

# 幽门螺旋杆菌感染与玫瑰痤疮发病相关性研究进展

李馨<sup>1</sup> 秦兰英<sup>2</sup> (通讯作者)

1. 承德医学院 河北承德 067000

2. 沧州市人民医院 河北沧州 061000

**摘要:** 玫瑰痤疮是一种发生在面中部的慢性炎症性疾病,其病因和发病机制尚未明确。近年幽门螺旋杆菌感染与玫瑰痤疮的关联性研究日益受到国内外学者关注,现本文系统综述幽门螺旋杆菌感染与玫瑰痤疮发病的相关性,旨在为玫瑰痤疮的诊治提供理论依据。

**关键词:** 玫瑰痤疮; 幽门螺旋杆菌感染; CagA 蛋白

## 引言

玫瑰痤疮 (Rosacea) 是一种发病机制复杂且极易复发的慢性炎症性疾病,本病常见于中年女性,临床皮损多表现为面中部短暂或持续的红斑、毛细血管扩张、水肿、丘疹和脓疱,临床上将其分为四型:红斑毛细血管扩张型 (erythematotelangiectatic rosacea, ETR)、丘疹脓疱型 (papulopustular rosacea, PPR)、肥厚增生型 (phymatous rosacea, PhR) 及眼型 (ocular rosacea),现有研究认为其主要发病机制包括遗传因素、天然免疫功能异常、神经血管调节功能异常、皮肤屏障功能受损、微生态紊乱、获得性免疫功能异常、温度变化、精神因素等<sup>[1]</sup>。幽门螺旋杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 为一种微需氧革兰氏阴性杆菌,其主要定植于人类胃黏膜,该菌在全球范围内感染率极高,是多种胃肠道及胃肠道外疾病的重要致病因子<sup>[2]</sup>。随着研究的进展,微生态紊乱中微生物 Hp 感染参与玫瑰痤疮发病及发展的相关临床研究近年来均有较多突破,深入探讨 Hp 感染与玫瑰痤疮发病的相关性,对于玫瑰痤疮的诊疗具有重要意义。

## 一、Hp 感染与玫瑰痤疮的相关临床研究

自 1999 年 Szlachet 等<sup>[3]</sup>首次提出玫瑰痤疮发病与 Hp 感染有关以来,国内外不断有相关临床研究陆续报道。近年来,国外 Bhattarai S 等<sup>[4]</sup>观察到玫瑰痤疮的严重程度与并发 Hp 感染及与抗幽门螺杆菌 CagA 抗原体液免疫反应的程度之间存在潜在的正相关。抗幽门螺杆菌 IgG 抗体的平均值与玫瑰痤疮临床严重程度呈正相关。Aghaei M 等<sup>[5]</sup>也发现酒渣鼻患者 IgG 和 IgM 的平均值分别高于健康对照组水平,且患者组治疗后活动性玫瑰

痤疮患者的血清 IgG 平均值降低,63.9% 的活动性患者在根除 Hp 后表现出玫瑰痤疮缓解。国内林锐<sup>[6]</sup>、陈清华<sup>[7]</sup>、高颖<sup>[8]</sup>等人相继报道 Hp 感染与玫瑰痤疮有显著相关性,玫瑰痤疮患者的 Hp 阳性率较正常人群高,且根除 Hp 与玫瑰痤疮治愈率提高存在一定的相关性。同时,不同类型玫瑰痤疮患者的 Hp 感染情况也具有差异性,El-Khalawany M<sup>[9]</sup>、王红兰<sup>[10]</sup>等人报道, Hp 感染在丘疹脓疱型的玫瑰痤疮患者中更为明显,而 Agnoletti AF 等研究发现 Hp 感染与红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮有关<sup>[11]</sup>。

## 二、Hp 感染与玫瑰痤疮的发病机制

### 1. Hp 感染导致血管扩张

研究表明 Hp 产生的毒性物质及血管活性物质侵入周围循环系统,损伤血管内皮,可引起红斑及毛细血管扩张。Hp 能刺激胃泌素合成 (一种血管扩张因子),可检测到血清胃泌素在玫瑰痤疮患者中升高, Hp 还能产生 ROS (包括一氧化氮),与正常对照组相比,玫瑰痤疮患者组体内的 ROS 含量更高,一氧化氮 (NO) 是无色顺磁性气体,由于外层轨道上的未耦合单电子,它具有自由基特性,NO 有血管扩张、炎症介导和免疫激发等作用<sup>[12]</sup>。Smith 等发现玫瑰痤疮患者皮损处的血管内皮组织和浸润的单核细胞高表达血管内皮生长因子 (VEGF), VEGF 是一种促进血管内皮细胞增殖及促进血管形成的重要因子,可引起血管舒张、增加血管通透性并引发炎症活动,现认为 VEGF 可作用于玫瑰痤疮发生过程中的血管变化和细胞浸润<sup>[13]</sup>。同时, IL-8 作为关键的趋化因子,能强力趋化并激活中性粒细胞,介导其与血管内皮粘附,并通过紧密连接进行跨内皮迁移,该过程也可导致血管损伤。

