

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.07.0794

• 短篇论著 •

## 慢性乙型肝炎病毒感染与冠心病的相关性

赵健<sup>1</sup>, 望云<sup>2</sup>, 魏博<sup>3</sup>, 贺治青<sup>1</sup>, 梁春<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院心血管内科, 上海 200003
2. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院影像诊断科, 上海 200003
3. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院感染科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 探讨慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染与冠心病的相关性, 为冠心病的预防提供决策依据。**方法** 纳入2013年1月至2017年6月在我院行冠状动脉计算机断层扫描血管造影(CTA)检查, 且既往无冠心病史的健康体检者759例, 按照乙型肝炎病毒表面抗原检查结果将其分为HBV感染组(38例, 均为慢性HBV感染)和对照组(721例), 比较两组冠状动脉病变情况, 并分析慢性HBV感染与冠心病的相关性。**结果** 经冠状动脉CTA检查, 两组冠心病的患病率差异无统计学意义[21.05%(8/38) vs 28.02%(202/721),  $P>0.05$ ]。HBV感染组的冠状动脉病变血管支数、斑块类型及斑块病变血管支分布与对照组比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。双变量相关分析结果显示慢性HBV感染与冠心病无相关关系( $r=0.034$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 慢性HBV感染与冠心病之间无临床相关性。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒; 冠心病; 冠状动脉计算机断层扫描血管造影; 相关性

**[中图分类号]** R 541.4; R 373.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)07-0794-04

### Correlation between chronic hepatitis B virus infection and coronary heart disease

ZHAO Jian<sup>1</sup>, WANG Yun<sup>2</sup>, WEI Bo<sup>3</sup>, HE Zhi-qing<sup>1</sup>, LIANG Chun<sup>1\*</sup>

1. Department of Cardiovasology, Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China
2. Department of Medical Image, Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China
3. Department of Infectious Diseases, Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between chronic hepatitis B virus (HBV) infection and coronary heart disease (CHD), so as to provide basis for decision-making in the prevention of CHD. **Methods** A total of 759 healthy volunteers without history of CHD, who received coronary computed tomography angiography (CTA) examination between Jan. 2013 and Jun. 2017 in our hospital, were included in the study. According to the levels of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), they were divided into HBV infection group (38 cases, all had chronic HBV infection) and control group (721 cases). Then we compared coronary artery lesions between the two groups, and analyzed the correlation between chronic HBV infection and CHD. **Results** Coronary CTA examination results showed that there was no significant difference in the prevalence of CHD between the two groups [21.05%[8/38] vs 28.02%[202/721],  $P>0.05$ ]. In addition, there were no significant differences in the number of coronary artery lesions, the type of plaque lesions or the distribution of diseased vessels with plaque between the HBV infection group and the control group (all  $P>0.05$ ). Bivariate correlation analysis showed that there was no correlation between chronic HBV infection and CHD ( $r=0.034$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** There is no clinical correlation between chronic HBV infection and CHD.

**[Key words]** hepatitis B virus; coronary disease; coronary computed tomography angiography; correlation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(7): 794-797]

我国是世界上乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染率最高的国家之一, 统计学调

查结果显示, 2006年我国慢性HBV感染者达到0.93亿, 其中慢性乙型肝炎患者约有2000万例<sup>[1]</sup>,

[收稿日期] 2018-02-15 [接受日期] 2018-03-24

[基金项目] 上海市医学领军人才项目(LJRC2015-21). Supported by Program for Outstanding Medical Leader of Shanghai (LJRC2015-21).

