

Research Progress on the Effects of Helicobacter Pylori Eradication Therapy on Host Metabolism

Xiaolu Tian¹ Ruifang Guo^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital Gastroenterology Department, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Helicobacter pylori (H.pylori) is a common stomach bacterial infection, and gastritis, stomach ulcer and gastric cancer disease, its colonization in gastric epithelial cells, can not only induce local tissue inflammation or malignant transformation, can also lead to systemic and partial changes in host metabolism, eradication of helicobacter pylori is one of the important strategies to treat and prevent these diseases, but the eradication treatment will also affect the host metabolism. Recently, with the development of metabolomics techniques, more and more studies have focused on H. pylori infection and the effects of eradication therapy on host metabolic homeostasis. This paper will review the important research achievements in this field and their clinical significance.

Keywords

helicobacter pylori; metabolomics; treat

幽门螺杆菌根除治疗对宿主代谢影响的研究进展

田晓路¹ 郭瑞芳^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院消化内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

幽门螺杆菌 (H.pylori) 是一种常见的胃部细菌感染, 与胃炎、胃溃疡和胃癌等胃部疾病有关, 其定植于胃上皮细胞时, 不仅会诱导局部组织炎症或恶性转化, 还会导致宿主代谢的全身和部分变化, 根除幽门螺杆菌是治疗和预防这些疾病的重要策略之一, 但根除治疗同样也会影响宿主代谢。近年来, 随着代谢组学技术的发展, 越来越多的研究关注到幽门螺杆菌感染以及根除治疗对宿主代谢稳态的影响。论文将综述该领域的重要研究成果及其临床意义。

关键词

幽门螺杆菌; 代谢组学; 治疗

1 引言

幽门螺杆菌 (Hp) 是一种微需氧、螺旋状的革兰氏阴性杆菌, 主要定植于人胃黏膜, 在全世界的感染率高达 50% 以上, 在发展中国家更是高达 70%~90%^[1]。幽门螺杆菌感染后几乎 100% 都会出现幽门螺杆菌胃炎, 其中 70% 的幽门螺杆菌胃炎患者表现为无症状的慢性活动性胃炎, 10%

的患者存在消化不良症状, 15%~20% 的患者出现消化性溃疡, 1%~3% 的患者将发展为胃癌^[2,3]。2015 年京都共识认为幽门螺杆菌胃炎是一种传染病, 从慢性萎缩性胃炎、肠化生、不典型增生到胃癌的整个发展变化过程中, Hp 感染发挥着重要作用^[4], 同时其可能关联多种消化道外疾病^[5]。因此, 被诊断为 Hp 感染的患者应该接受根除治疗, 从而降低胃病进展的风险^[6], 那么就有必要探究 Hp 根除治疗对宿主代谢的影响, 其有助于权衡根除治疗的益处与潜在风险。代谢组学是系统生物学的组成部分, 其效仿基因组学、转录组学和蛋白质组学的研究思想, 对生物体内小分子代谢物进行定性定量分析, 并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式^[7]。近年来, 代谢组学被广泛用于表征疾病的代谢组特征, 用于诊断^[8]、预后^[9,10]和鉴定疾病生物标志物^[11,12], 并增强对疾病发病机制的理解^[13,14]。论文综述了 Hp 根除治疗对宿主代谢的影响, 为 Hp 感染相关性疾病的临床诊断、

【基金项目】内蒙古自治区重大专项 (项目编号: 2021ZD0014); 内蒙古营养学会青年科研基金 (项目编号: QNJJ202201)。

【作者简介】田晓璐 (1998-), 女, 中国河北尚义人, 本科, 医师, 从事消化内科研究。

【通讯作者】郭瑞芳 (1968-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 博士, 二级主任医师, 从事消化内科研究。

