

慢性肾衰竭患者幽门螺旋杆菌感染与血浆脂蛋白相关 磷脂酶 A₂ 及颈动脉粥样硬化的关系

王蕴倩, 陈宝平, 时 军

(河南大学淮河医院肾内科, 河南省开封市 475000)

[关键词] 慢性肾衰竭; 幽门螺旋杆菌; 脂蛋白相关磷脂酶 A₂; 颈动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨慢性肾衰竭(CRF)患者幽门螺旋杆菌(Hp)感染与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)水平及颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。方法 选取 CRF 患者 200 例,根据¹⁴C 尿素呼气试验分为 CRF 合并 Hp 感染组(CRF-Hp 组, $n=119$)和 CRF 未合并 Hp 感染组(CRF-nHp 组, $n=81$)。将 CRF-Hp 组按 CAS 程度又分为 3 个亚组:颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)增厚组、稳定性斑块组和不稳定性斑块组。采用酶联免疫吸附法测定血浆 Lp-PLA₂ 水平,用高分辨二维超声技术检测 CIMT、粥样硬化斑块。分析 CRF 患者 Hp 感染与血浆 Lp-PLA₂ 水平、CIMT、粥样硬化斑块稳定性的关系。结果 CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平、CIMT 与 CRF-nHp 组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。CRF-Hp 组和 CRF-nHp 组 CAS 类型的构成比差异有统计学意义($\chi^2=15.637, P=0.0004$)。在 CRF-Hp 组 3 个亚组中,不稳定性斑块组、稳定性斑块组、CIMT 增厚组血浆 Lp-PLA₂ 水平比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。Pearson 相关分析显示,CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平与 CIMT 呈正相关($r=0.649, P<0.01$)。结论 CRF 患者 Hp 感染可能通过影响血浆 Lp-PLA₂ 水平使 CIMT 增厚,并导致 CAS 斑块的不稳定性增加,从而促进 CAS 的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Helicobacter Pylori Infection and Plasma Lipoprotein-associated Phospholipase A₂ Levels and Carotid Atherosclerosis in Patients with Chronic Renal Failure

WANG Yun-Qian, CHEN Bao-Ping, and SHI Jun

(Department of Nephrology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China)

[KEY WORDS] Chronic Kidney Failure; Helicobacter Pylori; Lipoprotein-associated Phospholipase A₂; Carotid Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between Helicobacter pylori (Hp) infection and plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) levels, carotid atherosclerosis (CAS) in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods** According to the results of ¹⁴C urea breath test, 200 patients with chronic renal failure were divided into two groups: CRF complicated with Hp infection group (CRF-Hp group, $n=119$) and CRF not complicated with Hp infection group (CRF-nHp group, $n=81$). According to the degree of CAS, CRF-Hp group was divided into 3 subgroups: carotid intima-media thickness (CIMT) thickening group, stable plaque group and unstable plaque group. The level of plasma Lp-PLA₂ was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. CIMT and atherosclerotic plaques were measured by high resolution two dimensional ultrasound technique. The relationships between Hp infection and plasma Lp-PLA₂ levels, CIMT and plaque stability were analyzed in CRF patients. **Results** The plasma Lp-PLA₂ level and CIMT in CRF-Hp group were higher than those in CRF-nHp group ($P<0.01$). There was significant difference in the composition of CAS type of CRF-Hp group and CRF-nHp group ($\chi^2=15.637, P=0.0004$). In the 3 subgroups of the CRF-Hp group, there was significant difference in plasma Lp-PLA₂ level in the unstable plaque group, stable plaque group and CIMT thickening group ($P<0.01$). Pearson correlation analysis showed that plasma Lp-PLA₂

[收稿日期] 2015-12-28

[修回日期] 2016-03-30

[作者简介] 王蕴倩, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性肾脏病的防治, E-mail 为 610482784@qq.com。陈宝平, 主任医师, 研究方向为慢性肾脏病的防治。时军, 硕士, 主任医师, 研究方向为慢性肾脏病的防治。

level was positively correlated with CIMT in CRF-Hp group ($r=0.649$, $P<0.01$). **Conclusion** Hp infection is likely to promote the occurrence and development of CAS through influencing Lp-PLA₂ metabolism and increasing CIMT and instability of CAS plaque in CRF patients.

