

## 幽门螺杆菌感染对非酒精性脂肪性肝病及其相关结直肠息肉的影响研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

杨秋瑾, 郑杰, 杨婧\*, 罗润, 冷娇, 金秋, 马红琳

**【摘要】** 背景 目前, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为全球最常见的慢性肝病, 有研究表明幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 感染与 NAFLD 的发生发展相关, 但尚存争议。目的 探讨 *H.pylori* 感染对 NAFLD 及其相关结直肠息肉的影响。方法 选取 2018 年 12 月至 2020 年 5 月在昆明医科大学第二附属医院经腹部 B 超检查诊断为 NAFLD 的 118 例患者为研究对象, 根据是否感染 *H.pylori* 将其分为 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组及 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组。收集两组患者人口学资料、肝纤维化和脂肪肝检测、结肠镜检查、血液生化检测结果。根据 FibroTouch 检测结果分别将 NAFLD 患者的脂肪衰减程度和肝脏硬度分为轻、中、重度。结果 118 例 NAFLD 患者中 *H.pylori* 阳性 62 例 (NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组), *H.pylori* 阴性 56 例 (NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组)。NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组体质指数 (BMI)、受控衰减参数 (CAP)、E 值、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、总胆红素 (TBiL)、直接胆红素 (DBiL)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、三酰甘油葡萄糖指数 (TyG)、白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 (NLR)、降钙素原 (PCT)、白介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、NAFLD 纤维化评分 (NFS 评分)、AST 和血小板计数比率指数 (APRI) 高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组 ( $P < 0.05$ )。NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组脂肪衰减程度、肝脏硬度差于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组 ( $P < 0.05$ )。118 例 NAFLD 患者中 75 例 (NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组 37 例, NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组 38 例) 行结肠镜检查, 结果显示存在结直肠息肉者 51 例, 其中 NAFLD 合并 *H.pylori* 阳性组 26 例。NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中多个息肉、息肉直径  $\geq 1$  cm 发生率高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组 ( $P < 0.05$ )。75 例行结肠镜检查患者中共 41 例进行病理检查。NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中腺瘤性息肉发生率、上皮内瘤变发生率高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, *H.pylori* 阳性是 NAFLD 患者结直肠息肉数量 [OR=7.547, 95%CI (1.467, 38.827)]、息肉病理 [OR=8.500, 95%CI (1.574, 45.916)]、上皮内瘤变 [OR=4.571, 95%CI (1.218, 17.157)] 的影响因素 ( $P < 0.05$ )。结论 *H.pylori* 感染可加重 NAFLD 患者肥胖、高血压、糖尿病、肝功能障碍、血脂紊乱、炎症反应、肝纤维化程度、脂肪衰减程度, 此外, *H.pylori* 感染还是 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉病理、上皮内瘤变的影响因素。

**【关键词】** 非酒精性脂肪性肝病; 幽门螺杆菌; 肠息肉; 影响因素分析

**【中图分类号】** R 575.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.549

杨秋瑾, 郑杰, 杨婧, 等. 幽门螺杆菌感染对非酒精性脂肪性肝病及其相关结直肠息肉的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (30): 3855-3862. [www.chinagp.net]

YANG Q J, ZHENG J, YANG J, et al. Association of Helicobacter pylori infection with non-alcoholic fatty liver disease and related colorectal polyps [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (30): 3855-3862.

650101 云南省昆明市, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

\*通信作者: 杨婧, 主任医师; E-mail: 727783704@qq.com

本文数字出版日期: 2021-05-21

527. DOI: 10.1148/radiology.141.2.6974875.

[24] 李焱, 孙长宇, 周言. 非侵入性检查对病毒性肝炎肝硬化食管静脉曲张的评估 [J]. 中华临床感染病杂志, 2013, 6 (3): 144-147.

LI Y, SUN C C, ZHOU Y. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in patients with cirrhosis induced by viral hepatitis [J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2013, 6 (3): 144-147.

[25] 韦仲, 毛华. 无创指标对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张程度的预测价值 [J]. 分子影像学杂志, 2018, 41 (2): 233-236.

WEI Z, MAO H. Predictive value of non-invasive parameter for the degree of esophageal varices in patients with post-hepatitis B cirrhosis [J]. J Mol Imaging, 2018, 41 (2): 233-236.

[26] 王磊, 谢会忠. 肝硬化患者胃镜特点与 B 超参数的研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33 (8): 979-981.

WANG L, XIE H Z. Clinic correlations between endoscopic findings and the parameters of Doppler ultrasonography in cirrhotic patients with portal hypertension [J]. J Xinjiang Med Univ, 2010, 33 (8): 979-981.

(收稿日期: 2021-01-08; 修回日期: 2021-06-15)

(本文编辑: 贾萌萌)

## Association of Helicobacter Pylori Infection with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Related Colorectal Polyps

