幽门螺杆菌感染的冠心病患者血清 IL-8、IL-6、TNF- α 和 NO 水平

乔竹风, 洪 阳

(贵阳医学院附院 外科实验室, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染的冠心病患者血清炎症因子白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF)和一氧化氮(NO)含量。方法: 308例患者分为急性冠脉综合征(ACS)组和慢性心肌缺血综合征(CCS)组, 120例健康志愿者为对照组, 用ELISA法检测血清IL-6、IL-8水平, 放射免疫法检测血清TNF- α 水平, 镀铜镉粒还原法间接测定血清NO浓度, 14C尿素呼气实验检测HP。结果: ACS组及CCS组IL-6、IL-8、TNF- α 明显高于对照组, NO明显低于对照组; ACS Hp(+)组及CCS Hp(+)组IL-6、IL-8、TNF- α 高于Hp(-)组, NO明显低于Hp(-)组; Hp CagA(+)组IL-8、TNF- α 明显高于Hp CagA(-)组及Hp(-)组。结论: IL-6、IL-8、TNF- α 和NO均参与Hp感染的冠心病的病理过程。

[关键词] 螺杆菌, 幽门; 冠状动脉疾病; 白细胞介素6; 白细胞介素8; 肿瘤坏死因子; 一氧化氮

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2011)06-0595-03

The Relationship of *Helicobacter pylori* Infection with Serum Levels of IL-8, IL-6, TNF- α and NO in Patients with Coronary Heart Disease

QIAO Zhufeng, HONG Yang

(Lab of Surgery, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the role of serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and nitric oxide (NO) in development of coronary heart disease in *Helicobacter pylori* (Hp) infected patients with coronary heart disease, and to explore possible molecular mechanism of HP infection leading to coronary heart disease. **Methods:** A total of 308 patients were divided into acute coronary syndrome group (group ACS) and chronic myocardial ischemic syndrome group (group CCS), and 120 healthy volunteers were selected as control group. Serum levels of IL-6, IL-8 and CagA-Hp IgG were detected with enzyme linked immunosorbent assay. Serum level of TNF- α was tested with radioimmunoassay. Serum NO was indirectly detected with chrome reduction method using plated copper. Hp infection was detected with 144C Urea breath test (144C-UBT). **Results:** Serum levels of IL-8, IL-6 and TNF- α in group ACS and group CCS were significantly higher than those in group C, while serum NO levels in the two groups were significantly lower than that in group C. The levels of IL-8, IL-6 and TNF- α of HP (+) patients in groups ACS and CCS were significantly higher than those of HP (-) patients, and NO level of HP (+) patients was significantly lower than that of HP (-) patients. IL-8 and TNF- α levels of Hp CagA (+) patients were significantly higher than those of Hp CagA (-) patients and Hp (-) patients. **Conclusions:** IL-8, IL-6, TNF- α and NO are involved in pathological progress of coronary heart disease (CHD). Detection of IL-8, IL-6, TNF- α and NO levels and CagA classification of HP strains in HP (+) patients with coronary heart disease are helpful to monitoring disease and predicting prognosis.

[Key words] helicobacter pylori; coronary disease; interleukin-6; interleukin-8; tumor necrosis factor- α ; nitric oxide

研究表明,幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染参与了动脉粥样硬化、急性冠脉综合征(ACS)、慢性心肌缺血综合症的病理过程,并可能是 ACS 的促发因素^[1]。Hp 感染引起冠心病的机制尚不清楚,推测与 Hp 产生的毒素及 Hp 感染引起的炎症反应所释放细胞因子、氧自由基等有关。白细胞介素 6(IL-6)和白细胞介素 8(IL-8)是多源性的多功能细胞因子,有启动和促进炎症反应的作用;TNF- α 是具有多种生物学效应的细胞因子,参与血管内皮损伤,促进炎症反应细胞的聚集和炎症递质的释放;一氧化氮(NO)作为一种自由基,能直接损伤细胞 DNA,诱导细胞凋亡,同时又是人体最重要的血管舒张因子,它是反映血管内皮功能的一项敏感指标。本研究观察了 Hp 对冠心病患者的血清炎症因子及血管内皮功能的影响,探讨幽门螺杆菌导致冠心病的发病机制。

