

幽门螺杆菌感染与冠状动脉疾病关系的 Meta 分析

陈 新

(南华大学公共卫生学院流行病学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 幽门螺杆菌; 感染; 冠状动脉疾病; Meta 分析

[摘 要] 为了全面地、系统地了解幽门螺杆菌感染与冠状动脉疾病关系的研究现状, 以 *Helicobacter Pylori*、Coronary Heart Disease、Myocardial Infarction 和 Atherosclerosis 作为关键词查光盘并辅以文献追溯的方法收集文献, 选择 1990 年 1 月至 2000 年 10 月以英文全文发表的专业论文为分析对象, 对冠心病与幽门螺杆菌感染的关系进行 Meta 分析, 共收集论文 20 篇, 累积样本量为 9 737 人, 病例 4 283 人; 研究对象平均年龄在 65 岁以下的研究 18 个, 其中 12 个一般的病例对照研究综合 OR 为 1.96, OR 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 为 1.76~ 2.18, 6 个巢式病例对照研究综合 OR 为 1.21, OR 95% CI 为 1.07~ 1.35; 2 个研究对象平均年龄在 70 岁以上的研究未发现冠心病与幽门螺杆菌感染有关。收集到冠心病与幽门螺杆菌毒力株感染关系的研究论文 4 篇, Meta 分析结果表明冠心病与幽门螺杆菌毒力株感染有关, 综合 OR 为 1.52, OR 95% CI 为 1.26~ 1.84。此文结果提示, 65 岁前发生的冠心病与 HP 感染有关, 但这种关联是否为因果联系, 尚待设计严谨的队列研究及对冠心病病人抗 HP 感染治疗的随机对照实验来确定。

[中图分类号] R181.3

[文献标识码] A

Meta- Analysis of Coronary Heart Disease and Infection with *Helicobacter Pylori*

CHEN Xin

(Department of Epidemiology, Nanhua University, Hengyang 421001, China)

MeSH *Helicobacter pylori*; Coronary Heart Disease; Meta- analysis

ABSTRACT **Aim** To determine whether coronary heart disease is associated with infection with *Helicobacter pylori* (HP).

Methods Epidemiological and clinical studies published in full in English before October 2000 that reported on correlations between infection with HP and coronary heart disease were identified by searching Medline and medical journals. **Results**

20 reports available for analysis were collected. the relation between coronary heart disease and infection with HP were analysed by means of Fixed effect model of Meta- analysis. The involved total of subjects were 9737, and 4283 were patients. Mean age of the subjects in 18 studies was under 65 years. Of them the pooled odds ratio (OR) of 12 case- control studies was 1.96. OR 95% CI was 1.76~ 2.18. The pooled OR of 6 cohort studies was 1.21 (95% CI, 1.07 ~ 1.35). Two studies that mean age of their subjects was over 70 years showed that coronary heart disease was not associated with Infection with HP. 4 studies on association between coronary heart disease and infection with CagA positive stains of HP were collected. Meta analysis showed that coronary heart disease was associated with infection, with a pooled OR of 1.52 (95% CI, 1.26~ 1.84). **Conclusions** Infection with HP was associated with coronary heart disease. Very large randomised trials would be needed to determine whether association is causal.

近年来人们已注意到感染与冠心病的关系, 肺炎衣原体感染与心脏病的发生有关^[1-3], 人们已取得较为一致的意见。但幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染是否为冠心病的病因各家报道不一^[2-6], 为了对 HP 与冠心病关系的研究现状有一个全面、系统的了解, 本文对英文杂志中发表的二十个 HP 感染与冠心病关系的研究进行了 Meta 分析综合

评价。

1 对象与方法

通过以 *Helicobacter Pylori*、Coronary Heart Disease、Myocardial Infarction、Atherosclerosis 作为主题词查光盘并辅以文献追溯的方法收集文献, 选择 1990 年 1 月至 2000 年 10 月以英文全文发表、提供了病例与对照, 检测幽门螺杆菌 IgG 抗体阳性, 并提供了阳性率的论文为研究对象, 共收集到有关冠心病与