[作者简介] 赵健, 博士生. E-mail: jianzhao@smmu.edu.cn

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886826, E-mail: chunliang@smmu.edu.cn

这已成为我国巨大的疾病负担。随着我国人口老龄化和人民生活方式改变, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)在我国的患病率也逐年升高, 因此对冠心病这一慢性病的预防与控制具有重要的现实意义。研究表明感染等炎症反应因素在动脉粥样硬化的发生、发展中扮演着重要角色<sup>[2]</sup>, 但对于 HBV 感染是否是冠心病的危险因素, 目前争论较大, 尚无统一观点, 且相关研究多是对已确诊的冠心病人群 HBV 感染率的回顾性分析<sup>[2-7]</sup>。由于难以确定 HBV 感染暴露与冠心病的时间先后顺序等, 因此并不能确定 HBV 感染是否是冠心病的危险因素。为此, 本研究选取了 2013 年 1 月至 2017 年 6 月在我院影像诊断科行冠状动脉计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)健康体检且既往无冠心病史的人群作为研究对象, 根据乙型肝炎病毒 5 项检验结果, 探讨慢性 HBV 感染与冠心病的相关性, 以期为通过干预 HBV 感染降低冠心病的发病率提供证据。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月至 2017 年 6 月在我院影像诊断科行冠状动脉 CTA 检查的健康体检者为研究对象, 共 852 例。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 既往无冠心病; (3) 有明确的乙型肝炎病毒 5 项检验结果。排除标准: (1) 有行冠状动脉介入史; (2) 相关病例资料不全。

1.2 慢性 HBV 感染诊断标准 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性 6 个月以上<sup>[8]</sup>可诊断为慢性 HBV 感染。

1.3 冠状动脉 CTA 检查及冠心病定义 冠状动脉 CTA 作为评估冠状动脉病变的无创检查方式, 其较高的准确性已得到公认, 并成为冠状动脉病变的重要筛查手段。根据国际心血管 CT 协会指南, 当血管管腔狭窄程度  $\geq 50\%$  时可诊断为冠心病, 即斑块致管腔中度或以上程度狭窄并可能引起血流动力学意义<sup>[9]</sup>。斑块类型: 根据 CT 值分为钙化斑块、软斑块和混合斑块, 其中钙化斑块为相对稳定斑块, 其他两类为不稳定斑块。

1.4 研究方法 采用 256 层螺旋 CT 仪行冠状动脉 CTA 检查, 然后应用多平面重建(multiplane reconstruction, MPR)、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、容积重建(volume

reconstruction, VR)等技术对数据进行重建, 观察冠状动脉的狭窄程度和斑块的性质。记录心脏表面主要血管支(左主干、左前降支、对角支、左回旋支、钝缘支、右冠状动脉和右后降支)的病变情况(狭窄的部位与程度、斑块类型)、乙型肝炎病毒 5 项的检验结果和相关肝炎病史。按照 HBsAg 阳性与否将研究对象分为 HBV 感染组和对照组。

1.5 统计学处理 应用 SAS 8.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以例数或百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用双变量相关分析研究慢性 HBV 感染与冠心病的相关性。双侧检验, 检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 两组研究对象一般资料 根据纳入、排除标准, 最终纳入 759 例, 分为 HBV 感染组和对照组。HBV 感染组 38 例, 男 24 例、女 14 例, 平均年龄( $60.05 \pm 9.56$ )岁, 根据病史及既往乙型肝炎病毒 5 项检验结果均确认为慢性 HBV 感染, 均无肝硬化病史或明显的肝功能异常。对照组 721 例, 男 384 例、女 337 例, 年龄( $64.64 \pm 10.50$ )岁。两组在年龄、性别等构成上差异均无统计学意义( $P$ 均  $> 0.05$ )。

2.2 两组冠心病患病率比较 HBV 感染组有 8 例经冠状动脉 CTA 诊断为冠心病, 患病率为 21.05% (8/38); 对照组有 202 例诊断为冠心病, 患病率为 28.02% (202/721)。两组冠心病患病率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.87, P = 0.35$ )。

2.3 两组冠状动脉病变血管支数比较 HBV 感染组冠状动脉单支、双支和多支( $\geq 3$ )病变的患者例数分别为 4、1、3 例, 对照组分别为 82、56、64 例, 两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.90, P = 0.64$ )。

