

幽门螺旋杆菌与动脉粥样硬化性脑卒中的相关性研究

武倩倩 杨冬雪 桂可欣 王建勋 张淑岩

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)01-0127-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.033

动脉粥样硬化性脑卒中除与高血压病、糖尿病、吸烟等传统高危因素相关外,越来越多的研究强调与微生物的感染存在一定相关性,幽门螺旋杆菌是一种非侵入性的微生物,非孢子形成和螺旋形微生物,是人体内最为常见的感染。

脑卒中是仅次于缺血性心脏病位于全球第二位导致人类死亡的疾病,动脉粥样硬化(AS)作为脑卒中发病最常见的病理生理过程,这个过程随着人类年龄的增长是难以逆转的。AS 是工业化国家脑卒中患者病死率和发病率上升的主要原因,对于 AS 的形成是一个多种原因造成的后果,诸如高血压病、糖尿病、吸烟等因素已被广泛认可,是导致 AS 形成的危险因素,而减少 AS 发生的最佳途径是进行早期的积极干预预防。近年来越来越多的研究发现,许多动脉粥样硬化性脑卒中事件的发生不仅与高血压病、糖尿病、吸烟等传统危险因素相关,而且与微生物感染也有一定的相关性。人体内幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是最为常见的微生物感染, Hp 大约一半在人胃肠道中定殖,有研究表明 Hp 除能引起慢性胃炎、胃溃疡及胃癌等胃肠道疾病外,在许多胃肠外疾病的发生、发展中也起着重要作用,其中就包括血管的动脉硬化性改变^[1]。实验研究发现 Hp 可以存在于动脉硬化斑块中,定位于颈动脉、股动脉和髂骨动脉^[2]。早在 1998 年 Markus 等^[3]人就发现脑卒中患者中 Hp 血清的阳性率与对照组相比更高。AS 作为脑卒中发生的重要原因, Hp 感染后可通过炎症刺激、氧化应激和免疫反应等多种途径促进 AS 的发生、发展^[4-5], 导致 AS 斑块形成乃至血管狭窄或闭塞,从而诱发脑卒中的发生。本研究主要针对 Hp 影响动脉硬化的形成,进而诱导脑卒中发生的可能途径进行综述。

1 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的特点

Hp 是一种非侵入性的革兰氏阴性杆菌,非孢子形成和螺旋形微生物,在 1983 年首次由澳大利亚学者 Warren 和 Marshall 发现,是目前人类已知微生物中唯一能够在人胃中生存的细菌种类。Hp 通过产生过氧化氢酶和超级歧化酶来免于吞噬作用和细胞内杀伤。Hp 感染是一种传染性疾病,主要通过粪-口、口-口及医源性途径传播,口腔是 Hp 永久性的储库和潜在的再感染源^[6]。由于 Hp 感染的慢性性质,胃中 Hp 的局部炎症和免疫应答可诱导全身性(包括动

脉粥样硬化病变)免疫反应。

2 Hp 与动脉粥样硬化(AS)

Jamshid Vafaeimanesh 等^[7]人在 2013 年 1 月 - 2013 年 6 月前瞻性纳入了 120 例疑似冠心病(CAD)患者,并提交给 Qom Shahid Beheshti 医院(伊朗)使用 Judkins 方法进行冠脉造影,这 120 例患者被分为有 CAD 的阳性组(> 50%腔内直径狭窄)62 例和无 CAD 的阴性组 58 例,检查血清 HPIgG 抗体,结果显示 HP 在 CAD 阳性患者中检出率更高,并且随着冠状动脉狭窄数量的增加,HP 血清学阳性率增加,结论是 HP 感染在 CAD 阳性组患者中更普遍,并且被认为可能是 CAD 的可逆风险因素。Izadi 等^[8]人接受冠状动脉搭桥术(CABG)的 105 例患者的研究,其中在 31 个(29.5%)冠状动脉硬化斑块的样本中 PCR 检测 Hp 为阳性,血清学检测还显示 Hp 免疫球蛋白 A(IgA)阳性 25 例(23.8%), Hp 免疫球蛋白 G(IgG)阳性 56 例(53.3%)。上述研究结果表明 HP 感染可能与 CAD 相关,并认为它可能是动脉斑块形成的 1 个危险因素。

