

幽门螺杆菌与肝硬化相关并发症相关性研究

陈思荣, 韩文, 郭晓娜

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2021年10月22日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月24日

摘要

肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段, 其并发症有消化道出血、肝性脑病(Hepatic encephalopathy)、肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma)等, 发生率高, 死亡风险大。越来越多研究指出幽门螺杆菌(HP)通过多种机制参与肝硬化疾病进展, 增加了并发症发生率, 及早检测和根除Hp可使肝硬化患者获益。本文通过介绍幽门螺杆菌相关致病机制和对肝硬化并发症的影响, 为临床实践和科研工作提供参考。

关键词

肝硬化, 门静脉血栓, 门脉高压性胃病, 幽门螺杆菌

Correlation between *Helicobacter pylori* and Complications of Liver Cirrhosis

Sirong Chen, Wen Han, Xiaona Guo

Department of Gastroenterology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 22nd, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 24th, 2021

Abstract

Cirrhosis is the final stage of various chronic liver diseases, and its complications include gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy (HE), hepatocellular carcinoma (HCC) and so on, with high incidence and high risk of death. More and more studies indicate that *Helicobacter pylori* (HP) participates in the progression of liver cirrhosis through various mechanisms, which increases the incidence of complications. Early detection and eradication of HP can benefit patients with liver cirrhosis. In this paper, the pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori* and its influence on complications of liver cirrhosis were introduced to provide reference for clinical practice and scientific research.

Keywords

Liver Cirrhosis, Portal Vein Thrombosis, Portal Hypertensive Gastropathy, *Helicobacter pylori*

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HP 是一种微需氧菌, 是一种革兰阴性杆菌, 对胃液的活性有抵抗力。它常寄居在幽门前部胃粘膜的粘液中或者黏液层和上皮层之间[1]。它的毒力因子包括 CagA (细胞毒素 A), VacA (空泡化细胞毒素 A), BabA (黏附素, 一种导致严重胃粘膜病变的幽门螺杆菌外部蛋白), 其他毒力因子包括: HP-NAP (一种防止氧化应激导致 HP DNA 断裂作用的中心粒细胞激活蛋白), CagA 是一种强有力的抗原蛋白, 是 CagPAI 的组成部分, 与显著的炎症反应有关, 增加 IL-8 的产生[2]。HP 与胃相关疾病的研究比较多, 也较明确, HP 是引起慢性胃炎、消化性溃疡的主要原因, 与胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃癌等疾病的发展密切相关。根据相关指南建议所有感染幽门螺杆菌患者均有必要进行根治治疗[3]。关于 HP 与胃外疾病, 如 HP 与肝硬化关系, HP 感染对肝硬化并发症影响以及病程严重程度的研究也越来越多。但结果并不一致, 是否对 HP 感染的肝硬化患者早期或及时行 HP 治疗尚无统一意见, 还需要进一步扩大临床研究, 不断完善和积累充足的证据。现通过知网、万方、PubMed 查阅相关文献试做如下综述。

2. HP 在肝硬化中感染率

相关文献指出成人 HP 感染率还是很高, 不同国家和国内不同城市不尽相同, 国内大多数城市成人感染率 60%~70%, 主要还是与地区环境、经济发展水平以及职业和生活饮食习惯有关[4] [5] [6]。有关临床研究中提出, 乙肝相关肝病 HP 感染率随着疾病严重程度增加而增加, 数据示乙肝非肝硬化患者 HP 感染率是健康对照组 2 倍, 乙肝肝硬化 HP 感染率是健康对照组 4 倍, 乙肝肝癌 HP 感染率是健康对照组 6 倍[7]。从另一项针对肝硬化 HP 感染率的研究中得出结论: 随着肝硬化肝功能评分升高, HP 的感染率下降[8], 已知肝功能也是反映病情严重的一项指标, 不同的是该项研究没有指出肝硬化类型, 所以推测 HBV 对 HP 在肝硬化中的感染率有关 HP 感染率的升高是本身病情严重导致机体免疫系统下降易感还是 HP 的作用下加重病程发展, 若是后者, 那么, HBV 的影响和 HP 的影响谁占主导作用, 需要进一步研究。

