

幽门螺杆菌感染对冠心病患者血清炎性因子及冠状动脉病变的影响*

侯小琴¹ 周权¹ 汤兰桂¹ 夏先考¹ 吴建华¹ 雷鸣¹

【摘要】目的:探讨幽门螺杆菌(Hp)感染对冠心病患者血清炎性因子的影响及其与冠状动脉(冠脉)病变严重程度之间的关系。**方法:**选取行冠脉造影并确诊为冠心病的患者159例为研究对象,采用14C尿素呼气试验测定其Hp感染状况,根据14C尿素呼气试验结果将患者分为Hp感染组和非Hp感染组。采集入选病例所有临床资料,进行冠脉Gensini评分,同时测定其血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、髓过氧化物酶(MPO)和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)水平。**结果:**冠心病患者中Hp感染者的血清hs-CRP、MPO、Lp-PLA2水平、白细胞计数和Gensini积分均高于非Hp感染者,且随着Hp感染程度的加重,血清hs-CRP、MPO、Lp-PLA2水平、白细胞计数以及Gensini积分亦相应增高。F检验显示,Hp不同感染程度分组血清hs-CRP、MPO、Lp-PLA2水平以及Gensini积分均差异有统计学意义($P < 0.01$)。多元线性回归分析显示,Hp感染以及血清hs-CRP、MPO、Lp-PLA2均为冠心病患者冠脉Gensini积分的影响因素。**结论:**Hp感染可能通过升高血清炎性因子的水平来增加冠脉血管损害程度,从而在冠心病的发生发展中起至关重要的作用。

【关键词】 冠心病;幽门螺杆菌;髓过氧化物酶;脂蛋白相关磷脂酶A2;超敏C-反应蛋白

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.014

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Influence of helicobacter pylori infection on inflammatory cytokines and severity of coronary artery lesions in coronary heart disease

HOU Xiaojin ZHOU Quan TANG Langui XIA Xiankao WU Jianhua LEI Ming
(Clinical Laboratory of the First People's Hospital of Changde City, Changde, Hunan, 415003, China)

Corresponding author: LEI Ming, E-mail: 285928388@qq.com

Abstract Objective: To explore the influence of helicobacter pylori (Hp) infection on serum inflammatory

* 基金项目:湖南省卫生厅医药卫生科技计划课题(No:B2013-146);常德市科技计划项目(No:2013SK11)

¹常德市第一人民医院检验科(湖南常德,415003)

通信作者:雷鸣,E-mail: 285928388@qq.com

- [20] 张涛,李红兵,王东琦.三磷酸腺苷结合盒转运体A1基因M883I变异与冠心病的关系[J].陕西医学杂志,2010,39(12):1596-1597.
- [21] HUANG C X, ZHANG Y L. The target of regulating the ATP-binding cassette A1 protein (ABCA1): promoting ABCA1-mediated cholesterol efflux in different cells [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2013,14:623-631.
- [22] VAISMAN B L, DEMOSKY S J, STONIK J A, et al. Endothelial expression of human ABCA1 in mice increases plasma HDL cholesterol and reduces diet-induced atherosclerosis [J]. J Lip Res, 2012,53:158-167.
- [23] LIU W, QIN L, YU H, et al. ApoA-I and ABCA1 expression alleviates lipid accumulation in hepatocytes [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014,29:614-622.
- [24] BRUNHAM L, TIMMINS J M, PAPE T D, et al. Selective deficiency of hepatic ABCA1 results in increased susceptibility to atherosclerosis [J]. Circulation, 2006,114:146-147.
- [25] BOCHEM A E, VAN WIJK D F, HOLLEBOOM A G, et al. ABCA1 mutation carriers with low high-density lipoprotein cholesterol are characterized by a larger atherosclerotic burden [J]. Eur Heart J, 2013,34:286-291.
- [26] LI Y, TANG K, ZHOU K, et al. Quantitative assessment of the effect of ABCA1 R219K polymorphism on the risk of coronary heart disease [J]. Mol Biol Rep, 2012,39:1809-1813.
- [27] JIANG Z, ZHOU R, XU C, et al. Genetic variation of the ATP-binding cassette transporter A1 and susceptibility to coronary heart disease [J]. Mol Genet Metabol 2011,103:81-88.
- [28] MA X Y, LIU J P, SONG Z Y. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: A meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2011,215:428-434.