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)患者是发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性疾病的高危人群,其心脑血管疾病的患病率及相关病死率均远高于普通人群^[1]。近年研究证实 As 的形成及粥样斑块的不稳定都是炎症活动的结果,幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染可引发全身性慢性炎症反应,刺激炎症因子的表达,从而促使 As 的发生发展,影响斑块的稳定性^[2-3]。脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)是一个新的炎症反应标志物,张祖隆等^[4]已证实 CRF 患者中普遍存在高 Lp-PLA₂ 血症, Lp-PLA₂ 可作为 CRF 患者微炎症状态的标志物,其参与了 CRF 患者动脉硬化的发生发展。本研究通过观察对比 CRF 患者 Hp 感染与非感染状态下的颈动脉硬化情况,检测血浆 Lp-PLA₂ 水平,探讨其相互之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月在我院就诊的 CRF 患者 200 例,其中男性 121 例,女性 79 例,平均年龄 60.3 ± 15.4 岁,原发疾病分别为:慢性肾小球肾炎 95 例,糖尿病肾病 52 例,高血压肾损害 37 例,梗阻性肾病 4 例,先天性多囊肾 6 例,慢性肾盂肾炎 6 例,其中行血液透析(hemodialysis, HD)83 例,透析时间 1~216 周,平均 69.37 ± 58.06 周;持续性非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)18 例,透析时间 1~193 周,平均 56.09 ± 47.62 周;非透析治疗 99 例。所有研究对象在进入研究前均明确无消化系统及其他器官肿瘤、消化道出血,不伴有严重的心肝肺功能不全及自身免疫性疾病,且近 1 月内无感染和服用质子泵抑制剂及抗菌药物史。

1.2 颈动脉内膜中膜厚度和粥样斑块检测

采用 Philips 彩色多普勒超声诊断仪,固定一名专职超声科医师测定。受检者仰卧,从颈根部开始向上逐段连续观察右颈总动脉及分叉处的横轴和纵轴实时二维图像,取舒张末期(即同步记录心电图显示 R 波时)图像,测量管腔-内膜界面的前缘到中层-外膜界面前缘的垂直距离作为内膜中膜厚度

(intima-media thickness, IMT)^[4]。判别标准^[5]:(1) IMT 正常:颈总动脉最大 IMT <1.0 mm 和分叉处后壁 IMT ≤ 1.0 mm;(2) IMT 增厚:颈总动脉 IMT ≥ 1.0 mm,或分叉处 IMT >1.0 mm;(3) 粥样斑块:突向管腔的局灶性动脉壁增厚必须在纵轴和横轴图像的同部位见到,其厚度超过相邻区域的 IMT 至少 50%,回声不均匀或明显增厚。根据斑块的超声特征分为软斑、硬斑及混合斑 3 类;其中硬斑为稳定斑块,混合斑及软斑为不稳定斑块。

1.3 Hp 检测

采用¹⁴C 尿素呼气试验检测 Hp,呼气试验药盒及呼气试验检测仪为深圳市中核海得威生物科技有限公司生产,严格按照说明书操作步骤进行。

1.4 血浆 Lp-PLA₂ 检测

所有研究对象均于晨起空腹(其中 HD 组于血透日)采肘静脉血 2 mL, EDTA-K₂ 抗凝,分离上清血浆置于 EP 管统一编号,将标本放于 -80°C 保存。为减小批间误差和测量误差,全部标本采集完成后一次性成批检测。测前将血浆解冻,使用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血浆 Lp-PLA₂ 浓度,试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按照说明书操作步骤进行。

1.5 研究分组

根据有无 Hp 感染将 CRF 患者分为 CRF 合并 Hp 组(CRF-Hp 组)和 CRF 未合并 Hp 组(CRF-nHp 组)。根据颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)程度将 CRF-Hp 组分为颈动脉 IMT(carotid IMT, CIMT)增厚组、稳定斑块组及不稳定斑块组。

