

2 型糖尿病患者幽门螺杆菌感染与超敏 c 反应蛋白、血脂情况的关系

姜涌斌 彭 颖 关国跃 李金鹤 金开山

(上海市华东疗养院老年病科 江苏 无锡 214065)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者幽门螺杆菌 (HP) 感染与超敏 c 反应蛋白 (hs-CRP)、血脂水平的关系。**方法:**以 2009 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 31 日在我院体检的 683 例 2 型糖尿病患者为研究对象,根据 HP 感染情况分成 HP 阳性组 (n=306) 和 HP 阴性组 (n=377),采用单因素和多因素 Logistic 回归分析方法,分析 HP 感染与 hs-CRP、血脂水平的关系。**结果:**(1) HP 阳性组的 hs-CRP 水平高于 HP 阴性组 (1.14mg/L vs 0.96mg/L),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。(2) HP 阳性组的血脂异常率 (59.8% vs 50.7%) 和 hs-CRP 异常率 (20.9% vs 14.3%) 均高于 HP 阴性组,差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。(3) 单因素 Logistic 回归分析显示,血脂异常和 hs-CRP 异常对 HP 阳性的 OR 值及分别为 1.449 和 1.582,均有统计学意义 (均 $P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析显示,hs-CRP 异常对 HP 阳性的 OR 值为 1.509,有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:**2 型糖尿病患者,HP 感染可能通过增高 hs-CRP 水平,影响脂质代谢,触发一系列生物、生物化学级联反应,可使患者并发心血管病变的风险性增高。

关键词 2 型糖尿病 幽门螺杆菌 超敏 c 反应蛋白 血脂

中图分类号 R587.1 R **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2011) 08-1549-04

Relationship between hs-C-reactive protein and blood fat and helicobacter pylori infection in type 2 diabetes

JIANG YONG-bin, Peng ying, GUAN GUO-yue, LI Jin-yu, JIN Kai-shan

(Geriatrics Department of Cosway hospital, 214065, wuxi, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Blood Fat and Helicobacter pylori infestation Among Type 2 Diabetes. **Methods:** A total of 683 Type 2 Diabetes who were doing health examination in our sanatorium were included in the present study from January 1st, 2009 to December 31st, 2009. These individuals were separated into two groups according to the helicobacter pylori (HP) infestation state. One is the HP Positive group (n=306), the other is the HP Negative group (n=377). The associations between hs-CRP and Blood Fat and Helicobacter pylori infestation were analyzed by using single and multiple logistic models. **Results:** (1) The hs-CRP levels in the HP Positive group were higher than the HP Negative group (1.14mg/L vs 0.96mg/L), the difference has statistical significance, $P<0.05$. (2) The dyslipidemia rates (59.8% vs 50.7%) and hs-CRP abnormality rates (20.9% vs 14.3%) in the HP Positive group were all higher than the HP Negative group, all $P<0.05$. (3) Single Logistic regression analysis manifest that the odds ratio of dyslipidemia and abnormal hs-CRP was 1.449 and 1.582, separately, all $P<0.05$. Multivariate-adjusted odds ratio of hs-CRP was 1.509, $P<0.05$. **Conclusion:** The HP infection may affect the lipid metabolism through the hs-CRP elevation in Type 2 Diabetes, these will trigger a series of biology or biochemistry cascade reactions which will cause a higher complicate risk of vasculopathy in these patients.

Key Words: Type 2 Diabetes, Helicobacter Pylori, high-sensitivity C-reactive protein, Blood Lip

Chinese Library Classification (CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 08-1549-04

2 型糖尿病 (T2DM) 是一组常见多发、以慢性血糖水平增高为特征的代谢疾病群^[1],常合并脂代谢紊乱及动脉粥样硬化及全身血管的病变。幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, HP) 在光镜下是一种革兰氏阴性弯曲杆菌,而电镜下菌体作螺旋弯曲,属微需氧菌。本文通过 ¹³C-尿素呼气试验 (¹³C-UBT) 检测 683 例 T2DM 患者 HP 感染情况,并分析 HP 阳性组及 HP 阴性组间血 hs-CRP、血脂等情况。