YANG Qiujin, ZHENG Jie, YANG Jing\*, LUO Run, LENG Jiao, JIN Qiu, MA Honglin

Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

\*Corresponding author: YANG Jing, Chief physician; E-mail: 727783704@qq.com

**【Abstract】 Background** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease worldwide now. Studies have shown that Helicobacter pylori (*H.pylori*) infection is related to the development of NAFLD, but there is still controversy. **Objective** To examine the association of *H.pylori* infection with NAFLD and related colorectal polyps. **Methods** One hundred and eighteen patients diagnosed as NAFLD by transabdominal ultrasound were selected from the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from December 2018 to May 2020, and were divided into NAFLD with and without *H.pylori* groups by *H.pylori* infection prevalence. Demographic data, results of liver fibrosis, fatty liver disease and biochemical tests, as well as colonoscopy were collected. The severity of liver steatosis and liver stiffness measured by the FibroTouch test was divided into mild, moderate and severe. **Results** Compared to NAFLD patients without *H.pylori* infection ( $n=56$ ), those with *H.pylori* infection ( $n=62$ ) had higher mean levels of BMI, CAP, E score, ALT, AST, GGT, Tbil, DBil, TC, TG, LDL, TyG, WBC, NLR, PCT, IL-6, and CRP, and higher mean NFS score and APRI, as well as higher severity of liver steatosis and liver stiffness ( $P<0.05$ ). Fifty-one of the 75 cases (37 with *H.pylori* infection and 38 without) undergoing colonoscopy were found with colorectal polyps, of whom 26 were *H.pylori* positive. Those with *H.pylori* infection had higher prevalence of multiple colorectal polyps or colorectal polyps with a diameter of  $\geq 1$  cm than those without ( $P<0.05$ ). A total of 41 out of 75 patients undergoing colonoscopy underwent pathological examination of polyps, and the results revealed that those with *H.pylori* infection had higher prevalence of adenomatous polyps and colorectal intraepithelial neoplasia than those without ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that *H.pylori* infection was associated with the number of colorectal polyps [ $OR=7.547, 95\%CI(1.467, 38.827)$ ], colorectal polyps pathology [ $OR=8.500, 95\%CI(1.574, 45.916)$ ], and colorectal intraepithelial neoplasia [ $OR=4.571, 95\%CI(1.218, 17.157)$ ] in NAFLD patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *H.pylori* infection may increase BMI, and aggravate hypertension, diabetes, liver dysfunction, dyslipidemia, inflammatory response, liver fibrosis, and liver steatosis in NAFLD patients. In addition, it may be associated with the number of colorectal polyps, pathology of colorectal polyps, and colorectal intraepithelial neoplasia.

**【Key words】** Non-alcoholic fatty liver disease; Helicobacter pylori; Intestinal polyps; Root cause analysis

随着肥胖和代谢综合征 (MetS) 的流行, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成目前为全球最常见的慢性肝病, 据报道, NAFLD 覆盖了全球约 25% 的人口, 其中 10%~30% 为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) [1]。从非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL) 向 NASH 的转变使肝硬化、肝衰竭及肝细胞癌发生风险显著增加, 约 40% 的 NASH 患者进展为肝纤维化, 而肝纤维化可使 NAFLD 患者的死亡风险增高 [2]。NAFLD 发病率高、病因复杂, 目前尚未明确其具体的发病机制和自然史, 且无确切的治疗方法。因此, 探究 NAFLD 进展过程中的危险因素至关重要。近年研究表明, 幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 感染可能在 MetS 相关疾病中起作用, 包括 NAFLD、心血管疾病及结肠肿瘤等 [3], 但有部分高质量研究否定了这种观点 [4-5]。*H.pylori* 是一种广泛流行的革兰阴性螺旋杆菌, 约感染全世界一半的人口, 且治疗相对简单、便宜 [6]。*H.pylori* 感染与 NAFLD 关系的确立可能为 NAFLD 及其并发症的防治提供新的策略。因此, 本研究对昆明医科大学第二附属医院合并 *H.pylori* 感染的 NAFLD 患者进行了回顾性研究, 以阐明 *H.pylori* 感染是否加重 NAFLD 的进展, 并探索 *H.pylori* 感染在 NAFLD 患者结肠息肉

### 本研究背景:

研究表明, 幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 感染可能与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 及结肠息肉均相关。鉴于 *H.pylori* 感染、NAFLD 及其相关结肠息肉的高患病率, 探讨 *H.pylori* 感染是否会加重 NAFLD 的严重程度和血糖、血脂、血压等代谢指标并评估合并 *H.pylori* 感染的 NAFLD 患者发生严重结肠息肉的风险可能为 NAFLD 及其相关结肠息肉提供新的防治手段。

### 本研究局限性:

本研究为回顾性研究, 且样本量较小, 同时缺乏肝脏穿刺活检结果, 未对肝脏组织学进行评估。

肉发生发展中的作用。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 12 月至 2020 年 5 月在昆明医科大学第二附属医院经腹部 B 超检查诊断为 NAFLD 的 118 例患者为研究对象, 其中男 60 例, 女 58 例, 年龄 20~85 岁, 平均年龄 ( $51.4 \pm 14.7$ ) 岁。根据是否感染 *H.pylori* 将所有患者分为 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染

组及 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组。所有患者在同一时间段内完善腹部超声检查、肝弹性成像检查、<sup>13</sup>C 尿素呼气试验及血液生化学检查。

NAFLD 的诊断参考中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会于 2010 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》中的超声诊断标准<sup>[7]</sup>以及 2012 年美国胃肠病学协会、美国肝病研究协会和美国胃肠病学院发布的《NAFLD 诊断和管理指南》<sup>[8]</sup>，具体如下<sup>[7-8]</sup>：

(1) 空腹行腹部 B 超检查发现肝脂肪变性，满足以下超声表现中的两项为弥漫性脂肪肝：①肝脏附近回声呈弥漫性增强，并强于肾脏和脾脏；②肝脏远场回声逐渐减弱；③肝内导管结构不清晰。(2) 无过量饮酒史（男性饮酒折合乙醇量 <30 g/d，女性 <20 g/d）和其他可以导致脂肪肝的特定原因。(3) 无其他慢性肝病（包括病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝病、原发性胆汁性肝硬化、胆管阻塞、血色病、威尔逊病和  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏相关的肝病）。

