

• 论 著 •

## 口腔幽门螺杆菌感染与口腔扁平苔藓相关性的系统评价\*

余杨杨, 梁毅舟, 农晓琳<sup>△</sup>

(广西医科大学口腔医学院口腔医院口腔颌面外科, 南宁 530021)

**摘要:**目的 系统评价口腔幽门螺杆菌(HP)感染与口腔扁平苔藓(OLP)之间的相关性。方法 检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方、重庆维普网等数据库,纳入符合条件的病例对照研究。口腔 HP 的感染与 OLP 的关系采用合并比值比(OR)和相应的 95%CI 进行评价。使用 STATA11.0 对数据进行分析。根据异质性,采用固定或随机效应模型进行计算。结果 共纳入 7 个病例对照研究,包含 307 例 OLP 患者和 207 例健康对照。分析结果显示:OLP 患者与健康人群相比有更高的口腔 HP 感染率( $OR=8.43, 95\%CI:2.90\sim 24.52$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 HP 可能是 OLP 患病的危险因素,可以为 OLP 的防治提供新的策略。但受纳入文献质量的影响,尚需累积大样本的高质量的研究。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 口腔扁平苔藓; 系统评价; 病例对照研究

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.003

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2017)24-3365-04

## Correlation between oral Helicobacter pylori infection and oral lichen planus: a systematic review\*

SHE Yangyang, LIANG Yizhou, NONG Xiaoling<sup>△</sup>

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College and Hospital of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract: Objective** This study was performed to explore the association between oral Helicobacter pylori(HP) infection and oral lichen planus(OLP). **Methods** Some online electronic databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and Chongqing VIP were searched for the eligible case control studies. The association between oral HP infection and OLP was estimated by the pooled odds ratios(OR) and 95% confidence intervals(95% CI). Statistical analyses were performed by using STATA11.0 software. Fixed or random effects model was used to calculate ORs and 95%CI according to heterogeneity. **Results** A total of 7 studies with 307 patients and 207 healthy controls were included in the current study. The results of meta-analysis showed the patients with OLP had a significantly higher prevalence of oral HP infection compared with the healthy population ( $OR=8.43, 95\%CI:2.90-24.52, P<0.001$ ). **Conclusion** This study suggested that HP may be a risk factor for OLP. These findings may guide new strategies for OLP therapy and prevention. However, due to the influence of the quality of the included literature, additional high quality of studies with larger sample sizes are needed.

**Key words:** Helicobacter pylori; oral lichen planus; systematic review; case-control study

口腔扁平苔藓(OLP)是一种上皮异常角化的慢性口腔黏膜炎症疾病,其患病率为 0.5%~2.0%。OLP 多发于中年人,且男性多见。OLP 病变常发生于颊、舌及牙龈黏膜,有网状、斑状、糜烂性、萎缩性和大疱性等不同临床表现。OLP 无自限性,治疗方式有药物、手术切除、冷冻、激光等。但常规治疗疗效不佳,而且 OLP 是一种癌前状态,可恶变为口腔鳞状细胞癌。OLP 的病因不明,可能与遗传、环境、免疫、感染、精神心理等因素有关<sup>[1-2]</sup>。幽门螺杆菌(HP)是革兰氏阴性微需氧螺旋形或球形菌,是定植于胃黏膜的常见病原体,可引起胃炎、胃溃疡、胃癌等胃肠道疾病,并被证明可引起非胃肠道疾病如慢性荨麻疹、银屑病、白塞综合征、皮肤扁平苔藓等<sup>[3]</sup>。有研究表明 HP 与口腔疾病如牙周炎、口腔溃疡、OLP 等密切相关<sup>[4-11]</sup>。但是口腔 HP 的感染与 OLP 之间的关系尚无明确结论。而且大多数研究都是病例数量有限的小样本,因此有必要进行全面汇总数据分析。本研究拟通过系统评价的方法进一步阐明口

