

幽门螺杆菌感染与阿尔茨海默病相关性的

Meta分析

伊尔扎提·艾则孜 法利德·阿塔别克 娜菲莎·巴克 玛依拉·吐尔逊

830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院重症医学中心(伊尔扎提·艾则孜),消化病二科(法利德·阿塔别克),神经内科(玛依拉·吐尔逊); 830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一临床医学院(娜菲莎·巴克)

通信作者:玛依拉·吐尔逊, Email: 43486021@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.009

【摘要】目的 系统评价幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染与阿尔茨海默病(AD)发生的相关性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统数据库中关于*H.pylori*感染与AD之间关联的病例对照研究和队列研究,检索时限为2000年1月至2022年11月。2名研究者对文献进行筛选、提取资料和质量评价。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入15项研究,包括9项病例对照研究($n=1\ 404$),6项队列研究($n=7\ 893$)。Meta分析结果显示,AD组的*H.pylori*感染率高于对照组($OR=1.58$, 95% CI : 1.21~2.06, $P<0.05$),血清中的*H.pylori* IgG抗体含量高于对照组($MD=6.14$, 95% CI : 2.99~9.29, $P<0.01$),简易精神状态检查(MMSE)评分低于对照组($MD=-9.89$, 95% CI : -14.04~-5.74, $P<0.01$);*H.pylori*阳性组的AD发生率高于*H.pylori*阴性组($RR=1.33$, 95% CI : 1.11~1.59, $P<0.01$),差异均有统计学意义。**结论** 当前有限的证据表明,AD与*H.pylori*感染之间有着密切的关联。在AD的发病进展及预后中,*H.pylori*都起着很重要的作用。

【关键词】 阿尔茨海默病; 幽门螺杆菌; 病例对照研究; 队列研究; Meta分析

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C288)

Association between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease: a Meta-analysis

Yierzhati·Aizezi, Falide·Atabieke, Nafeisha·Bake, Mayila·Tuerxun

Center of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Yierzhati A); The Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Falide A); Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Mayila T); The First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Nafeisha B)

Corresponding author: Mayila Tuerxun, Email: 43486021@qq.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the association between *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection and Alzheimer disease (AD) by using Meta-analysis. **Methods** The databases were searched for case-control studies and cohort studies on the association between *H.pylori* infection and AD, including PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Database, VIP database, and CBM. The search was limited to January 2000 through November 2022. Two researchers screened, extracted, and evaluated the quality of literature independently. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 15 studies were included; 9 case-control studies ($n=1\ 404$) and 6 cohort studies ($n=7\ 893$). Meta-analysis showed that the infection rate of *H.pylori* of AD group was higher than that of control group [$OR=1.58$, 95% CI (1.21-2.06), $P<0.01$]; the content of HP-IgG antibody in AD patients was higher than that in control group [$MD=6.14$, 95% CI (2.99-9.29), $P<0.01$]; the Minimum Mental State Examination score in AD patients was lower than that in control group [$MD=-9.89$, 95% CI (-14.04~-5.74), $P<0.01$]. The incidence of AD in patients with confirmed *H.pylori* infection was greater than that in normal controls [$RR=1.33$, 95% CI (1.11-1.59), $P<0.01$]. All the differences were statistically significant. **Conclusions** Current limited evidence

suggests a close link between AD and *H.pylori* infection. For AD, *H.pylori* plays an important role in both etiology, progression and prognosis of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; *Helicobacter pylori*; Case-control studies; Cohort Studies; Meta-analysis

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C288)

AD是老年人好发的神经退行性疾病,其主要临床特征为认知功能下降,尤其在智力、记忆和学习方面。目前,有关AD发病机制的主要理论是 β 样淀粉样斑块(β -amyloid, A β)的积聚和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)^[1]。然而相关研究表明,AD的发生可能与各类病原体感染因素有关。细菌和螺旋体是促炎细胞因子的激活剂,能产生自由基、一氧化氮并进一步诱导细胞凋亡^[2]。部分研究在AD患者的脑脊液和尸检脑中发现了不同种类的感染性病原体,表明感染性微生物能够进入AD患者的脑部,加剧炎症的发生^[3-5]。Cattaneo等^[5]的研究表明,当细菌感染发生时,促炎细胞因子IL-6、CXC趋化因子配体2等在机体中的水平显著提升。因此,分析各类感染性病原体在AD发生、发展中的作用并将其作为治疗AD的一种新型手段将会成为未来的热点方向。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)是一种呈螺旋状或杆状,以定植的方式生存于人体的革兰阴性杆菌,是人类最常见的感染性病原体之一。*H.pylori*可以通过定植作用导致各种上消化道疾病,如慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤以及胃癌^[6],也可以通过调节脑-肠轴发挥全身性作用,并引起神经炎症,通过血液、口鼻嗅觉通路或胃肠道相关的逆行轴突运输途径到达中枢神经系统,参与各类神经系统疾病的形成,如AD、血管性痴呆、PD,还可以影响心血管疾病、皮肤病等^[7]。

多项病例对照和队列研究对*H.pylori*感染和AD之间的潜在联系进行了探索,但结果不一致。目前,部分学者认为*H.pylori*感染导致持续性慢性感染能够加剧AD的发生,但也有部分证据表明*H.pylori*与AD的形成无关^[8],结果相互矛盾。因此,本研究采用Meta分析的方法进行系统评价,分析*H.pylori*感染与AD之间的关联,旨在为临床应用及疾病的预防提供依据。

