

幽门螺杆菌感染及与冠心病的关系

尹 瑞 兴^①

(广西医科大学心血管病研究所, 南宁 530021)

摘要 幽门螺杆菌是一种微需氧、革兰氏阴性螺旋形细菌,通过口—口和粪—口途径传播,人群中的感染率高,是慢性胃炎的主要病因,并可能在消化性溃疡和

胃癌的发病中起重要作用。血清流行病学的研究结果表明,幽门螺杆菌感染与动脉粥样硬化和冠心病有密切关系,其可能是通过影响纤维蛋白原浓度和干扰脂质代谢而增加冠心病的危险性。但这还有待于进一步研究证实。

① 现是广东省心血管病研究所博士研究生
广州市东川路 96 号, 510100)

关键词 幽门螺杆菌; 冠心病; 心肌梗塞; 病因学; 流行病学

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是1983年Warren和Marshall首先从人胃粘膜活检组织中分离出的一种微需氧、革兰氏阴性螺旋形细菌。大量的资料表明,HP感染是慢性胃炎的主要病因,并可能在消化性溃疡和胃癌的发病中起重要作用。但最近还有资料指出,HP感染与动脉粥样硬化和冠心病的发生有密切关系,本文将这方面的研究进展进行综述。

1 幽门螺杆菌感染的流行病学

1.1 幽门螺杆菌感染的生物学基础

有资料表明,不同的哺乳动物体内至少有9个螺杆菌种系,在自然条件下,每个种系都有其特定的宿主^[1]。尽管在实验室中可能会出现有限的交叉感染,例如可从佛佛等灵长类动物中分离到与HP相似的菌株,但其与人体内的HP总有某些差异。因此,目前认为人类是HP唯一的天然宿主^[2]。HP在自然环境中的生存能力对其感染的传播具有重要意义。在自然环境中从未分离出HP,室温条件下1~3天后就不能再被培养出来。添加特殊的培养剂能否延长HP的存活时间尚不清楚。因此,HP最可能的传播途径是人与人的直接和间接接触传播。HP隐藏在胃粘膜腺凹中,通过胃-食管返流有机会到达口腔,通过口-口途径传播。此外,HP还可以随粪便排出体外,引起粪-口传播。从粪便或牙斑中培养出HP^[3]或用多聚酶链反应技术检测到HP^[4],进一步证实“口-口”和“粪-口”传播途径的存在。流行病学调查的结果也发现,西非儿童的HP感染率高,可能与他们的母亲习惯于先将食物咀嚼再喂给孩子有关。我国也是世界上HP高感染的国家,共用餐具传统有可能增加了口-口传播的机会。不戴手套的内镜工作者HP的感染率也很高。密切接触增加了HP感染的机会。有报道发现,在幼儿园、托儿所和家庭集居人群中,HP感染呈簇集现象,这提示存在人-人传播,而且HP的这种簇集性感染是其常见的胃炎患者,其配偶的感染率为68%,而正常对照的配偶感染率仅9%。在家庭中双亲有一人是感染者,其子女的感染率也远远高于对照组。对一所弱智学校的儿童进行普查后发现,他们不仅有较高的感染率,而且有多人感染同一菌株^[5]。

1.2 幽门螺杆菌感染的流行特征

幽门螺杆菌(HP)感染呈全球性分布,其感染率

从1%~79%不等,多数地区在40%左右。在经济较发达的西方国家,HP感染流行有以下特征:①40岁以下人群的感染率达20%,而60岁以上人群的感染率骤增到50%以上;②儿童感染少见;③移民造成某些偏远地区的高流行。而在发展中国家HP感染率普遍高,特别是儿童,10岁以内人群感染率已达50%,30岁时继续上升到75%以上,然后趋于稳定。种族对HP感染也有影响。如居住在美国休斯敦的黑人感染率高于白人(70%与34%),校正年龄和经济因素后,差异依然存在^[7]。西班牙裔与黑人的感染率相似,而且都显著高于白人。在马来西亚不同种族的非溃疡性消化不良患者中,印度人、中国人和马来人的HP感染率分别是75%、45%和8%,种族不同,通常反映不同的生活习惯和文化习俗。对双生子HP感染的情况分析表明,环境因素对HP感染的影响要远远超过遗传因素的作用^[8]。因此这种差异更可能是由于不同种族人群的暴露情况不同引起的。至于年龄对HP感染的影响,横断面研究结果表明,HP感染率随年龄的增长而增高。Eurogest等^[9]在13个国家随机抽取3000多例研究对象,包括25~34和55~64岁两个年龄组,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗HP IgG。结果高龄组无论是阳性率还是抗体滴度水平,都高于低龄组。这与以往的研究报告,20岁年龄组的抗体阳性率为10%,60岁组为60%^[10],80岁组为70%^[11],以及现在普遍认为的成人每年以1%的感染速度增长的结论十分吻合。而且在发展中国家原已治愈的HP感染成人中每年又有20%重新感染。但定群研究的结果则认为HP感染与年龄的关系是一种群组现象。证据有:①英国成人HP感染的年增长率只有0.5%;②Cullen等^[12]发现86例血清抗体阴性者,多年后只有6例阳转;③美国随访研究了7.5年后,每年的血清阳转率只有0.49%。这样低的率值很难解释成人的HP感染现象,而很可能是一种由于幼年感染而导致的群组效应。

