

# 幽门螺杆菌感染与急性冠脉综合征的关系

李龙学

(中山大学附属第六医院呼吸内科, 广州市 510655)

**【摘要】 目的** 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染与急性冠脉综合征(ACS)的关系。**方法** ACS患者106例,其中AMI 57例,UAP 49例;可疑冠心病对照组61例,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清幽门螺杆菌特异性抗体 IgG(HpIgG)及白细胞介素-6(IL-6),用散射比浊法测定超敏C反应蛋白(hsCRP),用血液凝固法测定纤维蛋白原(FIB)水平。**结果** 急性心肌梗死(AMI)组及不稳定型心绞痛(UAP)组血清HpIgG阳性率均显著高于对照组( $P < 0.01$ );Hp感染与ACS患者年龄、性别、糖尿病、肥胖、高血压、吸烟史及家族史等危险因素无关( $P > 0.05$ );ACS患者中HpIgG(+)组hsCRP、IL-6、FIB水平均明显高于HpIgG(-)组( $P$ 均 $< 0.05$ )。**结论** Hp感染与ACS相关,Hp感染可能通过促进IL-6、FIB及hsCRP水平而起作用。

**【关键词】** 急性冠脉综合征;幽门螺杆菌;白细胞介素-6;超敏C反应蛋白;纤维蛋白原

**【中图分类号】** R 543.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2011)03-0288-03

## The Relation between Helicobacter Pylori Infection and Acute Coronary Syndrome

LI Long-xue

(Department of Respiratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangdong, Guangzhou 510655, China)

**【Abstract】 Objective** To examine the relation between HP infection and acute coronary syndrome (ACS). **Methods** HPIgG were measured in total 106 cases of ACS (acute myocardial infarction 57 cases, unstable angina pectoris 49 cases) and 61 normal controls by ELISA, through which HP Infection can be diagnosed. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen (FIB), interleukin-6 (IL-6) were measured in 106 cases of ACS. **Results** The rate of seropositive for HPIgG in acute myocardial infarction group and unstable angina pectoris group was significantly higher than that of controls ( $P < 0.01$ ); there was no correlation between HP infection and hypertension, diabetes mellitus, obesity, smoking, age, gender and family medical history; the level of hsCRP in these of HPIgG seropositivity in ACS group was considerably higher than that of HPIgG seronegative in ACS group ( $P > 0.05$ ); the level of IL-6 and FIB in these of HPIgG seropositivity in ACS group was apparently higher than that of HPIgG seronegative in ACS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is certain relation between HP infection and acute coronary syndrome. HP infection may act through raising the level of hsCRP, IL-6 and FIB.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Helicobacter Pylori; Interleukin-6; High sensitivity C-reactive protein; Fibrinogen

近年来,幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)与胃肠外相关性疾病的关系受到国内外学者的关注, Hp感染在冠心病,特别在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病机制和进展中作用越来越受重视,但具体机制仍不清楚。Hp感染是否是ACS的独立危险因素,尚存在争论。本研究通过测定ACS患者的Hp特异性抗体IgG(HpIgG),并同步观察血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的变化及其与Hp感染的相关性,旨在探讨Hp感染与ACS的关系及可能机制。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 167例均为中山大学附属第六医院2005年1月至2010年6月住院患者,ACS组106例,其中男60例,女46例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组57例,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)组49例。患者均经心电图、心肌坏死标记物(心肌酶学、肌钙蛋白)及冠状动脉造影检查确诊。对照组61例,其中男38例,女23例, <6岁26例, ≥6岁35例;因可疑冠心病同期入院,但冠状动脉造影正常及经全面体检除外心、肺、肝、脑、肾等器质性疾病。排除对象:(1)既往有明显的消化系统症状及有消化性溃疡、胃癌病史者;(2)有呼吸道感染者;

(3)有明显肝肾功能不全、肿瘤、自身免疫或结缔组织疾病者。所有吸烟者,入院后停止吸烟。两组患者性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 标本采集:全部病例均于入院次日凌晨空腹采集肘静脉血 4 ml,分离血清待测。

1.2.2 HplgG 的测定采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA),检测试剂盒由德国欧盟实验免疫制品有限公司提供;IL-6 的测定采用 ELISA 法,由深圳晶美公司提供试剂盒;hsCRP 的测定采用散射比浊法,仪器与试剂采用芬兰产 Quick Read CRP 检测配套试剂盒;FIB 的测定采用血液凝固法,仪器采用贝克曼库尔特公司的 ACL 9000 血凝仪,试剂盒是贝克曼库尔特公司专供产品。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,用  $t$  检验,率的比较用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 HplgG 阳性率比较 AMI 组 HplgG 阳性率为 58.5% (38/65),UAP 组 53.7% (22/41),对照组为 27.9% (17/61),3 组 HplgG 阳性率差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.099, P = 0.001$ ),AMI 组和 UAP 组显著高于对照组( $P < 0.01$ ),但 AMI 组与 UAP 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。以上结果表明,ACS 的发生和 Hp 感染有一定的联系。