(收稿日期:2014-10-11)

cytokines levels and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease. **Method:** One hundred and fifty-nine patients with coronary heart disease diagnosed by coronary artery angiography were selected. 14C urea breath test was used to determine the situation of Hp infection. According to the results of 14C urea breath test, the patients were divided into Hp infection groups and Hp non-infection group. All the subjects' clinical data were collected, the Gensini score was calculate, and serum levels of hs-CRP, MPO and Lp-PLA2 were determined. **Result:** Levels of hs-CRP, MPO, Lp-PLA2, white blood cell count and Gensini score in Hp infection group were higher than those in Hp non-infection group, and with the Hp infection aggravating, the levels of hs-CRP, MPO, Lp-PLA2, white blood cell count and Gensini score also increased. F test showed that differences of the serum levels of hs-CRP, MPO, Lp-PLA2 and Gensini score in the two groups were significant (all $P < 0.01$). Multiple linear regression analysis showed that Hp infection and serum hs-CRP, MPO and Lp-PLA2 levels were the affecting factors of Gensini score. **Conclusion:** Hp infection may enhance the extent of damage to the coronary vessels by elevating serum inflammatory cytokines levels, which plays a crucial role in the development of coronary heart disease.

Key words coronary heart disease; helicobacter pylori; myeloperoxidase; lipoprotein associated phospholipase A2; high-sensitivity C-reactive protein

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的病理基础是动脉粥样硬化, 炎症在冠状动脉 (冠脉) 粥样硬化斑块的起始、进展、斑块破裂及血栓形成中扮演着重要角色^[1]。目前已有研究证实, 幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 感染可引发全身慢性炎症反应, 诱发刺激炎性因子的表达, 从而促进动脉粥样斑块的形成^[2-3]。髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 和超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 都是最新发现的 CHD 相关炎性因子, 可通过多种机制促进动脉粥样硬化的炎症反应, 在动脉粥样硬化的形成和发展中发挥重要的作用^[5-6]。本研究通过观察 Hp 感染 CHD 患者 MPO、Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平的变化, 同时结合 Gensini 评分, 进一步探讨 Hp 感染、炎症与冠脉病变严重程度之间的关系, 为评估病情提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2012-12—2013-11 在我院行冠脉造影并明确诊断为 CHD 的患者 159 例为研究对象, 其中男 87 例, 女 72 例, 平均年龄 (63.7 ± 12.5) 岁。按美国心脏学会 (AHA) 指南, 采用 Judkins 技术进行冠脉造影, 造影结果由经验丰富的心脏介入专科医师判定, 以目测法评估病变部位性质及狭窄程度。主要冠脉 (左主干、左前降支、回旋支、右冠脉及主要分支如对角支、钝缘支) 直径 $\geq 50\%$ 的狭窄即诊断 CHD。所有研究对象均排除肿瘤、免疫性疾病、消化道疾病及肝肾疾病, 近 4 周内无感染和服用过抗生素。

1.2 冠脉病变程度 Gensini 评分

采集入选病例所有临床资料, 使用专用电脑软件进行冠脉 Gensini 积分^[7]。Gensini 积分根据 1983 年美国心脏病协会的标准对每支血管病变程

度进行定量评定: 无任何异常发现为 0 分, 狭窄 $\leq 25\%$ 为 1 分, 狭窄 $\leq 50\%$ 为 2 分, 狭窄 $\leq 75\%$ 为 4 分, 狭窄 $\leq 90\%$ 为 8 分, 狭窄 $\leq 99\%$ 为 16 分, 100% 狭窄为 32 分。同时对不同节段冠脉进行评分, 其中左主干病变得分 $\times 5$; 左前降支近段得分 $\times 2.5$, 中段得分 $\times 1.5$, 远段得分 $\times 1$; 对角支的第 1 对角支得分 $\times 1$, 第 2 对角支得分 $\times 0.5$; 左回旋支近段得分 $\times 2.5$, 远段及后降支得分均 $\times 1$, 后侧支得分 $\times 0.5$; 右冠脉病变近、中、远和后降支得分均 $\times 1$, 后侧支得分 $\times 0.5$ 。每例患者冠脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。

1.3 分组

所有受试者均采用 14C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况, 并根据 14C 尿素呼气试验结果将患者分为 Hp 感染组和非 Hp 感染组; 根据 Hp 感染程度将患者分为 3 组: 每分钟衰变数 (disintegration per minute, dpm) < 50 dpm 者 76 例纳入阴性感染组, 51 dpm \leq 每分钟衰变数 ≤ 300 dpm 者 65 例纳入轻度感染组, 每分钟衰变数 > 300 dpm 者 18 例纳入重度感染组。

1.4 检测方法

采用 14C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况, 呼气试验药盒及 HUBT-01A 型呼气试验检测仪为深圳市中核海得威生物科技有限公司生产, 严格按照说明书操作步骤进行; hs-CRP 水平采用免疫散射比浊法, 利用 Nephstar Plus 特定蛋白分析仪进行检测, 试剂盒由深圳市国赛生物技术有限公司提供。血清 MPO 水平测定采用酶联免疫吸附法, 试剂盒由美国 Assay Designs 公司提供。血清 Lp-PLA2 活性测定采用酶联免疫吸附法, 试剂盒由美国 Adlittre -tram Diagnostic Laboratories 公司提供, 酶标仪为 Bioce llHT2 型酶联免疫检测仪, 具体操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组计量资料的统计采用 t 检验; 两个组以上的计量资料比较采用单因素方差分析 (F 检验), 计数资料的统计分析采用 χ^2 检验; 多因素统计分析采用多元线性回归模型; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