2 幽门螺杆菌感染与冠心病的关系

1994年Mendall等^[13]首先报道幼年慢性HP感染者成年期患冠心病的危险度升高。他们用酶联免疫吸附试验测定111例冠心病患者(经冠状动脉造影证实至少1支冠状动脉狭窄>70%,其中有心肌梗塞史20%,心绞痛史29%,两者兼有51%,接受冠状动脉旁路移植术13例)和74例健康人的HP特异IgG滴度,并将结果与心血管病易患因素如吸烟、高血压病史、糖尿病史和血清胆固醇水平比较。结果66例

(59%)冠心病患者和29例(39%)健康人血清HP抗体阳性(其可能性比OR为2.28, χ^2 为7.35, $P=0.07$)。校正年龄、心血管病危险因素和目前社会级别后,HP的作用并无明显变化(OR为2.15, $P=0.03$);进一步校正幼年各HP易感因素(年龄、社会级别、双亲职业和居住条件等)后,血清HP抗体阳性与冠心病的相关性仅轻度降低(OR为1.90, χ^2 为2.97, $P=0.09$),说明HP感染对冠心病发病的作用并未因此而减弱。而健康人血清HP抗体阳性与校正前后各易感因素均无相关性。血清HP抗体阳性与冠心病的相关关系提示,幼年时所处环境在成年时冠心病的发病中起重要作用。Miragliotta等^[14]在人口普查中发现HP对纤维蛋白原的影响高达66%,因此认为HP感染与冠心病有关。在英国伦敦南部对388例男性白人进行HP抗体检测时发现,在47例(12.1%)有心肌梗死或心肌梗塞心电图证据的患者中,36例(76.6%)HP抗体阳性(OR为3.82, 95%可信区间CI为1.60~9.10),而341例心电图正常者仅155例(45.5%)阳性。校正一系列社会经济指标和冠心病危险因素后,心血管危险因素包括纤维蛋白原浓度和总白细胞计数独立与HP抗体阳性相关^[15]。这进一步证明HP感染与冠心病的关系。Murray等^[16]在北爱尔兰测定1182例男性和1198例女性年龄25~64岁者的HP抗体。结果发现收缩压和舒张压、血液粘度和总胆固醇浓度与HP感染无关。但HP感染与纤维蛋白原(感染者与非感染者有差异, $P=0.02$)呈弱的负相关;女性感染者与高密度脂蛋白胆固醇(感染者与非感染者有显著差异, $P=-0.006$)也呈弱的负相关,HP感染与冠心病有潜在的重要关系,但未达到统计学意义(OR为1.51, 95%可信区间CI为0.93~2.45, $P=0.1$)。而社会级别和冠心病独立的危险因素与HP感染有关;体力劳动与非体力劳动者OR为1.82, 95%可信区间CI为1.14~2.91, $P=0.01$ 。说明HP感染可能独立与冠心病的发病有关。但其通过感染本身直接发挥作用还是通过增加血浆纤维蛋白原浓度间接作用尚未清楚,HP感染也不能解释社会级别不平等与冠心病独立危险因素间的关系。Martin de Argila等^[17]也发现冠心病患者有高HP感染的血清流行病学证据,甚至年轻的HP感染者也会增加心肌梗塞的危险性。Morgando等^[18]报道7例50~59岁的心肌梗塞患者HP抗体阳性率高达100%,而28例 ≥ 60 岁的患者仅85.7%阳性,但两者均分别高于相应的对照组(分别为50%和67.6%),两年龄组间差异的原因尚未清楚,可能与病例数较少有关。Ponzetto等^[19]也报道27例心肌梗塞患

