

## 干预急性冠状动脉综合征患者幽门螺旋杆菌感染对其预后及血炎症介质的影响

刘大男<sup>1</sup>, 何作云<sup>1</sup>, 刘兴德<sup>2</sup>, 李金生<sup>2</sup>, 方颖<sup>2</sup>, 吴立荣<sup>2</sup>, 李屏<sup>2</sup>

(1. 第三军医大学新桥医院心内科, 重庆市 400037; 2. 贵阳医学院附属医院心内科, 贵州省贵阳市 550004)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 幽门螺旋杆菌; 冠心病事件; 炎症介质; 二级预防

[摘要] 目的 探讨根除幽门螺旋杆菌治疗对急性冠状动脉综合征患者再发冠心病事件及血炎症介质的影响。方法 将伴幽门螺旋杆菌感染的急性冠状动脉综合征患者随机分为对照组( $n=74$ )和治疗组( $n=82$ ), 对照组采用常规药物治疗, 治疗组在常规药物治疗的基础上加用奥美拉唑(20 mg, 2次/天)、克拉霉素(500 mg, 2次/天)和阿莫西林(500 mg, 3次/天)口服, 疗程10天。观察再发冠心病事件的发生率, 并取血检测幽门螺旋杆菌IgG、超敏C反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子1和白细胞介素6。结果 随访12个月, 再发冠心病事件的发生率治疗组为6.76%, 对照组为14.63%, 治疗组相对危险降低53.79% ( $P=0.0193$ ), 其中非致死性急性心肌梗死治疗组为5.41%, 对照组为15.85%, 治疗组相对危险降低65.87% ( $P=0.0387$ ); 其他事件的发生率治疗组为14.86%, 对照组为39.02%, 治疗组相对危险降低61.92% ( $P=0.005$ ), 其中治疗组因心绞痛入院的为8.11%, 对照组为20.73%, 治疗组相对危险降低60.88% ( $P=0.0269$ ), 冠状动脉支架植入术和旁路移植术在治疗组为4.05%, 对照组为14.63%, 治疗组相对危险降低72.35% ( $P=0.0252$ )。与治疗前及对照组相同时间点比较, 治疗组治疗后幽门螺旋杆菌IgG、超敏C反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子1及白细胞介素6水平显著降低( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。结论 根除幽门螺旋杆菌治疗可降低非致死性急性心肌梗死的发生率、因心绞痛入院率, 减少对冠状动脉支架植入术和旁路移植术的需求, 并降低血炎症介质水平, 表明根除幽门螺旋杆菌感染治疗在冠心病二级预防中起有益作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effects of Helicobacter Pylori Eradication on Prognosis and Serum Leves of Inflammation Substances in Acute Coronary Syndrome Patiens

LIU Da-Nan<sup>1</sup>, HE Zuo-Yun<sup>1</sup>, LIU Xing-De<sup>2</sup>, LI Jin-Sheng<sup>2</sup>, FANG Ying<sup>2</sup>, WU Li-Rong<sup>2</sup>, and LI Ping<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Zhongqing 400037; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Helicobacter Pylori; Coronary Events; Inflammation Substances; Secondary Prevention

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effects of Helicobacter pylori (Hp) eradication on coronary events and the serum levels of inflammation substances in acute coronary syndrome patiens. **Methods** 46 Unstable angina patiens and 110 acute myocardial infarction patiens with evidence of Hp infection were randomized into control group ( $n=82$ ) and treatment group ( $n=74$ ).

