

• 临床检验研究论著 •

## 幽门螺杆菌感染与血清同型半胱氨酸水平及颈动脉粥样硬化的关系\*

雷 鸣<sup>1</sup>, 吴建华<sup>1△</sup>, 汤兰桂<sup>1</sup>, 刘龙标<sup>1</sup>, 杨 丽<sup>2</sup>, 向 攀<sup>1</sup>

(1. 常德市第一人民医院检验科, 湖南常德 415003; 2. 常德职业技术学院, 湖南常德 415003)

**摘要:**目的 探讨颈动脉粥样硬化患者幽门螺杆菌(Hp)感染与颈动脉内膜中层厚度、动脉粥样硬化斑块稳定性及血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的关系。方法 选取颈动脉粥样硬化患者 206 例, 根据<sup>14</sup>C 尿素呼气试验分为 Hp 感染组和非 Hp 感染组。同时根据颈动脉粥样硬化程度将 Hp 感染组又分为颈动脉内膜中层增厚组、稳定性斑块组和不稳定性斑块组。采用循环酶法测定血清 Hcy 水平, 分析 Hp 感染和血清 Hcy 水平的相关性以及颈动脉内膜中层厚度、颈动脉斑块稳定性的关系。结果 Hp 感染组血清 Hcy 水平和颈动脉内膜中层厚度与非 Hp 感染组比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。Hp 感染组和非 Hp 感染组颈动脉粥样硬化类型的构成比差异有统计学意义( $\chi^2 = 15.939, P = 0.0003$ )。在 Hp 感染组中, 不稳定性斑块组、稳定性斑块组、颈动脉内膜中层增厚组血清 Hcy 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。直线相关分析显示, Hp 感染组血清 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度呈正相关( $r = 0.731, P < 0.01$ )。结论 Hp 感染可能通过影响血液 Hcy 水平使颈动脉内膜中层增厚, 并导致颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性增加, 从而促进颈动脉粥样硬化的发生和发展。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 同型半胱氨酸; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉斑块; 内中膜厚度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)19-2589-03

The relationship between *Helicobacter pylori* infection and serum homocysteine level and carotid atherosclerosis\*Lei Ming<sup>1</sup>, Wu Jianhua<sup>1△</sup>, Tang Langui<sup>1</sup>, Liu Longbiao<sup>1</sup>, Yang Li<sup>2</sup>, Xiang Pan<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Changde City, Changde, Hunan 415003, China;

2. Changde Vocational and Technical College, Changde, Hunan 415003, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and serum homocysteine (Hcy) level, carotid intima-media thickness and plaque stability in carotid atherosclerosis cases. **Methods** 206 carotid atherosclerosis patients were collected between March 2012 and January 2013 in our hospital. According to the results of <sup>14</sup>C urea breath test, all the subjects were divided into Hp infection group and non-Hp infection group. And according to the degree of carotid artery atherosclerosis, patients with Hp infection were divided into carotid intima-media thickness thickening group, stable plaque group and unstable plaque group. The serum Hcy level was detected by enzymatic cycling method, and the relationship between Hp infection and serum Hcy level, carotid intima-media thickness and plaque stability in carotid atherosclerosis cases were analyzed. **Results** Serum Hcy level and carotid intima-media thickness of patients with carotid atherosclerosis in Hp infection group were higher than those in non-Hp infection group ( $P < 0.01$ ). The differences in constitution ratio of patients with different types of carotid atherosclerosis in Hp infection group and non-Hp infection group was statistically significant ( $\chi^2 = 15.939, P = 0.0003$ ). In Hp infection group, there were statistically of serum Hcy levels among carotid intima-media thickness thickening group, stable plaque group and unstable plaque group ( $P < 0.01$ ). Linear correlation analysis showed that the serum Hcy level and carotid intima-media thickness were positively correlated in Hp infection group ( $r = 0.731, P < 0.01$ ). **Conclusion** Hp infection is likely to promote the development and progression of atherosclerosis through influencing Hcy metabolism and increasing carotid intima-media thickness and instability of carotid atherosclerotic plaque.

**Key words:** *Helicobacter pylori*; homocysteine; carotid atherosclerosis; carotid artery plaque; intima-media thickness

动脉粥样硬化是心脑血管疾病和周围血管疾病等重要心血管事件的病理基础, 严重危害人类健康。目前的研究表明, 幽门螺杆菌(Hp)感染后通过炎症、氧化应激反应和免疫反应等多途径促进动脉粥样硬化的发生和发展, 改变动脉粥样硬化斑块的稳定性<sup>[1]</sup>。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 是甲硫氨酸代谢的中间产物<sup>[2]</sup>。大量研究表明血 Hcy 水平的升高(高 Hcy 血症), 在动脉粥样硬化和血栓栓塞性疾病的发病机制中起着重要作用, 是独立的危险因素之一<sup>[3-5]</sup>。Hp 感染所致的慢性胃炎以及消化性溃疡, 可能会影响维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸吸收障碍, 使 Hcy 在体内积聚,

