

## 乙型肝炎病毒感染与冠心病的关联性分析

马玉龙, 李晓梅, 杨毅宁, 马依彤, 谢翔, 钱汝平, 刘芬

(新疆医科大学第一附属医院冠心病科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 乙型肝炎病毒; 冠状动脉造影; 冠心病

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒感染与患冠心病的相关风险性。**方法** 将行冠状动脉造影的 2974 例患者根据造影结果分为冠心病组和非冠心病组, 探讨 HBsAg 阳性率与冠状动脉病变范围、程度的关系。**结果** 2974 例患者中, HBsAg 阳性检出率在冠心病组和非冠心病组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), HBsAg 阳性者发生冠心病的概率是 HBsAg 阴性者的 1.230 倍 ( $OR = 1.230, 95\% CI = 1.092 \sim 1.385, P = 0.004$ )。HBsAg 阳性组冠状动脉病变程度、病变支数与 HBsAg 阴性组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在调整了收缩压、舒张压、肌酐、颈动脉内膜中膜厚度、HBsAg 阳性等危险因素后, HBsAg 阳性仍然是冠心病的独立危险因素, 其中 HBsAg 阳性时冠心病的发病危险是 1.701 倍 ( $OR = 1.701, 95\% CI = 1.119 \sim 2.586, P = 0.013$ )。**结论** 乙型肝炎病毒感染与冠心病之间存在相关性, HBsAg 阳性者患冠心病的机率可能增加。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Correlation Analysis of Hepatitis B Virus Infection and Coronary Heart Disease

MA Yu-Long, LI Xiao-Mei, YANG Yi-Ning, MA Yi-Tong, XIE Xiang, QIAN Ru-Ping, and LIU Fen

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[KEY WORDS] Hepatitis B Virus; Coronary Angiography; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between hepatitis B virus infection and coronary heart disease.

**Methods** 2974 patients according to coronary angiography results were divided into coronary heart disease group and non coronary heart disease group. The relationship between HBsAg positive rate and coronary artery lesion range and the degree was investigated. **Results** 2974 cases of patients, HBsAg positive rate had statistical significance difference in coronary heart disease group and non coronary heart disease group ( $P < 0.05$ ). The incidence of coronary heart disease in HBsAg positive people was 1.230 times of HBsAg negative people ( $OR = 1.230, 95\% CI = 1.092 \sim 1.385, P = 0.004$ ). The severity of coronary artery disease, lesion vessels had statistically significant differences in HBsAg positive group and HBsAg negative group ( $P < 0.05$ ). After adjustment of confounding factors such as systolic pressure, diastolic blood pressure, creatinine, carotid intima-media thickness (IMT) and HBsAg positive, HBsAg positive still was an independent risk factor of coronary heart disease. The risk of coronary heart disease was 1.701 times when HBsAg was positive ( $OR = 1.701, 95\% CI = 1.119 \sim 2.586, P = 0.013$ ). **Conclusion** There exists correlation between hepatitis B virus infection and coronary heart disease, and the probability of HBsAg positive people suffering from coronary heart disease may increase.

冠心病是一种慢性疾病,已成为严重影响人类健康的公共卫生问题,是目前致死的主要疾病之一。动脉粥样硬化是冠心病发病的主要原因,自发现疱疹病毒可致鸡动脉发生动脉粥样硬化以来,微

生物感染与动脉粥样硬化之间的关系引起人们的广泛关注。近年的研究表明,幽门螺杆菌、肺炎衣原体、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒在内的多种病原微生物可增加心血管疾病的发病率<sup>[1,2]</sup>,最近一项

[收稿日期] 2014-05-12

[基金项目] 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(201491176)

[作者简介] 马玉龙, 硕士, 研究方向为心脏疾病的介入治疗, E-mail 为 2289417735@qq.com。杨毅宁, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心脏疾病的介入治疗。通讯作者李晓梅, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心脏疾病的介入治疗, E-mail 为 LIXM505@163.com。

