

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.014

## 幽门螺杆菌感染及根除对 2 型糖尿病患者临床特征的影响\*

周小花<sup>1</sup>, 耿艳<sup>1</sup>, 曲淼淼<sup>1</sup>, 胡文静<sup>1</sup>, 李钊<sup>2</sup>, 阳皓<sup>3</sup>, 刘栋梁<sup>1△</sup>

(1. 重庆市第六人民医院内分泌代谢科 400060; 2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010;

3. 重庆市九龙坡区人民医院内分泌科 400000)

**[摘要]** **目的** 探讨幽门螺杆菌(HP)感染及根除对 2 型糖尿病(T2DM)患者临床特征的影响。**方法** 随机抽取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月重庆市第六人民医院门诊、住院的 T2DM 患者共 177 例(其中男 93 例、女 84 例),分为 2 组,A 组为 T2DM 合并 HP 感染的患者,B 组为 T2DM 不合并 HP 感染的患者。分析 HP 感染及根除对 T2DM 糖代谢、脂代谢、消化系统症状等临床与生化特征的影响。**结果** T2DM 患者中 HP 的感染率为 49.1%,男性感染率为 52.7%,女性感染率为 45.2%。与 B 组患者比较,A 组患者收缩压(SBP, $P=0.040$ )更低,低密度脂蛋白(LDL-C, $P=0.021$ )、空腹血糖(FBG, $P=0.046$ )、空腹胰岛素(FINS, $P=0.004$ )和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR, $P=0.008$ )更高,45~50 岁 T2DM 患者 HP 感染率最高。随着年龄的增长 HP 感染率逐渐下降。与 B 组患者比较,A 组患者溃疡患病率更高( $P=0.022$ ),但消化道症状如反酸、嗝气、腹胀、胃痛及其他消化道症状的发生率两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Logistic 回归分析发现 HOMA-IR、LDL-C 和 SBP 为 HP 感染的影响因素。在 HP 标准三联疗法(PPI+克拉霉素+阿莫西林/PPI+克拉霉素+甲硝唑)对 A 组患者治疗 7 d 再停药 4 周后对 2 组患者临床特征进行分析发现,A 组患者治疗前后 SBP、舒张压(DBP)、FBG、FINS、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、LDL-C、高密度脂蛋白(HDL-C)均无明显变化。采用标准三联疗法治疗 HP 的根除率 58.3%。**结论** HP 感染可能对 T2DM 的糖代谢、脂代谢、消化系统等临床与生化特征产生影响,根除治疗后短期内该影响不会消除。

**[关键词]** 幽门螺杆菌;感染;糖尿病,2 型;临床特征;治疗**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2759-05**The effect of Helicobacter pylori infection and eradication on clinical features of patients with type 2 diabetes\***ZHOU Xiaohua<sup>1</sup>, GENG Yan<sup>1</sup>, QU Miaomiao<sup>1</sup>, HU Wenjing<sup>1</sup>, LI Ke<sup>2</sup>, YANG Hao<sup>3</sup>, LIU Dongliang<sup>1△</sup>

(1. Department of Endocrinology, Chongqing Sixth People's Hospital, Chongqing 400060, China;

2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China; 3. Department of Endocrinology, the People's

Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Helicobacter pylori (HP) infection and eradication on the clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 177 outpatients and inpatients (including 93 males and 84 females) were recruited from the Chongqing Sixth People's Hospital and then divided into 2 groups. Group A concluded patients with T2DM and HP infection. Group B concluded patients with T2DM without HP infection. The effects of HP infection and eradication on the clinical and biochemical characteristics, including metabolism, lipid metabolism, digestive system symptoms of patients were analyzed. **Results** The infection rate of HP in T2DM patients was 49.1%, including male infection rate of 52.7% and female infection rate of 45.2%. Compared with group B, systolic blood pressure (SBP,  $P=0.040$ ) in group A was lower, low-density lipoprotein (LDL-C,  $P=0.021$ ), fasting blood glucose (FBG,  $P=0.046$ ), fasting insulin (FINS,  $P=0.004$ ) and insulin resistance index (HOMA-IR,  $P=0.008$ ) were higher. The incidence of HP infection was highest in T2DM patients between the age of 45 to 50 years old, and the HP infection rate decreased with age increased. Compared with patients in group B, the prevalence of ulcers in group A was