腔 HP 感染与 OLP 之间相关性,为治疗及预防 OLP 提供可靠的循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 由 2 位研究者独立检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase、CNKI、万方、重庆维普等数据库,并手工检索相关未公开发表文献,限定文献发表时间为建库至 2017 年 3 月,限定语种为中文或英文。中文检索词为幽门螺杆菌、口腔扁平苔藓。英文检索词为 Helicobacter pylori, oral lichen planus。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)研究对象为临床及病理诊断为口腔扁平苔藓的患者;(2)研究类型为病例对照研究;(3)研究包含足够的病例及对照数均 $\geq 10$ 例;(4)HP 检测方法包括 HP 快速尿素酶试验法(RUT)、免疫组化(IHC)及聚合酶链式反应法(PCR)等方法;(5)检测指标包含 HP 检出率、HP-DNA、CagA 基因和 VacA 基因等;(6)对于重复发表或

\* 基金项目:广西研究生教育创新计划项目(201010598RY10, YCW2017117);广西高等教育本科教学改革工程立项项目(2016JGA161);广西医科大学教学质量工程与教学改革工程项目(2016JGG002)。

作者简介:余杨杨,女,住院医师,主要从事口腔颌面外科方面的研究。△ 通信作者,E-mail: xnong@gxmu.edu.cn。

病例资料雷同的研究只保留其中质量最好或最新发表的研究。排除标准：(1)无关的文献；(2)文献类型为病例报告、综述和评论等；(3)动物实验或体外研究；(4)非检测口腔 HP 感染的研究；(5)病例资料重复的文献；(6)无法获取全文的研究。

**1.3 文献收集和数据提取** 由两位研究者(余杨杨、梁毅舟)独立使用标准化方法从符合条件的研究中提取相关数据。所需资料为一般资料(第一作者、发表年份、国家等),标本类型,检测方法,检测指标和 HP 阳性数量等。如果产生分歧则进行讨论达成共识或由第三位研究者(农晓琳)协助解决。

**1.4 质量评价** 入选研究均为病例对照研究,采用 NOS 量表进行质量评分。满分为 9 分,总评分  $\geq 5$  分的文献可纳入本研究。

**1.5 统计学处理** 采用 Stata11.0 软件对资料进行系统评价分析。若异质性检验  $P > 0.1$  或  $I^2 \leq 50.0\%$ , 可以认为各个研究间异质性较小,采用固定效应模型计算合并效应值;反之采用随机效应模型,  $I^2$  值越大,则异质性越大,合并效应值的结果以森林图呈现。采用漏斗图、Begg 和 Egger 检验分析是否存在发表偏倚,若漏斗图基本对称,或者 Begg、Egger 检验结果  $P > 0.05$  说明不存在发表偏倚。通过转换效应模型,以及依次排除其中一个研究计算合并 OR 值及 95%CI,进行敏感度分析,以分析结果的稳定性。

