

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.042

## 幽门螺杆菌与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展\*

胡奕<sup>1</sup>, 王骏逸<sup>2</sup>综述, 吕农华<sup>1△</sup>审校

(1. 南昌大学第一附属医院消化内科 330006; 2. 汕头大学第二附属医院心血管内科, 广东汕头 515041)

[关键词] 螺杆菌, 幽门; 冠心病; 细胞毒素相关蛋白 A

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)01-0118-03

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是定植在胃黏膜上皮的微需氧革兰阴性杆菌。全球范围内 *H. pylori* 感染率高, 在发展中国家尤甚, 亚太地区 *H. pylori* 的感染率高达 70%<sup>[1]</sup>。目前已经明确 *H. pylori* 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、黏膜相关淋巴瘤及胃癌的关系密切。*H. pylori* 能通过引起机体持续低度炎症反应及宿主主蛋白的分子表达模拟机制等来参与胃肠外疾病(缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、心血管疾病、肝胆疾病、神经性疾病、代谢性疾病等)的发生发展<sup>[2]</sup>。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)是指冠状动脉血管发生粥样硬化病变造成心肌缺血、缺氧或者坏死而引起的疾病。在冠心病的早期斑块形成及晚期斑块的破裂、血栓形成中, 炎症及免疫都发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。冠心病的高危因素包括高血脂、高血糖、高血压、吸烟等, 然而在无上述高危因素的情况下疾病仍可发生。其中, *H. pylori*、肺炎支原体、巨细胞病毒等感染因素可能扮演着重要的角色。本文就 *H. pylori* 与冠心病关系的研究进展综述如下。

1 *H. pylori* 与冠心病的流行病学研究

1994 年 Mendall 等<sup>[4]</sup>首先报道 *H. pylori* 感染和冠心病的关系, 校正了相关的干扰因素(高血脂、高血压、糖尿病、吸烟、社会层次), 冠心病患者 *H. pylori* 抗体阳性率显著高于对照组( $OR=2.15, P=0.03$ )。Senmaru 等<sup>[5]</sup>进一步研究发现萎缩性胃炎患者中冠心病发生率高于对照组( $P=0.000$ )。Kowalski 等<sup>[6]</sup>对 46 例急性冠状动脉综合征患者的动脉粥样硬化斑块进行 PCR 检测, 其中在 22 例患者的标本中发现 *H. pylori* 的 DNA 存在。然而, 印度一项研究<sup>[7]</sup>未发现两者的相关性。*H. pylori* 与冠心病的回顾性研究存在争议的原因可能为:(1)回顾性研究存在偏倚;(2)部分研究样本量不够充分;(3)各研究检测 *H. pylori* 方法不同;(4)地区、种族之间 *H. pylori* 感染率及冠心病发病率存在差异。循证医学资料证实了两者之间的相关性:对 26 个病例对照研究(共纳入 5 829 例心肌梗死患者和 16 000 例健康者)所作的 Meta 分析<sup>[8]</sup>显示 *H. pylori* 能提高心肌梗死的发生风险( $OR=2.10$ )。近些年来研究者更多的关注细胞毒素相关蛋白(CagA)表达阳性的 *H. pylori* 感染在冠心病中的作用。Franceschi 等<sup>[9]</sup>研究发现不稳定型心绞痛患者中 CagA 阳性 *H. pylori* 感染率显著高于稳定性心绞痛患者和健康对照组, 相关 Meta 分析(共纳入 4 241 名患者)<sup>[9]</sup>显示 CagA 的血清阳性和急性冠注动脉事件的发生密切相关( $OR=1.34, P=0.000$ )。这些流行病学研究提示冠心病和 *H. pylori* 感染存在联系, 且与 CagA 的表达相关。

