

doi:10.11816/cn.ni.2015-141703

• 论 著 •

冠心病患者幽门螺杆菌感染对血清炎症因子的影响

万春霞¹, 秦凤华¹, 黄家芹²

(1. 河南省中医院儿科 2. 心内科, 河南 郑州 450002)

摘要: 目的 观察冠心病患者幽门螺杆菌(Hp)感染,探讨 Hp 对血清炎症因子的影响,为了解 Hp 在冠心病中的作用提供依据。方法 2013 年 1 月—2014 年 1 月,检测 152 例冠心病患者(冠心病组)和 90 名健康对照者(对照组)幽门螺杆菌、热休克蛋白 60(HSP60)、白细胞介素-18(IL-18)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、超敏 C-反应蛋白(hsCRP)水平,并采用 logistic 回归分析冠心病的影响因素。结果 冠心病组患者 Hp 阳性率为 53.3%、对照组为 21.1%,冠心病患者血清 HSP60、IL-18、VCAM-1 和 hsCRP 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病 Hp 感染阳性组患者血清 HSP60、IL-18、VCAM-1 和 hsCRP 水平明显高于 Hp 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 Hp 感染与冠心病的发生存在密切关系,其可能通过刺激炎症因子的释放参与了冠心病的发生发展。

关键词: 冠心病; 幽门螺杆菌; 炎症因子

中图分类号: R378 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2015)13-2949-03

Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease and influence on serum inflammatory cytokines

WAN Chun-xia, QIN Feng-hua, HUANG Jia-qin

(Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou, Henan 450002, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To observe the *Helicobacter pylori* infection in the patients with coronary heart disease and explore the influence of the *H. pylori* on the serum inflammatory cytokines so as to define the role of the *H. pylori* in the coronary heart disease. **METHODS** From Jan 2013 to Jan 2014, totally 152 patients with coronary heart disease (the coronary heart disease group) and 90 healthy people (the control group) were enrolled in the study, then the *H. pylori* and the levels of heat shock protein 60 (HSP60), interleukin-18 (IL-18), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were determined; the logistic regression analysis was performed for the influencing factors for the coronary heart disease. **RESULTS** The positive rate of *H. pylori* was 53.3% in the coronary heart disease group, 21.1% in the control group. The levels of the serum HSP60, IL-18, VCAM-1, and hsCRP of the coronary heart disease group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The levels of the serum HSP60, IL-18, VCAM-1, and hsCRP of the coronary heart disease patients positive for *H. pylori* infection were significantly higher than those of the coronary heart disease patients negative for the *H. pylori* ($P<0.05$). **CONCLUSION** The *H. pylori* infection is closely associated with the incidence of coronary heart disease, which may involve in development of coronary heart disease by stimulating the release of inflammatory cytokines.

Key words: Coronary heart disease; *Helicobacter pylori*; Inflammatory cytokine

心血管疾病是全球范围内发病率和病死率最高的疾病,近年来发现在急性冠脉综合征、动脉粥样硬化、慢性心肌缺血综合征等心血管疾病患者存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染,并提示其有可能成为心血管疾病发生的一种新危险因素^[1]。

另外,目前关于 Hp 导致冠心病发生的机制还未完全阐明,有研究者推测与 Hp 感染引起的炎症反应有关^[2]。为此,本研究对 152 例冠心病患者 Hp 感染进行调查,并分析对热休克蛋白 60(heat shock protein, HSP60)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,

收稿日期: 2015-03-11; 修回日期: 2015-05-18

基金项目: 河南省科技厅重点基金资助项目(51698723)

hsCRP) 炎性因子的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 调查 2013 年 1 月—2014 年 1 月 152 例冠心病住院患者为研究对象, 男 85 例, 女 67 例; 年龄 31~82 岁, 平均 (57.9 ± 15.2) 岁。同时选择 90 名医院健康查体人员作为对照组, 男 51 名, 女 39 名; 29~81 岁, 平均 (56.5 ± 14.7) 岁, 既往均无心血管疾病。所有受试者均无急性炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤等。

1.2 检测方法 Hp 检测采用 ^{14}C 呼气试验, 在 AYH05XYD-1 型 Hp 检测仪上进行, 试剂盒购自北京华亘安邦科技有限公司。血清 IL-8、HSP60、VCAM-1 水平采用酶联免疫吸附法测定, 试剂盒分别购自 USCn Life 公司和上海远慕生物科技有限公司。hs-CRP 采用免疫比浊法测定, 试剂盒购自罗氏公司。

