

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-04-0334-03

幽门螺旋杆菌感染与糖尿病患者大血管病变

陈良苗, 卢学勉, 杨虹, 叶成夫, 杨士桂

(温州医学院附属第三医院内分泌科, 浙江省温州市 325200)

[关键词] 幽门螺旋杆菌; 糖尿病; 心脑血管病变; 动脉粥样硬化

[摘要] 人类对幽门螺旋杆菌 (*helicobacter pylori* HP) 普遍易感。诸多研究认为糖尿病患者 HP 感染率升高, 且 HP 感染是糖尿病患者心脑血管病变和外周血管病变的危险因素, 但也有研究结果不一致。糖尿病患者 HP 感染与大血管病变之间的关系尚需进一步研究证实。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between *Helicobacter* Infection and Cardiocerebrovascular Disease in Diabetes Mellitus

CHEN Liang-Miao, LU Xue-Mian, YANG Hong, YE Cheng-Fu, and YANG Shi-Gui

(Department of Endocrine, the Third Hospital, Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325200, China)

[KEY WORDS] *Helicobacter Pylori*, Diabetes Mellitus, Cardiocerebrovascular Disease, Atherosclerosis

[ABSTRACT] Universal human is susceptible to *helicobacter pylori* (HP). Many studies declare that the prevalence of HP is higher in diabetes patients than that in non-diabetes, and HP infection is a risk factor of cardiocerebrovascular disease and peripheral vessel disease in diabetes patients. But other studies show that HP infection is not associated with diabetes mellitus and large vascular disease in diabetes patients. The relationship between HP infection and large vascular disease in diabetes need to be further researched.

幽门螺旋杆菌 (*helicobacter pylori* HP) 是一种革兰氏阴性弯曲杆菌, 全球平均感染率约为 50%, 被认为是世界上最广泛的感染之一。HP 感染不仅导致慢性胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌等消化系统疾病, 研究还发现 HP 感染与消化系统以外的疾病密切相关。近年来国内外文献有关 HP 感染与糖尿病的关系已有诸多报道, 并认为糖尿病患者 HP 感染可能与糖尿病大血管病变有关, 但还存在争议。本文就这一方面的研究进展作一综述。

1 幽门螺旋杆菌流行病学及致病性

研究表明 HP 感染在人类中普遍存在, 并且与年龄、地区、人种、社会、经济状况、卫生状况、饮食习惯、人口密度、水源、居住条件、受教育程度等诸多因素相关。HP 感染呈全球性, 发达国家感染率 38% ~ 40%, 发展中国家达 80% ~ 90%。由中华消化病学会组织的全国多中心协作, 对全国自然人群的 HP 感染流行病学调查历时近 4 年, 涉及全国 19 个省、10 个城市、39 个中心, 其调查结果表明我国是 HP 感染率相当高的国家, 我国 HP 感染率为 40% ~ 90%, 平均 59%, 全国各地 HP 感染率存在很大差异, 最低的地区是广东省,

为 42%, 最高的是西藏喇嘛, 为 90%^[1]。

幽门螺旋杆菌感染可由空泡细胞毒素 A (vacuolating cytotoxin VacA) 和细胞毒素相关蛋白 (cytotoxin-associated protein CagA) 等毒力因子导致胃炎、胃溃疡、胃癌等消化道疾病已无可争议, 研究还发现 HP 感染与诸多的非消化系统疾病密切相关。在对 HP 感染与动脉粥样硬化的研究中亦发现两者存在联系, Pasceri 等^[2]总结了针对缺血性心脏病的 10 个回顾性研究 (共 3 188 例)、3 个前瞻性研究 (共 2 140 例) 及针对缺血性脑病的 4 个回顾性研究 (共 1 103 例), 对 HP 及其毒力菌株感染状况与心脑血管疾病关系进行了荟萃分析, 结果显示 HP CagA 阳性菌株感染与上述疾病之间存在相关性, 提示 CagA 阳性 HP 菌株感染极有可能是动脉粥样硬化相关心脑血管疾病的独立危险因素。

2 糖尿病患者幽门螺旋杆菌的易感性及幽门螺旋杆菌感染对血糖的影响

诸多研究显示, 糖尿病患者是 HP 的易感人群。一项在阿拉伯联合酋长国人的研究中, 测定 210 例 2 型糖尿病患者 HP IgG 阳性率为 76.7%, 210 例年龄相当的健康对照组 HP IgG 阳性率为 64.8%, 两组 HP 感染率差异有统计学意义 ($P = 0.009$)^[3]。在一项中国人的研究中, 132 例 2 型糖尿病患者的 HP 感染率为 56.1%, 比健康对照组 20.8% 的感染率明显升高 ($P < 0.01$)^[4]。对 1 型糖尿病患者的研究发现合并 HP 感染者比无 HP 感染者糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平更高且控制血糖所需的胰岛素剂量更大^[5]。糖尿病患者易于发

