

• 论 著 •

体检人群幽门螺杆菌感染对颈动脉粥样硬化的影响*

辛 敏^{1,2}, 单既刚², 李 娜², 鞠广千², 马万山^{1△}

(1. 山东大学附属山东省千佛山医院检验科, 山东济南 250014; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院检验科, 山东济南 250031)

摘要:目的 探讨体检人群中幽门螺杆菌(Hp)感染对血清同型半胱氨酸水平、颈动脉粥样硬化发生的影响。方法 选取 2018 年在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院南院体检中心同时进行¹⁴C 尿素呼气试验、血清同型半胱氨酸检测及颈动脉彩超的体检者共 601 例作为研究对象,采用¹⁴C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况,根据检测结果将研究对象分为 Hp 阳性组与 Hp 阴性组,比较分析两组体检人群的空腹血糖、血脂、血清同型半胱氨酸水平及颈动脉粥样硬化情况。结果 体检人群中 Hp 阳性组与 Hp 阴性组的血清同型半胱氨酸水平分别为(13.57±7.93)、(12.09±5.27)μmol/L, Hp 阳性组明显高于 Hp 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$); Hp 阳性组颈动脉粥样硬化发生率与 Hp 阴性组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),颈动脉粥样硬化的体检人群中, Hp 阳性组斑块形成率明显高于 Hp 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 Hp 感染与血清同型半胱氨酸水平的升高及动脉粥样硬化斑块的形成有一定关系。

关键词:幽门螺杆菌; 感染; 同型半胱氨酸; 斑块形成; 体检人群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.003

中图法分类号:R573.3

文章编号:1673-4130(2020)22-2697-04

文献标识码:A

The effect of *Helicobacter pylori* infection on carotid atherosclerosis in healthy people taking medical examinations*XIN Min^{1,2}, SHAN Jigang², LI Na², JU Guangqian², MA Wanshan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Qianfoshan Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong 250014, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 960th Hospital of the PLA Joint Service Support Force, Jinan, Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of *Helicobacter pylori* (Hp) infection on serum homocysteine (Hcy) level and carotid atherosclerosis in people taking healthy examinations. **Methods** A total of 601 healthy people, who underwent healthy examination ¹⁴C urea breath test (UBT), serum Hcy test and carotid ultrasound test in 2018 in Health Check Center of Southern Branch of the 960th Hospital of the PLA Joint Service Support Force were recruited in this study, and were divided into Hp infection group and Hp non-infection group according to results of UBT. Serum glucose and lipid level, serum Hcy level and the degree of carotid atherosclerosis were compared. **Results** Serum Hcy levels in Hp infection group and Hp non-infection group were (13.57±7.93), (12.09±5.27)μmol/L, Hp infection group was significantly higher than that in Hp non-infection group ($P<0.05$). The incidence of carotid atherosclerosis between Hp infection group and Hp non-infection group had no significant difference ($P>0.05$). Plaque formation rate in Hp infection group was higher than that in Hp non-infection group ($P<0.05$). **Conclusion** Hp infection closely relates to the increase of Hcy level and the plaque formation of atherosclerosis.

Key words: *Helicobacter pylori*; infection; homocysteine; plaque formation; healthy examination people

幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰阴性菌,流行病学研究表明在全球范围内 Hp 的感染率都比较高,我国不同地区 Hp 的感染率为 36.0%~71.9%^[1-3]。现已

明确 Hp 是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子,与胃黏膜淋巴组织淋巴瘤和胃癌的发病密切相关。近年来,研究还发现 Hp 感染与动脉粥样硬化^[4-5]、冠

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81501721);中国人民解放军第九六〇医院院长基金项目(2017MS06)。

作者简介:辛敏,男,主管技师,主要从事 Hp 致病机制研究。△ 通信作者,E-mail:mwsqianyi@163.com。

本文引用格式:辛敏,单既刚,李娜,等.体检人群幽门螺杆菌感染对颈动脉粥样硬化的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(22):2697-2700.

心病^[6]、糖尿病^[7]等胃肠外疾病有一定的相关性。随着人们生活水平的提高,心脑血管疾病的发病率及病死率也明显升高。由动脉粥样硬化引起的心血管疾病严重影响着人类的健康。明确 Hp 感染与动脉粥样硬化发生与发展的关系,将为临床提供新的防治理论依据和策略。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,有研究表明 Hp 感染会引起血清 Hcy 的升高,进一步促进动脉粥样硬化的发展^[8-9]。本研究通过比较体检人群中 Hp 阳性组与 Hp 阴性组之间颈动脉粥样硬化的发生率和 Hcy 水平的变化,探讨 Hp 感染对体检人群血清 Hcy 水平和颈动脉粥样硬化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院南院体检中心做颈动脉彩超和¹⁴C 尿素呼气试验的体检人员 601 例为研究对象,其中男 372 例,女 229 例;平均(52.2±12.3)岁。纳入研究对象均排除肝脏和肾脏疾病、糖尿病、肿瘤、免疫系统疾病、贫血,以及近 1 个月存在感染和服用过维生素、叶酸等情况。根据¹⁴C 尿素呼气试验检测 Hp 感染情况,分为 Hp 阳性组和 Hp 阴性组。Hp 阳性组与 Hp 阴性组的性别构成比、年龄,有高血压及吸烟史构成比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1,具有可比性。

