

幽门螺杆菌感染与急性心肌梗死的关系

刘大男¹, 何作云¹, 李金生²

(1. 第三军医大学附属新桥医院心内科, 重庆市 400038; 2. 贵阳医学院附属医院心内科, 贵州省贵阳市 550004)

[关键词] 内科学; 幽门螺杆菌感染与冠状动脉疾病的关系; 酶联免疫吸附测定法; 急性心肌梗死; 幽门螺杆菌; C 反应蛋白; 纤维蛋白原

[摘要] 为探讨幽门螺杆菌感染与冠心病心肌梗死的关系。将 93 例心肌梗死患者分为两组: 急性心肌梗死组 51 例, 陈旧性心肌梗死组 43 例。分别测定患者的幽门螺杆菌特异性抗体(IgG 和 IgM) 浓度, 并同步观察血浆 C 反应蛋白和纤维蛋白原变化及其与幽门螺杆菌感染的相关性; 同时与 31 例冠状动脉造影正常者进行比较。结果发现, 急性心肌梗死组幽门螺杆菌 IgG 阳性率及平均浓度, IgM 阳性率及吸光度值明显高于正常对照组($P < 0.05$), 与陈旧性心肌梗死组比较差异不显著($P > 0.05$)。未校正冠心病危险因素时, 幽门螺杆菌 IgG 阳性与急性心肌梗死组具有相关关系(OR 为 3.047, 95% CI 为 1.055~8.796, χ^2 为 24.241, $P = 0.03$), 校正后二者仍有相关关系(OR 为 3.262, 95% CI 为 1.015~10.485, χ^2 为 23.94, $P = 0.047$)。急性心肌梗死组幽门螺杆菌 IgG 明显高于正常对照组($P < 0.05$); 纤维蛋白原和 C 反应蛋白明显高于正常对照组($P < 0.001$); 纤维蛋白原高于陈旧性心肌梗死组($P < 0.001$); C 反应蛋白高于陈旧性心肌梗死组($P < 0.05$)。急性心肌梗死组中幽门螺杆菌(+)者纤维蛋白原和 C 反应蛋白明显高于幽门螺杆菌(-)者($P < 0.05$)及陈旧性心肌梗死组幽门螺杆菌(+)者($P < 0.001$); 并且 IgG 与纤维蛋白原和 C 反应蛋白呈正相关, 调整与 C 反应蛋白和纤维蛋白原相关的冠心病危险因素后, IgG 与 C 反应蛋白者纤维蛋白原仍呈正相关($P < 0.05$)。治疗后急性心肌梗死组幽门螺杆菌 IgG 阳性率及平均浓度, 幽门螺杆菌 IgM 阳性率及 OD 值较治疗前差异不显著($P > 0.05$), C 反应蛋白明显低于治疗前($P < 0.05$); 急性心肌梗死组幽门螺杆菌(+)者 C 反应蛋白明显低于治疗前($P < 0.05$), 且仍与 IgG 呈正相关($P < 0.05$)。研究表明幽门螺杆菌感染与冠心病(急性心肌梗死)之间存在明显的相关性, 与纤维蛋白原和 C 反应蛋白也存在相关性。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Relation between Helicobacter Pylori Infection and Acute Myocardial Infarction

LIU DaNan¹, HE ZuYun¹, and LI JinSheng²

(1. Department of Cardiology, the Xinqiao Hospital of the Third Military Medical University, Zhongqing 400038; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[KEY WORDS] Coronary Disease; Myocardial Infarction; Helicobacter Pylori; Fibrinogen; C-Reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relations between Helicobacter pylori(Hp) infection and acute myocardial infarction. **Methods** The concentration of Hp specific IgG antibody and the optical density (OD) of Hp specific IgM antibody were measured in 51 patients with acute myocardial infarction (AMI group), 42 patients with old myocardial infarction (OMI group) and 31 normal controls (NC group) who had angiographically confirmed no coronary artery disease. Simultaneously, the changes and relationships between C-reactive protein (CRP), fibrinogen (Fg) and Hp infection were determined in the three groups. **Results** 39 of the AMI group (76.47%) were seropositive for Hp average concentration (OD) of IgG (IgM) antibody to Hp was significantly higher in the AMI group than that of the NC group ($P < 0.05$), but they were not significantly higher than that of the OMI group ($P < 0.05$). The relation between the Hp infection and acute myocardial infarction (AMI) was strong (odd ratio is 3.047, 95% CI is from 1.055 to 8.796, $\chi^2 = 24.241$, $P = 0.03$). Adjustment for the major cardiovascular risk factors didn't attenuate this relation (odds ratio is 3.262, 95% CI is from 1.015 to 10.485, $\chi^2 = 23.94$, $P = 0.047$). The average concentration of IgG antibody to Hp, the levels of Fg and CRP were significantly higher in the AMI group compared with those in the NC group. Those who were Hp positive in the AMI group had not only significantly higher levels of CRP and Fg than those who were Hp negative in the same group ($P < 0.05$) but also than those who were Hp positive in the OMI group ($P < 0.001$). There was still a positive relation with the average concentration of IgG to Hp in Hp positive patients of the AMI group ($P < 0.05$).

