

# CagA(+)幽门螺杆菌感染与心血管疾病

罗悦晨 李玉明 周欣

作者单位:300162 天津市,武警医学院附属医院心血管病研究所

通讯作者:李玉明,Email:cardiolab@gmail.com

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)不仅与多种胃部疾病有着密切的关系,在其它疾病中也发挥重要的作用。其中细胞毒素相关基因(cytotoxin associated gene, CagA)阳性的HP对心血管疾病的影响是目前研究的热点之一。CagA是HP最重要的毒力标志物,其表达水平与心血管疾病的发生、发展及疾病严重程度密切相关。CagA(+)HP感染是心血管疾病的独立危险因素之一<sup>[1]</sup>。本文就CagA(+)HP的检测技术及与心血管疾病的关系研究进展做一简要综述。

## 1 HP的分类及生物学特性

HP属革兰阴性菌,通常引起胃、十二指肠溃疡、胃癌、淋巴瘤<sup>[2]</sup>。全球约有50%的人感染HP,我国HP感染率为60%,部分地区甚至达到90%<sup>[3,4]</sup>。根据是否表达CagA及空泡化细胞毒素基因(vacuolating cytotoxin gene, VacA)将HP分为两大家族:I型和II型。I型表达CagA及VacA,II型只表达VacA。CagA基因编码的蛋白具有很强的免疫源性且与某些细胞因子相关。研究<sup>[5]</sup>表明,与严重疾病相关的HP感染通常都表达CagA基因,在消化性溃疡疾病中,CagA(+)HP感染率高达92.9%。VacA基因编码产物通过介导细胞内的空泡形成而引起细胞的死亡。VacA基因包含两个变异区域,S区(编码信号肽)存在S1、S2等位基因。M区则是M1、M2等位基因,这就形成了多种不同亚型的HP,且致病力各不相同。

## 2 HP感染的检测方法

**2.1 内镜活检** 活检部位通常选择幽门区粘膜,为了提高检测的灵敏度也可一并选取胃底部粘膜,尤其是近期服用了质子泵抑制剂的患者。活检的标本可作直接涂片、染色,组织切片染色及细菌培养。其中细菌培养是诊断HP最可靠的方法,可作“金标准”,同时又能进行药敏试验,指导临床选用药物。

**2.2 <sup>14</sup>C呼吸实验** HP是人类胃内唯一能够产生大量尿素酶的细菌。尿素酶能分解尿素产生氨和二氧化碳,使尿素浓度降低,氨浓度升高。<sup>14</sup>C呼吸实验就是基于此原理进行检测的,其敏感性及特异性可达到95%<sup>[2]</sup>。检测之前,患者最好避免应用质子泵抑制剂、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、抗生素等,以降低假阴性。

**2.3 免疫学检测** 目前已有多种免疫学检测方法,通过测定血清中的HP抗体来检测HP感染,包括补体结合试验、凝集试验、被动血凝测定、免疫印迹技术和酶联免疫吸附技术等。血清学检查IgG抗体,敏感性为85%,特异性为79%<sup>[2]</sup>。也可以进行粪便抗原检测。用CagA蛋白特异性抗体能够检测患者是否为CagA(+)HP感染<sup>[6]</sup>。

**2.4 聚合酶链反应技术** 正常胃粘膜很少检出HP(0~6%),慢性胃炎患者HP的检出率很高,约50%~80%,慢性活动性胃炎患者HP检出率则更高,达90%以上。用CagA基因的特异性引物进行聚合酶链反应,能检测出感染的HP是否含有CagA基因<sup>[5]</sup>。

以上几种方法联合检测,不仅能明确是否感染HP,还能确定其亚型,有利于指导临床的进一步治疗及对预后的判断。

## 3 CagA(+)HP感染与心血管疾病的相关性

**3.1 CagA(+)HP感染与高血压** Harvey等<sup>[7]</sup>研究报告发现高血压患者的HP感染率高于普通人群,但标化了一些可能的影响因素(年龄、性别、吸烟、饮酒)之后这一差异变小了。Migneco等<sup>[8]</sup>的研究显示,意大利HP感染率在高血压患者与其对照人群中不存在差异,但高血压患者的CagA(+)亚型感染率更高(90%:60%),高血压患者感染的HP是CagA(+)还是CagA(-)并不影响血压值。在应用抗生素治疗后,CagA(+)HP感染患者的血压明显下降,尤以舒张压明显。CagA(-)HP患者血压变化值与对照组相比没有明显差异。

**3.2 CagA(+)HP感染与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)** 已有的研究表明HP感染与AS的发生发展有一定相关性。Ameriso等<sup>[9]</sup>证明HP不仅存在于胃粘液中,在粥样硬化斑块中也有发现。内皮细胞及平滑肌分泌的粘附因子是AS炎症反应中的一个重要因子。在HP感染的状态下,粥样硬化斑块中含有的细胞内粘附因子-1的浓度高于未感染的斑块。由此得出,HP促进了粥样斑块的形成及发展。

