

• 消化专栏 •

CagA 阳性幽门螺杆菌感染与中年无症状人群 CIMT 相关性研究

王明虎¹, 苗利辉², 刘景新³, 仲 玉^{4*}

(1.首都医科大学附属北京康复医院急诊科,北京 100144;2.首都医科大学附属北京康复医院老年康复中心,北京 100144;3.首都医科大学附属北京康复医院放射科,北京 100144;
4.首都医科大学附属北京康复医院劳模健康管理中心,北京 100144)

[摘要] 目的 探讨细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin-associated protein A, CagA) 阳性 Hp 感染与中年无症状人群颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 的相关性。方法 选取在我院就诊的 CAS 患者 578 例作为 CAS 组,选取无 CAS 患者 578 例作为对照组,比较 2 组 CagA 阳性 Hp 感染比例,并作 Logistic 回归分析。比较 CagA 阳性 Hp 感染患者与 CagA 阴性患者颈动脉内-中膜厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT)。结果 CAS 组 CagA 阳性 Hp 感染患者比例高于对照组 ($P < 0.05$)。CagA 阳性 Hp 感染是 CAS 的独立危险因素 ($OR = 1.813$, $95\%CI: 1.379 \sim 2.384$, $P < 0.05$)。CagA 阳性 Hp 感染患者 CIMT 大于 CagA 阴性患者 ($t = 28.046$, $P < 0.05$)。结论 在中年无症状人群中, CagA 阳性 Hp 感染是 CAS 的独立危险因素, CagA 阳性 Hp 感染患者 CIMT 大于 CagA 阴性 Hp 感染患者。因此, CagA 阳性 Hp 感染与 CAS 的发生、发展有关。

[关键词] 幽门螺杆菌; 颈动脉粥样硬化; 细胞毒素相关蛋白 A doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.002

[中图分类号] R714.252 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)02-0130-05

Association between CagA-antibody-positive helicobacter pylori infection and carotid intima-media thickness in middle-aged asymptomatic population

WANG Ming-hu¹, MIAO Li-hui², LIU Jing-xin³, ZHONG Yu^{4*}

(1. Department of Emergency, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China; 2. Department of Geriatrics, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China; 3. Departments of Radiology, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China; 4. Center of Model Worker Health Management, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China)

[Abstract] **Objective** To examine the association between CagA-antibody-positive helicobacter pylori (Hp) infection and carotid atherosclerosis (CAS) in middle-aged asymptomatic population. **Methods** A total of 578 CAS patients treated in our hospital were selected for this study, and 578 patients without CAS were selected as the control group. CagA-antibody-positive Hp infection was compared between two groups, and logistic regression analysis was conducted. Carotid intima-media thickness (CIMT) was compared between patients with CagA-antibody-positive Hp infection and those with CagA-antibody-negative Hp infection.

[收稿日期] 2023-02-14

[基金项目] 首都医科大学附属北京康复医院科技发展专项 (2022-071)

[作者简介] 王明虎 (1986-), 男, 山东潍坊人, 首都医科大学附属北京康复医院主治医师, 医学学士, 从事心血管病诊疗研究。

* 通信作者。E-mail: 13381060310@163.com

Results The CAS group had significantly higher frequency of CagA-antibody-positive Hp infection than the controls ($P < 0.05$). CagA-antibody-positive Hp infection was an independent risk factors for CAS (OR=1.813, 95% CI: 1.379–2.384, $P < 0.05$). CIMT was significantly greater in patients with CagA-antibody-positive Hp infection than in those with CagA-antibody-negative Hp infection ($t = 28.046$, $P < 0.05$). **Conclusion** In middle-aged asymptomatic population, CagA-antibody-negative Hp infection is an independent risk factor for CAS. The levels of CIMT in patients with CagA-antibody-positive Hp infection are significantly higher than those of patients with CagA-antibody-negative Hp infection. Thus, CagA-antibody-positive Hp infection has been implicated in the development and progression of CAS.

