

幽门螺杆菌和血浆血红素加氧酶 1 与冠心病的相关性

井立省¹, 王德昭², 邹爱春¹, 刘小华¹, 王军¹, 李世敬¹, 王伟涛³

(北京市门头沟区医院 1. 心内科, 3. 检验科, 北京市 102300; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京市 100050)

[关键词] 幽门螺杆菌; 血红素加氧酶 1; 冠心病

[摘要] **目的** 探讨幽门螺杆菌感染和血浆血红素加氧酶 1 (HO-1) 与冠心病的相关性。**方法** 根据冠状动脉造影结果, 将 292 例研究对象分为对照组 (143 例) 和冠心病组 (149 例)。冠心病组根据冠状动脉病变支数分为单支病变组 (38 例)、双支病变组 (46 例) 和多支病变组 (65 例)。所有患者均行¹³C 呼气试验、血浆幽门螺杆菌抗体测定及血浆 HO-1 水平测定, 并计算冠心病组 Gensini 积分, 同时收集疾病史, 测定血尿酸、血糖、低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白、糖化血红蛋白等指标, 并评价幽门螺杆菌感染值、HO-1 水平与冠心病的相关性。**结果** 两组患者年龄、吸烟人数及低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平比较有统计学差异 ($P < 0.05$); 冠心病组幽门螺杆菌感染值和 Gensini 积分明显高于对照组, HO-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 幽门螺杆菌感染值和 Gensini 积分随着病变血管数增加而升高, HO-1 水平则降低 ($P < 0.05$); 幽门螺杆菌感染值与 Gensini 积分呈正相关 ($r = 0.869$, $P < 0.01$), 而 HO-1 与 Gensini 积分呈负相关 ($r = -0.952$, $P < 0.01$), 幽门螺杆菌感染值与 HO-1 呈负相关 ($r = -0.858$, $P < 0.01$)。**结论** 幽门螺杆菌感染值和 HO-1 水平对冠心病有一定的预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Helicobacter Pylori and Plasma Heme Oxygenase-1 and Coronary Heart Disease

JING Li-Sheng¹, WANG De-Zhao², ZOU Ai-Chun¹, LIU Xiao-Hua¹, WANG Jun¹, LI Shi-Jing¹, and WANG Wei-Tao³
(1. Department of Cardiology, 3. Department of Clinical Laboratory, Mentougou District Hospital of Beijing, Beijing 102300, China; 2. Department of Cardiology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] Helicobacter Pylori; Heme Oxygenase-1; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between helicobacter pylori infection and coronary heart disease as well as heme oxygenase-1 (HO-1). **Methods** According to the results of coronary angiography, the patients were divided into control group ($n = 143$) and coronary heart disease group ($n = 149$), according to the number of vessels involved, coronary heart disease group was subdivided into one-vessel group ($n = 38$), two-vessel group ($n = 46$), multi-vessel group ($n = 65$). All the patients underwent ¹³C-breath test, helicobacter pylori antibody and plasma HO-1 determination, at the same time, the patient's case history was collected, serum uric acid, blood glucose, low density lipoprotein, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and glycosylated hemoglobin were detected. The correlation between helicobacter pylori infection and plasma HO-1 and coronary heart disease were evaluated. **Results** There were significant difference in smoking, age, low density lipoprotein (LDL), hs-CRP, homocysteine (Hcy) in the two groups. Helicobacter pylori infection and Gensini's score in coronary heart disease group were significantly higher than those in control group, while plasma HO-1 were significantly lower ($P < 0.05$). Helicobacter pylori infection and Gensini's score were significantly increased with the number of vessels involved, while plasma HO-1 were significantly decreased with the number of vessels involved ($P < 0.05$). Helicobacter pylori infection was positively correlated with the Gensini's score ($r = 0.869$, $P < 0.01$), and plasma HO-1 was negatively correlated with the Gensini's score ($r = -0.952$, $P < 0.01$). Helicobacter pylori infection were negatively correlated with HO-1 ($r = -0.858$, $P < 0.01$). **Conclusion** Helicobacter pylori

[收稿日期] 2015-11-03

[修回日期] 2016-04-28

[基金项目] 北京市优秀青年基金项目 (2011D008017000002)

[作者简介] 井立省, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病和高血压, E-mail 为 jinglisheng_2004@163.com。通讯作者王德昭, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 dezhaow@126.com。

infection and plasma HO-1 have some predictive value to coronary heart disease.