2 *H. pylori* 和冠心病的发病机制研究

2.1 *H. pylori* 和冠心病相关高危因素(高血脂、高血压、高血糖、肥胖) 近些年 *H. pylori* 与冠心病高危因素相关研究<sup>[10]</sup>显示相对于感染 CagA 阴性 *H. pylori* 的冠心病患者和正常对照组, 感染 CagA 阳性 *H. pylori* 的冠心病患者的总胆固醇、载脂蛋白 B、高密度 C 反应蛋白、低密度脂蛋白及氧化低密度脂蛋白(动脉粥样硬化斑块的早期和晚期进展的重要组成部分)表达水平均明显增高。另有研究发现 *H. pylori* 感染的冠心病患者高密度脂蛋白(对心血管起保护作用)的表达水平下降<sup>[11]</sup>。*H. pylori* 可能通过影响血脂代谢水平参与动脉粥样硬化斑块的发生发展。伊朗学者对 1 754 例参与者进行相关病原体抗体检测, 研究发现 *H. pylori* 感染和高血压相关<sup>[12]</sup>( $OR=1.37, P=0.02$ )。*H. pylori* 可通过影响糖耐量、胰岛素分泌改变血糖水平<sup>[13]</sup>。糖化血红蛋白(HbA1c)可作为反映血糖长期控制水平的指标, 我国 1 项对 2 070 例参与者的研究发现 *H. pylori* 感染者的 HbA1c 水平明显高于未感染者<sup>[14]</sup>, 另一项纳入 7 417 例参与者的研究发现 *H. pylori* 感染尤其是 CagA 阳性 *H. pylori* 感染与 HbA1c、体质量指数(BMI)的增高呈正相关<sup>[15]</sup>。*H. pylori* 可能通过影响人群代谢水平在冠心病的早期加速疾病的进展, 但这些证据目前不够充分, 仍需进一步研究证实。

2.2 *H. pylori* 与冠心病的免疫机制 (1) 机体内的抗 CagA 抗体可与细菌中的 CagA 抗原及大、中动脉管壁的蛋白发生免疫反应。通过此分子模拟 CagA 能启动机体的免疫应答。Franceschi 等<sup>[16]</sup>报道抗 CagA 抗体可与动脉粥样硬化血管的抗原发生交叉免疫反应发挥作用。另项研究证实了 CagA 抗原与动脉粥样硬化斑块的蛋白存在抗原相似性<sup>[9]</sup>, CagA 抗原介导的强烈免疫应答可引起不稳定型心绞痛患者斑块的不稳定。(2) 热休克蛋白(HSP)作为免疫应答的靶蛋白, 研究发现细菌和人体内的 HSP 存在抗原相似性, 细菌感染能通过免疫交叉反应启动机体对自身抗原的免疫应答。感染 CagA 阳性 *H. pylori* 的冠心病患者抗 HSP60 免疫球蛋白水平明显高于感染 CagA 阴性 *H. pylori* 患者。最近一项动物实验对 6 周大小的 *H. pylori* 感染和未感染小鼠给予 10 周高脂饮食, 结果发现 *H. pylori* 能通过 *H. pylori*-HSP60 引起的 TH1 为主的免疫应答加速动脉粥样硬化的进展, *H. pylori*-HSP60 的主动免疫和 *H. pylori* 的根除治疗能调节细胞免疫从而减缓动脉粥样硬化进展<sup>[17]</sup>。提示 HSP60 蛋白通过免疫交叉反应在冠心病的发病机制中可能发挥作用。之前研究发现 HSP65 抗体和冠状动脉钙化相关, 提出 HSP65 引起的自身免疫可能在早期

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270479)。 作者简介:胡奕(1991—), 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌的致病机制研究。 △

通讯作者, E-mail: lunonghua@163.com。

动脉粥样硬化斑块中发挥作用。Birnie 等<sup>[18]</sup>证实 HSP65 抗体浓度与动脉粥样硬化的严重程度及病变范围相关 ( $P=0.012$ ), 而成功根除 *H. pylori* 可明显降低 HSP65 的抗体浓度 ( $P=0.033$ )。 *H. pylori* 通过以上分子模拟机制诱导宿主产生自身抗体, 介导冠状动脉内膜的损害及斑块的不稳定性, 从而在冠心病的疾病进展中发挥作用。

**2.3 *H. pylori* 与冠心病的炎症机制及其他机制** *H. pylori* 感染可引起急性时相反应, 释放促炎因子 IL-1、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白、纤维蛋白原, 从而引起机体的持续低度炎症反应。C 反应蛋白可反映机体的炎症程度, 在动脉粥样硬化病变中可见 C 反应蛋白及 mRNA 的表达, 且 C 反应蛋白的表达水平和动脉粥样硬化的发展程度相关。而 IL-1、IL-6、IL-18 及 TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放能加速机体内的炎症反应。文献报道冠心病患者体内 IL-6 及脑钠肽 (BNP) 的高表达和 CagA 阳性 *H. pylori* 感染相关<sup>[19]</sup>。这些炎症因子可造成严重的内皮功能异常, 促进血液凝固, 直接或间接的促进动脉壁的炎症过程, 加速动脉粥样硬化进程。 *H. pylori* 引起的胃炎可造成维生素 B<sub>12</sub> 缺乏, 从而导致高半胱氨酸血症, 提高冠心病的发生风险。 *H. pylori* 感染还可能通过引起血管内皮功能障碍、血小板聚集、活性氧的产生、脂质过氧化物的生成等在冠心病的进展中发挥作用。

