

## 冠心病患者幽门螺杆菌感染与血清 MMP-9 水平及冠状动脉病变的相关性

唐艳<sup>1</sup>, 邓苏辛<sup>2</sup>, 张智亮<sup>3</sup>

(1. 南华大学附属第一医院心内科, 2. 衡阳市中心医院心内科, 湖南省衡阳市 421001;

3. 南昌大学第一附属医院心内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 幽门螺杆菌; 细胞毒素相关蛋白 A; 冠心病; 基质金属蛋白酶 9

[摘要] 目的 探讨幽门螺杆菌(HP)和细胞毒素相关蛋白毒力型 HP(HP-CagA)感染对冠心病患者血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平的影响以及 HP-CagA 感染与冠心病冠状动脉病变的相关性。方法 选择冠心病患者 105 例,其中急性心肌梗死(AMI)35 例,不稳定型心绞痛(UAP)35 例,稳定型心绞痛(SAP 组)35 例,选择同期住院非冠心病(NCA)患者 35 例,应用酶联免疫吸附法检测血清 HP 特异性 IgG 抗体阳性率、CagA 特异性 IgG 抗体阳性率及 MMP-9 水平,并与冠状动脉造影 Gensini 评分进行相关性分析。比较 HP 感染的冠心病患者与非 HP 感染患者之间的差异,以及 HP-CagA-IgG 阳性患者与阴性患者之间的差异。结果 各组血清 MMP-9 水平差异有统计学意义,其中 AMI 组>UAP 组>SAP 组>NCA 组( $P$ 均<0.05);与 NCA 组比较,AMI 组、UAP 组及 SAP 组 Gensini 评分均增大( $P$ 均<0.05);各组血清 MMP-9 水平与 Gensini 评分之间有明显的相关性( $P$ 均<0.05)。SAP 组、UAP 组、AMI 组及 NCA 组 HP-IgG 抗体的阳性率分别为 40.0%、57.1%、74.3%和 28.6%,其中 AMI 组>UAP 组>SAP 组>NCA 组( $P$ 均<0.05);各组 HP-IgG 阳性患者的 MMP-9 水平均高于 HP-IgG 阴性患者( $P$ 均<0.05);各组血清 HP-IgG 抗体的阳性率与 Gensini 评分之间有明显的相关性( $P$ 均<0.05);SAP 组、UAP 组、AMI 组及 NCA 组 HP-CagA-IgG 抗体的阳性率分别为 17.1%、31.4%、40.0%和 11.4%,其中 AMI 组>UAP 组>SAP 组>NCA 组( $P$ 均<0.05);各组 HP-CagA-IgG 阳性患者的 MMP-9 水平均高于 HP-CagA-IgG 阴性患者( $P$ 均<0.05);各组血清 HP-CagA-IgG 抗体的阳性率与 Gensini 评分之间有明显的相关性( $P$ 均<0.05);其中血清 MMP-9 水平在 HP-IgG(+) CagA-IgG(+) 亚组>HP-IgG(+) CagA-IgG(-) 亚组>HP-IgG(-) CagA-IgG(+) 亚组( $P$ 均<0.05);血清 HP-IgG 抗体的阳性率及血清 HP-CagA-IgG 抗体的阳性率均与血清 MMP-9 水平及 Gensini 评分之间有明显的相关性,尤其以血清 HP-CagA-IgG 抗体的阳性率与血清 MMP-9 水平及 Gensini 评分之间关系最密切(均  $P$ <0.05)。结论 冠心病的发生发展可能与 HP 感染,尤其与 HP-CagA 感染有关,其可能是通过诱导内皮细胞大量分泌 MMP-9 所致,未来可能作为预测冠状动脉病变程度的新指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Correlation between helicobacter pylori infection, serum MMP-9 level and coronary lesion in patients with coronary heart disease

TANG Yan<sup>1</sup>, DENG Suxin<sup>2</sup>, ZHANG Zhiliang<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

2. Department of Cardiology, Hengyang Central Hospital, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Cardiology,

The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[KEY WORDS] helicobacter pylori; cytotoxin associated protein A; coronary heart disease; matrix metalloproteinase-9