3. HP 影响肝脏可能机制

有人提出如下可能机制: HP 在肝脏定植, 或 HP 从胃、十二指肠逆行转移到肝脏, 通过循环巨噬细胞和吞噬细胞转移到肝脏直接损伤肝脏, HP 导致胰腺的损伤间接影响肝脏的功能; HP 感染导致局部(限于胃粘膜)或者全身炎症细胞因子 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17 的增加; 肝硬化 HP 感染会影响胃部炎症病变的恶化, 这可直接或间接导致肝功能损伤[1]; 目前相关机制都是假设而来, 故幽门螺杆菌损伤肝脏具体机制目前还不明确, 有待进一步基础实验研究。

4. HP 与肝性脑病

肝性脑病(HE)是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流异常所致的神经精神异常综合症。血氨的来源: 患者有肝性脑病倾向时, 应考虑是否为肠源性氮质血症, 或者肾功能衰竭导致肾前

性肾衰血氨升高，HP 产生尿素酶分解尿素产生氨对血氨升高有关，此外，HP 可能会透过血脑屏障，导致肝硬化相关认知障碍。

有研究表明 HP 尿素酶作用不足以在临床上影响大多数肝硬化患者血氨水平，HP 感染并不是肝性脑病发生的独立危险因素[9]。也有研究指出：HP 阳性组血氨水平明显高于 HP 阴性组，同时 HP 阳性组 HE 的发生率也高于 HP 阴性组，消除 HP 就有助于治疗和预防肝性脑病的发生[10]。试想，抗 HP 治疗又会影响肠道菌群，近年相关研究肠道菌群的变化和 HE 的发展密切相关，肠道中细菌群落数和丰度的变化与后续发生的细菌移位，会引发血氨的升高和内毒素血症，进而影响脑功能[11] [12] [13]。那么单纯处理肝性脑病，抗 HP 治疗价值有多大呢？

5. HP 与门脉高压性胃病

门脉高压性胃病指在门静脉高压基础上发生的胃肠道粘膜淤血、水肿及小血管扩张等非静脉曲张性疾病，常见于肝硬化门脉高压症，可并发消化道出血，是肝脏疾病中除食管胃底静脉曲张引起消化道出血的第二大原因，严重者可危及生命[14]。PHG 的发病机制尚未完全阐明。内镜下门静脉高压性胃病主要有两种分型：NIEC 分类，具体 4 种类型病变，马赛克样改变、粘膜表面小红点灶、樱桃红样斑点，和黑棕色斑；MC Cormack 分类，分轻型和重型，轻型：粘膜表面小红点灶、猩红样疹、蛇皮样或者马赛克样改变，重型：散在樱桃红样斑点或者弥漫性出血性胃炎[15]，内镜下注意区分 GAVE (胃窦血管扩张)，有明确的组织学特征：纤维蛋白血栓和粘膜毛细血管扩张、梭形细胞增值和纤维透明变性。其表现为胃窦部点状或者条纹状出血斑，后者不一定伴有门静脉高压，还有明显的消化道出血和贫血。一项研究指出 HP 感染会增加门脉高压性胃病出血的风险，但并不是其独立危险因素[16]。

