

抗幽门螺旋杆菌治疗对急性脑梗死患者 氧化应激水平及预后的影响

王龙¹, 王复郁², 赵学敏¹, 袁肖征¹, 余勇¹, 邓奇¹, 吕克南¹

(皖北煤电集团总医院 蚌埠医学院第三附属医院 1.神经内科, 2.药剂科, 安徽省宿州市 234000)

[关键词] 急性脑梗死; 幽门螺旋杆菌; 氧化应激

[摘要] **目的** 探讨抗幽门螺旋杆菌(Hp)治疗对急性脑梗死(ACI)患者氧化应激水平及预后的影响。**方法** ACI患者125例,常规做¹⁴C尿素呼气试验检测Hp感染情况。将84例Hp感染患者随机分为治疗组42例和对照组42例,两组均给予常规药物治疗,治疗组加用抗Hp治疗。采用酶联免疫吸附法检测所有患者血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,观察两组患者治疗前后ox-LDL和SOD变化,观察其神经功能恢复情况,随访半年、1年统计脑梗死复发率。**结果** 125例ACI患者中Hp感染率为67.2%。随着Hp感染程度加重,血清ox-LDL水平升高($F=16.143, P<0.01$),SOD水平下降($F=55.686, P<0.01$)。治疗组治疗后血清ox-LDL水平较对照组降低,SOD水平较对照组升高($P<0.01$)。治疗组神经功能恢复总有效率高于对照组($P<0.01$)。治疗组半年及1年脑梗死复发率均低于对照组($P<0.05$)。**结论** Hp感染是ACI的重要危险因素,积极抗Hp治疗,可显著降低脑梗死患者体内氧化应激反应,提高治疗的有效率,并可降低其短期内脑梗死的复发率。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Effect of Anti-Helicobacter Pylori on the Level of Oxidative Stress and Prognosis in Patients with Acute Cerebral Infarction

WANG Long¹, WANG Fu-Yu², ZHAO Xue-Min¹, YUAN Xiao-Zheng¹, YU Yong¹, DENG Qi¹, and LV Ke-Nan¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Pharmacy, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group & Third Affiliated Hospital of Benbu Medical College, Suzhou, Anhui 234000, China)

[KEY WORDS] Acute Cerebral Infarction; Helicobacter Pylori; Oxidative Stress

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of anti-Helicobacter pylori (Hp) on the oxidative stress related indicators and prognosis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** In 125 cases of patients with ACI, routine ¹⁴C urea breath test was performed to detect Hp infection. 84 cases of Hp infection were randomly divided into treatment group of 42 cases and control group of 42 cases. Two groups were given conventional drug therapy, and treatment group was added with anti-Hp therapy. Serum oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and superoxide dismutase (SOD) levels in all patients were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The changes of ox-LDL and SOD were observed before and after treatment in the two groups. The neural function recovery was observed, and the recurrence rate of cerebral infarction was observed in half year and 1 year. **Results** Hp infection rate was 67.2% in 125 patients with ACI. With the increase of Hp infection degree, serum ox-LDL level was increased ($F=16.143, P<0.01$) and SOD level was decreased ($F=55.686, P<0.01$). After treatment, serum ox-LDL level in treatment group was lower than that in control group ($P<0.01$), and SOD level was higher than that in control group ($P<0.01$). The total effective rate of neural function recovery in treatment group was higher than that in control group ($P<0.01$). The recurrence rates of cerebral infarction in treatment group were lower than those in control group in half year and 1 year ($P<0.05$). **Conclusions** Hp infection is an important risk factor for ACI. Active anti-Hp treatment can significantly reduce the oxidative stress reaction in patients with cerebral infarction, improve the efficiency of treatment, and reduce the recurrence rate of cerebral infarction in the short term.