1 对象与方法

1.1 对象

2009 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 31 日在我院疗养的 T2DM 患者 (符合 1999 年 WHO 诊断与分型标准) 683 例,其中

男性 597 例,女性 86 例,平均年龄 54.9 ± 9.2 岁,平均病程 4 年,无糖尿病急性代谢并发症、感染、肿瘤、免疫性疾病、消化道疾病及肝肾疾病。所有对象根据 HP 结果分为 HP 阳性组 (n=306) 和 HP 阴性组 (n=377)。

1.2 方法

病人晚餐后禁食 10-14 小时,次日清晨抽采肘静脉血 5ml, 3000r/min,离心 10min,取血清,及时检测。hs-CRP 采用免疫透射比浊乳胶增强法,试剂盒由芬兰 Orin 公司提供。总胆固醇 (TC) 用氧化酶法,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 用化学修饰酶法,低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 用选择性可溶化法,血肌酐用肌氨酸酶法,试剂盒均由上海蓝怡科技有限公司提供。甘油三酯 (TG) 用去游离甘油酶法,空腹血糖用己糖激酶法,试

作者简介 姜涌斌 (1975-),男,主治医师,电话:13961853677

(收稿日期 2011-01-05 接受日期 2011-01-31)

剂盒均由上海永昶医学诊断用品有限公司提供。血尿酸、尿素氮均用脲酶紫外速率法,试剂盒由南京三和公司提供。所有测试严格按照产品说明书及日本 HITACHI 7170 全自动生化分析仪操作步骤进行测定。胰岛素用化学发光法,试剂盒有上海海尔施公司提供,用贝克曼库尔特化学发光 DXI800 检测。先采集一试管空腹状态下的呼气样本,然后将 13C- 尿素 (75mg) 用 100ml 温水让患者口服并静坐 30min 后,再采集一试管呼气样本,应用气体同位素比值质谱分析仪 (IRMS, 型号 HeliFAN-plus FANci3) 分析服药前后呼气样本 13C/12C 比值 (δ 值),若服药后的 δ 值减去服药前的 δ 值之差大约 3.5, 则为 HP 阳性。血脂异常的标准^[2]为 高胆固醇 (高 TC) :TC $\geq$ 6.22 mmol/L 高甘油三酯 (高 TG) :TG $\geq$ 2.26mmol/L 低高密度脂蛋白胆固醇 (低 HDL-C) :HDL-C $<$ 1.04 mmol/L 高低密度脂蛋白胆固醇 (高 LDL-C) :LDL-C $\geq$ 4.14 mmol/L 以上四项只要满足一项即为血脂异常。hs-CRP 异常率 :hs-CRP $>$ 3 mg/L。吸烟的定义为 :平均每天吸烟 1 支及以上并连续 1 年及以上者 ;饮酒定义为 :平均每天饮酒 50 g 及以上并连续饮 1 年及以上者。

1.3 统计方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析。正态分布的两组均数的比较用 t 检验,非正态分布的两组中位数和四分位数比较用非参检验,率的比较用 χ^2 检验。采用单因素和多因素的非条件 Logistic 回归分析,在调整年龄、性别、吸烟、饮酒情况下,分别计算 hs-CRP 异常和血脂异常对 HP 阳性的 OR 值和 95%可信区间。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况

本研究共纳入 T2DM 患者 683 例,其中 HP 阳性组 306 例,HP 阴性组 377 例,HP 阳性组的 hs-CRP 水平高于 HP 阴性组 (1.14mg/L vs 0.96mg/L),差异有统计学意义 ($p<0.05$),而两组患者在年龄、性别、病程、空腹血糖水平、TG、TC、HDL-C、LDL-C、尿素氮、肌酐、血尿酸和胰岛素水平的差异均没有统计学意义 ($p>0.05$)。见表 1。

表 1 2 型糖尿病(T2DM)患者伴幽门螺杆菌阳性组和阴性组一般情况
Table 1 Clinical data of type 2 diabetes with helicobacter pylori positive and negative groups