Treatment group were treated with Omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for ten days in addition to conventional therapy (control group) were used for Hp eradication. **Results** The follow up period was one year. The incidence of the coronary artery events were 6.76% in treatment group and 14.63% in control group, with a reduction of relative risk by 48.85% for treatment group ( $P=0.0246$ ). Among them, incidence of non-fatal myocardial infarction reduced by 65.87% in treatment group compared to control group (5.41% vs 15.85%,  $P=0.0387$ ); the incidence of the other events also decreased by 61.92% in treatment group compared to control group (14.86% vs 39.02%,  $P=0.005$ ). Among them, the demand for PCI/CABG was 4.05% in treatment group and 14.63% in control group, with a reduction of relative risk by 72.35% in treatment group ( $P=0.0252$ ), readmission with angina reduced by 60.88% in treatment group compared to control group (8.11% vs 20.73%,  $P=0.0269$ ). The serum levels of IgG, high sentsitivity C-reactive protein (hsCRP), soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) and interleukin 6 (IL-6) in treatment group were distinctly lower than those in control group after treatment ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). **Conclusion** Hp eradication can significantly decrease the incidence of nonfatal myocardial infarction and readmission with angina and the demand for PCI/CABG.

[收稿日期] 2006-06-09 [修回日期] 2007-04-01

[基金项目] 贵州省科学基金(19991177)

[作者简介] 刘大男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管临床及冠心病防治研究, E-mail 为 liudan2000@yahoo.com.cn。何作云, 硕士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管临床及急性冠状动脉综合征发病机制研究。刘兴德, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管临床及冠心病防治研究。

幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染与冠心病的发生和发展密切相关,我们前期的研究表明Hp感染参与了动脉粥样硬化和急性心肌梗死的病理过程,可能是后者的促发因素<sup>[1,2]</sup>。本研究通过对伴Hp感染的急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者进行根除Hp治疗,观察其对再发冠心病事件的影响及血幽门螺旋杆菌特异性抗体(HpIgG)和炎症介质的变化,以探讨根除Hp治疗对冠心病二级预防的临床价值及可能机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择符合WHO冠心病诊断标准的156例患者,其中不稳定型心绞痛46例,急性心肌梗死110例,经心电图、心肌损伤标记物及冠状动脉造影检查确诊,且<sup>14</sup>C尿素呼气实验及血清HpIgG阳性(符合1999年经全国Hp专家讨论制定的科研诊断标准)。入选患者排除如下情况:①心源性休克;②按照NYHA分级心功能大于Ⅲ级者;③经药物治疗收缩压 $\geq 180$  mmHg或舒张压 $\geq 110$  mmHg;④明显心脏扩大者;⑤严重心律失常者;⑥严重不稳定型心绞痛患者;⑦合并明显影响血液动力学的心瓣膜病患者;⑧有明显肝肾功能不全、肿瘤、自身免疫或结缔组织疾病;⑨1个月内用过抗生素;⑩拟近期作心脏血管介入治疗;⑪有脑卒中史。患者知情并签署同意书。

### 1.2 研究方法

对筛选合格者随机分为治疗组和对照组,两组均给予冠心病常规治疗(抗血小板药、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯类、钙拮抗剂及他汀类调脂药),治疗组在常规治疗的基础上服用抗Hp治疗药物,方案为奥美拉唑20 mg(2次/天)、克拉霉素500 mg(2次/天)、阿莫西林500 mg(3次/天),疗程10天。受试期间患者保持原来的饮食习惯及生活方式。随访12个月,分别于治疗后6周、3个月、6个月和12个月复诊,复诊时按照要求对患者进行详细的问诊,并查HpIgG及炎症介质。随访过程中及时登记患者发生的冠心病事件(包括非致死性心肌梗死、致死性心肌梗死、冠心病猝死及其他冠心病死亡)、其他事件(包括因心绞痛入院、脑卒中、冠状动脉支架植入术和旁路移植术需求)。如在用药1个月内行心血管介入治疗,或随访过程中因其他原因接受抗生素治疗,结束继续随访。

### 1.3 根除幽门螺旋杆菌治疗后复查

治疗结束后1个月复查<sup>14</sup>C尿素呼气实验,转阴

认为Hp被根除。

### 1.4 幽门螺旋杆菌IgG及炎症介质测定

分别于治疗后6周、3个月、6个月和12个月采集空腹静脉血,分离血浆置-70℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法测定HpIgG,试剂盒由德国欧蒙实验免疫制品有限公司提供。采用酶联免疫吸附法测定超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP),可溶性细胞间粘附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),试剂盒由深圳晶美公司提供。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS10.0统计软件。两样本率的比较用 $\chi^2$ 检验,同组治疗前后比较用配对 $t$ 检验,两组间比较用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料及随访情况