[收稿日期] 2016-02-04

[修回日期] 2016-04-07

[作者简介] 王龙, 硕士, 主治医师, 主要从事神经危重症及脑血管病临床研究, E-mail 为 412237953@qq.com。赵学敏, 主任医师, 主要从事脑血管病临床研究。通讯作者王复郁, 药师, 主要从事心脑血管病药物研究, E-mail 为 731646684@qq.com。

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)因其高发病率、高致残率、高死亡率已成为全球关注的焦点问题^[1]。随着人们对疾病认识的不断深入,发现许多急性缺血性卒中事件的发生不仅与高血压、糖尿病等传统危险因素相关,而且与微生物感染密切相关,特别是幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染后可通过炎症反应、氧化应激和免疫反应等多种途径促进动脉粥样硬化的发生、发展^[2-4],增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性,从而导致急性缺血性卒中的发生^[5]。本文通过对 ACI 患者抗 Hp 治疗,检测患者氧化应激相关指标,如氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),观察患者神经功能恢复情况,并随访患者脑梗死复发率,以期为急性缺血性脑卒中的临床治疗、二级预防提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象分组及脑梗死复发标准

选择 2014 年 9 月至 2015 年 9 月在皖北煤电集团总医院神经内科住院的急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者 125 例,男 69 例,女 56 例,年龄 62.13 ± 7.52 岁。诊断符合 2010 年急性缺血性脑卒中诊治指南^[6];全部病例均是首次发病,起病 24 h 内入院,并经头部 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查证实。排除其他类型的脑梗死、心源性脑栓塞、脑肿瘤、Hp 感染外的因素所致炎症及严重的肝肾功能不全、血液免疫系统疾病合并感染或近期应用抗生素。所有患者常规行¹⁴C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况,并根据¹⁴C 尿素呼气试验结果将患者分为 Hp 感染组(84 例)和非 Hp 感染组(41 例);根据 Hp 感染与否及感染程度将患者分为 3 组:①非 Hp 感染组(41 例):每分钟衰变数(disintegration per minute, dpm) ≤ 50 dpm;②Hp 轻度感染组(55 例): $51 \text{ dpm} \leq$ 每分钟衰变数 ≤ 300 dpm;③Hp 重度感染组(29 例):每分钟衰变数 > 300 dpm。上述各组在性别、年龄、体质指数等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

脑梗死复发标准^[7]:随访过程中出现以下情况之一:①患者在上次梗死后除与神经系统缺损体征对应的责任病灶外,颅脑 CT 或 MRI 显示还存在其他陈旧病灶;②患者再次出现新的神经系统功能缺损症状,距上次脑梗死时间超过 4 周,经影像学检查证实有新的责任病灶。

1.2 治疗方法

将 Hp 感染者 84 例随机分为两组,每组 42 例:①对照组:参照 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[6],治疗基本药物及用法:氯吡格雷片 75 mg 口服,1 次/日;阿托伐他汀钙 20 mg 睡前口服;依达拉奉 30 mg 加入 0.9%生理盐水 100 mL 中静脉滴注,2 次/日;银杏叶注射剂 20 mL 加入 0.9%生理盐水 250 mL 中静脉滴注,1 次/日;根据病情选择脱水剂(甘露醇、甘油果糖等)治疗,同时配合规律康复锻炼。②治疗组:在对照组基础治疗基础上加用三联抗 Hp 疗法:奥美拉唑 20 mg 口服,2 次/日;阿莫西林胶囊 1.0 g 口服,3 次/日;克拉霉素片 0.5 g 口服,2 次/日。1 个月后复查¹⁴C 尿素呼气试验,若仍然阳性继续予以相同方法治疗 2 周。

1.3 血清 ox-LDL 及 SOD 的检测

所有患者分别于入院第 2 天及治疗第 14 天清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,3000 r/min 离心 5 min,收集血清置于 -80°C 保存。ox-LDL 及 SOD 测定采用编号双盲的方法,对所有指标统一测定,用酶标双抗体夹心法检测各组 ox-LDL、SOD,严格按照说明书操作。试剂盒为昆明腾科科技有限公司生产。