5.1. HP 与门脉高压胃病关系机制

HP 与直接参与破坏胃粘膜，病变的形成主要是粘膜缺血缺氧，粘膜完整性遭到破坏。HP 与门静脉高压，主要有如下三个理论，内皮功能障碍：有人假设 HP 导致血管壁的慢性炎症，从而导致血管内皮功能障碍，并有研究在根除 HP 后内皮功能障碍逆转，内皮功能障碍是一种复杂现象，促炎和抗炎失衡是一种潜在特征，研究指出：HP 增加黏附分子(VCAM-1、ICAM-1、E-选择素)、趋化因子(IL-8, IL-1 β)、生长相关癌基因 α 、细胞因子(IL-6)，这些因子改善中心粒细胞通过内皮的募集，在门静脉受累时可能导致血管僵硬增加，适应血流变化的能力降低，从而导致门静脉压力增加；血管扩张动力学：HP 增加 NO 合酶的表达，NO 水平升高导致血管扩张，门静脉扩张后，门静脉流入血液增加，而门脉压力与门静脉流入血量直接相关；新生血管生成：肝硬化侧枝循环建立是门静脉高压的血流动力学特征性之一，其发生强烈依赖与血管内皮生长因子，HP 通过 NF-KB 和 MEK-ERK 信号通路来扩增血管内皮因子的表达，其水平与酸碱度有直接相关性，它以一种 COX-2 依赖的方式增加血管内皮因子的产生，可能导致胃组织中血管内皮因子的局部增加。另外，HP 细胞壁中的脂多糖对胃黏膜和肝细胞具有促炎特性[17]。目前大多数外文文献以及国内文献解释 HP 与门静脉高压倾向于以上 3 个理论，HP 可以通过影响门脉和直接作用于胃粘膜两个方面影响内镜下胃粘膜病变。因此 HP 与门脉高压性胃病的关系证据相对比较有力。但是临床研究结果并非一致性认为 HP 与门脉高压性胃病呈正相关，还有一部分研究觉得 HP 在门脉高压性胃病作用中不大。

5.2. HP 与门脉高压性胃病研究结果尚未统一

国内一项研究说明 HP 感染不同类型的肝硬化，内镜下胃粘膜变化程度也不同，检测和根除 HP 对胃粘膜改变有意义[18]，看来，HP 感染似乎对门脉高压性胃病具有一定相关性。相关 Meta 分析指出 Hp 感

染与肝硬化 PHG 的发生未见明显相关性[19]。从以往研究来看, HP 尿素酶和黏附素的作用通过改变 PH 和定植确实对胃黏膜完整性造成损害。胃粘膜病变使屏障功能受损, 胃酸分泌减少, 粘液变薄, PH 升高, 这种环境理论上有利于 HP 定植。而从已经处于肝硬化门静脉高压状态来说, 胃粘膜高压、低灌注, 胃粘膜缺血、缺氧, 以及胃粘膜肠化时又不适合 HP 生长和定植; 两者似乎矛盾, 但是确实有研究表明 HP 存在导致萎缩胃炎和胃窦炎, 导致胃泌素分泌增加, 从而使胃粘膜病变恶化。有人分析 HP 感染仅仅反映了当时个体的情况, 是 HP 长期感染影响了 PHG 的发生? 还是 PHG 后局部胃粘膜微环境的改变影响了 HP 的定植, 需要更多研究进一步验证。有人做过肝炎后肝硬化胃肠激素水平与幽门螺杆菌相关分析研究结论是 HP 感染与胃功能三项相关指标水平存在相关性, 并对肝硬化并发症造成影响[20]。临床中肝硬化患者免疫力低下, 存在门脉高压性胃肠病后, 营养的摄取定会受到影 响, 进而不利于免疫功能, 所以研究 HP 与肝硬化胃肠功能相关并发症关系很有意义。

6. HP 与食管胃底静脉曲张

食管胃底静脉曲张破裂出血是门静脉高压症常见的并发症, 病死率达 40%, 再出血率达 60%。近年来急性食管破裂出血的病死率下降至 20%。

6.1. HP 与门静脉高压关系也需要进一步研究

HP 增加门脉静脉高压前面已经叙述三种可能机制, 有关 HP 与肝纤维化的研究也很多, 具体结果也是各有不同, 有研究结果是不同肝纤维化分期的慢性肝炎患者其 HP 感染阳性率及滴度经统计学分析, 无显著性的意义, HP 在 CHB (慢性乙型肝炎) 患者中的感染阳性率及其滴度与肝纤维化分期无相关性[21]。国外的动物实验表明幽门螺杆菌与肝纤维化有关[22] [23], 至于人类中感染幽门螺杆菌与促进慢性乙型肝炎肝纤维化需要进一步临床研究。

