

## 幽门螺杆菌感染对初发脑梗死的影响

刘海峰, 姚林, 段和力

刘海峰, 华北煤炭医学院预防医学系, 唐山市卫生防疫站

河北省唐山市 063000

姚林, 华北煤炭医学院预防医学系 河北省唐山市 063000

段和力, 河北省开滦集团有限责任公司医院 河北省唐山市 063000

项目负责人: 刘海峰, 063000, 河北省唐山市, 华北煤炭医学院预防医学系, 唐山市卫生防疫站.

电话: 0315-2214766

收稿日期: 2004-12-07 接受日期: 2004-12-21

### 摘要

**目的:** 研究幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染与初发脑梗死的关系, 为脑梗死的预防和治疗提供理论依据.

**方法:** 采用1:1病例对照研究, 临床采集初发脑梗死病例和非脑梗死患者各92例, 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测*H pylori*特异性抗体IgG(*H pylori*-IgG), 再按结果将所有观察对象分为*H pylori*阳性组和*H pylori*阴性组;同时检测血清白介素-6(IL-6), 白介素-8(IL-8), C-反应蛋白(CRP)等炎症指标的浓度.

**结果:** 脑梗死组*H pylori*阳性率(83.7%)与对照组*H pylori*阳性率(54.3%)比较, 二者之间差异有显著性( $\chi^2 = 18.5$ ,  $P < 0.01$ ). *H pylori*阳性组血清IL-6, IL-8和CRP浓度均高于*H pylori*阴性组, 差异均有显著性( $P < 0.01$ ).

**结论:** *H pylori*阳性率与初发脑梗死发病有关, *H pylori*感染者血清IL-6、IL-8, CRP的水平增高.

刘海峰, 姚林, 段和力. 幽门螺杆菌感染对初发脑梗死的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(4):578-579

http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/578.asp

### 0 引言

*H pylori*是一种寄生在人类胃黏膜上皮细胞表面的螺旋形或弧形革兰阴性菌. 是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子, 是胃癌的一类致癌因子. *H pylori*感染是一种慢性, 持续性感染, 可通过炎症免疫反应, 毒素释放, 细胞因子增多, 引起局部和远处损害. 近来, 临床研究结果表明*H pylori*感染与脑梗死存在相关性<sup>[1-5]</sup>. 我们以*H pylori*-IgG为*H pylori*感染的标志物, 观察*H pylori*感染与初发脑梗死以及IL-6, IL-8, CRP等细胞因子和炎症指标的关系, 并探讨*H pylori*感染可能影响脑梗死发病的致病机制.

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 初发脑梗死病例为发病后1 wk内住院患者, 经头部CT检查证实, 同时选择非脑梗死的神经内科和消化内科住院患者92例作为对照组. 按性别、年龄、民族、

职业、吸烟史、饮酒史、高血压病、冠心病、糖尿病病史对脑梗死组和对照组进行了匹配. 病例组和对照组均为男51例, 女41例, 年龄53-85岁. 脑梗死组与对照组排除了既往有脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血、心房纤颤、心肌梗死等病史者, 以及曾行正规杀灭*H pylori*治疗和连续服铋剂或对*H pylori*有杀灭作用的抗生素超过1 mo的服药史的患者. *H pylori*-IgG ELISA试剂盒(>15 U/mL为阳性), 为美国Diagnostic Systems Laboratories公司生产, 特异度98.4%, 灵敏度95.8%. IL-6, IL-8试剂盒为法国Diacclone Research公司生产.

**1.2 方法** 作为临床流行病学调查和研究, 我们根据研究目的和现有条件, 只选择了血清学试验(ELISA)作为*H pylori*感染的指标<sup>[6]</sup>. *H pylori*-IgG, IL-6, IL-8的检测按试剂盒说明书的要求进行, 用生化自动分析仪检测血清CRP.

**统计学处理** 应用6.12版SAS软件包进行分析. 计数资料用 $\chi^2$ 检验; 计量资料用均数±标准差mean±SD表示; 两组之间均数比较用*t*检验.

### 2 结果

脑梗死组*H pylori*阳性率(83.7%)高于对照组(54.3%), 差异有显著性( $\chi^2 = 18.5$ ,  $P < 0.01$ ,  $A = 4.31$ , 95%CI, 2.2-8.6), *H pylori*阳性组的IL-6, IL-8, CRP水平高于*H pylori*阴性组, 差异有显著性( $P < 0.01$ , 表1), 脑梗死*H pylori*<sup>-</sup>和脑梗死*H pylori*<sup>+</sup>两组的IL-6, IL-8, CRP浓度也有差别( $P < 0.01$ , 表1)

表1 *H pylori*阳性组与阴性组IL-6, IL-8, CRP浓度的比较(mean±SD)

| 分组                               | <i>n</i> | IL-6(ng/L)             | IL-8(ng/L)              | CRP(mg/L)             |
|----------------------------------|----------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <i>H pylori</i> 阴性               | 57       | 11.4±6.6               | 43.5±19.8               | 5.8±3.8               |
| <i>H pylori</i> 阳性               | 127      | 34.5±29.2 <sup>b</sup> | 100.7±68.5 <sup>b</sup> | 12.0±8.1 <sup>b</sup> |
| 脑梗死 <i>H pylori</i> <sup>-</sup> | 15       | 14.0±10.5              | 47.9±15.8               | 3.7±3.4               |
| 脑梗死 <i>H pylori</i> <sup>+</sup> | 77       | 44.2±31.8 <sup>b</sup> | 123.9±74.3 <sup>b</sup> | 13.4±9.1 <sup>b</sup> |

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , *H pylori* vs 阴性组.