排除标准：(1) 每周乙醇摄入量：男性  $\geq 140$  g、女性  $\geq 70$  g；(2) 其他慢性肝病；(3) 有肿瘤病史或当前患有肿瘤；(4) 严重感染或器官衰竭；(5) 纳入研究前 4 周内使用铋剂、抗生素、质子泵抑制剂或 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂；(6) 严重的精神或神经疾病；(7) 处于妊娠期或哺乳期；(8) 既往肝脏、胃部手术史；(9) 有他莫昔芬、胺碘酮、丙戊酸钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素等药物应用史；(10) 全胃肠外营养、炎症性肠病、乳糜泻、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 $\beta$  脂蛋白缺乏血症、脂质萎缩性糖尿病、Mauriac 综合征等导致脂肪肝的特殊情况；(11) 根除 *H.pylori* 治疗史；(12) 检查资料不完整；(13) 有结直肠癌病史，包括结直肠癌、结直肠息肉、炎症性肠病等；(14) 结直肠手术史。

## 1.2 方法

1.2.1 人口学资料采集 在入院当天详细记录患者的性别、年龄、身高、体质量、烟酒史、服药史及既往病史（如高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖等），体质指数（BMI）使用以下公式计算：体质量（kg）/〔身高（m）〕<sup>2</sup>。

1.2.2 *H.pylori* 检测 由经验丰富的检查员使用 <sup>13</sup>C 尿素呼气试验（HG-IRIS200A 测试仪；北京海德润医药集团有限公司，中国）检测 *H.pylori* 感染情况。

1.2.3 脂肪肝和肝纤维化检测 患者均进行 FibroTouch（FT3000 剪切波组织定量超声诊断仪；无锡海斯凯尔医学技术有限公司，中国）检测，获取受控衰减参数（CAP）和肝脏硬度（主要以 E 值反映），根据 CAP 将 NAFLD 患者脂肪衰减程度分为轻度（ $\geq 240$  db/m）、中度（241~265 db/m）、重度（266~295 db/m）；根据 E 值将 NAFLD 患者肝脏硬度分为轻度（<7.0 kPa）、中度（7.0~11.8 kPa）、重度（>11.8 kPa）。

1.2.4 结肠镜检查 患者经复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备后，由经验丰富的内镜医师完成结肠镜检查，发现息肉后记录息肉的数量、位置和大小，并活检或内镜下切除后送病理检查。息肉位置：近端结肠为盲肠至结肠脾曲，远端结肠为结肠脾曲至肛门，两侧多个息肉定义为全结肠。息肉数量分为单个息肉和多个息肉（ $\geq 2$  个）。息肉大小分为直径  $\geq 1$  cm 和 <1 cm 的息肉，多个息肉以最大直径为准。根据病理检查结果，分为增生性息肉和腺瘤性息肉。根据息肉有无上皮内瘤变，分为息肉合并上皮内瘤变和息肉不合并上皮内瘤变。

1.2.5 血液生化检测 入院后 24 h 内抽取患者空腹静脉血，应用大型全自动生化仪和配套试剂盒进行血生化、血常规、急性感染检查。采集的指标包括：①肝功能指标：白蛋白（ALB）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、谷氨酰转氨酶（GGT）、总胆红素（TBiL）、直接胆红素（DBiL）；②血脂指标：总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、高密度脂蛋白（HDL）；③血糖：血浆空腹葡萄糖（GLU）、三酰甘油葡萄糖指数（TyG）（即 TG 和葡萄糖乘积的自然对数<sup>[9]</sup>）；④炎症指标：白细胞计数（WBC）、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数（NLR）、降钙素原（PCT）、白介素 6（IL-6）、C 反应蛋白（CRP）。1.2.6 NAFLD 纤维化评分（NFS 评分）、AST 和血小板计数（PLT）比率指数（APRI） 使用 NFS 评分、APRI 来评估肝纤维化程度。NFS=-1.675+0.037×年龄（岁）+0.094×BMI（kg/m<sup>2</sup>）+1.13×空腹血糖受损/糖尿病（是=1，否=0）+0.99×（AST/ALT）-0.013×PLT（×10<sup>9</sup>/L）-0.66×白蛋白（g/dl）<sup>[10]</sup>；APRI=AST/正常上限×100/PLT（×10<sup>9</sup>/L）<sup>[11]</sup>。

1.2.7 MetS 诊断标准 MetS 的诊断依据《非酒精性脂肪性肝病防治指南（2018 年更新版）》<sup>[2]</sup> 中的 MetS 诊断标准。

1.3 伦理学审查 本研究方案严格遵守赫尔辛基宣言，且经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会审批（审批号：审-PJ-2020-86）。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用成组 *t* 检验；非正态分布的计量资料以 *M*（*P*<sub>25</sub>，*P*<sub>75</sub>）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以相对数表示，两组间比较采用  $\chi^2$  检验；等级资料分析采用秩和检验；NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉大小、息肉病理、上皮内瘤变的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者 *H.pylori* 阳性情况 118 例 NAFLD 患者中

*H.pylori* 阳性 62 例 (NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组), *H.pylori* 阴性 56 例 (NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组)。

2.2 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组、NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组人口学资料、脂肪衰减程度、肝纤维化程度、肝功能指标、血脂指标、炎症指标、肝纤维化评分比较 两组性别、年龄、ALB、HDL、GLU 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组 BMI、CAP、E 值、ALT、AST、GGT、TbIL、DbIL、TC、TG、LDL、TyG、WBC、NLR、PCT、IL-6、CRP、NFS 评分、APRI 高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

