

## 冠心病患者抗幽门螺杆菌抗体的检出及与冠心病危险因素的关系

郭新贵, 王守东, 林宪如

(青岛市市立医院心内科, 山东省青岛市 266011)

[关键词] 内科学; 感染, 幽门螺杆菌; 危险因素, 心血管疾病; 内皮素; 冠状动脉疾病

[摘要] 目的 探讨幽门螺杆菌感染与冠心病及多种危险因素的关系。方法 应用酶联免疫吸附试验法测定冠心病组(101例)和非冠心病组(53例)血清幽门螺杆菌抗体, 确诊慢性幽门螺杆菌感染;应用酶联免疫吸附试验法及放射免疫法分别测定两组白细胞介素6及内皮素1,同时测定冠心病组血糖、血脂。结果 冠心病组血清幽门螺杆菌抗体阳性率明显高于非冠心病组(45.5%比28.3%,  $P < 0.05$ );冠心病组慢性幽门螺杆菌感染者血浆内皮素1水平明显高于非幽门螺杆菌感染者( $P < 0.05$ );慢性幽门螺杆菌感染与血脂、高血压史、糖尿病史、吸烟史、年龄、性别、饮酒史以及冠心病家族史无关。结论 幽门螺杆菌慢性感染与冠心病有关,可能是冠心病发病的独立危险因素;幽门螺杆菌慢性感染者血浆内皮素水平显著升高,可能是其导致冠心病的发病机制之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Relation Between Helicobacter Pylori(HP) IgG Seropositivity and Risk Factors of Coronary Heart Disease in Coronary Heart Disease Patients

GUO Xin Gui, WANG Shou Dong, and LIN Xian Ru

(Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Shandong, Qingdao 266011, China)

[KEY WORDS] Helicobacter Pylori; Infection; Coronary Disease; Risk Factors; Endothelin

[ABSTRACT] Aim To investigate the relation of Helicobacter pylori (HP) infection and coronary heart disease (CHD). Methods HPIgG was measured in total 101 cases of CHD and 53 healthy subjects. Interleukin 6 (ELISA) and endothelin 1 (RIA) and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), apolipoprotein A (ApoA), apolipoprotein B (ApoB), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), were measured in 101 cases of CHD.

Results The rate of seropositive for HPIgG in CHD patients is significantly higher than that of controls (45.5% vs 28.3%,  $P < 0.05$ ), the level of plasma endothelin 1 in these of HPIgG seropositivity is higher than that of HP seronegativity ( $P < 0.05$ ) and there was no correlation between chronic HP infection and essential hypertension, diabetes mellitus, tobacco use, age, gender, alcohol consumption and family history. Conclusion Chronic HP infection may be associated with CHD. Chronic HP infection may act through changing endothelin function, which contribute to the pathogenesis of CHD.

近年来,在冠心病病因学研究方面取得了一些进展,除已知的高脂血症、糖尿病、高血压和吸烟等危险因素外,还发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染与冠心病发病密切相关。自从1994年 Mendall 等<sup>[1]</sup>首次报道了HP感染与冠心病(CHD)的关系后,不少学者从临床<sup>[2-4]</sup>、血清学及流行病学<sup>[5]</sup>等方面进行了研究。最近,国内亦有学者对此开始予以关注。冠心病患者慢性HP感染的阳性率高,但HP感染是否为冠心病的独立危险因素及其作用机制,尚未确定。本文对此进行研究。

### 1 材料与方法

#### 1.1 研究对象

选择2002年3月~10月收住我院心内科的冠心病患者101例,其中男性74例,女性27例,年龄 $63.7 \pm 12.1$ 岁。所选病例既往有明确的心肌梗死史或入院后确诊为急性心肌梗死或经冠状动脉造影证实至少有一支主要冠状动脉分支狭窄 $\geq 75\%$ 的心绞痛患者。对照组选择同期收住心内科非冠心病患者53例,男性31例,女性22例,年龄 $60.3 \pm 13.3$ 岁。既往有消化系统疾病的患者排除在外。所有吸烟者入院后均停止吸烟。

#### 1.2 标本采集

所有冠心病患者均于入院次日清晨采集空腹肘静脉血9 mL,30 min内离心处理后置 $-70^\circ\text{C}$ 低温冰箱保存待测。对照者抽取外周静脉晨血3 mL,按上

[收稿日期] 2003-11-03

[修回日期] 2004-06-16

[作者简介] 郭新贵, 博士, 主任医师, 主要从事心脏病介入治疗方面的研究。王守东, 医学硕士, 医师, 主要从事冠心病的基础与临床方面的研究。林宪如, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事心脏病介入治疗方面的研究。

述方法同样处理。

1.3 白细胞介素 6 测定

白细胞介素 (IL-) 6 试剂盒购自加拿大 Yes Biotech Laboratories Ltd, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定血浆 IL-6 的含量。加样品血清和标准品各 100  $\mu$ L, 再加 Biotin 酶 50  $\mu$ L, 振板 10 s, 37  $^{\circ}$ C 孵育 2 h, 350  $\mu$ L 缓冲液冲 5 次; 加 Avidin 抗体 100  $\mu$ L, 振板 10 s, 37  $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 350 $\mu$ L 缓冲液冲 5 次; 加显色剂 100  $\mu$ L, 振板 10 s, 37  $^{\circ}$ C 孵育 15 min; 加终止液 100  $\mu$ L, 振板 10 s, 450 nm 读数。