### 3 讨论

Markus et al<sup>[1]</sup>发现脑梗死患者中58.5%为阳性, 对照中44.5%为阳性, 二者比较有显著性差异( $P = 0.001$ ,  $A = 1.78$ , 95%CI 1.14-2.77). 在校正了脑梗死的其他危险因素性别、年龄、社会地位、糖尿病病史、吸烟史、高血压病史后差异仍有显著性( $P = 0.04$ ,  $A = 1.63$ , 95%CI 1.02-2.06). 我们发现脑梗死组*H pylori*阳性

率明显高于对照组,说明 *H. pylori* 感染与脑梗死发病有关。*H. pylori* 阳性组血清 IL-6, IL-8, CRP 浓度高于 *H. pylori* 阴性组,结果提示 *H. pylori* 感染可使血清 IL-6, IL-8, CRP 的水平增高。有报道脑梗死急性期患者血清 IL-6, IL-8 水平增高<sup>[7]</sup>。本次研究均衡了脑梗死因素后,仍发现 *H. pylori* 感染可使血清 IL-6, IL-8, CRP 的水平增高,即脑梗死 *H. pylori*<sup>+</sup> 组血清 IL-6, IL-8, CRP 浓度高于脑梗死 *H. pylori*<sup>-</sup> 组,差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。陈一 *et al*<sup>[8]</sup> 研究结果也说明 *H. pylori* 感染可使血清 IL-6, IL-8, CRP 的水平增高。他们采用 ELISA 法,检测 35 例 *H. pylori* 阳性患儿血清 IL-6, IL-8 水平,并与 *H. pylori* 阴性组 31 例作对照。结果显示 *H. pylori* 阳性组 IL-6, IL-8 水平高于 *H. pylori* 阴性组,差异有显著性, ( $P < 0.001$ )。

作为非侵入性细菌, *H. pylori* 虽然仅定植于胃黏膜,但是他可以引起全身的免疫反应。CRP 与炎症过程密切相关, *H. pylori* 感染者血清 CRP 水平升高, CRP 与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,产生 C<sub>5</sub>b<sub>9</sub>,造成内膜损伤;单核细胞、粒细胞均含有 CRP 受体, CRP 的大量产生,可经其受体活化,直接或间接造成血管损伤,此过程可诱导动脉粥样硬化的发生<sup>[9]</sup>。另有报道颈动脉硬化患者及恢复期脑梗死患者外周血 IL-6 等细胞因子含量较对照者高,但较急性期脑梗死患者低,而颈动脉粥样硬化患者与恢复期脑梗死患者比较则无显著性差异。提示这些细胞因子增高不仅是急性期脑缺血性损伤的反应,他们在脑梗死的前期病变—颈动脉粥样硬化中就有异常增高<sup>[10]</sup>。有研究表明, *H. pylori* 脂多糖引发单核细胞释放大量促使中性粒细胞聚集的 C-X-C 化学因子(如 IL-8 等)<sup>[11]</sup>, IL-8 又称中性粒细胞激活蛋白 1 (NAP-1),主要的生物学活性是吸引和激活中性粒细胞,这些作用可导致机体的炎症反应,他不仅趋化激活中性粒细胞和 T 淋巴细胞,还刺激平滑肌细胞增生、迁移,诱导单核细胞趋化、黏附于血管内皮,在动脉粥样硬化的形成发展中起重要作用<sup>[12]</sup>。

动脉粥样硬化是脑梗死发生的病理基础, *H. pylori* 感染诱导炎症递质和细胞因子释放,这些细胞因子如 IL-1, IL-6, IL-8 及 TNF 等,相互作用,加重全身炎症反应程度,激活血管内皮细胞、使纤维蛋白原激活抑制剂、组织因子表达增加、影响脂类代谢、还刺激平滑肌细胞增生、迁移、诱导单核细胞趋化、黏附于血管内皮,从而使凝血功能亢进、血液黏稠度增加、血管内皮功能的损伤及功能紊乱,加速了动脉粥样硬化的发生,使脑梗死的发生危险性增高。这可能是 *H. pylori* 影响脑梗死发病,尤其是影响动脉粥样硬化性脑梗死发病的机制之一。

#### 4 参考文献

- 1 Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-107
- 2 Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996;75:568-572
- 3 Manuel M, Stefan K, Johann W, Georg W, Xu QB. Infections, Immunity, and Atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:833-839
- 4 李娟, 马廉兰, 廖跃光. 幽门螺杆菌感染与脑血栓形成的病例对照研究. 赣南医学院学报 2002;22:221-222
- 5 刘信荣, 段和力, 周波, 王燕玲, 黄燕冰, 崔艳, 刘海峰. 幽门螺杆菌感染与初发脑梗死相关性初探. 中国综合临床 2003;19:614-615
- 6 张万岱. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见. 中华医学杂志 2000;80:394-395
- 7 王左生, 卢宏, 王喜英, 王建平, 方树友. 急性脑梗死患者血清 IL-8、IL-6 水平的研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2002;9:46-48
- 8 陈一, 阎晓莉, 李华, 拜康利. 幽门螺杆菌感染患儿血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平变化. 临床儿科杂志 2003;21:163-165
- 9 刘瑞霞, 张诏. 感染与动脉粥样硬化性疾病. 中华老年心脑血管病杂志 2003;5:206
- 10 易兴阳, 袁光固, 余昌明, 周东. 脑梗死及颈动脉粥样硬化患者外周血 IL-1、IL-6 和 TNF 水平研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志 1998;5:144-146
- 11 纪开宇, 胡伏莲. 幽门螺杆菌与细胞因子研究进展. 世界华人消化杂志 2002;10:503-508
- 12 李天星. 细胞免疫与细胞因子及检测方法. 第二版. 北京: 军事医学科学出版社, 2001:118-164

编辑 潘伯荣 审读 张海宁