

HP 感染与冠状动脉粥样硬化性心血管疾病关系的研究进展

Progress in investigating the relationship between HP infection and coronary atherosclerotic cardiovascular disease

张晨¹ 严金龙²

Zhang Chen 1, Yan Jinlong 2

(1.新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830054 2.新疆医科大学第七临床医学院 乌鲁木齐 830063)

(1.Urumqi, the Second Clinical Medical College of Xinjiang Medical University ; 2. The 7th Clinical School of Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830063)

摘要: 幽门螺杆菌(Helicobacter Pylori, HP)感染是我国常见的慢性感染性疾病,且它的高感染率已渐渐成为一个在全球范围性受瞩目的医学问题。冠状动脉粥样硬化性心脏病是指由于冠状动脉粥样硬化使冠状动脉管腔狭窄或闭塞导致心肌缺血、缺氧或坏死从而引发的心脏病,统称为冠状动脉性心脏病或冠状动脉疾病,简称冠心病。近几年来有大量研究表明心血管疾病的发生发展与 HP 感染有关,本篇综述旨在说明 HP 与冠心病的关系,以及 HP 可能通过影响血脂代谢、炎症反应、血管内皮损伤、血栓形成以及其它肠外疾病等因素,促进动脉粥样硬化的发生与发展。

Abstract: Helicobacter pylori (Helicobacter Pylori, HP) infection is a common chronic infectious disease in China. And its high infection rate has gradually become a medical problem attracting worldwide attention. Coronary atherosclerotic heart disease refers to the heart disease caused by coronary artery lumen stenosis or occlusion and myocardial ischemia, hypoxia or necrosis caused by coronary atherosclerosis, collectively referred to as coronary arterial heart disease or coronary artery disease, or coronary heart disease. In recent years, there are a lot of studies show that the occurrence and development of cardiovascular disease is related to HP infection, this review aims to illustrate the relationship between HP and coronary heart disease, and HP may affect the lipid metabolism, inflammation, vascular endothelial injury, thrombosis, and other intestinal disease factors, promote the occurrence and development of atherosclerosis.

关键词: 幽门螺杆菌; 冠状动脉粥样硬化性心血管疾病; 血脂代谢; 炎症反应; 血管内皮损伤; 血栓形成; 血浆致动脉粥样硬化指数

Key words: Helicobacter pylori; coronary atherosclerotic cardiovascular disease; blood lipid metabolism; inflammatory response; vascular endothelial damage; thrombosis; plasma atherogenic index

前言

幽门螺杆菌(Helicobacter Pylori, HP)感染是我国常见的慢性感染性疾病,且它的高感染率已渐渐成为一个在全球范围性受瞩目的医学问题。我国居民感染幽门螺杆菌的比率在全世界范围内属于较高的国家,近期的流行病学调查提示,目前的感染率在 42%~64%之间。幽门螺杆菌感染已被世界卫生组织国际癌症研究机构列为胃癌的第 1 类致癌原^[1]。近年来动脉粥样硬化性心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)的发病率呈逐年上升的趋势。而由于该疾病的高死亡率,大量研究人员开展了一些列研究来明确动脉粥样硬化的具体危险因素,目前已经明确的危险因素包括吸烟、血脂异常、高血压以及糖尿病等。其中血脂代谢异常是动脉粥样硬化的常见危险因素。而有文献表明幽门螺杆菌感染影响血脂代谢有可能是通过脂代谢依赖性途径或者其它独立途径,以此来加快冠状动脉粥样硬化的发生与发展。例如,2008 年 Aslan^[2]通过检测 99 例幽门螺杆菌感染者的血脂指标,发现幽门螺杆菌感染者相较于非幽门螺杆菌感染者来说,血清中的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)却明显降低。HP 感染还与多种胃肠外疾病有关,其中较为有争议的就是 HP 感染是否与动脉粥样硬化性心血管疾病相关,且目前对于 HP 感染诱发 CVD 的具体机制目前仍不十分明确。2000 年, Farsak^[3]在人动脉粥样硬化斑块中利用聚合酶链式反应(PCR)发现了幽门螺杆菌 DNA,从而证实

了动脉粥样硬化与幽门螺旋杆菌感染可能也存在一定的关系。随后有研究表明 HP 感染与患者体内炎症因子水平呈正相关^[4],最终导致血管内皮损伤,表明它可能参与了冠心病的发生与发展。黄赞鸿^[5]在研究中指出,颈动脉粥样硬化致管腔狭窄程度与幽门螺杆菌感染存在一定的关系。HP 感染后会通过升高炎症因子 LP-PLA2、MMP-9,增强局部炎症反应来加剧颈动脉粥样硬化狭窄程度^[6]。而 Pasceriv^[7]等人在研究中指出幽门螺杆菌致病机制可能与其致病因子:细胞毒素相关蛋白 A(CagA)、空泡毒素 A(VacA)、十二指肠溃疡启动蛋白 A 以及黏附素等有关。

