

• 文献综述 •

肺炎衣原体和巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化的关系

尹 瑞 兴

(广西医科大学心血管病研究所, 南宁 530021)

关键词 肺炎衣原体; 巨细胞病毒; 动脉粥样硬化; 病因学

动脉粥样硬化是心血管系统的常见病, 严重危害全世界中老年人的身体健康。虽然临床和流行病学研究表明, 吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病和肥胖等是动脉粥样硬化的危险因素, 但迄今为止, 其确切的病因和发病机理尚未清楚。近二十年来, 一些研究结果表明, 肺炎衣原体和巨细胞病毒感染可能也是动脉粥样硬化发生发展的危险因素之一, 并越来越引起人们的关注。现将这方面的研究成果综述如下, 旨在进一步探讨它们在动脉粥样硬化中的作用以及为将来应用疫苗或化学药物控制它们的感染, 为从根本上降低动脉粥样硬化的发病率提供有益的参考。

1 肺炎衣原体感染与动脉粥样硬化的关系

肺炎衣原体是呼吸道感染的常见病原体, 也是心内膜炎、脑膜炎和结节性红斑等疾病的病原之一。肺炎衣原体革兰氏染色阴性, 自身不能产生 ATP, 要寄生在宿主的肺泡巨噬细胞、单核细胞和血管内皮细胞等细胞内, 利用细胞的能量和营养进行增殖, 最后破坏宿主细胞, 再感染新的细胞。近年来的研究结果表明, 肺炎衣原体感染与动脉粥样硬化、冠心病和急性心肌梗塞等密切相关。Saikku 等^[1]用微量免疫荧光技术检测冠心病和急性心肌梗塞患者的肺炎衣原体抗体, 结果发现 50% 冠心病和 68% 急性心肌梗塞患者肺炎衣原体抗体效价升高 ($\text{IgG} \geq 128$, $\text{IgA} \geq 32$), 并显著高于对照组 (17%), 同时还发现约 70% 急性心肌梗塞患者血清衣原体脂多糖 (lipopolysaccharide) 抗体有阳转现象。Grayston 等^[2]报道冠状动脉粥样硬化者 (冠脉造影显示至少一支冠脉狭窄 $\geq$ 直径的 50%) 血清肺炎衣原体 IgG 抗体效价高于冠脉造影正常者 (30.0 比 24.0, $P = 0.04$), 相对危险度为 2.0, 95% 可信区间为 1.0~4.0。血清肺炎衣原体抗体阳性者, 颈动脉增厚的危险性增加, 危险指数为 2.0。Linnanmaki 等^[3]用抗原特异性捕

捉方法测定肺炎衣原体脂多糖免疫复合物, 结果冠心病患者阳性 41%, 而对照组仅 15% 阳性。Leinonen 等^[4]和 saikku 等^[5]也得到同样的结果。表明肺炎衣原体感染与动脉粥样硬化有密切关系。最近 Kuo 等^[6]用电镜观察 21 例冠状动脉瘤标本, 结果发现 6 例标本有典型的肺炎衣原体样病原体, 其结构呈梨状, 具有双层的细胞壁和约 0.3 μm 的核外浆间隙。另 11 例标本见到非典型的蜕变病原体, 其泡影由该病原体的膜组成, 缺少胞浆内含物。这些病原体仅出现在有病变的组织细胞中, 如内膜平滑肌细胞坏死和水肿处, 也存在于泡沫细胞内及粥样硬化斑块坏死中心, 而邻近的正常动脉组织则未见到; 用肺炎衣原体特异性单克隆抗体对 36 例尸检病例的动脉粥样斑块作免疫过氧化酶染色, 结果 15 例阳性 (42%), 而 11 例冠状动脉正常者均为阴性; 用多聚酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术检测 30 例尸检病例冠状动脉病变处的肺炎衣原体, 结果 13 例标本阳性 (43%), 而 6 例正常冠状动脉组织均阴性; 对 2 例经电镜观察、免疫过氧化酶染色和 PCR 检测均为肺炎衣原体阳性的病例进行深入研究, 即对扩增的 rRNA 基因 PCR 产物进行克隆和测序, 并与对应的肺炎衣原体、沙眼衣原体和鹦鹉热衣原体 rRNA 基因序列比较, 证明了其 DNA 序列为肺炎衣原体 DNA 序列。这些研究结果说明, 肺炎衣原体感染可能是动脉粥样硬化发生、发展的重要原因之一。但肺炎衣原体如何导致动脉粥样硬化的进展目前尚未清楚, 可能与下列因素有关: ①肺炎衣原体感染后在肺泡巨噬细胞和内皮细胞内生长、增殖, 其细胞成分 (抗原) 进入循环, 与血中的肺炎衣原体抗体形成免疫复合物, 沉积在血管壁内, 引起局部炎症或过敏反应和导致多种介质的产生, 促进动脉粥样硬化; ②肺炎衣原体感染使血中甘油三酯升高, 而高密度脂蛋白降低, 引起动脉粥样硬化; ③肺炎衣原体感染后, 可引起 γ -干扰素、白细胞介素-1、白细胞介素-6 和 α -肿瘤坏死因子等的产生^[7], 它们既有抗感染的作用, 但也参与炎症反应。如白细胞介素-1 可引起胶原酶激活和胶原产生, 从而刺

