·综述·

幽门螺旋杆菌感染与骨质疏松症的研究进展

徐中海[1], 张骏[2], 杨迪[2], 章建华[3]
(1.浙江中医药大学, 浙江　杭州　310053; 2.浙江省人民医院骨科, 浙江　杭州　310014; 3.浙江省中医院骨科)

【摘要】 幽门螺旋杆菌是一种易侵犯胃黏膜的传染性病原体, 感染机体后, 可刺激体内肿瘤坏死因子及白细胞介素等细胞因子的释放。这些细胞因子调控骨的吸收或转化, 促进破骨细胞形成及骨吸收, 从而导致局部或全身的骨质疏松。幽门螺旋杆菌感染后可能引起血清雌激素、维生素 B_{12} 等的降低, 后两者可能是影响骨质疏松发病的重要因素。同时, 幽门螺旋杆菌感染与胃炎、消化道溃疡、胃癌的发病密切相关, 而这些疾病及治疗可能与骨质疏松相关, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的应用可能会影响肠道钙的吸收, 降低血钙以及增加骨折风险, 胃切除术可能导致骨代谢障碍。

【关键词】 螺杆菌, 幽门; 骨质疏松; 质子泵; 钙通道阻滞药; 胃切除术; 骨密度; 细胞因子类
DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.11.027

Progress of research between helicobacter pylori infection and osteoporosis　*XU Zhong-hai, ZHANG Jun*, YANG Di, ZHANG Jian-hua. *Department of Orthopaedics, People's Hospital of Zhejiang Province, , Hangzhou* 310014, *Zhejiang, China*

ABSTRACT　Helicobacter pylori (HP) is an infectious pathogen which can easily infringe gastric mucosa. If the body is infected by HP, it can release cytokines, such as TNF-α, IL-1 and IL-6. These cytokines can regulate the absorption and transformation of bone, promote the formation of osteoclast, and then cause localized or systemic osteoporosis. HP infection may decrease the level of estrogen and vitamin B_{12}, which is considered as a risk factor for osteoporosis. Helicobacter pylori infection is related with the occurrence of gastritis, peptic ulcer and gastric malignancies, and these diseases and treatments are associated with osteoporosis. Meanwhile the application of proton pump inhibitor (PPI) can influence absorption of calcium, decrease the level of serum calcium and increase the risk of fracture. Gastrostomy may cause bone metabolism disorders.

KEYWORDS　Helicobacter pylori; Osteoporosis; Proton pumps; Calcium channel blockers; Gastrectomy; Bone density; Cytokines

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(11): 966-968　www.zggszz.com

骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构破坏导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病[1]。骨质疏松症发病率高, 危害性大, 但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[2-3]。近 10 年, 关于幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, HP)感染及相关消化道疾病可能引起骨质疏松症关系的研究有所报道, 但未进行系统分析和整理。因此, 本文回顾了近期关于 HP 感染及相关消化道疾病与骨质疏松症关系的研究进展。

1　HP 与骨质疏松症的关系

HP 是一种革兰阴性杆菌, 感染人体后, 黏附到胃黏膜上皮细胞, 刺激各种炎症细胞因子的产生, 如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)等, 并诱导这些炎症细胞因子浸润、播散, 从而引起胃和全身的炎症反应[4-5]。这些细胞因子常常调控骨的吸收或转化, 在破骨细胞生成的早期, 能诱导骨组织中破骨细胞活化因子的表达, 刺激较原始的破骨细胞前体分裂和增殖, 促进破骨细胞形成及骨吸收, 从而导致局部或全身的骨质疏松[6-9]。在这个过程中, 骨骼系统的内分泌稳态直接或间接被打破。在临床研究方面, Figura 等[10]证实 HP 感染细胞毒素相关蛋白表达阳性(CagA+HP)组与细胞毒素相关蛋白表达阴性(CagA-HP)组相比, 前者表现为全身雌激素水平的降低, 尤其是雌二醇降低更加明显, 以及骨转化的提高, 并且被 CagA+HP 感染的男性更易发生骨质疏松症。而雌激素与骨质疏松的发病和治疗相关[11-13]。因此, Figura 等[10]推测 CagA+HP 感染可能是男性骨质疏松症发病的一个重要因素。