1. HP 感染影响动脉粥样硬化的机制

1.1 直接作用于冠状动脉粥样斑块

在一项研究中^[8], Rasmiy 等证实 HP 通过了一种外泌体机制促进动脉粥样硬化的发生和发展,而这种外泌体就是胃黏膜上皮细胞(GES)-外泌体(EVs)。血液循环中的幽门螺杆菌(HP)通过其在主动脉斑块中被摄取后,形成 HP-GES-EVs。而 HP-GES-EVs 会分泌出细胞毒素相关蛋白 A,其具体的机制是细胞毒素相关蛋白 A 的外泌体和重组细胞毒素相关蛋白 A 通过下调转录因子过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 和肝 X 受体 α (LXR α) 的表达抑制胆固醇外排转运蛋白的转录,从而促进形成泡沫细胞。其次有研究表明,幽门螺杆菌可以通过刺激炎性细胞,从而产生大量细胞因子。这些细胞因子会影响血管局部内皮和血管收缩和舒张功能,不过并没有证实斑块中的 HP 是否存活。Tamergs 等^[9]在一项实验研究中通过对对比绝经前后的猴子发现,HP 感染的斑块中有大量炎症细胞的

浸润和黏附因子表达增加,并且该动脉血管壁中的 HP 是存活的,这就说明 HP 影响斑块的形成可能是通过直接激活动脉粥样硬化内的炎症途径。

1.2 HP 参与动脉粥样斑块的病理生理

1.2.1 血脂异常

机体的血脂代谢,主要为 TG、TC、LDL-C 以及 HDL-C 的代谢水平可能会受到幽门螺旋杆菌的影响。Laurila 的研究中发现,HP 感染阴性组血脂异常患病率明显低于 HP 感染阳性组,且 Hp 感染阴性者的 TC、TG 水平相较于 Hp 感染阳性者均较低^[10],这提示我们动脉粥样硬化风险指数与 HP 慢性感染息息相关,同时血清脂质谱随动脉硬化风险而改变。Li 等^[11]研究发现 Hp 感染阴性患者相较于 HP 感染阳性患者来说, Hp 感染阴性患者的 LDL-C 水平较低,而 HDL-C 水平较高。LDL-C 水平受低密度脂蛋白(LDL)受体的活性及数量影响,而 HP 感染阳性患者的幽门螺杆菌产生的细胞毒素相关蛋白 A 可以通过与低密度脂蛋白(LDL)受体结合,通过竞争性抑制,升高血液中 LDL-C 水平^[12]。此外,幽门螺杆菌也会通过升高细胞因子 TNF- α ,竞争性抑制脂蛋白脂肪酶,从而导致血清 HDL-C 降低。

1.2.2 炎症反应

炎症反应在动脉粥样斑块的发生发展过程中起着关键作用。HP 感染后,体内非特异性炎症介质[如、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、CRP]会相应升高,导致血管内皮氧化应激和内皮功能障碍。在 Tobinpp 等^[13]的研究中发现根除幽门螺杆菌可以使氧化应激反应和髓过氧化物酶活性降低。

1.2.3 内皮细胞的损伤

内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化形成的始动环节。Rasmi 等的研究发现,幽门螺杆菌感染阳性患者的内皮功能障碍生物标志物相比于幽门螺旋杆菌感染阴性患者来说,内皮功能障碍生物标志物水平较高。并且其中细胞毒素相关蛋白 A 阳性幽门螺杆菌感染患者与细胞毒素相关蛋白 A 阴性幽门螺杆菌感染患者的 E-选择素水平差异有统计学意义。

1.2.4 促进血栓形成

血栓形成与凝血酶生成、血小板激活和血管壁炎症反应有关。血管中的纤维蛋白原、糖蛋白 II b-III a 复合物(GP II b-III a)以及血小板三者相结合,促进血小板的激活和聚集从而形成血栓。有研究证实幽门螺旋杆菌感染会诱发特发性血小板减少紫癜的发生,但如上所述,也有研究发现 HP 感染会导致血小板聚集。HP 感染后会通过 HP 产生的尿素酶(HPu)与 GP II b-III a 的相互作用激活 P-选择素基因的暴露导致 P 选择素表达增加,而血小板释放的血管性血友病因子(vWF)和 P-选择素之间的黏附最终会导致血小板的聚集^[14]。