1 资料与方法

1.1 对象 冠心病组:选择 2007 年 10 月~2011 年 6 月住院患者 308 例,男 170 例,女 138 例,平均(65.17 $\pm$ 9.64)岁,符合 WHO 冠心病诊断标准,308 例患者分为 2 组。急性冠脉综合征(ACS)组 164 例:包括不稳定型心绞痛、无 ST 段抬高的心肌梗死、ST 段抬高的心肌梗死及猝死型冠心病;慢性心肌缺血综合征(CCS)组 144 例:包括稳定型心绞痛、无症状性心肌缺血和缺血性心肌病,除外其他心肌病、贫血、肥胖、肝肾功能异常及各种感染性疾病和消化系统疾病。对照组:健康志愿者 120 例,

男 68 例,女 52 例,平均(60 $\pm$ 10.35)岁。

1.2 方法 采用 ELISA 法测定血清 IL-6、IL-8,放射免疫法检测 TNF- α 水平;血清 NO 浓度测定:采用镀铜镉粒还原法检测血清硝酸盐和(或)亚硝酸盐,间接测定血清 NO 浓度。以上检查均采集清晨空腹静脉血,分离血浆置 -30 $^{\circ}$ C 冰箱保存,以备同批测定。各项指标的检测由专人操作,试验条件固定。使用 YH01B 型 14C-UBT 液体闪烁计数仪,用 144C-UBT 尿素呼气实验检测 HP。结果判定标准根据快速尿素酶实验及 14C 尿素呼气实验检测方法,将 HP 感染程度分为(+)、(++)、(+++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 软件包进行资料统计,所有数据以($\bar{x}\pm s$)表示,两样本均数比较、相关分析用 *t* 检验。

2 结果

2.1 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 及 NO ACS 组及 CCS 组 IL-6、IL-8、TNF- α 明显高于对照组($P < 0.001, P < 0.001, P < 0.001$),NO 明显低于对照组($P < 0.001$);ACS 组 IL-6、IL-8、TNF- α 明显高于 CCS 组($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.01$),NO 明显低于 CCS 组($P < 0.01$);ACS 组及 CCS 组 Hp(+)病例的 IL-6、IL-8、TNF- α 高于同组中 Hp(-)阴性病例($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.01$),NO 明显低于同组中 Hp(-)病例($P < 0.01$);ACS 组 Hp(+)病例 IL-6、IL-8、TNF- α 高于 CCS 组 Hp(+)病例,NO 低于 CCS 组 Hp(+)病例。见表 1。

表 1 各组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、NO 测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and NO in different groups

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/L)	IL-8(mg/L)	TNF-a(mg/L)	NO(mmol/L)
对照组	120	56.45 $\pm$ 11.21	15.89 $\pm$ 1.8	43.0 $\pm$ 16.23	81.30 $\pm$ 8.19
ACS 组	164	156.36 $\pm$ 18.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	46.74 $\pm$ 5.6 ⁽¹⁾⁽²⁾	162.45 $\pm$ 13.15 ⁽¹⁾⁽²⁾	33.22 $\pm$ 8.07 ⁽¹⁾⁽²⁾
Hp(+)组	113	176.45 $\pm$ 16.23 ⁽³⁾⁽⁴⁾	59.64 $\pm$ 3.5 ⁽³⁾⁽⁴⁾	187.46 $\pm$ 15.20 ⁽³⁾⁽⁴⁾	27.69 $\pm$ 6.56 ⁽³⁾⁽⁴⁾
Hp(-)组	51	128.94 $\pm$ 13.29	33.12 $\pm$ 2.3	153.26 $\pm$ 12.34	38.57 $\pm$ 5.13
CCS 组	144	126.29 $\pm$ 13.35 ⁽¹⁾	36.11 $\pm$ 5.3 ⁽¹⁾	84.45 $\pm$ 13.28 ⁽¹⁾	41.91 $\pm$ 5.49 ⁽¹⁾
Hp(+)组	82	137.39 $\pm$ 14.47 ⁽³⁾	40.34 $\pm$ 6.8 ⁽³⁾	121.0 $\pm$ 17.25 ⁽³⁾	35.96 $\pm$ 7.07 ⁽³⁾
Hp(-)组	62	120.32 $\pm$ 14.29	34.67 $\pm$ 4.7	72.85 $\pm$ 14.30	46.52 $\pm$ 4.13