另外, Ozdem 等[14]对儿童感染 HP 后骨代谢标记物改变的研究中, 发现 HP 感染阴性组与阳性组相比, 后者血清维生素 B_{12} 水平明显降低, 差异具有统计学意义, 但甲状旁腺激素、总碱性磷酸酶、骨特异性碱性磷酸酶、Ⅰ型胶原、钙、磷、铁蛋白和雌二醇之间没有明显差异。维生素 B_{12} 可能是骨质疏松发病的一个独立危险因素[15-17]。因此, 推测 HP 感染可能与骨质疏松有关。但 Ozdem 的研究存在一定的局限性, 儿童活跃的骨代谢可能掩盖了 HP 感染后对骨代谢的影响, 且随访时间较短。因此, 还需进一步的研究明确 HP 感染与骨质疏松症之间的联系。

2　HP 感染相关性消化道疾病与骨质疏松症的关系

目前, 许多研究表明 HP 感染与胃炎、消化道溃疡和胃癌的发病机制具有密切的相关性[18-22]。这些 HP 感染相关性消化系统疾病可以引起人体对各种物质消化与吸收不良, 导致

通讯作者: 张骏　E-mail: zhangjun19850507@yahoo.com.cn

钙、维生素 D 的吸收减少，从而导致骨质疏松症[23]。在一些研究中，关于 HP 感染相关消化道疾病与骨质疏松症的关系却得出了相反的结论。Kakehasi 等[24]进行了一个有代表性的关于女性慢性胃炎和骨密度之间关系的研究，骨密度通过双能 X 线测定，报告显示骨密度在 HP 感染性胃炎和健康女性患者之间没有差异，推测 HP 感染性胃炎不是降低女性患者骨密度的危险因素。并且在另一个研究中也证实了慢性胃炎和 HP 感染不是导致绝经后女性骨质疏松的危险因素[25]。因此，HP 感染相关消化道疾病是否是骨质疏松症的一个危险因素还需进一步的研究。

3　HP 感染的治疗与骨质疏松症的关系

在 HP 感染的治疗上首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)与阿莫西林或甲硝唑和克拉霉素的三联方案。而抑酸药物主要是 PPI，虽然 PPI 得到了广泛应用，但是 FDA 警告：使用质子泵抑制剂可能增加骨折风险。例如，在关于奥美拉唑的短期使用是否会影响骨代谢的研究中，主要有两种观点。以 O'Connell 等为代表的学者研究认为短期使用奥美拉唑可导致低胃酸、肠道钙的吸收减少，血钙降低[26-28]。而 Diskin 等[29]和 Hansen 等[30]研究发现奥美拉唑并未降低血钙，但其研究样本比较小，不具有代表性，需要更大样本的研究。

另外，一些研究表明长期应用 PPI 会增加髋骨、腕骨或脊柱骨折的危险，风险与剂量和治疗时间呈正相关，并且降低钙和维生素的吸收[31-35]。Roux 等[36]的多中心前瞻性研究结果显示：奥美拉唑是脊柱骨折的明确独立危险因子，R=3.10(1.14~8.44)(P=0.027)，奥美拉唑使用和非使用者的年龄调整的脊柱骨折发生率分别为 1.89/100 和 0.60/100(P=0.009)，但这个试验的缺点是研究对象仅限于绝经后妇女，且服用奥美拉唑的比例较低，仅 5%。今后的研究还应该包括有非绝经妇女和男性患者参与的试验。另外，Gray 等[37]对美国 40 家医学中心的 161 806 名 50~79 岁的绝经后妇女进行了平均 7.8 年的观察研究，在校正混杂因素后，全身骨折的调整后风险比(AHR)为 1.25，髋骨骨折的 AHR 为 1.00，脊柱骨折的 AHR 为 1.47，前臂或腕骨骨折的 AHR 为 1.26，两组骨密度之间没有差异，认为应用 PPI 并未增加绝经后妇女髋骨骨折风险，但可能与脊柱、前臂或腕部、全身骨折有相关性。Targownik 等[38]为探讨应用 PPI 与骨质疏松或加速骨密度流失的关联，调查了 1 500 例应用 PPI>5 年的患者，发现无论髋骨还是脊柱骨质疏松者，均与 PPI 无关，也未观察到使用 PPI 导致骨密度降低的情况。

