

幽门螺杆菌和高血压关系研究进展

杨玉亭^{1,2} 左庆娟² 魏罗嫚^{1,2} 郭艺芳^{1,2}

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省人民医院老年心血管内科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 幽门螺杆菌感染是最常见的慢性感染类型之一。多项研究发现, 幽门螺杆菌感染会升高血压, 而高血压患者也更易受到幽门螺杆菌感染。幽门螺杆菌可能通过炎症、免疫反应等多种机制影响血压, 而高血压可能通过影响维生素 D 水平来影响幽门螺杆菌的定植。现进一步阐述幽门螺杆菌与高血压是如何相互影响的。

【关键词】 幽门螺杆菌; 高血压; 相互影响

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.011

Relationship Between Helicobacter Pylori and Hypertension

YANG Yuting^{1,2}, ZUO Qingjuan², WEI Luoman^{1,2}, GUO Yifang^{1,2}

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Department of Geriatric Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Helicobacter pylori infection is one of the most common types of chronic infections. Several studies have found that helicobacter pylori infection can raise blood pressure, and people with hypertension are also more susceptible to helicobacter pylori infection. Helicobacter pylori may affect blood pressure through various mechanisms such as inflammation and immune response, while hypertension may affect helicobacter pylori colonization by affecting vitamin D levels. This article will further elaborate how helicobacter pylori and hypertension interact.

【Key words】 Helicobacter pylori; Hypertension; Interact with each other

世界卫生组织(WHO)的数据显示全世界约 11.3 亿人患高血压^[1]。在中国, 约 2.7 亿人患高血压^[2]。高血压是世界范围的公共卫生问题, 可引起脑卒中、心肌梗死、心力衰竭和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)等并发症。高血压也是一种复杂的疾病, 可受到高盐饮食、饮酒、缺乏体育锻炼和微生物及其代谢产物等多种因素的影响。幽门螺杆菌是一种常见的病原微生物, 这种细菌通过口腔进入胃, 并定植于胃黏膜上皮。现综述幽门螺杆菌与高血压的相互作用机制, 抗菌药对血压以及抗高血压药对幽门螺杆菌产生的影响。

1 幽门螺杆菌和原发性高血压

研究证实, 幽门螺杆菌感染可增加高血压的患病风险。一项 meta 分析^[3]显示, 与非幽门螺杆菌感染者相比, 幽门螺杆菌感染者的收缩压和舒张压水平升高, 幽门螺杆菌感染使高血压风险增加 32%。Wan 等^[4]在一项纳入 5 246 例受试者的大型横断面研究中发现, 幽门螺杆菌感染与中国成年人的高血压患病率

呈正相关。与未感染者相比, 幽门螺杆菌感染者的舒张压增加了 0.735 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 平均动脉压增加了 0.723 mm Hg^[4]。因此, 积极预防和治疗幽门螺杆菌感染可能有助于降低高血压的患病风险。

1.1 幽门螺杆菌升高血压的可能机制

1.1.1 炎症反应

炎症是机体保护性反应之一, 具有减弱微生物感染和修复受损组织的功能。炎症可能通过引起内皮功能障碍来促进血压升高。

幽门螺杆菌感染可使多种炎症细胞因子的水平升高。一项前瞻性研究^[5]表明, 幽门螺杆菌阳性患者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平升高; 根除治疗后, 上述炎症细胞因子水平则明显降低。一项横断面研究^[6]显示, 幽门螺杆菌阳性和阴性患者血清高敏 CRP 水平分别为 6.29 mg/L 和 3.35 mg/L ($P < 0.05$)。TNF- α 、IL-6 和

CRP 等炎性细胞因子可直接影响微血管舒缩功能,导致血管收缩和内皮功能障碍。这些炎性细胞因子还能促进胰岛素抵抗^[7],胰岛素抵抗可能进一步增加外周总血管张力^[8]。此外,幽门螺杆菌感染可提高纤维蛋白原的水平,纤维蛋白原是血管炎症的生物标志物,它可减少一氧化氮的产生,增加外周血管张力和收缩血管。