Conclusion There is a significant relation between Hp infection and acute myocardial infarction. There is a certain relation between Fg, CRP and Hp infection, too.

常见危险因素, 诸如吸烟、高血压、高血脂和高

血糖等只能部分解释冠心病的成因。近年研究表明, 幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)有可能是冠心病的独立危险因素^[1]。Hp 感染可增加年轻冠心病患者发生急性心肌梗死(acute myocardial infarction)

[收稿日期] 2002-12-09

[修回日期] 2003-07-01

[作者简介] 刘大男, 女, 1965 年生, 副主任医师, 在读博士研究生。
何作云, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。

tion, AMI) 的危险性^[2]。本研究通过测定冠心病心肌梗死(myocardial infarction, MI) 患者的Hp 特异性抗体(HpIgG 和HpIgM) 浓度, 并同步观察血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fg) 和C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 变化及其与Hp 感染的相关性, 旨在探讨Hp 感染与冠心病心肌梗死的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

心肌梗死(MI) 患者为1999 年11 月至2001 年7 月在我院心内科住院治疗者。分为两组: 急性心肌梗死(AMI) 组51 例, 年龄 66.7 ± 7.2 岁(60~ 74 岁), 男性36 例, 女性15 例; 分别于急性期(心肌梗死发作24 h 内) 和恢复期(入院治疗4 周后, 且均无再梗死及心绞痛发作) 抽血检测。陈旧性心肌梗死(old myocardial infarction, OMI) 组42 例, 年龄 66.7 ± 8.8 岁(60~ 78 岁), 男性32 例, 女性10 例, 均符合1979 年WHO 的诊断标准。冠状动脉正常对照(normal control, NC) 组31 例, 年龄 66.6 ± 8.1 岁(60~ 73 岁), 男性23 例, 女性8 例, 均经冠状动脉造影及全面体检除外心、肺、肝、脑、肾等器质性疾病者。MI 组和正常对照组既往有明显的消化系统症状及经胃镜或钡餐诊断有消化性溃疡、胃癌病史者作为排除对象。

1.2 血浆幽门螺杆菌 IgG 和 IgM 测定

采所有对象的空腹静脉血, 分离血浆置- 30℃ 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA) 测定血浆中特异性的幽门螺杆菌 IgG (HpIgG) 和 IgM (HpIgM)。测定原理是: 包被纯化 Hp 抗原分别与待

测血清中的 IgG 和 IgM 抗体结合, 加入酶标抗体后形成复合物, 后者与底物作用显示呈色反应。通过酶标仪测得相应 OD 值后, 根据标准曲线定量。HpIgG 和HpIgM 检测试剂盒由德国欧蒙实验免疫制品有限公司提供, 说明书进行操作。

1.3 血浆 C 反应蛋白和纤维蛋白原测定

C 反应蛋白采用酶联免疫吸附法(ELISA) 测定, 试剂盒由加拿大 Yes biotech Laboratories Ltd 提供, 按说明书操作。纤维蛋白原采用血液凝固法测定, 用半自动四通道血凝仪进行检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 软件包进行资料统计, 两样本率比较用 χ^2 检验, 两样本均数比较、相关分析用 t 检验, Hp 感染与 AMI 的关系用多元 Logistic 回归分析, HpIgG 与 CRP 和 Fg 的相关性分析用直线相关、偏相关分析。

2 结果

2.1 心肌梗死患者 IgG 和 IgM 测定结果

心肌梗死患者幽门螺杆菌感染后特异性抗体 IgG 和 IgM 测定结果见表 1(Table 1)。可见 HpIgG 阳性率及平均浓度、HpIgM 阳性率及 OD 值在正常对照组、OMI 组和 AMI 组中依次增高, AMI 组明显高于正常对照组($P < 0.05$), OMI 组与 AMI 组和正常对照组比较差异不显著($P > 0.05$)。入院四周后 AMI 组 HpIgG 阳性率及平均浓度, HpIgM 阳性率及 OD 值较治疗前差异不显著($P > 0.05$)。

