

# 冠心病患者幽门螺杆菌感染状况相关性研究

曲文峰

黑龙江省大庆油田总医院集团乘风医院,黑龙江大庆 163411

**[摘要]** 目的 探讨幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)二者的关系,进一步了解Hp感染在冠心病发病中的作用。方法 针对144例冠心病患者(冠心病组)和96例健康体检者(非冠心病组),用ELISA方法检测血清中的抗Hp-IgG,采用Western-blot方法检测Hp感染阳性患者血清中的抗CagA抗体,用放射免疫法测定冠心病组内皮素-1(ET-1),比较合并Hp感染的冠心病患者与非Hp感染者之间的差异。结果 ①冠心病组抗Hp-IgG阳性率(60.4%)明显高于非冠心病组(41.7%)( $P < 0.05$ ),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( $OR=2.09, 95\%CI 1.48\sim 3.00$ )。②Hp CagA<sup>+</sup>毒力亚型感染增加患冠心病的危险性,而CagA<sup>-</sup>毒力亚型感染并未明显增加患冠心病的危险性。③冠心病组Hp感染者血浆ET-1水平显著高于非Hp感染者( $P < 0.05$ )。结论 Hp感染是冠心病危险因素,CagA<sup>+</sup>毒力亚型感染可能更增加患冠心病的危险性,Hp感染患者血浆内皮素水平显著升高。

**[关键词]** 幽门螺杆菌;冠状动脉粥样硬化性心脏病;产细胞毒素相关蛋白A;内皮素

**[中图分类号]** R541.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2012)02(a)-0049-03

## Research on the correlation of helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease

QU Wenfeng

Chengfeng Hospital of Daqing Oilfield General Hospital Group, Heilongjiang Province, Daqing 163411, China

**[Abstract] Objective** To investigate the relationship of helicobacter pylori (Hp) infection and coronary heart disease (CHD), and to know more about the function of Hp infection in invasion of coronary heart disease. **Methods** The serum Hp-IgG antibodies were measured by ELISA in 144 patients with CHD (CHD group) and 96 healthy persons (non-CHD group). Cytotoxin associated protein A (CagA) antibodies were tested by western-blot assay in patients with Hp infection. Endothelin-1 (ET-1) was tested by RIA. The differences between CHD patients with Hp infection and without Hp infection were compared. **Results** ①Prevalence of Hp-IgG was higher in CHD group (60.4%) than in non-CHD group (41.7%) ( $P < 0.05$ ). Removing common risk factors, Hp infection still could increase the danger of CHD ( $OR=2.09, 95\%CI 1.48\sim 3.00$ ). ②Hp CagA<sup>+</sup> could increase the danger of CHD, while CagA<sup>-</sup> didn't increase the danger of CHD obviously. ③In CHD group, the level of ET-1 in patients with Hp infection was higher than that of patients without Hp infection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hp infection is a risk factor for CHD. CagA<sup>+</sup> infection may increase the danger of CHD. The level of ET-1 in patients with Hp infection is improved obviously.

**[Key words]** Helicobacter pylori; Coronary heart disease; Cytotoxin associated protein A; Endothelin

冠心病是严重危害人类健康的常见病,如性别、年龄、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、家族遗传性等的冠心病危险因素,一直是人们多年来关注的,但仍有不具备上述因素的冠心病患者,这说明冠心病的发生可能还有其他原因。Mendall等在1994年初次报道了幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染与冠心病的关系,此后还有不少研究者从临床、流行病学及血清学等方面进行观察研究。本观察研究就CHD与Hp感染的关系及其发病机制作相关探讨,现报道如下:

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2009年4月~2011年6月收住我院的冠心病患者144例作为冠心病组,其中,男86例,女58例;平均年龄(65.0±8.6)岁。所选病例为经冠状动脉造影或心脏CT证实至少有1支主要冠脉分支狭窄≥50%、入院后确诊急性心肌梗死或既往有明确心肌梗死病史的患者。选择同期收住的非冠