[ABSTRACT] Aim To investigate the impact of helicobacter pylori (HP) infection and cytotoxin associated protein

[收稿日期] 2018-06-11

[修回日期] 2018-09-27

[基金项目] 江西省科技支撑计划项目(2009BSB11211)

[作者简介] 唐艳, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管重症、冠心病和心力衰竭的基础和临床研究, E-mail 为 278343613@qq.com。通信作者张智亮, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管介入治疗及冠心病的基础和临床研究, E-mail 为 zhlzhang52@sina.com。

A toxin of HP (HP-CagA) on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with coronary heart disease (CHD), and the relationship between HP-CagA and coronary lesion. **Methods** 105 patients with CHD were chosen in this trial, including 35 patients with acute myocardial infarction (AMI), 35 patients with unstable angina pectoris (UAP) and stable angina pectoris (SAP), while 35 inpatients with normal coronary artery (NCA) in the same period. The level of serum MMP-9, the positive rate of HP-IgG antibody and HP-CagA-IgG antibody were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the correlation between the level of serum MMP-9, the positive rate of HP-IgG antibody, the positive rate of HP-CagA-IgG antibody and coronary angiography Gensini score were analyzed respectively. The differences between CHD patients with HP infection and without HP infection were compared, and the differences between CHD patients with positive HP-CagA-IgG and negative HP-CagA-IgG were compared. **Results** The four groups showed significant differences in serum MMP-9 level (all  $P < 0.05$ ), among them, AMI group > UAP group > SAP group > NCA group (all  $P < 0.05$ ). Compared to NCA group, AMI group, UAP group and SAP group were higher in Gensini score (all  $P < 0.05$ ). There was significant correlation between serum MMP-9 level and Gensini score in each group (all  $P < 0.05$ ). The positive rates of HP-IgG in SAP group, UA group, AMI group and NCA group were 40%, 57.1%, 74.3% and 28.6%, respectively; among them, AMI group > UAP group > SAP group > NCA group (all  $P < 0.05$ ); the patients with positive HP-IgG in each group showed the higher levels of MMP-9 than those with negative HP-IgG (all  $P < 0.05$ ); there was significant correlation between the positive rate of serum HP-IgG and Gensini score in each group (all  $P < 0.05$ ). The positive rates of HP-CagA-IgG in SAP group, UAP group, AMI group and NCA group were 17.1%, 31.4%, 40.0% and 11.4%, respectively; among them, AMI group > UAP group > SAP group > NCA group (all  $P < 0.05$ ); the patients with positive HP-CagA-IgG in each group showed the higher levels of MMP-9 than those with negative HP-CagA-IgG, there were statistical differences (all  $P < 0.05$ ); there was significant correlation between the positive rate of serum HP-CagA-IgG and Gensini score in each group (all  $P < 0.05$ ). The serum MMP-9 level among each group, HP-IgG(+) CagA-IgG(+) subgroup > HP-IgG(+) CagA-IgG(-) subgroup > HP-IgG(-) CagA-IgG(+) subgroup (all  $P < 0.05$ ); the positive rate of serum HP-IgG and the positive rate of serum HP-CagA-IgG were significantly correlated with the serum MMP-9 level and Gensini score, especially the positive rate of serum HP-CagA-IgG was more closely related to the serum MMP-9 level and Gensini score (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** HP infection especially HP-CagA infection, might be related to the occurrence and development of CHD through the large secretion of MMP-9 by endothelial cells, which might be new indicators of the severity of the coronary artery in future.