共有156例患者随机入选,其中治疗组74例,对照组82例,两组患者在治疗前的基本情况、合并用药、基线HpIgG及炎症介质水平等方面匹配良好(表1和2)。

表1. 两组入选病例基础情况比较

项 目	治疗组 ( $n = 74$ )	对照组 ( $n = 82$ )
男/女 (例)	53/21	58/24
年龄 (岁)		
男性	59.0 $\pm$ 9.9	59.2 $\pm$ 9.7
女性	63.2 $\pm$ 7.3	63.5 $\pm$ 6.9
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.9 $\pm$ 2.7	24.7 $\pm$ 2.8
收缩压 (mm Hg)	129.6 $\pm$ 18.0	129.7 $\pm$ 18.1
舒张压 (mm Hg)	80.0 $\pm$ 10.2	80.1 $\pm$ 10.1
心率 (beat/min)	74.4 $\pm$ 9.1	74.6 $\pm$ 9.3
吸烟 (例)	25 (33.78%)	29 (35.37%)
饮酒 (例)	11 (14.86%)	12 (14.63%)
不稳定型心绞痛 (例)	21 (28.38%)	25 (30.49%)
急性心肌梗死 (例)	53 (71.62%)	57 (69.51%)
2型糖尿病 (例)	9 (12.16%)	11 (13.41%)
高血压 (例)	36 (48.65%)	40 (48.78%)
总胆固醇 (mmol/L)	4.76 $\pm$ 0.90	4.68 $\pm$ 0.92
LDLC (mmol/L)	2.67 $\pm$ 0.93	2.70 $\pm$ 0.91
甘油三酯 (mmol/L)	1.57 $\pm$ 0.83	1.54 $\pm$ 0.81
HDLc (mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.31	1.28 $\pm$ 0.31

表 2. 两组幽门螺旋杆菌 IgG 和炎症介质水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	HpIgG (ku/L)	hsCRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	sICAM-1 ( $\mu$ g/L)
治疗组 (n= 74)				
治疗前	65.71 $\pm$ 13.43	9.67 $\pm$ 4.12	43.62 $\pm$ 15.42	526.02 $\pm$ 93.45
治疗后 6 周	65.40 $\pm$ 13.52	7.38 $\pm$ 3.04 <sup>bc</sup>	34.54 $\pm$ 13.21 <sup>bc</sup>	453.62 $\pm$ 85.37 <sup>bd</sup>
治疗后 3 月	63.12 $\pm$ 12.86	5.24 $\pm$ 2.86 <sup>bd</sup>	32.01 $\pm$ 13.02 <sup>bd</sup>	409.86 $\pm$ 78.66 <sup>bd</sup>
治疗后 6 月	60.97 $\pm$ 12.77	4.46 $\pm$ 2.32 <sup>bc</sup>	32.54 $\pm$ 13.63 <sup>bc</sup>	389.92 $\pm$ 69.45 <sup>bd</sup>
治疗后 12 月	58.89 $\pm$ 12.10 <sup>bd</sup>	4.27 $\pm$ 2.30 <sup>bd</sup>	31.42 $\pm$ 13.94 <sup>bd</sup>	380.57 $\pm$ 68.37 <sup>bd</sup>
对照组 (n= 82)				
治疗前	66.20 $\pm$ 13.49	9.79 $\pm$ 4.27	44.46 $\pm$ 15.50	521.61 $\pm$ 93.38
治疗后 6 周	65.58 $\pm$ 13.81	8.50 $\pm$ 3.21 <sup>a</sup>	39.20 $\pm$ 14.21 <sup>a</sup>	488.53 $\pm$ 85.13 <sup>b</sup>
治疗后 3 月	64.57 $\pm$ 13.16	7.14 $\pm$ 2.92 <sup>b</sup>	38.75 $\pm$ 14.26 <sup>b</sup>	459.86 $\pm$ 84.78 <sup>b</sup>
治疗后 6 月	62.94 $\pm$ 13.04	6.97 $\pm$ 3.30 <sup>b</sup>	37.81 $\pm$ 14.20 <sup>b</sup>	449.92 $\pm$ 86.76 <sup>b</sup>
治疗后 12 月	63.07 $\pm$ 12.70	6.73 $\pm$ 3.10 <sup>b</sup>	37.69 $\pm$ 14.82 <sup>b</sup>	447.75 $\pm$ 85.37 <sup>ab</sup>