一、资料与方法

1. 文献纳入与排除标准: (1) 研究类型。病例对照研究、队列研究, 无论是否采用盲法或者分配

隐藏。(2) 研究对象。①确诊*H.pylori*感染的患者; ②确诊AD的患者; ③确诊AD后进行*H.pylori*根除治疗的患者。(3) 暴露因素。①确诊AD; ②*H.pylori*感染。(4) 结局指标。①*H.pylori*感染率; ②AD的新发率; ③确诊AD后的生存年限。(5) 排除指标。①重复纳入的文献; ②无法获取全文或无法提取与此次Meta分析相关数据的文献; ③综述与系统评价类、动物实验类、会议记录类文献; ④非中英文文献; ⑤未设置对照组。

2. 文献检索策略: 由2名研究者(均为住院医师)共同确定检索词与检索式后, 计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science共8个数据库, 检索时限为2000年1月至2022年11月。中文检索词为AD、老年性痴呆症、阿尔茨海默病、阿尔茨海默氏症、老年性痴呆、阿尔茨海默症、老年痴呆症、阿尔茨海默氏症、阿尔兹海默病、幽门螺杆菌、幽门螺旋菌、螺杆菌。英文检索词为Alzheimer dementia; Alzheimer dementias; dementia, Alzheimer; Alzheimer's disease; dementia, senile; senile dementia; dementia, Alzheimer type; Alzheimer type dementia; Alzheimer-type dementia (ATD); helicobacter; gastrospirillum等。补充纳入文献的参考文献从而获取更多相关文献。

3. 文献筛选与资料提取: 由2名研究者独立筛选文献。通过阅读摘要进行首轮筛选, 在筛除明显不相关的文献(系统评价、综述、随机对照研究、动物实验、会议记录、非中文和英文文献、无法获取全文或无法提取与此次Meta分析相关数据的文献及个案报道等)后, 阅读全文进行第2轮筛选以确定是否纳入。如遇还未发布但研究结果可以纳入此次研究的文献, 通过邮件、电话等方式联系原始研究者获取信息。确定最终纳入的文献后, 2名研究者共同阅读全文进行资料的提取, 筛选完后进行交叉核对, 如有分歧, 进行共同探讨或由审校(副主任医师)协助解决。提取的资料包括纳入文献的基本信息(包含第一作者姓名、文献发表时间、作者国籍等)、研究对象的基本特征(包括各组患者例数、

年龄、性别、MMSE评分、*H.pylori* IgG水平、*H.pylori* 检测方法等)、疾病诊断的标准、有无并发症、关注的结局指标和结果测量数据。结局指标:(1)在病例对照研究中,以对照组与试验组*H.pylori*感染率、*H.pylori* IgG水平、MMSE评分以及*H.pylori*的检测方法;(2)在队列研究中,以对照组与试验组的AD新发率、MMSE评分以及生存率为结局指标。

4. 文献的偏倚风险评价方法:由2名研究者分别采用纽卡斯尔渥太华量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)对纳入文献进行偏倚风险的评价^[9],评价后相互核对结果,存在分歧时则进行探讨或审校协助解决。

5. 统计学方法:采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。定性资料采用比值比(odds ratio, OR)、相对危险度(risk ratio, RR)与95%置信区间(confidence interval, CI)作为效应统计量,定量资料采用均数差(mean difference, MD)与95%CI作为效应统计量,病例对照研究采用OR值为效应统计量,队列研究采用RR值或者OR值为效应统计量。纳入研究的异质性采用 χ^2 检验进行分析,结合 I^2 的结果定量判断异质性,当 $I^2 \leq 50\%$ 时表明各个研究间的异质性较小,当 $I^2 > 50\%$ 时表明各个研究间存在较大的异质性, $I^2 = 0\%$ 时表明无异质性。若无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;存在统计学异质性,则进一步探讨异质性来源,在排除存在明显临床异质性的研究结果后,采用随机效应模型进行Meta分析。按照疾病的诊断标准、*H.pylori*的检测方法等相关评价指标进行亚组分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 文献筛选流程及结果:初步获得文献616篇,经剔除与逐层筛选后,获得27篇文献;阅读全文后,最终纳入15项研究^[10-24],其中病例对照研究9项^[10-18],样本量为1 404例;队列研究6项^[19-24],样本量为7 893例。文献筛选流程及最终纳入结果见图1。

2. 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果:纳入研究的基本特征见表1~3,偏倚风险评价见表4~5。