6.2. HP 与食管胃底静脉曲张

HP 引起的胃黏膜萎缩伴随的胃酸分泌减少, 其感染似乎还可以预防出血, 正如临床上对上消化道出血患者通常抑酸治疗, 使其在 $\text{pH} > 6$ 维持血小板聚集和凝血功能。日本的一项研究结果也表明了这点[24], 即幽门螺杆菌感染通过诱导肝硬化和门脉高压患者的萎缩性胃炎和伴随的低酸度, 对食管胃底静脉曲张出血具有保护作用。至于 HP 的保护作用有多大及其弊端是什么? 肝硬化食管胃底静脉曲张出血是否根除幽门螺杆菌, 需要进一步临床研究。然而, 另外一项研究表明 HP 感染增加胃底静脉曲张出血的机率, 与日本研究者不同的是, 该项研究指出当 HP 感染引起滤泡性胃炎时增加出血的风险。淋巴滤泡性胃炎: 主要特点是内镜下的独特的、小结节或颗粒模样, 表现出以淋巴细胞为主的炎性细胞组织学浸润, 多伴有发中心的淋巴滤泡。与萎缩性胃炎相比, PG I 值、PG I/PG II 值明显降低, 而 PG II 值明显升高, 存在显著差异[25]。理论认为, 在 G 细胞附近, 幽门螺杆菌产生的脲酶局部碱化刺激胃泌素的分泌, 进一步刺激胃酸的分泌, 猜想胃酸有直接对血管粘膜的损伤作用。另外一个可能机制是幽门螺杆菌感染减少胃窦 D 细胞数量和生长抑素的浓度, 从而减少对 G 细胞分泌胃泌素的抑制作用[26]。因此, 可以通过胃功能检查辅助内镜判断出 HP 引起哪种胃炎, 进而对 HP 做出相应的处理。国内相关临床研究中指出肝硬化重度食管静脉曲张 HP 阳性率高于中、轻度食管静脉曲张 HP 阳性率[27]。HP 对于乙型肝炎肝硬化合并上消化道出血患者关系密切, 抗 HP 治疗具有一定预防作用[28]。另外有研究表示对乙肝相关肝硬化患者, 幽门螺杆菌感染率高, 其很可能增加食管和(或)胃底静脉曲张的严重程度[29], 但是研究对象仅限于乙肝相关肝硬化, 那么 HBV 的作用不可排除, 对于大多数研究结果存在的差异可能因为检测方式以及样本量不同。HP 与食管静脉曲张出血: 加上上述与门静脉高压有关的 3 个理论, 还有国外在动物实验中表明肝

硬化纤维化发展有关,可以进一步与门脉高压有关,以及 HP 直接对胃部环境酸的影响继而影响出血,一种说法是引起萎缩性胃炎,则低酸度,对食管静脉出血有保护作用,另一个是说引起滤泡性胃炎,进而促进酸的分泌,更易发生出血。也有相关静脉曲张程度与 HP 的研究,即轻中度 HP 感染率无统计学意义,重度与轻中度比较有统计学意义。这里,很难说是肝功能变差直接影响曲张程度,还是轻中度时肝脏还具备一定能力,但是到了 C 级肝脏功能越差,HP 协同加重静脉曲张程度?

