

脑卒中高危人群幽门螺杆菌感染对 AIP、血脂异常的影响

王 龙¹, 赵学敏¹, 袁肖征¹, 胡中文¹, 余 勇¹, 邓 奇¹, 王复郁²

(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] 脑卒中; 幽门螺杆菌; 血脂异常; 促动脉硬化指数; 动脉粥样硬化

[摘 要] 目的 探讨脑卒中高危人群幽门螺杆菌(Hp)感染与血脂水平及促动脉硬化指数(AIP)的关系,为其血脂紊乱及动脉粥样硬化的防治提供新思路。方法 连续性选择2014年6月至2015年1月皖北煤电集团总医院体检中心体检者2872例,收集其临床资料,筛选出脑卒中高危人群371例,采用¹⁴C尿素呼气试验检测Hp感染情况,同时采用酶联免疫吸附法测定血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)水平,分析Hp感染与总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLc)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLc)、ox-LDL及AIP之间的关系。结果 Hp感染者155例(41.8%,155/371),Hp感染组血清TC、TG、LDLc、ox-LDL、AIP水平明显高于非Hp感染组($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,Hp感染与AIP水平呈正相关。结论 Hp感染可能在一定程度上引起脑卒中高危人群脂质代谢紊乱,导致AIP水平增高,促进动脉粥样硬化的进展。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Effect of helicobacter pylori infection on AIP and dyslipidemia in patients with high risk of stroke

WANG Long¹, ZHAO Xue-Min¹, YUAN Xiao-Zheng¹, HU Zhong-Wen¹, YU Yong¹, DENG Qi¹, WANG Fu-Yu²

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

[KEY WORDS] Stroke; Helicobacter pylori; Dyslipidemias; AIP; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Aim To investigate the relationship among helicobacter pylori (Hp) infection with blood lipid level and AIP in patients with high risk of stroke, and to provide new ideas for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. Methods Three hundred and seventy-one patients with high risk of stroke were screened from 2872 people who were consecutively selected and had health examination from June 2014 to January 2015 in the Department of Medical Center, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group. Their clinical information was collected. The Hp infection status was detected by the 14C urea breath test and the serum oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) levels was determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between Hp infection and total cholesterol (TG), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDLc), high density lipoprotein (HDLc), ox-LDL, AIP were analyzed. Results 155 patients (41.8%, 155/371) were found infected by Hp; the levels of TC, TG, LDLc, ox-LDL and AIP in Hp infection group were significantly higher than those in non Hp infection group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that Hp infection was positively correlated with the level of AIP. Conclusion Hp infection may induce the disorder of lipid metabolism in high risk population of cerebral apoplexy, which leads to the increase of AIP level, and promotes the development of atherosclerosis.

最新流行病学调查显示,脑血管病已成为中国居民死因之首^[1]。传统脑卒中高危因素如高血压、高血脂等均可促进动脉粥样硬化(As)的形成,最终导致急性脑血管事件发生。近年来研究发现,新型

危险因素——幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染,可干扰血脂代谢,从而加速动脉粥样硬化进程^[2]。Dobiasova等^[3]在2001年提出一项可反应体内血脂代谢的新指标,即促动脉硬化指数(AIP),

AIP 可更好地反映动脉内血脂水平及动脉粥样硬化进程。目前国内关于 AIP 与 Hp 感染关系研究鲜有。本研究通过探讨脑卒中高危人群 Hp 感染与血脂水平及 AIP 的关系,为其血脂紊乱及动脉粥样硬化的防治提供新思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续性选择 2014 年 6 月至 2015 年 1 月在皖北煤电集团总医院体检中心体检者 2872 例,筛查出脑卒中高危人群 371 例,其中男 198 例,女 173 例,平均年龄 58.8±7.0 岁。所有入选者均常规行¹⁴C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况,根据¹⁴C 尿素呼气试验结果将患者分为 Hp 感染组 155 例与 Hp 非感染组 216 例。2 组间性别、年龄等一般临床资料比较无显著差异($P>0.05$),并签署知情同意书。

1.2 脑卒中高危人群入选标准

根据国家卫生计生委脑卒中筛查与防治工程委员会颁布的《脑卒中筛查与防治技术规范》,符合以下高危因素至少 3 个以上者,定义为脑卒中高危人群^[4]:①高血压病;②高脂血症;③糖尿病;④心房颤动;⑤吸烟:既往每日吸烟 1 支以上且时间长于 1 年者,被动吸烟者为过去 10 年中在家庭或工作场所吸入其他人吸烟产生的烟雾者;⑥超重或肥胖:体质指数(BMI)≥26 kg/m²;⑦运动缺乏:锻炼次数<3 次/周且<30 min/次;⑧脑卒中家族史。