2.4 两组冠状动脉斑块类型比较 HBV 感染组冠状动脉钙化斑块、软斑块、混合斑块数分别为 14、5、3, 对照组分别为 282、44、117, 两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.57, P = 0.10$ )。

2.5 两组冠状动脉斑块病变血管支的分布比较 结果见表 1。两组冠状动脉斑块病变血管支分布差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.64, P = 0.85$ )。

2.6 慢性 HBV 感染与冠心病的相关性分析 双变

量相关分析结果显示,慢性 HBV 感染与冠心病无相关关系 ( $r=0.034, P=0.35$ )。

表 1 两组冠状动脉斑块病变血管支分布

分布	HBV 感染组	对照组	<i>n</i>
左主干	4	60	
左前降支	6	152	
对角支	0	22	
左回旋支	3	71	
钝缘支	0	4	
右冠状动脉	3	93	
右后降支	0	10	

HBV: 乙型肝炎病毒

### 3 讨论

动脉粥样硬化是由遗传、环境等多种因素导致的影响多处血管床的系统性疾病,粥样硬化斑块的形成与发展涉及脂质沉积、内皮细胞活化、巨噬细胞等炎性细胞的招募、平滑肌细胞的迁移与增殖、纤维重构等过程。研究证实由巨噬细胞等介导的慢性炎性反应是斑块形成、增长的重要促进因素,而病原体感染是慢性炎性反应的原因之一,因此推测病原体的慢性感染可能会增加动脉粥样硬化和冠心病的发病风险<sup>[10]</sup>。另一方面,许多冠心病患者并没有传统的危险因素,这也提示在血管病变与损伤过程中可能存在其他未确定因素。在该领域研究较多的是包括肝炎病毒在内的各种病原体感染与动脉粥样硬化形成的相关性<sup>[11-14]</sup>。HBV 是我国人群感染较为严重的病原体<sup>[1]</sup>,目前国内外对 HBV 感染与动脉粥样硬化和冠心病关系的研究仍然不多,且研究结果间存在较大差异。有研究认为 HBV 感染会增加动脉粥样硬化或冠心病的患病风险<sup>[2-4]</sup>,但也有研究表明 HBV 感染与冠心病间无关联,即 HBV 感染并不是冠心病的危险因素<sup>[5-7]</sup>。

本研究结果显示,在既往无冠心病史的人群中通过冠状动脉 CTA 检查,在冠心病患病率、病变血管支数、斑块类型与斑块病变血管分布方面,HBV 感染组与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ),且双变量相关分析结果显示慢性 HPV 感染与冠心病间无相关性 ( $r=0.034, P=0.35$ )。一项纳入 2 974 例病例的回顾性研究

认为 HBV 感染与冠心病存在相关性,但值得注意的是,该研究结果的比值比 (odds ratio, OR) 仅为 1.230<sup>[4]</sup>,可能是受到其他混杂因素的影响。一项前瞻性队列研究发现高血压是慢性 HBV 感染人群罹患冠心病的独立危险因素<sup>[15]</sup>,而这与对普通人群的研究结果<sup>[16]</sup>并无差别。近年的一项 meta 分析同样表明 HBV 感染人群和非感染人群相比,冠心病的发病风险无显著性差异 [ $OR=0.68, 95\%$  置信区间 (confidence interval, CI):  $0.40\sim 1.13$ ]<sup>[17]</sup>。

本研究具有较好的论证效能。首先,本研究是利用冠状动脉 CTA 评价慢性 HBV 感染者与对照的冠状动脉病变情况,一方面比较了组间的冠状动脉狭窄情况,另一方面比较了组间的斑块病变状况。本研究首次对两组间病变斑块性质进行比较,结果显示 HBV 感染组和对照组在冠状动脉狭窄情况和斑块病变方面差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。无论是冠状动脉狭窄情况还是斑块方面与慢性 HBV 感染均无明显关系。其次,通常认为肝硬化与冠心病呈负相关,主要是由于肝硬化患者肝功能下降、脂质合成减弱且促凝因素减少等原因导致<sup>[18]</sup>。但本研究中的 38 例慢性 HBV 感染者均无肝硬化病史或明显的肝功能异常,因此不存在肝硬化因素的影响。最后本研究的研究对象为既往无冠心病史的人群,更能代表一般人群的状况,减少回顾性分析带来的信息偏倚,可更好地反映慢性 HBV 感染与冠状动脉病变的关系。