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P < 0.001$;与 CCS 组比较,⁽²⁾ $P < 0.01$;与同组中 Hp(-)组比较,⁽³⁾ $P < 0.01$;与 CCS 组中 Hp(+)组比较,⁽⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 及 NO 水平与 Hp 感染程度 血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平随 HP 感染加重

而增加,NO 水平随 HP 感染加重而降低,各组间有显著性差异($P < 0.05$),见表 2。

表 2 冠心病患者 Hp 感染程度与 IL-6、IL-8、TNF- α 、NO 水平的关系
Tab.2 Serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and NO based on different degrees of Hp infection of patients with coronary heart disease

Hp 感染程度	n	IL-6 (ng/L)	IL-8 (mg/L)	TNF- α (mg/L)	NO (mmol/L)
+	57	109.87 $\pm$ 14.23	39.34 $\pm$ 1.1	94.49 $\pm$ 16.27	68.83 $\pm$ 4.12
++	70	138.10 $\pm$ 12.43	40.12 $\pm$ 2.6	139.76 $\pm$ 13.19	40.07 $\pm$ 6.27
+++	68	167.45 $\pm$ 15.18	52.23 $\pm$ 3.3	176.82 $\pm$ 12.23	29.68 $\pm$ 5.67

2.3 Hp 毒力型与血清 IL-8、TNF- α 水平 Hp CagA(+) 组 IL-8、TNF- α 明显高于 Hp CagA(-) 及 Hp(-) 组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 Hp(-) 组、Hp CagA(+) 组及 Hp CagA(-) 组患者 IL-8 和 TNF- α 水平
Tab.3 Serum levels of IL-8 and TNF- α of patients in Hp(-) group, Hp CagA(+) group, and Hp CagA(-) group

组别	n	IL-8 (mg/L)	TNF- α (mg/L)
Hp CagA(+) 组	98	49.48 $\pm$ 5.8 ⁽²⁾⁽³⁾	153.26 $\pm$ 13.28 ⁽²⁾⁽³⁾
Hp CagA(-) 组	97	29.27 $\pm$ 7.2 ⁽¹⁾	87.43 $\pm$ 14.30 ⁽¹⁾
Hp(-) 组	113	17.25 $\pm$ 6.3	41.75 $\pm$ 12.29

注:与 Hp(-) 组比较, ⁽¹⁾ $P < 0.01$, ⁽²⁾ $P < 0.001$; 与 CagA(-) 组比较, ⁽³⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

Hp 感染与 ACS 的关系及导致动脉粥样硬化和 CHD 的机理尚不肯定。本研究结果表明,冠心病患者血浆中 IL-6、IL-8、TNF- α 高于健康对照组 ($P < 0.001$), ACS 组明显高于 CCS 组 ($P < 0.01$), 提示冠心病可能是一种炎症反应过程。