1.4 幽门螺杆菌抗体测定

幽门螺杆菌抗体(HPIgG) 测定试剂盒购自美国 Headquarters 公司, 采用 ELISA 法测定血浆 HPIgG 的含量。加样品血清和标准品各 100  $\mu$ L, 振板 10 s, 37  $^{\circ}$ C 孵育 45 min, 350  $\mu$ L 缓冲液冲 4 次; 加酶标抗体 100  $\mu$ L, 振板 10 s, 37  $^{\circ}$ C 孵育 45 min, 350  $\mu$ L 缓冲液冲 4 次; 加 TMB100  $\mu$ L, 振板 10 s, 室温孵育 15 min; 加终止液 100  $\mu$ L, 振板 10 s, 450 nm 读数。以血清 HPIgG  $\geq 50$  u/L 判断为阳性。

1.5 内皮素 1 测定

内皮素 1 试剂盒购自北京福瑞医学生物工程有限公司, 采用放射免疫法测定, 方法如下: 试管编号后按下表加样(单位  $\mu$ L)

种 类	NSB	S0 管	标准管	样本管
缓冲液	300	200	—	—
标准品	—	—	200	—
样本	—	—	—	200
抗血清	—	100	100	100

将以上四支试管充分摇匀, 4  $^{\circ}$ C 过夜; 分别加入 125I 内皮素 100  $\mu$ L, 充分摇匀, 4  $^{\circ}$ C 放置 20 h; 分别加入分离剂 1 mL, 充分摇匀, 4  $^{\circ}$ C 放置 0.5 h, 离心 (3.5 kr/min) 20 min, 弃上清液, 测各管沉淀的放射性计数(cpm)。

1.6 统计学分析

采用 SPSS11.0 统计软件, 计数资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 率的比较用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验, 两均数比较用  $t$  检验;  $P < 0.05$  为差别有统计学意义,  $P < 0.01$  为差别有显著统计学意义。

2 结果

2.1 幽门螺杆菌慢性感染与冠心病的关系

冠心病组患者中 HP 慢性感染率为 45.5% (46/101), 明显高于非冠心病组的 28.3% (38/53), 二者比较有统计学意义(表 1, Table 1)。

表 1. 两组慢性幽门螺杆菌感染情况的比较

Table 1. The rate of seropositive for HPIgG in patients with CHD and healthy subjects

分 组	HPIgG 阳性(例)	HPIgG 阴性(例)	合计(例)
冠心病组	46	55	101
非冠心病组	15	38	53
合 计	61	93	154

$\chi^2 = 4.320, P < 0.05$

2.2 幽门螺杆菌感染与冠心病易患因素的关系

冠心病组中有高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、老年( $\geq 65$ 岁)、男性患者的 HP 慢性感染率分别为 49.0%、52.0%、59.6%、41.4%、64.7%、33.3% 和 47.3%; 而无高血压史、无糖尿病史、无吸烟史、无饮酒史、无冠心病家族史、中青年( $< 65$ 岁)、女性冠心病患者的 HP 慢性感染率相应为 51.9%、50.0%、42.6%、54.2%、52.4%、46.3% 和 59.3%, 对应组之间比较均无明显差别(表 2, Table 2)。

表 2. 幽门螺杆菌慢性感染与冠心病易患因素的关系的比较

Table 2. Relation Between Helicobacter Pylori Infection and risk factors of Coronary Heart Disease in CHD patients

例数	HPIgG	阳性率	P 值
性别: 男	35	47.3%	0.287
女	16	59.3%	
年龄: 老年	32	53.3%	0.490
中青年	19	46.3%	
高血压病史: 有	24	49.0%	0.087
无	27	52.0%	
糖尿病病史: 有	13	52.0%	0.860
无	38	50.0%	
家族史: 有	11	64.7%	0.169
无	44	52.4%	
饮酒史: 有	12	41.4%	0.245
无	39	54.2%	
吸烟史: 有	28	59.6%	0.089
无	23	42.6%	

2.3 幽门螺杆菌感染对血清及内皮功能的影响

冠心病患者中慢性 HP 感染者内皮素 1 水平显著高于 HPIgG 阴性者( $P < 0.01$ ), 而其他血清学指标无明显差异(表 3, Table 3)。

表 3. 冠心病患者 HP 感染阳性(46 例)与阴性组(55 例)血清学及内皮功能指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. The level of plasma endothelin-1 in these of HPIgG seropositivity and that of HPIgG seronegativity in CHD patients