1.6 统计学处理

用 SPSS 18.0 软件处理数据。正态分布数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),其中两两比较采用 SNK-q 检验,以 $Q=0.05$ 为检验水准。频数数据用确切概率法 χ^2 检验。单因素相关分析用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRF-Hp 组和 CRF-nHp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平、CIMT 的比较

CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平、CIMT 均高于

CRF-nHp 组(表 1)。

2.2 CRF-Hp 组和 CRF-nHp 组 CAS 类型的比较

CRF-Hp 组与 CRF-nHp 组不同颈动脉硬化程度的构成比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.637, P = 0.0004$; 表 2)。

表 1. CRF-Hp 组和 CRF-nHp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平、CIMT 比较

Table 1. The comparisons of Lp-PLA₂, CIMT between CRF-Hp and CRF-nHp group

分 组	例数	Lp-PLA ₂ ($\mu\text{g/L}$)	CIMT(mm)
CRF-Hp 组	119	269.71 \pm 50.94	1.37 \pm 0.22
CRF-nHp 组	81	230.26 \pm 43.87	1.23 \pm 0.26
<i>t</i> 值		12.641	3.958
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

表 2. CRF-Hp 组和 CRF-nHp 组颈动脉硬化类型比较(例)

Table 2. The comparison of the types of CAS between CRF-Hp and CRF-nHp group (cases)

分 组	例数	CIMT 增厚	稳定性斑块	不稳定性斑块
CRF-Hp 组	119	9(7.56%)	59(49.58%)	51(42.86%)
CRF-nHp 组	81	22(27.16%)	38(46.91%)	21(25.93%)

2.3 CRF-Hp 组中不同 CAS 程度血浆 Lp-PLA₂ 水平的比较

CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平明显高于 CRF-nHp 组。在 CRF-Hp 组的 3 个亚组中, CIMT 增厚组、稳定性斑块组及不稳定性斑块组血浆 Lp-PLA₂ 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 3)。

表 3. CRF-Hp 组中 3 个亚组 Lp-PLA₂ 水平比较

Table 3. The comparison of Lp-PLA₂ levels in three sub-groups of CRF-Hp group

分 组	例数	Lp-PLA ₂ ($\mu\text{g/L}$)
CIMT 增厚组	9	219.38 \pm 46.92
稳定性斑块组	59	248.15 \pm 51.27
不稳定性斑块组	51	286.92 \pm 57.36
<i>F</i> 值		9.328
<i>P</i> 值		0.000 ^a

a: 两两比较采用 SNK-q 检验, 均有统计学意义。

2.4 相关分析

Pearson 相关分析显示: CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平与 CIMT 呈正相关 ($r = 0.649, P < 0.01$)。

3 讨 论

慢性肾衰竭患者是发生心血管疾病的高危人群, As 是发生心血管疾病重要的病理学基础, 大量临床研究证实 CRF 患者存在进展性 As, 并且在透析治疗前就已经开始^[6]。As 是慢性炎症的反应过程, 近年研究提出 Hp 感染可引起慢性炎症刺激, 诱导机体产生免疫反应, 促进 As 进展^[7], 是一般人群独立于高血压、糖尿病、吸烟、高脂血症等传统危险因素外引起 As 的致病因素之一, 但在 CRF 患者中其与 As 的关系尚未见相关报道。对 CRF 患者来说, 通过无创性的 CIMT 及斑块的检测了解 As 的程度是目前较公认的检查全身 As 的手段^[8]。本研究结果显示: CRF-Hp 组 CIMT 明显高于 CRF-nHp 组; CRF-Hp 组不稳定性斑块的发生率高于 CRF-nHp 组, 两组间 CAS 类型的构成比差异有统计学意义。以上结果提示 CRF 患者发生 Hp 感染时会增加其患 CAS 的风险及 As 斑块的不稳定性。