参与自由基形成和免疫介导, 从而启动或加速动脉粥样硬化的形成和发展<sup>[6]</sup>。本研究选取 206 例颈动脉粥样硬化患者作为研究对象, 根据<sup>14</sup>C 尿素呼气试验结果将所有患者分为 Hp 感染组和非 Hp 感染组, 并用彩色多普勒超声仪对所有患者的双侧颈动脉进行检查, 探讨 Hp 感染与血清 Hcy 水平、颈动脉内膜中层厚度及动脉粥样硬化斑块稳定性的关系, 对颈动脉粥样硬化临床干预和治疗具有指导意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选取 206 例颈动脉粥样硬化患者作为研究对象, 男性 125 例, 女性 81 例, 平均年龄(62.2 ± 15.3)岁;

\* 基金项目: 湖南省医药卫生科研计划课题(B2013-146)。作者简介: 雷鸣, 女, 副主任检验师, 主要从事临床检验诊断工作。△ 通讯作者: 786952703@qq.com。

所有患者均采用<sup>14</sup>C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况,根据检测结果将所有受试者分为 Hp 感染组和非 Hp 感染组, Hp 感染组 123 例,非 Hp 感染组 83 例。同时根据颈动脉粥样硬化程度将 Hp 感染组又分为颈动脉内膜中层增厚组、稳定性斑块组和不稳定性斑块组,诊断标准参照文献[5,7]。入组标准:(1)年龄 35~80 岁;(2)彩色多普勒超声提示有颈动脉粥样硬化斑块形成;(3)患者及家属知情同意;(4)近 4 周内无感染和服用过抗菌药物,且 6 个月之内未服用维生素、叶酸等影响血清 Hcy 水平的药物。排除标准:肿瘤、免疫性疾病、消化道疾病及肝肾疾病患者。上述各组在性别、年龄、体质量方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 检测方法** 采用<sup>14</sup>C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况,试验所用仪器和试剂盒为深圳市中核海得威生物科技有限公司产品,严格按照说明书操作步骤进行;血清 Hcy 水平采用循环酶法进行检测,试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验和方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Hp 感染组血清 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度相关性采用直线相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 Hp 感染组和非 Hp 感染组血清 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度比较** 见表 1。

表 1 Hp 感染组和非 Hp 感染组血清 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	颈动脉内膜中层厚度(mm)
Hp 感染组	123	27.35 $\pm$ 5.21	1.38 $\pm$ 0.23
非 Hp 感染组	83	16.55 $\pm$ 5.86	1.29 $\pm$ 0.25
$t$		13.873	2.659
$P$		<0.01	<0.01

**2.2 Hp 感染组和非 Hp 感染组颈动脉粥样硬化类型比较** Hp 感染组和非 Hp 感染组颈动脉粥样硬化类型的构成比差异有统计学意义( $\chi^2=15.939, P=0.0003$ ),见表 2。

表 2 Hp 感染组和非 Hp 感染组颈动脉粥样硬化类型比较[n(%)]

组别	n	颈动脉内膜中层增厚	稳定性斑块	不稳定性斑块
Hp 感染组	123	9(7.32)	61(49.59)	53(43.09)
非 Hp 感染组	83	22(26.51)	39(46.98)	22(26.51)

**2.3 Hp 感染组中不同颈动脉粥样硬化程度患者血清 Hcy 水平比较** 见表 3。

表 3 HP 感染组中不同颈动脉粥样硬化程度患者血清 Hcy 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )
颈动脉内膜中层增厚组	9	13.43 $\pm$ 6.16★
稳定性斑块组	61	25.35 $\pm$ 5.97▲
不稳定性斑块组	53	30.81 $\pm$ 6.53★★