2.2 Hp 感染与 ACS 易患因素的关系 ACS 组检出 HplgG 阳性 60 例(56.6%),Hp 感染与 ACS 患者年龄、性别、糖尿病、肥胖、高血压、吸烟史及家族史等易患因素无关( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 HP 感染与 ACS 易患因素的关系

易患因素	n	HplgG 阳性	Hp 阳性率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	
年龄	老年(≥60岁)	65	35	53.8	1.51	0.471
	中青年(<60岁)	41	25	61.0		
性别	男	60	38	63.3	2.72	0.110
	女	46	22	47.8		
糖尿病	有	26	14	53.8	0.83	0.744
	无	80	46	57.5		
肥胖	体质量指数≥24	32	17	53.1	0.95	0.635
	体质量指数<24	74	43	58.1		
高血压	有	66	39	59.1	1.22	0.507
	无	40	21	52.5		
吸烟史	有	55	28	50.9	2.23	0.219
	无	51	32	62.7		
家族史	有	25	12	48.0	0.72	0.762
	无	81	48	59.3		

2.3 ACS 患者 Hp 感染与 hsCRP、IL-6、FIB 的关系比

较 ACS 患者中 HplgG(+)组 IL-6、FIB、hsCRP 水平均明显高于 HplgG(-)组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

表 2 ACS 患者 HP 感染组与 hsCRP、IL-6、FIB 的关系比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	hsCRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	FIB(g/L)
HplgG(+)组	60	13.92 ± 11.20	38.30 ± 11.16	4.32 ± 1.01
HplgG(-)组	46	7.20 ± 6.03	32.78 ± 10.52	3.72 ± 1.24
t 值		3.960	2.607	2.672
P 值		0.006	0.032	0.029

3 讨论

1994 年 Mendall 等<sup>[1]</sup>首次报告 Hp 可能与冠心病发生有关后,不少学者对 Hp 感染与心血管疾病的 关系进行了研究,多数学者肯定了两者的关系,但也 存在一些争议,尤其是 Hp 感染与 ACS 的关系以及 Hp 感染导致动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)的机 制,至今尚不明确。本文结果显示,ACS 患者 HplgG 阳性率显著高于对照组,且 HplgG 阳性率与 ACS 患 者的性别、年龄、肥胖、家族史以及高血压、糖尿病、吸 烟等已知 ACS 危险因素无关,提示 Hp 感染与 ACS 存在相关,且 Hp 感染可能是 ACS 的独立危险因素。

炎症是 AS 斑块的重要特征,它与巨噬细胞、内 皮细胞、平滑肌细胞的激活和增殖、细胞因子和生长 因子的产生、补体的激活和沉着以及其他炎症前介质 的出现均有一定的关系。ACS 是冠心病中的一个特 殊类型,其发生与斑块的不稳定性和继发血栓形成密 切相关。炎症在不稳定斑块的发生、演变及破裂中起 着至关重要的作用。尸体解剖证实,在冠状动脉粥样 斑块的纤维表层中有炎性细胞浸润,尤其是单核细胞 和巨噬细胞早已被公认是动脉粥样斑块的组成成分, 发生心血管事件的危险与急性期蛋白、纤维蛋白原及 促炎症细胞因子水平的升高相关<sup>[2]</sup>。Hp 感染可能引 起这些炎性标记物的变化,而促进 ACS 的发展。

IL-6 是由激活的炎症细胞,如淋巴细胞和巨噬细 胞产生的促炎症细胞因子。IL-6 在活化淋巴细胞中 广泛表达,在冠状动脉粥样斑块中,IL-6 通过诱导肝 合成急性期蛋白,如 C 反应蛋白上调黏附分子水平, 促使单核细胞趋化蛋白 1 分泌,使更多单核细胞进入 血管内皮下成为巨噬细胞,吞噬低密度脂蛋白,并分 泌一系列蛋白溶解酶,特别是基质金属蛋白酶<sup>[3]</sup>,水 解动脉粥样斑块外纤维帽,从而使斑块易发生破裂。 IL-6 通过促进黏附分子和肿瘤坏死因子表达,强化炎 症反应。可见 IL-6 在 ACS 发病过程中起重要作用, 与斑块不稳定有关。血清中高水平 IL-6 是 ACS 发病

的危险因素,且 IL-6 升高水平与冠状动脉病变程度呈正相关<sup>[4]</sup>。本研究 ACS 患者中 HpIgG(+) 组 IL-6 水平明显高于 HpIgG(-) 组( $P < 0.05$ ),推测 HP 感染可能通过导致系统炎症,使 IL-6 高浓度表达,引起动脉粥样硬化及斑块局部炎症浸润、血栓形成、斑块不稳定和破裂,从而导致 ACS 的发生。