表 1 Hp 阳性组与 Hp 阴性组一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		高血压[n(%)]	吸烟[n(%)]
			男	女		
Hp 阳性组	262	54.2±11.9	165(62.98)	97(37.02)	80(30.5)	27(10.31)
Hp 阴性组	339	54.1±12.6	207(61.06)	132(38.94)	99(29.2)	33(9.73)
t/χ^2		-0.111	0.230		0.125	0.054
P		0.911	0.632		0.724	0.817

1.2 仪器与试剂 安徽养和医疗器械设备有限公司¹⁴C 液体闪烁计数仪,Philips RE33 彩色多普勒超声检测仪,AU58 系列全自动生化分析仪,上海欣科医药有限公司¹⁴C 胶囊,广州科方科技有限公司 Hcy 检测试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 ¹⁴C 尿素呼气试验 受检者 1 个月以内未使用过抗菌药物、铋制剂、质子泵抑制剂等 Hp 敏感药物。检查前禁食 4~6 h,受试前漱口,口服尿素¹⁴C 胶囊 1 粒,静坐 10~20 min。收集受检者的气体标本,使用¹⁴C 液体闪烁计数仪检测标本的计数率,当标本的净计数率 ≥ 25 cpm 时,可判定为 Hp 阳性标本。

1.3.2 生化指标检测 采集所有研究对象空腹状态下血液标本,离心后提取血清采用 Beckman AU58 系列全自动生化分析仪对空腹血糖(FPG)、Hcy、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)进行检测,所有试剂经校准,保证质

控在控。

1.3.3 颈动脉内膜中层厚度(CIMT)检测 采用 Philips RE33 彩色多普勒超声检测仪检测双侧颈动脉,颈动脉粥样硬化判断标准:1.0 mm< CIMT<1.5 mm 为 CIMT 增厚,CIMT ≥ 1.5 mm 为斑块形成,将 CIMT 增厚和斑块形成诊断为颈动脉粥样硬化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp 阳性组和 Hp 阴性组生化指标水平比较 Hp 阳性组和 Hp 阴性组 FPG、TC、TG、HDL、LDL 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),Hp 阳性组的 Hcy 水平明显高于 Hp 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 Hp 阳性组和 Hp 阴性组生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	Hcy(μ mol/L)
Hp 阳性组	262	4.97±0.49	5.36±1.02	1.41±0.92	1.76±0.36	3.28±0.87	13.57±7.93
Hp 阴性组	339	4.96±0.48	5.23±1.01	1.41±1.13	1.79±0.38	3.16±0.83	12.09±5.27
t		-0.016	-1.556	-0.467	0.826	-1.394	-2.642
P		0.987	0.102	0.640	0.409	0.113	0.008

2.2 Hp 阳性组和 Hp 阴性组颈动脉彩超检测情况比较 颈动脉粥样硬化发生率在 Hp 阳性组与 Hp 阴

性组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而体检人群中,Hp 阳性组斑块形成构成比明显高于 Hp 阴性

组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.410, P < 0.05$),见表 3。

表 3 Hp 阳性组和 Hp 阴性组颈动脉彩超检测情况比较 [% (n/n)]

组别	n	颈动脉粥样硬化发生	斑块形成构成情况
Hp 阳性组	262	39.31(103/262)	66.02(68/103)
Hp 阴性组	339	33.92(115/339)	50.43(58/115)
χ^2		1.857	5.410
P		0.173	0.020

2.3 Hp 阳性组中颈动脉粥样硬化类型与血清 Hcy 水平的关系 在 Hp 阳性组中,68 例有斑块形成患者的 Hcy 水平为 $(18.27 \pm 12.36) \mu\text{mol/L}$,35 例 CIMT 增厚患者的 Hcy 水平为 $(14.43 \pm 4.64) \mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($t = -3.072, P = 0.002$)。159 例未发生动脉粥样硬化患者 Hcy 水平为 $(11.37 \pm 4.46) \mu\text{mol/L}$,与斑块形成患者及 CIMT 增厚患者 Hcy 水平比较,差异有统计学意义($t = 9.267, P < 0.001; t = 5.457, P < 0.001$)。