7. HP 与肝源性溃疡

肝源性溃疡(HU):即在肝硬化的基础上发生的消化性溃疡,确切机制目前还不清楚,与门脉高压,肝功能损害有关。此外还与内毒素血症有关[30],故有人研究 HP 与肝源性溃疡关系,并指出 HU 患者有较高的 Hp 感染率, Hp 感染是 HU 患者发病原因之一,且 Hp 感染与 HU 患者门脉高压有关,与肝功能分级无关[31]。并且根除 HP 有利于肝源性溃疡的愈合。但是也有文献报道与非肝硬化患者相比,肝源性溃疡患者幽门螺杆菌的感染率较低,其原因,一是肝硬化患者常伴发门静脉高压,使消化系统血液回流障碍,使胃黏膜微循环障碍,胃黏膜充血,最终破坏胃黏膜并使 H⁺分泌减少,胃内环境发生改变而使幽门螺杆菌不易定植。二是肝硬化患者体内炎性因子的增多影响幽门螺杆菌的定植,肝硬化患者体内的炎性因子要高于正常人群,如肿瘤坏死因子和白介素等,这也使肝硬化患者内环境发生一系列改变,不易于幽门螺杆菌的繁殖。三是胃血液回流障碍后胃黏膜分泌的内因子障碍,影响一些营养物质的吸收,如叶酸、维生素 B₁₂ 等,长期的营养缺乏也影响幽门螺杆菌的长期生长。结论指出 HP 与肝源性溃疡无明显相关性[32]。也有人提出前列腺素 E₂ 减少是造成肝硬化伴发消化性溃疡的重要因素,前列腺素 E₂ 是保护和修复胃黏膜的一个关键物质。对于肝硬化不同部位的溃疡,一项研究对乙型肝炎和乙肝肝硬化合并消化性溃疡与 HP 关系对比研究中,发现慢性乙型肝炎十二指肠溃疡与 HP 感染的相关性十分明显,但慢性乙型肝炎以乙肝肝硬化合并胃溃疡与 HP 感染相关性并不十分明显。因为幽门螺杆菌表达相关毒素与一项国外研究指出,慢性肝病的发生,会导致患者自身免疫力的下降,胃肠等消化器官对 HP 的防御、清除能力随之下降,加大了 HP 的感染机率,目前已经公认 HP 感染是消化性溃疡等多种胃肠疾病发生的重要原因,但对 HP 是否为肝源性溃疡的主要病因仍有很大争议。HP 与消化性溃疡,大多公认是其发生重要原因,但对于肝源性溃疡,为肝硬化基础上发生的溃疡,相对于普通溃疡,常规治疗效果不好,主要还要解决肝硬化的问题,研究也表明 HP 的感染率,肝硬化病变时门脉高压和机体炎性因子增多以及长期营养缺乏问题不利于幽门螺杆菌定植,它的感染率与非肝硬化患者相比感染率低,所以与肝源性溃疡的关系还有争议。

8. HP 与肝硬化门静脉血栓

门脉静脉血栓是各种原因引起的门静脉血栓及其分支血栓形成。是肝硬化严重的并发症,影响肝硬化的预后,增加门静脉高压并发症发生率。机制尚不明确,血流动力学是其形成的主要因素,还有肝功能不全凝血与抗凝机制紊乱等[33]。国外有关 HP 与门静脉血栓研究指出,幽门螺杆菌感染与肝硬化门静脉血栓形成的发生率增加明显相关,主要是通过大量炎症标志物和血管介质的分泌增加而发生的,而且,根除幽门螺杆菌有利于并发症的治疗。提出损伤机制如下:内皮功能障碍:幽门螺杆菌可能导致慢性血管炎,该菌能促进黏附分子的分泌,如 E-选择素、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1),以及与生长相关的癌基因 α 、IL-6 和 IL-8,所有这些都通过内皮增强中性粒细胞的诱导,这是内皮功能障碍的始发病因;血管扩张动力学:HP 引发的全身炎症状态增加了 NO 的产生,NO 是一种常见的血管扩张剂,参与了 PH 全身和内脏血流动力学的调节;血管过度生长:幽门螺杆菌被认为通过涉及 MEK-ERK 和 NF- κ B 级联反应的信号通路放大 VEGF 的表达,VEGF 浓度升高与新生血管生成显