Hp 感染组和非 Hp 感染组性别、年龄构成、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病、血脂异常的分布情况等差异均无统计学意义, 排除了年龄、高血压等已知的高危因素对研究结果的影响。见表 1。

表 1 研究对象基线资料比较

Table 1 General clinical data

例(%), $\bar{x} \pm s$

组别	年龄/岁	男性	经常吸烟	肥胖	高血压病	糖尿病	血脂异常
非 Hp 感染组(76 例)	66.79 ± 11.2	41(53.95)	39(51.32)	35(46.05)	47(61.84)	23(30.26)	36(47.37)
Hp 感染组(83 例)	65.57 ± 10.9	48(57.83)	42(50.60)	43(51.81)	51(61.45)	28(33.73)	47(55.42)

表 2 血清炎症因子水平及 Gensini 积分比较

Table 2 Levels of inflammatory cytokines and Gensini score

$\bar{x} \pm s$

组别	hs-CRP /(mg · L ⁻¹)	MPO /(μg · L ⁻¹)	Lp-PLA2 /(μg · L ⁻¹)	白细胞计数 /(10 ⁹ · L ⁻¹)	Gensini 积分
非 Hp 感染组(76 例)	10.23 ± 5.87	192.65 ± 31.28	203.29 ± 49.16	7.19 ± 2.97	48.82 ± 4.87
Hp 感染组(83 例)	18.91 ± 6.62 ¹⁾	249.53 ± 37.89 ¹⁾	228.39 ± 48.59 ¹⁾	8.27 ± 3.75 ¹⁾	59.93 ± 5.31 ¹⁾

与非 Hp 感染组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 各 Hp 感染组血清炎症因子水平与 Gensini 积分

Table 3 Inflammatory cytokines and Gensini score

$\bar{x} \pm s$

组别	hs-CRP /(mg · L ⁻¹)	MPO /(μg · L ⁻¹)	Lp-PLA2 /(μg · L ⁻¹)	白细胞计数 /(10 ⁹ · L ⁻¹)	Gensini 积分
阴性感染组(76 例)	10.23 ± 5.87	192.65 ± 31.28	203.29 ± 49.16	7.19 ± 2.97	48.82 ± 4.87
轻度感染组(65 例)	16.81 ± 7.06	243.68 ± 37.57	222.13 ± 47.82	8.17 ± 3.39	56.93 ± 5.61
重度感染组(18 例)	25.12 ± 7.15	269.95 ± 36.55	241.76 ± 51.68	8.69 ± 3.72	67.19 ± 5.52
F 值	44.157	57.484	5.562	2.446	103.52
P 值	0.000	0.000	0.005	0.090	0.000

2.4 Gensini 积分影响因素的多元线性回归分析

以年龄、性别、空腹血糖、吸烟、肥胖、Hp 感染状况、血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 水平和白细胞计数作为自变量, 冠脉 Gensini 积分作为因变量进行多元线性回归分析, 采用 stepwise 法进行变量筛选。分析结果显示: Hp 感染以及血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 均为 CHD 患者冠脉 Gensini 积分的影响因素, Hp 感染者冠脉 Gensini 积分较非 Hp 感染者高, 且血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 水平与冠脉 Gensini 积分呈正相关。见表 4。

表 4 多元线性回归分析结果

Table 4 Results of multiple linear regression analysis

变量	B	SE	t	p
Hp 感染	0.88	0.33	2.67	0.008
hs-CRP	0.69	0.22	3.14	0.002
MPO	0.71	0.21	3.38	0.001
Lp-PLA2	0.70	0.29	2.41	0.017
常数项	6.80	3.05	2.23	0.027

3 讨论

随着对炎症因子参与 CHD 发病机制研究的不断深入, 炎症反应及相关促炎性因子的释放和调节

在 CHD 发生、发展中的作用已成为目前研究的热点。有研究证实, Hp 作为一种病原体, 可诱发刺激炎症细胞因子的表达, 使机体处于一种持续的、低水平的炎症反应过程, 导致动脉内膜持续受损或功能障碍, 从而促进动脉粥样硬化进展, 诱发 CHD^[8-9]。