★:  $P<0.01$ ,与稳定性斑块组比较;▲:  $P<0.01$ ,与颈动脉内膜中层增厚组比较。

**2.4 相关性分析结果** 直线相关分析显示, Hp 感染组血清 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度呈正相关( $r=0.731, P<0.01$ )。

**3 讨 论**

颈动脉粥样硬化是全身动脉粥样硬化的局部表现,与脑血管疾病的关系密切,已被认为是观察全身动脉硬化的窗口。目前的研究表明, Hp 感染后通过炎症、氧化应激反应和免疫反应等多途径促进动脉粥样硬化的发生和发展,改变动脉粥样硬化斑块的稳定性[8]。Tolstrup 等[9]对动脉粥样硬化斑块进行了研究,在斑块中检测到 Hp-DNA,推测 Hp 感染后通过浸润在巨噬细胞中到达动脉壁,进而引起血管炎症的发生,并可能诱导血管内皮损伤,最终促使动脉粥样硬化斑块的形成。颈动脉内膜中层厚度与缺血性脑血管和心血管事件密切相关,是动脉粥样硬化的重要评价指标[10-11]。本研究结果显示, Hp 感染组颈动脉内膜中层厚度高于非 Hp 感染组。本研究结果同时显示, Hp 感染组和非 Hp 感染组颈动脉粥样硬化类型的构成比差异有统计学意义( $\chi^2=15.939, P=0.0003$ ),在 Hp 感染组中不稳定性斑块患者占 43.09%,非 Hp 感染组中不稳定性斑块患者仅占 26.51%,提示 Hp 感染能增加患颈动脉粥样硬化的危险性,以及使颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性增加。

近年来许多临床研究表明,血清 Hcy 水平升高与动脉粥样硬化及脑梗死密切相关[12-13]。长期 Hp 感染能引起胃部炎症导致壁细胞损伤,损伤后的壁细胞作为自身抗原刺激机体的免疫系统产生相关的壁细胞抗体和内因子抗体,最终导致壁细胞数量减少及维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸吸收不良。叶酸水平不足,能够抑制甲硫氨酸合成酶的活性,使 5-甲基四氢叶酸的甲基化作用丧失,促进 Hcy 在体内异常积聚,导致高 Hcy 血症[14-15]。血液中 Hcy 水平升高引起血管内皮细胞损伤,导致血管内皮细胞功能减退,同时刺激血管平滑肌细胞异常增殖和迁移,促进脂质代谢紊乱,诱导氧化应激及炎症,加速动脉粥样硬化的发生和发展。本研究结果显示, Hp 感染组血清 Hcy 水平明显高于非 Hp 感染组;在 Hp 感染组中,不稳定性斑块组、稳定性斑块组、颈动脉内膜中层增厚组血清 Hcy 水平比较差异均有统计学意义( $P<0.01$ );直线相关分析显示, Hp 感染组血清 Hcy 水平与颈动脉内膜中层厚度呈正相关( $r=0.731, P<0.01$ )。上述研究结果提示, Hp 感染可能通过影响血液 Hcy 水平使颈动脉内膜中层增厚,并导致颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性增加,从而促进颈动脉粥样硬化的发生和发展。

综上所述,临床对颈动脉粥样硬化合并 Hp 感染的患者定期检测血清 Hcy 水平,具有评估预后、指导治疗、降低致残率的积极意义。

**参考文献**

- [1] 刘兵荣,肖瑾,陈伟,等.幽门螺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.
- [2] 谭功军,卿之驹.急性心肌梗死患者血清中 Hcy、HDL-C 和 apoA-I 的水平及其相互关系[J].实用预防医学,2010,17(12):2491-2492.
- [3] 张宜青,孙跃民,万征.幽门螺杆菌感染与冠心病关系的研究进展[J].中国微循环,2009,13(3):210-212.
- [4] 史恒川.幽门螺杆菌感染对冠心病患者高半胱氨酸和 C 反应蛋白的影响[J].临床检验杂志,2010,28(4):285-286.
- [5] Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation[J]. Curr (下转第 2592 页)

有统计学意义。

## 2 结 果

病例组 MBL 浓度高于对照组 ( $t=7.097, P<0.01$ )。病例组中高载量组 MBL 浓度与对照组比较差异有统计学意义 ( $t=7.179, P<0.01$ )，低载量组 MBL 浓度与对照组比较差异有统计学意义 ( $t=4.404, P<0.01$ )；高载量组 MBL 浓度与低载量组比较，差异无统计学意义 ( $t=1.699, P>0.05$ )。见表 1。

表 1 各组 MBL 浓度比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	MBL(mg/L)
对照组	150	3.107±1.686
病例组	250	5.415±2.450*
低载量组	145	4.985±2.633*
高载量组	105	5.731±2.377*

\*:  $P<0.01$ , 与对照组比较。

## 3 讨 论

MBL 是钙离子依赖型凝集素家族成员之一，它可以选择性识别病原表面的甘露聚糖和 N-乙酰葡萄糖，与多种微生物和变异细胞表面结合，通过凝集素途径激活补体系统，直接发挥吞噬作用，并可与病毒结合，中和病毒并抑制其复制扩散，通过这些作用以达到保护宿主抵御各种病原微生物的功效。张影等<sup>[17]</sup>研究表明，MBL 以钙离子依赖方式通过糖基识别区直接结合 HBV 表面抗原 (HBsAg)，并激活补体系统，从而参与 HBV 的抑制与清除。其他研究也表明 HBV 感染患者治疗结果与 MBL 浓度及基因有很大程度上相关性<sup>[18-19]</sup>。