HP 感染关系的论文 20 篇, 冠心病与含有毒力相关基因(cytotoxin associated gene-A, CagA) 的 HP 毒力株感染的论文 4 篇, 报告中的病例是指心肌梗死病人及因冠心病而死亡的人, 是否曾有幽门螺杆菌感染均是利用 ELISA 法检测血清中 IgG 抗体来确定, 研究对象的平均年龄为加权算术均数或加权中位数。Meta- 分析采用固定效应模型的 Peto 法^[7], 各个研究的比数比(odds ratios, OR) 为未按混杂因素进行调整的 OR。

2 结果

表 1. 已发表的冠心病与幽门螺杆菌感染关系的研究结果

Table 1. Odds ratios in published studies of *H. pylori* seropositivity and coronary heart disease

First author & reference	age(\bar{x})	Case/ control(n)	OR	OR95% CI	χ^2	P
Nested case- control study						
1 Danesh/Heart, 81: 245,	59	246/642	1.42	1.05~ 1.90	5.36	0.02
2 Folson/Circulation, 98: 845,	58	217/498	1.02	0.74~ 1.41	0.02	0.88
3 Whincup/Heart, 75: 568,	54	135/498	1.77	1.07~ 2.91	4.95	0.03
4 Khurhid/Am J Gastroenterol, 93: 717,	62	119/58	0.99	0.53~ 1.85	0.00	0.97
5 Wald/BMJ, 315: 1199,	54	648/1296	1.09	0.90~ 1.31	0.75	0.39
6 McDonagh/Eur Heart J, 18: 1257,	54	449/978	1.33	1.04~ 1.69	5.34	0.02
7 Ossewaarde/Epidemiol Infect, 120: 93	72	54/108	0.74	0.35~ 1.57	0.60	0.44
Case- control study						
8 Niemela/Heart, 75: 573,	54	116/116	1.53	0.91~ 2.60	2.55	0.11
9 Mendal/Br Heart J, 71: 437,	56	111/74	2.28	1.25~ 4.15	7.26	0.01
10 Patel/BMJ, 311: 711,	59	47/341	3.93	1.93~ 7.97	15.99	0.00
11 Wolfgang/Circulation, 100: 2331	57	312/479	1.74	1.29~ 2.34	13.60	0.00
12 Gunn/Heart, 84: 267,	61	342/214	1.30	0.92~ 1.84	2.27	0.13
13 Murray/Atherosclerosis, 149: 379,	62	259/259	1.54	1.07~ 2.22	5.35	0.02
14 Pellicano/Int J Clin Lab Res, 29: 141,	40~ 65	44/310	2.36	1.13~ 4.95	5.39	0.02
15 Regnstrom/J Intern Med, 243: 109,	41	92/95	1.52	0.84~ 2.76	1.89	0.17
16 Ossei- Gerning/Cardiovascular Res	59	204/84	2.14	1.27~ 3.59	8.35	0.00
17 Pasceri/Circulation, 97: 1675,	57	88/88	2.52	1.38~ 4.63	9.04	0.00
18 Danesh/BMJ, 39: 1157,	43	1122/1122	2.27	1.89~ 2.72	80.39	0.00
Cross- sectional survey						
19 Murray/Br Heart J, 74: 497,	25~ 64	135/1980	2.39	1.60~ 3.57	18.96	0.000
Cohort study						
20 Strandberg/BMJ, 314: 1317,	80	127/497	0.83	0.55~ 1.26	0.83	0.37

余下的 18 个研究中, 一般的病例对照研究 11 个, 队列内病例对照研究 6 个, 现况调查 1 个, 按研究设计类型分别进行 Meta 分析, 结果见表 2(Table

