

抗幽门螺杆菌治疗对冠心病患者血脂及炎症因子的影响

左晶¹, 马春野^{2*}

(1. 吉林省人民医院离休干部一疗区, 吉林长春 130021; 2. 吉林大学第一医院, 吉林长春 130021)

[摘要] 目的: 探讨抗幽门螺杆菌治疗对冠心病(CHD)患者血脂及高敏C反应蛋白(hsCRP)、热休克蛋白70(HSP70)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)水平的影响。方法: 选择2008~2009年在本科住院的CHD患者140例为冠心病组, 同期来本院体检的健康人群60名为对照组。采用酶联免疫吸附法测定CHD组患者Hp-IgG, 对于Hp-IgG阳性患者根据是否采用Hp根治方案再分为治疗组与未治疗组。观察两组患者治疗前及治疗后6周、3、6、12个月血清hsCRP、HSP70及ICAM-1水平。结果: CHD组Hp感染阳性率及TC、TG、LDL-C、hsCRP、ICAM-1水平明显高于对照组, 而HSP70抗体、HDL-C水平明显低于对照组(均 $P<0.05$)。合并Hp感染的CHD患者TC、TG、LDL-C水平明显高于未合并Hp感染的CHD患者, 而HDL-C水平明显低于未合并Hp感染者(均 $P<0.05$)。与治疗前比较, 治疗组治疗后6周、3、6、12个月的hsCRP、ICAM-1水平显著降低, HSP70抗体水平升高($P<0.05$); 与未治疗组相同时间点比较, 治疗组治疗后hsCRP、ICAM-1水平显著降低, HSP70抗体水平升高($P<0.05$)。治疗组12个月时各种CHD危险事件发生率为7.1%, 明显低于对照组(15.6%)($P<0.05$)。结论: 抗Hp治疗可以降低冠心病危险事件, 对于冠心病的二级预防非常有效。

[关键词] 幽门螺杆菌; 冠心病; 血脂; 炎症因子

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2010)12(a)-004-03

目前, 幽门螺杆菌(Hp)感染是否为冠心病(CHD)的独立危险因素尚无定论, 但是多数研究证实Hp感染与动脉粥样硬化相关^[1], 并且Maastricht国际共识指出在经过全面系统调查后仍未发现诱发CHD的其他危险因素时应考虑根除Hp治疗^[2]。而抗Hp根治方案对于CHD患者血清炎症因子影响的报道较少。本研究采用酶联免疫吸附法检测140例CHD患者的Hp感染状况, 在此基础上对Hp感染者进行根治治疗, 探讨Hp根治前后CHD患者血脂、高敏C反应蛋白(hsCRP)、热休克蛋白70(HSP70)及细胞间黏附因子-1(ICAM-1)的含量变化, 为CHD患者的治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

CHD组选择2008~2009年在本科住院的CHD患者140例, 男81例, 女59例, 年龄40~85岁, 平均(62.0±5.3)岁, 全部病例均符合1997年国际心脏病学会和协会及WHO临床命名及诊断标准。正常对照组选自本院体检的健康人群60名, 男35名, 女25名, 年龄35~75岁, 平均(57.0±4.7)岁。两组年龄及性别构成方面, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 样本采集

CHD组患者均于入院后次日晨起, Hp根治后6周、3、6、12个月空腹时抽取肘静脉血5ml, 对照组取清晨空腹静脉血5ml, 加入含依地酸二钠(EDTA-2Na)抗凝剂的试管中, 3000 r/min离心10 min分离血清, 置-70℃冰箱中保存, 统一检测。

1.3 Hp检测方法

采用酶联免疫吸附法测定CHD组患者Hp-IgG, 试剂盒由德国欧蒙实验免疫制品有限公司提供。

1.4 治疗方法

所有CHD患者均采用常规治疗, 包括硝酸酯类、抗血小

板药物、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物等。根据Hp检测结果, 将Hp感染阳性者85例随机选取53例为治疗组, 采用三联疗法根治, 根治方案为奥美拉唑20 mg(2次/d)、克拉霉素500 mg(2次/d)、阿莫西林500 mg(3次/d), 疗程10 d, 受试期间患者保持原来的饮食习惯及生活方式。其余32例未根治Hp者为未治疗组。所有患者均知情同意。