正常情况下,细胞不产生或很少产生 IL-6。本组资料发现,ACS 组、CCS 组 IL-6 明显高于对照组,ACS 组 IL-6 明显高于 CCS 组,ACS 组及 CCS 组 Hp(+) IL-6 高于同组中 Hp(-),说明 Hp 感染可能是引起冠心病、ACS 患者 IL-6 增高的原因之一。Hp 可能通过刺激、诱导黏膜固有层淋巴细胞(主要是 CD4⁺ T 细胞)和外周血单核细胞的增生,并诱导 Th 分化 Th2 型细胞,而 Th2 细胞参与黏膜表面的分泌性免疫应答和过敏反应,分泌 IL-6 细胞因子^[2]。IL-6 通过促进巨噬细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体的合成及巨噬细胞对 LDL 的摄取,加速脂质沉积,促进粥样斑块形成;IL-6 激活巨噬细胞分泌单核细胞趋化蛋白,使单核细胞进入血管内皮下参与斑块形成;IL-6 还可以自分泌方式刺激血管平滑肌细胞增生,或诱导肝细胞产生血浆纤

溶酶原激活物抑制物,促进冠脉血栓形成;IL-6 也可诱导肝脏产生急性期反应蛋白,促进血栓形成,进而促进 CHD 和演进。IL-8 在炎症反应信号刺激下可大量产生,在病理情况下,IL-8 可诱导趋化中性粒细胞聚集,并激活中性粒细胞,促进中性粒细胞的溶酶体活化和吞噬;黏附于心肌细胞表面,产生细胞毒性作用,损伤心肌细胞^[3]。胃黏膜上皮作为 Hp 的作用部位,是 IL-8 的一个重要来源,同时急性冠心病(AS)发生时,IL-6 活性增强,可诱导 IL-8 等趋化因子的产生,介导炎症反应。TNF- α 是一种多肽炎症反应因子。AS 时,存在明显的血管内皮损害,可使单核-巨噬细胞活性增强,增加巨噬细胞合成和释放 TNF- α ,血浆中 TNF- α 水平增高又促进 IL-6 释放增加,两者协同作用刺激辅助性 T 细胞增加、抑制性 T 细胞减少,使相关抗体大量产生,形成免疫复合物沉积于血管内皮造成血栓形成。TNF- α 参与血管内皮损伤,促进炎症反应细胞的聚集和炎症递质的释放,从而参与 CHD 发生、发展过程。

Hp 存在不同毒力的菌株,CagA 是主要毒力因子之一,可作为评价 Hp 毒力的指标,根据 Hp 菌株在 CagA 和 VacA 基因型及表型上的差异分为 I 型 CagA(+) Hp 和 II 型 CagA(-) Hp。Suzuki 等^[4]报道 CagA + Hp 可激活及加速白细胞趋化,增加氧自由基及一些细胞因子如 IL-8、TNF- α 释放,引起强烈的炎症反应和组织损害,本组冠心病患者中 Hp CagA(+) 组 IL-8、TNF- α 明显高于 Hp CagA(-) 及 Hp(-) 组 ($P < 0.01$),显示 IL-8、TNF- α 参与 CagA + Hp 致冠心病的过程,提示 Hp 刺激细胞分泌大量的 IL-8、TNF- α 可能与毒株基因表达有联系。

内皮细胞具有重要血管保护作用,这些作用多数是由血管扩张剂 NO 来调节。NO 在心血管系统具有舒张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗血栓形成等作用,是强大的血管舒张因子^[5]。当血管内皮功能受损时,NO 分泌减少,导致血管功能失常,参与动脉粥样硬化病变的形成。从表 1 可见,

(下转第 605 页)

生,可作为输尿管结石的常规治疗方法之一。

4 参考文献

- [1] 屠民琦,施国伟,何家扬,等. 输尿管镜钬激光治疗输尿管结石伴息肉 28 例报告[J]. 临床泌尿外科杂志,2009 (3):184-185.
- [2] 孙颖浩,王林辉,廖国强,等. 气压弹道碎石术与钬激光碎石术治疗输尿管结石的比较[J]. 中华泌尿外科杂志,2001 (3):145-147.
- [3] 唐黎明. 输尿管结石在门诊局麻下输尿管镜手术体会(附 239 例报告)[J]. 中国医师杂志,2006 (6):772.
- [4] 沈七襄,孙增勤. 麻醉药物手册[M]. 北京:科学技术文献出版社,2001:91-93.