[作者简介] 曲文峰(1963.10-),女,本科,主治医师;研究方向:消化内科。

心病患者96例作为非冠心病组,其中,男54例,女42例;平均年龄(65.3±10.1)岁。两组病例均除外消化系统疾患(如消化道溃疡、胃炎等)、肝肾系统疾病、结缔组织病、免疫系统疾病、肿瘤、各种感染性疾病、贫血及抗Hp治疗史的患者。全部患者的性别、年龄、体重指数、病史和生活习惯等均予记录。吸烟者入院后停止吸烟。

#### 1.2 方法

全部患者均于入院次日清晨空腹时采集肘静脉血5 mL(1个抗凝管含有EDTA、1个生化管不含EDTA),2 000 r/min,离心10 min,分离血浆、血清,-40℃保存待测。血脂、血糖检测由我院检验科进行。用放射免疫法测定血浆ET-1的水平(试剂盒购于北京福瑞医学生物工程有限公司)。Hp-IgG测定采用酶联免疫检测(ELISA)(试剂盒购于上海晶莹生物技术有限公司)。抗Hp-IgG阳性者应用免疫印记法检测抗Hp CagA-IgG抗体(试剂盒购于上海元谷科技发展有限公司)。检测严格按说明书进行。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 均数比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 并用条件 logistic 回归进行多因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hp 感染与 CHD 的关系

冠心病组和非冠心病组中的感染率分别为 60.4% 和 41.7%, 冠心病组明显高于非冠心病组 ( $P < 0.05$ )。Hp 感染者患冠心病的相对危险性增高, OR 值为 2.02, 95% 可信区间为 1.42~2.93, 调整性别、年龄、体重指数、病史和生活习惯等危险因素后危险更明显, OR 值为 2.09, 95% 可信区间为 1.48~3.00。见表 1。

表 1 两组 Hp 感染率及 CagA<sup>+</sup> Hp 感染率比较[n(%)]

组别	Hp 感染	CagA <sup>+</sup> Hp 感染	CagA <sup>-</sup> Hp 感染
冠心病组(n = 144)	87(60.4)	40(27.8)	47(32.6)
非冠心病组(n = 96)	40(41.7)	11(11.5)	29(30.2)
P 值	<0.05	<0.05	>0.05

### 2.2 Hp CagA<sup>+</sup> 感染与 CHD 的关系

Hp 根据毒力因子 CagA 的表达与否将其分为 CagA<sup>+</sup>、CagA<sup>-</sup> 两个毒力亚型。Hp 阳性组中 CagA 表达阳性的用 CagA<sup>+</sup> Hp 感染表示, Hp 阳性组中 CagA 表达阴性的用 CagA<sup>-</sup> Hp 感染表示。对不同毒力亚型感染的 Hp 患者调查显示, Hp CagA<sup>+</sup> 毒力亚型感染率(27.8%)高于 CagA<sup>-</sup> 毒力亚型(11.5%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 冠心病组 Hp 感染与血液指标及血管内皮功能指标的关系

冠心病患者血液学指标无差异, 而 Hp 感染者 ET-1 水平显著高于 Hp-IgG 阴性者 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 冠心病组 Hp 感染阳性与阴性组血液学及内皮功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	TC(mmol/L)	TC(mmol/L)	Glu(mmol/L)	ET-1(ng/L)
Hp 阳性(n = 87)	2.3±2.1	5.4±1.6	7.3±3.4	63.3±42.9
Hp 阴性(n = 57)	1.9±1.7	5.2±2.0	6.8±2.2	43.1±20.5*