1.5 根治Hp后复查

治疗结束后1个月复查¹⁴C尿素呼气实验, 转阴认为Hp被根除。

1.6 血脂及炎症因子检测方法

应用日立2700自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。采用酶联免疫吸附法测定hsCRP、HSP70及ICAM-1。

1.7 随访

分别于治疗后6周、3、6、12个月复诊, 复诊时对患者应进行详细的问诊, 及时登记患者发生的冠心病事件(包括心肌梗死、冠心病猝死及其他冠心病死亡、因心绞痛入院)、其他事件(包括脑卒中、冠状动脉支架置入术和旁路移植术需求)。如在用药1个月内行心血管介入治疗, 或随访过程中因其他原因接受抗生素治疗, 则结束随访。

1.8 统计学处理

计量资料以均数±标准差表示, 两组间比较采用 t 检验, 三组结果比较采用方差分析, 并用 q 检验; 相关性采用多元回归相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD组与对照组Hp感染阳性率及血脂、炎症因子水平的比较

CHD组Hp感染阳性率及TC、TG、LDL-C、hsCRP、ICAM-1水平明显高于对照组, 而HSP70抗体、HDL-C水平明显低于

* 通讯作者: 马春野(1963-), 男, 硕士研究生导师, 吉林大学第一医院胸外科, 副主任医师, 副教授。

对照组(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 是否合并 Hp 感染对 CHD 患者血脂水平的影响

合并 Hp 感染的 CHD 患者 TC、TG、LDL-C 水平明显高于未合并 Hp 感染的 CHD 患者,而 HDL-C 水平明显低于未合并 Hp 感染者(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 CHD 组与对照组血脂、炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hp 感染阳性率(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	hsCRP(mg/L)	HSP70 抗体($\mu\text{g/ml}$)	ICAM-1($\mu\text{g/L}$)
CHD 组	60.7(85/140)	2.04±0.18*	6.25±0.21*	3.24±0.15*	1.34±0.24*	8.26±1.05*	241.27±103.50*	537.21±92.57*
对照组	20.0(12/60)	1.34±0.06	4.32±0.09	2.13±0.13	2.58±0.17	2.41±1.30	287.14±98.50	361.47±65.24

与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 是否合并 Hp 感染对 CHD 患者血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数(n)	TC	TG	LDL-C	HDL-C
合并 Hp 感染	85	7.38±0.45*	3.15±0.76*	3.92±0.82*	1.07±0.65*
未合并 Hp 感染	55	5.97±1.85	1.86±0.54	2.67±0.77	1.69±0.32

与未合并 Hp 感染者比较,* $P < 0.05$

ICAM-1 水平显著降低,HSP70 抗体水平升高($P < 0.05$);与未治疗组相同时间点比较,治疗组治疗后 hsCRP、ICAM-1 水平显著降低,HSP70 抗体水平升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 Hp 根除治疗对 CHD 患者血清 hsCRP、HSP70 抗体、ICAM-1 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hsCRP(mg/L)	HSP70 抗体($\mu\text{g/ml}$)	ICAM-1($\mu\text{g/L}$)
治疗组	治疗前	8.27±1.13	242.14±104.20	538.51±101.20
	治疗 6 周	7.41±1.26**	257.16±112.51**	478.23±109.30**
	治疗 3 个月	5.36±1.85**	269.25±125.40**	403.56±89.66**
	治疗 6 个月	2.97±1.54**	296.62±131.70**	339.55±52.31**
	治疗 12 个月	2.59±1.47**	308.65±126.50**	318.27±78.22**
未治疗组	治疗前	8.26±0.98	240.96±105.70	536.87±95.80
	治疗 6 周	7.92±1.13	248.12±124.60	506.24±87.32
	治疗 3 个月	6.84±1.36	251.18±135.40	489.62±78.32
	治疗 6 个月	5.26±2.04	259.71±115.30	463.47±86.54
	治疗 12 个月	4.71±2.43	264.37±124.10	456.47±91.22