冠心病的常见危险因素主要包括高脂血症、高血压、吸烟、糖尿病等^[1],近年研究证实,幽门螺杆菌感染是促进动脉粥样硬化发生和发展的重要机制。幽门螺杆菌感染人体后,其脂多糖可与血浆中已有抗体结合,形成免疫复合物后在受损血管壁局部沉积,引起血管局部炎症反应,同时通过激活补体、刺激内皮细胞释放炎症因子、促进单核细胞向内皮细胞黏附等途径进一步损伤血管内膜,从而诱发动脉粥样硬化和冠心病^[2-3]。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)及其下游代谢产物一氧化碳和胆红素具有抗氧化、抗炎、抑制平滑肌细胞增殖和抗凋亡等多种作用,与心血管疾病有着密切的联系。本研究通过观察 292 例患者幽门螺杆菌感染值及 HO-1 水平的变化,同时结合 Gensini 评分,探讨幽门螺杆菌感染、血浆 HO-1 水平与冠状动脉病变严重程度之间的关系,为临床评估病情提供帮助。

1 对象和方法

1.1 研究对象

从 2011 年 3 月至 2014 年 12 月在门头沟区医院心内科住院的怀疑冠心病并行冠状动脉造影检查患者 292 例,其中男性 167 例,女性 125 例,年龄 34~90 岁,平均 64 ± 12 岁,根据冠状动脉造影结果将患者分为对照组(143 例)和冠心病组(149 例)。排除标准:合并严重肝肾功能不全;血液系统原发病或精神病者;妊娠或哺乳期妇女;甲状腺功能异常;严重心功能不全(3~4 级);合并恶性心律失常;近期使用抗生素、胃黏膜保护剂;近一周上消化道出血病史;胃切除病和消化道肿瘤者。

1.2 基本资料收集

通过询问病史或查阅病例相关资料取得基本资料,包括收缩压、舒张压、疾病史(糖尿病、冠心病早发家族史、脑梗死、高血压)等;入院次日清晨空腹采血检测尿酸、血糖、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平。

1.3 冠状动脉造影

采用标准的经右股动脉径路或右侧桡动脉径路 Judkins 法^[4]。狭窄程度按冠状动脉内径狭窄表示,狭窄程度 $\geq 50\%$ 诊断为冠心病,未见狭窄或狭窄

$< 50\%$ 为对照组。根据冠状动脉造影结果再进一步将冠心病患者分为单支病变组(38 例)、双支病变组(46 例)和多支病变组(65 例)。

1.4 ^{13}C 呼气试验

患者在入院后数日内清晨空腹或禁食 2 h 后进行,采用海德威 HCBT-01 型呼气试验测试仪(深圳中核海德威生物科技有限公司)进行测试。 δ 值 $\geq (4 \pm 0.4)\%$ 为阳性。

1.5 HO-1 的测定

患者入院次日清晨抽取静脉血 5 mL 注入肝素钠试管,于 30 min 内在常温下以 3000 r/min 离心 15 min,吸取血浆装入 EP 管,置入 -70°C 冰箱保存。血浆 HO-1 采用双抗夹心 ELISA 法进行测定。HO-1 试剂盒购自 ADL 公司。

1.6 Gensini 积分

根据 1984 年美国心脏病协会规定的冠状动脉血管图像分段评分标准和 Gensini 积分^[4]对冠状动脉病变程度进行定量分析,狭窄 $\leq 25\%$ 计 1 分,26%~50% 计 2 分,51%~75% 计 4 分,76%~90% 计 8 分,91%~99% 计 16 分,100% 计 32 分;不同节段冠状动脉乘以相应系数:左主干病变 $\times 5$;左前降支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段 $\times 1$;第一对角支 $\times 1$;第二对角支 $\times 0.5$;左回旋支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段和后降支均 $\times 1$,后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉近、中、远段和后降支均 $\times 1$ 。最终积分为各分支积分之和。