1.4 疗效评估

治疗 14 天后,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分标准进行疗效评估^[8]。基本治愈:NIHSS 评分降低 91%~100%;显著进步:NIHSS 评分降低 46%~90%;有效:NIHSS 评分降低 18%~45%;无效:NIHSS 评分降低 17%以下。总有效率=(基本治愈+显著进步+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。Hp 根治标准:分别于治疗后第 2、4、8 周进行随访,以第 8 周¹⁴C 尿素呼气试验阴性作为判断 Hp 已根治。随访出院后半年、1 年脑梗死复发情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。对各组进行正态分布及方差齐性检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。两组患者各时间点各指标比较采用单因素方差分析,多组间比较采用 LSD 方法比较。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp 感染组与非 Hp 感染组一般资料比较

125 例脑梗死患者中,84 例(67.2%)感染 Hp。Hp 感染组、非 Hp 感染组性别、年龄、入院 NIHSS 评分及高血压、糖尿病比率比较无差异($P > 0.05$);Hp

感染组高脂血症比率高于非 Hp 感染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. Hp 感染组与非 Hp 感染组一般资料对比

Table 1. Comparison of basic clinical data between Hp infection group and non-Hp infection group

项 目	Hp 感染组 ($n=84$)	非 Hp 感染组 ($n=41$)	P 值
男/女(例)	46/38	23/18	0.888
年龄(岁)	63.2±6.3	62.8±6.0	0.736
吸烟(例)	45(53.6%)	21(51.2%)	0.805
肥胖(例)	22(26.2%)	11(26.8%)	0.939
高血压(例)	60(71.4%)	27(65.9%)	0.525
糖尿病(例)	17(20.2%)	10(24.3%)	0.596
高脂血症(例)	35(41.7%)	9(22.0%)	0.030
入院 NIHSS 评分(分)	10.4±3.6	9.2±3.3	0.075

2.2 ACI 患者 Hp 感染程度与血清 ox-LDL、SOD 水平的关系

随着 ACI 患者体内 Hp 感染程度的加重, 血清 ox-LDL 水平逐渐升高, SOD 水平逐渐降低。F 检验显示各组血清 ox-LDL、SOD 水平差异有统计学意义($P < 0.01$; 表 2); 进一步行 LSD 检验, 3 组间两两比较显示血清 ox-LDL、SOD 水平差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2. ACI 患者 Hp 感染程度与血清 ox-LDL、SOD 水平的关系

Table 2. Relationship between Hp infection degree and serum ox-LDL, SOD levels in patients with ACI

分 组	例数	ox-LDL($\mu\text{g/L}$)	SOD(kU/L)
非 Hp 感染组	41	545.5±87.1	64.5±10.1
Hp 轻度感染组	55	604.8±96.5	52.4±9.5
Hp 重度感染组	29	680.7±110.3	38.7±10.6
F 值		16.143	55.686
P 值		<0.01	<0.01

2.3 Hp 感染患者两组治疗前后血清 ox-LDL、SOD 水平的变化

Hp 感染组患者治疗前的血清 ox-LDL、SOD 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 与对照组比较, 治疗组于治疗 14 天时血清 ox-LDL 水平明显下降, SOD 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$; 表 3)。

表 3. Hp 感染患者治疗组与对照组治疗前后血清 ox-LDL、SOD 水平比较

Table 3. Comparison of serum ox-LDL, SOD levels before and after treatment in the two groups of Hp infected patients

分 组	ox-LDL($\mu\text{g/L}$)		SOD(kU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 ($n=42$)	630.3±105.4	486.6±89.5 ^a	43.3±10.0	81.3±11.2 ^a
对照组 ($n=42$)	615.5±97.1	548.1±76.3	44.5±9.8	63.2±14.8
t 值	0.669	3.389	0.555	6.320
P 值	0.505	0.001	0.580	0.000

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.4 Hp 感染患者两组治疗后疗效评估

治疗后, 根据 NIHSS 评分, 治疗组、对照组的总有效率分别为 81.0%、59.5%, 治疗组显著高于对照组($P < 0.01$; 表 4)。

表 4. Hp 感染患者治疗组与对照组治疗后疗效比较

Table 4. Comparison of treatment efficacy in the two groups of Hp infected patients