2.1 Hp 与血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的关系

已知慢性 HP 感染会增加胃液的 pH 值并降低抗坏血酸水平,二者都会导致叶酸吸收减少。如果叶酸的吸收减少,就会影响甲硫氨酸合酶的反应,这会增加血中同型半胱氨酸(Hcy)的水平。Rafiean-Kopaei 等^[9]人研究了 39 例维持性血液透析(HD)尿毒症患者,平均年龄(46 ± 18)岁,血液透析时间(30 ± 35)个月(中位数为 18 个月),所有患者血清 Hcy 值为(5 ± 2) μmol/L(中位数为 4.5 μmol/L),血清 Hp 特异性 IgG 抗体滴度的值为(7.6 ± 9.9) u/mL(中值为 2 u/mL)。该研究中由于在绝大多数(>85%)接受维持性透析的患者中观察到血清 Hcy 的水平升高,从而发现升高的血清 Hcy 水平和 Hp 感染之间存在重要的关联性。此外,并阐明 HD 患者中 Hp 感染的根除治疗可能会降低血清 Hcy 水平。目前,人们普遍认为血清 Hcy 水平升高(>15 μmol/L)是心血管疾病的独立危险因素。近年来许多临床研究发现,血清 Hcy 水平的升高与 AS 及脑梗死高度相关^[10-11]。Soudabeh Fallah 等^[12]人通过 ELISA 测定法测定 96 例心血管病患者和 64 例无心血管疾病参与者作为对照,测量 Hp IgG, IgA 和 Hcy 水平,结果显示 Hp IgG 和 IgA 水平在冠心病(CAD)患者中的血清阳性率显著高于对照组和 Hp IgG 和 IgA 抗体阴性的 CAD 患者。与对照组 Hp IgG 和 IgA 血清学阴性的 CAD 患者比较,发现血清 Hp IgG 阳性与 CAD 患者的 Hcy 水平呈显著正相关($r = 0.233, P = 0.019$)。上

述结果表明, Hp 感染的存在对 CAD 患者血 Hcy 水平升高的影响(独立于其他传统危险因素)是显著的。Hp 感染可通过诱导血清 Hcy 水平升高, 加速 AS 的形成, 从而影响脑卒中的发生。

2.2 Hp 与血管壁炎症反应的关系

目前大家普遍认为 AS 是动脉壁的一种炎症性疾病。Elkind 等^[1]人在 2010 年证实即过去或长期处于常见微生物感染(可能通过加剧炎症)会促进 AS 的进展。炎症机制在脑血管疾病发病和发展中的作用已被越来越多的学者研究, 但仍有待阐明。尽管存在争议, 但基于流行病学研究, 血清学指标表明慢性 HP 感染与 AS 之间存在相关性。有研究已显示细胞毒性相关基因-A(Cag-A)阳性 Hp 菌株与血管疾病之间存在相关性如冠状动脉疾病(CAD)和脑卒中, 感染诱导的基因调控在这方面是一种新兴的学说。Chen Bao-Feng 等^[13]人发现血清 IL-18 和 H. pylori-IgG 水平升高与颈动脉内膜中层厚度(IMT)增加有关, 并且证明颈动脉粥样硬化患者中 Hp 感染与血清 IL-18 之间存在相关性, Hp 感染可能会增加血清 IL-18 水平。Xu 等^[14]人通过研究 Hp 感染与血管性痴呆(VD)患者颈动脉粥样硬化的关系, 发现 Hp 阳性 VD 组颈动脉内膜厚度(CIMT)值和血清 YKL-40(炎症标志物)水平较 Hp 阴性 VD 组显著升高($P < 0.05$)。在 Hp 阳性 VD 组血清 YKL-40 水平与 CIMT 呈正相关($r = 0.412, P < 0.05$), 证明 Hp 诱导的炎症反应可能是 VD 患者发生 AS 的危险因素。这些结果表明 Hp 引起的机体炎症状态, 刺激各种炎症细胞释放炎症因子, 促进 AS 的发展, 并降低斑块的稳定性, 从而影响脑卒中的发生。Agnieszka Matusiak 等^[15]人对 170 例冠心病患者和 58 例非冠心病患者进行对照研究, 该研究集中于 CHD 患者感染 Hp 并且产生与血清脂多糖结合蛋白(LBP)水平相关的抗 Hp 热休克蛋白 B、HspB 抗体产生作为炎症的标志物, 过量分泌的 LBP 与抗 Hp HspB, 人 Hsp60 交叉反应, 可能会增加感染 Hp 的 CHD 患者血管病变的风险。LPS 与吞噬细胞和 B 淋巴细胞上的 Toll 样受体(TLR)的结合导致 TNF- α 的分泌, TNF- α 的过量产生是包括 CHD 在内的各种心血管疾病的特征^[16-17]。据推测, Hp 诱导抗体由于识别常见细菌和宿主 LewisXY 决定簇, LPS 可能增强 CHD 相关病变^[18]。