3. Meta分析结果:(1)*H.pylori*感染率。6项病例对照研究^[10, 12, 14-17]报告了AD组与对照组的*H.pylori*感染率,包括1 099例研究对象。各研究之间存在异质性($I^2=66\%$, $P=0.01$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,AD组的*H.pylori*感染率高于对照组,差异有统计学意义($OR=1.58$, $95\%CI: 1.21 \sim 2.06$, $P < 0.001$),见图2。为了探究异质性的来源,对不同*H.pylori*测定方法进行亚组分析,结果显示4种检测方法检测出AD组的*H.pylori*感染率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.003$);但是应用快速尿液检查检测出的两组*H.pylori*感染率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图3。(2)血清中*H.pylori* IgG。5项病例对照研究^[10-13, 18]报告了AD组与对照组血清中*H.pylori* IgG的表达情况,包括533例研究对象。各研究之间存在异质性($I^2=69\%$, $P=0.01$),采用随机效应模型分析,结果显示,AD组血清中*H.pylori* IgG多于对照组,差异有统计学意义($OR=1.58$, $95\%CI: 1.21 \sim 2.06$, $P=0.01$, $I^2=69\%$)。见图4。(3)MMSE评分。4项病例对照研究^[10, 13-15]报

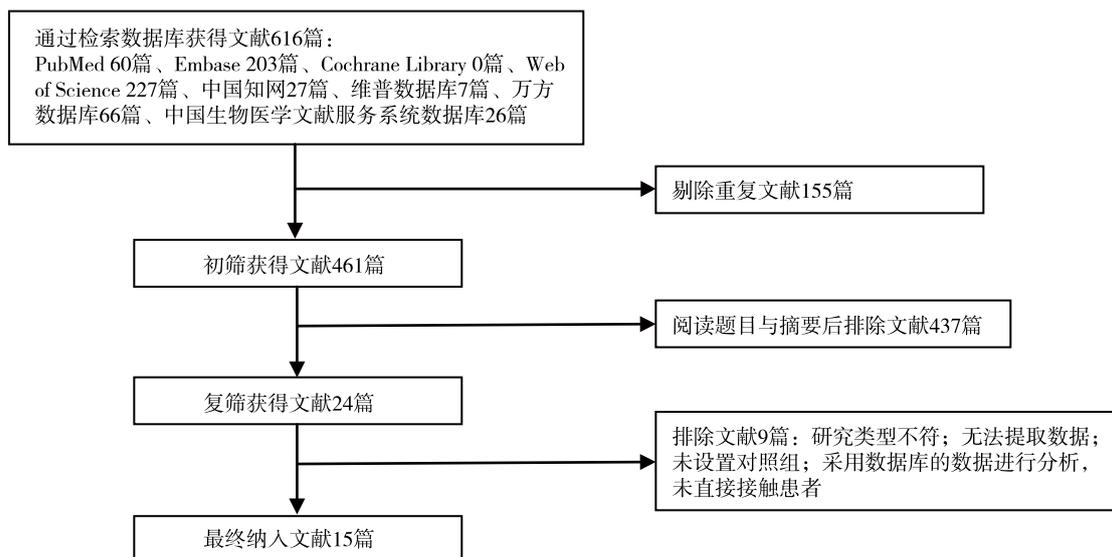


图1 文献筛选流程及结果

表1 纳入9项病例对照研究的基本特征

纳入研究	例数		<i>H.pylori</i> 感染例数		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		性别(例, 男/女)		结局指标(U/ml, $\bar{x} \pm s$)		MMSE评分(分, $\bar{x} \pm s$)		<i>H.pylori</i> 检测方法
	AD组	对照组	AD组	对照组	AD组	对照组	AD组	对照组	AD组	对照组	AD组	对照组	
	47	101	26	51	74.70 ± 7.30	69.00 ± 5.80	27/20	49/52	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 17.20 ± 19.70 血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 21.30 ± 6.26; <i>H.pylori</i> IgA: 22.30 ± 6.29	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 11.60 ± 12.90 血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 14.60 ± 3.61; <i>H.pylori</i> IgA: 13.10 ± 3.87	19.90 ± 5.60	28.90 ± 1.10(有8例认知障碍患者)	
Nägga等, 2003 ^[10]	瑞典												①
Mariano等, 2004 ^[11]	意大利	30	-	-	71.30 ± 7.99	73.60 ± 4.14	10/20	13/17	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 21.30 ± 6.26; <i>H.pylori</i> IgA: 22.30 ± 6.29	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 11.60 ± 12.90 血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 14.60 ± 3.61; <i>H.pylori</i> IgA: 13.10 ± 3.87	-	-	①
Kountouras等, 2006 ^[12]	希腊	50	30	44	65.00 ± 6.90	62.20 ± 8.60	18/32	14/16	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 34.0 ± 40.10 CSF中IgG: 17.00 ± 18.10	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 17.40 ± 7.10	17.40 ± 7.10	-	①②
Kountouras等, 2009 ^[13]	希腊	27	27	-	70.62 ± 6.66	72.57 ± 7.80	12/15	19/8	CSF中IgG: 10.53 ± 12.54; 血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 30.44 ± 33.94	CSF中IgG: 8.63 ± 8.01; 血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 16.24 ± 5.77	18.03 ± 6.56	28.51 ± 1.36	①②
Shiota等, 2011 ^[14]	日本	385	97	239	78.50 ± 6.40	70.40 ± 9.80	114/271	17/80	-	-	20.40 ± 3.80	26.60 ± 1.60	③
Bu等, 2015 ^[15]	中国	128	135	49	70.00 ± 10.00	69.00 ± 9.00	59/69	72/63	-	-	14.00 ± 8.00	28.00 ± 2.00	①
Tsolaki等, 2015 ^[16]	希腊	36	31	25	-	62.41 ± 4.49	-	17/14	-	-	-	-	②
Xia等, 2021 ^[17]	中国	27	32	17	74.70 ± 5.80	73.20 ± 5.60	16/11	22/10	-	-	-	-	④
Zhang等, 2021 ^[18]	中国	102	89	-	71.49 ± 6.38	71.64 ± 6.42	61/41	51/38	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 8.81 ± 0.88	血清中 <i>H.pylori</i> IgG: 5.29 ± 0.52	-	-	①