本研究结果显示，病例组 MBL 浓度高于对照组，说明病例组 MBL 浓度升高与肝脏受损程度有关，血清 MBL 浓度值可初步反映 HBV 感染导致的慢性病理状态；病例组中高载量组 MBL 浓度与对照组比较差异有统计学意义 ( $t=7.179, P<0.01$ )，低载量组 MBL 浓度与对照组比较差异有统计学意义 ( $t=4.404, P<0.01$ )，提示随着 HBV-DNA 复制水平的升高，MBL 浓度也相应升高，表明机体感染 HBV 后 MBL 参与了机体免疫防御及监视。因此，检测 HBV 感染患者血清 MBL 浓度的变化对了解病情、观察疗效和探讨其发病机制有重要的临床价值。

## 参考文献

[1] 陈远崇, 陈竹雨, 侯建华, 等. MBL 在结肠直肠癌中的基因分型 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(17): 3306-3310.

(上接第 2590 页)

Pharm Biotechnol, 2004, 5(1): 107-118.

[6] 李昊, 王涛. 颈动脉粥样硬化斑块与微生物感染 [J]. 中华神经外科杂志, 2010, 26(8): 761-763.

[7] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 18(4): 346-349.

[8] 郭艳丽. 颈动脉粥样硬化斑块的超声诊断价值及其相关因素探讨 [J]. 现代保健, 2011(4): 89-90.

[9] Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study [J]. Arch Intern Med, 2009, 169(6): 603-609.

[10] 刘洪. 氨氯地平联合应用阿托伐他汀钙对高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(13): 2624-2625.

[11] 姚海丹. 高血压患者血压水平与颈动脉内膜中层厚度的关系 [J]. 淮海医药, 2011, 29(5): 427-428.

[2] 王洪. 慢性丙型肝炎患者血浆内毒素和血清 MBL 变化及临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(5): 556-557.

[3] 刘红勤, 张秋业, 雷珂, 等. 反复呼吸道感染儿童血浆 MBL 水平及基因突变特征 [J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26(2): 125-128.

[4] 王艾丽, 周春红, 马玉茜, 等. MBL 基因多态性及血清 MBL 浓度与狼疮性肾炎的关系 [J]. 临床检验杂志, 2007, 25(5): 327-329.

[5] 薛玉玮, 王照艳, 栾琳, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 MBL 水平变化及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(16): 3095-3097.

[6] 熊英. 乙型肝炎病毒敏感性指标检测的临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(14): 2962-2964.

[7] 王艾丽, 朱燕平, 严孝岭, 等. 急性脑损伤患者血清 MBL 和 CRP 水平变化的意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(6): 1282-1283.

[8] 秦映芬, 方桂兴, 张劼, 等. 2 型糖尿病 MBL、hs-CRP 的水平及药物干预对其的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(5): 698-700.

[9] 徐静芳, 卢一生. MBL 遗传缺陷与感染性疾病相关性 [J]. 浙江临床医学, 2013(1): 122-124.

[10] 杨小娟, 黄利华, 吴国荣. 慢性乙型肝炎病毒感染患者自然杀伤细胞 IFN- $\gamma$  的表达与病情的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011(19): 3987-3988.

[11] 张抗先. 乙型肝炎基础和临床 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 139.

[12] Gabius HJ, André S, Kaltner H, et al. The sugar code: functional lectinomics [J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1572(2/3): 165-177.

[13] Takahashi K, Ezekowitz RA. The role of the mannose binding lectin in innate immunity [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(7): 440-444.

[14] Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease [J]. Mol Immunol, 2003, 40(7): 423-429.

[15] Jack DL, Turner MW. Anti-microbial activities of mannose-binding lectin [J]. Biochem Soc Trans, 2003, 31(4): 753-757.

[16] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.

[17] 张影, 张勇, 杨爱平, 等. 甘露糖结合凝集素清除 HBV 的相关机制研究 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2012, 6(4): 268-271.

[18] Chloe L, Timothy M, Jacquie A, et al. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection [J]. J Virol, 2005, 79(14): 9192-9196.

[19] 赵铁军, 杨翠军, 侯丽娟, 等. 乙肝患者血浆 MBL 水平分析 [J]. 河北北方学院学报: 医学版, 2009, 26(1): 41-43.

(收稿日期: 2014-06-08)

[12] Kidd PM. Integrated brain restoration after ischemic stroke medical management, risk factors, nutrients, and other interventions for managing inflammation and enhancing brain plasticity [J]. Altern Med Rev, 2009, 14(1): 14-35.

[13] 常娜, 鲁广秀, 张建磊. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(1): 69-70.

[14] Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease [J]. Pak J Pharm Sci, 2011, 24(2): 95-101.

[15] 何海英. 幽门螺杆菌感染对冠心病患者冠状动脉狭窄与血清同型半胱氨酸的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 28(6): 1210-1212.

(收稿日期: 2014-03-16)