注: 与 Hp 阳性比较, \* $P < 0.05$

## 3 讨论

Hp 是一种革兰阴性弯曲杆菌, 被认为是世界上最普遍的细菌之一, 全球平均感染率约为 50%。研究发现, Hp 感染不仅可以导致胃十二指肠溃疡、慢性胃炎等消化系统疾患, 而且其感染还与消化系统以外的疾病关系密切。近些年 Hp 与胃外相关性疾病的关系被国内外越来越多的学者关注。在排除公认的致 CHD 的危险因素后, Patel 等人经多元回归分析, 进行了 Hp 感染与 CHD 危险因素的关系研究, 结果显示, Hp 感染与 CHD 有显著相关性。许先进等<sup>[1]</sup>也总结了 Hp 感染与 CHD 的研究进展, 阐述了二者之间的相关性。笔者在研究中发现, 冠心病组血清 Hp-IgG 的阳性率为 60.4%, 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明 Hp 感染与 CHD 的发生关系密切, 因此认为 Hp 感染可能是 CHD 独立的危险因素。为了进一步证实 Hp 感染和动脉粥样硬化(AS) 的关系, Farsak 等检测出人类颈 AS 斑块中 Hp DNA 的存在, 结

果提示 Hp 在 AS 斑块病灶中存在一定的数量。Ameriso 等<sup>[2]</sup>也为 Hp 感染与动脉粥样硬化性疾病的相关性提供了确凿证据, 他通过检测 38 例颈动脉内膜剥脱后的粥样硬化斑块, 结果在 53% 颈动脉斑块中找到了 Hp DNA。

CagA 是一种与细胞毒素产生相关的 Hp 抗原, 是 Hp 的一个标志性毒力因子, 具有很强的毒性, 与致病力关系密切。虽然含量甚微, 却能引起强烈的免疫应答。Pasceri 等<sup>[3]</sup>通过对缺血性心脏病总结了 10 个回顾性研究、3 个前瞻性研究及 4 个针对缺血性脑病的回顾性研究, 对 Hp 及其毒力菌株感染状况与心脑血管疾病的关系进行分析, 结果显示心脑血管病与 Hp CagA<sup>+</sup> 菌株感染之间存在相关性, 提示 Hp CagA<sup>+</sup> 菌株感染极有可能是 AS 相关心脑血管疾病的独立危险因素。Hp 感染后, 血管内皮细胞 COX-1 和 COX-2 的活性增加, 循环中的 CRP、纤维蛋白原可增高, 可能通过免疫炎症反应导致早期的 AS<sup>[4]</sup>。Hp CagA<sup>+</sup> 感染时 CRP 水平升高, 动脉血管炎症反应增强<sup>[5]</sup>, 并且 CagA<sup>+</sup> 抗体与血管壁的抗原发生反应, 诱导血管损伤<sup>[6]</sup>, 以上反应均可能诱发 AS 发生发展。本研究结果显示, 冠心病组 Hp CagA<sup>+</sup> 感染率明显高于 CagA<sup>-</sup> 者, 说明 Hp CagA<sup>+</sup> 毒力亚型感染在冠心病的发病机制中可能起着重要作用。

本文结果还发现, 冠心病患者中 Hp 感染者 ET-1 水平高于非感染者 ( $P < 0.05$ ), 表明 Hp 感染可能通过内皮功能的改变而引发 CHD 及 AS。Hp 感染直接作用于冠状动脉血管壁, 产生局部炎症, 引起内皮受损。很多实验证实, 内皮功能障碍可能是某些原发性疾病如高血压、AS 的结果。因此 Hp 感染增加血浆 ET 水平, 可能是其促进 CHD 发生发展的重要原因之一。

Hp 在 CHD 中的致病机制尚不十分清楚, 推测可能的原因: Hp 感染可引起胃肠疾病, 进而导致叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏, 进一步导致同型半胱氨酸水平升高, 后者被认为是 CHD 发生的致病因素<sup>[7]</sup>。