1.7 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合近似正态分布资料组间采用单因素方差分析,非正态分布资料组间采用非参数检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;使用 Logistic 多因素回归分析冠心病的危险因素;直线相关运用 Pearson 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

冠心病组年龄、吸烟人数及 LDL、hs-CRP、Hcy 水平高于对照组($P < 0.05$),而两组间糖尿病、高血压、体质指数(body mass index, BMI)、冠心病家族史、脑梗死病史、血糖、尿酸、白细胞计数、心率、收缩压及舒张压比较差异无统计学意义($P > 0.05$;

表 1)。

表 1. 基线临床资料比较

Table 1. Comparison of baseline clinical data in the two groups

项目	对照组 (n=143)	冠心病组 (n=149)	P 值
女性(例)	65(45.4%)	60(40.3%)	0.408
吸烟(例)	50(35.0%)	78(52.3%)	0.003
糖尿病(例)	84(58.7%)	92(61.7%)	0.633
高血压病(例)	76(53.1%)	82(55.0%)	0.810
家族史(例)	12(0.08%)	14(0.09%)	0.839
脑梗死(例)	14(0.09%)	26(0.17%)	0.063
幽门螺杆菌抗体(例)	72(0.50%)	80(53.7%)	0.639
BMI(kg/m ²)	26.57±0.50	25.51±0.58	0.127
年龄(岁)	59.03±3.85	64.37±6.65	0.011
空腹血糖(mmol/L)	6.00±0.72	6.22±0.60	0.187
尿酸(μmol/L)	340.63±24.77	353.13±55.64	0.232
LDL(mmol/L)	2.51±0.50	2.83±0.43	0.011
Hcy(μmol/L)	14.69±4.31	17.60±1.06	0.001
hs-CRP(mg/L)	9.91±3.39	12.40±3.51	0.007
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	7.55±1.80	7.47±1.32	0.845
心率(次/分)	72.07±7.16	73.23±5.89	0.493
收缩压(mmHg)	130.30±12.33	135.8±11.25	0.076
舒张压(mmHg)	73.37±8.58	76.63±11.17	0.209

2.2 冠心病组与对照组幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 水平及 Gensini 积分比较

冠心病组幽门螺杆菌感染值、Gensini 积分明显高于对照组,而血浆 HO-1 水平低于对照组($P < 0.01$;表 2)。

表 2. 冠心病组与对照组幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 水平及 Gensini 积分比较

Table 2. Comparison of the value of helicobacter pylori infection, plasma HO-1 and Gensini's score in coronary heart disease group and control group

分组	幽门螺杆菌感染值 (%)	HO-1 (μg/L)	Gensini 积分
冠心病组	14.23±1.28 ^a	52.84±15.94 ^a	43.17±12.42 ^a
对照组	10.95±1.59	126.26±24.15	0

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较。

2.3 不同血管病变支数组幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 及 Gensini 积分比较

多支病变组血浆 HO-1 水平明显低于单支病变

组和双支病变组,而幽门螺杆菌感染值、Gensini 积分明显高于单支病变组和双支病变组($P < 0.05$)。这三项指标在双支病变组与单支病变组间差异也具有统计学意义($P < 0.05$;表 3)。

表 3. 不同血管病变支数组幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 水平及 Gensini 积分比较

Table 3. Comparison of the value of helicobacter pylori infection, plasma HO-1 and Gensini's score among one-vessel group, two-vessel group and multi-vessel group

分组	幽门螺杆菌 感染值(%)	HO-1 (μg/L)	Gensini 积分
单支病变组	12.88±0.53	64.77±6.21	11.60±4.14
双支病变组	17.72±2.92 ^a	46.80±4.13 ^a	42.67±8.11 ^a
多支病变组	21.27±1.35 ^{ab}	20.45±2.60 ^{ab}	72.20±7.81 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$,与单支病变组比较;b 为 $P < 0.05$,与双支病变组比较。