[Key words] helicobacter pylori; carotid atherosclerosis; cytotoxin-associated protein A

动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是心血管疾病的发病基础,尤其是冠状动脉疾病和脑卒中的主要原因之一^[1],通常被认为是一种慢性炎症性疾病。炎症在CAS过程的所有阶段都起着重要作用,是CAS起始和发展过程中病理变化的共同基础^[2]。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)是最常见的胃肠道病原体,不仅能引起胃黏膜组织局部病变,还能持续刺激人体的免疫反应,产生大量的炎症细胞因子,从而引起CAS^[3]。Hp产生的细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-associated protein A, CagA)及空泡细胞毒素A(vacuolating cytotoxin A, VacA)是重要的致病因素,根据有无CagA、VacA表达将Hp分为两型:I型菌株可分泌CagA、VacA,致病性较强;II型菌株不产生VacA、CagA等毒素,致病力较弱。有研究表明,CAS与Hp感染相关^[4];但也有研究显示CAS只与CagA阳性Hp感染相关^[5],研究结果不统一。对中年无症状人群进行心血管疾病筛查、预防及危险因素管理对降低患病风险及避免不良后果极为重要。本研究对中年无症状人群CagA阳性Hp感染与CAS相关性进行研究,为CAS早期筛查、危险因素管理及心血管疾病早期干预提供新的思路。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年1月1日—2022年12月31日期间,在我院进行健康体检的23 574例研究对象中,1 648例健康体检者研究对象符合纳入排除标准。其中578例CAS患者作为CAS组,包括男性426例,女性152例,平均年龄(52.6 ± 4.17)岁。在剩余的1 070例无CAS健康体检者中,随机选取无CAS者578例作为对照组,包括男性449例,女性129例,平均年龄(51.99 ± 4.14)岁。2组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

所有患者签署知情同意书,该研究经医院伦理

委员会审批,伦理审批编号2022bkky-132。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:年龄45~59岁;临床资料完整;完成Hp抗体分型及颈动脉超声检查。排除标准:肾功能不全病史;冠心病病史;脑卒中病史;曾做过Hp根治治疗;胃切除术后;合并急慢性感染;合并自身免疫性疾病;有胸痛、胸闷等心血管疾病症状;有偏侧肢体无力、言语不清等脑卒中症状;颈动脉内膜剥脱术后;颈动脉支架植入术后。

1.3 方法

1.3.1 检测指标 ①收集2组性别、年龄、身高、体重、腰围、臀围、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、高脂血症史等一般临床资料;②收集研究对象检验、检查资料:空腹血糖、糖化血红蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇。③计算研究对象体重指数。

1.3.2 Hp抗体检测 Hp抗体分型检测试剂盒购自深圳市伯劳特生物制品有限公司,采用免疫印迹法检测1 156例患者的CagA抗体、VacA抗体和尿素酶抗体(Urease),根据血清抗体结果进行分型:CagA抗体和(或)VacA抗体阳性者为Hp-I型,仅Urease抗体阳性者为Hp-II型,3种抗体均为阴性视为未感染Hp。

1.3.3 CAS的检测 使用SIEMEN ACUSON Antares彩色超声多普勒诊断仪,测量患者双侧颈总动脉远段1 cm处、膨大处、颈内动脉近端1 cm处颈动脉内—中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT),并取平均值。CIMT < 1.0 mm为正常,1.0 mm ≤ CIMT < 1.5 mm为颈动脉内中膜增厚, CIMT ≥ 1.5 mm为颈动脉斑块形成。CAS包括颈动脉内膜增厚和颈动脉斑块形成。

1.4 统计学方法 应用SPSS 26.0软件分析数据。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析采用二元Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组单因素分析 CAS组高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、CagA阳性Hp感染比例高于对照组($P < 0.05$),体重指数、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平平均高于对照组($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组($P < 0.05$)。2组性别比例、年龄、收缩压、丙氨酸转氨酶水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平平均高于对照组($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组($P < 0.05$)。2组性别比例、年龄、收缩压、丙氨酸转氨酶水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组患者单因素分析及构成比

Table 1 The univariate analysis and constituent ratio of the two groups

($n = 578$)

组别	性别(例数)		高血压病史(例数)		糖尿病病史(例数)		高脂血症病史(例数)		吸烟史(例数)		饮酒史(例数)	
	男性	女性	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
硬化组	426	152	255	323	139	439	86	492	220	358	191	387
对照组	449	129	188	390	82	496	40	538	137	441	141	437
χ^2/t 值	2.487		16.429		18.176		18.848		27.919		10.564	
P 值	0.115		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		0.001	