基线特征(Baseline characteristics)	HP (+)	HP (-)	P 值
Case number	306	377	
Age (year, $\bar{x}\pm s$)	54.4 $\pm$ 9.2	55.3 $\pm$ 9.1	0.178
gender (man,%)	87.6	87.3	0.902
Disease process *[year,M ₁ (Q _L ,Q _H)]	3.0(1.0,6.0)	4.0(1.0,7.0)	0.099
Fasting glucose (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	8.5 $\pm$ 2.4	8.3 $\pm$ 2.2	0.153
TG*[mmol/L,M ₁ (Q _L ,Q _H)]	2.10(1.41,3.23)	1.85(1.30,2.89)	0.084
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.02 $\pm$ 0.87	5.09 $\pm$ 0.97	0.335
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.97 $\pm$ 0.78	3.06 $\pm$ 0.83	0.155
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.25 $\pm$ 0.28	1.27 $\pm$ 0.29	0.337
hs-CRP*[mg/L,M ₁ (Q _L ,Q _H)]	1.14(0.54,2.52)	0.96(0.46,2.10)	0.030
Urea nitrogen (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.88 $\pm$ 1.49	5.96 $\pm$ 1.46	0.469
creatinine (umol/L, $\bar{x}\pm s$)	72.25 $\pm$ 16.11	72.09 $\pm$ 14.60	0.892
AC(umol/L, $\bar{x}\pm s$)	353.63 $\pm$ 82.5	354.4 $\pm$ 74.23	0.895
insulin *[(uIU/ml ,M ₁ (Q _L ,Q _H))]	7.90(5.02,10.87)	7.57(5.03,11.54)	0.696

* 非正态分布用中位数 (25%分位数,75%分位数) 表示

2.2 两组间危险因素率的比较

HP 阳性组的血脂异常率高于 HP 阴性组 (59.8% vs 50.7%),差异有统计学意义 ($p<0.05$),且 HP 阳性组的 hs-CRP

异常率也高于 HP 阴性组 (20.9% vs 14.3%),差异有统计学意义 ($p<0.05$),而两组患者吸烟、饮酒、高 TC 率、高 TG 率、高 LDL-C 率和低 HDL-C 率差异均没有统计学意义 ($p>0.05$)。见表 2。

表 2 2 型糖尿病(T2DM)患者伴幽门螺杆菌阳性组和阴性组危险因素率的比较
Table 2 Comparison of risk factor rate in type 2 diabetes with helicobacter pylori positive and negative groups

基线特征 (Baseline characteristics)	HP (+)	HP (-)	P 值
例数(Case number)	306	377	
smoking (n,%)	166(54.2)	191(50.7)	0.351
drinking (n,%)	201(65.7)	222(58.9)	0.069

High TG(n,%)	139(45.4)	147(39.0)	0.090
High TC(n,%)	26(8.5)	40(10.6)	0.353
High LDL-C(n,%)	26(8.5)	38(10.1)	0.480
Low HDL-C(n,%)	83(27.1)	82(21.8)	0.103
hs-CRP 异常率(n,%)	64(20.9)	54(14.3)	0.023
血脂异常率 Dyslipidemia rate (n,%)	183(59.8)	191(50.7)	0.017

2.3 单因素、多因素 Logistic 回归分析

无论多因素调整前或多因素调整后,年龄、性别、吸烟、饮酒对 HP 阳性的 OR 值均无统计学意义 ($p>0.05$), 单因素 Logistic 回归分析显示, 血脂异常和 hs-CRP 异常对 HP 阳性的 OR 值分别为 1.499 和 1.582,均有统计学 ($p<0.05$), 多因素 Lo-

gistic 回归分析显示,调整年龄、性别、吸烟、饮酒和血脂异常后,hs-CRP 异常对 HP 阳性的 OR 值为 1.509,具有统计学意义 ($p<0.05$),而在调整年龄、性别、吸烟、饮酒和 hs-CRP 异常后,血脂异常对 HP 阳性的 OR 值没有统计学意义 ($p>0.05$)。见表 3。

表 3 各危险因素对幽门螺杆菌阳性结果的单因素及多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Single factor and multi-factor logistic regression analysis of each risk factor for helicobacter positive results

