

## 冠心病患者幽门螺杆菌感染与斑块特征、脂代谢、炎症反应的相关性

黄 勇, 李蔚华, 尹 虹, 饶 红

(华中科技大学同济医学院附属梨园医院心内科, 湖北省武汉市 430077)

[关键词] 冠心病; 幽门螺杆菌; 斑块特征; 脂代谢; 炎症反应

[摘 要] **目的** 探讨冠心病患者幽门螺杆菌(Hp)感染与斑块特征、脂代谢、炎症反应的相关性。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2019 年 3 月本院首诊的冠心病患者 178 例作为研究对象, 根据 Hp 感染检测结果进一步分为 Hp 阳性组 65 例、Hp 阴性组 113 例。对比 2 组冠心病患者冠状动脉造影结果、颈动脉超声斑块特征, 以及外周血脂代谢指标、血清炎症介质水平的差异。**结果** 冠状动脉造影结果显示, 2 组冠心病患者的冠状动脉病变支数、斑块性质差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Hp 阳性组 Gensini 积分大于 Hp 阴性组( $P<0.01$ )。Hp 阳性组的颈动脉超声斑块面积、内膜中膜厚度大于 Hp 阴性组( $P<0.01$ ); 2 组斑块性质差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Hp 阳性组血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平高于 Hp 阴性组, 高密度脂蛋白胆固醇水平低于 Hp 阴性组( $P<0.01$ )。Hp 阳性组血清白细胞介素 6、白细胞介素 18、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、高敏 C 反应蛋白水平高于 Hp 阴性组( $P<0.05$ )。**结论** 合并 Hp 感染可能是导致冠心病患者斑块稳定性下降、脂质代谢紊乱加剧、炎症反应加重的重要因素之一。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Relationship between Helicobacter pylori infection and plaque characteristics, lipid metabolism, inflammatory response in patients with coronary heart disease

HUANG Yong, LI Weihua, YI Hong, RAO Hong

(Department of Cardiology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; Helicobacter pylori; plaque characteristics; lipid metabolism; inflammatory response

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between Helicobacter pylori (Hp) infection and plaque characteristics, lipid metabolism and inflammatory response in patients with coronary heart disease. **Methods** 178 patients with coronary heart disease who were first diagnosed in our hospital from August 2017 to March 2019 were selected as the subjects of study. According to the results of detection of Hp infection, the patients were further divided into 65 cases of Hp positive group and 113 cases of Hp negative group. The differences of coronary angiographic results, carotid ultrasound plaque characteristics, peripheral blood lipid metabolism and serum inflammatory mediators levels were compared between the two groups. **Results** The results of coronary angiography showed that there were significant differences in the number of coronary artery lesions and the nature of coronary plaque between the two groups ( $P<0.05$ ). Gensini score of Hp positive group was higher than that of Hp negative group ( $P<0.01$ ). Plaque area of carotid ultrasound, intima-media thickness in Hp positive group were larger than those in Hp negative group ( $P<0.01$ ); There was significant difference in plaque nature between the two groups ( $P<0.05$ ). The levels of serum total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in Hp positive group were higher than those in Hp negative group, and the level of high density lipoprotein cholesterol was lower than that in Hp negative group ( $P<0.01$ ). The serum levels of interleukin-6, interleukin-18, tumor necrosis factor  $\alpha$  and high-sensitivity C-reactive protein in Hp positive group were higher than those in Hp negative group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of Hp infection may be one of the important factors leading to the decrease of plaque stability, the increase of lipid metabolism disorder and the aggravation of inflammatory reaction in patients with

coronary heart disease.

冠心病是临床严重的心血管疾病,其病理机制是冠状动脉狭窄导致的心肌血供不足以及心脏功能器质性改变<sup>[1-2]</sup>。炎症反应伴随着冠心病的发生发展,而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的致炎作用已经明确。目前有研究<sup>[3]</sup>发现急性心肌梗死合并 Hp 感染者心肌酶谱指标水平增高更为显著,推测 Hp 感染是心肌梗死等冠心病发生的促发因素之一,但关于这一方向的研究目前涉及不多。本文对比不同 Hp 感染情况的首发冠心病患者病情严重程度的差异,旨在明确 Hp 感染在冠心病病程中扮演的角色,为后续冠心病病情评估、临床治疗指导等提供借鉴。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