治疗及预后提供新的思路。

2 脂质代谢

2.1 甘油三酯和胆固醇

血脂异常变化会增加动脉粥样硬化的发展风险，并与心血管疾病的发生密切相关。研究发现，成功根除 Hp 后，部分患者的胆固醇与甘油三酯水平有所降低^[15]，例如，一项探讨根除 Hp 对儿童血液代谢物影响的研究发现，相较于 Hp 阴性组，阳性感染组的 LDL/VLDL 比值表现出更低的状态。值得注意的是，LDL（低密度脂蛋白）与 VLDL（极低密度脂蛋白）均由肝脏合成，LDL 和 VLDL 的主要功能分别是将胆固醇和甘油三酯从血液输送到组织。该研究揭示，在 Hp 感染之后，LDL/VLDL 比值的降低可能与 Hp 感染相关的代谢综合征发病机制有关。而在实施根除治疗后，LDL/VLDL 比值得以回升，这一变化提示，根除 Hp 可能有助于恢复因感染所导致的宿主脂质代谢失衡状况，从而有利于解决相关的代谢健康问题。

2.2 脂肪酸

脂肪酸在体内作为能量储存和供应的关键角色，在需要时可转化为 ATP 以支持细胞活动，因此其代谢状态对维持宿主整体代谢稳态至关重要。许多研究关注了幽门螺杆菌根除治疗与脂肪酸代谢之间的相互作用。例如，在一项为期 18 个月的研究中发现根除 Hp 后，参与必需脂肪酸代谢的重要中间体，如亚油酸和 α -亚油酸代谢物以及多不饱和脂肪酸二十碳五烯酸水平发生下调，这些变化提示了根除 Hp 可能导致脂肪酸代谢异常，并可能增加未来发生代谢紊乱的风险。而另一项研究则聚焦于根除 Hp 对血液代谢产物谱的影响及其与胃病进展的关系，发现在成功根除 Hp 的患者中，9-癸烯酸水平显著下降，并且其水平与胃病变进展的风险呈正相关。中链脂肪酸 9-癸烯酸，它是脂肪酸 β -氧化过程的主要贡献者，而脂肪酸 β -氧化是一种在许多癌症中升高的氧化过程，这一代谢物的变化暗示着根除 Hp 可能有助于恢复宿主的正常代谢稳态，降低胃病变进展风险。因此，根除 Hp 可能会引起宿主体内脂肪酸代谢的变化，但对于这方面的研究还较少，相关代谢物的测定还不够完善，需要进一步的研究和探索。

2.3 胆汁酸

胆汁酸的合成是人体胆固醇分解代谢的关键途径，并且其现在被视为全身能量稳态的代谢整合器。胆汁酸可以通过激活法尼醇 X 受体，抑制血浆甘油三酯合成以及调控葡萄糖诱导的脂肪生成基因表达，从而对葡萄糖和脂质代谢产生显著影响。胆汁酸也与胃肠道病理状况相关，它们能够促进肠化生的发生，并与胃癌的风险增加有关联。关于根除 Hp 与胆汁酸代谢之间的关系，在一项研究中发现，在根除 Hp 后，患者的血浆胆汁酸水平发生上调，进一步的研究特别指出了两种胆汁酸——牛磺胆酸和牛磺脱氧胆酸，在根除

治疗后 6 个月和 12 个月时其浓度有所上升，然而，在根除后 18 个月时，这两种胆汁酸的浓度又呈现下降趋势。因此，尽管根除 Hp 后可能带来胆汁酸合成和排泄模式的短期改变，这些变化可能暂时性地扰乱宿主的脂质代谢平衡，但后期这种代谢的紊乱是有望恢复。