综上所述,慢性 HBV 感染与冠心病无临床相关性,不能成为罹患冠心病的危险因素,目前尚无证据支持在冠心病预防方面需筛查 HBV 感染。

### [参考文献]

- [1] LU F M, ZHUANG H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl), 2009, 122: 3-4.
- [2] ISHIZAKA N, ISHIZAKA Y, TAKAHASHI E, TODA EI E, HASHIMOTO H, OHNO M, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers[J]. Circulation, 2002, 105: 1028-1030.
- [3] 陈剑. 慢性乙型肝炎与冠心病危险因素的相关性[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4: 193.
- [4] 马玉龙, 李晓梅, 杨毅宁, 马依彤, 谢翔, 钱汝平, 等. 乙型肝炎病毒感染与冠心病的关联性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22: 1035-1038.
- [5] 李丹, 黄猛珣, 张现格, 马礼坤. 慢性乙型肝炎与冠心病

- 危险因素的相关性[J]. 中国老年学,2015,35:3907-3908.
- [6] GHOTASLOU R, ASLANABADI N, GHOJAZADEH M. Hepatitis B virus infection and the risk of coronary atherosclerosis[J]. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37: 913-915.
- [7] TONG D Y, WANG X H, XU C F, YANG Y Z, XIONG S D. Hepatitis B virus infection and coronary atherosclerosis: results from a population with relatively high prevalence of hepatitis B virus[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 1292-1296.
- [8] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23:888-905.
- [9] RAFF G L, ABIDOV A, ACHENBACH S, BERMAN D S, BOXT L M, BUDOFF M J, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2009, 3: 122-136.
- [10] AL-GHAMDI A, JIMAN-FATANI A A, EL-BANNA H. Role of *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus in coronary artery disease[J]. Pak J Pharm Sci, 2011, 24: 95-101.
- [11] SHAH P K. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither?[J]. Circulation, 2001, 103: 5-6.
- [12] SHARMA A, GHATGE M, MUNDKUR L, VANGALA R K. Translational informatics approach for identifying the functional molecular communicators linking coronary artery disease, infection and inflammation[J]. Mol Med Rep, 2016, 13: 3904-3912.
- [13] MATUSIAK A, CHAŁUBIŃSKI M, BRONCEL M, RECHCIŃSKI T, RUDNICKA K, MISZCZYK E, et al. Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation[J]. Arch Med Sci, 2016, 12: 45-54.
- [14] AMBROSINO P, LUPOLI R, DI MINNO A, TARANTINO L, SPADARELLA G, TARANTINO P, et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 221: 746-754.
- [15] WANG C, ZHAO P, LUO P, LIU W, WANG H, ZHAO Q. Prevalence and risk factors of coronary artery disease in patients with chronic viral hepatitis[J]. Postgrad Med, 2015, 127: 786-790.
- [16] TURIN T C, OKAMURA T, AFZAL A R, RUMANA N, WATANABE M, HIGASHIYAMA A, et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease[J]. Hypertens Res, 2016, 39: 548-551.
- [17] WIJARNPREECHA K, THONGPRAYOON C, PANJAWATANAN P, UNGPRASERT P. Hepatitis B virus infection and risk of coronary artery disease: a meta-analysis[J/OL]. Ann Transl Med, 2016, 4: 423. doi: 10.21037/atm.2016.11.12.
- [18] KADAYIFCLA, TAN V, URSELL P C, MERRIMAN R B, BASS N M. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies[J]. J Hepatol, 2008, 49: 595-599.

[本文编辑] 商素芳