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81601214);重庆市基础与前沿研究计划项目面上项目(cstc2015jcyjA10084);重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目重点项目(2015ZDXM038, 2016MSXM083, 2015XMSB000316);重庆市职业病防治院科研孵化基金项目(201403, 201611);重庆市南岸区卫生和计划生育委员会科技攻关计划项目(201619);重庆市九龙坡区科学技术委员会项目(201538)。作者简介:周小花(1981—),主治医师,本科,主要从事内分泌及相关代谢性疾病研究。△ 通信作者, E-mail:594624721@qq.com。

higher ( $P=0.022$ ), but the incidence of gastrointestinal symptoms such as acid reflux, hernia, bloating, stomach pain and other gastrointestinal symptoms were not statistically significant ( $P>0.05$ ). Logistic regression analysis found that HOMA-IR, LDL-C and SBP were the influencing factors of HP infection. Patients in group A were treated for 7 days and then discontinued for 4 weeks with the HP standard triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin/PPI + clarithromycin + metronidazole). Then the clinical characteristics of patients in group A were analyzed, there were no significant changes in SBP, diastolic blood pressure (DBP), FBG, FINS, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), LDL-C, and high-density lipoprotein (HDL-C) before and after treatment. The eradication rate of HP by using standard triple therapy was 58.3%. **Conclusion** HP infection may affect the clinical and biochemical characteristics of glucose metabolism, lipid metabolism and digestive system of T2DM patients. The effect will not be eliminated in the short term after eradication.

**[Key words]** Helicobacter pylori; infection; type 2 diabetes mellitus; clinical features; treatment

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 是人类最常见的细菌病原体之一, 其与胃部疾病包括胃炎、胃溃疡和胃恶性肿瘤的发生发展都明显相关。糖尿病 (DM) 患者中 HP 感染引起的胃肠道炎症可以影响葡萄糖和脂类的吸收<sup>[1]</sup>。感染 HP 的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者通常有较高的糖化血红蛋白 (HbA1c) 和较低的胰岛素分泌指数 (HOMA- $\beta$ )<sup>[2-3]</sup>, 因此 HP 感染可能造成胰岛素抵抗 (IR) 和慢性炎症并最终导致 DM 的发生。现实中人们已经逐渐意识到 HP 感染在糖代谢失衡早期筛查及 DM 预防中的重要意义。本研究采用 C<sup>13</sup>-尿素呼气试验法检测 HP 感染以探讨 HP 感染对 T2DM 患者临床特征及 HP 感染根除治疗后短期内对 T2DM 患者临床特征的影响, 旨在进一步研究 HP 感染及根除对 T2DM 患者糖代谢、脂代谢、消化系统症状等临床与生化特征的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机抽取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月重庆市第六人民医院门诊、住院的 T2DM 患者, 每月抽取病例 30 例, 根据纳入/排除标准及剔除重复病例, 最终纳入共 177 例, 根据 C<sup>13</sup>-尿素呼气试验结果将受试对象分为 2 组: A 组为 T2DM (新诊断或既往确诊病例) 合并 HP 感染的患者共 87 例; B 组为 T2DM (新诊断或既往确诊病例) 不合并 HP 感染的患者共 90 例, 本次研究中患者胃溃疡的诊断均经过胃镜检查诊断, 并提前评估患者病情程度认为可进行本实验后批准进入本研究。根据 1999 年 WHO 的 DM 诊断标准: 空腹血糖 (FBG)  $\geq 7.0$  mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 2 h 血糖 (2 h PBG)  $\geq 11.1$  mmol/L 确诊为 DM。纳入标准: (1) 年龄 18 岁以上; (2) 新诊断或既往确诊的 T2DM。排除标准: (1) 1 型糖尿病 (T1DM); (2) 拒绝签署知情同意书; (3) 正在接受抗 HP、类固醇、免疫抑制剂、抗菌药物、含铋化合物、H<sub>2</sub> 受体阻滞剂或质子泵抑制剂治疗; (4) 既往有胃部手术史; (5) 严重的心、肝、肾功能障碍及其他内分泌疾病; (6) 妊娠期、哺乳期妇女。从 A 组中抽取