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与未治疗组相应时间点比较,** $P < 0.05$

2.4 Hp 根治对 CHD 患者再住院率的影响

所有 85 例初诊 Hp 阳性的 CHD 患者均完成随访,治疗组 12 个月时各种 CHD 危险事件发生率为 7.1%,明显低于对照组(15.6%)($P < 0.05$)。

3 讨论

以动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为病理基础的心脑血管疾病,是目前国际范围内发病率和死亡率最高的疾病。继续寻找 AS 的发病机制,从而采取切实有效的措施延迟和逆转 AS 的进展,仍是心脑血管疾病研究领域中最重要课题之一。AS 是一个缓慢而复杂的病理过程,是动脉壁细胞、细胞外基质、血液成分、局部血流动力学、环境和遗传等诸多因素间复杂作用的结果,其中血管内皮的损伤和血管内皮功能的减弱是引起动脉粥样硬化的始动因素。

血浆脂质浓度增加引起血管内皮损伤,大量脂质不断在血管内膜下沉积,是 AS 形成的重要机制。TC、TG、LDL-C 水

2.3 Hp 根治治疗对 CHD 患者血清 hsCRP、HSP70、ICAM-1 水平的影响

53 例应用三联疗法根治的 Hp 感染阳性 CHD 患者 1 个月后有 49 例 ^{14}C 尿素呼气实验转阴,根除率为 92.45%。与治疗前比较,治疗组治疗后 6 周、3、6、12 个月的 hsCRP、

平过高,HDL 水平过低是冠心病最重要的危险因素。本研究也证实冠心病组的 TC、TG、LDL-C 水平高于健康对照组,而 HDL 水平低于健康对照组。近年来的研究也发现 Hp 感染可对血脂水平产生影响,三联疗法根治 Hp 后血中 HDL 水平明显升高。提示 Hp 感染可能通过影响血脂代谢促进 AS 形成^[3-5]。

“损伤反应学说”认为 AS 的形成是动脉对 endothelial 损伤的反应,内皮细胞完整性被破坏后,更有利于脂质沉积和血小板黏附。Innocenti M 等^[6]研究认为 Hp 可以和内皮细胞结合,刺激内皮细胞 ICAM 等黏附分子表达水平提高,同时分泌细胞因子。黏附分子和细胞因子不仅诱导单核细胞黏附到血管内皮,而且有白细胞趋化作用,使白细胞黏附、聚集并损伤血管内皮,加重局部炎症反应。Toshihiko 等^[7]研究发现,早期冠状动脉粥样斑块中有大量 CRP 沉积,新生内膜处最明显,而泡沫细胞中可见补体终末反应蛋白大量沉积,进一步促发炎症反应和粥样斑块破裂。本研究中 Hp 阳性的冠心病患者 hsCRP、ICAM-1 水平较健康对照组明显升高,也提示黏附因子及 CRP 在冠状动脉粥样硬化斑块发生中的作用。

冠状动脉内皮是诱导型 HSP70 在心脏产生的主要部位。流行病学的资料也显示 HSP70 水平升高与低 CHD 风险有关,提示 HSP70 在 AS 中可能存在保护作用^[8]。然而,HSP70 抗体在 AS 发病过程中具有危害作用还是保护作用报道不一^[9-10]。本研究中 HSP70 抗体在冠心病组明显低于健康对照组,提示 HSP70 抗体对冠心病的保护作用。分析 HSP70 抗体水平下降的原因为可溶性的 HSP70 抗原从受损的心肌细胞或粥样斑块释放到循环中,与已存在的 HSP70 抗体形成免疫复合物,导致循环中的 HSP70 抗体水平下降。而且,HSP70 抗原、抗体和复合物的共存也可能干扰 HSP70 抗体的检测,甚至影响 HSP70 抗体的活性。