1.3 临床资料收集

在门诊体检系统收集入选者年龄、性别、既往病史、脑卒中相关危险因素、身高、体质指数、血压

等临床资料。

1.4 常规生化指标检查

入选者均清晨空腹采集静脉血液样本 3 mL,采用奥林帕斯 40 全自动生化检测仪,测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、空腹血糖水平。

1.5 ELISA 双抗夹心法检测氧化型低密度脂蛋白

空腹留取被检者静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min 后分离上层血清 1~2 mL 置于 EP 管中,存放于-20℃保存,采用 ELISA 双抗夹心法检测氧化型低密度脂蛋白(oxidative low density lipoprotein, ox-LDL),试剂盒购自上海宝生物有限公司,操作过程严格按照说明书进行。

1.6 AIP 值计算

根据公式 $AIP = \log [TG/HDLC]$, $AIP \leq 0.15$ 定义为 AIP 正常组, $AIP > 0.15$ 定义为 AIP 异常组^[5]。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,各组进行正态分布及方差齐性检验,计量资料使用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多因素分析采用多元线性回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料的比较

与非 Hp 感染组比较, Hp 感染组高血压、高脂血症所占比例明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1);性别、年龄、吸烟、超重或肥胖、糖尿病、运动缺乏、脑卒中家族史、心房颤动在两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1. Hp 感染组和非 Hp 感染组临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between Hp infected group and non Hp infected group

项 目	Hp 感染组($n=155$)	非 Hp 感染组($n=216$)	t/χ^2	P 值
男性[例(%)]	89(57.4)	109(50.5)	1.755	0.185
年龄(岁)	59.3±6.9	58.4±7.1	1.218	0.224
吸烟[例(%)]	67(43.2)	80(37.0)	1.445	0.229
超重或肥胖[例(%)]	65(41.9)	78(36.1)	1.292	0.256
高血压[例(%)]	99(63.9)	107(49.5)	7.508	0.006
糖尿病[例(%)]	37(23.9)	56(25.9)	0.203	0.652
高脂血症[例(%)]	84(54.2)	82(40.7)	6.568	0.010
运动缺乏[例(%)]	30(19.4)	51(23.6)	0.958	0.328
脑卒中家族史[例(%)]	13(8.4)	20(9.3)	0.085	0.771
心房颤动[例(%)]	3(1.9)	7(3.2)	0.586	0.444

2.2 两组血脂水平的比较

Hp 感染组血清 TC、TG、LDLC、ox-LDL 水平高于非 Hp 感染组,差异均有统计学意义($P<0.05$,表

2);两组间血清 HDLC 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2. Hp 感染组和非 Hp 感染组的血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2. Comparison of blood lipid levels between Hp infection group and non Hp infection group($\bar{x}\pm s$)

分 组	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	ox-LDL ($\mu\text{g/L}$)
Hp 感染组	5.40±1.18	2.07±0.76	3.34±1.05	1.33±0.31	530.15±41.22
非 Hp 感染组	5.05±1.12	1.81±0.70	3.12±0.91	1.36±0.31	494.61±39.05
<i>t</i> 值	2.903	3.404	2.153	-0.919	8.372
<i>P</i> 值	0.004	0.001	0.032	0.359	0

2.3 两组人群 TC、TG、LDLC 构成比的比较

两组间 TC 水平构成比比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3);两组间 TG 水平构成比比较,差

异有统计学意义($P<0.05$);两组间 LDL 水平构成比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3. 两组人群 TC、TG、LDLC 构成比比较[例(%)]

Table 3. Compared the ratio of TC, TG and LDLC in the two groups[*n*(%)]

分 组	TC		TG		LDL	
	5.72 mmol/L	>5.72 mmol/L	<1.70 mmol/L	>1.70 mmol/L	<3.10mmol/L	3.10 mmol/L
Hp 感染组	95(61.3%)	60(38.7%)	104(67.1%)	51(32.9%)	80(51.6%)	5(48.4%)
非 Hp 感染组	154(71.3%) ^a	62(28.7%) ^a	168(77.8%) ^b	8(22.2%) ^b	149(69.0%) ^c	(31.0%) ^c

a 为 $\chi^2=4.094, P=0.043$; b 为 $\chi^2=5.262, P=0.022$; c 为 $\chi^2=11.523, P=0.001$, 与 Hp 感染组比较。