1.3 HP 感染与其它肠外疾病的关系

1.3.1 HP 感染与糖尿病的关系

糖尿病患者免疫力低下,较易受到细菌或真菌感染,从而导致抗生素的频繁使用,这也会进一步损害免疫系统,从而加大 HP 感染的机率。并且糖尿病患者的主要病理生理就是体内微小血管的损害,这其中包括消化系统的胃黏膜微血管,胃粘膜血管的损伤导致口服类抗生素的吸收减少,影响患者在幽门螺旋杆菌感染中治疗的预后,而如果频繁地使用多种抗生素则有可能最终导致幽门螺旋杆

菌耐药株的产生,从而提高糖尿病病人 HP 反复感染率。糖尿病的发生发展也会促进心血管疾病的发生。

1.3.2 HP 与高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸是一种非蛋白质氨基酸,可在 B 族维生素的辅助下循环转化为蛋氨酸或半胱氨酸,缺乏维生素 B 会导致高同型半胱氨酸血症。现已证明同型半胱氨酸血症是心脑血管疾病的独立危险因素。其主要机制为较高的同型半胱氨酸会提高机体自身炎症水平,而较高的炎症水平会增加体内的氧化应激反应^[15]。而胃液中的 PH 值会受到慢性幽门螺旋杆菌感染的影响而改变,从而影响叶酸的吸收。低水平的叶酸则会提高血液中同型半胱氨酸的浓度,导致内皮细胞损伤^[16]。此外,同型半胱氨酸水平还受血清铁和 B 族维生素的影响,大量研究表明 Hp 感染会影响他们的吸收^[17],从而升高血浆同型半胱氨酸水平。

2 血浆致动脉硬化指数与动脉粥样硬化的关系

近年来动脉粥样硬化的快速蔓延已经迫使大量研究人员寻找其原因,其中高血压、糖尿病、吸烟、血脂异常已经明确是心血管疾病的危险因素。世界卫生组织也认识到针对心血管疾病最有效的方法就是病因预防^[18]。而这需要低成本、特异性、非侵入性和预测性的工具来识别发生 CVD 事件的高危个体。在此背景下,不对称二甲基精氨酸(ADMA)、脂肪细胞-脂肪酸结合蛋白(FABP4)、化学趋化素、脂联素、肌钙蛋白和 c 反应蛋白等分子生物标志物在一些大型前瞻性研究中成功被用作预测心血管疾病的生物标志物^[19]。但对于一些经济落后,医疗条件较差的地区来说,使用这些分子标记物来识别并预防早期心血管疾病是不现实的。所以个别脂质危险因子(ILRF)(即 TG、TC、LDL-C、HDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇[non-HDL-C])被认为是预测心血管风险的有价值的工具^[20]。此外,基于个体脂蛋白胆固醇浓度构建的指标,如 TG/HDL-C 比值、Framingham 风险评分(FRS)、血浆致动脉硬化指数(AIP)、Castelli 风险指数(CRI)等,可能比个别脂质危险因子(ILRF)更能预测 CVD 事件^[21]。

血浆致动脉硬化指数(AIP)是 Dobiasova 和 Frohlich 提出的一个动脉粥样硬化指标,即血浆中甘油三酯浓度(TG)与高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)比值的对数。现已被作为预测动脉粥样硬化和 CVD 事件的可靠生物标志物^[22]。AIP 与 LDL 颗粒大小呈负相关^[23]。在这方面,已经证明小密度的 LDL-C 非常容易受到氧化损伤,从而诱发动脉粥样硬化病变^[24]。例如, YildizG 等人在一项病例对照研究中评估了 AIP 和一种公认的亚临床动脉粥样硬化生物标志物[颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT)]。与动脉粥样硬化患者相比,对照组的 AIP 和 CIMT 两项指标均显著降低。此外,在动脉粥样硬化患者组中, AIP 和 CIMT 值之间存在显著的相关性^[25]。故血浆致动脉硬化指数(AIP)也可通过反应血脂异常来发现早期心血管疾病并及时进行预防措施。

4. 小结

综上所述,HP 可能通过影响血脂代谢、炎症反应、血管内皮损伤、血栓形成以及其它肠外疾病等因素,促进动脉粥样硬化的发生与发展。因此,HP 感染可考虑为动脉粥样硬化发生的一个新的危险因素。目前大多数人认为动脉粥样硬化与饮食习惯、遗传、炎症反应等影响因素有关,但却忽略了 HP 感染的患者,也可引发上

述机制导致动脉粥样硬化的发生。因此,明确 Hp 感染与动脉粥样硬化的关系及其相关机制,对早期发现、监测、治疗动脉粥样硬化,降低心血管疾病患病率和死亡率极为重要。根除 Hp 或可成为降低动脉粥样硬化发病率,延缓动脉粥样硬化发展,改善动脉粥样硬化预后的一个新思路。

参考文献:

[1] HUY, ZHUY, LUNH. Primary Antibiotic Resistance Of Helicobacter Pylori in China[J]. DigDisSci, 2020, 62(5):1146-1154

[2] Helicobacter Pylori in fected subjects [J].Atherosclerosis,2008, 196(1):270-27

[3] Farsak,Yildirira,Akyny,etal. Detection of Chlamy diaPneumoniae and Helicobacter Pylori DNA in human atheros clerotic Plaques by PCR[J]. Journal of Clinical Microbiology,2000,38(12):4408-4411.