激成纤维细胞和平滑肌细胞增殖; α -肿瘤坏死因子可抑制脂蛋白酯酶活性^[8],导致脂动员,这些均可促进动脉粥样硬化的发生和发展。

2 巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化的关系

自1978年Fabricant等^[9]报告用一种与人巨细胞病毒同属疱疹病毒科的禽类疱疹病毒能诱发鸡的动脉粥样硬化后,许多学者都致力于巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化关系的研究。Melnick等^[10-12]将动脉粥样硬化病灶组织及周边正常组织剪碎后分别在体外培养,然后用免疫学技术检测这些细胞中的巨细胞病毒抗原,结果发现病灶周边组织巨细胞病毒抗原阳性率高达52%,而动脉粥样硬化病灶组织仅有29%巨细胞病毒抗原阳性。这些结果说明巨细胞病毒感染可能作为动脉粥样硬化的启动因子。Adam等^[13]测定340例临床前期的动脉粥样硬化者(无临床症状但动脉壁增厚二倍以上)的巨细胞病毒抗体,结果显示病例组抗巨细胞病毒AD169株总抗原及其抗体阳性率明显高于对照组,而且巨细胞病毒抗体水平不随胆固醇、脂质、高血压及糖尿病等因素的不同而变异。Petrie等^[14]应用原位杂交技术,可以在动脉粥样硬化组织培养的细胞中检出巨细胞病毒DNA序列。在20例意外死亡者早期动脉粥样硬化组织中,8例在冠状动脉及7例在胸主动脉组织中检出巨细胞病毒^[15]。Hendrix等^[16]也检测了44例Ⅲ级动脉粥样硬化斑块的巨细胞病毒DNA,结果19例阳性(43.2%)。但用DNA斑点杂交技术检测巨细胞病毒,其阳性率则明显低于原位杂交^[15-17]。其原因尚未清楚,可能与原位杂交时组织切片未经RNase处理,在DNA-DNA杂交的同时亦有mRNA-DNA杂交有关。用PCR技术检测轻型(最重达Ⅰ级)和Ⅱ级动脉粥样硬化患者动脉组织中的巨细胞病毒DNA,结果在34例轻型患者中有18例含巨细胞病毒的即刻早期(immediate early, IE)基因序列(53%),在30例Ⅱ级患者中27例该基因阳性(90%),晚期抗原(late antigen, LA)基因的检出率与IE基因完全一致^[17]。1992年Gozlan等^[18]建立了一种逆转录PCR(reverse transcription-PCR, RT-PCR)来检测仅见于病毒复制后期即病毒完成整个复制周期后的巨细胞病毒LA基因转录物mRNA,使LA mRNA的检出标志着病毒潜伏期的活动,为研究巨细胞病毒与动脉粥样硬化的作用机制提供了一种有效的手段。最近国内陈氏等^[19]也用PCR技术检测发现巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化有密切关系。并以生物素标记的巨细胞病毒DNA探针作原位杂交,检测了32例临床确诊

为动脉粥样硬化患者的动脉血管组织以及32例患者的正常血管组织(22例脑外伤死亡患者取动脉,10例动脉粥样硬化患者于搭桥术时取大隐静脉组织)中巨细胞病毒DNA序列,结果其阳性率分别为40.7%(13/32),13.6%(3/22)和0(0/10),表明巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化的发生密切相关。在巨细胞病毒DNA阳性的标本中,巨细胞病毒DNA主要见于血管内皮、内膜平滑肌和中膜平滑肌细胞,并多集簇在细胞核中,外膜组织及细胞外间质则少见^[20]。提示巨细胞病毒感染可能参与动脉粥样硬化的发生发展过程。Joseph等^[21]以巨细胞病毒特异性LA片段为探针,用Southern吸印杂交在71%动脉粥样硬化血管组织DNA检测出巨细胞病毒同源序列。目前对巨细胞病毒参与动脉粥样硬化发生发展的机制尚不清楚,可能与巨细胞病毒可导致病毒持续性或潜伏感染的生物学特性有关。通常巨细胞病毒感染血管组织后,在血管内皮细胞核中增殖、复制,而后释放。自内膜逐渐向中膜肌层扩散,导致血管组织增生及炎症反应^[22]。随着病变的发展,内皮、内皮下肌层逐渐破坏,病毒侵入中膜平滑肌并潜伏及复制^[23]。有人还发现血管内皮细胞上存在有巨细胞病毒受体^[24],并可能在感染细胞中形成巨细胞病毒转化基因mtrⅠ,促使动脉组织细胞的形态学改变。此外,巨细胞病毒感染动脉组织细胞后,可导致胆固醇代谢紊乱并在病毒感染局部沉积^[25]和吸附多形核白细胞诱发炎症反应使内皮细胞受损^[26]。