注: AD 阿尔茨海默病; *H.pylori* 幽门螺杆菌; IgG 免疫球蛋白G; IgA 免疫球蛋白A; CSF 脑脊液病原体检查; MMSE 简易精神状态检查; - 无数据; ①Elsa法; ②黏膜活检与组织学检查、快速尿素酶实验; ③快速尿液检查; ④¹³C呼吸测试仪

表2 纳入3项队列研究的基本特征

纳入研究	国家	例数		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		排除AD与不配合后的患者例数		AD新发率[例(%)]		随访时间(年)	MMSE评分(分, $\bar{x} \pm s$)		检测方法
		<i>H.pylori</i> 阳性组	<i>H.pylori</i> 阴性组	<i>H.pylori</i> 阳性组	<i>H.pylori</i> 阴性组	<i>H.pylori</i> 阳性组	<i>H.pylori</i> 阴性组	<i>H.pylori</i> 阳性组	<i>H.pylori</i> 阴性组				
		391(21例AD)	212(3例AD)	74.30 ± 6.50	73.10 ± 6.40	364	204	105(28.9)	43(21.1)	20	25.60 ± 4.20	26.90 ± 2.60	①②
Roubaud Baudron等, 2013 ^[19]	法国												①②
Beydoun等, 2021 ^[20]	美国	881	558	73.76 ± 0.32	72.70 ± 0.39	-	-	194(22.0)	94(17.0)	10	-	-	①
Fani等, 2018 ^[21]	荷兰	2 088	2 127	69.30 ± 8.60	67.50 ± 8.50	-	-	共463例(分组不详)	平均10.6	平均10.6	-	-	①

注: *H.pylori* 幽门螺杆菌; AD 阿尔茨海默病; MMSE 简易精神状态检查量表; - 无数据; ①Elsa法; ②黏膜活检与组织学检查、快速尿素酶实验

表3 纳入3项进行H.pylori根除治疗后AD患者队列研究的基本特征

纳入研究	国家	例数		性别(例,男/女)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		治疗前MMSE评分(分, $\bar{x} \pm s$)		治疗前H.pylori IgG水平(U/ml, $\bar{x} \pm s$)	
		根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组
Kountouras等, 2009 ^[22]	希腊	28	28	-	-	-	-	17.46 ± 6.09	17.07 ± 6.15	49.30 ± 30.40	28.20 ± 11.20
Kountouras等, 2010 ^[23]	希腊	23	19	10/13	5/14	72.86 ± 6.85	74.21 ± 5.12	18.43 ± 5.89	15.78 ± 6.44	55.90 ± 54.64	48.04 ± 66.71
Chang等, 2013 ^[24]	中国	675	863	337/338	388/475	79.41 ± 9.64	76.07 ± 11.59	-	-	-	-

纳入研究	国家	治疗后MMSE评分(分, $\bar{x} \pm s$)		治疗3个月后的H.pylori IgG水平(U/ml, $\bar{x} \pm s$)		平均生存年限(月)		随访时间(年)
		根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	根除H.pylori组	未进行根除/根除失败组	
Kountouras等, 2009 ^[22]	希腊	19.60 ± 6.08(1年); 19.92 ± 5.94(2年)	14.39 ± 7.10(1年); 11.25 ± 5.87(2年)	24.50 ± 12.90	32.60 ± 14.70	-	-	2
Kountouras等, 2010 ^[23]	希腊	-	-	-	-	57.28	46.66	5
Chang等, 2013 ^[24]	中国	-	-	-	-	-	-	1

注: H.pylori 幽门螺杆菌; AD 阿尔茨海默病; MMSE 简易精神状态检查量表; - 无数据

表4 纳入9项病例对照研究的偏倚风险评价(分)

纳入研究	纳入人群的选择				组间可比性	暴露或结果评价			总分
	①	②	③	④		⑤	⑥	⑦	
Nägga等, 2003 ^[10]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Mariano等, 2004 ^[11]	1	1	1	1	2	0	1	0	7
Kountouras等, 2006 ^[12]	1	1	0	0	2	1	1	0	6
Kountouras等, 2009 ^[13]	1	1	0	0	2	1	1	0	6
Shiota等, 2011 ^[14]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
Bu等, 2015 ^[15]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Fani等, 2015 ^[16]	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Xia等, 2021 ^[17]	1	1	1	1	2	0	1	1	8
Zhang等, 2021 ^[18]	1	1	1	1	2	2	1	0	9

注: ①病例的定义是否充分; ②病例的代表性; ③对照的选择; ④对照的定义; ⑤基于设计或分析所得的病例与对照的可比性; ⑥暴露的确定; ⑦病例和对照的暴露是否采用了相同的确定方法; ⑧应答率

表5 纳入6项队列研究的偏倚风险评价(分)