**2 结 果**

**2.1 文献检索结果** 初检得到 171 篇相关文献,经过筛选最终纳入 7 篇,均为病例对照研究,包括 OLP 患者 307 例和健康对照组 207 例。文献检索流程及结果详见图 1。

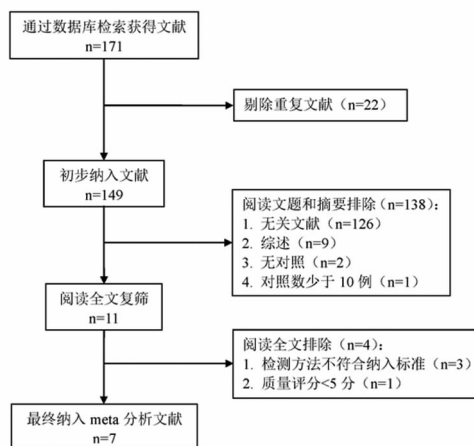


图 1 文献筛选流程图及结果

**2.2 纳入研究的基本特征及质量评分** 纳入文献的基本特征及质量评分见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表年份	国家	OLP		对照组		胃肠道病史	标本类型	检测方法	检测指标	质量评分
			HP(+)	n	HP(+)	n					
李欣 <sup>[5]</sup>	2000	中国	22	43	7	30	有	刮检及活检	PCR	HP 检出率	6
邓婧 <sup>[6]</sup>	2001	中国	12	19	0	13	未提及	活检标本	PCR	HP-DNA	6
董凯等 <sup>[7]</sup>	2009	中国	14	40	1	20	无	刮检标本	PCR	HP-DNA	5
金早蓉等 <sup>[8]</sup>	2010	中国	13	40	1	20	无	活检标本	PCR	HP 检出率	5
姚小武等 <sup>[9]</sup>	2014	中国	11	33	0	10	未提及	活检标本	IHC	HP 检出率	5
仇永乐等 <sup>[10]</sup>	2015	中国	53	60	11	60	无	龈下菌斑	RUT	HP 检出率	6
Magdalena, et al <sup>[11]</sup>	2016	波兰	67	72	48	54	无	龈下菌斑及唾液	PCR	HP-DNA	7

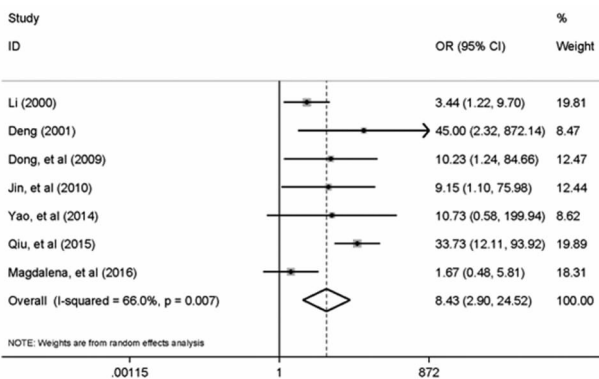


图 2 口腔 HP 感染与 OLP 相关性的 Meta 分析森林图

**2.3 Meta 分析结果** 共有 7 篇文献<sup>[5-11]</sup> 纳入研究,异质性分析表明各研究间异质性较大 ( $I^2 = 66\% > 50\%$ ,  $P = 0.007$ ),故采用随机效应模型进行分析。OR 合并为 8.43,其 95%CI 合并为 (2.90~24.52),  $P < 0.001$ ,结果表明 OLP 发生与 HP 感

染率的合并统计量差异有统计学意义,故尚可认为 OLP 与口腔 HP 感染有相关性,结果见图 2。

**2.4 发表偏倚分析** 从图 3 可以看出漏斗图基本对称,且 Begg 检验 ( $z = 0.45$ ,  $P = 0.652 > 0.05$ ) 与 Egger 检验 ( $t = 0.36$ ,  $P = 0.736 > 0.05$ ) 结果均显示没有发表偏倚。

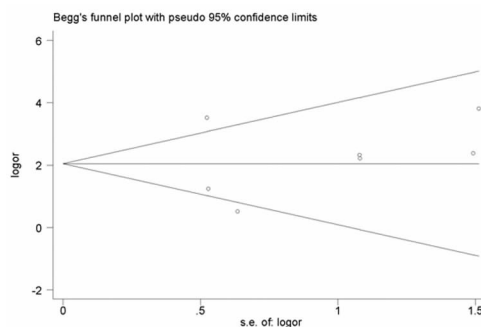


图 3 口腔 HP 感染与 OLP 相关性的漏斗分析

**2.5 敏感度分析** 采用固定效应模型对纳入的 7 项研究进行

敏感度分析,结果显示 OR 合并为 8.26,其 95%CI 合并为 (4.89~13.96), $P<0.001$ ,与原分析结果( $OR=8.43,95\%CI: 2.90\sim 24.52,P<0.001$ )接近。另外,依次排除其中一个研究后对其余研究进行合并,发现研究结果与原结果接近(图 4)。因此,本次的研究结果具有一定的稳定性和可靠性。