众所周知,冠心病的常见高危因素主要包括肥胖、高脂血症、高血压、吸烟、糖尿病等,近年研究证实,幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)感染是促进动脉粥样硬化发生和发展的重要机制之一,其感染值可反映冠心病的患病率,与冠心病有一定的相关性,可能为其高危因素之一<sup>[1]</sup>。黄冰生等<sup>[2]</sup>发现,冠心病患者 HP 感染阳性可能导致更严重的心血管事件发生。郭新贵等<sup>[3]</sup>发现 HP 慢性感染与冠心病的发生与进展有关,它可能是冠心病的独立危险因素之一。陈新等<sup>[4]</sup>通过 Meta 分析表明冠心病与 HP 毒力株感染有关,尤其是 65 岁以前发生的冠心病与 HP 感染有一定的相关性。美国一项统计学分析<sup>[5]</sup>发现近年来急性心肌梗死死亡率逐渐下降,考虑可能与十二指肠溃疡的患病率减少及 HP 感染的根治率升高有一定的相关性。Liu 等<sup>[6]</sup>通过 Meta 分析证明 HP 感染率与冠心病的发病率呈正相关,HP 感染可能是冠心病发生发展中的一个潜在的危险因素。Zuin 等<sup>[7]</sup>最近一项研究发现根治 HP 感染可能为预防冠心病的重要措施之一。尽管如此,关于 HP 感染与冠心病的相关性的研究仍存在争议,具

体机制尚不清楚。HP 有多种毒力基因型,如尿素酶基因(*UreA*)、细胞毒素相关蛋白(*cytotoxic-associated gene A*, CagA)、空泡细胞毒素基因(*VacA*)等,其中细胞毒素相关蛋白毒力型 HP (*cytotoxic-associated gene A* of HP, HP-CagA)是近年来发现与冠心病关系密切的主要毒力因子之一<sup>[8]</sup>。

基质金属蛋白酶(*matrix metalloproteinase*, MMP)为一类活性依赖于锌离子和钙离子的蛋白水解酶大家族,能够降解大多数细胞外基质的成分,包括胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白及低水平的细胞基质蛋白等,在正常及异常组织重构上发挥重要作用。MMP 水平在冠状动脉粥样斑块上明显升高,尤其在不稳定性斑块中,是不稳定性斑块易于破裂,从而引发临床冠状动脉事件的主要原因之一<sup>[9]</sup>。MMP 主要通过血管平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡以及细胞外基质的降解等导致粥样斑块破裂及心肌重构<sup>[10]</sup>,在动脉粥样硬化的发生与发展中发挥重要作用。目前已知 MMP 包括 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-12<sup>[11]</sup>,其中 MMP-9 与动脉粥样硬化斑块的不稳定性尤为相关。近年来研究发现,不稳

定性斑块的 MMP-9 水平及酶活性较稳定性斑块相比明显升高<sup>[12]</sup>。

本研究旨在探讨冠心病患者 HP 和 HP-CagA 的感染状况,检测冠心病患者血清 MMP-9 水平,结合冠状动脉造影 Gensini 评分行相关性分析,并同时检测 HP 及 HP-CagA 感染者中血清 MMP-9 水平,以证明 HP 感染、HP-CagA 感染、MMP-9 与冠心病发生发展的相关性,为冠状动脉病变的临床检测及发病机制提供新的理论基础。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象及分组

选择 2016 年 11 月至 2017 年 3 月在南华大学附属第一医院心血管内科住院的 105 例冠心病患者,男 49 例,女 56 例,年龄 54~74 岁,其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)组 35 例、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris,UAP)组 35 例、稳定型心绞痛(stable angina pectoris,SAP)组 35 例,所有患者均经过临床表现、心电图、心肌酶谱和冠状动脉造影结果等综合判断。另选同期住院非冠心病(normal coronary artery,NCA)患者 35 例作为对照,男 16 例,女 19 例,年龄 53~73 岁。诊断标准依据美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)的相关指南诊断 AMI、UAP 和 SAP。确诊冠心病的患者均为因胸痛而行冠状动脉造影检查且显示冠状动脉主干或其分支狭窄均 $\geq 50\%$ 。AMI 的入选标准:胸痛呈持续性且时间超过 30 min,心电图可见 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段抬高,或可见异常 Q 波形成或 ST 段压低超过 0.05 mV,心肌酶学的变化趋势符合 AMI 的酶学变化趋势。UAP 的入选标准包括:初发心绞痛、恶化性心绞痛、静息心绞痛。SAP 的入选标准:最近 3 个月心绞痛多因情绪激动、劳累等诱发,发作次数、发作程度、每次发作持续时间、缓解方式均保持稳定。NCA 组为以胸痛入院而冠状动脉造影结果为正常的患者。排除标准:严重肝肾功能损害患者、长期服用激素类药物、感染、贫血、肿瘤、免疫系统疾病、外周动脉急性病变及正在进行消化道溃疡治疗的患者。所有入选患者近 3 个月内未服用过任何他汀类的调脂药物。