以 2017 年 8 月至 2019 年 3 月本院首诊的冠心病患者 178 例作为研究对象,纳入标准:(1)首次确诊冠心病,既往未经相关治疗;(2)年龄<80 周岁;(3)肝肾功能基本正常。排除标准:(1)合并活动性感染;(2)既往有脑梗死、脑出血病史;(3)合并病毒性心肌炎、瓣膜性心脏病、肥厚性心脏病等其他心脏疾患;(4)既往有心脏手术史;(5)入院前 6 个月内服用过可能影响脂质代谢的药物。根据 Hp 感染检测结果进一步分为 Hp 阳性组 65 例、Hp 阴性组 113 例。2 组患者均本人签署知情同意书,研究计划获本院伦理委员会批准。

### 1.2 Hp 感染检测

采用<sup>14</sup>C 尿素呼气试验检测 2 组冠心病患者的 Hp 感染情况,≥200 dpm 说明 Hp 阳性。

### 1.3 冠状动脉造影检查

冠状动脉造影检查后,记录冠状动脉病变支数、性质、分布、面积、积分等基本数据。

### 1.4 颈动脉斑块检查

应用飞利浦 EPIQ5 彩色多普勒超声仪检测 2 组患者的颈动脉斑块情况。具体操作如下:嘱患者安静平卧(检查前至少安静休息 10 min),头略后仰,充分暴露颈部,超声探头设置频率 5~12 MHz,横置于胸锁乳头肌前沿进行探测,测量斑块面积、颈总动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)。根据斑块回声强度、组织病理学形态将斑块分为软斑、硬斑、混合斑。

### 1.5 脂代谢、炎症反应相关指标检测

入院后治疗前,留取 2 组患者的空腹外周血标本 3.0 mL×2 份,其中一份直接采用西门子 ADVIA 1800 全自动生物化学分析仪检测脂代谢指标的水平,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。另一份分离血清,采用酶联免疫吸附法检测其中炎症介质的水平,包括白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-18、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。

### 1.6 统计学方法

选择软件 SPSS 20.0 对文中数据进行分析。基线资料中的性别、斑块性质属于计数资料,以百分数表示;年龄、心脏不适病程、体质指数(body mass index, BMI)、斑块面积、IMT 及脂代谢指标、炎症介质均属于计量资料,以  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组间计数资料的比较采用卡方检验,计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

2 组冠心病患者的性别、年龄、心脏不适病程、BMI 等基线资料分布差异无统计学意义(*P*>0.05; 表 1)。

表 1. 2 组冠心病患者的基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups of patients with coronary heart disease

| 项 目                     | Hp 阳性组<br>( <i>n</i> =65) | Hp 阴性组<br>( <i>n</i> =113) | <i>t</i> / $\chi^2$ | <i>P</i> |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| 男性[例(%)]                | 35(53.85)                 | 60(53.10)                  | 0.009               | 0.923    |
| 女性[例(%)]                | 30(46.15)                 | 53(46.90)                  |                     |          |
| 年龄(岁)                   | 67.49±12.18               | 67.30±11.54                | 0.104               | 0.459    |
| 心脏不适病程<br>(月)           | 7.38±1.21                 | 7.20±1.09                  | 1.019               | 0.155    |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.01±2.87                | 23.98±2.92                 | 0.066               | 0.474    |

### 2.2 冠状动脉造影结果

冠状动脉造影结果显示,2 组冠心病患者的冠状动脉病变支数、斑块性质差异有统计学意义(*P*<

0.05);Hp 阳性组患者的冠心病 Gensini 积分大于 Hp 阴性组患者,差异有统计学意义( $P<0.01$ ;表 2、图 1)。

表 2. 2 组冠状动脉造影结果比较

Table 2. Comparison of coronary angiographic results between two groups

| 项 目        | Hp 阳性组<br>( <i>n</i> =65) | Hp 阴性组<br>( <i>n</i> =113) | <i>t</i> / $\chi^2$ | <i>P</i> |
|------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| 病变支数[例(%)] |                           |                            | 19.225              | 0.000    |
| 单支病变       | 6(9.23)                   | 28(24.78)                  |                     |          |
| 2 支病变      | 20(30.77)                 | 54(47.79)                  |                     |          |
| 3 支病变      | 39(60.00)                 | 31(27.43)                  |                     |          |
| 斑块性质[例(%)] |                           |                            | 6.507               | 0.011    |
| 稳定性斑块      | 20(30.77)                 | 57(50.44)                  |                     |          |
| 不稳定性斑块     | 45(69.23)                 | 56(49.56)                  |                     |          |
| Gensini 积分 | 19.72±2.10                | 14.08±1.61                 | 20.087              | 0.000    |