2.4 Logistic 回归分析

综合幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 及其他危险因素后,Logistic 回归分析显示幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 < 70 μg/L、糖尿病及吸烟与冠心病具有较强的相关性($P < 0.05$;表 4)。

表 4. Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis

指标	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
女性	0.010	0.286	0.0000	1.010(0.615~1.483)	0.983
年龄	0.034	0.022	1.134	1.045(0.884~1.214)	0.352
高血脂	0.076	0.214	0.216	1.025(0.573~1.561)	0.642
高血压	0.325	0.286	2.143	1.465(0.652~2.315)	0.121
糖尿病	0.436	0.532	3.178	0.498(0.287~0.675)	0.029
吸烟	0.527	0.281	2.967	1.213(1.012~1.423)	0.038
HO-1(<70 μg/L)	0.621	0.227	4.365	1.697(1.476~1.912)	0.021
幽门螺杆菌感染	0.635	0.228	4.185	0.512(0.316~0.893)	0.014

2.5 冠心病患者幽门螺杆菌感染值、血浆 HO-1 水平与 Gensini 积分的相关性分析

幽门螺杆菌感染值与 Gensini 积分呈正相关($r = 0.869, P < 0.01$),而 HO-1 与 Gensini 积分呈负相关($r = -0.952, P < 0.01$)。HO-1 水平与幽门螺杆菌感染值呈负相关($r = -0.858, P < 0.01$;图 1-3)。

3 讨论

近年来幽门螺杆菌感染在冠心病发病中的作用受到广泛关注。国内外文献报道幽门螺杆菌感染

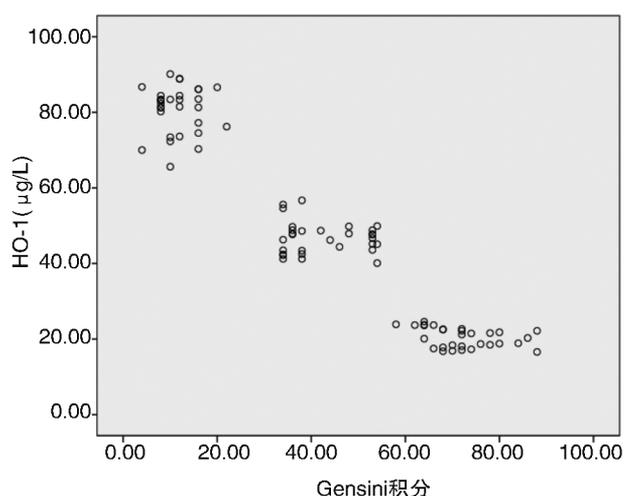


图 1. 冠心病组血浆 HO-1 水平与 Gensini 积分的相关性分析

Figure 1. Comparison of plasma HO-1 and Gensini's score in coronary heart disease group

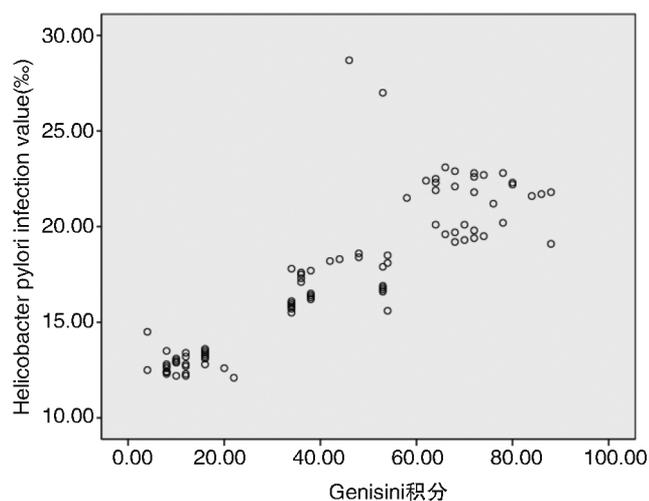


图 2. 冠心病组幽门螺杆菌感染值与 Gensini 积分的相关性分析

Figure 2. Comparison of the value of helicobacter pylori infection and Gensini's score in coronary heart disease group