2.1 冠心病与 HP 感染的关系

20 个已发表的冠心病与幽门螺杆菌感染关系的研究结果见表 1(Table 1)。对所有结果进行齐性检验: $\chi^2 = 73.24$, $P < 0.0001$, 发现一致性检验有显著差异。Ossewaarde 与 Strandberg 的研究是在 70 岁以上的老年人口中完成, 研究对象年龄显著大于其它研究, 且研究结果明显不同, 我们对这两个研究结果进行 Meta 分析, 一致性检验: $\chi^2 = 0.057$, $P > 0.05$, 综合 OR = 0.80, 综合 OR 95% CI 为 0.55~ 1.16, 表明在 70 岁以上的老年组, HP 感染与冠心病的发生无关(综合 $\chi^2 = 1.36$, $P = 0.24$)。

2)。6 个队列内病例对照研究中有 3 个研究发现冠心病的发生与 HP 感染有关, 有 3 个研究未发现 HP 与冠心病有关, 6 个研究结果进行一致性检验差异

无显著性($P=0.26$), 综合 OR 为 1.21(95% CI 为 1.07~1.35), 综合 OR 的显著性检验 $\chi^2=9.98$, $P=$

表 2. 冠心病与幽门螺杆菌感染关系的 Meta 分析结果

Table 2. Results of Meta-analysis on association of coronary heart disease with infection with *H. pylori*

Type of study	Number	Cases	Controls	Heterogeneity		Pooled OR			
				χ^2	P	OR	95% CI	χ^2	P
Nested case-control study	6	1814	3608	6.46	0.26	1.21	1.07~1.35	9.98	0.002
Case-control study	12	2872	4040	16.16	0.14	1.96	1.76~2.18	154.88	0.000

11 个一般的病例对照研究中有 8 个研究发现冠心病的发生与 HP 的感染有关, 有 3 个研究的 OR 值较小, 无显著性意义。一个现况调查的结果与一般的病例对照研究结果相似, 将其放在一起进行 Meta 分析, 结果见表 2(Table 2)。12 个研究结果进行一致性检验差异无显著性($P=0.14$), 合并 OR 为 1.96(95% CI 为 1.76~2.18), 综合 OR 的显著性检验 $\chi^2=154.88$, $P<0.0001$, 失败安全系数为 492 次。

表明冠心病的发生与幽门螺杆菌的感染有关。

2.2 冠心病与幽门螺杆菌毒力株感染的关系

4 个冠心病与 CagA 阳性的 HP 毒力株感染的研究结果见表 3(Table 3), 一致性检验 4 个研究结果差异无显著性($\chi^2=6.85$, $V=3$, $P>0.05$), 合并 OR 为 1.52(95% CI 为 1.26~1.84), 合并 OR 的显著性检验 $\chi^2=18.67$, $P=0.000016$, 表明冠心病与幽门螺杆菌毒力株感染有关。

表 3. 已发表的冠心病与 CagA 阳性 HP 毒力株感染关系的研究结果

Table 3. Results of Meta-analysis on association of coronary heart disease with virulent *H. pylori* strains

First author & reference	Cases (n)	Controls (n)	OR	OR95% CI	χ^2	P
1 Gunn/Heart, 2000, 84: 267,	342	212	1.38	1.05~1.98	2.96	0.085
2 Koenig/Circulation, 100: 2326,	312	479	1.39	1.01~1.92	3.93	0.048
3 Lian/Atherosclerosis, 149: 379,	259	263	1.45	1.03~2.04	4.44	0.035
4 Pascari/Circulation, 97: 1675,	88	88	3.70	1.84~7.43	14.25	0.000

3 讨论

Meta 分析可将相同目的多个独立研究结果进行综合评价和定量合并分析, 它可以增强原研究结果的统计效力, 解决原研究结果间的不一致性。

本次研究收集了 1990 年 1 月至 2000 年 10 月以前英文全文发表的所有关于 HP 与冠心病关系的报告, 尽管各研究结果不同, 但研究对象平均年龄在 65 岁以下的研究中, 按研究方法分层后, 各层内部 OR 具有一致性, 且各层内综合 OR 95% 的可信限下限均大于 1, 表明冠心病与 HP 感染有联系。一般的病例对照研究较之队列内病例对照研究更易产生各种偏倚, 此次分析中一般的病例对照研究综合 OR 较队列内病例对照研究大, 有可能是研究中的偏倚所致。以摘要或通信方式报道的研究因其资料的可信度不高^[8], 未纳入本次研究的范围, 但我们对其中