3 氨基酸代谢

3.1 丙氨酸

众所周知，丙氨酸是一种非必需氨基酸，也是一种糖异生氨基酸，在能量代谢中具有核心地位。肌肉组织内富含丙氨酸，它在能量代谢循环中起着关键作用：首先，肌肉细胞将葡萄糖转化为丙酮酸，然后丙酮酸通过转氨作用生成丙氨酸。接着，丙氨酸释放至血液，并被输送至肝脏；在肝脏中，丙氨酸在丙氨酸氨基转移酶的作用下再度转化为丙酮酸，而丙酮酸作为糖异生原料可以合成葡萄糖并重新分布到全身各组织，形成一个完整的能量代谢闭环。而一项研究表明，Hp 感染的个体血液中丙氨酸浓度高于未感染者，另外，在根除 Hp 后，肌酸浓度显著下降，而肌酸是一种由组氨酸、甘氨酸和甲硫氨酸合成的含氮有机酸，可通过产生三磷酸腺苷（ATP）迅速为肌肉和神经细胞提供能量，这一变化与感染组和未感染组间丙氨酸浓度差异相吻合。这些变化暗示了 Hp 根除可能有助于恢复机体氨基酸和能量代谢紊乱状态。因此，根除疗法似乎可以逆转 Hp 感染对宿主代谢的影响。

3.2 支链氨基酸和芳香族氨基酸

研究发现根除 Hp 后血液中所必需氨基酸及其衍生物浓度增加，特别是支链氨基酸（BCAA）以及芳香族氨基酸。相应地，与这些氨基酸代谢密切相关的特定辅因子及小分子代谢产物在治疗后 18 个月呈现出下降的趋势，具体表现为参与 BCAA 代谢的异戊酰辅酶 a 水平以及参与芳香族氨基酸（色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸）代谢的许多小分子受到干扰并减少。这些变化表明，根除 Hp 可能导致了支链氨基酸和芳香族氨基酸代谢活动的减弱，间接导致这些氨基酸在血液中的积累增多。因此，根除治疗后出现的这种氨基酸代谢失衡现象可能与未来潜在的代谢紊乱风险有关联，需要进一步研究以揭示其对宿主的长期健康影响和相应的干预措施。

4 能量代谢

4.1 能量代谢途径

研究表明，根除 Hp 后，与磷酸戊糖途径、三羧酸循环及氧化磷酸化等核心能量代谢通路相关的代谢产物发生变化，具体而言涉及 6-磷酸葡萄糖酸、柠檬酸和黄素腺嘌呤二核苷酸以及 N-甲基-4-吡啶酮-3-甲酰胺。这项研究发现根除治疗后 6 个月，磷酸戊糖途径中的 6-磷酸葡萄糖酸升高。据报道，在患有 2 型糖尿病的肥胖患者中，磷酸戊糖途径上调，一项体内研究还表明，成年雄性大鼠（高血糖和 2 型糖尿病的原型模型）肝脏中 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的表达和活性以及 6-磷酸葡萄糖酸生成显著增加，这些研究结果表明，

磷酸戊糖途径的上调可能是代谢紊乱的代谢特征。然而，在根除治疗后 12 个月和 18 个月 6-磷酸葡萄糖酸的水平恢复到基线水平，表明根除 Hp 可能会引起短暂的代谢紊乱，但是后期这种代谢紊乱是有可能恢复的。柠檬酸和黄素腺嘌呤二核苷酸是三羧酸循环 (TCA) 的中间体和辅因子，N-甲基-4-吡啶酮-3-甲酰胺是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 降解的最终产物之一，在根除治疗后 12 个月和 18 个月这两种代谢产物发生下调。众所周知，NAD 是氧化还原反应所必需的辅因子之一，而氧化磷酸化是一个利用氧化还原反应产生的能量合成 ATP 的过程，在人类中，TCA 循环与氧化磷酸化一起提供了需氧细胞使用的 95% 以上的能量，这两种代谢产物发生的变化，可能反映了根除 Hp 对宿主能量代谢的长期影响。

4.2 炎症反应

Hp 感染引发慢性炎症状态会增加机体的能量消耗。研究揭示，成功根除 Hp 后，一种名为 (2S)-6-氨基-2-甲酰胺的代谢物的水平显著下降，值得注意的是，羧肟酸 (2S)-6-氨基-2-甲酰胺参与生物素代谢，而生物素缺乏状况已知会增加炎症反应和某些慢性炎症性疾病的发展。此外，在根除治疗后，另一种具有强促炎特性的代谢物 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 的水平有所下降，这种代谢物激活中性粒细胞和巨噬细胞，并进一步诱导肥大细胞脱颗粒，S1P 还刺激环氧合酶 2 (COX2)，从而导致炎症介质的产生。因此，整体来看，根除 Hp 后，机体的炎症减轻并且相应能量消耗减少，这有助于宿主能量代谢恢复常态。