24 例患者在签署知情同意书后接受抗 HP 的 7 d 标准三联疗法 (PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林/PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑)。本研究由重庆市第六人民医院伦理委员会批准, 所有试验按照指导方针和有关规定执行。所有患者签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 HP 感染及胃溃疡的诊断** 采用 C<sup>13</sup>-尿素呼气试验检测 HP 感染, 使用 C<sup>13</sup> 自动呼吸分析仪根据说明书, 受检者空腹 3 h 后向专用的呼气卡中吹气留取样本, 之后用温开水完整口服 1 颗尿素 [C<sup>13</sup>] 胶囊并静坐 15 min, 再次向专用的呼气卡中吹气留取样本, 将两次检测用的呼气卡放入专用的检测仪内。

**1.2.2 血液学指标检测** 患者空腹 12 h 后采集静脉血, 立即离心并分离血浆, 酶法测定空腹血糖 (FBG)、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C), 检测试剂盒购自浙江东瓯生物工程有限公司, 放射免疫法测定空腹胰岛素 (FINS, 中国原子能科学研究院试剂盒) 和高压液相法测定糖化血红蛋白 (HbA1c, 美国 Bio-Rad 试剂盒)。所有患者均需完善结构化问卷。其中吸烟者定义为吸烟 100 支及以上, 并且检查期间仍每天抽烟。由专人测量身高、体质量、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 等, 体质量指数 (BMI) = 体质量 / 身高<sup>2</sup>, 单位 kg/m<sup>2</sup>; 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FBG  $\times$  FINS / 22.5; HOMA- $\beta$  = 20  $\times$  FINS / (FBG - 3.5)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件分析处理数据, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  或中位数 (四分位间距) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 非正态分布数据进行自然对数转换后再进行分析, 组间比较采用  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床指标的比较** T2DM 人群中 HP 的感染率为 49.1%, 男性感染率为 52.7%, 女性感染率为 45.2%, 男女差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。以每 5 岁为界限分组, 探索 T2DM 患者不同年龄阶段

HP 的感染率,发现本研究中 T2DM 患者在 45~50 岁有最高的 HP 感染率,见图 1。A 组患者较 B 组患者有更低的 SBP,而 2 组患者的年龄、BMI、糖尿病病程和 DBP 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者糖、脂代谢指标的比较** A 组患者较 B 组患者有较高的 FBG、FINS、HOMA-IR 和 LDL-C ( $P<0.05$ ),而两组 HbA1c、HOMA- $\beta$ 、TG、TC 和 HDL-C 差异均无明显统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2、3。

**2.3 两组患者消化系统相关指标比较** A 组患者较 B 组有更高的胃溃疡患病率( $P<0.05$ ),但反酸、嗝气、腹胀、胃痛及其他消化道症状的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

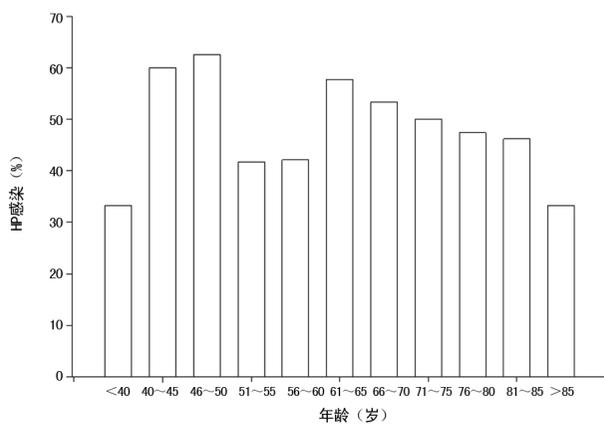


图 1 不同年龄阶段幽门螺旋杆菌感染率变化

表 1 两组患者临床指标的比较

组别	男/女(n)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	BMI ( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	抽烟 (男/女,n)	糖尿病病程 [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),月]	SBP ( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	DBP ( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)
A 组	49/38	64.2±12.7	25.2±4.0	27/60	24.0(24.0,105.0)	129.2±14.0	76.6±9.5
B 组	44/46	64.2±14.1	25.7±4.4	25/65	48.0(10.0,156.0)	133.0±13.7	76.2±9.8
P		0.971	0.513	0.634	0.769	0.040	0.809