血液学指标	阳性组	阴性组
TG (mmol/L)	2.12 ± 2.48	1.72 ± 1.44
TC (mmol/L)	5.18 ± 1.74	5.25 ± 0.91
载脂蛋白 A (g/L)	1.04 ± 0.17	1.08 ± 0.22
载脂蛋白 B (g/L)	1.06 ± 0.31	1.34 ± 1.89
HDL (mmol/L)	1.41 ± 0.31	1.40 ± 0.34
LDL (mmol/L)	3.25 ± 1.02	3.46 ± 1.06
内皮素 1 (ng/L)	59.9 ± 39.9	40.8 ± 18.7 <sup>a</sup>
IL-6 (ng/L)	9.5 ± 12.9	12.3 ± 19.4

a:  $P < 0.01$ , 与 HP 感染阳性组比较。

### 3 讨论

新近研究发现,一些原来被认为是非感染性疾病的发病中存在着感染因素的作用,在冠心病方面,HP 感染得到了重视。Mendall 等<sup>[1]</sup>在排除目前公认的促发冠心病发病的危险因素后,发现 111 名 45 ~ 65 岁的冠心病病人血清 HPIgG 阳性率为 59%,年龄、性别匹配的患者血清 HPIgG 阳性率仅 39%。我们在研究中发现,冠心病组血清 HP 免疫球蛋白(HPIgG)的阳性率为 45.5%,明显高于非冠心病组( $P < 0.05$ ),表明冠心病的发生与慢性 HP 感染确实有关。慢性 HP 感染是否为冠心病独立危险因素,目前尚未定论。本研究支持慢性 HP 感染是冠心病独立危险因素。本研究发现,在冠心病患者中,慢性 HP 感染与高血压史、糖尿病史、吸烟史、年龄、性别、职业、生活环境、饮酒史以及冠心病家族史均无关,慢性 HP 感染情况不因是否患有高血压、糖尿病,有无吸烟史、饮酒史、冠心病家族史或年龄、性别、职业以及生活环境的不同而有异。说明在冠心病患者中,高血压史、糖尿病史、吸烟史、年龄、性别、职业、生活环境、饮酒史以及冠心病家族史对慢性 HP 感染无明显影响。因此,我们认为慢性 HP 感染可能是冠心病独立危险因素,与 Famularo<sup>[6]</sup>和 Danesh<sup>[7]</sup>等的研究相符。

在已有的研究中,对 HP 感染致冠心病的作用机制提出了多种假设<sup>[8]</sup>:(1)慢性 HP 感染直接作用于动脉壁,引起局部炎症,内皮细胞损伤或功能障碍,平滑肌细胞增殖;(2)通过慢性炎症反应,交叉反应抗体的间接作用;(3)通过改变已知的或可疑的冠

心病危险因素:如升高甘油三酯(TG)浓度、降低高密度脂蛋白浓度,增加纤维蛋白原浓度、促进凝血,促使同型半胱氨酸聚集。通过上述机制,最终导致动脉粥样硬化的形成和发展(慢性作用),甚或使粥样斑块破裂(急性作用)及血栓形成<sup>[9]</sup>。

本研究发现,在校正了年龄的影响后,冠心病患者中慢性 HP 感染者内皮素 1 水平高于非感染者( $P < 0.01$ ),推测慢性 HP 感染可能通过刺激内皮素分泌,内皮素和平滑肌细胞上的内皮素 B2 或内皮素 A 受体结合通过激活与 G 蛋白相偶联的磷脂酶 C(PLC),生成二酰基甘油(DG)和 1,4,5-三磷酸肌醇(IP3),继而磷酸化为四磷酸肌醇(IP4),DG 激活蛋白激酶 C,IP3 促进细胞内肌浆网释放  $Ca^{2+}$ ,而 IP4 则开放细胞膜钙通道使外钙内流,最终使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度大幅度升高;而细胞的  $Ca^{2+}$  浓度增高介导了与动脉粥样硬化发病的诸多关键环节,如炎症细胞的浸润、脂质过氧化损伤、平滑肌细胞向血管内膜的迁移及增殖、血栓病变形形成等。因此,慢性 HP 感染增加血浆内皮素水平,可能是其促进冠心病发生发展的重要机制之一。

### [参考文献]

- [1] Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1994, **71**: 437-439
- [2] Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, Camm AJ, Northfield TC. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation*, 2002, **106** (10): 1 219-223
- [3] Frishman WH, Ismail AA. Role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: a new therapeutic target? *Cardiol Rev*, 2002, **10** (4): 199-210
- [4] De Backer J, Mak R, De Bacquer D, Van Renterghem L, Verbrackel E, Kornitzer M, De Backer G. Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2002, **160** (2): 457-463
- [5] Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Wacławski MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Current infection with Helicobacter pylori, but not seropositivity to Chlamydia pneumoniae or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (3): 427-432
- [6] Famularo G, Trinchieri V, Santini G, De Simone C. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Ann Ital Med Int*, 2000, **15** (2): 144-155
- [7] Danesh J, Youngman L, Clark S, Parish S, Peto R, Collins R. Helicobacter pylori infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study. *BMJ*, 2000, **320** (7237): 799-800
- [8] Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, 1997, **350**: 430-436
- [9] 刘大男,何作云,李金生. 幽门螺杆菌感染与急性心肌梗死的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 541-544

(此文编辑 胡必利)