总之, 大量研究证明了 Hp 感染或 Hp CagA<sup>+</sup> 菌株感染与 CHD 存在相关性, 是 CHD 的一个危险因素。但是, 也有研究提示 Hp-IgG<sup>+</sup> 与 CHD 的 10 年发病率无相关性<sup>[8-9]</sup>。关于 Hp 感染与 CHD 关系研究存在不同意见, 目前多数研究是横断面队列研究, 其因果关系、发生机制尚未深入探讨; 今后需要进行前瞻性、大样本及根治 Hp 感染与否的多层面研究, 从而进一步证实冠心病的危险因素之一是否为 Hp 感染。如果能明确 Hp 感染是 AS 病变的始动因子或危险因素, 则今后 Hp 感染的防治将成为干预大血管病变的重要措施, 为 CHD 的防治提供了新的治疗手段。

### [参考文献]

- [1] 许先进, 金立军. 幽门螺杆菌感染与冠心病相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(2): 244-248.
- [2] Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, et al. Detection of Helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques [J]. Stroke, 2001, 32(2): 385-391.
- [3] Pasceri V, Patti G, Ammarata G, et al. Virulent strains of Helicobacter pylori and vascular diseases: a meta-analysis [J]. Am Heart J, 2006, 151(6): 215-222.
- [4] Manuel Mayr, Stefan Kiechl. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive Helicobacter pylori strains [J]. Stroke, 2003, (34): 610.

(下转第 53 页)

润、远处转移等特点,而这些特点有赖于肿瘤新生血管的产生。由于前列腺属于男性特有的内分泌器官,解剖位置比较隐蔽,发病也比较隐秘,部分患者发现患病时已失去最佳治疗时期,所以选择合适的检测及治疗方法对提高患者的生存率和生活质量有重要意义。常规的检测方法主要是直肠指检,特异性抗原的检测等方法,其他的一些前列腺疾病,如前列腺炎、前列腺增生等,也可以引起特异性抗原的增生,此项不能作为诊断前列腺癌的金标准。随着医学技术发展,自20世纪80年代开始使用经直肠超声引导下可以进行前列腺癌的穿刺,此项技术得到广泛的应用,经直肠超声下行前列腺的穿刺活检是确诊前列腺癌的主要方法之一。此方法可以检测整个操作过程,可清楚地看到前列腺的组织结构、血流特点及微小病灶,具有操作简单、时间短、可靠性强、检出率高、并发症少等优点<sup>[6]</sup>。

传统观点认为前列腺癌手术切除根治术是治疗前列腺癌的主要方法,近年来研究显示直肠超声引导下放射性粒子植入治疗前列腺癌是比较有效的方法。自1972年首次由Whitmore<sup>[7]</sup>创立了经耻骨后开放手术<sup>125</sup>I放射粒子植入前列腺的内放疗法。到80年代有研究显示采用直肠超声引导下经会阴前列腺穿刺植入<sup>125</sup>I粒子治疗前列腺癌<sup>[8]</sup>。由于计算机治疗系统的出现及医学技术的应用,明显改进了粒子植入技术,在欧美等发达国家该方法基本取代了传统的前列腺切除根治术,近些年在我国也逐步开展该治疗方法。同时由于超声的直接引导,可以清楚看到前列腺癌发生的部位及操作过程,保证了植入粒子的剂量分布均匀,可以局部增加治疗剂量,提高治愈率。本文结果显示:治疗组累计PSA无进展患者生存率不低于对照组。有研究显示与创伤性根治性切除手术比较,超声引导下单纯粒子植入治疗属于低危组前列腺癌患者手术时间缩短,对组织损伤更小,康复快,对于中高危组患者,需要联合内分泌治疗及外放射等治疗方法。所以经直肠超声引导下植入粒子对前列腺癌治疗有重要作用。

研究显示粒子植入治疗前列腺癌虽属于微创手术,也引起一些并发症,主要表现在直肠损伤,尿道出血及狭窄等<sup>[9]</sup>。本文结果显示部分患者出现尿急、尿频、尿痛及排便习惯的改变等并发症,大部分患者术后没有严重的尿道狭窄及尿失禁等并发症。至于是否适当延长随访时间,有无更多或严重的远期并发症还有待进一步研究。