著增加有关, 已知 VEGF 是恶性肿瘤和正常组织血管生成的主要调节因子, 它在促进内皮细胞增殖, 从而促进肿瘤细胞内及周围新生血管方面发挥着重要作用。因此在以上可能机制上加上幽门螺杆菌分泌一种中性粒细胞激活蛋白, 导致中性粒细胞渗入血管壁, 导致静脉血栓形成[34]。同样一项研究指出, 门静脉血栓的形成一种可能的原因是幽门螺杆菌致病菌株的感染, 特别是那些表达细胞毒素相关抗原 A 蛋白的菌株。此外, 中心粒激活蛋白除了诱导中性粒细胞浸润, 激活中性粒细胞, 刺激活性氧的产生和炎症, 还刺激单核细胞产生组织因子和纤溶酶原激活物抑制剂-2, 后一种效应是促凝血和抗纤维蛋白溶解, 从而影响凝血-纤维蛋白溶解向纤维蛋白沉积和凝血的平衡。该项研究表明肝硬化患者应该行幽门螺杆菌分型检测以及行 HP 治疗[35]。波兰一项研究表明应该在所有慢性肝炎及肝硬化患者中寻找 HP 感染, 它的治愈将降低因消化性溃疡出血的风险, 并可能中断肝癌发展的途径。有人研究肝癌 HP 感染率高于肝硬化患者, HP 是否让肝硬化患者更容易发展成肝癌, 需要进一步研究。此外, 在乙型肝炎病毒和血小板减少的代偿性肝硬化患者中根除幽门螺杆菌是有益的, 并且应该在所有乙型肝炎病毒和血小板减少的肝硬化患者中进行幽门螺杆菌感染的筛查[36]。

9. 展望

对于幽门螺杆菌与肝硬化并发症相关性的研究越来越多, 但是国内大多数研究表明, HP 与肝硬化相关并发症发生、发展的关系证据并不十分有力。以上有关幽门螺杆菌与肝性脑病、门静脉高压性胃病、食管胃底静脉曲张、肝源性溃疡、门静脉血栓等的关系也并没有确凿的证据, 但是大多数研究表明, 无法忽视 HP 在肝硬化发展过程中的作用, 需要进一步研究幽门螺杆菌相关致病机制, 以及临床需要更多研究来证明其中关系, 目前针对幽门螺杆菌毒素以及致病机制的研究越来越多, 相信在不久的将来, 幽门螺杆菌与肝硬化相关性的研究会更进一步。

参考文献

- [1] Joanna, P., et al. (2017) *Helicobacter pylori* Infection among Patients with Liver Cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **29**, 1161-1165. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000928>
- [2] 敦泽, 郭立芳. 幽门螺杆菌致病机制的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(8): 645-648.
- [3] 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.
- [4] 罗晓明, 等. 幽门螺杆菌的感染现状和诊断治疗进展[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(6): 646-649.
- [5] 马卫娥, 肖劲. 成人幽门螺杆菌感染的现状及分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(28): 173-175.
- [6] 张明伟, 等. 安徽中南部地区幽门螺杆菌流行病学调查[J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1395-1398.
- [7] Wang, J., et al. (2016) *Helicobacter pylori* Infection May Increase the Risk of Progression of Chronic Hepatitis B Disease among the Chinese Population: A Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, **50**, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.014>
- [8] 侯军良, 张新元, 贾彦生, 宁更献, 刘先锻. 肝病患者幽门螺杆菌感染的临床分析[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(6): 323-324.
- [9] 朱春霞, 王伯军, 秦丽君. 肝性脑病与幽门螺杆菌感染的关系[J]. 现代实用医学, 2011, 23(2): 178-179+188.
- [10] 赵改仙, 连红梅, 阎小宁. 幽门螺杆菌感染与肝硬化患者上消化道出血及肝性脑病的关系[J]. 海南医学, 2019, 30(21): 2755-2757.
- [11] 曾胜澜, 等. 肝性脑病中肠道菌群的作用机制及治疗方法[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2375-2379.
- [12] 张红伟, 李琼. 幽门螺杆菌感染与肝硬化肝性脑病发病的相关性分析[J]. 中国社区医师, 2016, 32(7): 62-63.
- [13] 王焯, 詹志刚. 幽门螺杆菌感染与肝性脑病的相关性[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(12): 1097-1098.
- [14] 刘小娇, 陈明错. 门脉高压性胃病研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(10): 762-765.
- [15] 尹昕茹, 陈东风. 肝硬化的胃肠道并发症[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(5): 377-380.
- [16] 谌渐辉, 马林. 乙型肝炎肝硬化患者发生门脉高压性胃病出血相关因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(4):