[收稿日期] 2009-11-25 [修回日期] 2010-04-06

[作者简介] 陈良苗, 硕士研究生, 主治医师, 讲师, 研究方向为糖尿病、甲状腺疾病, Email 为 chenliangmiao@126.com。卢学勉, 主任医师, 教授, 研究方向为糖尿病、骨代谢等。杨虹, 副主任医师, 研究方向为糖尿病、甲状腺疾病。

生 HP 感染,而 HP 感染又会使糖尿病病情加重,形成相互不良的影响。研究发现对 HP 感染的患者进行 HP 根除治疗后血糖比未进行根除治疗的患者得到了下降,代谢紊乱也得到了更好地控制。综合上述的研究表明,糖尿病患者 HP 感染率升高,而 HP 感染使糖尿病患者血糖升高,根除 HP 治疗后则使血糖更易于得到良好的控制。

对于糖尿病患者易于感染 HP 的原因比较合理的解释有:糖尿病患者由于细胞免疫和体液免疫功能受损,易于发生各种急慢性感染。④糖尿病患者自主神经病变造成胃动力不足,导致食物在胃内滞留时间延长,刺激 G 细胞分泌胃泌素,使胃酸分泌增加而导致胃黏膜损伤,同时幽门松弛致十二指肠液反流,其中的胆汁破坏胃黏膜屏障,使胃黏膜更适宜于 HP 生长。因此,植物神经病变是促使 HP 在胃肠道内大量定植的促发因素。Maule 等^[6]研究发现所有合并自主神经病变的糖尿病患者均有 HP 感染。

但是并非所有的研究都认为 HP 感染与糖尿病存在相关性。Damir 等^[7]对照 141 例糖尿病患者与 142 例非糖尿病人群,HP 感染率分别为 61.7% 及 58.5%,两组差异无统计学意义 ($P = 0.577$)。Ko 等^[8]在中国香港人群中的研究发现糖尿病组 HP 感染率为 50.8%,与健康对照组感染率 56.4% 比较差异无统计学意义。还有学者在 1 型糖尿病患者中对 HP 感染的患者进行三联抗 HP 治疗,6 个月后随访,发现血糖控制并未得到改善。

3 幽门螺旋杆菌感染与糖尿病患者大血管病变

糖尿病患者大血管病变包括心脑血管病变及外周血管病变。传统危险因素如低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC)、吸烟、糖尿病病程、年龄等并不能完全解释糖尿病大血管病变的发生和进展,近年来糖尿病患者 HP 感染与大血管病变之间的关系受到了关注。

3.1 幽门螺旋杆菌感染与糖尿病患者心脑血管病变

糖尿病患者并发冠心病、缺血性脑卒中等大血管病变是糖尿病常见和主要的慢性并发症之一,而 HP 感染又可能促使动脉粥样硬化相关的冠心病和脑梗死的发生与发展。Tamer 等^[9]检测 152 例冠心病患者 HP 感染率为 80.2%,比 22 例对照组感染率 54.5% 升高 ($P < 0.05$)。Kowalski^[10]研究表明冠心病患者较健康人 HP 感染率升高,且伴有 HP 感染的冠心病患者较无 HP 感染者冠状动脉狭窄程度更为严重,而将行经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 的患者分为术后抗 HP 治疗组与无抗感染治疗组,6 个月后再行冠状动脉造影,发现前者的冠状动脉狭窄程度较轻。在糖尿病患者的研究中也得出相同的结论。Hamid 等^[11]测定 80 例糖尿病患者 HP 感染率为 85%,高于对照组 76.7% ($P < 0.05$),HP 抗体阳性糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度大于 HP 抗体阴性患者,白细胞介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 也显著升高,研究结论表明,HP 感染在糖尿病患者中普遍存在且与动脉粥样硬化及缺血性脑卒中相关。一项在 132 例中国 2 型糖尿病患者中的研究显示^[4],74 例 HP 感染组冠心病的发生率是 32.4%,比 58 例无 HP 感染组冠心病发生率