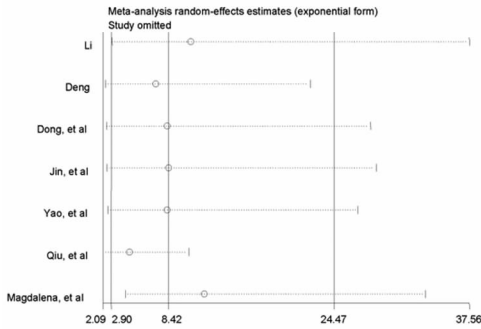


图 4 口腔 HP 感染与 OLP 相关性的敏感度分析

### 3 讨 论

本研究通过系统评价的方法,对以往多个关于的文献进行合并分析,从而初步探讨口腔 HP 感染与 OLP 患病的相关性。结果显示,OLP 患者的口腔 HP 感染率(62.5%,192/307)明显高于对照组(32.9%,68/207)( $OR=8.43,95\%CI: 2.90\sim 24.52,P<0.001$ ),表明 HP 感染可能会增加 OLP 患病的风险。异质性是影响结果可靠性的主要因素,本研究通过敏感度分析来寻找异质性的来源。故采用互换效应模型以及依次排除其中一个研究计算合并 OR 值及 95%CI 的方法对资料进行了敏感度分析,发现此次研究结果是比较稳定和可靠的。另外,不同标本类型、不同检测方法、不同类型 OLP 以及是否有胃肠道病史的研究可能会导致异质性。

OLP 是一种 T 细胞介导的黏膜病,其病因不明。发病机制可能包括抗原特异性和非特异性机制,比如 HP 等细菌的作用,细菌感染后的损伤细胞,会释放自身抗原,导致自身免疫性黏膜破坏。口腔是 HP 潜在的储存库,牙菌斑、唾液、口腔黏膜中均可检出 HP,但是检出率不同<sup>[12]</sup>。因此,不同标本类型的检测结果可能是异质性的来源之一。检测 HP 的方法主要有间接检测方法(血清学试验、尿素呼气试验)和直接检测方法(细菌培养、RUT、IHC 和 PCR)<sup>[13]</sup>。其中最简单的方法是测定血清中抗 HP IgG 水平的血清学试验。Pourshahidi 等<sup>[14]</sup>通过血清学试验检测 OLP 患者体内抗 HP IgG 水平发现 HP 感染与 OLP 无关。由于 HP 难以培养以及口腔其他细菌的竞争,细菌培养检出率较低<sup>[15]</sup>。IHC 检测灵敏性高,能检测到难以培养的 HP 球菌<sup>[16]</sup>。分子生物学方法 PCR 特异性及敏感度高,但是不同的引物检测结果会有差异<sup>[17]</sup>。因此,不同检测方法也可能会导致异质性。李欣<sup>[5]</sup>运用 PCR 检测口腔黏膜刮检及活检标本与仇永乐等<sup>[10]</sup>运用 RUT 检测龈下菌斑,发现糜烂型 OLP 与非糜烂型 OLP 中 HP-DNA 检出率无差别。但 Attia 等<sup>[18]</sup>采用 PCR 方法在所有糜烂型 OLP 中均检测到 HP-DNA,而在非糜烂型 OLP 中未检出。因此,不同类型的 OLP 可能会影响结果。研究显示,约 40% 的胃炎患者,HP 也存在于口腔中<sup>[11,19]</sup>;横断面研究发现牙结石和松动牙是 HP 感染的重要因素<sup>[20]</sup>。目前对于口腔 HP 感染与胃 HP 感染的因果关系尚无定论。李欣<sup>[5]</sup>与邓婧<sup>[6]</sup>发现口腔黏膜 HP 检出率与

消化道病史无显著联系。但是 Ding Y 等<sup>[4]</sup>的横断面研究发现有无胃溃疡病史的患者口腔 HP 阳性率有统计学差异。因此,是否有胃肠道病史也可能造成异质性。