1.3 统计分析 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Hp 阳性率与炎性因子表达比较 冠心病组患者 Hp 检出阳性率 81 例, 阳性率 53.3%, 对照组 Hp 检出阳性 19 例, 阳性率 21.1%, 两组 Hp 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组炎性因子表达比较 冠心病组患者血清 HSP60、IL-18、VCAM-1 和 hsCRP 水平明显高于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 冠心病组与对照组炎性因子表达 ($\bar{x} \pm s$) 比较

Table 1 Comparison of the expression of inflammatory cytokines between the coronary heart disease group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

炎性因子	对照组	冠心病组
HSP60($\mu\text{g/L}$)	0.67 ± 0.13	2.34 ± 0.62
IL-18(ng/L)	26.31 ± 8.31	54.67 ± 12.49
VCAM-1(nmol/L)	6.62 ± 1.98	32.67 ± 8.26
hsCRP(mg/L)	1.98 ± 0.86	19.62 ± 5.98

2.3 冠心病患者 Hp 阳性与血清炎性因子表达关系 81 例冠心病 Hp 阳性患者血清 HSP60、IL-18、VCAM-1 和 hsCRP 水平明显高于 71 例 Hp 阴性患者, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 冠心病患者 Hp 阳性与血清炎性因子表达关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Relationship between the positive *H. pylori* and the expression of serum inflammatory cytokines of the coronary heart disease patients ($\bar{x} \pm s$)

指标	Hp 阴性	Hp 阳性
HSP60($\mu\text{g/L}$)	2.01 ± 0.36	2.97 ± 0.51
IL-18(ng/L)	41.34 ± 8.42	59.34 ± 10.53
VCAM-1(nmol/L)	28.43 ± 5.21	35.79 ± 7.56
hsCRP(mg/L)	14.24 ± 3.28	22.19 ± 4.26

3 讨论

自 1994 年 Mendall 等初次报道 Hp 与冠心病的关系以来, Hp 感染在冠心病发生发展中的作用逐渐成为人们关注的焦点。目前关于 Hp 感染与冠心病发生间的关系报道还不一致。2012 年啜玉彩等^[3]对 175 例冠状动脉狭窄程度 $> 50.0\%$ 的冠心病患者和 88 例冠状动脉造影正常者进行胃十二指肠镜检查, 通过活检制作胃窦部组织切片, Warthin-starry 银染色检测 Hp 感染发现冠心病组 Hp 感染率为 42.0%, 正常对照组 Hp 感染率为 32.0%, 但两者比较差异无统计学意义。同年曲文峰^[4]采用酶联免疫吸附法对 144 例冠心病患者和 96 名健康体检者血清中的抗 Hp-IgG 进行了检测, 并采用 Western-blot 方法检测 Hp 感染阳性患者血清中的抗 CagA 抗体表达, 发现冠心病组抗 Hp-IgG 阳性率明显高于非冠心病组 ($P < 0.05$), 去除常见的危险因素后, Hp 感染仍能增加患冠心病的危险性; 并且, HpCagA+毒力亚型感染增加患冠心病的危险性, 而 CagA-毒力亚型感染并未明显增加患冠心病的危险性, 提示 Hp 感染是冠心病危险因素, 而 CagA+毒力亚型感染可能更增加患冠心病的危险性。刘明瑜^[5]用 ^{14}C 尿素呼气试验测定 68 例冠心病的患者和 56 名健康体检者的 Hp 感染, 发现冠心病组 Hp 阳性率为 80.9%, 其中重度感染占 25.4%; 健康对照组阳性率为 53.6%, 其中重度感染占 13.3%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 Hp 感染可能参与了冠心病的发生和发展过程, 在冠心病治疗的同时对有 Hp 感染的患者给予抗 Hp 感染治疗, 可在一定程度上降低冠心病的病死率。本研究结果显示, 冠心病组 Hp 感染 81 例, 占 53.3%, 明显高于对照组的 21.1% ($P < 0.05$)。

同时本研究结果显示, 冠心病组血清 HSP60、IL-18、VCAM-1 和 hsCRP 水平明显高于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。HSP60 是一种进化高度保守的热休克蛋白, 属应激蛋白, Hp

(下转第 2956 页)