为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与治疗前比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

## 2.2 幽门螺旋杆菌根除情况

治疗组有 70 例<sup>14</sup>C 尿素呼气实验转阴, 根除率为 94.59%, 对照组根除率为 17.07%, HpIgG 水平在治疗后 12 个月与治疗前和对照组相同时间点比较显著降低( $P < 0.001$ )。

## 2.3 血炎症介质的变化

与治疗前比较, 治疗组治疗后 6 周、3 个月的 hsCRP、sICAM-1 和 IL-6 水平显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与对照组相同时间点比较, 治疗组治疗后 hsCRP、sICAM-1 和 IL-6 水平显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 表 2)。

## 2.4 各类临床事件

治疗组与对照组比较可显著降低冠心病事件危险, 其中非致死性急性心肌梗死危险性显著降低( $P < 0.05$ ); 同时因心绞痛入院、对冠状动脉支架植入术和旁路移植术需求的危险性也显著降低( $P < 0.05$ ; 表 3)。

## 2.5 副作用

治疗组仅 2 例出现口干、头晕、恶心, 均能耐受, 并于治疗结束后逐渐消失。

## 3 讨论

有关抗生素治疗 Hp 对冠心病二级预防的报道较少, STAMINA 试验是第一项对比大环内酯类和非大环内酯类抗生素治疗 ACS 的试验<sup>[3]</sup>, 结果发现阿莫西林、阿奇霉素治疗使严重心脏意外发生率及因 ACS 再入院率显著降低。本研究结果发现, 在 12 个月的随访期, 根除 Hp 治疗冠心病事件的危险降低

表 3. 两组各种事件发生情况比较

	治疗组 (74 例)	对照组 (82 例)
冠心病事件 (例)		
非致死性 AMI	4 (5.41%) <sup>a</sup>	13 (15.85%)
致死性 AMI	1 (1.35%)	2 (2.44%)
猝死	1 (1.35%)	2 (2.44%)
其他 CHD 死亡	2 (2.70%)	4 (4.88%)
总计	8 (6.76%) <sup>b</sup>	21 (14.63%)
其他事件 (例)		
因心绞痛入院	6 (8.11%) <sup>a</sup>	17 (20.73%)
PCI/CABG 的需求	3 (4.05%) <sup>a</sup>	12 (14.63%)
脑卒中	2 (2.70%)	3 (3.66%)
总计	11 (14.86%) <sup>b</sup>	32 (39.02%)
其他死亡	2 (2.70%)	3 (3.66%)
全因死亡	6 (8.11%)	11 (13.41%)

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

53.79%, 其中非致死性急性心肌梗死的危险降低 65.87%; 其他事件的危险降低 61.92%, 其中因心绞痛入院的危险降低 60.88%, 冠状动脉支架植入术和旁路移植术的需求减少 72.35%; 显示根除 Hp 治疗对冠心病二级预防有效。