### 1.2 静脉血采集

AMI 组患者于入院后 24 h 内采血,其他组的患者于入院次日早上空腹采血,常规无菌采肘静脉血 2~4 mL,置于含肝素的抗凝管中,样本置于离心机中,按 4℃、3000 r/min 离心 10 min,吸取淡黄色上

清液,标记后并将其分装,置于-20℃低温冰箱中保存,样本处理于 2 h 内完成。

### 1.3 MMP-9、HP-IgG 和 HP-CagA-IgG 的检测

ELISA(Usclife)测定所有患者的血清 MMP-9、HP-IgG、HP-CagA-IgG(方法按试剂说明书),其试剂盒为上海 BG 公司产品,酶标仪为 Bio-Red 680(波长为 450 nm),严格按说明书操作进行。

### 1.4 冠状动脉造影结合 Gensini 评分

入选的所有患者均需完善冠状动脉造影,冠状动脉造影均在南华大学附属第一医院心血管内科 DSA 室完成,使用美国 GE 公司 Innova 3100 大型数字化平板血管造影 X 光机,利用 Seldinger 穿刺技术建立桡动脉穿刺途径和 Judkins 导管进行冠状动脉造影,采取多体位角度投照造影,采用目测法评价冠状动脉病变程度,冠状动脉造影的最终结果由两名经验丰富的心血管介入医师共同判读。冠状动脉病变评分标准采用 Gensini 评分标准,对所有冠状动脉血管的病变程度进行评分,并计算每位患者 Gensini 总评分。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,经正态性检验和方差齐性检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用  $q$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;变量间的相关性采用 Pearson 线性相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

SAP 组、UAP 组、AMI 组及 NCA 组在年龄、性别、吸烟史、是否合并高血压和糖尿病及高脂血症等基本资料方面的比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ;表 1)。

### 2.2 HP-IgG 阳性率、HP-CagA-IgG 阳性率、血清 MMP-9 水平及冠状动脉 Gensini 评分比较

血清 MMP-9 水平、冠状动脉 Gensini 评分、HP-IgG 阳性率及 HP-CagA-IgG 阳性率在 AMI 组 $>$ UAP 组 $>$ SAP 组 $>$ NCA 组( $P<0.05$ ;表 2)。

### 2.3 HP-CagA 感染对 MMP-9 水平及冠状动脉狭窄程度的影响

根据呼气试验及抗 Cag 抗体水平将 SAP 组、UAP 组、AMI 组及 NCA 组患者分为 3 个亚组,分别为 HP-IgG(+)/CagA-IgG(+)亚组、HP-IgG(+)/CagA-IgG(-)亚组及 HP-IgG(-)/CagA-IgG(-)亚组。结果

发现,HP-IgG(+)CagA-IgG(+)亚组血清MMP-9水平及Gensini评分均高于HP-IgG(+)CagA-IgG(-)亚组,HP-IgG(+)CagA-IgG(-)亚组血清MMP-9水平及Gensini评分又高于HP-IgG(-)CagA-IgG(-)亚组( $P$ 均 $<0.05$ ;表3)。

表 1. 各组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data in each group

分组	年龄(岁)	男/女(例)	吸烟史[例(%)]	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高脂血症[例(%)]
SAP组	64.37±6.39	17/18	14(40.0)	17(48.6)	6(17.2)	19(54.3)
UAP组	64.06±6.05	15/20	15(52.5)	18(51.4)	7(20.0)	20(57.1)
AMI组	64.60±6.33	17/18	15(52.5)	18(51.4)	7(20.0)	20(57.1)
NCA组	63.77±5.91	16/19	13(37.1)	16(45.7)	6(17.2)	18(51.4)
F/ $\chi^2$ 值	0.120	0.408	0.406	0.706	0.189	0.258
P值	0.948	0.938	0.939	0.872	0.979	0.968