根据上述研究，PPI 短期应用是否可能导致血钙降低以及长期应用是否可能导致髋骨或脊柱等骨折的风险增加仍然不很明确。

此外，胃切除术也是治疗消化道疾病的常用方法，但是胃切除术后的远期并发症之一就是骨质疏松症。1941 年 Sarasia 首先报道了胃切除术后的骨代谢障碍。有研究发现胃癌切除术能降低患者的骨密度和骨矿含量，从而更容易发生骨质疏松症[39-41]。

根据上述研究，虽然一些研究表明 HP 感染、相关消化道疾病及其治疗与骨质疏松的发病无相关性，但是也有研究表明两者之间密切相关。在我国乃至全球，HP 感染和骨质疏松症都是值得关注的健康问题。因此，需要深入的开展前瞻性的随机双盲对照研究或队列研究，便于进一步明确两者的关系，这将帮助我们更好地明确骨质疏松症的发病机制并进行早期预防。

参考文献

[1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(讨论稿)[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(8): 455-457.
Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral branch. Diagnostic and treatment guidelines for primary osteoporosis (discussion paper) [J]. Zhonghua Quan Ke Yi Shi Za Zhi, 2006, 5(8): 455-457. Chinese.

[2] Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2010, 31(5): 629-662.

[3] Pickar JH, MacNeil T, Ohleth K. SERMs: progress and future perspectives[J]. Maturitas, 2010, 67(2): 129-138.

[4] Ruggiero P. Helicobacter pylori and inflammation[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(38): 4225-4236.

[5] 谭琥, 蔡光先. 胃溃疡炎症机制及中医药防治进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(1): 72-74.
Tan H, Cai GX. Progress of inflammatory mechanism and therapy in TCM of gastric ulcer[J]. Hu Nan Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2009, 29(1): 72-74. Chinese.

[6] Inada M, Miyaura C. Cytokines in bone diseases. Cytokine and postmenopausal osteoporosis[J]. Clin Calcium, 2010, 20(10): 1467-1472.

[7] Spolidorio LC, Herrera BS, Coimbra LS, et al. Intermittent therapy with 1, 25 vitamin D and calcitonin prevents cyclosporin-induced alveolar bone loss in rats[J]. Calcif Tissue Int, 2010, 87(3): 236-245.

[8] Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, et al. Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(22): 2701-2707.

[9] 易伟莲, 吕俊廷, 欧超伟. 老年男性骨质疏松症与性激素和细胞因子的检测及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 643-644.
Yi WL, Lü JT, Ou CW. Examination of the sex hormone and cytokine in aged male patients with osteoporosis and clinical significance[J]. Guo Ji Jian Yan Yi Xue Za Zhi, 2010, 31(7): 643-644. Chinese.

[10] Figura N, Gennari L, Merlotti D, et al. Prevalence of helicobacter pylori infection in male patients with osteoporosis and controls[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(5): 847-852.

[11] 李海东, 蒋雷生, 戴力扬. 雌激素在骨关节炎及骨质疏松中的作用研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(6): 474-478.
Li HD, Jiang LS, Dai LY. Role of estrogen in the development of osteoarthritis and osteoporosis[J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2010, 18(6): 474-478. Chinese.

[12] 马庆芬, 姚珍薇, 单体欣. 雌激素与辛伐他汀序贯法干预对去势大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(20): 3629-3632.
Ma QF, Yao ZW, Shan TX. Effects of sequential application of estrogen and simvastatin therapy on osteoporosis in ovariectomized rats[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2010, 14(20): 3629-3632. Chinese.

[13] 高峰, 杜宁. 药物干预对去卵巢大鼠关节软骨代谢的影响[J]. 中国骨伤, 2008, 21(3): 196-199.
Gao F, Du N. Study on change of metabolism of articular cartilage

in ovariectomized rats in the intervention of different drugs[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2008, 21 (3): 196-199. Chinese.

[14] 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.

[15] McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6): 2206-2212.

[16] Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans[J]. Bone, 2005, 37(2): 234-242.

[17] 游利, 盛正妍, 张黎铭, 等. 绝经后妇女血维生素 B_{12}、叶酸水平与骨密度相关性的初步研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(1): 26-28.
You L, Sheng ZY, Zhang LM, et al. Relation of serum vitamin B_{12} and serum folate to bone mineral density in postmenopausal women[J]. Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi, 2007, 13 (1): 26-28. Chinese.