(12.1%) 升高 ($P < 0.01$);且 HP 感染组动脉粥样硬化性脑梗死发病率 (23%) 较无 HP 感染组 (6.9%) 亦明显升高 ($P < 0.05$),提示 HP 感染可能是 2 型糖尿病患者缺血性心脑血管病变的危险因素之一。De Luis 等^[12]对合并 HP 感染的 29 例 1 型糖尿病患者进行 HP 根除治疗,所有患者在治疗前后测定血脂水平、凝血指标和 C 反应蛋白 (CRP),结果表明根治成功者高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 升高,脂蛋白 (α)、凝血酶和 CRP 降低,提示根除治疗可改善脂质代谢和凝血状况,有助于降低糖尿病患者心脑血管疾病危险因素,有效减少缺血性心脑血管并发症的发生。

然而,也有少数的研究认为 HP 感染与糖尿病患者心脑血管病变无关。Ongey 等^[13]调查 339 例糖尿病患者,其中 189 例 IgG 抗体阳性而 150 例抗体阴性,比较两组心脑血管病变 (冠心病、脑卒中等) 危险因素,发现甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDLC、脂蛋白 (α) 等差异无显著性 ($P > 0.05$),表明 HP 感染与心脑血管病变之间并无相关性。

3.2 幽门螺旋杆菌感染与糖尿病患者外周血管病变

外周血管病变可累及肾动脉、四肢动脉等多处外周动脉,其中下肢动脉病变是主要表现,病变严重者可导致下肢缺血性坏疽,甚至需要截肢。对 HP 感染与外周血管病变之间是否相关尚不一致。在动物研究中,Sjunnesson 等^[14]对豚鼠进行了 7 周研究,发现 HP 感染的豚鼠出现了系统性炎症反应和胆固醇水平的升高,可能导致了动脉粥样硬化的发生,但 Mach 等^[15]在小鼠模型中的研究未发现 HP 感染与动脉粥样硬化过程有关。Sawaya 等^[16]测定 69 例下肢动脉病变患者的 HP 感染率为 79.7%,比 143 例对照组 HP 感染率 (44.8%) 明显升高 ($P < 0.01$),表明 HP 感染可能是下肢动脉病变的危险因素之一。Bloemenkamp 等^[17]研究 228 例被证实有下肢动脉粥样硬化的 18~49 岁年青女性,HP 感染率为 40%,643 例年龄匹配的对照组 HP 感染率为 26%,前者 HP 感染率明显升高 ($OR = 1.6, P < 0.05$),且调整吸烟、年龄、高血压等因素后,前者 CRP 水平升高,提示 HP 感染可诱发性炎症反应导致外周动脉病变。但 Pilotto 等^[18]调查 90 例消化不良的老年患者,59 例 HP 感染组与 31 例无 HP 感染组外周动脉粥样硬化发生率差异无显著性。Ohnishi 等^[19]调查 130 例既往无心血管疾病史的 2 型糖尿病患者,HP 抗体阳性率为 53.8%,HP 感染组踝-踝脉搏波速度 (brachial-ankle PWV, BaPWV) 明显高于 HP 抗体阴性患者 (1.877 ± 0.550 cm/s 比 1.585 ± 0.331 cm/s $P = 0.0005$),多元回归分析表明 HP 感染、年龄、平均动脉压等是 BaPWV 的独立危险因素,提示 HP 感染使 2 型糖尿病患者外周肢体动脉硬化增加,动脉弹性改变与动脉粥样硬化两者在病理过程中可能相互伴随发生,因而动脉硬化增加表明可能存在肢体动脉粥样硬化的进展。

3.3 机制

HP 导致动脉粥样硬化可能的机制包括:作为革兰氏阴性菌的一种,HP 能产生脂多糖,而脂多糖可作为潜在的免疫源性因子刺激炎症反应发生,最终破坏内皮细胞,发生内皮功能紊乱,导致 CRP 合成增加,进而诱导血浆纤溶酶原抑

制物 PAI-1 和内皮细胞黏附分子的表达,并抑制一氧化氮合酶^[20],促进动脉粥样硬化斑块的形成。④HP感染导致的内皮功能紊乱使多种炎症因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子水平增加,IL-6能增加糖异生和甘油三酯的合成,TNF- α 不但能刺激糖异生,还能抑制脂蛋白酶的活性,而脂蛋白酶是甘油三酯的水解酶,其活性下降可造成甘油三酯分解缓慢,使富含甘油三酯的极低密度脂蛋白的浓度升高,改变血脂水平,导致动脉粥样硬化。脂多糖还能诱导过氧化阴离子的释放,使氧化型低密度脂蛋白胆固醇的浓度增加,进而提高致动脉粥样硬化的能力。⑤HP感染加重胰岛素抵抗^[21],导致血管内皮功能失调、血管平滑肌细胞增殖、血栓形成,出现动脉粥样硬化。HP还可以通过影响叶酸和维生素 B12 的吸收,降低血中叶酸和维生素 B12 的含量,增加血清中同型半胱氨酸浓度而在动脉粥样硬化形成中起一定作用^[22]。总之,HP感染后通过增加急性慢性期反应物和炎症介质、破坏血管内皮、改变血脂水平和氧化状态、改变血液凝固状况等机制增加血管疾病的危险性。