表 2 两组患者糖代谢相关指标的比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

组别	n	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	HOMA- $\beta$
A 组	87	7.9(6.8,10.5)	10.5(6.7,13.7)	7.1(6.4, 10.2)	3.6(2.5,5.8)	44.0(29.7,57.2)
B 组	90	7.4(6.3,10.2)	5.2(4.3,8.3)	8.8(7.3,10.9)	2.2(1.24,3.2)	26.0(16.8,49.4)
P		0.046	0.004	0.245	0.008	0.053

表 3 两组患者脂代谢相关指标的比较 (mmol/L)

组别	n	TG [M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	TC ( $\bar{x}\pm s$ )	HDL-C ( $\bar{x}\pm s$ )	LDL-C ( $\bar{x}\pm s$ )
A 组	87	1.7(1.1,2.4)	4.4±1.3	1.5±0.9	3.2±1.0
B 组	90	2.4(1.0,6.4)	4.6±1.4	1.3±0.6	2.9±0.9
P		0.811	0.249	0.232	0.021

**2.4 相关性分析** 作单因素 Logistic 回归分析,以是否发生 HP 感染为因变量(有定义为 1,无定义为

0),各研究因素为自变量分别引入单因素 Logisitic 回归方程,筛选出差异有统计学意义的变量,它们为 HOMA-IR、LDL-C、SBP,随后对筛选出的变量拟合多因素非条件 Logistic 回归模型,从而找到 HP 感染的主要影响因素。多因素非条件 Logistic 回归分析发现,HOMA-IR、LDL-C、SBP 仍为 HP 感染的有关因素。其中 HOMA-IR 和 LDL-C 为有害因素,OR=1.472、1.446,SBP 为保护性因素,OR=0.980。

表 4 两组患者消化系统症状的比较[n(%)]

组别	n	反酸	嗝气	腹胀	胃痛	胃溃疡	其他消化道症状	合计
A 组	87	3(3.6)	5(5.8)	8(9.2)	8(9.2)	11(12.6)	26(29.6)	44(50.6)
B 组	90	4(4.4)	2(2.2)	13(14.4)	14(15.6)	3(3.3)	32(35.6)	47(52.2)
P		0.734	0.223	0.280	0.190	0.022	0.293	0.589

**2.5 两组患者降糖方式比较** 采用  $\chi^2$  检验研究 A、B 两组间降糖方式的组间差异无统计学意义( $P>$

0.05),见表 5。

**2.6 抗 HP 感染对临床和生化指标影响** 采用标准

三联疗法:PPI+克拉霉素+阿莫西林/PPI+克拉霉素+甲硝唑在根除治疗 HP 感染结束 4 周后发现根除率为 58.3%,根除治疗后 SBP、DBP、FBG、FINS、TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 与治疗前比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6。

表 5 两组患者降糖方式的比较[n(%)]

组别	n	口服药	胰岛素	口服药联合胰岛素	饮食及运动
A 组	87	33(37.9)	16(18.4)	27(31.1)	11(12.6)
B 组	90	44(48.9)	10(11.1)	25(27.8)	11(12.2)
P		0.142	0.171	0.634	0.932

表 6 抗幽门螺旋杆菌感染对临床和生化指标的影响( $\bar{x}\pm s$ )

时间	n	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
治疗前	24	122.5±7.7	78.3±5.7	8.1±2.3	9.3±6.4	1.7±0.9	4.5±1.3	1.2±0.3	2.8±1.1
治疗后	24	120.5±6.8	79.0±6.2	8.0±2.0	9.3±5.2	1.4±0.8	4.1±1.2	1.3±0.4	2.3±0.8
P		0.331	0.682	0.833	0.915	0.282	0.399	0.853	0.368

### 3 讨 论

HP 感染和 DM 是目前巨大的全球公共卫生负担。1989 年 SIMON 等<sup>[4]</sup>首次探索了 HP 感染与 DM 的关系,他们发现 DM 中 HP 的感染率显著高于无症状对照组。JEON 等<sup>[5]</sup>完成了首个前瞻性研究,该研究通过对 782 例 60 岁以上拉丁美洲人进行了长达 10 年的随访,证明与 HP 血清反应阴性的人群相比,HP 血清反应阳性的人群有高达 2 倍的 DM 患病率,其他传染病的抗体与 DM 患病风险的升高不相关<sup>[5]</sup>。一项尼日利亚多中心研究发现 HP 感染在消化不良患者中的发病率是 49.3%,在 T2DM 患者中的发病率是 3/19<sup>[6]</sup>。然而,目前我国有关 T2DM 患者中 HP 感染及根除对临床特征影响的研究非常有限,为此,本研究采用 C<sup>13</sup>-尿素呼气试验检测 HP 感染并分析 HP 感染对 T2DM 的临床特征及根除治疗后短期内临床特征的影响。