2.3 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组、NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组脂肪衰减程度和肝脏硬度比较 NAFLD 合并

*H.pylori* 感染组脂肪衰减程度、肝脏硬度差于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

2.4 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组、NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组息肉位置、息肉数量、息肉病理、上皮内瘤变情况比较 118 例 NAFLD 患者中 75 例 (NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组 37 例, NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组 38 例) 行结肠镜检查, 结果示存在结直肠息肉者 51 例, 其中 NAFLD 合并 *H.pylori* 阳性组 26 例。

75 例行结肠镜检查的患者中, NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组存在近端结肠、远端结肠、全结肠息肉者分别为 8、6、12 例, NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组中分别为 10、6、9 例, 两组患者息肉位置情况比较, 差

表 1 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组、NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组人口学资料、脂肪衰减程度、肝纤维化程度、肝功能指标、血脂指标、炎症指标、肝纤维化评分比较

Table 1 Comparison of demographic data, severity of liver steatosis and liver stiffness, liver function test, serum lipid, inflammatory indicators and liver fibrosis scores between NAFLD with and without *H.pylori* infection groups

组别	例数	性别 [n (%)]		年龄 (岁)	BMI [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), kg/m <sup>2</sup> ]	高血压 [n (%)]		糖尿病 [n (%)]		CAP [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), db/m]
		男	女			有	无	有	无	
NAFLD 合并 <i>H.pylori</i> 感染组	62	34 (56.7)	28 (48.3)	51.8 ± 14.8	26.8 (24.3, 28.5)	29 (70.73)	33 (42.86)	20 (76.9)	42 (45.6)	284.6 (267.4, 304.8)
NAFLD 不合并 <i>H.pylori</i> 感染组	56	26 (43.3)	30 (51.7)	51.0 ± 14.7	24.5 (23.0, 26.2)	12 (29.27)	44 (57.14)	6 (23.1)	50 (54.4)	267.8 (240.8, 285.0)
检验统计量值		0.833 <sup>a</sup>		0.328 <sup>b</sup>	-3.711	8.337 <sup>a</sup>		7.950 <sup>a</sup>		-3.902
P 值		0.361		0.744	0.000	0.004		0.005		<0.001

  

组别	E 值 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), kPa]	肝功能指标						
		ALB [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), g/L]	ALT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U/L]	AST [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U/L]	GGT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U/L]	TbIL [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μmol/L]	DbIL [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μmol/L]	
NAFLD 合并 <i>H.pylori</i> 感染组	7.9 (6.3, 11.2)	44.0 (41.9, 46.2)	55.0 (22.5, 89.5)	30.5 (20.8, 49.2)	67.5 (40.2, 127.5)	15.1 (12.8, 20.1)	5.1 (3.8, 6.3)	
NAFLD 不合并 <i>H.pylori</i> 感染组	5.9 (4.9, 7.9)	43.8 (41.8, 45.8)	29.5 (20.0, 52.0)	24.0 (18.2, 30.8)	34.5 (20.2, 80.2)	12.5 (10.0, 15.5)	4.15 (3.1, 5.2)	
检验统计量值	-4.188	-0.523	-2.973	-2.553	-3.148	-3.115	-2.914	
P 值	<0.001	0.601	0.003	0.011	0.002	0.002	0.004	

  

组别	血脂指标					
	TC [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	TG [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	LDL [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	HDL [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	GLU [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	TyG [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
NAFLD 合并 <i>H.pylori</i> 感染组	5.22 (4.62, 5.70)	2.18 (1.57, 2.80)	3.34 (3.00, 3.78)	1.14 (0.95, 1.35)	5.4 (5.0, 6.4)	4.95 (4.80, 5.11)
NAFLD 不合并 <i>H.pylori</i> 感染组	4.73 (4.19, 5.44)	1.63 (1.24, 2.70)	3.01 (2.55, 3.38)	1.24 (0.96, 1.46)	5.3 (5.0, 5.7)	4.77 (4.67, 5.06)
检验统计量值	-2.232	-2.207	-3.048	-1.280	-1.312	-2.824
P 值	0.026	0.027	0.002	0.201	0.189	0.005

  

组别	炎症指标					肝纤维化评分	
	WBC [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), ×10 <sup>9</sup> /L]	NLR [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	PCT [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μg/L]	IL-6 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μg/L]	CRP [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), μg/L]	NFS 评分 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 分]	APRI [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 分]
NAFLD 合并 <i>H.pylori</i> 感染组	6.54 (5.31, 8.55)	1.84 (1.40, 2.77)	0.088 (0.034, 0.271)	6.95 (2.37, 20.29)	8.65 (3.07, 19.81)	0.71 (-0.01, 1.19)	0.35 (0.21, 0.53)
NAFLD 不合并 <i>H.pylori</i> 感染组	6.14 (5.22, 6.90)	1.55 (1.05, 1.92)	0.052 (0.028, 0.075)	3.13 (1.50, 5.20)	3.11 (0.89, 5.91)	0.06 (-0.73, 0.91)	0.24 (0.19, 0.35)
检验统计量值	-2.320	-2.236	-2.790	-2.561	-3.293	-2.754	-2.592
P 值	0.020	0.025	0.005	0.010	0.001	0.006	0.010