者HP抗体的阳性率(89%)高于619例对照组(47%)(OR为4.4, 95%CI为1.2~20.6)。这也进一步证实先前HP感染增加急性心肌梗塞的危险度。但最近Whincup等^[20]测定24个英国城镇135例心肌梗塞和137例中风患者的HP抗体,并与136例对照组比较时发现,95例(70%)心肌梗塞、93例(68%)中风患者和78例(57%)对照组HP抗体阳性。心肌梗塞组OR为1.77, 95%CI为1.06~2.95, $P=0.03$;中风组OR为1.57, 95%CI为0.95~2.60, $P=0.07$ 。HP感染与社会级别、居住在英格兰或苏格兰北部、吸烟、高收缩压、低身高和标准化一秒钟用力呼气容积有关。但对这些因素进行校正后,HP感染与心肌梗塞的关系变小(OR为1.31, 95%CI为0.70~2.43, $P=0.40$),而且有效地消除了HP感染与中风的的关系(OR为0.96, 95%CI为0.46~2.02, $P=0.92$)。HP感染与致命性心肌梗塞的关系稍微强些(OR为2.41, 95%CI为1.13~5.12),但校正后也显著减小(OR为1.56, 95%CI为0.68~3.61)。这说明HP感染增加心肌梗塞和中风的危险性,已被HP感染、成人社会级别和主要心血管病危险因素之间的关系所掩盖。Niemela等^[21]测定芬兰北部116例经冠状动脉造影诊断的冠心病患者和116例年龄、性别配对的对照组HP抗体,结果也发现64%冠心病患者和53%对照组阳性,校正年龄、性别后OR为1.5, 95%CI为0.9~2.5,附加校正常见冠心病的危险因素包括血脂浓度后,再做多元回归分析得OR为1.1, 95%CI为0.6~2.1。但在对照组中,HP抗体阳性者血清甘油三酯水平显著高于阴性者($P=0.03$),在冠心病组中也有类似倾向,但差异未达显著性。两组阳性者高密度脂蛋白胆固醇浓度也趋于比阴性者低。作者认为,HP感染作为冠心病一个独立危险因素的作用似乎是小的。但这一结果与HP感染可以改变血脂浓度并增加冠心病的危险性的猜测是一致的。最近Rathbone等^[22]报道急性心肌梗塞患者HP抗体的阳性率并不高于对照组,而且HP抗体阳性与冠心病的危险因素也无关系,因此认为先前的HP感染不是急性心肌梗塞主要的危险因素。

综上所述,目前血清流行病学的研究结果表明,HP感染与冠心病的发病有一定的关系。但这些观察还只是初步的,其因果关系以及作用机制等尚未阐明,因此尚需要作进一步的研究。如果证明HP感染在冠心病的发病中具有重要作用,那么,对青少年时期HP感染的防治将成为降低成年冠心病发病率的重要措施之一。

参考文献

- 1 Fox JG, Lee A, Otto G, et al. *Helicobacter felis* gastritis in gnotobiotic rats; an animal model of helicobacter pylori gastritis. *Infect Immun*, 1991, **59** (6): 785~791.
- 2 Eaton KA, Dewhirst FE, Radin MJ, et al. *Helicobacter acinonyx* sp. non., isolated from cheetahs with gastritis. *Int J Syst Bacteriol*, 1993, **43** (1): 99~106.
- 3 Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet*, 1992, **340**: 1 194~195.
- 4 Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 1993, **31** (4): 783~787.
- 5 Malaty HM, Graham DY, Klein PD, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection; studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol*, 1991, **26** (9): 927~932.
- 6 Vincent P, Gottrand F, Pernes P, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children; epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. *Guts*, 1994, **35** (3): 313~316.
- 7 Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology*, 1991, **100** (6): 495~501.
- 8 Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, et al. *Helicobacter pylori* infection; genetic and environmental influences. *Ann Intern Med*, 1994, **120** (12): 982~986.
- 9 The EUROGAST Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Guts*, 1993, **34** (12): 672~676.
- 10 Kosunen TU, Hook J, Rautelin HI, et al. Age-dependent increase of *Campylobacter pylori* antibodies in blood donors. *Scand J Gastroenterol*, 1989, **24** (1): 110~114.
- 11 Graham DY, Klein PD, Opekun AR, et al. Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the [¹³C]Urea breath test in normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *J Infect Dis*, 1988, **157** (4): 777~780.
- 12 Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Guts*, 1993, **34** (12): 1 681~682.
- 13 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1994, **71** (5): 437~439.
- 14 Miragliotta G, Del Prete R, Mosca A. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Lancet*, 1994, **344**: 751.
- 15 Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J*, 1995, **311**: 711~714.
- 16 Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DPJ, et al. *Helicobacter pylori* infection; relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J*, 1995, **74** (5): 497~501.
- 17 Martin de Argila C, Boixeda D, Canton R, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary heart disease. *Lancet*, 1995, **346**: 310.
- 18 Morgando A, Sanseverino P, Perotto C, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in myocardial infarction. *Lancet*, 1995, **345**: 1 380.
- 19 Ponzetto A, La-Rovere MT, Sanseverino P, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease: study confirms previous findings. *Br Med J*, 1996, **312**: 251.
- 20 Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, et al. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart*, 1996, **75** (6): 568~572.
- 21 Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart*, 1996, **75** (6): 573~575.
- 22 Pathbone B, Martin D, Stephens J, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in subjects with acute myocardial infarction. *Heart*, 1996, **76** (4): 308~311.

(1997-08-10 收到)