1.1.2 胰岛素抵抗

Azami 等^[9]的一项荟萃分析发现,幽门螺杆菌感染的存在与胰岛素抵抗具有相关性。胎球蛋白 A (Fetuin-A) 可能在其中发挥着作用。Kebapcilar 等^[10]研究了幽门螺杆菌根除治疗对 Fetuin-A 水平的影响,结果显示幽门螺杆菌阳性患者血清 Fetuin-A 水平较阴性患者低;成功根除幽门螺杆菌后 Fetuin-A 水平则明显升高。Fatima 等^[11]的一项横断面研究结果表明,与正常健康人相比,2 型糖尿病患者血清 Fetuin-A 水平与胰岛素水平和稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈正相关。Fetuin-A 可能会改变内皮细胞功能,导致炎症、血管收缩和血栓的形成^[11]。Das 等^[12]的研究发现 Fetuin-A 通过触发 TNF- α , 诱导 Ras 激活, Ras 进一步激活丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK), 使脂联素水平下降,进而导致能量稳态破坏和胰岛素敏感性的下降。

TNF- α 也在胰岛素抵抗发病机制中起重要作用。TNF- α 可降低葡萄糖转运蛋白 4 和胰岛素受体底物 1 丝氨酸磷酸化的表达,进而损害胰岛素信号传导,导致脂肪细胞和外周组织中的胰岛素抵抗^[13]。幽门螺杆菌感染可通过 c-Jun/miR-203/细胞信号转导抑制因子 3 信号通路诱导肝胰岛素抵抗,在调节全身胰岛素敏感性中发挥重要作用^[14]。

1.1.3 高同型半胱氨酸血症

Chen 等^[15]的一项基于中国健康人群的回顾性队列研究发现,幽门螺杆菌与血清同型半胱氨酸之间存在相关性,持续幽门螺杆菌感染三年以上会导致同型半胱氨酸水平升高。同型半胱氨酸是一种由蛋氨酸衍生而来的含硫氨基酸,主要通过蛋氨酸合成酶代谢,最终转化为蛋氨酸,整个过程依赖维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, VitB₁₂) 和叶酸等辅助因子的存在。

VitB₁₂ 是一种重要的维生素,人体不能主动合成,主要依靠食物获得,对正常生长和身体健康不可或缺。它通过影响胃酸的分泌过程和胃内 pH 的变化,进一步影响代谢过程。Soyocak 等^[16]评估慢性胃炎伴幽门螺杆菌感染与 VitB₁₂ 水平的关系,结果显示,与慢

性胃炎幽门螺杆菌感染阴性者相比,慢性胃炎幽门螺杆菌感染者 VitB₁₂ 水平较低。幽门螺杆菌感染后会引引起 VitB₁₂ 水平降低以及同型半胱氨酸水平升高,进而导致高同型半胱氨酸血症。同型半胱氨酸通过降低内皮细胞产生一氧化氮的能力,从而损害内皮细胞维持血管张力的能力^[17]。

1.1.4 免疫反应

幽门螺杆菌可影响全身免疫反应。Hsu 等^[18]对幽门螺杆菌衍生的热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) 在免疫抑制中的作用进行了研究,结果显示,幽门螺杆菌衍生的 HSP60 可作用于巨噬细胞,使 IL-10 和转化生长因子- β 的表达增加,从而导致调节性 T 细胞的增加和抑制 T 细胞的增殖。Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 也参与了幽门螺杆菌感染过程中的免疫调节作用。TLR2 可在许多免疫细胞和非免疫细胞上表达,具有识别微生物成分的功能。TLR2 通过激活核因子 κ B, 诱导上皮细胞、单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和 B 细胞中细胞因子的表达,从而在免疫应答中发挥重要作用^[19]。幽门螺杆菌感染时,免疫系统中多种细胞分泌的细胞因子会有不同程度的升高,而细胞因子又与血压升高关系密切,幽门螺杆菌可能是通过细胞因子的产生来调节免疫反应,进而影响血压。