[18] Cocchiara G, Romano M, Buscemi G, et al. Advantage of eradication therapy for helicobacter pylori before kidney transplantation in uremic patients[J]. Transplant Proc, 2007, 39(10): 3041-3043.

[19] Giuliani A, Caporale A, Demoro M, et al. Gastric cancer precursor lesions and helicobacter pylori infection in patients with partial gastrectomy for peptic ulcer[J]. World J Surg, 2005, 29(9): 1127-1130.

[20] Prasad KN, Saxena A, Ghoshal UC, et al. Analysis of Pro12Ala PPAR gamma polymorphism and helicobacter pylori infection in gastric adenocarcinoma and peptic ulcer disease[J]. Ann Oncol, 2008, 19(7): 1299-1303.

[21] 陈清波, 王洪波, 徐明垚, 等. 慢性胃病伴肠上皮化生、胃癌与幽门螺旋杆菌感染的关系[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(2): 169-171.
Chen QB, Wang HB, Xu MY, et al. The association of chronic gastropathy with intestina cetaplasia or gastric carcinoma with helicobacter pylori infection[J]. Shi Yong Ai Zheng Za Zhi, 2010, 25(2): 169-171. Chinese.

[22] 夏研, 徐红, 孙岩, 等. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌中 CDK1 表达的关系[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(3): 266-267.
Xia Y, Xu H, Sun Y, et al. Relationship between helicobacter pylori infection and expression of CDK1 in gastric carcinoma[J]. Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi, 2010, 30 (3): 266-267. Chinese.

[23] Bianchi ML. Inflammatory bowel diseases, celiac disease, and bone[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 503(1): 54-65.

[24] Kakehasi AM, Rodrigues CB, Carvalho AV, et al. Chronic gastritis and bone mineral density in women[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(4): 819-824.

[25] Kakehasi AM, Mendes CM, Coelho LG, et al. The presence of helicobacter pylori in postmenopausal women is not a factor to the decrease of bone mineral density[J]. Arq Gastroenterol, 2007, 44(3): 266-270.

[26] Graziani G, Badalamenti S, Como G, et al. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion[J]. Nephron, 2002, 91: 474-479.

[27] Hardy P, Sechet A, Hottelart C, et al. Inhibition of gastric secretion by omeprazole and effi ciency of calcium carbonate on the control of hyperphosphatemia in patients on chronic hemodialysis[J]. Artif Organs, 1998, 22(7): 569-573.

[28] O´Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial[J]. Am J Med, 2005, 118(7): 778-781.

[29] Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, et al. Can omeprazole reduce the incidence of hypercalcemia in dialysis patients using calcium containing phosphate binders[J]. J Nephrol, 2010, 23(4): 438-443.

[30] Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(12): 2786-2795.

[31] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture[J]. JAMA, 2006, 296(24): 2947-2953.

[32] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures[J]. CMAJ, 2008, 179(4): 319-326.

[33] Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients[J]. Gastroenterology, 2010, 139(1): 93-101.

[34] de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, et al. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates[J]. Osteoporos Int, 2009, 20(12): 1989-1998.

[35] 陈治卿. 骨质疏松与质子泵抑制剂相关性探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(7): 504-505.
Chen ZQ. Correlation study between proton pump inhibitors and osteoporosis[J]. Zhongguo Gu Zhi Shu Song Za Zhi, 2010, 16(7): 504-505. Chinese.

[36] Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole[J]. Calcif Tissue Int, 2009, 84: 13-19.

[37] Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the women's health initiative[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(9): 765-771.

[38] Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 896-904.

[39] Lim JS, Kim SB, Bang HY, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(48): 6492-6497.

[40] Glushkov NI, Pertsev AV, Beliaev EM. Disturbances of bone tissue metabolism in elderly and senile patients after stomach resection[J]. Vestn Khir Im II Grek, 2009, 168(1): 31-32.

[41] 王文平, 马英锋, 徐武清, 等. 胃切除术对大鼠骨密度及钙磷含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1238-1240.
Wang WP, Ma YF, Xu WQ, et al. Effects of gastrostomy on bone mineral density and calcium and phosphorus in rats[J]. Shi Zhen Guo Yi Guo Yao, 2010, 21(5): 1238-1240, Chinese.

(收稿日期: 2011-05-05　本文编辑: 连智华)