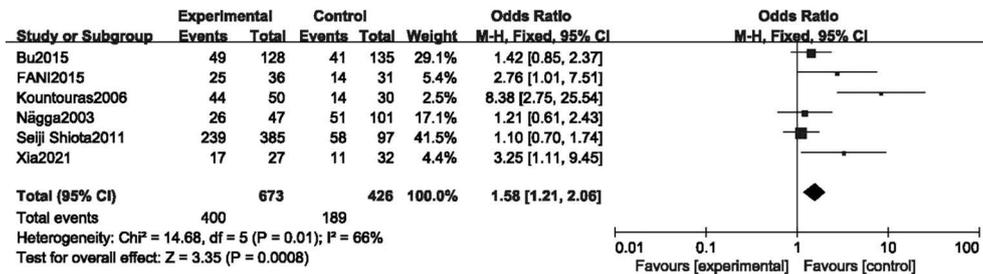
纳入研究	纳入人群的选择				组间可比性	结果评价			总分
	①	②	③	④		⑤	⑥	⑦	
Claire等, 2013 ^[19]	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Beydoun等, 2021 ^[20]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Fani等, 2018 ^[21]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Kountouras等, 2009 ^[22]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kountouras等, 2010 ^[23]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Chang等, 2013 ^[24]	1	0	1	1	1	1	1	1	7

注: ①暴露队列的代表性; ②非暴露队列的选择; ③暴露的确定; ④研究开始前没有研究对象发生结局事件; ⑤基于设计或分析所得的队列的可比性; ⑥结局事件的评估; ⑦为观察到结局发生, 随访时间是否充分; ⑧随访的完整性

告了AD组与对照组的MMSE评分,包括854例研究对象。各研究之间存在异质性($I^2=97\%$, $P < 0.001$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,AD组的MMSE评分低于对照组,差异有统计学意义($MD=-9.89$, $95\%CI: -14.04 \sim -5.74$, $P < 0.001$),见图5。(4)AD发生情况。2项队列研究^[19-20]报告了*H.pylori*阳性组与*H.pylori*阴性组一段时间后的AD发生率,共纳入2 007例研究对象。各研究之间不存在异质性($I^2=0\%$, $P=0.81$),采用固定效应模型分析,结果显示,*H.pylori*感染组的AD发生率大于*H.pylori*检测阴性组($RR=1.33$, $95\%CI: 1.11 \sim 1.59$, $P < 0.001$),见图6。(5)生存年限及预后。由于3项队列研究^[22-24]的结局指标、最终结局定义及随访年限的差异,无法获取数据进行Meta分析。1项队列

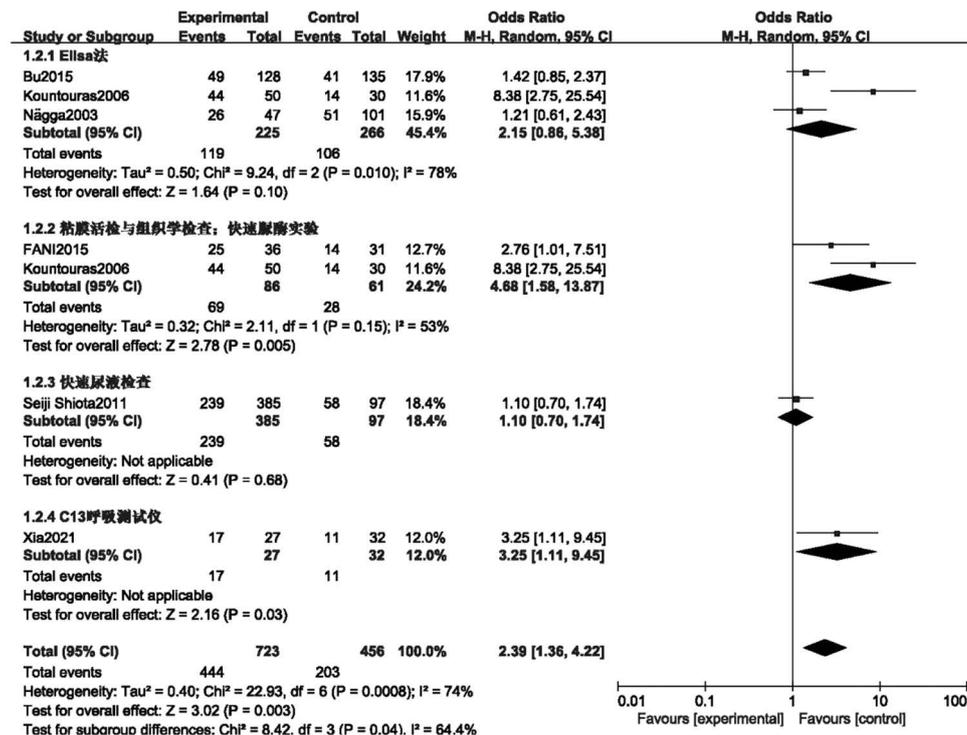
研究^[22]报告了接受*H.pylori*根除后AD患者认知水平及IgG水平都有所改善;1项队列研究^[23]报告AD患者行根除*H.pylori*治疗后的生存年限长于未接受*H.pylori*根除的患者;另一项队列研究^[24],在AD患者中,未接受根除*H.pylori*治疗或根除失败的患者并发症或其他慢性疾病的可能性更高,与未进行根除治疗的患者相比,根除*H.pylori*治疗与AD进展的相关性低于不根除治疗。