431-434.

- [17] Licinio, R., *et al.* (2016) *Helicobacter pylori*, Liver Cirrhosis, and Portal Hypertension: An Updated Appraisal. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **38**, 408-413. <https://doi.org/10.1080/08923973.2016.1247855>
- [18] 张继承, 等. 幽门螺杆菌感染与肝硬化患者胃粘膜病变的相关性及其价值分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(2): 161-165.
- [19] 王文生, 等. 幽门螺杆菌感染与门静脉高压性胃病关系的 meta 分析[J]. 胃肠病学, 2019, 24(11): 671-677.
- [20] 黄妙灵, 刘序友. 肝炎后肝硬化胃肠激素水平及与幽门螺杆菌感染相关性分析[J]. 新医学, 2020, 51(1): 37-41.
- [21] 温小凤. 幽门螺杆菌感染与肝纤维化程度相关性研究[Z].
- [22] Goo, M., *et al.* (2009) *Helicobacter pylori* Promotes Hepatic Fibrosis in the Animal Model. *Laboratory Investigation*, **89**, 1291-1303. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.90>
- [23] Ki, M., *et al.* (2010) *Helicobacter pylori* Accelerates Hepatic Fibrosis by Sensitizing Transforming Growth Factor- β 1-Induced Inflammatory Signaling. *Laboratory Investigation*, **90**, 1507-1516.
- [24] Sakamoto, Y., *et al.* (2013) Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Esophagogastric Variceal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 1444-1449. <https://doi.org/10.1111/jgh.12221>
- [25] 高鹏, 刘敏, 周永宁. 结节性胃炎与幽门螺杆菌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(32): 5177-5183.
- [26] Elsebaey, M.A., *et al.* (2019) Impact of *Helicobacter pylori* Infection on Gastric Variceal Bleeding among Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterology Research and Practice*, **2019**, Article ID: 6529420. <https://doi.org/10.1155/2019/6529420>
- [27] 张鸣, 等. 肝硬化并发症与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12): 1664-1665.
- [28] 何永康, 袁雪梅. 乙型肝炎肝硬化合并上消化道出血与幽门螺杆菌感染关系的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(5): 272-275.
- [29] 李钰伶, 等. 幽门螺杆菌感染与 HBV 相关肝硬化常见死亡原因的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1439-1443.
- [30] 贾昊鹏, 王正根. 肝源性溃疡的发病机制与药物治疗[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(2): 201-203.
- [31] 乔冠恩, 等. 肝源性溃疡与幽门螺杆菌关系研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(12): 23-25.
- [32] 杨铁军, 张东锋, 胡涛. 肝源性溃疡与幽门螺杆菌感染的相关性临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16): 3667-3668+3671.
- [33] 臧立娜. 肝硬化并发门静脉血栓研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4): 429-432.
- [34] Ahmed, A., *et al.* (2020) *Helicobacter pylori* as an Initiating Factor of Complications in Patients with Cirrhosis: A Single-Center Observational Study. *Frontiers in Medicine*, **7**, 96. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00096>
- [35] Ponzetto, A. and Holton, J. (2019) The Management of Portal Vein Thrombosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 547. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001323>
- [36] Popescu, D., Andronescu, D. and Babes, P.A. (2018) The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Liver and Biliary Tract Disorders. *Current Health Sciences Journal*, **44**, 186-191.