表 2. 各组HP-IgG阳性率、HP-CagA-IgG阳性率、血清MMP-9水平及冠状动脉Gensini评分比较

Table 2. Comparison of HP-IgG positive rate, HP-CagA-IgG positive rate, serum MMP-9 level and Gensini scores in each group

分组	HP-IgG阳性率(%)	HP-CagA-IgG阳性率(%)	MMP-9( $\mu\text{g/L}$ )	Gensini评分
SAP组( $n=35$ )	14(40.0) <sup>ac</sup>	6(17.1) <sup>ac</sup>	124.83±15.26 <sup>ac</sup>	35.09±6.20 <sup>ac</sup>
UAP组( $n=35$ )	20(57.1) <sup>ab</sup>	11(31.4) <sup>ab</sup>	315.93±9.61 <sup>ab</sup>	50.02±7.35 <sup>ab</sup>
AMI组( $n=35$ )	26(74.3) <sup>a</sup>	14(40.0) <sup>a</sup>	359.07±8.86 <sup>a</sup>	62.87±5.60 <sup>a</sup>
NCA组( $n=35$ )	10(28.6)	4(11.4)	80.90±6.70	1.99±0.78
F/ $\chi^2$ 值	16.800	9.562	5925.052	774.582
P值	0.001	0.023	0.000	0.000

a为 $P<0.05$ ,与NCA组比较;b为 $P<0.05$ ,与AMI组比较;c为 $P<0.05$ ,与UAP组比较。

表 3. 各亚组血清MMP-9水平及Gensini评分比较

Table 3. Comparison of serum MMP-9 levels and Gensini scores in each different subgroup

分组	例数	MMP-9( $\mu\text{g/L}$ )	Gensini评分
SAP组HP-IgG(+)CagA-IgG(+)	6	145.24±3.50 <sup>ab</sup>	40.30±4.19 <sup>ab</sup>
SAP组HP-IgG(+)CagA-IgG(-)	8	139.22±1.51 <sup>a</sup>	40.04±4.73 <sup>a</sup>
SAP组HP-IgG(-)CagA-IgG(-)	21	113.51±4.42	31.71±4.82
F值	/	102.06	13.51
P值	/	0.000	0.000
UAP组HP-IgG(+)CagA-IgG(+)	11	327.68±2.17 <sup>ab</sup>	54.24±7.97 <sup>ab</sup>
UAP组HP-IgG(+)CagA-IgG(-)	9	317.72±2.14 <sup>a</sup>	53.82±6.00 <sup>a</sup>
UAP组HP-IgG(-)CagA-IgG(-)	15	306.23±2.63	44.64±3.35
F值	/	262.17	11.24
P值	/	0.000	0.000
AMI组HP-IgG(+)CagA-IgG(+)	14	367.47±1.51 <sup>ab</sup>	66.17±3.47 <sup>ab</sup>
AMI组HP-IgG(+)CagA-IgG(-)	12	358.64±3.97 <sup>a</sup>	64.27±3.80 <sup>a</sup>
AMI组HP-IgG(-)CagA-IgG(-)	9	346.57±2.94	55.88±4.13
F值	/	140.98	21.79
P值	/	0.000	0.000
NCA组HP-IgG(+)CagA-IgG(+)	4	92.92±4.01 <sup>ab</sup>	3.03±0.67 <sup>ab</sup>
NCA组HP-IgG(+)CagA-IgG(-)	6	87.63±1.22 <sup>a</sup>	3.05±0.59 <sup>a</sup>
NCA组HP-IgG(-)CagA-IgG(-)	25	77.36±3.59	1.57±0.29
F值	/	51.11	48.16
P值	/	0.000	0.000

a为 $P<0.05$ ,与同组HP-IgG(-)CagA-IgG(-)亚组比较;b为 $P<0.05$ ,与同组HP-IgG(+)CagA-IgG(-)亚组比较。