3 讨论

随着生活水平的提高,我国心血管疾病的发病率呈现增长趋势。动脉粥样硬化作为心血管疾病的病理基础,逐渐成为健康体检人群重点监测的指标。颈动脉因其位于体表易于检测,而成为评价全身动脉硬化程度的首选检测部位。国内外多项研究表明 Hp 感染与动脉粥样硬化的形成发展有关^[10-12]。Hp 感染是一种持续性的慢性细菌感染,会导致大量的炎症介质、细胞因子、免疫分子释放入血,并通过激活炎症介质,增加氧自由基生成,诱导自身免疫反应,从而促进动脉粥样硬化的发展^[13-14]。有研究表明 Hp 感染会诱导白细胞介素-8 (IL-8)、一氧化氮合酶 (iNOS)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及血管内皮黏附分子-1 (VCAM-1) 等炎症因子的大量表达,促进动脉粥样硬化的形成^[15]。王广^[16]认为 Hp 通过释放热休克蛋白 (HSP60) 引发自身免疫反应,产生的抗原抗体免疫复合物会沉积于内皮细胞,并激活补体,诱导内皮细胞、巨噬细胞产生细胞因子及黏附因子,促进动脉粥样硬化的进展。ZHU 等^[17]也报道了 Hp 感染会影响机体免疫系统,引起一系列免疫反应,促进早期动脉粥样硬化的发生。另外, Hp 感染还可能引起脂质代谢异常、促进胰岛素抵抗等,进一步造成动脉粥样硬化的发生和发展^[18-19]。本研究结果显示,在排除吸烟、饮酒、血脂异常、糖尿病等因素后,健康体检人群 Hp 感染患者的颈动脉粥样硬化的发生率较高,在硬化类型中斑块形成的构成比升高,与雷鸣等^[20]的研究一致。这表明 Hp 感染可能会提高健康体检人群的颈动脉粥样硬化的发生率,并促进颈动脉粥样硬化的发展。

高同型半胱氨酸血症即血清中 Hcy 水平高于 10

$\mu\text{mol/L}$,被视为心血管疾病的独立危险因素^[21]。我国人群 Hcy 水平普遍较高,这与基因多态性、营养因素、饮食习惯、疾病与药物等多种因素有关。SUNG 等^[22]认为 Hp 感染造成的慢性胃炎、胃溃疡会引起维生素 B₁₂ 和叶酸吸收不良,而造成蛋氨酸合成酶参与的合成反应减弱,使 Hcy 在体内聚集,造成血清 Hcy 水平的升高。魏文志等^[23]认为体检人群的 Hp 感染与高 Hcy 也有一定的相关性。本研究发现, Hp 阳性组的 Hcy 水平明显高于 Hp 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与以上研究结果一致。高同型半胱氨酸血症已被证实是动脉粥样硬化的独立危险因素, Hcy 通过对血管内皮的毒性作用,增加细胞内氧自由基的产生,减少一氧化氮的合成,并使血管内膜增厚等^[24],从而启动及加速动脉粥样硬化的发生和发展。在 Hp 阳性组中,血清 Hcy 水平在不同颈动脉粥样硬化程度的患者间差异有统计学意义($P < 0.05$), Hcy 水平随颈动脉粥样硬化程度加重而升高,与陈锦华等^[25]的研究一致,说明 Hp 感染所致的 Hcy 升高可能促进了颈动脉粥样硬化的发生与发展。

4 结论

Hp 感染与血清 Hcy 水平的升高及动脉粥样硬化斑块的形成有一定关系。健康体检人群中 Hp 感染可能会使 Hcy 水平升高,并导致斑块形成及颈动脉粥样硬化的发生。本研究对体检人群中 Hp 感染者是否提前介入治疗,防止 CIMT 增厚向斑块形成发展有一定的借鉴指导意义。在 Hp 感染促进动脉粥样硬化发生、发展的机制上,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 苏贞,费素娟,王琨. 徐州地区健康体检人群 Hp 感染情况及其相关因素分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15 (21): 3266-3268.
- [2] 张莉莉,李娜娜,邹慧敏,等. 上海宝山地区体检和门诊人群 Hp 感染现状及其影响因素分析[J]. 胃肠病学, 2019, 24(6): 326-330.
- [3] 邓学洁,屈小英,向林,等. 重庆城市体检人群 Hp 感染 3 年流行趋势分析[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15 (12): 2055-2057.
- [4] 王龙,赵学敏,袁肖征,等. 脑卒中高危人群 Hp 感染对 AIP、血脂异常的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25 (8): 830-834.
- [5] 朱伟群,张萍萍,孙涛,等. Hp 感染与动脉粥样硬化的关系及危险因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (15): 3460-3463.
- [6] 黄勇,李蔚华,尹虹,等. 冠心病患者 Hp 感染与斑块特征、脂代谢、炎症反应的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 713-717.
- [7] HE C, YANG Z, LU N H. Helicobacter pylori infection and diabetes; is it a myth or fact? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16): 4607-4617.
- [8] 谢鸿. Hp 感染与血清炎症因子及 Hcy 水平相关性研究