## 2.Hp引起炎症反应

根据产毒能力，Hp可分为高毒力的I型（产细胞毒素）与低毒力的II型（不产细胞毒素）。其中，细胞毒素相关基因A（CagA）蛋白是其核心毒力因子之一，能诱导胃上皮细胞大量分泌促炎细胞因子，从而驱动玫瑰痤疮的炎症发生与发展。CagA可刺激产生TNF- $\alpha$ ，TNF- $\alpha$ 能协同IFN- $\gamma$ 等诱导IL-8的产生，并能激活中性粒细胞诱导C反应蛋白的产生，TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 与IL-8三者相互影响、相互促进，从而启动级联炎症反应，导致血管炎症反应，在玫瑰痤疮的发病中起着协同作用，共同促进玫瑰痤疮的发生发展<sup>[14]</sup>。多项研究揭示了幽门螺杆菌（Hp）感染，特别是其毒力因子CagA，与玫瑰痤疮的密切联系。Argenziano等<sup>[15]</sup>报道称，在伴有消化道症状的玫瑰痤疮患者中，CagA抗体阳性率高达75%。Szlachcica等<sup>[16]</sup>研究发现，玫瑰痤疮患者血清中TNF- $\alpha$ 和IL-8水平总体高于健康对照人群，经抗Hp治疗后相关炎症因子有不同程度的下降。王一鸣等<sup>[17]</sup>研究进一步，发现CagA-Hp抗体阳性的玫瑰痤疮患者的IL-8、TNF- $\alpha$ 水平明显高于对照的CagA-Hp抗体阴性者，与前者相关研究结论一致，提示CagA阳性菌株可能通过引发更强烈的炎症反应而参与致病。

## 3.基因多态性与Hp易感性应关系

据王文文等<sup>[18]</sup>报道，宿主IL-8基因的-251A/T位点存在多态性，其中T等位基因与Hp感染易感性增加显著相关，提示该基因型可能是重要的遗传危险因素。另一方面，张宜等<sup>[19]</sup>通过对患者胃黏膜组织的研究，揭示了不同临床病理类型的玫瑰痤疮在Hp基因表达谱上存在差异性，为疾病异质性提供了分子层面的解释，玫瑰痤疮患者的Hp毒力基因CagA、VacA、glmM、cagE、babA2、babB、iceA、lec1、lec2、dupA（jhp917和jhp918）、jhp933和jhp947的阳性率明显高于健康人群，而且随着玫瑰痤疮发展程度的不断加重，Hp毒力基因的阳性率也明显增加，同时，抗CagA抗体的存在提示感染由高毒力Hp菌株引发，而决定Hp毒力的基因主要位于名为Cag PAI的染色体插入片段中，在该基因簇中，CagA基因最为人所熟知<sup>[20]</sup>。

## 4.免疫作用

Hp感染后可激发人体内强烈的适应性免疫应答，包括体液免疫与细胞免疫，该应答兼具系统性与局部性特征，共同构成抗感染免疫防御。自Hp定植于胃上皮细胞后，宿主的免疫应答随即启动。首先，黏膜上皮细

胞合成IL-8与TNF- $\alpha$ 等前炎症因子的能力显著增强，这些因子募集并活化炎症细胞，继而分泌IL-6、IL-1、IFN- $\gamma$ 等，形成正反馈的炎症级联，同时，该过程还诱导黏膜上皮细胞与单核细胞上调MHC和ICAM-1的表达，从而高效地将Hp抗原呈递给T细胞与B细胞，最终激活抗原特异性的体液免疫与细胞免疫应答，此系列免疫反应被认为是驱动玫瑰痤疮发生与发展的重要机制之一<sup>[20]</sup>。