#### 2.4 HP-CagA 和 HP 感染的阳性率与 MMP-9 水平、Gensini 评分的相关性

Pearson 线性相关分析发现, SAP 组、UAP 组、AMI 组及 NCA 组 HP 感染的阳性率与 MMP-9 水平、Gensini 评分呈负相关, HP-CagA 感染的阳性率与 MMP-9 水平、Gensini 评分也呈负相关, MMP-9 水平与 Gensini 评分均呈正相关(表 4 和表 5)。

表 4. 各组血清 HP-IgG 阳性率、HP-CagA-IgG 阳性率与血清 MMP-9 水平及 Gensini 评分的相关性分析

Table 4. Correlation analysis among HP-IgG positive rate, HP-CagA-IgG positive rate and serum MMP-9 levels and Gensini scores in each different group

项目	HP-IgG 阳性		HP-CagA-IgG 阳性	
	r 值	P 值	r 值	P 值
SAP 组				
MMP-9	-0.616	0.000	-0.849	0.000
Gensini 评分	-0.405	0.016	-0.658	0.000
UAP 组				
MMP-9	-0.604	0.000	-0.857	0.000
Gensini 评分	-0.378	0.025	-0.617	0.000
AMI 组				
MMP-9	-0.649	0.000	-0.757	0.000
Gensini 评分	-0.485	0.003	-0.718	0.000
NCA 组				
MMP-9	-0.475	0.004	-0.783	0.000
Gensini 评分	-0.334	0.04	-0.783	0.000

表 5. 各组血清 MMP-9 水平与 Gensini 评分的相关性分析

Table 5. Correlation analysis between serum MMP-9 levels and Gensini scores in each different group

项目	MM-9 水平	
	r 值	P 值
SAP 组 Gensini 评分	0.472	0.004
UAP 组 Gensini 评分	0.555	0.001
AMI 组 Gensini 评分	0.548	0.001
NCA 组 Gensini 评分	0.695	0.000

### 3 讨论

MMP 在冠状动脉粥样斑块,尤其是在不稳定性斑块中的浓度明显升高,是不稳定性斑块易于破裂引发临床心血管事件的主要原因之一,在冠心病的发生与发展中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。目前 MMP 家族根

据作用底物以及片断同源性分为 6 类,分别为胶原酶、明胶酶、基质降解素、基质溶解素、furin 活化的 MMP 和其他分泌型 MMP。其中 IV 型胶原酶为重要的一类,它主要有两种形式,一种被糖化,被称为 MMP-9;另一种非糖化,被称为 MMP-2。其中, MMP-9 是锌离子蛋白水解酶,为一种多功能炎症细胞因子,其与冠心病的相关性近年来备受关注,主要由斑块中巨噬细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等合成与分泌,能特异性降解细胞外基质。研究发现 MMP-9 水平与斑块稳定性有关,其表达增加、活性增强可使斑块稳定性降低,纤维帽变薄,导致斑块破裂,具有促进动脉粥样硬化形成和斑块不稳定的作用,可反映颈动脉粥样硬化的活跃状态,可用于预测斑块的稳定性结构<sup>[13]</sup>。Garvin 等<sup>[14]</sup>发现 MMP-9 水平和首次发生冠心病事件的风险呈独立相关性。El-Aziz 等<sup>[15]</sup>发现在埃及人中 MMP-9 的水平与发生 AMI 的风险有一定的相关性, MMP-9 水平可能成为未来预测 AMI 预后有意义的指标之一。解冰川等<sup>[16]</sup>发现 MMP-9 参与动脉粥样硬化的形成、斑块的不稳定性和破裂,继发血栓形成。MMP-9 可以作为预测动脉粥样硬化斑块性质的新指标。本研究发现冠心病组血清 MMP-9 水平明显高于非冠心病组, UAP 和 AMI 患者血清 MMP-9 水平明显高于 SAP 患者, AMI 患者血清 MMP-9 水平又高于 UAP 患者,提示 MMP-9 可能参与动脉粥样斑块不稳定或破裂过程,在冠心病的发生发展中发挥重要作用。