本研究的局限性:(1)本 Meta 分析纳入文献仅限于中文或英语,必然排除了其他语言的相关研究。(2)对于发表阳性结果的倾向也可能引入一些偏倚。(3)仅涉及 HP 单因素的研究,未考虑与其他因素交互作用的影响,混杂因素可能影响结果。(4)纳入的研究包含了不同标本类型及不同的 HP 检测方法,但由于文献量太少,无法进行亚组分析。(5)纳入的部分文献质量不高。(6)所纳入文章均为病例对照研究,这种类型的研究质量没有随机临床试验的高。上述诸多因素都在一定程度上会影响系统评价结果的科学性和可靠性。

综上所述,HP 可能是 OLP 的危险因素,可以为 OLP 的防治提供新的策略。但由于本研究的局限性,尚需开展高质量的前瞻性研究进行深入分析。

### 参 考 文 献

- [1] Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management[J]. Indian J Dermatol, 2015, 60(3): 222-229.
- [2] Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2016, 122(1): 72-80.
- [3] Hernando Harder AC, Bookan N, Goerdt S, et al. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases[J]. Euro J Dermatol, 2009, 19(5): 431-444.
- [4] Ding Y, Yan T, Hu X, et al. Association of Salivary Helicobacter pylori Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(9): 742-747.
- [5] 李欣. 幽门螺杆菌与复发性口疮口腔扁平苔藓相关性的初步研究[D]. 2000: 1-34.
- [6] 邓婧. 口腔扁平苔藓患者口腔中幽门螺杆菌的检测[D]. 青岛: 青岛大学, 2001: 1-45.
- [7] 董凯, 石建峰, 苗群爱, 等. 口腔扁平苔藓患者 40 例幽门螺杆菌的检测及意义[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(2): 215-216.
- [8] 金早蓉, 宋斌, 李曙霞, 等. 口腔粘膜扁平苔藓患者口腔多部位幽门螺杆菌的检测及其意义[J]. 当代医学, 2010, 16(19): 1-3.
- [9] 姚小武, 林敏校, 陈仕生, 等. 幽门螺杆菌感染与口腔扁平苔藓和鳞状细胞癌相关性的初步探讨[J]. 中华口腔医学研究杂志电子版, 2014(5): 364-369.
- [10] 仇永乐, 贾楠, 史婷婷, 等. 幽门螺杆菌及其相关毒素与口腔扁平苔藓关系的研究[J]. 北京口腔医学, 2015, 23(6): 309-311.
- [11] Magdalena K D, Irena D, Małgorzata R O. The presence of Helicobacter pylori in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus[J]. J Appl Oral Sci, 2016, 24(1): 18-23.
- [12] Burgers R, Schneider BW, Reischl U, et al. (下转第 3370 页)

研究刻不容缓。由于 M 蛋白可刺激机体产生保护性抗体,因此成为研究最多的疫苗候选抗原。有研究表明,美国研制的 26 价多肽疫苗在控制 GAS 中发挥了作用,它覆盖了 80%~90% 的北美流行株<sup>[14]</sup>。2015 北京市检出的绝大部分 GAS 菌株通过 emm 分型,其中 emm1、emm12、emm22、emm75 都包含在 26 价多肽疫苗中。接种疫苗是预防传染病流行的重要措施,了解本地区 GAS 菌株 emm 基因型分布,有助于 GAS 疫苗的研究和开发<sup>[15]</sup>。