本研究发现 HP 感染的 T2DM 患者有更高的胃溃疡患病率,但两组患者的消化道症状如反酸、嗝气、腹胀、胃痛及其他消化道症状的发生率并无明显差异,究其原因可能是 DM 患者细胞和体液免疫损伤及胃排空延迟引起上消化道中的细菌过度繁殖使 HP 更容易导致溃疡出现,而自主神经受损使 DM 患者不容易感受消化道症状的出现<sup>[7]</sup>,因此这个“无声的杀手”可能会产生更大的危害<sup>[8]</sup>。本研究进一步探讨了两组患者降糖方式的差异,发现两组间降糖方式无明显差异,因此尚不能认为降糖方式的不同会影响 HP 感染的发生。

本研究另一个重要发现是 T2DM 合并 HP 感染患者有较低的 SBP,但有较高的 LDL-C、FBG、FINS、HOMA-IR,Logistic 回归分析发现 HOMA-IR、LDL-C 和 SBP 为 HP 感染的影响因素,与既往的研究结果一致<sup>[9]</sup>。IR 和胰岛素分泌受损是引起 DM 的核心因素。首先,IR、T2DM 与慢性炎症密切相关,异常细胞

因子产生、急性期反应物增加、炎性反应通路激活为慢性炎症的主要特征。HP 感染时巨噬细胞来源细胞因子通过旁分泌作用可激活如 c-Jun 氨基末端激酶(C-JUN)和 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (IKK- $\beta$ ) 等丝氨酸激酶激活炎性反应通路,使胰岛素受体底物蛋白(IRS)磷酸化并导致脂肪组织产生 IR<sup>[10]</sup>。其次,胰岛素刺激 IRS 酪氨酸磷酸化,这是调节胰岛素激活的关键,产生胰岛素的胰腺  $\beta$  细胞特别容易受炎症和氧化应激的破坏影响,HP 感染可能直接激活炎症因子如 TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$  通过抑制 IRS 丝氨酸磷酸化可以影响这一通路<sup>[10]</sup>。再次,肠道微生物中的 HP 导致脂多糖(细菌细胞壁的成分)增多并将炎症通路激活。HP 感染引起的胃炎也可能影响胃肠道相关激素和炎症细胞因子的分泌,如胃泌素、生长激素抑制素、瘦素和胃饥饿素。而 SBP 的改变推测与激素的改变相关,但目前其确切的机制尚需进一步研究。

A 组患者采用标准三联疗法:PPI+克拉霉素+阿莫西林/PPI+克拉霉素+甲硝唑在根除治疗结束 4 周后 HP 感染根除率为 58.3%,但患者的临床指标(SBP、DBP)及糖脂代谢指标(FBG、FINS、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C)均无明显改善,这与既往研究并不一致<sup>[11]</sup>,可能原因是 HP 根除治疗后回访时间点的不同。2007 年 MARINO 等<sup>[12]</sup>探索了老年患者 HP 根除治疗对血浆同型半胱氨酸与维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的长期效应,在根除治疗结束 6~12 个月测定了同型半胱氨酸和氰钴胺素水平,发现同型半胱氨酸水平在随后的 6 个月由 41.0 降至 21.6  $\mu$ mol/L,到第 12 个月降至 13.1  $\mu$ mol/L。相反,治疗后 6 个月和 12 个月,氰钴胺素平均水平从 145.5 pmol/L 增加至 209.8 pmol/L 和 271.2 pmol/L<sup>[12]</sup>。因此笔者推测本研究在根除治疗结束后 4 周进行回访,短时间内影响相关临床指标及糖脂代谢指标的激素并没有快速恢复,但随着时间延长相关临床及糖脂代谢指标是否会得到改善尚不

可知。目前 HP 感染与胃外的疾病的关系及机制被广泛地研究<sup>[13-15]</sup>, 尽管对于 DM 的发生与 HP 感染的机制仍不十分清楚, 但它们在 IR 和 DM 发病中的作用及其相互关系是值得关注的。