[4] JamkhandePG,GattaniSG,FarhatSA. Helicobacter Pylori cardiovascular complications ;amechanism based review on role of Helicobacter Pylori in cardiovascular diseases[J]. IntegrMedRes,2016,5 (4); 244-249.

[5] 黄赞鸿,刘昱,林英奎. 颈动脉粥样硬化狭窄程度与幽门螺杆菌感染的关系[J]. 中国医学创新, 2021,18(18):115-119.

[6] 顿国栋. 幽门螺杆菌感染与冠心病患者冠脉病变程度及临床预后的关系[J]. 中国保健营养,2017,27(8):44-45.

[7] Pasceriv,Pattig,etal.Virulent strains of Helicobacter Pylori and vascular diseases; ameta-analysis [J] American Heart Journal,2015,151 (6):1215-1222.

[8]Rasmiy,Rouhrazih,Khayat-Ishale,etal.Association ofendotheliald -ys function and cytotoxin-associated geneA-Positive Helicobacter Pylori inPatients with cardiacsy indrome X[J].Biomedical Journal,2016, 39(5);339-345.

[9] Tamergs,Tengizi,Ercane,etal.Helicobacter Pylorisero-Positivity inPatients with acute coronary syndromes[J].DigestiveDiseasesandScienc -es,2016,54(6);1253-1256.

[10] Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, et al. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. Atherosclerosis, 1999, 142(1):207-210.

[11] Li Du,Liu JH,Jin C,et al. Association between Helicobacter pylori infection and carotid atherosclerosis in Chinese adults. Atherosclerosis Plus, 2021(44):25-30.

[12] Ninomiya R, Kubo S, Baba T, et al. Inhibition of low-density lipoprotein uptake by Helicobacter pylori virulence factor CagA. Biochem Biophys Res Commun, 2021(556):192-198.

[13]Tobinnp,Henehangt,Murphy,rp,etal.Helicobacter Pylori-induced inhibition of vasculare ndothelial cell functions ;arolefor VacA-dePend entnitricoxi dereduction [J].AmJ Physiol HeartCircPhysiol,2018,295(4); H1403-H1413

[14] Wang L, Tan RZ, Chen Y, et al. CagA promotes proliferation

andsecretion of extracellular matrix by inhibiting signaling pathway of apoptosis in rat glomerular mesangial cells. Ren Fail, 2016, 38(3):458-464.

[15] Öztekin M, Yılmaz B, Ağaç ü nd ü z D, et al. Overview of Helicobacterpylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. Diseases, 2021, 9(4):66.

[16] Aimasso U, D'onofrio V, D'eusebio C, et al. Helicobacter pylori andnutrition: a bidirectional communication. Minerva Gastroenterol Dietol, 2019, 65(2):116-129.

[17] Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, et al. Nutritional aspects of Helicobacter pylori infection. Minerva Gastroenterologica E Dietologica, 2011, 57(4):369.

[18] Fern á ndez-Mac í as JC,Ochoa-Mart í nez AC, Varela-Silva JA, P é rez-Maldonado IN. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. Arch Med Res. 2019 Jul;50(5):285-294.

[19] Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation 2006;113:2335-2362.

[20] Yusuf S,Hawken S,Ounpuu S, et al Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet (London, England) 2005;366:1640-1649

[21] Edwards MK, Blaha MJ, Loprinzi PD. Atherogenic Index of Plasma and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Mortality Risk Better Than Individual Cholesterol Risk Factors, Among an Older Adult Population. Mayo Clinic Proc 2017;92: 680-681.

[22] Fern á ndez-Mac í as JC, Ochoa-Mart í nez AC, Varela-Silva JA, P é rez-Maldonado IN. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. Arch Med Res. 2019 Jul;50(5):285-294.

[23] Dobiasova M. AIP - atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. Vnitr Lek 2016;52:64e71.

[24] Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)).Clin Biochem 2001;34(7):583-588.

[25] Yildiz G, Duman A, Aydin H, et al Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinical atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. Hemodial Int 2013;17:397-405.

作者简介: 张晨, 男, 硕士研究生在读, 研究方向: 心血管疾病

通讯作者: 严金龙, 男性, 主任医师, 副教授, 研究方向: 心血管疾病, E-mail: 214289027@qq.com