注: <sup>a</sup>表示  $\chi^2$  值, <sup>b</sup>表示 *t* 值, 余检验统计量值表示 *Z* 值; NAFLD= 非酒精性脂肪性肝病, *H.pylori*= 幽门螺杆菌, BMI= 体质指数, CAP= 受控衰减参数, ALB= 白蛋白, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶, GGT= 谷氨酰转氨酶, TbIL= 总胆红素, DbIL= 直接胆红素, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL= 低密度脂蛋白, HDL= 高密度脂蛋白, GLU= 空腹葡萄糖, TyG= 三酰甘油葡萄糖指数, WBC= 白细胞计数, NLR= 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数, PCT= 降钙素原, IL-6= 白介素 6, CRP=C 反应蛋白, NFS 评分=NAFLD 纤维化评分, APRI=AST 和血小板计数比率指数

表2 NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组、NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组脂肪衰减程度和肝脏硬度情况比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of severity of liver steatosis and liver stiffness between NAFLD with and without *H.pylori* infection groups

组别	例数	脂肪衰减程度			肝脏硬度		
		轻度	中度	重度	轻度	中度	重度
NAFLD 合并 <i>H.pylori</i> 感染组	62	13 (20.97)	30 (48.39)	19 (30.64)	21 (33.87)	29 (46.77)	12 (19.36)
NAFLD 不合并 <i>H.pylori</i> 感染组	56	24 (42.86)	28 (50.00)	4 (7.14)	34 (60.71)	21 (37.50)	1 (1.79)
<i>u</i> 值			3.490			3.434	
<i>P</i> 值			0.002			0.001	

异无统计学意义 ( $\chi^2=0.631, P=0.729$ )；NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中存在单个、多个息肉者分别为 5、21 例，NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组中分别为 12、13 例，NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中多个息肉发生率高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组，差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.747, P=0.029$ )；NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中息肉直径  $\geq 1$  cm 和  $<1$  cm 者分别为 6、20 例，NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组中分别为 0、25 例，NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中息肉直径  $\geq 1$  cm 发生率高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组，差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.538, P=0.011$ )。

75 例行结肠镜检查患者中共 41 例进行病理检查。NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中存在腺瘤性和增生性息肉者分别为 18、1 例，NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组中分别为 9、13 例，NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中腺瘤性息肉发生率高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组，差异有统计学意义 ( $\chi^2=13.137, P<0.001$ )；NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中存在高级别、低级别上皮内瘤变和不存在上皮内瘤变者分别为 4、8、5 例，NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组中分别为 0、6、18 例，NAFLD 合并 *H.pylori* 感染组中上皮内瘤变发生率高于 NAFLD 不合并 *H.pylori* 感染组，差异有统计学意义 ( $\chi^2=10.752, P=0.005$ )。

2.5 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉大小、息肉病理、上皮内瘤变影响因素的单因素、多因素 Logistic 回归分析 考虑到高血压、糖尿病等代谢危险因素和脂肪肝严重程度本身对肠腺瘤的影响，进一步行单因素、多因素 Logistic 回归分析。分别以 NAFLD 患者结直肠息肉数量 (赋值：单个 =0，多个 =1)、息肉大小 (赋值： $<1$  cm=0， $\geq 1$  cm=1)、息肉病理 (赋值：增生性息肉 =0，腺瘤性息肉 =1)、上皮内瘤变 (赋值：无 =0，有 =1) 为因变量，以 *H.pylori*、脂肪衰减程度、高血压、糖尿病为自变量进行单因素 Logistic 回归分析，结果显示，*H.pylori* 是 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉病理、上皮内瘤变的影响因素 ( $P<0.05$ )，见表 3。

分别以 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉大小、息肉病理、上皮内瘤变为因变量，以表 4 中  $P<0.2$  的指标为自变量 (赋值同单因素 Logistic 回归分析) 进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，*H.pylori* 阳性、

合并糖尿病是 NAFLD 患者结直肠息肉数量的影响因素 ( $P<0.05$ )；*H.pylori* 阳性是 NAFLD 患者结直肠息肉病理、上皮内瘤变的影响因素 ( $P<0.05$ )，见表 4。

### 3 讨论

研究表明，NAFLD 与胰岛素抵抗 (IR) 相关的 MetS 密切相关，合并 MetS 的 NAFLD 患者通常存在更

表3 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉大小、息肉病理、上皮内瘤变影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3 Univariate Logistic regression analysis of associated factors for the number, diameter and pathology of colorectal polyps and colorectal intraepithelial neoplasia in NAFLD patients

因变量	自变量	赋值	OR (95%CI)	<i>P</i> 值
息肉数量	<i>H.pylori</i>	阳性 =1, 阴性 =0	3.692 (1.052, 12.957)	0.041
	脂肪衰减程度	轻度 =1, 中度 =2, 重度 =3	1.748 (0.693, 4.410)	0.231
	高血压	有 =1, 无 =0	0.536 (0.156, 1.838)	0.318
息肉大小	<i>H.pylori</i>	阳性 =1, 阴性 =0	1.397 (0.279, 7.002)	0.684
	脂肪衰减程度	轻度 =1, 中度 =2, 重度 =3	1.831 (0.529, 6.342)	0.334
	高血压	有 =1, 无 =0	0.311 (0.034, 2.830)	0.279
息肉病理	<i>H.pylori</i>	阳性 =1, 阴性 =0	8.500 (1.574, 45.916)	0.013
	脂肪衰减程度	轻度 =1, 中度 =2, 重度 =3	2.209 (0.772, 6.320)	0.140
	高血压	有 =1, 无 =0	1.852 (0.412, 8.333)	0.418
上皮内瘤变	<i>H.pylori</i>	阳性 =1, 阴性 =0	4.571 (1.218, 17.157)	0.024
	脂肪衰减程度	轻度 =1, 中度 =2, 重度 =3	2.113 (0.799, 5.593)	0.132
	高血压	有 =1, 无 =0	1.143 (0.305, 4.289)	0.843
	糖尿病	有 =1, 无 =0	0.950 (0.184, 4.912)	0.951