**3.3 CagA(+)HP感染与糖尿病(diabetes mellitus, DM)** DM患者的HP感染率较正常人群高,心血管疾病是2型糖尿病患者(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者最重要的致死因素<sup>[10]</sup>。

检测脉搏波速度的结果提示, T2DM 患者中 CagA(+)HP 感染与 AS 相关<sup>[11]</sup>。

**3.4 CagA(+)HP 感染与卒中** 有研究<sup>[12,13]</sup>显示虽然 HP 感染率在卒中及对照人群中没有差异, 但 CagA(+)HP 感染率在 AS 性脑卒中患者中是明显增高的。此外, CagA(+)HP 感染与颈动脉内膜厚度, AS 性脑卒中的首发及复发密切相关。CagA(+)HP 感染患者较 CagA(-)HP 感染患者的复发率高(45.6%:17.6%;  $P < 0.001$ )。

**3.5 CagA(+)HP 感染与缺血性心脏病** Kinjo 等<sup>[14]</sup>的研究表明, CagA(+)HP 感染是日本青年人发生急性心肌梗死的一个重要的独立危险因素。但 Wald 等<sup>[15]</sup>的研究却显示 HP 感染与缺血性心脏病不存在明显相关性。这一现象的产生可能是由于 HP 基因的多样性。在日本, 几乎所有的 HP 都是 CagA(+)HP, 与 HP 相关的疾病严重程度高于西方国家。

**3.6 CagA(+)HP 感染与心率失常** HP 不仅会引起慢性胃炎, 还能导致全身炎症反应。血清中 CagA 水平与患者的左房扩张程度及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)密切相关, 并预示着更高的房颤发生率<sup>[16]</sup>。这一结果提示可以结合血清中 CRP 及 CagA 水平来评估患者发生房颤的风险。

**3.7 CagA(+)HP 感染与急性主动脉夹层** Mannacio 等<sup>[17]</sup>的研究显示, 急性主动脉夹层患者 HP 感染率较对照组高, 且大多感染的是具有更高致病力的 CagA(+) 菌株(85%:58%), CagA-VacA s1m1 亚型是急性主动脉夹层的一个独立危险因素。

#### 4 HP 感染心血管致病性的可能机制

**4.1 HP 感染能刺激促炎症细胞因子的分泌** 如肿瘤坏死因子、白介素-6、白介素-8、粘附因子。这些物质与 AS 的形成有着密切关系。HP 感染者血清高密度脂蛋白(high density lipoproteins, HDL)是降低的(目前的研究数据显示这一差异还没有统计学意义)<sup>[18]</sup>。HDL 具有抗炎作用, 能够抑制低密度脂蛋白的氧化, 减少炎症细胞因子及血管白细胞粘附因子的分泌。

**4.2 CagA(+)HP 感染与斑块的不稳定性相关<sup>[19]</sup>** 这可能是由细菌引起的炎症反应介导的<sup>[9]</sup>。另一个可能的原因是 HP 有和血管壁成分相同的抗原序列, 细菌感染引起的炎症反应释放出的抗体可以通过交叉反应破坏血管壁从而影响斑块的稳定性<sup>[20]</sup>。

**4.3 CagA(+)HP 与萎缩性胃炎的发展高度相关** 最近的研究<sup>[21,22]</sup>显示由于萎缩性胃炎引起的 VitB<sub>12</sub> 吸收不良, 可能会导致高同型半胱氨酸血症, 血流速度降低, 引起内皮损伤, 提高平滑肌细胞的增殖能力, 使胶原的合成增加, 破坏动脉壁的弹性物质, 最终影响动脉壁的重塑, 增加波反射, 导致动脉硬化。此研究表明, 高同型半胱氨酸血症增加了患心肌梗死、卒中、心衰的风险。另外高同型半胱氨酸血症可能和心血管病

的其它危险因素具有协同作用, 如吸烟、糖尿病、年龄、性别。

**4.4 VacA 基因编码的空泡化细胞毒素能够导致内皮细胞的空泡化变性, 导致细胞凋亡。**

#### 5 HP 感染对心血管致病性的争议

Ozdogru, Rizzo 及 Hagiwara 等<sup>[23-25]</sup>的研究显示, HP 感染与冠心病的关系不大。Liu 等<sup>[26]</sup>的研究中, 柯萨奇病毒与高血压相关, 而 HP 与高血压不相关。产生这一矛盾现象的原因有很多, 如样本的选择, 是否为多中心病例对照研究, 应用不同敏感性、特异性的检测方法, 另外一个最重要的原因是 HP 基因、等位基因的多样性。不同地区 HP 亚型的分布不同, 且感染率各异<sup>[27]</sup>。研究<sup>[5]</sup>显示, Cag 致病岛与 HP 相关疾病的严重程度相关, Cag 致病岛中的 CagA、CagE、CagT 均在心血管疾病的病理过程中发挥重要作用。其它的毒力因子如鞭毛、尿素酶、中性粒细胞活性蛋白等均与致病有关<sup>[28]</sup>。