- [J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(3):144-146.
- [9] 鲁勇. Hp 感染对冠心病患者血清生化水平及颈动脉硬化度的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(9):1056-1058.
- [10] 雷鸣, 周权, 张艳, 等. 慢性 Hp 感染对颈动脉粥样硬化患者血清氧化型低密度脂蛋白水平的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(11):1114-1117.
- [11] 卢晓旭, 卢学锋, 邱敬涛, 等. Hp 感染与超声检测颈动脉粥样硬化程度和 MMP-9 及内脂素的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(22):5141-5143.
- [12] DIOMEDI M, PIETROUSTI A, SILVESTRINI M, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke [J]. *Neurology*, 2004, 63(5):800-804.
- [13] OSHIMA T, OZONO R, YANO Y, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects[J]. *J Am Cardiol*, 2005, 45(8):1219-1222.
- [14] 李昭, 吕云波, 胡学华. Hp 与心脑血管疾病相关性的研究进展[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(4):564-567.
- [15] 吕森. Hp 与动脉粥样硬化炎症因子相关性分析[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(7):1029-1030.
- [16] 王广. Hp 热休克蛋白 60 与冠状动脉粥样硬化关系的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [17] ZHU J, KATZ R J, QUYYUMI A A, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 109(1):36-41.
- [18] SUNG K C, RHEE E J, RYU S H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults[J]. *Int J Card*, 2005, 102(3):411-417.
- [19] ASLAN M, NAZLIGUL Y, HOROZ M, et al. Serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* infected subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1):270-274.
- [20] 雷鸣, 白驹, 吴建华, 等. Hp 感染对颈动脉粥样硬化患者血清同型半胱氨酸水平的影响[J]. 检验医学, 2015, 30(9):894-897.
- [21] GUBA S C, FINK L M, FONSECA V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease[J]. *Am J Clin Pathol*, 1996, 106(6):709-722.
- [22] SUNG J J, SANDERSON J E. Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease[J]. *Heart*, 1996, 76(4):305-307.
- [23] 魏文志, 刘艳如, 温晓华, 等. 健康体检人群 Hp 感染与高同型半胱氨酸血症的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(1):7-9.
- [24] 易梦阳, 谭俊晖, 张爱爱, 等. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化机制的研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2018, 34(10):56-60.
- [25] 陈锦华, 梁景强, 黄琪述, 等. 颈动脉硬化患者 Hp 感染及同型半胱氨酸水平研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15):2173-2175.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-06-24)

(上接第 2696 页)

- [14] LIU X, SUN A. Aldehyde Dehydrogenase-2 roles in ischemic cardiovascular disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 18(15):1817-1823.
- [15] KIMURA M, YOKOYAMA A, HIGUCHI S. Aldehyde dehydrogenase-2 as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(11):955-966.
- [16] WANG L S, WU Z X. ALDH2 and cancer therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193:221-228.
- [17] MA S, CAO F. Targeting ALDH2 in atherosclerosis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193:211-220.
- [18] LAI C L, YAO C T, CHAU G Y, et al. Dominance of the inactive asian variant over activity and protein contents of Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 in human liver [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(1):44-50.
- [19] ROSENTHAL J J C, SEEBURG P H. A-to-I RNA editing: effects on proteins key to neural excitability [J]. *Neuron*, 2012, 74(3):432-439.
- [20] EISENBERG E, LEVANON E Y. A-to-I RNA editing-immune protector and transcriptome diversifier [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(8):473-490.
- [21] NEMZER S, SHEMESH R, EISENBERG E, et al. Systematic identification of abundant A-to-I editing sites in the human transcriptome [J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(8):1001-1005.
- [22] CHALK A M, TAYLOR S, HERAUD-FARLOW J E, et al. The majority of A-to-I RNA editing is not required for mammalian homeostasis [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1):214-268.
- [23] ZHANG Y, ZHANG L, YUE J, et al. Genome-wide identification of RNA editing in seven porcine tissues by matched DNA and RNA high-throughput sequencing [J]. *J Animal Sci Biotechnol*, 2019, 10(1):339-352.
- [24] CHANG J S, HSIAO J R, CHEN C H. ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians: a public health perspective [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1):19-28.

(收稿日期:2020-05-12 修回日期:2020-07-25)