2.3 Hp 与内膜损伤的关系

Tousouli 等^[10]首先认为炎症机制导致内皮功能的障碍, C-反应蛋白(CRP)和炎症分子如细胞内粘附分子-1(ICAM-1)水平在患者中升高与 Hp 感染相关, 从而得出 Hp 感染与内皮功能障碍之间可能存在相关性^[19]。Blum 等^[20]人发现有症状的 Hp 阳性受试者有严重的内皮功能障碍, 根除 Hp 后可得到显著改善。Hp 的毒力与其产生的空泡细胞毒素 A 相关, 通过细胞毒素 A 损伤宿主细胞。由于感染或内源性化合物诱导的炎症标志物的过度表达, 导致血管内皮功能可能失调^[15]。Hp 感染通过诱导产生与 AS 相关的炎症标志物, 包括各种细胞因子和趋化因子例如 TNF- α , IL-6^[21], 单核细胞趋化蛋白(MCP-1), 纤维蛋白原, CRP, 粘附分子如选择素和 VCAM-1 以及髓过氧化物酶和金属蛋白酶参与脂质过氧化和加速一氧化氮(NO)的消耗^[22-24], 这些都

会导致血管内皮功能损伤。

2.4 Hp 与脂质代谢异常的关系

Hassan 等^[25]人通过选取年龄 30~50 岁患有 Hp 感染性胃炎的男性和女性各 20 例作为实验组, 测量患者血清中 Apo-A1, Apo-B 和 Lp(a) 以及总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)的水平; 选择 26 例患有其他类型的胃炎(Hp 阴性), 没有糖尿病、高脂血症、肾衰竭、肝脏疾病、具有相似年龄范围的人作为对照组, Hp 感染引起的胃炎患者 TC, TG, LDL-C, ApoB 脂蛋白和 Lp(a) 以及 TC/ HDL 比值和 LDL-C / HDL-C 比值的平均水平显著高于对照组。另外, HDL-C 和 Apo-A1 脂蛋白水平显著降低, 因此认为 Hp 感染可能通过引起脂质代谢异常, 从而诱发心脑血管疾病的发生。Akbas 等^[26]人对 961 例冠状动脉造影患者进行研究, 发现冠状动脉硬化与 Hp 感染之间无显著关系, 然而他们发现 Hp 感染与 HDL-C 水平降低之间存在一定的相关性。也许血脂谱的改变和血脂代谢异常可能是 Hp 感染后发生 AS 的机制^[26]。

2.5 其他可能的机制

Niemela 等人 and de Luis 等人已经证明 HP 感染引起血栓调节蛋白的改变^[27]。Pienjzek 等人研究了 HP 感染与纤维蛋白原之间的关系^[28]。1 个有趣的假设是通过 Hp 激活血小板聚集, 结果显示一些 HP 菌株能够与血小板因子结合, 与糖蛋白 Ib 相互作用, 并诱导人类血小板聚集, 从而引发血栓形成^[29], 而且 Elizalde 表示在 HP 感染的患者中也检测到循环血小板聚集体和活化血小板^[30]。CagA-血清阳性菌株可以增加血管内皮细胞中的 COX-1 和 COX-2 活性, 转化为前列环素后能够促进血小板聚集和炎症细胞浸润, 可能在 AS 形成过程中发挥作用^[31]。有研究表明, Hp 感染的根除治疗可能会影响氧化应激和 MPO 活性, 这是 Hp 感染患者 AS 发病机制中的重要生物标志物^[32]。

3 结束语

AS 作为脑卒中发病的重要病理生理基础, 由于 Hp 诱导慢性炎症反应, 这种感染可以加速与 AS 相关的病理进程。研究 Hp 与 AS 相关性有助于寻找引起 AS 发生及斑块形成的新病因, 提出预防 AS 发生发展的新思路以及深入探讨其发病机理, 从而提出预防脑卒中的新方向, 进而减少脑卒中的发病人数。

参 考 文 献

- [1] Elkind MSV, Luna JM, Moon YP, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness: the northern Manhattan study[J]. Journal of Vascular Surgery, 2010, 52(3): 797-798.
- [2] Mayr M, Kiechl S, Willeit J, et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis[J]. Circulation, 2000, 102(8): 833-839.
- [3] Markus HS, Mendall MA. Helicobacter pylori infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64(1): 104-107.