研究发现,HBsAg 阳性携带者颈动脉斑块的检出率明显增高<sup>[3]</sup>,然而微生物感染与动脉粥样硬化之间的关系还存在争议,所以,在我国这个乙型肝炎病毒高发地区去验证乙型肝炎病毒感染是否是冠心病的危险因素,对预防冠心病是非常有必要的。为此,我们对2008年至2012年在新疆医科大学第一附属医院住院行冠状动脉造影的患者进行乙型肝炎病毒表面抗原筛查,旨在探讨其与冠心病的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

2008年至2012年在新疆医科大学第一附属医院住院行冠状动脉造影的汉族患者2974例,男1952例,女1022例,身高、体重、腹围由专门人员测量,既往史及生活习惯通过问卷调查方式获得,剔除临床、实验室资料不全者。根据纳入者HBsAg结果分为HBsAg阳性组和HBsAg阴性组。在纳入研究前签署知情同意书,并经过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会通过。

### 1.2 血生物化学指标检测

HBsAg、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、血糖、尿酸、尿素氮、血肌酐等生物化学指标均由新疆医科大学第一附属医院检验中心统一测定。所有血样均在早晨空腹状态下抽取。

### 1.3 颈动脉内膜中膜厚度测定

采用Siemens Acuson Sequoia 512彩色多普勒超声诊断仪在颈内动脉长轴、短轴切面观察测量右侧颈总动脉中段膨大部分分叉处(窦部)及颈内动脉近段1~2 cm血管内膜中膜厚度(intima-media thickness,IMT),并采用多普勒频谱取三个心动周期估测血流动力学范畴参数。

### 1.4 冠状动脉造影

使用美国GE2000造影系统,以Seldinger法穿刺右/左桡动脉或股动脉,插入动脉鞘,并注入肝素3000 U,行左、右冠状动脉造影,不同体位采集完整图像,确认病变。分别由两位有资质的心内科介入医师独立阅片,当两位医师意见不一致时引入第3位医师。目测并以计算机定量分析法测定冠状动脉病变程度。

### 1.5 诊断标准

冠心病按美国CASS诊断标准分级:冠状动脉

及其大分支直径狭窄 $\geq 50\%$ 即诊断为冠心病组,狭窄 $< 50\%$ 诊断为非冠心病;按冠状动脉病变范围分为单支病变组、双支病变组和三支病变组;按冠状动脉狭窄程度分为狭窄 $< 25\%$ 为正常组,25%~49%为轻度狭窄组,50%~74%为中度狭窄组,75%~100%为重度狭窄组。左主干病变组为双支病变。吸烟:每天吸烟 $\geq 1$ 支,且连续 $\geq 1$ 年。

### 1.6 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用*t*检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,有序资料采用CMH卡方检验。采用Logistic多元回归分析疾病的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较

两组在年龄、性别构成上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。冠心病组收缩压、舒张压、血肌酐、颈动脉IMT高于非冠心病组( $P < 0.05$ ),而吸烟、身高、体重、尿素氮、血糖、TG等在两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表1)。

表1. 两组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in the two groups

项目	冠心病组 ( <i>n</i> = 1713)	非冠心病组 ( <i>n</i> = 1261)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	57.71 ± 11.20	57.37 ± 10.99	0.399
男/女(例)	1127/586	825/436	0.835
吸烟(例)	671	493	0.967
身高(cm)	167.93 ± 7.60	167.40 ± 13.74	0.177
体重(kg)	73.06 ± 14.69	73.09 ± 12.74	0.98
收缩压(mmHg)	143.27 ± 32.16	140.74 ± 30.67	0.03
舒张压(mmHg)	90.37 ± 19.05	85.54 ± 17.10	0.01
腹围(cm)	92.01 ± 15.02	91.49 ± 15.53	0.35
血糖(mmol/L)	5.84 ± 1.93	5.74 ± 1.92	0.19
尿素氮(mmol/L)	5.22 ± 1.41	5.29 ± 1.44	0.17
肌酐(μmol/L)	71.64 ± 16.63	70.42 ± 16.55	0.048
TG(mmol/L)	3.33 ± 1.46	3.31 ± 1.34	0.82
TC(mmol/L)	4.17 ± 1.12	4.21 ± 1.02	0.22
HDLC(mmol/L)	0.96 ± 0.32	0.99 ± 0.39	0.81
LDLC(mmol/L)	2.53 ± 0.89	2.53 ± 0.88	0.88
IMT(mm)	1.00 ± 0.24	0.92 ± 0.21	0.00