目前采用以免疫学和 PCR 为基础的检测方法已经能够特异性诊断 CagA(+)HP 感染。由于这些患者具有更高的心血管事件发生率及复发率, 故检测 CagA 的表达水平, 有利于对患者进行危险分层及预后评估。是否能够通过干预手段降低患者 CagA(+)HP 的感染率来改善患者的预后, 则有待于进一步的研究证实。

#### 6 参考文献

- De Bastiani R, Gabrielli M, Ubaldi E, et al. High prevalence of Cag-A positive *H. pylori* strains in ischemic stroke: a primary care multicenter study. *Helicobacter*, 2008, 3:274-277.
- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*, 2010, 362:1597-1604.
- Vale FF, Vitor JM. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol*, 2010, 138:1-12.
- 万学勤, 李宏鸣, 白杨. 噬菌体用于治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. *世界华人消化杂志*, 2009, 17:3623-3626.
- Salih BA, Abasiyanik MF, Ahmed N. A preliminary study on the genetic profile of *cag* pathogenicity-island and other virulent gene loci of *Helicobacter pylori* strains from Turkey. *Infect Genet Evol*, 2007, 7:509-512.
- Diomedes M, Stanzione P, Sallustio F, et al. Cytotoxin-associated Gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains infection increases the risk of recurrent atherosclerotic stroke. *Helicobacter*, 2008, 13:525-531.
- Harvey R, Lane A, Murray L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on blood pressure: a community based cross sectional study. *BMJ*, 2001, 323:264-265.
- Migneco A, Ojetti V, Specchia L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by

- hypertension. *Helicobacter*, 2003, 8:585-589.
- 9 Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke*, 2001, 32:385-391.
- 10 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24:683-689.
- 11 Ohnishi M, Fukui M, Ishikawa T, et al. *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2008, 57:1760-1764.
- 12 Pietroiusti A, Diomedei M, Silvestrini M, et al. Cytotoxin-associated gene A--positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation*, 2002, 106:580-584.
- 13 Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke*, 2006, 37:482-486.
- 14 Kinjo K, Sato H, Shiotani I, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J*, 2002, 66:805-810.
- 15 Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ*, 1997, 315:1199-1201.
- 16 Badran HM, Mahfouz ME. Cytotoxin-associated gene A bearing strains of *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation due to ischemic origin: is there a link? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14:518-520.
- 17 Mannacio VA, De Amicis V, Di Tommaso L, et al. The association of acute aortic dissection with *Helicobacter pylori* virulence specific serotypes: Distinct diversity of systemic antibodies to CagA and VacA genotypes. *Surgery*, 2010, 149:240-246.
- 18 Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, 2004, 93:219-220.
- 19 Gabrielli M, Santoliquido A, Cremonini F, et al. CagA-positive cytotoxic *H. pylori* strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur Heart J*, 2004, 25:64-68.
- 20 Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 106:430-434.
- 21 Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, et al. Elevated homocysteine levels in patients with slow coronary flow: relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2007, 12:298-305.
- 22 Vysoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, et al. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *J Hum Hypertens*, 2010, 24:183-189.
- 23 Ozdogru I, Kalay N, Dogan A, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG titre and coronary atherosclerosis. *Acta Cardiol*, 2007, 62:501-505.
- 24 Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *J Investing Med*, 2008, 56:32-40.
- 25 Hagiwara N, Toyoda K, Inoue T, et al. Lack of association between infectious burden and carotid atherosclerosis in Japanese patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2007, 16:145-152.
- 26 Liu L, Liu Y, Tong W, et al. Pathogen burden in essential hypertension. *Circ J*, 2007, 71:1761-1764.
- 27 Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*, 2007, 445:915-918.
- 28 Buhrdorf R, Forster C, Haas R, et al. Topological analysis of a putative virB8 homologue essential for the cag type IV secretion system in *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol*, 2003, 293:213-217.

(收稿日期:2010-09-26)

(本文编辑:杨军)

## 《实用检验医师杂志》广告业务招商

《实用检验医师杂志》于 2009 年 7 月 21 日获得中华人民共和国新闻出版总署批准的中华人民共和国期刊出版许可证,京期出证第 5864 号;2009 年 8 月 19 日获得天津市工商局批准的广告经营许可证,许可证号:1201034000665。广告经营范围:设计、制作印刷品广告,利用自有《实用检验医师杂志》发布广告。本刊为新刊,国内外公开发行。目前本刊编辑部已开发广告业务,欢迎需要在本刊刊登广告的客户联系我们。联系电话:022-60577728;022-60577729。