Hp 作为一种病原体, 可诱发刺激炎性细胞因子的表达, 使机体处于一种持续的、低水平的炎症反应过程, 导致动脉内膜持续受损或功能障碍, 促进 As 的发生和发展, 改变 As 斑块的稳定性^[7,9]。Lp-PLA₂ 是一个新的炎症介质, 属磷脂酶超家族中的一员, 由巨噬细胞和淋巴细胞合成分泌, 大部分与低密度脂蛋白相结合, 通过水解动脉内膜低密度脂蛋白上的氧化卵磷脂, 生成溶血卵磷脂和游离的氧化脂肪酸, 后两者是促炎递质, 可作为单核细胞趋化因子, 促进单核细胞由管腔向内膜聚集, 并衍生为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白变成泡沫细胞, 泡沫细胞聚集则形成 As 性斑块^[10]。CRF 患者由于代谢紊乱、毒素蓄积、氧化应激等原因存在着长期以炎性细胞因子轻度升高为特征的“微炎症状态”, 这可能是导致其高发 As 性心血管疾病的原因之一^[11]。近年来国内外研究均已证实, 在 CRF 患者和维持性血透患者中普遍存在高 Lp-PLA₂ 血症; 高 Lp-PLA₂ 血症与其微炎症状态有关, 并参与了 As 的发生发展^[4,12-13]。本研究结果显示, CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平明显高于 CRF-nHp 组; 在 CRF-Hp 组中, 比较 CIMT 增厚、稳定性斑块、不稳定性斑块 3 种不同 CAS 类型的血浆 Lp-PLA₂ 水平, 差异均有统计学意义; 相关分析显示, CRF-Hp 组血浆 Lp-PLA₂ 水平与 CIMT 呈正相关。由此推测, CRF 患者发生 Hp 感染时可诱发刺激炎症介质

Lp-PLA₂ 的表达,使其血中水平升高,从而导致 As 的发生与发展。

综上所述, Hp 感染是 CRF 患者 CAS 发生发展的危险因素之一;其机制可能是通过诱发刺激炎症介质 Lp-PLA₂ 表达、影响血浆 Lp-PLA₂ 水平导致 CIMT 增厚及 CAS 斑块的不稳定性增加,从而促进了 CAS 的发生和发展。在临床工作中对 CRF 患者 Hp 感染的筛查与根治可能会有益于 As 的防治,减少心脑血管事件的发生,提高患者的生存率。

[参考文献]

- [1] 邹和群. 慢性肾脏病患者脑血管病的预防[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(3): 169.
- [2] Elkind MS, Luna JM, Moon YP, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness the northern Manhattan study [J]. Stroke, 2010, 41(3): 117-122.
- [3] 张艳, 雷鸣, 夏先考, 等. 颈动脉粥样硬化患者幽门螺杆菌感染状况调查及血清炎症因子的影响[J]. 现代预防医学杂志, 2014, 41(14): 2 595-597.
- [4] 张祖隆, 王蕴倩. 慢性肾衰竭患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(2): 143-146.
- [5] Kristenson M, Lassvik C, Bergdahl B, et al. Ultrasound determined carotid and femoral atherosclerosis in Lithuanian and Swedish men: the Livicordia study [J]. Atherosclerosis, 2002, 151(2): 501-508.
- [6] Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure [J]. Kidney Int, 2002, 61(6): 2 187-192.
- [7] 吴俊, 曹永政, 彭格红. CDFI 对慢性肾功能衰竭患者颈动脉粥样硬化情况的研究[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(10): 62-63.
- [8] Gasbarrini G, Racco S, Franceschi F, et al. Helicobacter pylori infection: from gastric to systemic disease [J]. Recenti Prog Med, 2010, 101(1): 27-33.
- [9] 樊丽军. 幽门螺杆菌感染与老年心脑血管疾病的相关性分析[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8): 1 925-926.
- [10] Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A₂ in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers [J]. Circulation, 2010, 122(21): 2 183-200.
- [11] Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(7): 1 549-557.
- [12] Bitla AR, Reddy PE, Manohar SM, et al. Effect of a single hemodialysis session on inflammatory markers [J]. Hemodial Int, 2010, 14(4): 411-417.
- [13] Errakonda PR, Paladugu R, Bitla AR, et al. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction [J]. J Nephrol, 2011, 24(1): 83-90.

(此文编辑 曾学清)