### 2.2 HBsAg 阳性率比较

1713例冠心病者中,HBsAg阳性者85例;1261

例非冠心病者中,HBsAg 阳性者 35 例,两者差异具有统计学意义,且 HBsAg 阳性者发生冠心病的概率是 HBsAg 阴性者的 1.230 倍( $OR = 1.230, 95\% CI = 1.092 \sim 1.385, P = 0.004$ )。

### 2.3 HBsAg 阳性组和 HBsAg 阴性组冠状动脉狭窄程度、病变支数及颈动脉 IMT 比较

HBsAg 阳性组与 HBsAg 阴性组冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄程度差异具有统计学意义( $P = 0.000$ ),HBsAg 阳性组颈动脉 IMT 较 HBsAg 阴性组明显增高( $P = 0.00$ ;表 2)。

表 2. HBsAg 阳性组和 HBsAg 阴性组冠状动脉病变支数、狭窄程度及颈动脉 IMT 比较

Table 2. Comparison of coronary artery lesion counts, degree of stenosis and carotid IMT in HBsAg positive group and HBsAg negative group

项 目	HBsAg 阳性组	HBsAg 阴性组
冠状动脉病变支数(例)		
正常	35	1226
单支	35	550
双支	15	786
三支	35	292
冠状动脉狭窄程度(例)		
正常	35	1226
轻度	5	110
中度	50	652
重度	30	866
颈动脉 IMT(mm)	1.03 ± 0.21	0.93 ± 0.22

### 2.4 多因素分析

将冠心病有无作为应变量,收缩压、舒张压、血肌酐、颈动脉 IMT、HBsAg 阳性 5 个危险因素为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,拟和主效应模型,结果显示颈动脉 IMT、HBsAg 阳性是冠心病的独立危险因素,其中 HBsAg 阳性时冠心病的发病危险是 1.701 倍( $P = 0.013$ ;表 3)。

表 3. 多元素非条件 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis

变 量	$\beta$	S. E	Wals	P	OR	95% CI
HBsAg 阳性	0.531	0.214	6.18	0.013	1.701	1.119 ~ 2.586
收缩压	0.000	0.002	0.045	0.832	1.000	0.996 ~ 1.004
舒张压	0.004	0.003	1.387	0.239	1.004	0.997 ~ 1.010
血肌酐	0.005	0.003	3.084	0.079	1.005	0.999 ~ 1.010
颈动脉 IMT	5.584	2.058	7.361	0.007	266.157	4.71

## 3 讨 论

动脉粥样硬化是一与多种危险因素密切相关且影响全身血管的系统性疾病,其发生和发展是一个复杂的病理过程。近年来研究发现,慢性炎症通过炎性介质的分泌、炎性细胞的活化促使动脉粥样硬化病变形成<sup>[4]</sup>,而各种微生物感染是慢性炎症的主要原因之一。因而,病原微生物感染与动脉粥样硬化关系的研究成为热点,但近 10 年来研究结果却大不相同:一项日本的研究认为乙型肝炎病毒感染可增加颈动脉斑块的发病率,从而认为乙型肝炎病毒感染是患冠心病的一个重要危险因素<sup>[3]</sup>;Kiechl 等<sup>[5]</sup>发现,肝炎病毒感染同颈动脉斑块形成无相关性,但没有具体指明为何种肝炎病毒;Ghotaslou 等<sup>[6]</sup>发现,乙型肝炎病毒感染同冠心病之间无相关性;而我国李永生等<sup>[7]</sup>通过对 892 例患者研究未发现乙型肝炎病毒感染与冠心病之间有相关性。研究设计的差异、乙型肝炎的感染率及地区差异或许可以解释以上不同的结果。