表4 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉病理、上皮内瘤变影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of associated factors for the number and pathology of colorectal polyps as well as colorectal intraepithelial neoplasia in NAFLD patients

因变量	自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR (95%CI)
息肉数量	<i>H.pylori</i>	2.021	0.836	5.849	0.016	7.547 (1.467, 38.827)
	糖尿病	-2.102	0.978	4.617	0.032	0.122 (0.018, 0.831)
息肉病理	<i>H.pylori</i>	2.140	0.861	6.184	0.013	8.500 (1.574, 45.916)
	脂肪衰减程度	0.323	0.595	0.294	0.586	1.381 (0.430, 4.435)
上皮内瘤变	<i>H.pylori</i>	1.520	0.675	5.073	0.024	4.571 (1.218, 17.157)
	脂肪衰减程度	0.406	0.545	0.554	0.454	1.500 (0.516, 4.363)

严重的肝组织学损伤,并且进展为NASH和肝纤维化的概率更高<sup>[2]</sup>。有研究表明 *H.pylori* 感染可能与IR及MetS相关疾病有关, *H.pylori* 在NAFLD及结直肠息肉的发生发展中均具有重要作用<sup>[3]</sup>,但关于 *H.pylori*、NAFLD及结直肠息肉三者的证据存在矛盾<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在阐明 *H.pylori* 感染能否加重NAFLD及其相关结直肠息肉,以期对NAFLD的防治开辟新的思路。

本研究结果显示, *H.pylori* 阳性NAFLD患者TyG明显升高,根据近年的研究, TyG已被描述为反应IR的生化指标<sup>[9]</sup>。此外 *H.pylori* 阳性的NAFLD患者高血压发生率、糖尿病发生率和血脂明显高于 *H.pylori* 阴性者, WBC、NLR、PCT、IL-6、CRP也明显升高,证明 *H.pylori* 阳性的NAFLD患者更容易MetS和发生炎症反应。本研究结果显示, *H.pylori* 阳性的NAFLD患者ALT、AST、GGT明显升高,提示 *H.pylori* 感染加重了NAFLD患者的肝功能障碍。NLR除了被广泛用于评估炎症反应程度外,还可以预测NAFLD纤维化分期和其他组织学特征<sup>[12]</sup>,结合 *H.pylori* 阳性的NAFLD患者CAP、E值、NFS评分、APRI明显升高,可证实 *H.pylori* 感染加重了NAFLD患者肝纤维化程度。GLU在是否合并 *H.pylori* 感染的NAFLD患者中并无统计学差异,但是TyG却在 *H.pylori* 阳性的NAFLD患者中明显升高,这可归因于部分糖尿病患者服用降糖药物。综上,本研究表明 *H.pylori* 感染可能通过引发代谢紊乱和炎症反应增加NAFLD患者病情严重程度,包括肝脂肪变性程度、肝纤维化和肝细胞的损伤,这与CHEN等<sup>[13]</sup>最近发表的研究结果相似,该研究指出 *H.pylori* 感染与NAFLD患者的脂肪变性情况、严重程度、碳水化合物代谢异常、肝功能障碍、炎症反应加重以及MetS的发生呈正相关, *H.pylori* 感染可能通过影响上述指标而成为预测NAFLD进展的自发性危险因素。此外,部分前瞻性研究表明,对NAFLD患者进行 *H.pylori* 根除治疗可以改善患者肝纤维化及其代谢指标<sup>[14-16]</sup>,本研究进一步证实了该结论。但也有部分研究表明 *H.pylori* 感染与NAFLD无明显相关或仅有微弱的联系<sup>[4-5, 17]</sup>。这可能是由于 *H.pylori* 的检测方法以及研究设计不同,部分研究中反映 *H.pylori* 感染的血清IgG抗体阳性不能区分既往和当前感染,可能对研究结果具有干扰性。

NAFLD的临床负担不仅限于肝脏相关疾病,如心血管相关疾病和包括结直肠肿瘤在内的肝外恶性肿瘤是NAFLD患者主要死亡原因<sup>[18-19]</sup>。据报道,NAFLD患者患结直肠腺瘤(CRA)的风险增加,NAFLD是CRA的重要危险因素<sup>[20-21]</sup>。CRA与结直肠癌(CRC)密切相关,早期发现和切除可能在CRC的一级预防中具有重要意义。本研究结果显示, *H.pylori* 阳性的NAFLD患者更易出现多个肠息肉、直径 $\geq 1$ cm的肠息肉、腺瘤

性肠息肉,且更多的肠息肉发生上皮内瘤变;而是否合并 *H.pylori* 感染对NAFLD患者肠息肉的位置无明显影响。上述研究结果在一定程度上表明 *H.pylori* 感染可加重NAFLD患者CRA的严重程度,这与AHN等<sup>[22]</sup>研究结果相似,其提出合并 *H.pylori* 感染并伴有MetS的NAFLD是大肠肿瘤的危险因素。KOUNTOURAS等<sup>[23]</sup>研究也表明 *H.pylori* 感染伴有NAFLD、MetS及肠道菌群紊乱(GM-D)可能参与CRA-CRC的发展。本研究多因素Logistic回归分析结果显示, *H.pylori* 阳性是NAFLD患者结直肠息肉数量、息肉病理、上皮内瘤变的影响因素。WANG等<sup>[24]</sup>研究结果显示, *H.pylori* 感染与结直肠多发性息肉、腺瘤性息肉的发生独立相关,与息肉大小和位置无关。另有研究表明, *H.pylori* 感染诱发的CRA主要累及左侧结肠和直肠,这可能与高胃泌素促有丝分裂作用仅限于左侧结肠有关; *H.pylori* 感染可导致高胃泌素血症及远端结肠腺瘤发生风险增加<sup>[25]</sup>。