表 1. 心肌梗死患者血浆幽门螺杆菌抗体测定结果

Table 1. Seropositivity to H. Pylori and determinant of H. pylori specific antibody concentration in three groups

分 组	总 n	幽门螺杆菌 IgG			幽门螺杆菌 IgM		
		阳性 n	阳性率	平均浓度(kU/L)	阳性 n	阳性率	OD 值
对照组	31	16	51.61%	37.47 ± 35.46	16	51.61%	0.30 ± 0.22
陈旧性 MI	42	28	66.67%	46.29 ± 43.13	26	61.90%	0.37 ± 0.32
急性 MI 入院时	51	39	76.47% ^a	60.56 ± 54.52^a	39	76.47% ^a	0.43 ± 0.23^a
入院后 4 周	51	39	76.47%	53.10 ± 46.01	39	76.47%	0.35 ± 0.19

a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 幽门螺杆菌感染与急性心肌梗死的关系

幽门螺杆菌感染与 AMI 的关系见表 2(Table 2)。未校正冠心病危险因素时 HpIgG 阳性与 AMI 具有正相关关系(OR 为 3.047, 95% CI 为 1.055~ 8.796, $\chi^2 = 24.241$, $P = 0.039$), 加入冠心病危险因素年龄、吸烟、高血压、性别、高血脂、糖尿肥胖和病校正后二者仍有正相关关系(OR 为 3.262, 95% CI 为 1.

015~ 10.485, $\chi^2 = 23.94$, $P = 0.047$)。

2.3 心肌梗死患者幽门螺杆菌感染与血浆纤维蛋白原和 C 反应蛋白的关系

血浆 Fg 和 CRP 的测定结果见表 3 (Table 3)。可见入院时 AMI 组 Fg 和 CRP 明显高于正常对照组($P < 0.001$); 也明显高于 OMI 组(分别 $P < 0.001$ 和 $P < 0.05$)。OMI 组 Fg 高于正常对照组($P < 0.$

001)。AMI 组中 Hp(+) 者 Fg 和 CRP 明显高于 Hp(-)者($P < 0.05$)及 OMI 组中 Hp(+)者($P < 0.001$);CRP 明显高于正常对照组中 Hp(+)者($P <$

0.001)。入院四周后 AMI 组及其 Hp(+)者 CRP 明显低于入院时($P < 0.05$)。

表 2. 幽门螺杆菌阳性与急性心肌梗死关系的比值比(OR)

Table 2. Odds ratios for Helicobacter pylori seropositivity with acute myocardial infarction

校正的危险因子	比值比(OR)	95% CI	χ^2	P 值
无	3.047	1.055~ 8.796	4.241	0.039
年龄	3.045	1.055~ 8.788	4.238	0.039
年龄+ 吸烟	3.272	1.100~ 9.728	4.545	0.033
年龄+ 吸烟+ 高血压	3.654	1.180~ 11.315	5.049	0.025
年龄+ 吸烟+ 高血压+ 性别	3.656	1.180~ 11.322	5.052	0.025
年龄+ 吸烟+ 高血压+ 性别+ 高血脂	3.899	1.230~ 12.359	5.343	0.021
年龄+ 吸烟+ 高血压+ 性别+ 高血脂+ 糖尿病	3.253	1.013~ 10.450	3.927	0.048
年龄+ 吸烟+ 高血压+ 性别+ 高血脂+ 糖尿病+ 肥胖	3.262	1.015~ 10.485	3.941	0.047

表 3. 心肌梗死患者幽门螺杆菌(+)与幽门螺杆菌(-)血浆纤维蛋白原和 C 反应蛋白的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Levels of Fg and CRP in three groups and H. pylori positive and negative patients of three groups

分 组	n	纤维蛋白原 (g/L)	C 反应蛋白 (mg/L)	
			入院时	入院后 4 周
急性心肌梗死	51	3.95 $\pm$ 0.84 ^{ac}	8.26 $\pm$ 5.61 ^{ab}	5.86 $\pm$ 3.18 ^e
阳性	39	4.12 $\pm$ 0.75 ^{de}	9.22 $\pm$ 6.09 ^{def}	6.28 $\pm$ 3.47 ^e
阴性	12	3.38 $\pm$ 0.93	5.11 $\pm$ 0.97	4.46 $\pm$ 1.35
陈旧性心肌梗死	42	3.30 $\pm$ 0.87 ^a	5.10 $\pm$ 2.84	-
阳性	28	3.11 $\pm$ 0.79	4.79 $\pm$ 64.66	-
阴性	14	3.67 $\pm$ 0.96	5.71 $\pm$ 3.50	-
正常对照	31	2.74 $\pm$ 0.59	4.50 $\pm$ 1.56	-
阳性	16	-	4.83 $\pm$ 1.85	-
阴性	15	-	4.14 $\pm$ 1.11	-