HP 被认为是世界上最普遍的细菌之一,全球平均感染率高达 50% 以上。HP 感染不仅可以导致胃十二指肠溃疡、慢性胃炎等消化系统疾患,近年来大量研究发现其感染可能还与消化系统以外的疾病有一定的相关性<sup>[17]</sup>,尤其是与冠心病之间,研究发现冠心病患者血清 HP 感染的阳性率明显增高,表明 HP 感染可能是冠心病的独立危险因素之一。据研究发现 HP 可能通过降低高密度脂蛋白胆固醇水平抑制胰岛素分泌,从而增强冠状动脉管壁的压力<sup>[18-20]</sup>,刺激炎症因子的分泌<sup>[21]</sup>及免疫机制的激活等参与粥样斑块的破裂,在冠心病的病理生理过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。本研究发现冠心病组 HP-IgG 感染阳性率明显高于非冠心病组, UAP 及 AMI 患者 HP-IgG 的感染阳性率明显高于 SAP 患者, AMI 患者 HP-IgG 的感染阳性率又高于 UAP 患者,可以间接证明冠心病与 HP 感染相关, HP 感染可能在急性冠状动脉综合症的发病机制中起着重要的作用。

HP 的致病作用与不同的毒力因子有关,其中 CagA 是 HP 中与冠心病关系最密切的主要毒力因子之一<sup>[22]</sup>。Franceschi 等<sup>[23]</sup>发现,多克隆 CagA 抗体可与血管平滑肌细胞及内皮细胞表面抗原发生交叉反应,促进血管平滑肌细胞增殖,在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用。CagA 阳性菌株的脂多糖是一种特殊的内毒素,其本身的强毒力及其毒性产物能诱发冠状动脉粥样硬化的发生与发展<sup>[24-25]</sup>。本研究发现,冠心病组 HP-CagA-IgG 阳性率明显高于非冠心病组,UAP 及 AMI 患者 HP-CagA-IgG 阳性率明显高于 SAP 患者,AMI 患者 HP-CagA-IgG 阳性率又高于 UAP 患者,说明在各种毒力的 HP 感染中,其中 HP-CagA 可能与冠心病的发生发展关系最密切。然而因条件限制,本研究暂时未对 HP 其他毒力因子进行研究。

在对胃上皮细胞系的研究中发现,HP 感染可通过激活 NF- $\kappa$ B 促进 MMP-9 基因转录,从而刺激 MMP-9 分泌,其中尤其是 HP-CagA 感染诱导 MMP-9 启动子活性更强。并且在 HP 根除后,MMP-9 水平显著降低<sup>[26]</sup>。本研究发现,无论是冠心病组还是非冠心病组患者,HP-IgG(+)组 MMP-9 均高于 HP-IgG(-)组,HP-CagA-IgG(+)组 MMP-9 均高于 HP-CagA-IgG(-)组,提示在 MMP-9 可能参与 HP 感染尤其是 HP-CagA 感染诱发动脉粥样斑块的病理生理机制过程中,HP 感染尤其是 HP-CagA 感染可能通过影响血清 MMP-9 水平,在冠心病的发生与发展中发挥重要的作用,HP 感染影响血清 MMP-9 水平,参与动脉粥样硬化的病理生理过程可能是通过 CagA 毒力因子所实现的。

冠状动脉造影是诊断冠心病的金标准,它能定量评价冠状动脉管腔的狭窄程度,是对冠状动脉病变程度评估的一种非常有效的经典方法,Gensini 评分是目前公认的可全面反映冠心病冠状动脉病变严重程度的量化评分,它能为数据的统计学分析提供定量变量,本研究通过 Pearson 线性相关分析结果,结合冠状动脉造影结果,分别分析 HP-CagA-IgG 感染阳性率、HP-IgG 感染阳性率及血清 MMP-9 水平与冠状动脉 Gensini 评分的相关性,结果均显示其与冠状动脉 Gensini 评分均有明显相关性,其中血清 HP-CagA-IgG 抗体的阳性率与 Gensini 评分之间关系最密切,进一步提示 HP 感染参与冠心病的发生发展可能是通过毒力因子 CagA 所实现的。