PSA和前列腺体积分大小的变化时评价前列腺癌治疗效果的主要指标,有研究显示其变化且不会因为<sup>125</sup>I粒子的植入立即降低或减小,其变化属于逐渐的动态过程,部分患者

可能出现植入粒子PSA会升高,前列腺的体积增加<sup>[10]</sup>。与本文结果相一致。本文研究显示治疗组中绝大多数低危组的患者PSA逐渐下降,一般在随访4~6次后趋于稳定水平,前列腺的体积也有不同程度的减小。有4例PSA值不降低而是升高,本例视为失败。

经直肠超声引导下<sup>125</sup>I粒子植入已成为治疗前列腺癌的有效方法之一。近年来被广泛应用于临床,对前列腺癌的诊断与治疗起着重要作用。但它还是发生有相应的并发症。如何通过更加准确的粒子植入和更加精确的剂量分布,以尽可能减少术后并发症,提高生存率,还需要不断地探索。相信随着医学技术的不断改进和完善,经直肠超声引导下放射性粒子植入治疗前列腺癌的临床价值将会有更进一步的提高。

#### [参考文献]

- [1] 郑莹,吴春晓,金凡,等.上海市区1973-2005年癌症的发病趋势[J].诊断学理论与实践,2009,8(1):25-32.
- [2] 詹嘉,常才,陈悦,等.超声引导下<sup>125</sup>I放射性粒子近距离治疗前列腺癌[J].中国超声医学杂志,2011,27(5):444-447.
- [3] 陆军.依据彩色多普勒血供特点指导经直肠前列腺活检[J].现代肿瘤医学,2011,19(4):731-733.
- [4] Bladou F, Huret R, Gravis G, et al. Techniques, indications and results of permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer [J]. Ann Urol, 2007, 41(2): 68-79.
- [5] Rivard MJ, Butler WM, Devlin PM, et al. American Brachytherapy Society recommends no change for prostate permanent implant dose prescriptions using iodine-125 or palladium-103 [J]. Brachytherapy, 2007, 6(1): 34-37.
- [6] 唐杰,李俊来,张舜欣,等.经直肠超声引导前列腺穿刺并发直肠出血及其处理[J].中国超声医学杂志,2005,21(3):231-233.
- [7] Whitmore WF, Hilafis B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer [J]. J Urol, 1972, 108: 918-920.
- [8] Morris WJ, Keyes M, Palma D, et al. Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent I brachytherapy for low and intermediate risk prostate cancer [J]. J Urol, 2009, 73(4): 860-865.
- [9] Aileen BC, Anthony VD, Bridget AN, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 5298-5304.
- [10] Rosso PJ, Clark PE, Papagikos MA, et al. Percent age of positive biopsy associated with feed om from biochemical recurrence after low dose rate prostate brachy therapy alone foe clinically l ocalized prostate cancer [J]. Urology, 2005, 173: 1562-1566.

(收稿日期:2011-10-24 本文编辑:郝明明)

(上接第50页)

- [5] Oshima T, Ozono R, Yano Y, et al. Association of Helicobacter pylori infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects [J]. Am Coll Cardiol, 2005, 45(8): 1219.
- [6] Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens [J]. Circulation, 2002, 106: 430.
- [7] 龚洪涛,杜凤和.幽门螺杆菌感染对冠心病患者内皮功能及血清同型半胱氨酸的影响[J].中国全科医学,2009,12(8):1536-1538.

- [8] Haider AW, Wilson PW, Larson MG, et al. The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(8): 1408-1413.
- [9] 曹平良,刘小强,唐琼珍,等.不同基因型幽门螺杆菌与冠心病的相关性研究[J].中国医药导报,2011,8(29):24-26.

(收稿日期:2011-10-24 本文编辑:张瑜杰)