

人巨细胞病毒感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究进展

赵 玫 综述, 白小涓 审校

(中国医科大学附属第三临床学院心脏内科, 辽宁省沈阳市 110021)

[主题词] 巨细胞病毒感染; 冠状动脉疾病

[摘 要] 本文综述了巨细胞病毒的分子病毒学特点以后, 对巨细胞病毒感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系作了详细叙述, 尤其是巨细胞病毒在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用及机制。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

早在五十年代, 有人提出 Marek 病毒参与冠状动脉粥样硬化的形成, 于 1956 年发现的巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV) 与 Marek 病毒均为疱疹病毒科病毒, 加之 Fabricant 制作出第一个用病毒诱导的粥样硬化模型, 促使学者们致力于疱疹类病毒可能参与人粥样硬化形成的研究工作, 血清流行病学及新近发展起来的分子生物学证据亦表明 CMV 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病) 密切相关, 本文将对此方面的研究进展作以综述。

1 巨细胞病毒的分子病毒学特点

巨细胞病毒(CMV) 属疱疹病毒科 β 亚科, 是巨细胞包涵体病病原体, 是迄今所知最大的病毒基因组, G+ C 含量为 57.2%。CMV 基因组与其他某些疱疹病毒成员(如单纯疱疹病毒 Herpes Simplex Virus, HSV) 一样是由 L 和 S 两个基因节段相连接所组成。L 节段有 166.9 kb 的单一序列(UL), 其侧翼为两套反向重复序列(TRL 和 IRL, 各为 11.2 kb), S 节段也有相似的 US (35.4 kb) 和侧翼 IRS 和 TRS(各为 2.5 kb), 两个节段在 IRL 和 IRS 交界处连接。因此基因组根据 L 和 S 排列的方向不同, 可以有 4 种同分异构体。

巨细胞病毒(CMV) 在基因结构上含有编码三种感染细胞特异性的多肽区段: 即刻早期蛋白区(IEP)、早期蛋白区(EP)、晚期蛋白区(LA), 此三种多肽都具有免疫原性。研究表明, CMV 转录-翻译受自身与宿主细胞的调控, 具有时相性, 即刻早期基因(IE) 和早期基因(E) 转录与宿主细胞 RNA 聚合酶 α 有关, 其表达受启动子调控; 晚期基因(L) 转录-翻译受 IE、E 基因和蛋白调控。IE、E 基因的检出多见于急性期感染, 代表感染的早期情况; L 基因的检出则标志病毒的潜伏期, 表示病毒装配成熟, 是 CMV 感染的后期结果。

[作者简介] 赵玫, 女, 1973 年生, 硕士, 主要从事临床诊断治疗工作, 现在中国医科大学附属第三临床学院心脏内科。白小涓, 女, 1952 年生, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事循环内科工作, 现在中国医科大学附属第一医院循环内科。

2 巨细胞病毒感染与冠心病的关系

2.1 血清流行病学证据

Adam 于 1987 年首次报道了粥样硬化人群巨细胞病毒感染情况, 病例组不仅巨细胞病毒抗体阳性率明显高于对照组(90% 比 74%), 且高滴度抗体阳性率也明显高于对照组(75% 比 26%, $P < 0.001$), 抗体水平不随胆固醇、甘油三酯等因素的不同而变异, 提示粥样硬化人群巨细胞病毒感染率高于非粥样硬化组, 巨细胞病毒感染可能参与粥样硬化、冠心病的发生发展。