综上所述,冠心病的发生发展可能与 HP 感染,尤其与 HP-CagA 感染有关,其可能是通过诱导内皮细胞大量分泌 MMP-9 所致,未来可能作为预测冠

状动脉病变程度的血清学新指标。根治 HP 感染未来可能可以作为冠心病的二级预防措施之一,减少心血管疾病的患病率及死亡率,抑制血清 MMP-9 水平可能为预防急性冠状动脉事件的新方向。

总之,近来越来越多研究表明 HP 感染可能与冠心病有一定的相关,是冠心病的一个独立的危险因素,然而目前的研究多在病理生理机制中,今后需要更多的前瞻性、大样本等多层面研究进一步证明 HP 感染是否是冠心病的危险因素之一,为冠心病的防治提供新手段。

#### [参考文献]

- [1] 井立省,王德昭,邹爱春,等. 幽门螺杆菌和血浆血红素加氧酶 1 与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(11): 1133-1137.
- [2] 黄冰生,程颖,解强,等. 幽门螺杆菌感染对冠心病患者血脂和血浆高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(5): 389-391.
- [3] 郭新贵,王守东,林宪如. 冠心病患者抗幽门螺杆菌抗体的检出及与冠心病危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(1): 82-84.
- [4] 陈新. 幽门螺杆菌感染与冠状动脉疾病关系的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9(2): 127-130.
- [5] Hughes WS. An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2014, 19(3): 239-241.
- [6] Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori infection increase the risk of myocardial infarction: A Meta-analysis of 26 studies involving more than 20000 participants[J]. Helicobacter, 2015, 20(3): 176-183.
- [7] Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, et al. Coronary artery disease and helicobacter pylori infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy[J]. Int J Cardiol, 2016, 223: 711-712.
- [8] Zhang S, Guo Y, Ma Y, et al. Cytotoxin-associated gene-A seropositive virulent strains of helicobacter pylori and atherosclerotic diseases: a systematic review[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121: 946-951.
- [9] Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function[J]. Physiol Rev, 2007, 87(4): 1285-1342.
- [10] 王腾玉,彭成海. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究进展[J]. 中国综合临床, 2012, 28(9): 997-999.
- [11] Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell

- death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization[J]. *Circulation*, 2001, 103(7): 926-933.
- [12] Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption[J]. *Stroke*, 2000, 31(1): 40-47.
- [13] 赵红, 楚叶萌, 王苏平, 等. 幽门螺杆菌感染与颈动脉粥样硬化狭窄程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6): 620-624.
- [14] Garvin P, Jonasson L, Nilsson L, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels predict first-time coronary heart disease: An 8-year follow-up of a community-based middle aged population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138290.
- [15] El-Aziz TAA, Mohamed RH. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and outcome after acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 524-528.
- [16] 解冰川, 韩瑞, 仇福成, 等. 基质金属蛋白酶-9 及超敏 C 反应蛋白与颈动脉斑块稳定性关系的研究[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(4): 592-594.
- [17] 许先进, 金立军. 幽门螺杆菌感染与冠心病相关性的研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(2): 244-248.
- [18] Jia EZ, Zhao FJ, Hao B, et al. Helicobacter pylori infection is associated with decreased serum levels of high density lipoprotein, but not with the severity of coronary atherosclerosis[J]. *Lipids Health Dis*, 2009, 8: 59.
- [19] Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, et al. Current infection with helicobacter pylori, but not seropositivity to chlamydia pneumoniae or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(3): 427-432.
- [20] Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, et al. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(9): 1140-1147.
- [21] Rahman MA, Cope MB, Sarker SA, et al. Helicobacter pylori Infection and Inflammation: Implication for the pathophysiology of diabetes and coronary heart disease in Asian Indians[J]. *J Life Sci*, 2009, 1(1): 45-50.
- [22] Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, et al. Significant association of CagA positive helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction[J]. *Heart*, 2000, 84B: 667-671.
- [23] Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between helicobacter pylori infection and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 106(4): 430-434.
- [24] Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori [J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(4): 217-221.
- [25] Izadi M, Fazel M, Sharubandi SH, et al. Helicobacter species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease[J]. *Cardiovas Pathol*, 2012, 21(4): 307-311.
- [26] Kubben FJ, Sier CF, Schram MT, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(5): 498-504.

(此文编辑 文玉珊)