### 3 *H. pylori* 和冠心病的严重程度

*H. pylori* 与冠心病严重程度的关系仍存在争议。研究发现感染 CagA 阳性 *H. pylori* 的冠心病患者的严重程度评分明显高于感染 CagA 阴性 *H. pylori* 的冠心病患者和健康对照组<sup>[10,20]</sup>。 Rogha 等<sup>[21]</sup> 却未发现两者相关。造成结果不一致的原因可能为: (1) 各研究评估冠心病严重程度的评分系统不同; (2) 评分系统主要反映的是动脉粥样硬化过程的后期阶段的严重程度, 而 CagA 阳性 *H. pylori* 感染引起的炎症主要在动脉粥样硬化的早期阶段发挥作用。

### 4 *H. pylori* 与冠心病的预后及根除 *H. pylori* 对冠心病的影响

近些年 Niccoli 等<sup>[20]</sup> 在德国进行的一项大样本含量 (纳入 9 953 例老年患者) 随访时间为 5 年的前瞻性队列研究中, 未发现 *H. pylori* 感染或慢性萎缩性胃炎 (CAG) 能提高心血管事件的发生风险。此研究样本量大, 随访时间长, 但纳入人群均为老年患者, 冠心病的发生有年轻化趋势, 故该研究具有一定的局限性。 Schottker 等<sup>[22]</sup> 在动物实验上证实有效根除 *H. pylori* 能减缓动脉粥样硬化的进展。一些研究关注根除 *H. pylori* 对血脂、血糖影响。 Gen 等<sup>[23]</sup> 报道成功根除 *H. pylori* 的患者胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白表达水平和胰岛素抵抗下降, 高密度脂蛋白表达水平上升, 提示 *H. pylori* 根除治疗可能通过影响血脂、血糖代谢水平阻止冠心病进展。另一些研究更多的关注根除 *H. pylori* 对炎症相关因子的影响, 研究发现根除 *H. pylori* 能降低 C 反应蛋白的表达水平, 从而降低机体的低度炎症反应<sup>[21]</sup>。

### 5 展 望

综上所述, 流行病学研究发现在 *H. pylori* 感染的特定亚群中 (CagA 阳性) 两者的关系更为密切。两者相关机制研究包括持续低度炎症反应、分子模拟机制、血管内皮功能障碍、高半胱氨酸血症、活性氧的产生等, 然而结果都有争议。 *H. pylori* 在冠心病中究竟扮演着什么角色, 这些都需要日后大样本随机对照研究及前瞻性研究验证两者的相关性。如能证实根除 *H. pylori* 将改善冠心病患者的严重程度及预后, 将对冠心病

的治疗起到重要的影响。我国 *H. pylori* 感染率高、冠心病发生率高, 相关研究不仅可以有助于进一步为冠心病的发病机制提供理论依据, 为冠心病的治疗和预防提供新思路和新途径, 还能缓解冠心病给社会带来的公共健康负担。

### 参考文献

- [1] Goh KL, Chan WK, Shiota S, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications [J]. Helicobacter, 2011, 16 Suppl 1; S1-9.
- [2] Figura N, Franceschi F, Santucci A, et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2010, 15 Suppl 1; S60-68.
- [3] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473(7347): 317-325.
- [4] Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease [J]. Br Heart J, 1994, 71(5): 437-439.
- [5] Senmaru T, Fukui M, Tanaka M, et al. Atrophic gastritis is associated with coronary artery disease [J]. J Clin Biochem Nutr, 2012, 51(1): 39-41.
- [6] Kowalski M, Rees W, Konturek PC, et al. Detection of Helicobacter pylori specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina [J]. Dig Liver Dis, 2002, 34(6): 398-402.
- [7] Padmavati S, Gupta U, Agarwal HK. Chronic infections & coronary artery disease with special reference to Chlamydia pneumoniae [J]. Indian J Med Res, 2012, 135: 228-232.
- [8] Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20 000 Participants [J]. Helicobacter, 2015, 20(3): 176-183.
- [9] Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, et al. CagA antigen of Helicobacter pylori and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4 241 cases [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(2): 535-542.
- [10] Huang B, Chen Y, Xie Q, et al. CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(1): 109-114.
- [11] Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, et al. Helicobacter Pylori infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(10): 1041-1048.
- [12] Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, et al. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study [J]. Am J Hypertens, 2013, 26(9): 1140-1147.
- [13] Buzas GM. Metabolic consequences of infection and eradication [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5226-5234.
- [14] Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, et al. Helicobacter pylori

infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(9): 949-956.