a: $P < 0.001$, 与正常对照组比较; b: $P < 0.05$, c: $P < 0.001$, 与陈旧性心肌梗死组比较; d: $P < 0.05$, 与急性心肌梗死组阴性者比较; e: $P < 0.001$, 与陈旧性心肌梗死组阳性者比较; f: $P < 0.001$, 与正常对照组阳性者比较; g: $P < 0.05$, 与入院时比较。

2.4 心肌梗死患者幽门螺杆菌(+)时 IgG 与纤维

表 5. 急性心肌梗死组中幽门螺杆菌阳性者 IgG 与 C 反应蛋白和纤维蛋白原的偏相关分析

Table 5. Partial correlation analysis between IgG and CRP、Fg in H. pylori positive patients of AMI group

C 反应蛋白			纤维蛋白原		
校正的危险因子	r	P	校正的危险因子	r	P
无	0.559	0.003	无	0.450	0.021
吸烟	0.548	0.005	吸烟	0.439	0.028
吸烟+ 年龄	0.568	0.004	吸烟+ 年龄	0.440	0.032
吸烟+ 年龄+ 肥胖	0.526	0.010	吸烟+ 年龄+ 肥胖	0.428	0.042
吸烟+ 年龄+ 肥胖+ 糖尿病	0.524	0.012	吸烟+ 年龄+ 肥胖+ 糖尿病	0.472	0.027

蛋白原和 C 反应蛋白的相关性

表 4 (Table 4) 为心肌梗死患者幽门螺杆菌(+)时 IgG 水平与 C 反应蛋白和 Fg 的相关系数。可见入院时 IgG 与 Fg、CRP 呈正相关($P < 0.05$);入院四周后 AMI 组中 Hp(+)者 IgG 与 CRP 仍呈正相关($P < 0.05$)。表 5 (Table 5) 表明未调整与 CRP 和 Fg 相关的冠心病危险因素前,CRP 和 Fg 与 IgG 呈正相关(分别 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);调整后,CRP 和纤维蛋白原与 IgG 仍呈正相关($P < 0.05$)。

表 4. 心肌梗死患者幽门螺杆菌阳性时 IgG 与 C 反应蛋白和纤维蛋白原的相关系数

Table 4. Correlation between IgG and CRP, Fg in H. pylori positive patients of AMI and OMI groups

指 标	急性心肌梗死	陈旧性心肌梗死
C 反应蛋白	+ 0.56 ^a (+ 0.58 ^a)	- 0.24
纤维蛋白原	+ 0.45 ^a	- 0.46

a: $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明 Hp 感染与冠心病有关, Meta 分析结果也如此^[3], 但 Hp 感染与 AMI 的关系以及 Hp 感染导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 的机制尚欠明确。本研究发现 AMI 组 HpIgG 阳性率为 76. 47%, 正常对照组为 51. 6% ($P = 0. 039$), 经多元 Logistic 回归分析校正年龄、吸烟、性别、肥胖、高血脂、高血压、糖尿病后, Hp 感染与 AMI 的关系并未消除($P = 0. 047$), 表明 Hp 感染与 AMI 有明显的相关性。

炎症是 As 斑块的重要特征, 它与巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞的激活和增殖, 细胞因子和生长因子的产生, 补体的激活和沉着以及其它炎症前介质的出现均有一定的关系^[4]。各种炎症、感染、组织损伤时均会引起循环中 CRP、Fg 等血浆蛋白增加, 作为全身炎症反应标志物的 CRP 是人类主要的、最敏感的急性期反应蛋白之一, 血浆 CRP 水平与冠心病的发生、发展及预后直接联系^[5]。