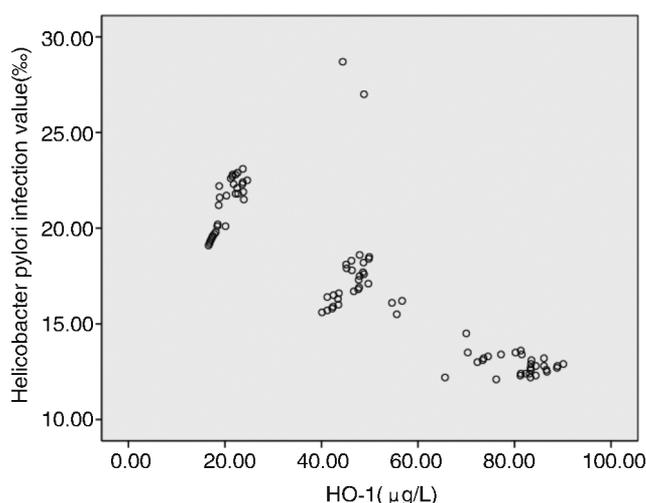


图 3. 冠心病组幽门螺杆菌感染值与血浆 HO-1 水平的相关性分析

Figure 3. Comparison of the value of helicobacter pylori infection and plasma HO-1 in coronary heart disease group

参与了动脉粥样斑块的形成,与冠心病发生、发展有密切关系^[5-6]。有研究表明,幽门螺杆菌感染直接作用于冠状动脉血管壁,可引起局部炎症反应,损伤血管内皮,导致内皮细胞出现功能障碍,引发血管平滑肌细胞增殖和管腔狭窄^[6]。对于冠心病患者幽门螺杆菌的存在不仅增加了消化道疾患的风险,而且增加了冠心病患者发生急性心血管事件的风险^[2]。但 Yoshida 等^[7]研究表明幽门螺杆菌感染与冠心病无关。本研究结果发现幽门螺杆菌感染与冠心病的发生有一定关系,通过分析幽门螺杆

菌感染值与 Gensini 积分和病变血管数的相关性,发现幽门螺杆菌感染值与代表冠状动脉病变严重程度的 Gensini 积分呈正相关;而且随着病变血管数的增加,幽门螺杆菌感染值也不断升高。双支或多支冠状动脉病变患者的幽门螺杆菌感染值与 Gensini 积分明显高于单支病变患者,多支冠状动脉病变患者幽门螺杆菌感染值与 Gensini 积分也明显高于双支病变患者。回归分析也显示幽门螺杆菌感染值与冠心病具有一定的相关性,可见幽门螺杆菌感染值对冠心病有一定的预测价值。

HO 系统是一个微粒体酶系统,是血红素降解起始酶和最为重要的限速酶,而 HO-1 因其可诱导性和广泛的生理作用备受基础和临床研究的关注。目前,有研究支持 HO-1 在血管系统的多功能作用,包括调节血管紧张度、抗血管平滑肌细胞增殖、抗内皮细胞凋亡和血管形成^[8-10]。在动脉粥样硬化损伤中,HO-1 的增量调节可能是一种生理性反应,从而抑制动脉粥样硬化的形成。国内研究表明,HO-1 与冠心病病变程度有密切的关系^[11]。在本研究中,冠心病组血浆 HO-1 水平明显低于对照组,与代表冠状动脉病变严重程度的 Gensini 积分呈负相关;而且随着病变血管数的增加,HO-1 水平也不断下降。双支或多支冠状动脉病变患者的 HO-1 水平明显低于单支病变患者。多支冠状动脉病变患者 HO-1 水平也明显低于双支病变患者。回归分析结果也显示 HO-1 与冠心病具有一定的相关性。进而证明 HO-1 也可以成为反映冠状动脉病变严重程度的有