综上所述,目前无论是血清流行病学研究还是分子生物学研究的结果均表明肺炎衣原体和巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化的形成有密切关系。但这些临床和实验观察还只是初步的,其因果关系尚未清楚,尚需要更深入的研究。如果肺炎衣原体和巨细胞病毒感染被发现对动脉粥样硬化的病因方面起作用,那么,这些感染的防治将成为降低动脉粥样硬化和冠心病发病率的重要措施之一。

参考文献

- 1 Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic chlamydiae pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med*, 1992, **116** (4): 273~278.
- 2 Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, et al. Chlamydia Pneumoniae strain TWAR and atherosclerosis. *Eur Heart J*, 1993, **14** (Suppl K): 66~71.
- 3 Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, et al. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation*,

- 1993, **87** (4): 1 130~134.
- 4 Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. *Eur Heart J*, 1993, **14** (Suppl K): 57~61.
- 5 Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1993, **14** (Suppl K): 62~65.
- 6 Kuo, CC, Shor A, Campbell LA, et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis*, 1993, **167** (4): 841~849.
- 7 Williams DM, Magee DM, Bonewald LF, et al. A role in vivo for tumor necrosis factor alpha in host defense against Chlamydia trachomatis. *Infect Immun*, 1990, **58** (6): 1 572~576.
- 8 Kawakami M, Pekala PH, Lane MD, et al. Lipoprotein lipase suppression in 3T3-L1 cells by an endotoxin-induced mediator from exudate cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, **79** (3): 912~916.
- 9 Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, et al. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med*, 1978, **148** (1): 335~340.
- 10 Melnick JL, Petrie BL, Dreesman GR, et al. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet*, 1983, **II** (8 351): 644~647.
- 11 Melnick JL, Adam E, DeBaakey ME. Possible role of Cytomegalovirus in atherogenesis. *JAMA*, 1990, **263** (16): 2 204~207.
- 12 Petrie BL, Adam E, Melnick JL. Association of herpesvirus/cytomegalovirus infections with human atherosclerosis. *Prog Med Virol*, 1988, **35** (1): 21~42.
- 13 Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet*, 1987, **II** (8 554): 291~293.
- 14 Petrie BL, Melnick JL, Adam E, et al. Nucleic acid sequences of cytomegalovirus in cells cultured from human arterial tissue (letter). *J Infect Dis*, 1987, **155** (1): 158~159.
- 15 Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, et al. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol*, 1988, **130** (1): 71~79.
- 16 Hendrix MGR, Dormans PHJ, Kitslaar P, et al. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients. *Am J Pathol*, 1989, **134** (5): 1 151~157.
- 17 Hendrix MGR, Salimans MMM, van Boven CPA, et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1990, **136** (1): 23~28.
- 18 Gozlan J, Caburet F, Tancrede C, et al. A reverse polymerase chain reaction method for detection of human cytomegalovirus late transcripts in cells infected in vitro. *J Virol Methods*, 1992, **40** (1): 1~10.
- 19 陈瑞珍, 杨英珍, 陈福真, 等. 用 PCR 技术检测人动脉粥样硬化血管组织中 HCMV、IE 及 LA 基因片段. 中华实验与临床病毒学杂志, 1994, **8** (增刊): 126~127.
- 20 陈瑞珍, 李武, 杨英珍. 原位杂交检测人动脉粥样硬化斑块组织中巨细胞病毒 DNA. 中华医学杂志, 1995, **75** (10): 592~593.
- 21 Joseph L, Melnick JL, Chang ZH, et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol*, 1994, **42** (1): 170~176.
- 22 Visser MR, Vercellotti GM. Herpes simplex virus and atherosclerosis. *Eur Heart J*, 1993, **14** (Suppl K): 39~42.
- 23 Tumilowicz JJ, Gawlik ME, Powell BB, et al. Replication of cytomegalovirus in human arterial smooth muscle cell. *J Virol*, 1985, **56** (3): 839~845.
- 24 Etingin OR, Silverstein RL, Hajar DP. Identification of a monocyte receptor on herpesvirus-infected endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88** (16): 7 200~203.
- 25 Hajar DP, Fabricant CG, Minick CR, et al. Virus-induced atherosclerosis: herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol*, 1986, **122** (1): 62~70.
- 26 Span AH, Van Boven CP, Bruggeman CA. The effect of cytomegalovirus infection on the adherence of polymorphonuclear leucocytes to endothelial cells. *Eur J Clin Invest*, 1989, **19** (6): 542~548.

(1995-12-25 收到)