## 5.Hp的抗原模拟特性

Hp的抗原模拟特性与热休克蛋白（如热休克蛋白Hsp60、Hsp70）的产生密切相关，这类分子在进化过程中变化极小，与人体皮肤组织（特别是血管和毛囊皮脂腺单位）的蛋白质结构非常相似。当免疫系统产生抗体和免疫细胞来攻击幽门螺杆菌时，这些抗体和细胞由于“认错目标”，也会攻击人体面部皮肤中结构相似的蛋白，这种“误伤”导致了面部皮肤的慢性炎症、血管扩张和神经血管功能紊乱，从而诱发或加重了玫瑰痤疮的红斑、丘疹和脓疱<sup>[21-22]</sup>。

## 三、结语与展望

综上所述，玫瑰痤疮为在一定遗传背景基础上引发的慢性炎症，其病因复杂，Hp感染后可能通过上述机制参与玫瑰痤疮的发生和发展过程。近些年来关于Hp感染参与玫瑰痤疮发病的研究逐渐深入，但具体机制仍需探索，明确Hp感染与玫瑰痤疮发病的机制，有望为玫瑰痤疮的治疗提供了坚实的理论基础。

## 参考文献

- [1]中国玫瑰痤疮诊疗指南（2021版）[J].中华皮肤科杂志, 2021, 54: 279-288.
- [2]Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, et al. Systematic review and Meta-analysis: Effect of helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria[J]. Helicobacter, 2019, 24 (6): e12661.
- [3]Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, et al. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea[J]. J Physiol Pharmacol, 1999, 50: 777-786.
- [4]Bhattarai S, Agrawal S, Rijal A, et al. The study of prevalence of helicobacter pylori in patients with acne rosacea[J]. Kathmandu University Medical Journal, 2014, 10(4): 49-52.
- [5]Aghaei M, Aghaei S, Behshadnia F, et al. Association

between the treatment of rosacea and eradication of helicobacter pylori infection[J]. *Advanced Biomedical Research*, 2023, 12: 173.

[6]林锐, 张江安. 酒渣鼻与幽门螺杆菌的相关性分析[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2013, 27(3): 262-263.

[7]陈清华, 洪小兰, 刘一平, 等. 中国人群玫瑰痤疮相关危险因素的Meta分析[J]. *中国美容医学*, 2024, 33(6): 77-80.

[8]Gao Y, Yang X J, Zhu Y, et al. Association between rosacea and helicobacter pylori infection: A meta-analysis[J]. *PloS One*, 2024, 19(4): e0301703.

[9]El-Khalawany M, Mahmoud A, Mosbeh A S, et al. Role of helicobacter pylori in common rosacea subtypes: a genotypic comparative study of egyptian patients[J]. *Journal of Dermatology*, 2012, 39(12): 989-995.

[10]王红兰, 庄永灿, 王洪梅. 玫瑰痤疮患者感染特征及与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(8): 963-966, 971.

[11]Agnoletti A F, DE Col E, Parodi A, et al. Etiopathogenesis of rosacea: a prospective study with a three-year follow-up[J]. *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia*, 2017, 152(5): 418-423.

[12]Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase Bactiviy correlates with IL-1 alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(11):2506-2512.

[13]SMITH JR, LANIER V B, BRAZIEL R M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea[J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(2):226-229.

[14]Wang F Y, Chi C C. Rosacea, germs, and bowels: a review on gastrointestinal comorbidities and gut-skin axis of rosacea[J]. *Advances in Therapy*, 2021, 38(3): 1415-1424.

[15]Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR. Incidence of anti Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients[J]. *Int J Dermatol*, 2003, 42:601-604.

[16]Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, et al. Helicobacter pylori and its eradication in resacea[J]. *J Physiol Pharmacol*, 1999, 50(5): 777-786.

[17]王一鸣, 段西凌, 董巍, 等. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白A与酒渣鼻的相关性[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2009, 23: 403-405.

[18]Wang WW, Wu CY, Zhao SY. Correlation between -251A/T polymorphism of IL-8 and susceptibility of helicobacter pylori. *Hainan Medicine*. 2013;24(16):2344-5.

[19]Zhang Y, Liu H, She FF, et al. Detection and mechanism of helicobacter pylori gene in gastric mucosa of patients with rosacea. *J Fujian Med*. 2016;38(1):53-6.

[20]Argenziano G, Donnarumma G, Iovene M R, et al. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients[J]. *International Journal of Dermatology*, 2003, 42(8): 601-604.

[21]Macchia G, Massone A, Burrioni D, et al. The Hsp60 protein of helicobacter pylori: structure and immune response in patients with gastroduodenal diseases[J]. *Molecular Microbiology*, 1993, 9(3): 645-652.

[22]Argenziano G, Donnarumma G, Iovene M R, et al. Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients[J]. *International Journal of Dermatology*, 2003, 42(8): 601-604.