不同地区、不同人群的巨细胞病毒感染分布不同, 因此, 尽管我国有关此方面的报道尚少, 但李帮清等^[1]还是做了有益的工作, 他们对冠心病患者血清抗巨细胞病毒抗体进行检测, 冠心病组 106 例患者的抗巨细胞病毒 IgG、IgM 及 IgA 抗体阳性率(分别为 95.3%、12.3%、13.2%) 明显高于对照组 80 例健康对照者(分别为 85.0%、2.5%、3.8%), 冠心病患者巨细胞病毒感染率、活动性感染率均明显高于对照组。此研究结果与 Adam 等的结果相似, 并且克服了其没有选择女性病人、未测活动性指标的不足。此研究结果提示巨细胞病毒与冠心病有联系, 巨细胞病毒可能为人动脉粥样硬化的一种致病因子, 它启动或促进了动脉粥样硬化病变的形成。文献[2]提供的依据进一步证明了巨细胞病毒与动脉粥样硬化的发生发展有关。

国外的研究进行得比较广泛而且深入, 大规模的流行病学研究结果不尽相同。大部分研究认为巨细胞病毒与冠心病危险性相关, 也有不少研究者得出了相反的结果^[3~7]。在一项历时 12 年的前瞻性研究^[5]中, 作者探讨了巨细胞病毒与将来发生心肌梗死和中风危险的相关性, 对 643 名巨细胞病毒抗体阳性的男性患者与年龄、吸烟状况相匹配的 643 名健康者对照进行了 12 年的跟踪随访, 观察心肌梗死及中风的发病情况。结果显示, 在纠正了传统的心血管疾病危险因素后, 发生心肌梗死、中风的相对危险性分别为巨细胞病毒 0.72 (95% CI 0.6~0.9)、HSV 0.94 (95% CI 0.7~1.2), 未得到巨细胞病毒感染与将来发生心肌梗死、中风相关的证据。在解释其阴性结果时, 作者并不排除病毒感染在冠心病发病

中的作用。他认为心肌梗死、中风不仅有致粥样硬化过程的参与,而且血栓形成过程亦不容忽视,而病毒感染很可能只是在致粥样硬化过程中起作用,在血栓形成过程中无作用或作用甚微。因此从理论上可以认为,病毒感染虽可加速粥样硬化进程,但却未必一定增加临床栓塞事件的发生率。在德国的一项探讨巨细胞病毒感染与冠心病关系的病例-对照研究^[8]中,纳入了312例40~68岁冠心病患者(冠状动脉狭窄在50%以上)及479名健康志愿者。巨细胞病毒IgG抗体示感染率冠心病组为54.5%,对照组为49.9% ($P=0.116$),统计学差异不显著。纠正协变量后,血清学IgG抗体阳性发生冠心病的相对危险度为1.21 (OR 1.21 95% CI 0.84~1.75),对照组除外C-反应蛋白后,无一血液流变学或炎症标志与巨细胞病毒血清学相关,因此作者认为既往感染巨细胞病毒的血清学证据并非该人群中冠心病的一项主要的危险因素。

临床研究报道进展的粥样硬化个体疱疹病毒感染率增加,尤其在移植心脏,巨细胞病毒感染致心脏移植手术失败率及死亡率增高,移植心脏动脉粥样硬化的形成加速已倍受关注^[9-11]。台湾国立大学医学院的一项研究^[11]发现中国人心脏移植冠心病的发生率相对较低,分析其原因有三:受者中缺血性心脏病的比例低;移植后活动性巨细胞病毒感染及排斥反应的发生率低;种族差异较小及HLA错配较低。其中移植后活动性巨细胞病毒感染的发生率低,仅为4%,是一重要原因。

2.2 分子生物学证据

90年代以后,PCR技术用于巨细胞病毒检测,为人类粥样硬化病变中病毒感染提供了越来越多的分子生物学证据,如Hendrick与Melnick等^[12]应用PCR技术均有相应的报道。