本研究采用传统的三联疗法根治 Hp 感染,根治率达到 92.45%,疗效基本满意。Hp 根治后血清 ICAM-1、hs-CRP、HSP70 的水平均有明显变化,并且随访 12 个月时 CHD 危险事件发生率明显降低,进一步证实持续的炎症状态可能是感染引发冠心病事件的重要环节之一。而根治 Hp 感染减轻了血管壁的炎症反应,稳定了冠状动脉粥样硬化斑块;另外,根治 Hp 感染可促进血脂代谢异常的恢复,抑制血管壁损伤和血小板聚集、活化等。总之,抗 Hp 治疗可以降低冠心病危险事件,对于冠心病的二级预防有效,应引起临床医生的足够重视。

[参考文献]

[1] Gillum RF. Infection with Helicobacter pylori, coronary heart disease, car- (下转第 8 页)

- [5] 王运平,李波清,邱世翠.脾虚小鼠免疫功能的探讨[J].中国中西医结合脾胃杂志,1998,6(1):34-36.
- [6] 许长照,张瑜瑶.祁白术治疗脾虚小鼠对消化器官组化和超微结构的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(5):268.
- [7] 王文波,夏天.脾虚证免疫功能变化研究进展[J].湖南中医杂志,1995,11(3):51-53.
- [8] 王运平,邱世翠,李波清,等.补中益气汤对脾虚小鼠非特异性免疫和体液免疫的影响[J].滨州医学院学报,1998,21(1):9-11.
- [9] 陈勇,吴敏毓.防己黄芪汤对脾虚小鼠 M ψ 、T 细胞功能的影响[J].安徽中医学院学报,2000,19(1):48-50.
- [10] 章梅,张仲海,夏天,等.四君子汤对脾虚患者血清可溶性细胞粘分子-1 水平和单核细胞功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(5):270.
- [11] 章梅,夏天,南耘,等.脾虚患者血浆纤维连接蛋白和巨噬细胞功能的变化[J].浙江中医学院学报,1999,23(5):36.
- [12] 朗笑梅,王再谟.脾虚泄泻患者 T 细胞亚群的测定[J].中医药研究,1998,14(1):47-48.
- [13] 王洪海,谢鸣.复合病因造模法致脾虚证大鼠模型在免疫系统方面的变化[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(12):41-45.
- [14] 丁洁,吴咸中.脾虚患者部分细胞和局部免疫功能指标的判定[J].中国中西医结合杂志,1992,2(2):77-79.
- [15] 田维毅,周爱丽,刘燕.“脾虚证”大鼠模型红细胞免疫功能的探讨[J].贵阳中医学院学报,1999,21(2):61.
- [16] 刘健,孙弼刚.脾虚泄泻患者红细胞免疫功能的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1994,14(9):531-533.
- [17] 陈永辉,朱珊,杨守峰.健脾止泻颗粒对脾虚模型小鼠红细胞免疫功能的影响[J].中国中医药科技,2001,8(1):27.
- [18] 余华,黄迪君,王再谟.灸法对脾虚大鼠血清 D-木糖含量及红细胞免疫功能的影响[J].上海针灸杂志,1999,18(2):34-35.
- [19] 李艳,路西明,王淑英,等.参归软肝胶囊对脾虚小鼠免疫功能的影响[J].时珍国医国药,2009,20(2):294-295.
- [20] 李冀,邹大威,杜薇薇,等.二神丸与四神丸对脾虚泄泻大鼠分泌型 IgA 白介素-2 含量影响的配伍比较研究 [J]. 中华中医药学刊,2007,25(12):2437-2439.
- [21] 黎世尧,王再谟,周邦靖.脾虚泄泻患者粪便分泌性 IgA 的研究[J].中国实验临床免疫学杂志,1991,3(1):37-38.
- [22] 孙理军,张登本,李怀东,等.大鼠脾虚模型的唾液免疫学研究[J].陕西中医,2004,25(7):665.
- [23] 徐焱琛,蓝森麟,陈津岩,等.黄芪四君子汤对脾虚证大鼠甲状腺素及环核苷酸水平的影响[J].中药新药与临床药理,2007,18(4):291-292.
- [24] 陈亮,陈民利,徐剑钦.脾虚证 IBS 模型 WHBE 免血浆环核苷酸水平的变化[J].中国比较医学杂志,2009,19(8):44-47.
- [25] 徐珊,石君杰,朱曙东,等.细胞凋亡调控基因蛋白在慢性胃炎气阴两虚证胃黏膜中的表达[J].中国医药学报,2002,17(6):338-340.