- [4] Nazligul Y, Aslan M, Horoz M, et al. The effect on serum myeloperoxidase activity and oxidative status of eradication treatment in patients *Helicobacter pylori* infected[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(8/9): 647-649.
- [5] Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(3): 134-143.
- [6] Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients[J]. *J Periodontol*, 2003, 74(1): 129-134.
- [7] Vafaeimanes J, Hejazi SF, Damanak V, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease: is *Helicobacter pylori* a risk factor? [J]. *ScientificWorldJournal*, 2014(2): 516354.
- [8] Izadi M, Fazel M, Shanibandi SH, et al. *Helicobacter* species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2012, 21(4): 307-311.
- [9] Rafiean-Kopaei M, Baradaran A, Maghsoudi AR, et al. *Helicobacter pylori* infection and serum homocysteine in hemodialysis patient[J]. *Life science journal*, 2012, 9(4): 3696-3702.
- [10] Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X) [J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24(4): 301-304.
- [11] Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, et al. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens[J]. *Fed Proc*, 1983, 42(8): 2476-2479.
- [12] Fallah S, Moradi N, Reza F, et al. *Helicobacter pylori* Infection is a Significant Factor Risk for Hyperhomocysteinemia in the Patients with Coronary Artery Disease[J]. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2016, 59: e16150509.
- [13] Chen BF, Xu X, Deng Y, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(2): 124-128.
- [14] Xu Y, Wang Q, Liu Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and carotid atherosclerosis in patients with vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 362: 73-77.
- [15] Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, et al. Putative Consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(1): 45-54.
- [16] Kleinbongard P, Schultz R, Heusch G. TNF- α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1): 49-69.
- [17] Baars T, Konorza T, Kahlert P, et al. Coronary aspirate TNF- α reflects saphenous vein bypass graft restenosis risk in diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 12.
- [18] Gajewski A, Mnich E, Szymański K, et al. *Helicobacter pylori* antigens, acetylsalicylic acid, LDL and 7-ketocholesterol: their potential role in destabilizing the gastric epithelial cell barrier. An in vitro model of bato III cells[J]. *Acta Biochemica Polonica*, 2015, 63(1): 145.
- [19] 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 Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1219-1222.
- [20] Blum A, Tamir S, Mualem K, et al. Endothelial dysfunction is reversible in *Helicobacter pylori*-positive subjects [J]. *Am J Med*, 2011, 124(12): 1171-1174.
- [21] Matsuura E, Kobayashi K, Matsunami Y, et al. Autoimmunity, infectious immunity, and atherosclerosis[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(6): 714-721.
- [22] Davington J, Granz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 109(Suppl. 1): 1127-1132.
- [23] Sheikine Y, Hansson GK. Chemokines and atherosclerosis [J]. *Ann Med*, 2004, 36(2): 98-118.
- [24] Hirsch AT, Folsom AR. The continuum risk: Vascular pathophysiology, function and structure [J]. *Circulation*, 2004, 110(18): 2774-2777.
- [25] Hassan M, Ansari K, Omrani MD, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the lipid, lipoproteins, apolipoprotein-A1, lipoprotein(a) and Apolipoprotein-B in patients with gastritis [J]. *African journal of microbiology research*, 2010, 4(2): 84-87.
- [26] Akbas HS, Basyigit S, Suleymanlar I, et al. The assessment of carotid intima media thickness and serum paraoxonase-1 activity in *Helicobacter pylori* positive subjects[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1): 92.
- [27] Niemelä S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? [J]. *Heart*, 1996, 75(6): 573-575.
- [28] Pieniazek P, Karczewska E, Duda A, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease [J]. *J Physiol Pharmacol*, 1999, 50(5): 743-751.
- [29] Fagoonee S, De Angelis C, Elia C, et al. Potential Link between *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease: does the bacterium elicit thrombosis? [J]. *Minerva Med*, 2010, 101(2): 121-125.
- [30] Elizalde JI, Gómez J, Panés J, et al. Platelet activation In mice and human *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(5): 996-1005.
- [31] Byrne MF, Murphy JF, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* induces cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression in vascular endothelial cells[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38(10): 1023-1030.
- [32] Nazligul Y, Aslan M, Horoz M, et al. The effect on serum myeloperoxidase activity and oxidative status of eradication treatment in patients *Helicobacter pylori* infected[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(8/9): 647-649.

(2018-07-31 收稿)