4 展望

目前关于 HP感染与糖尿病及大血管并发症关系的研究结果仍存在争议,多数研究是小样本、横断面队列研究,其因果关系及详尽的发生机制尚未深入研究与探讨。今后尚需进行大样本根治 HP感染与否的前瞻性研究,观察动脉硬化进程、大血管病变的发病率和死亡率的差异,来进一步证实 HP感染是否为糖尿病患者动脉粥样硬化相关的大血管病变的危险因素。若能明确 HP感染是动脉粥样硬化及其相关大血管病变危险因素或始动因子,则今后糖尿病大血管病变的防治有了新靶点和手段,HP感染的防治将成为干预大血管病变的重要措施。

[参考文献]

- [1] 胡品津, 胡伏莲. 中华医学会第四次全国幽门螺旋杆菌学术会议纪要 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25 (11): 698-699
- [2] Pasceri V, Patti G, Ammola G, et al. Virulent strains of *Helicobacter pylori* and vascular diseases: a meta-analysis [J]. *Am Heart J*, 2006, 151 (6): 1 215-222
- [3] Bener A, Micallef R, Afifi M, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2007, 18 (4): 225-229
- [4] 卢学勉, 陈良苗, 杨虹, 等. 2型糖尿病患者缺血性心脑血管病变和幽门螺杆菌感染有关 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22 (4): 359-360
- [5] Toporowska-Kowalska E, Wasowska K, Ikonowska K, Szadkowska A, et al. *Helicobacter pylori* infection and its metabolic consequences in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Med Wiek Rozwoj*, 2007, 1 (2Pt 1): 103-108
- [6] Maule S, Lombardo L, Rossi C, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in primary autonomic neuropathy [J]. *Clin Auton Res*, 2002, 12 (3): 193-196
- [7] Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53 (10): 2 646-649
- [8] Ko GT, Chan FK, Chan WB, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese subjects with type 2 diabetes [J]. *Endocr Res*, 2001, 27 (1-2): 171-177
- [9] Tamer GS, Tengiz I, Ercan E, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with acute coronary syndromes [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54 (6): 1 253-256
- [10] Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2001, 52 (1 Suppl 1): 3-31
- [11] Hamed SA, Amine NF, Galal GM. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17 (2): 86-94
- [12] De Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, et al. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients [J]. *Clin Nutr*, 1999, 18 (4): 227-231
- [13] Ongey M, Brenner H, Thefeld W, et al. *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus infections and the cardiovascular risk profile in patients with diabetes mellitus: results of a population-based study [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004, 11 (6): 471-476
- [14] Sjunnesson H, Sturegard E, Grubb A, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* infection in guinea pigs and mice: elevation of acute-phase protein C3 in infected guinea pigs [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2001, 30 (2): 167-72
- [15] Mach F, Sukhla GK, Michetti M, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection during atherogenesis in vivo in mice [J]. *Circ Res*, 2002, 90 (1): E1-4
- [16] Sawayama Y, Hamada M, Otaguro S, et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection is associated with peripheral arterial disease [J]. *J Infect Chemother*, 2008, 14 (3): 250-254
- [17] Bloemenkamp DG, Mali WP, Tanis BC, et al. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus infections and the risk of peripheral arterial disease in young women [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163 (1): 149-156
- [18] Pilotto A, Rumor F, Franceschi M, et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and extracardiac atherosclerosis in dyspeptic elderly subjects [J]. *Age Ageing*, 1999, 28 (4): 367-371
- [19] Ohnishi M, Fukui M, Ishikawa T, et al. *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2008, 57 (12): 1 760-764
- [20] Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis [J]. *Circulation*, 2003, 107: 398-404
- [21] Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population [J]. *Helicobacter*, 2009, 14 (5): 144-150
- [22] Corrado E, Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease [J]. *Acta Chir Belg*, 2005, 105 (6): 567-579

(此文编辑 许雪梅)