尽管上述研究结果存在争议,但笔者分析认为 *H.pylori* 感染可能通过以下机制参与NAFLD及其相关CRA的发展:(1)引发或加重与IR相关的MetS。 *H.pylori* 感染可能通过调节脂联素和胎球蛋白-A水平、引发炎症反应、改变肠道菌群以及c-Jun/miR-203/SOCS3信号通路介导IR的发生<sup>[3]</sup>。IR可刺激肝细胞微粒体脂质过氧化物,引发氧化应激,诱导炎症反应,导致肝细胞中脂肪分解和代谢异常,并进一步加重IR,形成恶性循环,加速肝纤维化进展<sup>[26]</sup>。IR时代偿性升高的胰岛素使胰岛素结合蛋白1(IGFBP-1)水平降低而胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平升高,后者被认为与CRC的病理、生理有关<sup>[27]</sup>。胰岛素还是重要的结肠肿瘤细胞和结肠黏膜细胞生长因子,参与CRA细胞的增殖和转移<sup>[28]</sup>,同时可以促进肝内TG蓄积,使胆汁酸合成增加而促进结直肠肿瘤的发生。(2) *H.pylori* 感染导致NAFLD患者脂联素减少,脂联素具有抗炎作用,可抑制结直肠肿瘤细胞增殖<sup>[29-30]</sup>。(3)改变肠道微生态。 *H.pylori* 感染可使胃黏膜萎缩,胃酸分泌减少,从而使肠道菌群发生改变及肠道黏膜屏障破坏,这可能是NAFLD和CRA发生、发展的共同机制之一<sup>[31-32]</sup>。肠道微生态改变不仅可影响体内葡萄糖和短链脂肪酸的摄取和代谢并造成肝脏脂质代谢异常,还可通过增加甲基胺水平而在NASH的进展中起作用<sup>[34-34]</sup>。肠道黏膜屏障的破坏使细菌及内毒素通过门静脉异位至肝脏,与肝细胞Toll样受体结合,激活肝库普弗细胞,诱导炎症细胞因子、活性氧(ROS)及血管活性因子的释放,促进肝星状细胞活化和增殖,导致促炎反应,最终引起肝细胞的凋亡、坏死及纤维化<sup>[35]</sup>。此外,长期 *H.pylori* 感染还可使胃泌素释放增加,而高胃泌素血症可能促进结

直肠肿瘤进展<sup>[25]</sup>。(4) CD44 被证明在 *H.pylori* 诱导的上皮细胞增殖及炎症反应中发挥功能性作用<sup>[36]</sup>。值得注意的是, CD44 可能与 NASH 的进展相关, 且可能在 NAFLD 相关结直肠肿瘤的进展中具有重要意义<sup>[37-38]</sup>。

本研究具有一定的局限性: 首先本研究为单中心、小规模研究, 样本量较小; 其次, 本研究中 NAFLD 的诊断基于超声和 FibroTouch 检测结果, 未进行肝脏穿刺活检, 不能准确评估 *H.pylori* 感染对 NAFLD 患者肝脏组织学变化的影响, 但是肝穿刺活检有创, 目前尚不能推广到普通人群。本研究中 *H.pylori* 感染与 NAFLD 患者结直肠息肉严重程度关系的多因素 Logistic 回归分析的 OR 值及 95%CI 偏大, 可能与样本量较小相关, 未来需要大样本研究进一步验证。

综上所述, *H.pylori* 感染可加重 NAFLD 患者肥胖、高血压、糖尿病、肝功能障碍、血脂紊乱、炎症反应、肝纤维化程度、脂肪衰减程度, 此外, *H.pylori* 感染还是 NAFLD 患者结直肠息肉数量、息肉病理、上皮内瘤变的影响因素。尽管机制未明, 但这对于临床医生来说仍是一个非常重要的警示, 对于合并 *H.pylori* 感染的 NAFLD 患者需要谨慎考虑 CRA 发生风险, 进一步完善结肠镜检查。

作者贡献: 杨秋瑾、郑杰进行文章的构思与设计、数据收集和整理、撰写论文; 杨婧进行研究的实施与可行性分析; 郑杰进行统计学处理; 罗润、冷娇进行结果的分析与解释; 金秋、马红琳进行论文的修订; 杨婧负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.

[2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34 (5): 947–957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.

[3] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J. Novel advances in the association between *Helicobacter pylori* infection, metabolic syndrome, and related morbidity [J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (6): 405–409. DOI: 10.1111/hel.12228.

[4] FAN N, PENG L, XIA Z, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in China [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 73. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00073.

[5] OKUSHIN K, TAKAHASHI Y, YAMAMICHI N, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-

sectional study in Japan [J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 25. DOI: 10.1186/s12876-015-0247-9.

[6] TESTERMAN T L, MORRIS J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (36): 12781–12808. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781.

[7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. *中国肝病杂志: 电子版*, 2010, 2 (4): 43–48.

[8] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142 (7): 1592–1609. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001.

[9] SÁNCHEZ-GARCÍA A, RODRÍGUEZ-GUTIÉRREZ R, MANCILLAS-ADAME L, et al. Diagnostic accuracy of the triglyceride and glucose index for insulin resistance: a systematic review [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 4678526. DOI: 10.1155/2020/4678526.