(收稿日期:2010-11-10)

(上接第 5 页)

- diovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. J Natl Med Assoc, 2004, 96(11):1470-1476.
- [2] Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, et al. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease[J]. J Physiol Pharmacol, 2006, 57(Suppl 3):101-111.
- [3] Sung K C, Rhee E J, Ryu S H, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults [J]. Int J Cardiol, 2005, 102(3): 411-417.
- [4] Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. Does eradication of Helicobacter pylori infection help normalize serum lipid and CRP levels [J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(7):1228-1231.
- [5] Chimienti G, Russo F, Lamanuzzi B L, et al. Helicobacter pylori is associated with modified lipid profile: impact on Lipoprotein(a)[J]. Clin Biochem, 2003, 36(5):359-365.
- [6] Innocenti M, Thoreson A C, Ferrero R L, et al. Helicobacter pylori-induced activation of human endothelial cells [J]. Infect Immun, 2002, 70 (8):4581-4590.
- [7] Toshihiko Sano, Atsushi Tanaka, Masashi Namba, et al. C-reaction protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infraction[J]. Circulation, 2003, 108(3):282-285
- [8] Zhang X, Xu Z, Zhou L, et al. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome[J]. Cell Stress Chaperones, 2010, 15(5):675-686.
- [9] Starnes J W, Taylor R P, Ciccolo J T. Habitual low-intensity exercise does not protect against myocardial dysfunction after ischemia in rats[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2005, 12(2):169-174.
- [10] Paier A, Agewall S, Kublickiene K. Expression of heat shock proteins and nitrotyrosine in small arteries from patients with coronary heart disease[J]. Heart Vessels, 2009, 24(4):260-266.

(收稿日期:2010-09-20)

·医药资讯·

《中国医药导报》选入中国科技核心期刊阵营

本刊讯(本刊记者 凌寒) 2010年11月26日在北京国际会议中心举行的“中国科技论文统计结果发布会”上,国家科技部中国科学技术信息研究所研制的2010年版《中国期刊引证报告核心版》公布,该报告共收录2010年入选的“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”1946种,《中国医药导报》杂志被收录其中,成为中国科技核心期刊阵营中的一员。

据了解,由卫生部主管、中国医学科学院主办的《中国医药导报》杂志在创刊之初,即确立了创办国内一流科技期刊的目标,创刊6年来,紧紧围绕“前沿性、创新性、科学性、实用性和服务性”的办刊方针,秉承“分析医药发展趋势,展示医药科研成果,报道医药临床进展,促进医药产业发展”的办刊宗旨,不仅建立了国内一流的庞大编委、审稿专家队伍,还导入了现代化的先进期刊管理、运营模式,制订了一套比较系统、标准、规范、完善的工作制度和编采流程;坚持以质取稿的原则,从各方面严把稿件质量关和编校质量关,确保了杂志的学术水平、编校质量不断提高,受到了广大读者和业内专家的认可和一致好评。

根据国家科技部中国科学技术信息研究所编制的《中国期刊引证报告》,该刊被统计指标的总被引频次、影响因子、学科影响指标、学科扩散指标、引用刊数、基金论文比例等学术评价指标均逐年递增,部分指标在本学科期刊中名列前茅。因此,经过多项学术指标综合评定及同行多位专家评议推荐,2010年该刊被选入国家科技部“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”这一权威阵营,由此成为该刊发展史上的一个里程碑,为该刊进一步发展、进一步扩大行业影响,打下了又一个坚实的基础。