总的来说，能量代谢是一个复杂的过程，涉及多个生理系统的相互作用，除以上几个方面影响能量代谢以外，机体的其他代谢，例如上述的脂质代谢和氨基酸代谢同样也会对宿主能量代谢产生影响。

5 总结与展望

综上所述，Hp 根除治疗可能对于改善由该细菌感染所引发的宿主代谢异常具有显著效果。但是，在治疗过程中也观察到根除疗法本身会短暂地导致宿主体内出现一定程度的代谢紊乱现象。值得注意的是，在大部分相关研究的后续随访阶段，这种暂时性的代谢紊乱得到恢复，从而表明尽管 Hp 根除治疗在短期内可能会引起宿主代谢的波动，但并不会对宿主的代谢造成持续性损害。这一发现进一步强调了在权衡根除治疗的短期副作用与长期健康益处时，根除 Hp 对于恢复正常代谢稳态的重要作用。但这一领域的研究仍不够充分，未来还需更多的研究工作来深入探究根除 Hp 对宿主代谢的具体影响及潜在的治疗干预策略。代谢组学研究通过比较根除前后的代谢物变化，生动地揭示了 Hp 感染以及根除治疗对宿主代谢的影响，其有望在未来对于这方面的研究发挥更大的作用。

参考文献

[1] Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of Helicobacter

pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage[J]. *Dig Dis Sci*, 2014 Aug;59(8):1698-1709.

[2] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. *Gut*, 2015 Sep;64(9):1353-1367.

[3] Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits[J]. *Gastroenterology*, 2015 Apr;148(4):719-731.e3.

[4] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017 Jan;66(1):6-30.

[5] Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, et al. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014 Apr;11(4):234-242.

[6] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. *Gut*, 2015;64:1353-1367.

[7] J.K. Nicholson, J.C. Lindon. Systems biology: metabonomics[J]. *Nature*, 2008;455:1054-1056.

[8] D. Kumar, A. Gupta, K. Nath, et al. NMR-based metabolomics of prostate cancer: aprotagonist in clinical diagnostics, *Expert Rev*[J]. *Mol. Diagn*, 2016(16):1744-8352.

[9] A. Vignoli, L. Tenori, B. Giusti, et al, NMR-based metabolomics identifies patients at high risk of death within two years after acute myocardial infarction in the AMIFlorence II cohort[J]. *BMC Med*, 2019(17):1-13.

[10] H. Jaurila, V. Koivukangas, M. Koskela, et al., NMR based metabolomics in human sepsis and healthy serum[J]. *Metabolites* 2020(10):1-13.

[11] T. Kimhofer, H. Fye, S. Taylor-Robinson, et al., Proteomic and metabonomic biomarkers for hepatocellular carcinoma: a comprehensive review[J]. *Br. J. Canc*, 2015(112):1141-1156.

[12] Wang W, Yang GJ, Zhang J, et al. Plasma, urine and ligament tissue metabolite profiling reveals potential biomarkers of ankylosing spondylitis using NMR-based metabolic profiles[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016 Oct 22;18(1):244.

[13] Quintero Escobar M, Maschietto M, Krepischi ACV, et al. Insights into the Chemical Biology of Childhood Embryonal Solid Tumors by NMR-Based Metabolomics[J]. *Biomolecules*, 2019 Dec 8;9(12):843.

[14] Lin Y, Ma C, Bezabeh T, et al. H NMR-based metabolomics reveal overlapping discriminatory metabolites and metabolic pathway disturbances between colorectal tumor tissues and fecal samples[J]. *Int J Cancer*, 2019 Sep 15;145(6):1679-1689.

[15] Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation[J]. *South Med J*, 2010 Mar;103(3):190-196.