但是,虽然以往的大量研究表明巨细胞病毒存在于粥样硬化的冠状动脉、主动脉、颈动脉等血管组织,然而对此结论仍有争议。最近,德国的一个研究小组^[13]建立了一种高度敏感及特异的方法探测最小量的肺炎支原体及巨细胞病毒病原体DNA,然而实验结果以失败而告终,他们未能在冠状动脉粥样硬化组织中检测到任何肺炎支原体、巨细胞病毒及其它可疑病原体,因而对肺炎支原体、巨细胞病毒及其它可疑病原体在致冠状动脉粥样硬化形成过程中的作用提出质疑,但也并不除外方法的不敏感等技术问题。由此,冠状动脉粥样硬化形成的感染假说仍需不断研究验证,所用技术方法尚需不断斟酌提高。

3 巨细胞病毒致动脉粥样硬化的可能机制

冠状动脉粥样硬化是冠心病的最常见致病原因,在此基础上粥样硬化斑块的破裂并发冠状动脉内血栓形成,导致冠心病最严重类型-心肌梗死的发生。而有关动脉粥样硬化的发生机制至今尚不十分清楚,目前比较公认的损伤反应假说^[14]认为,一系列非感染因子如高胆固醇血症、高血流动力学状态等与感染因子如病毒等引起动脉内皮和平滑肌细胞损伤导致了脂质在内皮下的浸润和平滑肌细胞的增殖。另一方面,从病理上,动脉粥样硬化进展包括损伤、炎症、浸润、退行性变及血栓形成,故也有人认为巨细胞病毒同肺炎支原体,作为粥样硬化进程及血栓前状态的一般刺激物,通过对循环细胞素及血栓因子如纤维蛋白原、组织型纤维蛋白溶解酶原激活剂、纤维蛋白溶解酶原激活剂抑制子、血小板的作用,刺激平滑肌细胞增殖、炎症细胞聚集,导致斑块生长、持续性感染及血栓前状态,引起冠状动脉阻塞,引发临床冠状动脉事件^[15]。

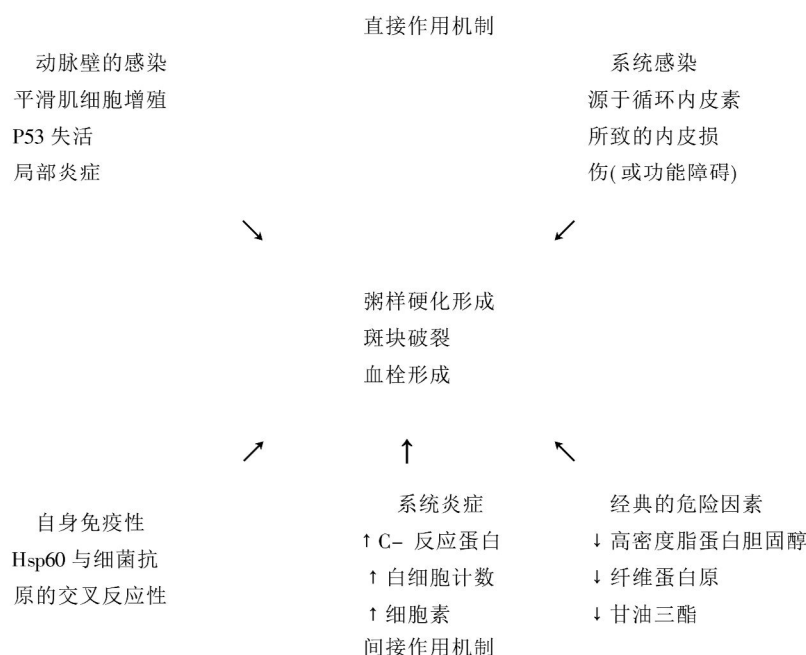


图1 感染与血管疾病的相关机制假说

近年来,有研究表明,动脉粥样硬化也显示出非常活跃的血管平滑肌细胞增殖的良性肿瘤特征,因此有学者推测动脉粥样硬化的发生发展可能是血管平滑肌细胞在病毒感染等始动因素的作用下发生癌基因激活和/或抑癌基因突变、表达或功能受抑所致,最常见的抑癌基因包括 P53、P21 和 Rb 等,有研究提示巨细胞病毒与 P53 相关,由巨细胞病毒产生的一种主要蛋白嵌合于 P53 并使 P53 失活, P53 基因将失去对细胞周期的调控,导致细胞异常增殖,促进粥样硬化的发生发展^[16]。