组别	CagA(例数)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	体重指数($\bar{x} \pm s$)	收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$, %)
	阳性	阴性					
硬化组	327	251	52.600 ± 4.170	26.860 ± 3.516	131.240 ± 18.949	6.539 ± 2.514	5.658 ± 1.078
对照组	209	369	51.990 ± 4.140	26.307 ± 3.502	132.920 ± 19.204	5.714 ± 1.484	5.349 ± 0.701
χ^2/t 值	48.436		0.304	2.680	1.503	6.795	5.775
P 值	<0.001		0.761	0.007	0.133	<0.001	<0.001

组别	丙氨酸转氨酶	总胆固醇	三酰甘油	低密度脂蛋白胆固醇	高密度脂蛋白胆固醇
	($\bar{x} \pm s$, U/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
硬化组	25.348 ± 23.515	5.436 ± 1.109	2.082 ± 1.181	3.286 ± 1.012	1.307 ± 0.317
对照组	25.664 ± 16.520	5.147 ± 0.937	1.716 ± 1.158	2.835 ± 0.758	1.390 ± 0.319
χ^2/t 值	0.265	4.775	5.309	8.594	4.474
P 值	0.791	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa

2.2 多因素 Logistic 回归分析 在校正了性别、体重指数、吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、高脂血症、糖化血红蛋白、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇后(性别:男性=1,女性=0;吸烟史:有吸烟史=1,无吸烟史=0;饮酒史:有饮酒史=1,无饮酒史=0;高血压病史:有高血压病史=1,无高血压病史=0;糖尿病病史:有糖尿病病史=1,无糖尿病病史=

0;高脂血症病史:有高脂血症病史=1,无高脂血症病史=0;CagA:CagA 阳性=1,CagA 阴性=0;体重指数、糖化血红蛋白、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇均为连续变量)。为防止过度校正,未纳入总胆固醇、空腹血糖),结果显示:CagA 阳性 Hp 感染是 CAS 的独立危险因素(OR=1.813,95%CI:1.379~2.384, $P < 0.05$)。见表2。

表2 CAS 危险因素多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of risk factors for CAS

危险因素	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
性别	-0.593	14.240	<0.001	0.553	0.406~0.752
体重指数	0.000	0.000	0.989	1.000	0.962~1.040
吸烟史	0.475	9.755	0.002	1.609	1.194~2.168
饮酒史	0.173	1.292	0.256	1.188	0.883~1.600
高血压病史	0.295	4.445	0.035	1.343	1.021~1.767
糖尿病病史	0.362	4.409	0.036	1.436	1.024~2.013
高脂血症病史	0.642	8.674	0.003	1.900	1.240~2.913
糖化血红蛋白	0.330	15.698	<0.001	1.391	1.182~1.638
三酰甘油	0.062	0.904	0.342	1.063	0.937~1.207
低密度脂蛋白胆固醇	0.477	40.118	<0.001	1.611	1.390~1.867
高密度脂蛋白胆固醇	-0.428	3.951	0.047	0.652	0.427~0.994
CagA	0.595	18.138	<0.001	1.813	1.379~2.384

2.3 CagA 阳性与 CagA 阴性患者 CAS 相关因素

比较 根据患者 CagA 抗体结果,将患者分为 CagA

阳性组和 CagA 阴性组, CagA 阳性组体重指数、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平、低密度脂蛋白胆固醇水平均高于 CagA 阴性组 ($P <$

0.05), 高密度脂蛋白胆固醇水平高于 CagA 阴性组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 CagA 阳性组与 CagA 阴性组 CAS 相关因素比较

Table 3 Comparisons of CAS-related factors between CagA-positive and CagA-negative Hp infection groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重指数	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)
阳性组	536	27.734 \pm 3.209	6.378 \pm 2.533	5.602 \pm 1.046	5.410 \pm 1.054	2.057 \pm 1.314	3.288 \pm 0.943	1.310 \pm 0.308
阴性组	620	25.588 \pm 3.473	5.909 \pm 1.617	5.418 \pm 0.790	5.189 \pm 1.011	1.762 \pm 1.040	2.864 \pm 0.856	1.382 \pm 0.328
<i>t</i> 值		10.851	3.798	3.385	3.639	4.261	8.021	3.801
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