1.1.5 肠道菌群

幽门螺杆菌感染引起萎缩性胃炎时,胃酸浓度和杀菌能力下降,进而导致肠道菌群异常。幽门螺杆菌感染可影响短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA)。SCFA 是肠道细菌产生的主要代谢物,在胃肠道中发酵膳食纤维,包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐。刘庭玉等^[20]发现幽门螺杆菌感染会通过增加柔嫩梭菌、拟球梭菌的数量来升高丁酸盐。SCFA 可通过与其受体结合来直接调节血压。SCFA 可刺激宿主 G 蛋白偶联受体途径,影响肾素分泌和调节血压。嗅觉受体 (olfactory receptor, Olfr) 也可作为 SCFA 的受体,较高浓度的 SCFA 可激活 Olfr78,其触发嗅觉信号通路中的 AC3/Golf 以诱导环磷酸腺苷产生,从而增加肾素释放、促进血管收缩以及升高血压^[21]。SCFA 通过 G 蛋白偶联受体 41 刺激交感神经系统增加能量消耗,而交感神经系统激活也会升高血压^[22]。

1.2 幽门螺杆菌和继发性高血压

1.2.1 幽门螺杆菌和 CKD

在 CKD 患者中,通常伴随着血压升高。Wang 等^[23]的研究发现,早期根除幽门螺杆菌感染可降低 CKD 的风险。Lin 等^[24]的回顾性队列研究结果显示,幽门螺杆菌感染队列中终末期肾病的总发病率是未

感染队列的 3.72 倍。幽门螺杆菌可导致肾功能的变化,如蛋白尿和微量白蛋白尿。它还增加血清中同型半胱氨酸和非对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 的水平。ADMA 是一氧化氮合酶的竞争性抑制剂,通过抑制一氧化氮的生成引发血压升高^[25]。

1.2.2 幽门螺杆菌感染和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 和全身性高血压是常见且相互关联的疾病。OSAS 在高血压患者中比在一般人群中更为普遍,许多阻塞性睡眠呼吸暂停患者也患有高血压。慢性幽门螺杆菌感染被认为是 OSAS 的一个危险因素。Ye 等^[26]的一项横断面研究结果显示,OSAS 患者幽门螺杆菌感染率为 75.5%,对照组为 53.4%。此外,轻度、中度、重度 OSAS 患者幽门螺杆菌感染患病率分别为 57.1%、76.5%、90.9%。具体原因可能为幽门螺杆菌可刺激宿主产生免疫反应和释放多种炎症细胞因子,包括 IL-1、IL-8 和 TNF- α 以及类二十烷酸。这些炎症介质的激活可能引起 OSAS^[26]。另一个原因可能是幽门螺杆菌或其外毒素溢出或吸入呼吸道,从而影响 OSAS。

1.3 抗幽门螺杆菌药物对血压的影响

阿莫西林是常见的用于治疗幽门螺杆菌的抗生素,也可影响血压。Galla 等^[27]的研究结果表明,与未治疗的大鼠相比,阿莫西林治疗的大鼠血压较低,即使在停用抗生素后,血压也仍在下降。此外,用阿莫西林处理的大鼠后代也显示出较低的血压。琥珀酸盐可能在其中发挥了重要作用,琥珀酸盐会激活肾素-血管紧张素系统,从而可能升高血压,阿莫西林可降低琥珀酸盐水平,从而产生相反作用^[27]。

2 高血压加重幽门螺杆菌感染

幽门螺杆菌感染不仅会增加高血压的风险,而且高血压患者也更易被幽门螺杆菌感染。一项涉及 6 376 例高血压患者和 10 850 例对照组的 meta 分析^[28]表明,与对照组相比,高血压患者的幽门螺杆菌感染率更高 (64.9% vs 56.3%)。一项横断面研究^[29]也发现,高血压患者的幽门螺杆菌感染率高于非高血压患者。