综上所述,北京地区 2015 年儿童 A 组链球菌的优势菌型以 emm12 和 emm1 为主。开展 GAS 菌株长期监测,了解本地 emm 基因型别及分布情况,及时调整防控措施和 GAS 的深入研究具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Nayiga I, Okello E, Lwabi P, et al. Prevalence of group A streptococcus pharyngeal carriage and clinical manifestations in school children aged 5–15 yrs in Wakiso District, Uganda[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):248.
- [2] 卢桂兰, 张代涛, 赵佳琛, 等. 2014 年北京市儿童 A 组链球菌感染分离株超抗原基因谱分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(11):990-994.
- [3] Yang P, Peng XM, Zhang DT, et al. Characteristics of group A Streptococcus strains circulating during scarlet fever epidemic, Beijing, China, 2001 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(6):909-915.
- [4] 秦颖, 冯录召, 余宏杰, 等. 2015 年春季夏季全国猩红热疫情流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2015, 30(12):1002-1007.
- [5] 肖海军, 殷晓晴, 张慧莲, 等. 深圳地区儿童 A 群致病性链球菌感染流行现状及 M 蛋白基因分型分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6):51-54.
- [6] 彭晓旻, 杨鹏, 吴双胜, 等. 北京地区 2011–2014 年致儿童猩红热 A 组链球菌 emm 基因型别变化特征分析[J].

中华流行病学杂志, 2015, 36(12):1397-1400.

- [7] 王玲, 张玲, 王涛, 等. 淄博市 1956–2014 年猩红热发病趋势和流行特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(4):349-352.
- [8] Chuang PK, Wang SM, Lin HC, et al. The trend of macrolide resistance and emm types of group A streptococci from children at a medical center in southern Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect. 2015, 48(2):160-167.
- [9] 吴双胜, 彭晓旻, 马春娜, 等. 2012 年北京市猩红热病例流行病学和 emm 基因特征[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(6):368-371.
- [10] 李静, 刘爽, 彭晓旻, 等. 2011 年北京市儿童携带 A 组链球菌的 M 蛋白基因分型研究[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(12):1107-1111.
- [11] 王炳翔, 朋文佳, 闫军伟, 等. 猩红热的发病率与气象因素的负二项回归分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(2):166-168.
- [12] 邓瑛, 庞星火, 王全意, 等. 人感染 H7N9 禽流感疫情形势与应对策略[J]. 国际病毒学杂志, 2013, 20(4):145-147.
- [13] 霍达, 钱海坤, 李洁, 等. 北京市 2014 年手足口病流行病学特征分析[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(1):13-16.
- [14] Kuo CF, Tsao N, Hsieh IC, et al. Immunization with a streptococcal multiple-epitope recombinant protein protects mice against invasive group A streptococcal infection[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0174464.
- [15] Otlu BI, Karakurt C, Bauindu Y, et al. Carriage of Streptococcus pyogenes in primary schoolchildren: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates[J]. Mikrobiyol Bul, 2015, 49(3):301-313.

(收稿日期:2017-05-21 修回日期:2017-08-10)

(上接第 3367 页)

- al. Helicobacter pylori in human oral cavity and stomach [J]. Eur J Oral Sci, 2008, 116(56):297-304.
- [13] Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic methods of helicobacter pylori infection for epidemiological studies: critical importance of indirect test validation [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(24):1-14.
- [14] Pourshahidi S, Fakhri F, Ebrahimi H, et al. Lack of association between helicobacter pylori infection and oral lichen planus[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5):1745-1747.
- [15] Yee J K. Helicobacter pylori colonization of the oral cavity: A milestone discovery [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2):641-648.
- [16] Jonkers D, Stobberingh E, De Bruine A, et al. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of Helicobacter pylori in gastric mucosal biopsies[J]. J Infect, 1997, 35

(2):149-154.

- [17] Adler I, Mui O A, Aguas S, et al. Helicobacter pylori and oral pathology: Relationship with the gastric infection[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(29):9922-9935.
- [18] Attia E, Abdel Fattah NS, Abdella HM. Upper gastrointestinal findings and detection of Helicobacter pylori in patients with oral lichen planus[J]. Clin Exp Dermatol, 2010, 35(4):355-360.
- [19] Azzi L, Carinci F, Gabaglio S, et al. Helicobacter pylori in periodontal pockets and saliva: a possible role in gastric infection relapses [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(1):257-262.
- [20] Zheng Y S, Liu M Y, Shu H, et al. Relationship between oral problems and Helicobacter pylori, infection[J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(9):938-943.

(收稿日期:2017-05-19 修回日期:2017-08-08)