效预测指标。同时分析冠心病患者血浆 HO-1 与幽门螺杆菌感染值的相关性发现,二者呈负相关,表明 HO-1 在体内通过抗氧化作用发挥对冠状动脉的保护作用。当体内的 HO-1 水平降低时,减弱了其抗氧化作用,使体内幽门螺杆菌感染加重,诱导大量的炎性细胞和炎症因子释放氧自由基,形成恶性循环,加剧了血管的损伤,使血管病变加重。

本研究表明,幽门螺杆菌感染值、HO-1 均可反应冠心病的发生率,与冠心病具有一定的相关性。但本研究样本量偏少,没有随访资料作为对照,尚不能做出更贴近临床的分析,需要进一步严格设计的大样本试验来证实,使其更具有说服力。

[参考文献]

- [1] 何海英. 幽门螺杆菌感染对冠心病患者冠状动脉狭窄与血清同型半胱氨酸的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22 (6): 1 210-212.
- [2] Vizzardi E, Bonadei I, Piovaneli B, et al. Helicobacter pylori and ischemic heart disease[J]. Panminerva Med, 2011, 53 (3): 193-202.
- [3] Kim HL, Jcon HH, Park IY, et al. Helicobacter pylori infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans[J]. Korean Med Sci, 2011, 26 (5): 654-658.
- [4] Yokoyama K, Daida H. Selective coronary angiography[J]. Nihon Rinsho, 2011, 69 (Suppl 7): 206-215.
- [5] Elkind MS, Luna JM, Moon YP, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness: the northern Manhattan study[J]. Stroke, 2010, 41 (3): e117-122.
- [6] 刘明瑜. 幽门螺杆菌感染与冠心病关系的探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21 (8): 1 599-601.
- [7] Yoshida M, Mita T, Yamamoto RJ, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35 (1): 178-180.
- [8] Wang CY, Chau LY. Heme oxygenase-1 in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical perspectives[J]. Chang Gung Med J, 2010, 33 (1): 13-24.
- [9] Dulak J, Deshane J, Jozkowicz A, et al. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology: Focus on angiogenesis[J]. Circulation, 2008, 117 (2): 231-241.
- [10] Wu ML, Ho YC, Yet SF. A central role of heme oxygenase-1 in cardiovascular protection[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15 (7): 1 835-846.
- [11] 刘福成, 陈鲁原, 武杰, 等. 冠心病患者血浆脂联素、血红素加氧酶 1 与冠心病病变程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18 (6): 395-398.
- (此文编辑 文玉珊)
- (上接第 1132 页)
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3 (5): 42-93.
- [7] 樊广渊, 郑延松, 陈志来, 等. 20748 例健康体检对象踝脉搏波传导速度的分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (8): 803-807.
- [8] 丛玉隆. GB/T22586:2008-/ISO15189:2007 对检验医学学科建设的作用[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15 (10): 1-3.
- [9] 黄学亮, 王玲, 郭广宏, 等. 单纯冠心病患者冠状动脉病变程度与生化指标相关性分析[J]. 解放军医学院学报, 2013, 1: 20-23.
- [10] 王文, 朱曼璐, 王拥军, 等. 心血管病已成为我国重要的公共卫生问题——《中国心血管病报告 2011》概要[J]. 中国循环杂志, 2012, 27 (6): 409-411.
- [11] 李珊, 崔丽萍, 白启才, 等. 冠状动脉造影与心电图诊断冠心病的对比研究[J]. 军医进修学院学报, 2010, 31 (9): 886-887.
- [12] 李良, 夏云峰, 刘润梅, 等. 多排螺旋 CT 冠脉成像与冠脉造影对冠心病诊断的对比研究[J]. 心脏杂志, 2007, 19 (3): 332-334.
- [13] 谭国娟, 智光, 盖鲁粤, 等. 老年冠心病患者冠状动脉病变程度与血管内皮功能的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9 (12): 820-822.
- [14] 周军荣, 刘宏斌. 冠心病患者冠状动脉狭窄程度与心肌缺血总负荷相关性分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9 (15): 3 529-531.
- (此文编辑 文玉珊)