Daresh J 博士等^[17]对此所作的总结性图示(见图 1)可能有助于我们更加全面且深刻地理解慢性感染与冠心病的相关机制。

4 结束语

综上所述,长期、慢性、持续性感染是冠心病形成的重要原因,巨细胞病毒感染可能启动粥样硬化的发生,促进动脉粥样硬化的发展,导致平滑肌细胞增殖、内皮细胞损伤,生长因子与细胞因子释放,冠状动脉痉挛及斑块破裂血栓形成促进冠心病发生发展,为冠心病的发病机理提供一定的依据,也为冠心病的流行病学预防以及提高心脏移植成功率提供有益的参考。

参考文献

- [1] 李帮清,徐成斌,王琼,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清抗人巨细胞病毒抗体检测[J]. 中华内科杂志, 1996, **35**: 741- 743
- [2] 胡文立,刘敬忠,牛世芹,等. 冠心病患者血细胞和粥样硬化动脉壁中巨细胞病毒的检出[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, **8**(3): 263- 265
- [3] Fagerber B, Gnarp J, Gnarp H, et al. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle- aged to elderly men with treated hypertension [J]. *Stroke*, 1999, **30** (2): 299 - 305
- [4] Manegold C, Alwazzeh M, Jablonowski H, et al. Prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty [J]. *Circulation*, 1999, **99** (10): 1 290- 294
- [5] Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of herpes simple virus, cytomegalovirus, and the risk future myocardial infarction and stroke [J]. *Circulation*, 1998, **25**: 2 796- 799
- [6] Daus H, Ozbek C, Saage D, et al. Lack of evidence for a pathogenic role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus infection in coronary atheroma formation [J]. *Cardiology*, 1998, **90** (2): 83- 88
- [7] Adler SP, Hur JK, Wang JB, et al. Prior infection with cytomegalovirus is not a major factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis [J]. *J Infect Dis*, 1998, **177** (1): 209- 212
- [8] Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G, et al. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease: results of a german case- control study [J]. *J Infect Dis*, 1999, **179**: 690- 692
- [9] Herzum M, Schaefer JR, Hufnagel G, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus in pathogenesis and progression of native arteriosclerosis and recurrent stenosis after intervention [J]. *Herz*, 1998, **23** (3): 193- 196
- [10] Blum A, Giladi M, Weinberg M, et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post- coronary balloon angioplasty restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (7): 866- 888
- [11] Hsu RB, Chu SH, Wang SS, et al. Low incidence of transplant coronary artery disease in Chinese heart recipients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33** (6): 1 573- 577
- [12] Melnick JL, Hu CZ, Burek J, et al. Cytomegalovirus DNA in arterial wall of patients with atherosclerosis [J]. *J Med Vir*, 1994, **42**: 170- 172
- [13] Daus H, Ozbek C, Saage D, et al. Lack of evidence for a pathogenic role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus infection in coronary atheroma formation [J]. *Cardiology*, 1998, **90**: 83- 88
- [14] Maisch B. Coronary heart disease as inflammatory disease of the vascular bed? Etiology, sequela or misconception [J]? *Herz*, 1998, **23**(3): 147- 152
- [15] Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C- reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32**: 35- 41
- [16] Epstein SE, Speir E, Zhou YF, et al. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus [J]. *Lancet*, 1996, **348** (Suppl): s13- 17
- [17] Danesh J, Rory Collins, Richard Peto, et al. Chronic infection and coronary heart disease: is there a link [J]? *Lancet*, 1997, **350**: 430- 436

(此文 1999- 09- 13 收到, 2000- 08- 05 修回)

(此文编辑 胡必利)