本研究采用标准一线治疗方案 OAC 治疗 10 天, Hp 根除率可达 94.59%, 副作用少, 依从性好。<sup>14</sup>C 尿素呼气实验目前被认为是诊断 Hp 感染的“金标准”, 本研究在前期研究的基础上, 根据全国 Hp 专家讨论制定的科研诊断标准, 选择 HpIgG 及<sup>14</sup>C 尿素呼气实验均为阳性的 ACS 患者作为受试者, 旨在使研究对象更确切, 抗感染针对性更强, 以减少

研究结果的不确定性。本研究发现, H<sub>p</sub>IgG 水平在根除 H<sub>p</sub> 治疗后 12 个月才显著降低, 可能由于人群 H<sub>p</sub>IgG 水平较高及 IgG 半衰期较长。

研究表明, 动脉粥样硬化是一种特殊的慢性炎症、纤维增生性疾病, 持续性 H<sub>p</sub> 感染可能是其危险因素之一。我们前期的研究也表明, H<sub>p</sub> 感染可能是急性心肌梗死的促发因素, 其可能通过促发炎症反应参与急性心肌梗死的病理过程<sup>[4]</sup>。炎症可使冠状动脉斑块不稳定、破裂<sup>[3]</sup>。CRP 是炎症反应标志物, 可以诱导内皮细胞表达粘附分子<sup>[5,6]</sup>, 促发炎症反应、局部血栓形成和粥样斑块破裂。ICAM-1、IL-6 也是炎症反应的标志物, ICAM-1 介导白细胞、单核细胞等炎性细胞与内皮细胞粘附, 还可促发斑块破裂<sup>[7]</sup>。IL-6 可激活炎症细胞, 促进粘附分子的释放, 刺激肝脏产生 CRP, 其表达增高能导致动脉粥样硬化局部或全身炎症反应、斑块破裂<sup>[8]</sup>。本研究发现根除 H<sub>p</sub> 治疗后 1 个月、3 个月上述炎症介质水平显著性降低, 与对照组比较, 差异有统计学意义。提示减轻血管壁的炎症反应, 稳定冠状动脉斑块可能是根除 H<sub>p</sub> 治疗能降低冠心病事件危险的原因之一。进而也表明持续的炎症状态可能是感染引发冠心病事件的重要环节之一。结合前期的研究结果, 我们认为根除 H<sub>p</sub> 治疗能降低冠心病事件危险, 可能通过消除以下环节实现: ①血脂代谢异常; ②触发和加重冠状动脉内炎症反应及斑块不稳定; ③促使血管壁损伤和血小板聚集、活化及血栓形成; ④增加血粘

度及加重微循环功能障碍。

本研究显示根除 H<sub>p</sub> 治疗可降低冠心病事件、其他事件的发生率及血炎症介质水平, 在冠心病二级预防中起到有益的作用。

#### [参考文献]

- [1] 刘大男, 李金生, 赵慧强. 幽门螺杆菌感染及其毒力与急性心肌梗死、C 反应蛋白的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2002, 21 (4): 304-305.
- [2] 刘大男, 何作云, 李金生. 幽门螺杆菌感染与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (6): 541-544.
- [3] Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA) [J]. Circulation, 2002, 106 (10): 1 219-223.
- [4] Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases [J]. Med Hypotheses, 2004, 62 (4): 499-506.
- [5] DSampietro T, Bigazzi F, Rossi Gal Pino B, Puntoni MR, Sbrana F, Chella E, et al. Upregulation of the immune system in primary hypercholesterolaemia: effect of atorvastatin therapy [J]. J Intern Med, 2005, 257 (6): 523-530.
- [6] Hsu HY, Wang PY, Chen YT, Sheu WH, Hu HH, Sheng WY, et al. Changes in flow-mediated dilatation, cytokines and carotid arterial stenosis during aggressive atorvastatin treatment in normocholesterolemic patients [J]. J Chin Med Assoc, 2005, 68 (2): 53-58.
- [7] Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Li LF, et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2006, 97 (10): 1 429-434.
- [8] Bouwman JJ, Visseren FL, Bosch MC, Bouter KP, Diepersloot RJ. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes [J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32 (10): 759-766.

(此文编辑 文玉珊)