我国是世界上乙型肝炎流行最严重的国家之一,据估计成年人 HBV 感染率高达 10%<sup>[8]</sup>,因此,研究乙型肝炎病毒感染与冠心病的关系具有重要意义。乙型肝炎病毒同幽门螺杆菌、肺炎衣原体、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等多种病原微生物一样,或许可通过以下途径导致冠心病的发生<sup>[9-11]</sup>:① HBV 是细胞内病毒,通过存在于机体循环中的抗体对机体血管内皮细胞造成持续的损害,机体针对抗体产生免疫应答,抗炎-抗体复合物沉积在血管壁,导致血管壁炎症。②感染促进炎症介质如细胞因子、黏附分子和基质金属蛋白酶等释放,通过上调平滑肌细胞和巨噬细胞清道夫受体活性、降低胆固醇转移酶活性等途径,促进脂质沉积,影响斑块的稳定性。③感染刺激组织因子表达增加、血小板大量激活,使血液更容易凝固。

本研究发现,冠心病组收缩压、舒张压、血肌酐、颈动脉 IMT 高于非冠心病组,且两组 HBsAg 阳性率比较差异具有统计学意义,HBsAg 阳性者发生冠心病的概率是 HBsAg 阴性者的 1.230 倍。HBsAg 阳性组与 HBsAg 阴性组冠状动脉病变程度、病变支数差异亦具有统计学意义。颈动脉 IMT 在 HBsAg 阳性组较 HBsAg 阴性组明显增高,且颈动脉 IMT 与颈动脉斑块形成有明确相关性<sup>[12]</sup>,这也与日本的研究认为乙型肝炎病毒感染可增加颈动脉斑块的发病率相符合<sup>[3]</sup>。多因素 Logistic 回归分析显示 HBsAg 阳性是冠心病的独立危险因素,其中 HBsAg 阳

性时冠心病的发病危险是 1.701 倍 (OR = 1.701, 95% CI = 1.119 ~ 2.586,  $P = 0.013$ )。

临床 HBV 感染对肝脏的损害多呈慢性持续性, 最终导致肝硬化的产生。通常认为肝硬化患者不容易发生冠心病, 可能的原因是异常的肝功能导致血液凝固性降低, 以致 TC、TG、LDLC 等致冠心病的危险因素的水平降低<sup>[13]</sup>, 但本研究纳入的患者肝功能正常, 且 TC、TG 及 LDLC 在两组间无统计学意义, 故不存在 HBV 致冠心病作用和肝功能异常的“保护作用”相抵消的可能, 所以本研究提示乙型肝炎病毒感染同冠心病存在相关性, 乙型肝炎病毒感染可能是冠心病的危险因素, HBsAg 阳性者患冠心病的机率可能增加, 这为预防冠心病提供新的思路, 但由于本研究为回顾性研究, 样本量少, 且临床 HBsAg 阳性检出率低, 故仍需大量的临床研究来证实。

#### [参考文献]

- [1] Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death [J]. *Circulation*, 2001, 103: 45-51.
- [2] Siscovick DS, Schwartz SM, Corey L, et al. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: The Cardiovascular Health Study[J]. *Circulation*, 2000, 102: 2 335-340.
- [3] Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers[J]. *Circulation*, 2002, 105: 1 028-030.
- [4] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 115-126.

- [5] Kiechl S, Egger G, Mayr M, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective results from a large population study [J]. *Circulation*, 2001, 103: 1 064-070.
- [6] Ghotaslou R, Aslanabadi N, Ghojzadeh M. Hepatitis B virus infection and the risk of coronary atherosclerosis[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37 (11): 913-915.
- [7] 李永生, 江时森, 黄浙勇. 乙型肝炎病毒感染与冠心病的临床相关性研究 [J]. *医学研究生学报*, 2005, 18 (9): 812-814.
- [8] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B Vaccination[J]. *Vaccine*, 2009, 27 (47): 6 550-557.
- [9] Völzke H, Schwahn C, Wolff B, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 174: 99-103.
- [10] Tong DY, Wang XH, Xu CF, et al. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis: results from a population with relatively high prevalence of hepatitis B virus [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 1 292-296.
- [11] Hadler SC, Fuqiang C, Averhofr F, et al. The impact of hepatitis B vaccine in China and in the China GAVI Project[J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl9): J 66-72.
- [12] 张和细, 龚辉. 1214 例心血管住院患者颈动脉内膜中膜增厚相关因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (2): 173-177.
- [13] Berzigotti A, Bonfiglioli A, Muscari A, et al. Reduced prevalence of ischemic events and abnormal supraortic flow patterns in patients with liver cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2005, 25 (2): 331-336.

(此文编辑 文玉珊)