- [5] Hollenbeck BK, Schuster TG, Seifman BD, et al. Identifying patients who are suitable for stentless ureteroscopy following treatment of urolithiasis. J Urol, 2003 (1):103.
- [6] Matthew T C, Ettman MD, Joseph W D, et al. Prevention and management of ureteroscopic complications[J]. Journal of Pelvic Surgery, 2001 (5):278-285.
- [7] 高旭,许传亮,陈策,等. 输尿管镜下钬激光碎石术后重症感染诊治体会[J]. 中华泌尿外科杂志,2005 (1):33-35.
- [8] 王怀亮,周鸿斌,文航,等. 钬激光治疗输尿管结石的并发症与对策[J]. 临床泌尿外科杂志,2005 (4):242-243.

(2011-06-01 收稿,2011-06-21 修回)

(上接第 597 页)

冠心病患者血浆中 NO 浓度显著降低,呈现出一定的梯度:健康对照组 NO 浓度 > CCS 组 NO 浓度 > ACS 组 NO 浓度,且 NO 水平随 HP 感染加重而降低,提示 Hp 感染直接或间接作用于冠状动脉血管壁,引起局部炎症使内皮细胞受损、凋亡,导致内皮细胞出现功能障碍。内皮细胞功能失调是动脉粥样硬化症的早期标志,内皮失去完整性促成早期 AS 病变形,而内皮细胞凋亡可能是内皮功能异常、动脉粥样硬化形成最重要的一步。内皮功能受损后 NO 合成的减少,引起环磷酸鸟苷(cGMP)生成减少,后者减少导致通过(cGMP)依赖性蛋白激酶介导的多种钙依赖性的细胞内传导信号蛋白磷酸化减少,从而激活钙依赖的肌球蛋白轻链磷酸化而使血管收缩^[6];同时 NO 合成减少可以使得内皮表面表达更多黏附分子和炎症因子,从而加速炎症细胞的聚集和致动脉粥样硬化作用的产生。亦有研究表明,IL-8 有抑制 NO 合成的作用,其机制可能与抑制 NOS(NO 合酶)的合成有关。本研究中 IL-8 水平随 HP 感染加重而增加,NO 水平则随 HP 感染加重而降低,这一结果与上述理论相吻合。

综上所述,IL-6、IL-8、TNF- α 和 NO 均参与了冠心病患者幽门螺杆菌感染后的致病过程,这些因子直接或间接的影响炎症反应,它们构成了复杂的细胞因子网络,相互促进或抑制,在幽门螺杆菌的致病中发挥作用^[7]。

4 参考文献

- [1] 乔竹风,洪阳,周力. 幽门螺旋杆菌与冠心病的相关性探讨[J]. 海南医学杂志,2010(3):38-40.
- [2] Suerbaum S, Hur C. Pathogenesis and virulence factor of Helicobacter pylori [J]. Curr Opin Gastroenterol, 1999 (15): S11-S16.
- [3] Oz MC, Liao H, Minezak KK, et al. Ischemia-induced interleukin-8 releases after human heart transplantation: a potential role for endothelial cell [J]. Circulation, 1995 (9):428.
- [4] Suzuki T, Ina K, Nishiwaki T, et al. Differential role of interleukin 1 β and interleukin-8 in neutrophil transendothelial migration in patients with Helicobacter pylori infection [J]. Scand J Gastroenterol, 2004(4):313.
- [5] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. Pharmacol Rev, 1991(43):109-142.
- [6] Vaandrager A B, Jonge H R. Signalling by cGMP-dependent protein kinase [J]. Mol Cell Biochem, 1999(1-2):23-39.
- [7] 陈一,阎晓莉,李华,等. 幽门螺杆菌感染患儿血清 IL-6、IL-8、IL-10 水平变化 [J]. 临床儿科杂志,2003 (3):163-165.

(2011-08-01 收稿,2011-09-21 修回)