2.3 颈动脉斑块特征

冠心病患者 Hp 阳性组的颈动脉超声斑块面积、IMT 均大于 Hp 阴性组( $P<0.01$ );2 组斑块性质差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表 3、图 2)。

表 3. 2 组冠心病患者颈动脉斑块特征比较

Table 3. Comparison of carotid plaque characteristics between two groups of patients with coronary heart disease

| 分 组                 | <i>n</i> | 斑块面积( $\text{mm}^2$ ) | IMT(mm)   | 斑块性质[例(%)] |           |           |
|---------------------|----------|-----------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
|                     |          |                       |           | 软斑         | 硬斑        | 混合斑       |
| Hp 阳性组              | 65       | 10.13±1.54            | 0.81±0.09 | 37(56.92)  | 10(15.38) | 18(27.69) |
| Hp 阴性组              | 113      | 8.94±1.02             | 0.59±0.08 | 40(35.40)  | 26(23.01) | 47(41.59) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 6.191                 | 16.338    |            | 7.789     |           |
| <i>P</i>            |          | 0.000                 | 0.000     |            | 0.020     |           |

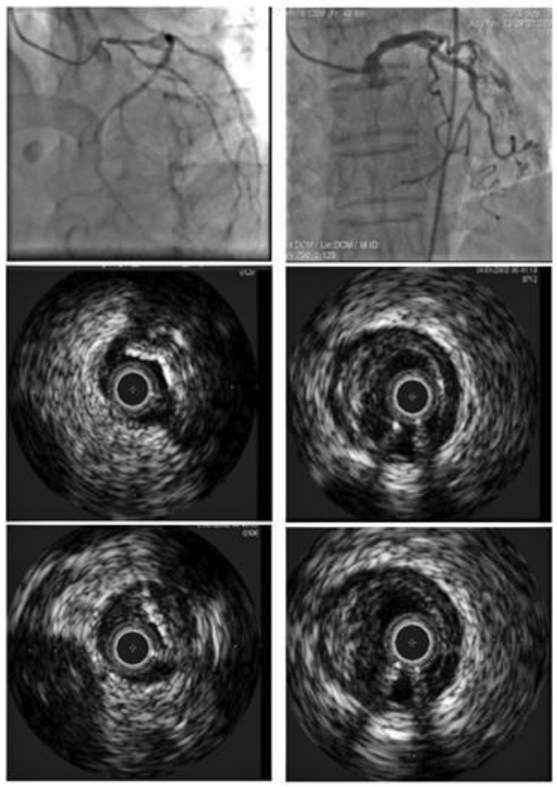


图 1. 冠状动脉数字减影血管造影和血管内超声图 左列为 Hp 阳性组,右列为 Hp 阴性组。

Figure 1. Coronary digital subtraction angiography and intravascular ultrasound

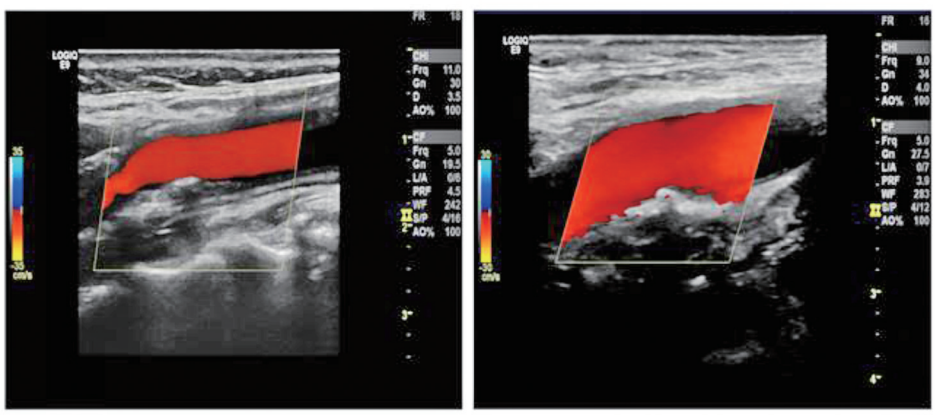


图 2. 颈动脉斑块超声典型图 左为 Hp 阳性组,右为 Hp 阴性组。

Figure 2. Typical ultrasound images of carotid plaques

## 2.4 脂代谢指标

冠心病患者 Hp 阳性组外周血中 TC、LDLC 水平高于 Hp 阴性组, HDLC 水平低于 Hp 阴性组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ ; 表 4)。

表 4. 2 组冠心病患者血脂水平比较 (mmol/L)