分 组	例数	基本治愈 (例)	显著进步 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率
治疗组						
HP 根治者	38	4	15	13	6	84.2%
HP 未根治者	4	0	1	1	2	50.0%
对照组	42	1	10	14	17	59.5%

2.5 Hp 感染患者脑梗死复发率比较

半年、1 年脑梗死复发率, 治疗组分别为 4.8%、9.5%, 对照组分别为 11.9%、21.4%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 5)。

表 5. Hp 感染患者治疗组与对照组脑梗死复发率比较

Table 5. Comparison of recurrence rate of cerebral infarction in the two groups of Hp infected patients

分 组	例数	半年脑梗死 复发(例)	1 年脑梗死 复发(例)
治疗组			
HP 根治者	38	1(2.6%) ^a	3(10.5%) ^a
HP 未根治者	4	1(25.0%)	1(25.0%)
对照组	42	5(11.9%)	9(21.4%)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

Hp 是世界人群中普遍易感的细菌,且社会经济地位越低,感染现象越明显^[9]。据调查,国内居民感染率为 60%~90%^[10],目前 Hp 感染与动脉粥样硬化及心脑血管病关系越来越受到重视。Nakagawa 等^[11]对 128 例 Hp 感染者及 77 例非 Hp 感染者 10 年的随访调查发现, Hp 感染可通过影响心脑血管疾病传统危险因素,增加人群颈动脉粥样硬化及脑卒中的风险。本研究发现,动脉粥样硬化性脑梗死患者 Hp 感染率高达 67.2%,进一步将 ACI 患者分为 Hp 感染组与非 Hp 感染组,通过脑卒中危险因素对比分析,结果显示 Hp 感染组高脂血症比例明显高于非 Hp 感染组,分析原因可能是 Hp 感染后通过损伤血管内皮细胞,影响脂质代谢,加重血管壁炎症及氧化应激反应^[12-14],促进泡沫细胞形成及动脉粥样硬化进程,从而导致缺血性事件发生。

雷鸣等^[15]研究表明,颈动脉粥样硬化患者 Hp 感染组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、ox-LDL 均显著高于对照组,且随着动脉硬化程度加重,ox-LDL 亦逐渐升高,差异有统计学意义。本研究根据 Hp 感染程度分组,发现 ox-LDL 水平随感染程度加重而逐渐上升,抗氧化指标 SOD 逐渐下降,说明氧化应激在慢性幽门螺旋杆菌感染的急性缺血性脑卒中患者中发挥重要作用。有研究^[16-17]证实, Hp 可通过趋化、激活中性粒细胞,引起自由基大量释放,诱导脂质过氧化,低密度脂蛋白氧化修饰成 ox-LDL,被巨噬细胞吞噬后成为泡沫细胞,后者是动脉粥样硬化斑块内具有标志性的病理细胞,也是 ACI 发生的根源^[18]。

另外,本研究通过对 ACI 患者进行抗 Hp 治疗后观察患者神经缺损功能恢复情况,结果显示,治疗组患者总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。提示抗 Hp 治疗对 ACI 患者有较好的临床疗效。

国外报道显示,脑卒中随着发病时间的延长,复发率有逐渐升高趋势^[19]。尽管通过传统治疗方法,如抗血小板聚集、调脂、降压等措施,有效降低了 ACI 的复发率,但临床上仍有不少患者因脑梗死复发严重影响生存质量,特别是缺血性脑卒中,发病后 1 年复发率高达 11.1%^[20]。本研究对 ACI 患者维持 1 年的随访,结果显示治疗组 1 年复发率为 9.5%,且半年及 1 年急性缺血性卒中事件明显低于对照组,提示抗 Hp 治疗对缺血性脑卒中二级预防有效,可能成为脑卒中临床干预的新靶点。另外,对照组 1 年后复发率偏高考虑与以下因素有关:①