2.4 两组 AIP 值的比较

Hp 感染组 AIP 值高于非 Hp 感染组($t=5.086, P<0.05$,表 4),且 Hp 感染组 AIP 值异常率(46.5%)较非 Hp 感染组(34.3%)明显升高($\chi^2=5.621, P<0.05$)。

0; Hp 感染是 = 1, 否 = 0。结果发现, Hp 感染、TG、HDLC、ox-LDL 是脑卒中高危人群 AIP 水平的影响因素, Hp 感染、TG、ox-LDL 水平与 AIP 水平呈正相关, 而 HDLC 与 AIP 水平呈负相关(表 5)。

表 4. Hp 感染对 AIP 值的影响

Table 4. Effects of Hp infection on AIP values

项 目	Hp 感染组	非 Hp 感染组
<i>n</i>	155	216
AIP 值	0.15±0.06	0.12±0.05 ^a
AIP 异常[例(%)]	72(46.5%)	74(34.3%) ^a

a 为 $P<0.05$, 与 Hp 感染组比较。

表 5. 影响脑卒中高危人群 AIP 因素的多元线性回归分析

Table 5. Multiple linear regression analysis of AIP levels in high risk population of stroke

变 量	B	SE	<i>t</i>	<i>P</i>
TG	0.83	0.36	2.54	0.022
HDLC	-0.66	0.30	-2.13	0.045
ox-LDL	1.17	0.42	4.04	0
Hp 感染	0.72	0.29	2.77	0.020
常数项	5.95	2.15	2.48	0.012

2.5 影响脑卒中高危人群 AIP 因素的多元线性回归分析

以年龄、性别、吸烟、超重或肥胖、空腹血糖、TC、TG、HDLC、LDLC、ox-LDL、Hp 感染作为自变量, AIP 作为因变量进行多元线性回归分析, 各个变量赋值如下: 年龄>60 岁 = 1, <60 岁 = 0; 性别男性 = 1, 女性 = 0; 吸烟是 = 1, 否 = 0; 超重或肥胖是 = 1, 否 =

3 讨 论

血脂异常是导致 As 的重要原因。欧洲心脏病学会与动脉硬化学会指出, 血脂异常的防治应贯彻于心脑血管病防治过程始终^[6]。近年来流行病学研究显示, 慢性 Hp 感染通过影响血脂代谢加速动

脉粥样硬化进程,从而导致急性脑血管事件发生^[7-8]。

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 Hp 感染率在 60% 以上^[10],目前 Hp 感染与 As 及心脑血管病关系越来越受到重视。文献^[11]对 128 例 Hp 感染者及 77 例非感染者 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。

国内外报道 Hp 感染与血脂异常定论不一。Richy 等^[12]研究发现,在日常体检人群中 Hp 感染率与 TG、TC 有关。王乐等^[13]回顾性分析了 1754 名健康体检者,发现 Hp 感染与 LDLC 水平增高显著相关,而与高 TC、TG 水平无关。亦有研究表明, Hp 根治后 TG、LDL 水平明显降低,而 TC 及 HDL 水平变化不大^[14]。但是,广泛共识认为 Hp 感染可导致血脂谱的变化。目前国家卫计委组织开展的脑卒中筛查与防治工作已深入全国各省市,防控工作硕果累累,但尚无关于在脑卒中高危人群中研究 Hp 感染与血脂代谢异常相关报道。本研究 371 例脑卒中高危人群中, Hp 感染合并高脂血症者 84 例 (54.2%),明显高于非 Hp 感染组 82 例 (40.7%),且与 TG、HDL、LDLC 水平密切相关; Hp 导致血脂异常原因可能为:①机体慢性细菌性炎症可促进了肿瘤坏死因子、白介素等炎症介质的释放,导致血脂代谢紊乱^[15];②Hp 感染后自由基释放,增强了脂质过氧化反应^[16];③Hp 感染导致胰岛素抵抗^[17],后者是代谢综合征形成的重要机制。

雷鸣等^[18]对 129 例颈动脉粥样硬化患者检测发现, Hp 感染的严重程度与 ox-LDL 水平呈正相关,是 ox-LDL 升高的独立危险因素。本研究亦检测高危人群 ox-LDL,结果显示 Hp 感染组血清 ox-LDL 明显高于非 Hp 感染组,分析原因如下:氧化应激反应是 As 的重要发病机制,长期慢性 Hp 感染可导致机体氧自由基释放明显增多,诱导脂质过氧化, LDL 氧化修饰成 ox-LDL,被巨噬细胞吞噬后成为泡沫细胞^[19]。后者是动脉粥样硬化斑块内具有标志性的病理细胞,也是急性脑梗死发生的根源^[20]。