2.1 高血压加重幽门螺杆菌感染的可能机制

一项研究发现正常高值血压人群维生素 D 水平低于正常血压人群,维生素 D 和血压二者之间存在显著的负相关关系^[30]。维生素 D₃ (维生素 D 的一种) 可通过激活蛋白质二硫键异构酶 A3 受体,导致溶酶体钙离子释放增加,从而促使幽门螺杆菌通过自溶酶体

途径被消灭^[31]。高血压加重幽门螺杆菌感染可能是通过这一途径发生的。

2.2 抗高血压药对幽门螺杆菌感染的影响

乙酰唑胺是一种具有利尿作用的抗高血压药。研究^[32]显示乙酰唑胺可能通过抑制幽门螺杆菌碳酸酐酶活性发挥其抗幽门螺杆菌作用。因此,乙酰唑胺可能被开发成一种新型的抗幽门螺杆菌药物。

二氢吡啶类钙通道阻滞剂是另一种常见的抗高血压药。研究表明,二氢吡啶类抗高血压药通过与 HsrA 的 C 端效应结构域相互作用来抑制 HsrA 的体外生物活性,而 HsrA 是维持幽门螺杆菌细胞活性中的重要转录调节因子,这可能是二氢吡啶类抗高血压药发挥抗幽门螺杆菌作用的机制^[33-34]。

3 总结

幽门螺杆菌是一种常见的致病菌,与血压相互作用,幽门螺杆菌可能主要通过炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗、高同型半胱氨酸血症、免疫反应和肠道菌群等各种机制影响血压,而血压可能通过影响维生素 D 水平来影响幽门螺杆菌的感染率。研究发现,阿莫西林可降低血压;抗高血压药如利尿剂和二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂也产生抗菌活性。但是关于阿莫西林是否可作为新型抗高血压药以及抗高血压药是否可成为抗幽门螺杆菌的新作用靶点,仍需要大量的基础和临床试验去证实。

参考文献

- [1] Subasinghe AK, Arabshahi S, Busingye D, et al. Association between salt and hypertension in rural and urban populations of low to middle income countries: a systematic review and meta-analysis of population based studies [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25 (2): 402-413.
- [2] Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1082.
- [3] Yue L, Zhang R, Chen S, et al. Relationship between helicobacter pylori and incident hypertension as well as blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis*, 2023, 41 (1): 124-137.
- [4] Wan Z, Hu L, Hu M, et al. Helicobacter pylori infection and prevalence of high blood pressure among Chinese adults [J]. *J Hum Hypertens*, 2018, 32 (2): 158-164.
- [5] Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. Helicobacter pylori and non-alcoholic fatty liver disease: a new enigma? [J]. *Helicobacter*, 2018, 23 (6): e12537.
- [6] Temesgen GB, Menon M, Gizaw ST, et al. Evaluation of lipid profile and inflammatory marker in patients with gastric helicobacter pylori infection, Ethiopia [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 271-278.
- [7] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (5): 1111-1119.
- [8] Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33 (5): 386-393.
- [9] Azami M, Baradaran HR, Dehghanbanadaki H, et al. Association of helicobacter pylori infection with the risk of metabolic syndrome and insulin resistance: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021,