## 参考文献

- [1] HE C, YANG Z, LU N H. Helicobacter pylori infection and diabetes: Is it a myth or fact? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16): 4607-4617.
- [2] YANG G H, WU J S, YC Y. Gastric helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29 (10): 1794-1799.
- [3] HSIEH M C, WANG S S, HSIEH Y T, et al. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(9): 949-956.
- [4] SIMON L, TORNÓCZKY J, TÓTH M, et al. The significance of Campylobacter pylori infection in gastroenterologic and diabetic practice[J]. Orv Hetil, 1989, 130(25): 1325-1329.
- [5] JEON C Y, HAAN M N, CHENG C, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 520-525.
- [6] SMITH S I, JOLAIYA T, ONYEKWEREK C, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection among dyspeptic patients with and without type 2 diabetes mellitus in South-West and South-South regions of Nigeria[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2019, 65(1): 36-41.
- [7] HUANG J. Analysis of the Relationship between helicobacter pylori infection and diabetic gastroparesis[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22): 2680-2685.
- [8] KOUNTOURAS J, POLYZOS SA, DOULBERIS M, et

al. Potential impact of Helicobacter pylori-related metabolic syndrome on upper and lower gastrointestinal tract oncogenesis[J]. Metabolism, 2018, 87(19): 18-24.

- [9] GUNJI T, MATSUHASHI N, SATO H, et al. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population[J]. Helicobacter, 2009, 14(5): 144-150.
- [10] SHOELSON S E, LEE J, GOLDFINE A B. Inflammation and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1793-1801.
- [11] CHANG Y P, CHIU G F, KUO F C, et al. Eradication of Helicobacter pylori is associated with the progression of dementia: a population-based study[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013: 175729.
- [12] MARINO M C, DE OLIVEIRA C A, ROCHA A M, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency[J]. Gut, 2007, 56(4): 469-474.
- [13] GONI E, FRANCESCHI F. Helicobacter pylori and extragastric diseases[J]. Helicobacter, 2016, 21 Suppl 1: 45-48.
- [14] DOULBERIS M, KOTRONIS G, THOMANN R, et al. Review: impact of helicobacter pylori on Alzheimer's disease: what do we know so far? [J]. Helicobacter, 2018, 23: e12454.
- [15] HUANG H K, WANG J H, LEI W Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective cohort study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 47: 26-31.

(收稿日期: 2019-03-02 修回日期: 2019-04-16)

(上接第 2758 页)

- [7] 林广城, 聂署萍, 谭燕清, 等. 2013—2015 年铜绿假单胞菌下呼吸道感染的耐药性分析及变迁[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15): 2157-2159.
- [8] 欧阳润泽, 贺艳艳, 徐海. 细菌整合子中整合酶基因调控的研究进展[J]. 微生物学报, 2015, 55(10): 1231-1237.
- [9] CHEN D Q, JIANG Y T, FENG D H, et al. Integron mediated bacterial resistance and virulence on clinical pathogens[J]. Microb Pathog, 2018, 114: 453-457.
- [10] 吴长生, 伍严安, 余菲菲, 等. 铜绿假单胞菌整合子及其基因盒与耐药性的相关性研究[J]. 福建医科大学学报, 2011, 45(5): 355-358.
- [11] 肖晓光, 李艳莲, 孙国华. 铜绿假单胞菌整合子系统与多重耐药关系的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(6): 966-969.
- [12] 苏维奇, 朱元祺, 李杰. 亚胺培南耐药铜绿假单胞菌的整

合子检测及其与多重耐药相关性的研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(1): 31-33.

- [13] 张伦军, 丁晓琳, 张强, 万诚诚. 铜绿假单胞菌整合子检测与耐药性相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(23): 3490-3493
- [14] 唐慧琴, 陈定强, 吴爱武. 亚胺培南耐药铜绿假单胞菌 I 类整合子检测[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1494-1497.
- [15] 秦声远, 陈凤. 产 ESBL 肺炎克雷伯菌的  $\beta$ -内酰胺类与氨基糖苷类和磺胺类耐药元件分析[J]. 中华医院感染杂志, 2017, 27(21): 4815-4819.
- [16] 马增煌, 邹义春, 汪宏良, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌对氯霉素与四环素耐药相关基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(2): 135-138.

(收稿日期: 2019-03-15 修回日期: 2019-05-16)