Lagrand 等^[6]对 AMI 患者死亡 24 h 内的心肌组织进行免疫组织化学研究发现, CRP 仅沉积在梗死的心肌组织中, 并有激活的补体 C3 和 C4 片段沉积于此; 梗死部位的 CRP 和补体的沉积具有时间依赖性。表明在 AMI 阶段 CRP 促进局部补体的激活, 从而导致组织损伤。炎症在 As 血栓形成中有重要作用已被证实。大多数研究表明, 稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、AMI 患者血清 CRP 水平逐渐增高, 可能是动脉本身粥样硬化斑块内严重的炎症损伤。CRP 的增加促进局部补体的激活, 增加组织损伤。此外, CRP 能诱导单核细胞表达组织因子, 启动凝血过程, 增加血栓形成的危险性^[7]。大量研究表明持续的血浆 CRP 水平增高与急性冠状动脉综合症的发生密切相关, AMI 患者血清 CRP 水平明显升高, 抗炎药阿斯匹林可以降低急性冠状动脉综合症的危险性。AMI 组 Hp(+) 者 CRP 水平显著高于 Hp(-) 者, 并且 CRP 水平与 HpIgG 浓度呈正相关, 调整吸烟、年龄、肥胖、糖尿病多种因素后, 相关性仍存在。说明 AMI 患者血浆 CRP 水平升高与 Hp 感染有关, 伴随持续炎症反应的慢性 Hp 感染, 可能通过增加急性期反应物浓度, 促进冠心病发生、演进。而 AMI 组中 Hp(+) 组 CRP 水平高于 OMI 组中 Hp(+) 组, 可能是由于 AMI 患者处于强烈的炎症反应状态以及 OMI 患者长期服用阿斯匹林。

动脉粥样硬化(As) 以局部出血和血栓形成、平滑肌细胞增殖为特征, 而 Fg 在这过程中起重要作用。Fg 由血液进入动脉壁内, 经病灶中凝血酶作用

变成纤维蛋白, 纤维蛋白不仅直接参与血栓及 As 形成和发展, 而且可直接破坏内皮细胞, 促进纤维母细胞和平滑肌细胞增殖, 促进 As。Fg 可以吸附在红细胞表面, 增加红细胞的表面粘性, 还可以通过桥连作用促进红细胞聚集, 从而影响血液的流动性、粘附性、变形性和凝固性, 促进血栓形成。血浆 Fg 含量增高是血栓形成的危险因素。动物实验及临床观察都表明 AMI 时血浆 Fg 水平是增高的。本研究也发现 MI 患者血浆 Fg 水平明显升高, 尤其是 AMI 组 Fg 水平明显高于 OMI 组及正常对照组。AMI 组中 Hp(+) 组 Fg 水平明显高于 Hp(-) 组, 而且 Fg 水平升高与 HpIgG 浓度呈正相关, 调整吸烟、年龄、性别、糖尿病这些因素后, 仍呈正相关。说明 Hp 感染可能是引起 AMI 患者 Fg 增高的原因之一。Hp 可刺激单核细胞产生一种组织因子样促凝活性物质, 通过外源性凝血途径使 Fg 转变为纤维蛋白, 增加血液凝固性, 促进冠心病的发生发展^[8], 以至出现 AMI。

入院四周后 AMI 患者 HpIgG 和 HpIgM 阳性率无改变, 浓度(或 OD 值)变化不显著, 可能是由于抗体浓度的降低在四周内尚未达到显著程度; 而 CRP 水平较治疗前明显下降, 这可能与所有 AMI 患者服用阿斯匹林有关; CRP 水平与 HpIgG 浓度仍呈明显正相关, 进一步体现出 Hp 感染与 CRP 的相关性。

本研究表明 Hp 感染与冠心病(AMI) 之间存在明显的相关性。Hp 感染可能通过增高 Fg、CRP 水平触发一系列生物、生物化学级联反应, 促使炎症、As、冠状动脉粥样硬化斑破裂和血栓形成, 而导致冠心病发生发展, AMI 发生。

[参考文献]

- [1] Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia Helicobacter pylori and coronary heart disease. *Heart*, 1996, **76** (4): 305-307
- [2] Morgando A, Sanseverino P, Perotto C, Molino F, Gai V, Ponzetto A. Helicobacter pylori seropositivity in myocardial infarction. *Lancet*, 1995, **345** (): 1380
- [3] 陈新. 幽门螺杆菌感染与冠状动脉疾病关系的 Meta 分析. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 127-130
- [4] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**: 801-809
- [5] Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study-Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*, 1996, **144** (6): 537-547
- [6] Lagrand WK, Niessen HW, Hans WM, Niessen, Wolbink GJ. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, **95** (1): 97-103
- [7] Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Isabelle AG, Angioi M, Lowniewski A, et al. C-Ractive protein and coronary artery disease: Additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 1999, **137**: 346-351
- [8] Miragliotta G. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Lancet*, 1995, **344**: 751

(此文编辑 胡必利)