Table 4. Comparison of blood lipid levels between two groups of patients with coronary heart disease (mmol/L)

| 分 组      | <i>n</i> | TC         | LDLC      | HDLC      |
|----------|----------|------------|-----------|-----------|
| Hp 阳性组   | 65       | 10.28±1.64 | 5.82±0.69 | 0.51±0.07 |
| Hp 阴性组   | 113      | 7.12±0.86  | 4.72±0.53 | 0.73±0.09 |
| <i>t</i> |          | 16.865     | 11.912    | 16.968    |
| <i>P</i> |          | 0.000      | 0.000     | 0.000     |

## 2.5 炎症介质

冠心病患者 Hp 阳性组血清 IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平高于 Hp 阴性组, 差异均有统计学意义

表 5. 2 组冠心病患者炎症介质水平比较

Table 5. Comparison of inflammatory mediators between two groups of patients with coronary heart disease

| 分 组      | <i>n</i> | IL-6 (ng/L) | IL-18 (ng/L) | TNF- $\alpha$ (ng/L) | hs-CRP (mg/L) |
|----------|----------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| Hp 阳性组   | 65       | 40.38±5.61  | 19.27±2.16   | 57.38±7.21           | 12.17±1.54    |
| Hp 阴性组   | 113      | 32.07±4.65  | 13.05±1.48   | 40.22±5.94           | 9.08±1.13     |
| <i>t</i> |          | 10.633      | 22.728       | 17.141               | 15.337        |
| <i>P</i> |          | 0.000       | 0.000        | 0.000                | 0.000         |

## 3.2 Hp 感染与冠心病

本文选择首诊冠心病患者作为研究对象, 根据其 Hp 感染与否进行分组, 首先分析其斑块特征的差异。经超声检查发现, Hp 阳性组冠心病患者的斑块面积及 IMT 均较大, 且斑块性质中软斑比例较高。随冠状动脉粥样硬化程度加剧, IMT 持续增加; 随斑块硬度降低, 斑块稳定性随之下降。以上结果说明 Hp 感染可增加冠心病患者的斑块体积并降低斑块稳定性。以上结果的出现可能与以下机制相关: Hp 感染后直接作用于动脉管壁, 诱发血管炎症反应并造成内皮细胞损伤, 促进动脉粥样硬化斑块形成及进展。脂质代谢紊乱是冠状动脉粥样硬化斑块形成的重要基础, 故积极调节血脂是冠心病治疗的基础手段之一<sup>[9-10]</sup>。文中冠心病患者 Hp 阳性组外周血中 TC、LDLC 水平较高而 HDLC 水平较低, 说明 Hp 感染可进一步加剧冠心病患者的脂质代谢紊乱, 这也是其扩大斑块体积、降低斑块稳定性的重要途径之一。除冠状动脉局部炎症反应外, 文中探讨 Hp 对冠心病患者全身炎症反应的影响并发

( $P<0.05$ ; 表 5)。

## 3 讨 论

### 3.1 Hp 感染与血管性疾病

Hp 是一种革兰染色阴性微需氧菌, 最早于胃黏膜中分离出, 且确定可增加非溃疡性消化不良、消化性溃疡、胃癌等发病率<sup>[4-5]</sup>。随着临床研究逐步深入, 有学者发现 Hp 感染与多种血管性疾病的发生存在一定内在联系。冠心病是当下研究最多的心血管疾病, 随老龄人口基数增加以及生活水平改善, 我国冠心病发病率大幅增加, 成为老年人死亡的重要原因之一。关于 Hp 与冠心病发生发展间的具体关系不明, 目前的主流学说包括: (1) 慢性炎症反应假说; (2) 脂质过氧化假说; (3) 血脂代谢异常假说; (4) 营养成分吸收障碍假说<sup>[6-8]</sup>。

现, Hp 阳性组血清 IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 等常见炎症介质的水平较高, 说明 Hp 感染也可能通过升高全身炎症反应水平而促进动脉粥样硬化进展; 与文献报道<sup>[11-12]</sup>基本吻合。

### 3.3 研究创新性不足

本研究根据 Hp 感染情况对冠心病患者进行分组, 并直观比较斑块特征、脂代谢紊乱程度、炎症反应水平等冠心病病情常见评估指标, 使 Hp 对冠心病病情的影响十分清晰。但此次研究纳入病例数有限, 且未涉及 Hp 实现以上影响的分子机制, 可能导致数据存在偏倚且研究深度不足。