颈动脉狭窄未分类统计,研究表明,颈动脉狭窄程度与脑梗死复发呈线性相关,颈动脉狭窄 >70% 的患者 1 年卒中复发率高达 18%~20%^[21-23];②对照组患者是 ACI 合并 Hp 感染患者,而既往研究 ACI 患者复发率可能存在不同^[19]。

本研究存在不足之处:①入选患者虽均为大动脉粥样硬化性 ACI 患者,但根据脑卒中 NIHSS 评分标准均属于神经功能轻度损伤患者,未将中重度神经损伤患者及不配合治疗患者纳入研究,导致治疗效果可能较文献报道的偏高;②纳入样本量偏少。对抗 Hp 治疗后疗效评估仍需大样本、多中心、随机对照研究进一步证实。

综上所述, Hp 感染与大动脉粥样硬化性 ACI 密切相关,抗 Hp 治疗可能为动脉粥样硬化、急性缺血性脑卒中疾病的预防、治疗及预后提供了新的措施。

【参考文献】

- [1] Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation [J]. *Lancet*, 2011, 44(8-9): 647-649.
- [2] Nazligul Y, Aslan M, Horoz M, et al. The effect on serum myeloperoxidase activity and oxidative status of eradication treatment in patients Helicobacter pylori infected [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(8-9): 647-649.
- [3] Rožanković PB, Huzjan AL, Cupić H, et al. Influence of Cag A-positive Helicobacter pylori strains on atherosclerotic carotid disease [J]. *J Neurol*, 2011, 258(5): 753-761.
- [4] Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis [J]. *World J Cardio*, 2015, 7(3): 134-143.
- [5] Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, et al. Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 6(6): 455-461.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 2(43): 146-153.
- [7] 赵红梅, 刘文华, 王萌, 等. 复发性脑梗死的危险因素及病因学分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(1): 42-45.
- [8] Pluta RM, Rak R, Wink DA, et al. Effects of nitric oxide on reactive oxygen species production and infarction size after brain reperfusion injury [J]. *Neurosurgery*, 2001, 48(4): 884-892.
- [9] Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, et al. H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review) [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(1): 5-18.

- [10] 郜恒骏, 盛海辉. 耐药基因检测与幽门螺杆菌根除治疗[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 657-658.
- [11] Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, et al. Significant association between serum interleukin-6 and *Helicobacter pylori* antibody levels among *H. pylori* positive Japanese adults [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013(12): 142-148.
- [12] Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease: Is *Helicobacter pylori* a risk factor[J]. *Sci World J*, 2014, 2014(2): 983-990.
- [13] Mete R, Oran M, Alpsoy S, et al. Carotid intima-media thickness and serum paraoxonase-1 activity in patients with *Helicobacter pylori*[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(21): 2884-889.
- [14] Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, et al. The combination of *Helicobacter pylori* and cytotoxin-associated gene--A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(1): 67-72.
- [15] 雷鸣, 周权, 张艳, 等. 慢性幽门螺杆菌感染对颈动脉粥样硬化患者血清氧化型低密度脂蛋白水平的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(11): 1114-1117.
- [16] Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to ox-LDL in humans[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(4): 322-329.
- [17] Nazligul Y, Aslan M, Horoz M, et al. The effect on serum myeloperoxidase activity and oxidative status of eradication treatment in patients *Helicobacter pylori* infected[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(8-9): 647-649.
- [18] Imanishi T, Akasaka T. Biomarkers associated with vulnerable atheromatous plaque[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(16): 2588-596.
- [19] Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. A population-based study of hospital care costs during 5 years after transient ischemic attack and stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3343-351.
- [20] Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4): 592-601.
- [21] Nicolaides AN, Kakkos S, Griffin M, et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 31(3): 336.
- [22] Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, et al. Prognosis of medical treatment for Japanese patients with carotid stenosis[J]. *Intern Med J*, 2011, 50(4): 291-296.
- [23] 谈晓牧, 曾艳芳, 耿晓坤, 等. 颈动脉狭窄介入治疗后复发脑卒中的特点[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23): 5807-808.
- (此文编辑 曾学清)