- 13(1):145.
- [10] Kebapcilar L, Bilgir O, Cetinkaya E, et al. The effect of helicobacter pylori eradication on macrophage migration inhibitory factor, C-reactive protein and fetuin-a levels[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(8):799-802.
- [11] Fatima F, Ahsan N, Nasim A, et al. Association of fetuin-A with dyslipidemia and insulin resistance in type-II diabetics of Pakistani population[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2):64-68.
- [12] Das S, Chattopadhyay D, Chatterjee SK, et al. Increase in PPAR γ inhibitory phosphorylation by Fetuin-A through the activation of Ras-MEK-ERK pathway causes insulin resistance[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(4):166050.
- [13] Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1):105-110.
- [14] Zhou X, Liu W, Gu M, et al. Helicobacter pylori infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(10):1027-1040.
- [15] Chen Y, Xu C, Xu H, et al. Persistent helicobacter pylori infection for more than 3 years leads to elevated serum homocysteine concentration; a retrospective cohort study based on a healthy Chinese population[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(11):3077-3083.
- [16] Soyocak A, Ergun DD, Koc G, et al. Investigation of aryl hydrocarbon receptor, zinc, and vitamin B₁₂ levels in chronic gastritis with helicobacter pylori infection [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(7):2431-2437.
- [17] Balint B, Jephumba VK, Guéant JL, et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall[J]. *Biochimie*, 2020, 173:100-106.
- [18] Hsu WT, Ho SY, Jian TY, et al. Helicobacter pylori-derived heat shock protein 60 increases the induction of regulatory T-cells associated with persistent infection[J]. *Microb Pathog*, 2018, 119:152-161.
- [19] Nemati M, Larussa T, Khorramdelazad H, et al. Toll-like receptor 2: an important immunomodulatory molecule during helicobacter pylori infection[J]. *Life Sci*, 2017, 178:17-29.
- [20] 刘庭玉, 高振军, 沈曼茹, 等. 幽门螺杆菌感染小鼠胃内菌群、短链脂肪酸变化及丁酸盐对胃癌细胞增殖迁移的影响[J]. *山东医药*, 2020, 60(11):34-37.
- [21] Wu Y, Xu H, Tu X, et al. The role of short-chain fatty acids of gut microbiota origin in hypertension[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:730809.
- [22] Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(19):8030-8035.
- [23] Wang JW, Hsu CN, Tai WC, et al. The association of helicobacter pylori eradication with the occurrences of chronic kidney diseases in patients with peptic ulcer diseases[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0164824.
- [24] Lin SY, Lin CL, Liu JH, et al. Association between helicobacter pylori infection and the subsequent risk of end-stage renal disease: a nationwide population-based cohort study[J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(5):604-610.
- [25] Yulizal OK, Lelo A, Ilyas S, et al. The effect of Channa striata extract and standard eradication regimen on asymmetric dimethylarginine in helicobacter pylori gastritis rat model[J]. *Vet World*, 2020, 13(8):1605-1612.
- [26] Ye XW, Xiao J, Qiu T, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with obstructive sleep apnea syndrome among a Chinese population[J]. *Saudi Med J*, 2009, 30(5):693-697.
- [27] Galla S, Chakraborty S, Cheng X, et al. Exposure to amoxicillin in early life is associated with changes in gut microbiota and reduction in blood pressure: findings from a study on rat dams and offspring[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2):e014373.
- [28] Huang M, Zhu L, Jin Y, et al. Association between helicobacter pylori infection and systemic arterial hypertension: a meta-analysis[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 117(4):626-636.
- [29] Xiong X, Chen J, He M, et al. Helicobacter pylori infection and the prevalence of hypertension in Chinese adults: the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(8):1389-1395.
- [30] Karadeniz Y, Özpamuk-Karadeniz F, Ahbab S, et al. Vitamin D deficiency is a potential risk for blood pressure elevation and the development of hypertension [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(12):1297.
- [31] Hu W, Zhang L, Li MX, et al. Vitamin D3 activates the autolysosomal degradation function against helicobacter pylori through the PDIA3 receptor in gastric epithelial cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(4):707-725.
- [32] Rahman MM, Tikhomirova A, Modak JK, et al. Antibacterial activity of ethoxzolamide against helicobacter pylori strains SS1 and 26695 [J]. *Gut Pathog*, 2020, 12:20.
- [33] Pellicciari S, Pinatel E, Vannini A, et al. Insight into the essential role of the helicobacter pylori HP1043 orphan response regulator: genome-wide identification and characterization of the DNA-binding sites[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41063.
- [34] González A, Casado J, Chueca E, et al. Repurposing dihydropyridines for treatment of helicobacter pylori infection [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(12):681.

收稿日期:2022-04-29