[15] Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycosylated hemoglobin levels [J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(8): 1195-1202.

[16] 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 [J]. *Circulation*, 2002, 106(4): 430-434.

[17] Ayada K, Yokota K, Hirai K, et al. Regulation of cellular immunity prevents *Helicobacter pylori*-induced atherosclerosis [J]. *Lupus*, 2009, 18(13): 1154-1168.

[18] Birnie DH, Holme ER, McKay IC, et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(3): 387-394.

[19] Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, et al. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute

coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide [J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(3): 251-257.

[20] Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* [J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(4): 217-221.

[21] Rogha M, Dadkhah D, Pourmoghaddas Z, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with severity of coronary heart disease [J]. *ARYA Atheroscler*, 2012, 7(4): 138-141.

[22] Schottker B, Adamu MA, Weck MN, et al. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 569-574.

[23] Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation [J]. *South Med J*, 2010, 103(3): 190-196.

(收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-09-26)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.043

## FOLFOX4 方案治疗肝癌的进展

肖潇综述, 陈东风<sup>△</sup>审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

[关键词] 肝肿瘤; 药物治疗; FOLFOX4; 综述

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)01-0120-03

肝癌是临床常见的恶性肿瘤, 包括原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 和继发性肝癌 (secondary liver cancer, SLC) 两种。我国是全球肝癌发病率和病死率最高的国家, 发病人数占全球 50% 以上, 肝癌相关死亡率占 45%, 居全球第一<sup>[1]</sup>。针对 PLC, 手术是首选的治疗方式, 但大多数患者发现时, 已失去手术时机<sup>[2]</sup>。而对于 PLC 患者, 一旦发生肝转移已属晚期, 手术切除难以实施, 对于 PLC 患者经皮肝动脉化学治疗栓塞 (TACE)、射频消融 (RFA) 及中医药治疗等手段的应用可提高患者的生存率, 改善生活质量有一定帮助, 但是远期疗效依然得不到肯定<sup>[3]</sup>。近年来, 多个中心的多项研究结果表明, 手术前的新辅助化学治疗和术后的系统化学治疗可以较大地提高根治性切除率, 减少复发和转移, 延长患者生存期, 目前已广泛应用于临床。然而全球范围内目前都没有公认的标准化学治疗药物和方案。近年来, 以奥沙利铂 (OXA) 为主的联合化学治疗方法在临床上越来越受到关注, 2010 年美国临床肿瘤学 (ASCO) 会议上公布的多柔比星系统化学治疗 (EACH) III 期研究结果首次证明, FOLFOX4 化学治疗方案可以为晚期肝癌患者带来病情局部控制和生存获益。FOLFOX4 方案有望在未来的肝癌治疗中, 成为主流的一线化学治疗方案。为了进一步全面把握 FOLFOX4 在肝癌治疗中的作用效果, 现将近年来

FOLFOX4 化学治疗方案应用于肝癌治疗的相关研究作一综述。

### 1 FOLFOX4 方案简介

早在 20 世纪 50 年代, 系统化学治疗就开始用于多种肿瘤的治疗, 并逐渐成为临床常用的姑息治疗手段, 在肝癌中的治疗效果也逐渐得到认可。既往的系统化学治疗中, 铂类、氟尿嘧啶类和蒽环类药物最为重要, 其中顺铂 (PDD)、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和阿霉素 (DOX) 是最为常用的 3 种药物, 可以单独应用, 也常相互组合或与其他药物组成不同方案联合使用。但对于晚期肝癌尤其是合并活动性肝炎或肝硬化的患者, 三者均有明显毒性, 严重影响了临床应用和治疗获益; 特别是对于心、肝、肾功能不全的患者, 其应用更是受到明显限制<sup>[4]</sup>。OXA 的问世和广泛应用使得消化道肿瘤的化疗有了长足的进步, 目前已经成为胃肠癌治疗的重要药物, 因此, 也启发和推动了 OXA 用于肝癌化学治疗的研究。

近年来多项实验研究均表明, OXA 对肝癌细胞系的增殖有着明显的抑制作用, 其机制可能是通过诱导凋亡相关基因表达发挥作用。OXA 还可以与复方苦参注射液、通关藤注射液等多种重要制剂联用来提高自身的抗肿瘤作用<sup>[5-8]</sup>。因此选择含 OXA 方案治疗晚期肝癌可能是一个不错的选择。在此基