近年来的分子生物学研究结果表明,hs-CRP 不仅仅是一种血清标志物,其本身还有炎症因子的作用,直接参与 AS 的形成,在 AS 斑块特别是复杂斑块中,发现有大量的 hs-CRP 沉积。Arima 等<sup>[5]</sup>对日本 2 589 例冠心病患者进行研究,采用高敏感 CRP 技术跟踪观察 hs-CRP 水平变化,随访 14 年,发现血清 hs-CRP 水平越高,心肌梗死、心脏猝死的发生率也越高,并且认为 hs-CRP 含量  $> 1 \text{ mg/L}$  者,将来发生冠心病危险的概率越高。hs-CRP 能降低动脉内皮 NO 合成酶(eNOS)的表达及生物活性,并可降低前列环素活成酶的活性,减少前列环素释放。eNOS 活性的降低引起一氧化氮合成降低,抑制血管舒张,并刺激低密度脂蛋白的氧化作用,促进平滑肌细胞的增殖以及单核细胞的黏附。CRP 通过抑制 NO 的产生,促进内皮细胞的凋亡并阻断新生血管形成<sup>[6]</sup>。另外,hs-CRP 能明显增强转录因子的活性,促进大量前炎症因子转录<sup>[7]</sup>,加重炎症反应,使斑块趋于不稳定并发生破裂而导致血栓形成,促进 ACS 的进展。ACS 患者中 HpIgG(+) 组 hsCRP 水平显著高于 HpIgG(-) 组( $P < 0.05$ ),说明 ACS 患者血清 hsCRP 水平升高与 Hp 感染有关,伴随持续炎症反应的 Hp 感染,可能通过增加急性期反应物浓度,促进 ACS 发生、演进。

大量临床和流行病学研究资料进一步证实,FIB 水平升高是 ACS 发生和发展的独立危险因素。Eriksson 等<sup>[8]</sup>认为,FIB 作为一种急性期蛋白,主要参与血管内梗阻性血栓形成,并在动脉血栓形成的最后阶段起增强作用,它不仅促进了 ACS 的发生和发展,而且还参与了急性闭塞性血栓形成的病理过程。FIB 及其降解产物在早期动脉粥样硬化形成过程中能刺激血管平滑肌细胞增生、迁移。FIB 升高可以导致血液黏度增加,并诱导红细胞聚集,从而明显降低血液的流动性,从而进一步加速动脉粥样硬化损伤及血栓形成。FIB 的含量与冠状动脉病变存在、病变范围及严重程度呈正相关,FIB 水平升高可能是预测 ACS 患者近期将有危险发生<sup>[9]</sup>。Patel 等<sup>[10]</sup>观察了 72 例 50 ~ 69 岁无心电图异常或冠心病的男性受试者 Hp 感染与血浆 FIB 浓度的关系,排除了其他感染或影响 FIB 变化因素后,发现血清 Hp 阳性率与 FIB 浓度升

高密切相关。本研究也发现 ACS 患者中 HpIgG(+) 组 FIB 水平明显高于 HpIgG(-) 组( $P < 0.05$ ),说明 Hp 感染可能是引起 ACS 患者 FIB 增高的原因之一。Hp 可能刺激单核细胞产生一种组织因子样促凝活性物质,通过外源性凝血途径使 FIB 转变为纤维蛋白,增加血液凝固性,促进 ACS 的发生发展。

本研究结果表明 Hp 与 ACS 之间存在明显的相关性。Hp 感染可能通过增高 IL-6、FIB 及 hsCRP 水平触发一系列生物、生物化学级联反应,促使炎症、AS、冠状动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成,而导致 ACS 的发生发展。

## 参 考 文 献

- [1] Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of helicobacter pylori infection and coronary heart disease [J]. Br Heart J, 1994, 71(5): 437 - 439.
- [2] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. N Engl J Med, 2000, 342(12): 836 - 843.
- [3] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of metalloproteinase: structure, function, and biochemistry [J]. Circulation, 2003, 92(8): 827 - 839.
- [4] 王乾坤, 蔡巍, 邵乐文, 等. 细胞因子与冠状动脉狭窄程度的相关性研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(8): 588 - 590.
- [5] Arima H, Kubo M, Yonemoto K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(7): 1 385 - 1 391.
- [6] Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease [J]. Circulation, 2004, 109(18): 2 058 - 2 067.
- [7] 林开敏, 李卫华. 炎症因子在冠心病事件中的临床价值 [J]. 心血管病学进展, 2007, 28(1): 81 - 84.
- [8] Eriksson M, Egberg N, Wamals S, et al. Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(1): 67 - 72.
- [9] 潘明康. 急性冠状动脉综合征患者血小板功能及尿酸和纤维蛋白原含量与预后的关系 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2005, 13(1): 34 - 36.
- [10] Patel P, Carrington D, Strachan P, et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease [J]. Lancet, 1994, 343(11): 1 634 - 1 635.

(收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-02-23)