### 3.4 小结及展望

本文初步明确了 Hp 感染对冠心病病情的负面作用, 有待后续开展大样本临床研究或者基础研究, 以深入阐明 Hp 感染促进冠心病病情进展的机制, 为冠心病患者的抗 Hp 治疗提供依据。

### [参考文献]

[1] Yang GR, Dye TD, Zand MS, et al. Association between



- neck circumference and coronary heart disease: A Meta-analysis[J]. Asian Pac Isl Nurs J, 2019, 4(1): 34-46.
- [2] Bodkhe S, Jajoo SU, Jajoo UN, et al. Epidemiology of confirmed coronary heart disease among population older than 60 years in rural central India--A community-based cross-sectional study[J]. Indian Heart J, 2019, 71(1): 39-44.
- [3] 林丽, 杨靖. 急性心肌梗死患者血清心肌酶、心肌蛋白与幽门螺杆菌感染的关联性[J]. 海南医学, 2018, 29(4): 497-499.
- [4] Hajiani E, Alavinejad P, Avandi N, et al. Comparison of levofloxacin-based, 10-day sequential therapy with 14-day quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized clinical trial [J]. Middle East J Dig Dis, 2018, 10(4): 242-248.
- [5] Mandal AK, Kaffle P, Puri P, et al. An association of *Helicobacter pylori* infection with endoscopic and histological findings in the Nepalese population [J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(3): 1227-1231.
- [6] Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, et al. Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation [J]. Arch Med Sci, 2016, 12(1): 45-54.
- [7] Sun J, Rangan P, Bhat SS, et al. A Meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* infection and risk of coronary heart disease from published prospective studies [J]. Helicobacter, 2016, 21(1): 11-23.
- [8] Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease--searching for connections [J]. World J Cardiol, 2015, 7(4): 187-203.
- [9] 王少君, 邹德玲, 任丽, 等. 幽门螺旋杆菌感染对老年急性冠状动脉综合征患者炎症因子、血脂指标和冠状动脉狭窄程度的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(10): 1099-1103.
- [10] 王苏平, 楚叶萌, 吴晓君. Toll 样受体 4 在幽门螺旋杆菌感染致动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(8): 855-858.
- [11] Hu Z, Zhang Y, Li Z, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation [J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 66700-66712.
- [12] Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, et al. Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation [J]. Arch Med Sci, 2016, 12(1): 45-54.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 693 页)

- [5] Bryniarski KL, Tokarek T, Bryk T, et al. Intima-media thickness and ankle-brachial index are correlated with the extent of coronary artery disease measured by the SYNTAX score [J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2018, 14(1): 52-58.
- [6] Chang LK. Overnight pulse oximetry for obstructive sleep apnea screening among patients with snoring in primary care setting: clinical case report [J]. J Family Med Prim Care, 2018, 7(5): 1086-1089.
- [7] Ragia G, Archontogeorgis K, Simmaco M, et al. Genetics of obstructive sleep apnea: vitamin D receptor gene variation affects both vitamin D serum concentration and disease susceptibility [J]. OMICS, 2019, 23(1): 45-53.
- [8] Alshehri MA, Alharthi SR, Alsawat AA, et al. Clinical characteristics of type 2 diabetics who are at high risk for obstructive sleep apnea [J]. Med Arch, 2018, 72(4): 249-252.
- [9] Lu SS, Xie J, Su CQ, et al. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke [J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 200.
- [10] Qaism M, Bukhari SA, Ghani MJ, et al. Relationship of oxidative stress with elevated level of DNA damage and homocysteine in cardiovascular disease patients [J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(6 Suppl): 2297-2302.
- [11] Wu N, Chen X, Li M, et al. Predicting obstructive coronary artery disease using carotid ultrasound parameters: a nomogram from a large real-world clinical data [J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(8): e12956.
- [12] Baniak LM, Chasens ER, Luyster FS, et al. Obstructive sleep apnea and self-reported functional impairment in revascularized patients with coronary artery disease in the RICCADSA trial [J]. Sleep Breath, 2018, 22(4): 1169-1177.
- [13] Lin SH, Branson C, Leung J, et al. Oximetry as an accurate tool for identifying moderate to severe sleep apnea in patients with acute stroke [J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(12): 2065-2073.
- [14] Li J, Yu LQ, Jiang M, et al. Homocysteine level in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and the impact of continuous positive airway pressure treatment [J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(11): 1549-1554.
- [15] Liu DS, Wang SL, Li JM, et al. Allicin improves carotid artery intima-media thickness in coronary artery disease patients with hyperhomocysteinemia [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1722-1726.

(此文编辑 朱雯霞)