独进行了研究, 共收集到以摘要或通信方式报道的研究 9 个, 其中有 6 个研究表明冠心病与 HP 感染有关, 有 3 个研究未发现他们之间的联系。一致性检验 $\chi^2=27.94$, $P<0.001$, 用随机效应模型计算合并 OR 为 1.91, OR 95% CI 为 1.62~4.02, 结果与前述一般病例对照研究结果相近, 说明此次 Meta 分析结果受发表偏倚的影响较小。

含有毒力相关基因(cytotoxin-associated gene A, CagA)的幽门螺杆菌毒力株感染更易导致十二指肠溃疡与胃癌, 对已发表的有关冠心病与 CagA 阳性 HP 毒力株感染关系的 Meta 分析表明, CagA 阳性毒力株感染与冠心病的发生有关, 但根据现有资料计算的合并 OR 值未比普通幽门螺杆菌感染大, 尚难以确定冠心病与 HP 感染的关系是由于 HP 毒力株感染所致。

在 70 岁以上的老年人口中未发现冠心病与 HP 感染有关,其原因可能与 HP 感染主要发生在年龄较小的人中有关。一些报告在未考虑控制混杂因素时发现 HP 感染与冠心病有关,但把血浆纤维蛋白原浓度、血脂、血压等因素作为混杂因素进行调整后,HP 感染与心脏病的联系消失,因而认为 HP 感染与心脏病无关^[9],作者认为,这样做不一定妥当,因为 HP 感染有可能是通过影响这些因素而导致心脏病的发生的^[10]。

此次 Meta 分析未考虑控制混杂因素,除一个研究外其余均为病例对照研究,病例对照研究易产生选择偏倚,故这种联系是否为各种偏倚所致尚难以完全排除。为确立幽门螺杆菌感染与冠心病发生的关系,我们认为在 60 岁以下的人群中进行设计严谨的队列研究是十分必要的,并且利用随机对照的方法在冠心病病人中进行抗 HP 的治疗,观察抗菌治疗对病情的改善情况,也有助于确立 HP 感染与冠心病的因果关系。

幽门螺杆菌(HP)感染是可以预防 and 治疗的,如果 HP 感染与冠心病的发生有关,则在儿童时期预防 HP 感染、对冠心病病人采用抗生素治疗,也许能为冠心病的预防和治疗提供一条新的途径。

[致谢] 本文的完成得到杨永宗教授悉心指导

参考文献

[1] 金俊飞,杨永宗. 肺炎衣原体与动脉粥样硬化[J]. 中国动

脉硬化杂志, 1998, 6(3): 275- 278

- [2] Ossewaarde JM, Feskens EJM, Devries A, et al. Chlamydia pneumoniae is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but Helicobacter pylori and cytomegalovirus are not[J]. *Epidemiol Infect*, 1998, 120: 93- 99
- [3] Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors[J]. *BMJ*, 1995, 311: 711- 714
- [4] Danesh J, Youngman L, Clark S, et al. Helicobacter pylori infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study[J]. *BMJ*, 1999, 319: 1 157- 162
- [5] Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischaemic heart disease[J]. *Circulation*, 1998, 97: 1 675- 679.
- [6] Murray LJ, Bamford KB, Dee F, et al. Infection with virulent strains of Helicobacter pylori is not associated with ischaemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 149: 379- 385
- [7] 张经坤. 流行病学知识问答[J]. 中华流行病学杂志, 1998, 19 (1): 50- 52
- [8] Relnam AS. News reports of medical meeting: How reliable are abstracts? [J]. *N Engl J Med*, 1980, 303: 277- 278
- [9] McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, et al. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population [J]. *Eur Heart J*, 1997, 18: 1 257- 260
- [10] Laurila A, Bloigu A, Nayha S, et al. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 142: 207- 210

(此文 2000- 06- 06 收到, 2001- 04- 17 修回)

(此文编辑 胡必利)