, et al. Analysis of patients with *Helicobacter pylori* Infection and the subsequent risk of developing osteoporosis after eradication therapy: a nationwide population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162645.
- [6] Kalantarhormozi MR, Assadi M, Vahdat K, et al. *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* IgG seropositivities are not predictors of osteoporosis-associated bone loss: a prospective cohort study [J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(4): 422-428.
- [7] 章阳,郑文斌,黄美云,等.成都市居民幽门螺旋杆菌感染状况分析[J].*华西医学*, 2009, 24(8):2033-2034.
- [8] 包英,杨元素,罗丹.健康体检成年人幽门螺杆菌感染的相关因素研究[J].*中国现代医学杂志*, 2016, 26(12):127-130.
- [9] 罗巧彦,杨茂君,徐勇,等.长江上游女性骨质疏松患病率及相关危险因素调查[J].*中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(7): 833-838.
- [10] 郑艳,孙云松. 127例慢性萎缩性胃炎伴骨质疏松症的中医证候分布回顾性分析[J].*中国中医药信息杂志*, 2013, 20(9):13-15.
- [11] Vilaca T, Gossiel F, Eastell R. Bone turnover markers: use in fracture prediction [J]. *J Clin Densitom*, 2017, 20(3):346-352.
- [12] 廖二元,曹旭.湘雅代谢性骨病学[M];北京:科学出版社, 2013:287-333.
- [13] 张萌萌.中国老年学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J].*中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11): 1263-1272.
- [14] Myint T, Shiota S, Vilaichone Rk, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in patients with dyspeptic symptoms in Myanmar [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(2):629-636.
- [15] Kim HW, Kim YH, Han K, et al. Atrophic gastritis: a related factor for osteoporosis in elderly women [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101852.
- [16] Fotouk-Kiai M, Hoseini SR, Meftah N, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection (HP) and bone mineral density (BMD) in elderly people [J]. *Caspian J Intern Med*, 2015, 6(2):62-66.
- [17] Chen LW, Chen FP, Hsieh CW, et al. Analysis of the associations among *Helicobacter pylori* infection, adiponectin, leptin, and 10-year fracture risk using the fracture risk assessment tool: A cross-sectional community-based study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175365.
- [18] Chinda D, Shimoyama T, Iino C, et al. Decrease of estradiol and several lifestyle factors, but not *Helicobacter pylori* infection, are significant risks for osteopenia in Japanese females [J]. *Digestion*, 2017, 96(2):103-109.
- [19] Ozdem S, Akcam M, Yilmaz A, et al. Biochemical markers of bone metabolism in children with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(4): 967-972.
- [20] Upala S, Sanguankeo A, Wijarnpreecha K, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(4):482-483.

(收稿日期:2018-10-07;修回日期:2019-01-31)