4.敏感性分析:采用逐一剔除单个文献的方法进行敏感性分析。结果显示,在对比AD组与对照组的*H.pylori*感染率的Meta分析中,Kountouras等^[12]与Shiota等^[14]的研究是异质性的主要来源,剔除2项研究后各研究之间无显著异质性($I^2=17\%$, $P=0.31$),合并结果无明显变化。在对比AD组与对照组血清



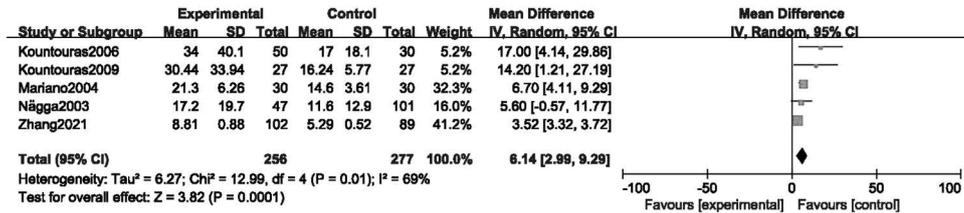
注: AD阿尔茨海默病; *H.pylori*幽门螺杆菌

图2 AD组与对照组的*H.pylori*感染率的Meta分析森林图



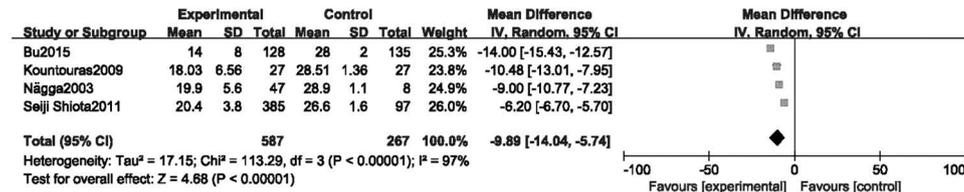
注: *H.pylori* 幽门螺杆菌

图3 不同检测方法检测*H.pylori*感染的Meta分析森林图



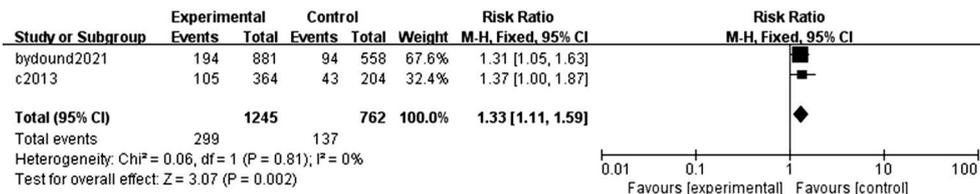
注: AD 阿尔茨海默病; *H.pylori* 幽门螺杆菌; IgG 免疫球蛋白 G

图4 AD组与对照组间血清 *H.pylori* IgG 水平比较的 Meta 分析森林图



注: AD 阿尔茨海默症; MMSE 简易精神状态检查量表

图5 AD组与对照组 MMSE 评分比较的 Meta 分析森林图



注: *H.pylori* 幽门螺杆菌; AD 阿尔茨海默症

图6 *H.pylori* 阳性组与 *H.pylori* 阴性组 AD 发病率的 Meta 分析森林图

中 *H.pylori* IgG 的表达情况的 Meta 分析中, Zhang 等^[18] 的研究是异质性的主要来源, 剔除此研究后各研究之间无显著异质性 ($I^2=20\%$, $P=0.29$), 合并结果无明显变化。在对比 AD 患者与健康对照组的 MMSE 评分表达情况的 Meta 分析中, Shiota 等^[14] 和 Bu 等^[15] 的研究是异质性的主要来源, 剔除 2 项研究后各研究之间无显著异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.35$), 合并结果无明显变化。

讨论 AD 是一种以散发或迟发病例为主要形式的神经退行性疾病, 无论是对于患者本身, 还是家人或者整个医疗保健系统而言都是一种负担。目前, 关于 AD 的发病机制提出了几种假说, 如基于蛋白沉积的假说、神经炎症作为 AD 发生的第一事件的假说、基于功能丧失的假说, 其中基于蛋白沉积的假说主要包括 A β 级联理论和磷酸化 tau 蛋白联合假说, 基于功能丧失的假说包括钙失衡假说、血管假说和氧化应激假说^[24]。目前, 越来越多的研究表明中枢和外周免疫系统在 AD 发展中的作用, 主要表现在以肠道微生物群的变化为主导的肠道炎症方面^[25-26]。为了验证胃肠道微生物群的变化与 AD