CAS 性心血管疾病是因 CAS 而导致的累及全身的疾病总称, 是目前我国居民的首要死因(农村为 45.91%, 城市为 43.56%)^[6]。除高血压、糖尿病、高脂血症等因素已被证实是 CAS 的独立危险因素外^[1], 慢性感染、社会心理压力等 CAS 非传统危险因素越来越受到人们的关注。多项研究显示 Hp 感染与 CAS 存在相关性^[4,7], 并从临床实践、分子生物学角度证实了 Hp 感染可能是 CAS 的危险因素^[8-9], 但也有研究者持相反观点^[10]。也有研究显示 CagA 阳性 Hp 感染与颈动脉硬化存在相关性^[11], 还有研究认为 Hp 感染与 CAS 只与 CagA 阳性 Hp 感染相关^[5]。

本研究显示 CagA 阳性 Hp 感染是 CAS 的独立危险因素, 且不通过高血压病、糖尿病、高脂血症等因素起作用。因此, 可以推测慢性感染与 CAS 有关。CAS 的本质是动脉血管的炎症病变, 炎症参与了 CAS 斑块起始和发展的所有阶段。Hp 感染促进肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素、 γ -干扰素、凝血因子纤维蛋白原和凝血酶等细胞因子释放, 这些细胞因子与 CAS 斑块的形成密切相关^[12], 还可以诱导内皮细胞释放炎症因子、刺激单核细胞与内皮细胞黏附等一系列途径造成血管内皮损伤^[13-14]。

本研究显示, CagA 阳性患者体重指数、腰臀围比值、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平均高于 CagA 阴性患者, 高密度脂蛋白胆固醇水平高于 CagA 阴性患者。因此, 可以推测 CagA 阳性 Hp 感染可能与脂质代谢异常、血糖代谢异常以及腹型肥胖有关, 并通过影响以上因素影响 CAS 的发生及进展。Ninomiya 等^[15]发现 CagA 可能通过与低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 的 NPxY (Asn-Pro-x-Tyr) 基序结合来抑制低密度脂蛋白受

体与和配体蛋白之间的相互作用, 抑制低密度脂蛋白受体介导的低密度脂蛋白摄取进入细胞, 从而引起血清低密度脂蛋白胆固醇水平升高。Hp 感染导致慢性炎症, TNF- α 水平升高, 抑制脂蛋白脂肪酶, 促进脂质从组织中调动, 导致血清高密度脂蛋白胆固醇降低^[16], 另外, Hp 可以诱导脂质过氧化, 使低密度脂蛋白胆固醇氧化修饰成氧化低密度脂蛋白胆固醇^[17], 引起血管内皮损伤, 促进 CAS 性发生发展。有研究显示, 糖尿病患者 Hp 感染风险增加, 同时 Hp 感染也会引起血糖水平升高^[18], 在校正空腹血糖后, Hp 感染仍然与 CAS 正相关^[19-20]。此外, 有研究显示 Hp 感染可能增加肥胖(体重指数 ≥ 30) 的风险, 其机制可能与 Hp 感染相关性胃炎或消化性溃疡、免疫细胞因子和瘦素有关^[21]。

在 CAS 的发生及进展过程中, 动脉内膜增厚会形成斑块, 形成 CAS; 不稳定斑块破裂或脱落, 可导致血栓形成或栓塞, 进而引起缺血性疾病, 造成严重后果。因此, CIMT 能够反映亚临床 CAS 的进展程度, 是评估 CAS 进展的可靠指标。本研究显示 CagA 阳性 Hp 感染患者 CIMT 明显大于 CagA 阴性患者。可以推测, CagA 阳性 Hp 感染可能与 CAS 的进展有关。一项纳入 13 项研究的系统回顾显示, Hp 感染与颈动脉内膜一中膜厚度增加有关, 感染可能间接促进重大心血管事件的发展^[22]。此外, 有研究显示, CagA 阳性 Hp 患者的右/左/双颈动脉内膜一中膜厚度平均值均显著高于 CagA 阴性和未感染 Hp 的患者^[5], 本研究结果与之一致。

综上所述, 本研究控制其他因素后分析发现 CagA 阳性 Hp 感染是中年无症状人群 CAS 的独立危险因素, CagA 阳性 Hp 感染患者 CIMT 大于 CagA 阴性患者。因此, CagA 阳性 Hp 感染与 CAS 的发生、发展有关。本研究为 CAS 和心血管疾病的早期筛查、预防、危险因素管理及早期干预提供新思路。

[参考文献]