依次为白色假丝酵母菌、热带假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌。真菌感染率较以往升高,而国内外呼吸道感染研究报道资料也显示出真菌感染率具有升高趋势^[3]。本研究真菌感染的比例较高,可能与老年精神病患者住院时间较长,以及临床上喹诺酮类和三代头孢类广谱抗菌药物的长期使用而导致的菌群失调有一定关系,应引起临床高度重视。革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌为主,金黄色葡萄球菌占 10.2%,其中 MRSA 检出率高达 71.4%,且尚未发现耐万古霉素金黄色葡萄球菌,故万古霉素可以作为首选抗金黄色葡萄球菌药物。多种因素与 MRSA 的出现和传播相关,如患者本身身体状态、控制感染措施以及抗菌药物选择等^[4]。研究发现,侵入性治疗多、住院时间长和广谱抗菌药物应用多等,是发生 MRSA 的重要危险因素^[5]。

本研究药敏结果表明,碳青霉烯类如亚胺培南和美罗培南对革兰阴性菌耐药率均较低,其中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌耐药率为 0,铜绿假单胞菌为 12.5%和 7.8%,这可能因为细菌特异性外膜通道蛋白缺失是药物不能到达菌体中有关^[6]。

参考文献

- [1] 柏雪,杨密. 牙菌斑定植菌与老年精神病人呼吸道医院感染相关性分析[J]. 贵阳医学院学报,2013,38(2):197-198.
- [2] 汤小燕,罗祥文,金秀花. 呼吸道感染病原菌的变化及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志,2011,16(7):1036-1038.
- [3] Wang H, Chen M, Xu Y, *et al.* Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in Asia: report from the Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance (CARTIPS) study, 2009-2010[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38(5):376-383.
- [4] Kurosu M, Siricilla S, Mitachi K. Advances in MRSA drug discovery: where are we and where do we need to be? [J]. Expert Opin Drug Discov, 2013, 8(9):1095-1116.
- [5] Abe Y, Shigemura K, Yoshida H, *et al.* Risk factors for anti-MRSA drug resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(5):423-426.
- [6] Liu P Y, Sun Y X, Gu D Q, *et al.* Drug resistance of imipenem-resistant gram-negative bacilli in coal worker's pneumoconiosis chronic obstructive pulmonary disease patients with lower respiratory tract infection[J]. ZLDWSZYBZZ 2013, 31(9):700-702.

(上接第 2950 页)

感染后可刺激机体产生 HSP60。Andrié 等^[6]研究发现, HSP60 在血管中大量沉积能够加速斑块的形成,其表达水平随冠心病的病变加重不断增加,通过 HSP60 检测可对冠心病的病变程度进行有效预测。同时, HSP60 可作为交叉抗原刺激产生抗 HSP60 抗体,后者通过内皮细胞与机体自身存在的 HSP60 进行结合,引发细胞破坏,释放细胞因子,促进炎症反应,引发冠心病的发生。胃黏膜上皮是 Hp 感染的作用部位,也是 IL-18 的重要来源。Hp 感染后可引起 IL-18 的明显升高,而后者作为活化的单核巨噬细胞产生的多效性细胞因子,刺激 Th1 细胞,抑制 NK 细胞的死亡并可促进产生 IFN- γ ,参与冠心病的发生、发展。VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族成员,可促进单核细胞向内皮黏附、迁移,增加细胞与细胞间的相互作用,损伤内皮细胞,加重由白细胞介导的炎症病理损伤,使组织发生缺血坏死。CRP 作为一种炎症反应标志物,可与脂蛋白结合激活补体经典途径,活化淋巴细胞,抑制血小板的聚集和释放反应以及引发脂质沉积等作用,促进冠心病的发生^[7]。本研究进一步证实,冠心病 Hp 感染阳

性组血清 HSP60、IL-18、VCAM-1 和 hsCRP 水平明显高于 Hp 阴性组,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

参考文献

- [1] 高锦雄,彭海军,严炳存,等. C 反应蛋白与冠心病患者动脉硬化的相关性研究[J]. 现代医院,2013,13(5):13-17.
- [2] 梁美丽,周新辉. 幽门螺杆菌感染对冠心病患者血清炎症因子的影响及其预防[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(5):1018-1020.
- [3] 曦玉彩,宋宏鲁,薛明涛,等. 幽门螺杆菌感染与冠心病的相关性[J]. 心脏杂志,2012,24(1):57-59.
- [4] 曲文峰. 冠心病患者幽门螺杆菌感染状况相关性研究[J]. 中国医药导报,2012,9(4):49-51.
- [5] 刘明瑜. 幽门螺杆菌感染与冠心病关系的探讨[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(8):1599-1601.
- [6] Andrié RP, Bauriedel G, Braun P, *et al.* Prevalence of intimal heat shock protein 60 homologues in unstable angina and correlation with anti-heat shock protein antibody titers[J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106(4):657-665.
- [7] Silva D, Pais de Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease[J]. Rev Port Cardiol, 2012, 31(11):733-745.