的进展是否有关, Doulberis 等^[27] 进行的荟萃分析结果表明, 胃肠道微生物群与 AD 病程进展呈正相关, 其中常见的微生物是 *H.pylori*。 *H.pylori* 和 AD 的通路假说包括口鼻嗅觉通路、胃肠道至大脑的快速逆行通路及血液循环通路, *H.pylori* 可通过以上通路直接或间接参与 AD 的发生^[28]。一项病例对照研究根据 AD 患者的 *H.pylori* 感染情况进行了临床数据、生物学数据与脑血管损伤负荷方面的分析, 结果显示 *H.pylori* 阳性 AD 患者的 MMSE 评分更低, *H.pylori* IgG 水平以及各类因子水平更高^[24], 即 *H.pylori* 感染的 AD 患者的认知功能受损较重, 表明 *H.pylori* 在 AD 的发生、发展中起着一定作用。白进川等^[29] 研究了 AD 患者肠道生态结构与认知功能的相关性, 结果表明 AD 患者肠道中的变形杆菌、厚门菌等对机体有害的菌属的丰富度高于健康对照组, 然而患者的认知功能低于健康对照组, 这与纳入此次系统评价的 Zhang 等^[18] 的研究结果一致, 表明 AD 患者认知功能与肠道生态结构相关, 患者肠道生态结构异常会出现严重的认知障碍。因此, 加强对患者肠道菌群变化的分析可能为临床用药提供潜在依

据,改善患者健康。

本研究结果显示,AD组*H.pylori*的感染率高于对照组,但纳入的研究之间存在异质性:Kountouras等^[12]的研究纳入的对照组研究对象患有贫血,需要考虑*H.pylori*感染与贫血是否共存,且该研究采用胃黏膜活检与组织学检测的方法测定有无*H.pylori*感染,其他研究采用ELISA法测定*H.pylori*感染,无法判断患者属于陈旧性感染还是正处于感染阶段,阳性的判定标准与其他研究存在差异,这可能是造成异质性的原因;Shiota等^[14]的研究在检测*H.pylori*感染时采用快速尿液检查法,这种检测方法的准确率有待商榷。亚组分析结果显示,4种检测方法检测出AD组*H.pylori*感染率高于对照组,但是应用快速尿液检测法检测*H.pylori*感染情况比较,差异无统计学意义;使用黏膜活检与组织学检查及快速尿素酶实验检测*H.pylori*感染时,两组测定出的感染情况差异有统计学意义。

本研究结果显示,AD组血清中的*H.pylori*-IgG抗体水平高于对照组,但各研究之间存在异质性。异质性主要来源于Zhang等^[18]的研究,其纳入的研究对象为AD合并肝癌患者,免疫功能较差。且该研究中观察组的Chaol指数和Shannon指数高于对照组,胃肠动力、胃动素、胃泌素均高于对照组,表明AD合并肝癌患者的肠道菌群具有多样性和复杂性的特点,可导致有益细菌减少,进而导致胃肠功能异常,这可能是造成异质性的主要原因。

在认知方面,本研究结果显示,AD组患者的MMSE评分低于对照组,但各研究之间存在异质性,而异质性主要存在于Shiota等^[14]和Bu等^[15]的研究中。在Shiota等^[14]的两个研究组中,与AD相关的性别和年龄都不匹配;此外,在对照组中,70岁以上老年人的*H.pylori*感染率较高^[13],这可能是造成异质性的主要原因。Bu等^[15]的研究中,AD组患者中未接受过高等教育的患者比例较高。既往研究表明,受教育程度较高能够减弱*H.pylori*感染对认知功能的负面影响^[30],这可能是造成异质性的主要原因。

相关研究表明,男性*H.pylori*感染患者的双侧颞叶外侧、额叶外侧和右枕叶的病灶区皮质变薄,双侧初级运动皮层、左侧颞中回前部、右侧颞上回和颞中回前部以及右侧楔形区皮质变薄,*H.pylori*感染可能与神经退行性病变有关^[31]。受限于文献数量,未能对行根除*H.pylori*术后的生存年限进行Meta分析,现有的2项研究结果皆表明接受*H.pylori*根除治疗的AD患者的生存质量高于未接受*H.pylori*根除治

疗的AD患者。Kountouras等^[23]的研究结果表明,*H.pylori*根除治疗后,AD患者的生存年限长于未接受根除治疗的患者;另一项Kountouras等^[22]的研究结果则表明,行*H.pylori*根除治疗有利于恢复AD患者的认知状态。

本研究的局限性:(1)各研究采用的*H.pylori*感染检测方法和判断阳性的标准不同,因此会对本研究结果产生一定的影响;(2)本研究只采用MMSE评分为评估患者认知功能的标准,方法单一,不能全面代表患者与健康对照者的认知功能;(3)本研究仅纳入了英文文献,存在语言及地区倚倚。

综上所述,*H.pylori*感染与AD在病因、进展或者预后等方面存在联系。与健康对照者比较,AD患者*H.pylori*感染率更高,MMSE评分更低;相较于未感染者,*H.pylori*感染者发生AD的可能性更高;进行*H.pylori*根除治疗有利于控制AD的进一步进展,提高患者生存年限。但是基于已发表的数据,仍然难以确定*H.pylori*感染和AD之间的因果关系。*H.pylori*感染在AD发病机制中的作用不容忽视,未来可在人群中进行纵向研究和随机对照试验,以确定*H.pylori*感染在AD中的作用,并阐明*H.pylori*感染和AD病理特征之间的联系,为寻找靶向治疗药物并确定应用抗菌或抗病毒干预的时间窗提供理论依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思设计为伊尔扎提·艾则孜、法利德·阿塔别克,文献筛查与整理为伊尔扎提·艾则孜、娜菲莎·巴克,论文撰写为伊尔扎提·艾则孜,论文修订、审校为玛依拉·吐尔逊