危险因素(Risk factors)	OR(95%CI)	P 值	OR*(95%CI)	P 值
Age	0.989(0.972,1.005)	0.179	0.994(0.976,1.012)	0.497
Gender	0.972(0.617,1.532)	0.902	1.227(0.708,2.125)	0.465
Smoking	1.155(0.853,1.562)	0.351	1.015(0.717,1.437)	0.935
Drinking	1.337(0.978,1.827)	0.069	1.340(0.923,1.947)	0.124
Dyslipidemia rate	1.449(1.068,1.965)	0.017	1.346(0.980,1.847)	0.066
hs-CRP abnormal	1.582(1.062,2.357)	0.024	1.509(1.006,2.262)	0.047

* 多因素调整

3 讨论

近年来,随着对 T2DM 的研究深入,发现炎症和 T2DM 有非常密切的关系,炎症可能通过引起胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞凋亡而导致 T2DM^[3]。也有报道认为,炎症机制参与了胰岛素抵抗、内皮细胞功能紊乱的机制,氧化应激将胰岛素抵抗、胰岛 B 细胞功能减退与代谢综合症及心血管并发症联系在一起,炎症为其共同土壤^[4]。近年研究发现 HP 感染不仅与慢性胃病有关,还与多种胃肠道外疾病的发病机制密切相关,其中与心血管动脉粥样硬化(AS)的关系尤其引人关注^[5,6]。HP 能和内皮细胞结合,刺激内皮细胞上调粘附分子的表达水平,同时分泌细胞因子,使白细胞粘附、聚集并损伤血管内皮,加重局部炎症反应;HP 感染还可引起全身性炎症反应水平升高并诱导动脉局部炎症反应,促进动脉硬化进展等^[7]。同时 HP 能产生具有抗原性的脂多糖,诱导免疫反应,导致内皮功能紊乱,从而使炎症调节介质如白细胞介质 6、肿瘤坏死因子 α 增加,这些细胞因子均可导致 CRP 合成增加,而 CRP 不仅是 HP 慢性感染的炎性标志物之一^[8],其本身亦具有损伤血管内皮功能,诱导内皮细胞黏附分子表达^[9],促进动脉粥样斑块的形成,HP 还可使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,并升高血脂而促进动脉粥样斑块的形成。hs-CRP 能通过调节巨噬细胞摄入低密度脂蛋白胆固醇有助于泡沫细胞的形成,促进动脉血管炎症反应增强,导致斑块不稳定,从而参与 AS 的发生和发展^[10]。Oshima 等^[11]研究发现 HP 感

染伴有高水平 hs-CRP 者,发生动脉硬化的危险性高于 hs-CRP 水平低者,HP 感染和高水平 hs-CRP 在动脉硬化的发病机制中有协调作用^[12]。Diomedi 研究组^[13]认为 HP 感染后 hs-CRP 水平的升高提示体内全身性炎症反应加重,并因此促进动脉硬化进展。同时 CRP 与 2 型糖尿病大血管病变危险因素相关^[14]。大量前瞻性临床研究证实,hs-CRP 是诊断和预测心血管事件发生、发展的有效指标,甚至被认为是心血管危险评估的“金标准”,在冠心病、脑卒中、周围血管栓塞等疾病诊断和预测中发挥越来越重要的作用^[15]。因此,在 2 型糖尿病患者中积极有效地预防和治疗 HP 感染有可能减少心脑血管病变的发生。

参考文献 (References)

[1] 叶任高,主编.内科学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版社,2004. 787-812
Ye rengao.the editor. Internal [M]. 6th edition. Beijing: people's medical publishing house, 2004. 787-689

[2] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007,05:390
Joint committee for developing Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults. Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults [J]. Chinese Journal of Cardiology,2007,05:390

[3] 李焱.炎症、胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的共同基础[J].国外医学内分泌学分册,2005,25 (3) :150-152
LiYan. Inflammation, insulin resistance of type 2 diabetes and is the