Dobiasova 等^[3]在 2001 年提出一项反应体内血脂代谢的新指标即促动脉硬化指数 (AIP),以 $\log [TG/HDL]$ 表示。 $\log [TG/HDL]$ 可作为衡量 LDL 颗粒大小的间接指标, AIP 值越高, LDL 颗粒直径越小,与 As 的程度及脑梗死发生、进展密切相关^[21]。国外文献^[22]报道,机体在氧化应激作用下促进肝脏 RBP4 表达增加,后者是合成小而密低

密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sd-LDL) 的重要媒介,而 sd-LDL 更易进入血管内皮且更易被氧化修饰,导致 ox-LDL 形成增加。本研究发现, Hp 感染组 AIP 明显高于非 Hp 感染组,多元线性回归显示, AIP 与 ox-LDL、Hp 感染呈正相关。

因此,在脑卒中高危人群中开展常规 Hp 检测,早期予以临床干预,可能会在一定程度上改善脂质代谢紊乱,从而延缓动脉粥样硬化进程,降低脑卒中发生率。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会, 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 246-257.
- [2] Gasbarrini G, Racco S, Franceschi F, et al. Helicobacter pylori infection: from gastric to systemic disease [J]. Recent Prog Med, 2010, 101 (1): 27-33.
- [3] Dobiasova M, Erdalich J. The plasma parameter $\log [TG/HDL]$ as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apolipoprotein-depleted plasma (FER HDL) [J]. Clin Biochem, 2001, 34 (7): 583-584.
- [4] 国家卫生计生委脑卒中筛查与防治工程委员会. 脑卒中筛查与防治技术规范 [J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 5 (9): 44-50.
- [5] 王莹, 贾海英, 司少艳, 等. 男性维生素 D 水平与血浆致动脉硬化指数关系的研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23 (5): 515-518.
- [6] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guideline [J]. Circulation, 2014, 129 (25 Suppl 2): S1-45.
- [7] Zheng L, Mack WJ, Chui HC, et al. Coronary artery disease is associated with cognitive decline independent of changes on magnetic resonance imaging in cognitively normal elderly adults [J]. J Am Ger Soc, 2012, 60 (3): 499-504.
- [8] 王龙, 王复郁, 赵学敏, 等. 脑卒中高危人群幽门螺杆菌感染与颈动脉粥样硬化进展关系的研究 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49 (10): 780-784.
- [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] 郇恒骏, 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]. *Med Inflamm*, 2013, 2013 (12): 142-148.
- [12] Richy F, Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection as a cause of extra-digestive diseases: myth or reality [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, 27 (3): 459-466.
- [13] 王 乐, 赵小兰. 幽门螺旋杆菌与血脂异常的相关性研究[J]. 重庆医学, 2012, 41 (23): 2412-2414.
- [14] 李良霄, 刘彦洁, 王朝阳, 等. 慢性胃炎患者幽门螺旋杆菌感染的临床治疗及血脂与炎症因子变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24 (13): 267-269.
- [15] Hayashi T, Araki A, Kawashima S, et al. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12 (1): 10.
- [16] 刘兵荣, 肖 瑾, 陈 伟, 等. 幽门螺旋杆菌感染与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10 (5): 264-267.
- [17] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review [J]. *Helicobacter*, 2011, 16(2): 79-88.
- [18] 雷 鸣, 周 权, 张 艳, 等. 慢性幽门螺旋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): 114-117.
- [19] Imanishi T, Akasaka T. Biomarkers associated with vulnerable atheromatous plaque [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19 (16): 2588-2596.
- [20] Urata J, Ikeeda S, Koga S, et al. Negatively charged low-density lipoprotein is associated with atherogenic risk in hypertensive patients [J]. *Heart Vessels*, 2012, 27 (3): 235-242.
- [21] Onyedum CC, Young EE, Iroezindu MO, et al. Atherogenic index of plasma in highly active antiretroviral therapy-naïve patients with human immunodeficiency virus infection in Southeast Nigeria [J]. *India J Endocrinol Metab*, 2014, 18 (5): 631-636.
- [22] Wu J, Shi YH, Niu DM, et al. Association among retinol-binding protein 4, small dense LDL cholesterol and oxidized LDL levels in dyslipidemia subjects [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(9): 619-622.
- (此文编辑 朱雯霞)