参 考 文 献

- [1] Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept[J]. Arch Med Res, 2012, 43(8): 595-599. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.11.008.
- [2] Bibi F, Yasir M, Sohrab SS, et al. Link between chronic bacterial inflammation and Alzheimer disease[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13(7): 1140-1147. DOI: 10.2174/1871527313666140917115741.
- [3] Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutov A, et al. The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(6): 4479-4491. DOI: 10.1007/s12035-018-1388-y.
- [4] Shi M, Li C, Tian X, et al. Can control infections slow down the progression of Alzheimer's disease? Talking about the role of infections in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 685863. DOI: 10.3389/fnagi.2021.685863.
- [5] Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. Neurobiol Aging, 2017, 49: 60-68. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.

- [6] Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2017, 22 Suppl 1: e12405. DOI: 10.1111/hel.12405.
- [7] de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, et al. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017 [J]. *Helicobacter*, 2017, 22 Suppl 1: e12411. DOI: 10.1111/hel.12411.
- [8] Zilli EM, O'Donnell A, Salinas J, et al. Herpes labialis, *Chlamydomydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus infections and risk of dementia: the framingham heart study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(2): 593-605. DOI: 10.3233/JAD-200957.
- [9] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in Meta-analysis[J]. *Appl Eng Agric*, 2014, 18(6): 727-734.
- [10] Nägga K, Rajani R, Mårdh E, et al. Cobalamin, folate, methylmalonic acid, homocysteine, and gastritis markers in dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 16(4): 269-275. DOI: 10.1159/000072812.
- [11] Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, et al. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link[J]. *Eur J Intern Med*, 2004, 15(6): 381-386. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.05.008.
- [12] Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2006, 66(6): 938-940. DOI: 10.1212/01.wnl.0000203644.68059.5f.
- [13] Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2009, 119(6): 765-777. DOI: 10.1080/00207450902782083.
- [14] Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan[J]. *J Neurol*, 2011, 258(8): 1460-1463. DOI: 10.1007/s00415-011-5957-5.
- [15] Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(12): 1519-1525. DOI: 10.1111/ene.12477.
- [16] Tsolaki F, Kountouras J, Topouzis F, et al. *Helicobacter pylori* infection, dementia and primary open-angle glaucoma: are they connected?[J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15: 24. DOI: 10.1186/s12886-015-0006-2.
- [17] Xia C, Ma Q. The levels of amyloid β -protein and P181 in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease combined with *Helicobacter pylori* infection and their clinical significance[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 7135399. DOI: 10.1155/2021/7135399.
- [18] Zhang W, Zhang X, Zhang Y, et al. Analysis of changes of intestinal flora in elderly patients with Alzheimer's disease and liver cancer and its correlation with abnormal gastrointestinal motility[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 7517379. DOI: 10.1155/2021/7517379.
- [19] Roubaud Baudron C, Letenneur L, Langlais A, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase incidence of dementia? The personnes âgées QUID study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(1): 74-78. DOI: 10.1111/jgs.12065.
- [20] Beydoun MA, Beydoun HA, Weiss J, et al. *Helicobacter pylori*, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 6038-6053. DOI: 10.1038/s41380-020-0736-2.
- [21] Fani L, Wolters FJ, Ikram MK, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of dementia: a population-based study[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(10): 1377-1382. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.05.005.
- [22] Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease[J]. *Journal of neurology*, 2009, 256: 758-767. DOI: 10.1007/s00415-009-5011-z.
- [23] Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2010, 23(3): 199-204. DOI: 10.1097/WNN.0b013e3181df3034.
- [24] Chang YP, Chiu GF, Kuo FC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the progression of dementia: a population-based study[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 175729. DOI: 10.1155/2013/175729.
- [25] Svob Strac D, Konjevod M, Sagud M, et al. Personalizing the care and treatment of Alzheimer's disease: an overview[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14: 631-653. DOI: 10.2147/PGPM.S284615.
- [26] Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The impact of systemic inflammation on Alzheimer's disease pathology[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 796867. DOI: 10.3389/fimmu.2021.796867.
- [27] Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, et al. Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(3): 289-301. DOI: 10.1080/00207454.2020.1738432.
- [28] 夏晨雨, 马强. 阿尔茨海默病与幽门螺杆菌相关性研究[J]. *吉林医学*, 2022, 43(2): 542-545. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2022.02.101.
- [29] 白进川, 宋凯杰, 刘丽, 等. 阿尔茨海默症患者肠道微生物结构与认知功能相关性分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2021, 42(4): 199-202. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2021.04.002.
- [29] Bai JC, Song KJ, Liu L, et al. Correlation between intestinal microecological structure and cognitive function in patients with Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Geriatrics*, 2021, 42(4): 199-202.
- [30] Gale SD, Erickson LD, Brown BL, et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and latent toxoplasmosis and demographic variables on cognitive function in young to middle-aged adults[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116874. DOI: 10.1371/journal.pone.0116874.
- [31] Park J, Kim TJ, Song JH, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with neurodegeneration in cognitively normal men[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(4): 1591-1599. DOI: 10.3233/JAD-210119.

(收稿日期: 2022-11-23)

(本文编辑: 赵金鑫)