[10] ANGULO P, HUI J M, MARCHESINI G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD [J]. *Hepatology*, 2007, 45 (4): 846–854. DOI: 10.1002/hep.21496.

[11] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2003, 38 (2): 518–526. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.

[12] PENG Y, LI Y, HE Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12 (5): 503–513. DOI: 10.1080/17474124.2018.1463158.

[13] CHEN C, ZHANG C, WANG X, et al. *Helicobacter pylori* infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32 (7): 857–866. DOI: 10.1097/meg.0000000000001601.

[14] ABDEL-RAZIK A, MOUSA N, SHABANA W, et al. *Helicobacter pylori* and non-alcoholic fatty liver disease: a new enigma? [J]. *Helicobacter*, 2018, 23 (6): e12537. DOI: 10.1111/hel.12537.

[15] MAHARSHI V, GUPTA P, KUMAR V L, et al. Effect of *Helicobacter pylori*-eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized-controlled pilot study [J]. *Gastroenterol Rep: Oxf*, 2020, 8 (2): 104–110. DOI: 10.1093/gastro/goz058.

[16] POLYZOS S A, NIKOLOPOULOS P, STOGIANNI A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis,

- NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study [J]. *Arq Gastroenterol*, 2014, 51 (3): 261-268. DOI: 10.1590/s0004-28032014000300017.
- [17] BAEG M K, YOON S K, KO S H, et al. Helicobacter pylori infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (8): 2592-2600. DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2592.
- [18] ANGULO P, KLEINER D E, DAM-LARSEN S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149 (2): 389-397. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
- [19] EKSTEDT M, HAGSTRÖM H, NASR P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up [J]. *Hepatology*, 2015, 61 (5): 1547-1554. DOI: 10.1002/hep.27368.
- [20] CHO Y, LIM S K, JOO S K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a higher risk of advanced colorectal neoplasm [J]. *Liver Int*, 2019, 39 (9): 1722-1731. DOI: 10.1111/liv.14163.
- [21] BLACKETT J W, VERNA E C, LEBWOHL B. Increased prevalence of colorectal adenomas in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study [J]. *Dig Dis*, 2020, 38(3): 222-230. DOI: 10.1159/000502684.
- [22] AHN J S, SINN D H, SON H J, et al. Letter: Helicobacter pylori-related non-alcoholic fatty liver disease with concomitant metabolic syndrome as risk factor for colorectal neoplasia—authors' reply [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45 (4): 577-578. DOI: 10.1111/apt.13911.
- [23] KOUNTOURAS J, PAPAETHYMIU A, DOULBERIS M, et al. Influence of Helicobacter pylori-connected metabolic syndrome on non-alcoholic fatty liver disease and its related colorectal neoplasm high risk [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (2): 475-476. DOI: 10.1111/liv.14264.
- [24] WANG M, KONG W J, ZHANG J Z, et al. Association of Helicobacter pylori infection with colorectal polyps and malignancy in China [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12 (5): 582-591. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i5.582.
- [25] KAPETANAKIS N, KOUNTOURAS J, ZAVOS C, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal carcinoma: pathologic aspects [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3 (4): 377-379. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.041.
- [26] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, PAPTHERODOROU A, et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2013, 62 (1): 121-126. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007.
- [27] ZELJKOVIC A, MIHAJLOVIC M, STEFANOVIC A, et al. Potential use of serum insulin-like growth factor 1 and E-cadherin as biomarkers of colorectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2020. DOI: 10.1111/codi.15360. Epub ahead of print.
- [28] LU C C, CHU P Y, HSIA S M, et al. Insulin induction instigates cell proliferation and metastasis in human colorectal cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50 (2): 736-744. DOI: 10.3892/ijo.2017.3844.
- [29] ANDO T, ISHIKAWA T, TAKAGI T, et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on circulating adiponectin in humans [J]. *Helicobacter*, 2013, 18 (2): 158-164. DOI: 10.1111/hel.12028.
- [30] YAMAJI T, IWASAKI M, SASAZUKI S, et al. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (13): 5430-5437. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-0178.
- [31] JIANG W, WU N, WANG X, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8096. DOI: 10.1038/srep08096.
- [32] SI H, YANG Q, HU H, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 70: 3-10. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.05.004.
- [33] CASTAÑO-RODRÍGUEZ N, MITCHELL H M, KAAKOUSH N O. NAFLD, Helicobacter species and the intestinal microbiome [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31 (6): 657-668. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.008.
- [34] CHEN Y M, LIU Y, ZHOU R F, et al. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19076. DOI: 10.1038/srep19076.
- [35] NICOLETTI A, PONZIANI F R, BIOLATO M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: from non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (33): 4814-4834. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4814.
- [36] BERTAUX-SKEIRIK N, FENG R, SCHUMACHER M A, et al. CD44 plays a functional role in Helicobacter pylori-induced epithelial cell proliferation [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (2): e1004663. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004663.
- [37] PATOURAUX S, ROUSSEAU D, BONNAFOUS S, et al. CD44 is a key player in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (2): 328-338. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.003.
- [38] ZHANG R, QI F, SHAO S, et al. Human colorectal cancer-derived carcinoma associated fibroblasts promote CD44-mediated adhesion of colorectal cancer cells to endothelial cells by secretion of HGF [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 192. DOI: 10.1186/s12935-019-0914-y.

(收稿日期: 2021-01-13; 修回日期: 2021-04-01)

(本文编辑: 毛亚敏)