MPO 是一种重要的含铁溶酶体, 由活化的中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞分泌, 可催化多种活性氧的形成。Sugiyama 等^[10] 研究发现, 在动脉粥样硬化斑块中存在大量活化的 MPO 及其氧化产物, 从而推测 MPO 在动脉粥样硬化形成与发展中发挥重要作用。Lp-PLA2 是磷脂酶超家族中的一员, 由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成与分泌。血中 80% 的 Lp-PLA2 与 LDL 结合, 通过水解动脉内膜 LDL 上的氧化卵磷脂, 生成溶血卵磷脂和游离的氧化脂肪酸, 后两者是促炎递质, 可作为单核细胞趋化因子, 促进单核细胞由管腔向内膜聚集, 并衍生为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬氧化型 LDL 变成泡沫细胞, 而泡沫细胞聚集则形成动脉粥样硬化性斑块。hs-CRP 是一种高敏感的炎症反应标志物。现代研究认为, hs-CRP 对动脉粥样硬化性斑块的形成和发展起到了促进作用, 且 hs-CRP 浓度可在一定程度上反映 CHD 的严重程度, 其水平增高意味着冠脉斑块处于不稳定状态。本研究结果显示, 在排除了年龄、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病、血脂异常等已知的高危因素对研究结果的影响后, CHD 患者 Hp 感染组的血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 水平、白细胞计数和 Gensini 积分均高于非 Hp 感染组 (均 $P < 0.05$), 且随着患者体内 Hp 感染程度的加重, 其血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 水平、白细胞计数和 Gensini 积分亦相应增高, Hp 不同感染程度分组血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 水平以及 Gensini 积分差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。提示 CHD 患者血清中 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 水平升高可能与 Hp 感染有关。由此推测, 慢性 HP 感染可诱发刺激炎症细胞因子的表达, 使血中炎症反应标志物水平升高, 造成血管内皮细胞损伤或功能障碍, 从而加速动脉粥样硬化形成。多个临床研究表明, 血液循环中某些炎症标记物水平与冠脉硬化病变程度有明显相关性^[11-13]。本研究多因素分析结果显示, Hp 感染以及血清 hs-CRP、MPO 和 Lp-PLA2 均为 CHD 患者冠脉 Gensini 积分的影响因素, Hp 感染者冠脉 Gensini 积分较非 Hp 感染者高, 且其血清 hs-CRP、MPO、Lp-PLA2 与冠脉 Gensini 积分呈正相关。提示 Hp 感染可能通过激发血清炎症因子的表达水平而增加冠脉血管损害程度。

综上所述, 本研究进一步证实 Hp 感染可能通过升高血清炎症因子的水平来增加冠脉血管损害程度, 从而在 CHD 的发生发展中起着至关重要的作用。

参考文献

- [1] 龙曼, 唐晓明, 陈爱华. C 反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2、髓过氧化物酶在冠心病预测中的作用[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 498-500.
- [2] ELKIND M S, LUNA J M, MOON Y P, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness the northern Manhattan study [J]. Stroke, 2010, 41: 117-122.
- [3] 张艳, 雷鸣, 夏先考, 等. 颈动脉粥样硬化患者幽门螺杆菌感染状况调查及血清炎症因子的影响[J]. 现代预防医学杂志, 2014, 41(14): 2595-2597.
- [4] 吴世陶, 王建平, 杨期东, 等. Annexin A1、Lp-PLA2、Bax 与人颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 10(11): 1010-1014.
- [5] 戴秀环. 血 HS-CRP、HCY 和 VCAM-1 检测对 2 型糖尿病合并冠状动脉性心脏病的诊断价值[J]. 安徽医药, 2012, 16(1): 71-72.
- [6] JAFARZADEH A, HASSANSHAHI G H, NEMATIM, et al. Serum Level of highsensitivity C-reactive protein(hs-CRP)in Helicobacter pylori- infected peptic ulcer patients and its association with bacterial CagA virulence factor [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54: 2612-2616.
- [7] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51: 606-606.
- [8] GASBARRINI G, RACCO S, FRANCESCHI F, et al. Helicobacter pylori infection: from gastric to systemic disease [J]. Recenti Prog Med, 2010, 101: 27-33.
- [9] 樊丽军. 幽门螺杆菌感染与老年心脑血管疾病的相关性分析[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 1925-1926.
- [10] SUGIYAMA S, OKADA Y, SUKHOVA G K, et al. Macrophage myeloperoxidase regulation by macrophage colonystimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes [J]. Am J Pathol, 2001, 158: 879-891.
- [11] 王玉明, 程亚萍, 郭翀, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与冠心病的相关性研究[J]. 临床心血管病学杂志, 2011, 27(10): 739-742.
- [12] DANSH J, WHEELER J G, HIRSCHFIELD G M, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease [J]. N Engl J Med, 2013, 368: 1387-1397.
- [13] 赵伟, 李婷婷, 李莹. 冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2): 207-208.