- common basis of atherosclerosis [J]. Section of Endocrinology Foreign Medical Sciences, 2005,25(3): 150-152
- [4] 肖新华.胰岛素抵抗的病理生理机制和治疗选择[J]. 国外医学内分泌学分册, 2005,25(3): 179-181
- Xiao xinhua. The pathogenesis of insulin resistance of physiology and treatment options [J]. Section of Endocrinology Foreign Medical Sciences, 2005,25(3): 179-181
- [5] 陈新. 幽门螺杆菌感染与冠状动脉疾病关系的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001,9(2): 127-130
- [6] 郭新贵, 王守东, 林宛如. 冠心病患者抗幽门螺杆菌抗体的检出及与冠心病危险因素的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005,13(1): 86-88
- [7] 陈星海, 王育珊, 王江滨. 幽门螺杆菌感染诱发动脉粥样硬化的机制[J]. 中国免疫学杂志, 2007,23(7): 97-100
- [8] Libby P, Egan D, Skarlatos S. Role of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. Circulation[J], 1997,96:4095-4103
- [9] Haverkate F, Thompson SC, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group[J]. Lancet, 1997,349: 462-466
- [10] 潘巍巍, 江珊. 超敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2007,5(12): 940-943
- [11] Oshima T, Ozono R, Yano Y, et al. Association of Helicobacter pylori infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects[J]. Am Coll Cardiol, 2005,45(8): 1 219-222
- [12] Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, et al. Relationship of Helicobacter pylori infection to arterial stiffness in Japanese subjects[J]. Hypertens Res, 2005,28(4): 283-292
- [13] Diomed M, Pietroiusti A, Silvestrini M, et al. CagA positive Helicobacter pylori strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke[J]. Neurology, 2004, 63(5): 800-804
- [14] 麒麟, 尤巧英, 李成江, 等. C 反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变危险因素的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志 [J], 2005,21(4): 320-321
- ZHU Qi-qian, YOU Qiao-ying, LI Cheng-jiang edc. Association of ultrasensitive C-reactive protein with risk factors of macrovascular complications in type 2 diabetic patients [J]. Chinese Journal of Endocrinology And Metabolism 2005,21(4): 320-321
- [15] 王前, 郑磊, 曾方根. 高敏 C-反应蛋白的研究现状及临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2004,27(8): 542-544
- Wang qian, Zheng lei, Zeng fanggen. Gao min C - c-reactive protein, the present research situation and clinical application [J]. Chinese journal of laboratory medicine. , 2004,27(8): 542-544

(上接第 1545 页)

- [8] Gines P, Rimola A, Planas C, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of double-blind, placebo-controlled trial[J]. Hepatology, 1990; 12: 716
- [9] Kleber G. Hemodynamic effects of endotoxin and platelet-activating factor in cirrhotic rats[J]. Gastroenterology, 1992; 103(1): 282
- [10] 曹彬, 丰义宽, 李国庆. 肝硬化患者小肠细菌过度生长与轻微肝性脑病的相关性研究[J]. 国际内科学杂志, 2008,35(2): 65-67
- CAO Bin, FENG Yi-kuan, LI Guo-qing. Research on relationship between small intestinal bacterial overgrowth and minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. International Journal of Internal Medicine, 2008,35(2): 65-67
- [11] 倪若愚, 李淑莉, 等. 肝衰竭所致肠道菌群上移及易位[J]. 中华医院感染学杂志, 1996,6(3): 129-131
- NI Ruoyu, LI Shuli, et al. Hepatic failure induced bacterial overgrowth and translocation in the upper GI tract [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 1996,6(3): 129-131
- [12] Runyon BA, Squier SU. Translocation of gut bacteria of cirrhotic rats to mesenteric lymph-nodes may partially explain the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Hepatology, 1991, 14: 90-91
- [13] 吴其恺. 肝衰竭肠源性内毒素血症的研究进展 [J]. 传染病信息, 2009,2,(5): 316-319
- WU Qikai. Research progress of intestinal endotoxemia in patients with liver failure [J]. Infectious Disease Information. 2009,2,(5): 16-319
- [14] 孙天燕, 王惠吉, 原庆. 微生态制剂对肝硬化大鼠肠道细菌过度生长及肠道细菌易位的影响[J]. 医学研究杂志, 2008,37(3): 78-80
- Sun Tianyan, Wang Huiji, Yuan Qing. Effect of microecological agents on the Intestinal Bacterial Overgrowth and Bacterial Translocation in Cirrhotic Rats[J]. Journal of Medical Research, 2008,37(3): 78-80