- [1] 赵连友,孙英贤,李玉明,等.高血压合并动脉粥样硬化防治中国专家共识[J].中华高血压杂志,2020,28(2):116-123.
- [2] Verma S,Kumar A,Narang R,et al. Signature transcriptome analysis of stage specific atherosclerotic plaques of patients [J]. BMC Med Genomics,2022,15(1):99-114.
- [3] 赵静,斯望春,王佩珠,等.幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者 T 淋巴细胞及相关炎症因子水平[J].中华医院感染学杂志,2022,32(7):1014-1017.
- [4] 郑洋,任洁.幽门螺杆菌感染与动脉粥样硬化关系及相关机制的研究进展[J].中国实用医药,2022,17(12):182-187.
- [5] Talari HR,Moniri R,Mollaghanbari M,et al. Evaluating the relationship between Helicobacter pylori infection and carotid intima-media thickness a cross sectional study[J]. Ann Med Surg (Lond),2021,69:102659.
- [6] 王增武,马志毅,薛素芳,等.基层冠心病与缺血性脑卒中共管专家共识 2022[J].中国心血管病研究,2022,20(9):772-793.
- [7] Keikha M, Karbalaee M. A comprehensive survey of the relationship between helicobacter pylori infection and atherosclerosis in the Iranian population; asystematic review and meta-analysis[J]. Arch Iran Med,2022,25(4):257-266.
- [8] Fallah S, Marsche G, Mohamadinarab M, et al. Impaired cholesterol efflux capacity in patients with Helicobacter pylori infection and its relation with inflammation [J]. J Clin Lipidol,2021,15(1):218-226.
- [9] Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(14): 2751-2769.
- [10] Qu BQ, Wang H, Jia YG, et al. The correlation and risk factors between carotid intima-media thickening and alcoholic liver disease coupled with helicobacter pylori Infection[J]. Sci Rep,2017,7:43059.
- [11] Yağmur I, Demir M, Çiftçi H, et al. Relationship between erectile dysfunction and Helicobacter pylori: A prospective controlled pilot study[J]. Andrologia,2022,4(7):e14444.
- [12] 宋志纯,史志华,戴数,等.Hp 感染对颈动脉粥样硬化患者 TLR4/NF-κB 信号通路和斑块易损性的影响[J].中华医院感染学杂志,2022,32(5):726-730.
- [13] 蔡梦阳,夏晴,张媛媛,等.冠心病抗炎治疗研究进展[J].浙江医学,2021,43(10):1137-1140.
- [14] Yoshikawa H, Aida K, Mori A, et al. Involvement of helicobacter pylori infection and impaired glucose metabolism in the increase of brachial-ankle pulse wave velocity [J]. Helicobacter,2007,12(5):559-566.
- [15] Ninomiya R,Kubo S,Baba T,et al. Inhibition of low-density lipoprotein uptake by helicobacter pylori virulence factor CagA[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 556: 192-198.
- [16] Shi Y,Ning J,Norbu K,et al. The tibetan medicine Zuozhu-Daxi can prevent Helicobacter pylori induced-gastric mucosa inflammation by inhibiting lipid metabolism[J]. Chin Med, 2022,17(1):126-131.
- [17] 王欢.基于 TLR4-ACE2 轴研究铁死亡在幽门螺杆菌感染致病中的作用及机制[D].南昌:南昌大学,2022.
- [18] 孙荣,郭长城.幽门螺杆菌感染与肝肾功能、血糖、血脂相关性分析[J].现代医药卫生,2022,38(13):2178-2180,2184.
- [19] 陈俊安,罗长军.幽门螺杆菌感染与 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究进展[J].中国临床新医学,2022,15(6):566-569.
- [20] 赵亚敏,吴建军,何江宁,等.体检人群幽门螺杆菌感染现状及相关因素分析[J].医学动物防制, 2023, 39(5): 439-443, 447.
- [21] Baradaran A, Dehghanbanadaki H, Naderpour S, et al. The association between helicobacter pylori and obesity: a systematic review and meta-analysis of case-control studies [J]. Clin Diabetes Endocrinol,2021,7(1):15-26.
- [22] Simon OA, Görbe A, Hegyi P, et al. Helicobacter pylori infection is associated with carotid intima and media thickening; asystematic review and meta-analysis [J]. J Am Heart Ass,2022,11(3):e022919.

(本文编辑:刘斯静)