

肺炎衣原体与冠心病的关系

张大庆 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅第二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 肺炎衣原体; 冠状动脉疾病

[摘要] 近几十年来关于感染特别是肺炎衣原体感染与冠心病的关系在血清流行病学、病理学及动物模型和人群二级预防研究取得了一些进展,对这些实验研究结果进行客观科学的分析,对进一步探讨肺炎衣原体致动脉粥样硬化的机制有一定意义。尽管一些研究结果尚未达成一致,但提示感染特别是肺炎衣原体感染在冠心病发病进程中占有重要地位,因此进行大规模深入的科学研究将会为冠心病的防治提供一条有益途径。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

冠心病是目前危害人类健康的重要疾病,人类对其进行了大量的病因学研究,逐步确认了血脂异常、高血压、糖尿病和吸烟为冠心病的危险因素。尽管在人群中针对上述因素进行防治已取得一定成绩,但慢性冠心病患者却逐年增多,提示可能存在其它冠心病危险因素。感染、炎症与动脉粥样硬化的关系已成为世纪之交的研究热点。微生物感染特别是肺炎衣原体感染在动脉粥样硬化形成及冠心病发病中的重要作用已日益受到医学界的重视。虽然肺炎衣原体是否为冠心病的危险因素尚待进一步证实,但这无疑为冠

心病研究防治提供一条有意义的途径,亦使经典的冠心病发病学受到挑战。本文对肺炎衣原体感染在血清学、病理和动物模型、发病机制、冠心病二级预防中的研究进行综述,以进一步阐明肺炎衣原体感染与冠心病的关系。

1 血清流行病学研究

肺炎衣原体自1965年在台湾第一次被分离,一直是急性呼吸道感染的微生物。肺炎衣原体是白细胞内寄生的微生物,难以培养,所以目前大部分关于肺炎衣原体感染的证据来源于血清学研究。1988年,有人对40位急性心肌梗死的男性患者、30位慢性冠心病患者和41位对照者进行研究,

[收稿日期] 2001-10-12 [修回日期] 2002-04-10

[作者简介] 张大庆,女,1976年出生,辽宁人,博士研究生,研究方向为血脂与动脉粥样硬化。

使用微免疫荧光试验测定肺炎衣原体 IgG 和 IgA 抗体,观察到慢性冠心病患者的抗体滴度较对照组明显升高,首次证明慢性肺炎衣原体感染与冠心病相关,且可能为其危险因素。Caerphilly 心脏病研究是第一个探讨肺炎衣原体与冠心病关系的人群前瞻性队列研究^[1],对 1 773 位中年男性平均随访 13 年,检测血清中的肺炎衣原体 IgG 和 IgA,观察到 IgG 是其慢性感染的抗体,可能与缺血性心脏病的死亡率相关。Maruel 等^[2]进行人群前瞻性研究,发现颈动脉和股动脉粥样硬化的严重程度与肺炎衣原体的 IgG 抗体相关,即使用已知的危险因素矫正之后,这种相关关系仍然存在。选取 Helsinki 心脏研究^[3]中血脂异常的参与者,其中 241 例患有心肌梗死或冠状动脉疾病的患者作为试验组,再选 241 个无冠状动脉事件者作为对照组,检测 C 反应蛋白(CRP)、腺病毒、肠病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、肺炎衣原体和幽门螺杆菌的血清抗体,结果显示肺炎衣原体抗体 IgG、IgA 和 C 反应蛋白在两组之间存在显著差异。日前,Dirk 等^[4]对 272 例脑血管疾病病人进行为期 3 年的随访,检测肺炎衣原体抗体 IgG 和/或 IgA 浓度与颈动脉内膜厚度相关,经多因素回归分析显示肺炎衣原体血清学阳性是早期动脉粥样硬化的独立危险因素,在肺炎衣原体抗体升高的人群中,肺炎衣原体血清学阳性会增加人群心脑血管疾病的危险性。

肺炎衣原体与冠心病关系的血清学研究结果并不完全一致。Wald 等^[5]对 21 520 名社会经济状况相似的中年职业男性在 1975 年~1982 年进行研究,发现试验组 647 位死于缺血性心脏病的男性和对照组未死于冠心病的 1 294 位男性相比,两组肺炎衣原体 IgG 和 IgA 抗体浓度无显著差异,提示肺炎衣原体与冠心病的关系尚不能肯定。另一项有 15 000 名健康人参加的前瞻性队列研究,共随访 12 年,在剔除其它危险因素后,肺炎衣原体的 IgG 抗体与冠心病并无显著关系^[6]。Danesh 等^[7]对 15 项关于肺炎衣原体与冠心病关系的前瞻性研究进行分析,有 3 169 例致死性和非致死性冠心病事件发生,平均年龄 56 岁,平均随访 10 年,剔除经典的冠心病危险因素,分析结果为肺炎衣原体感染与冠心病无显著相关性。

2 病理学及动物模型研究

目前关于肺炎衣原体与冠心病病理学研究普遍认为肺炎衣原体存在于人体的动脉粥样硬化血管内,且部分研究显示冠状动脉对肺炎衣原体具有易感性。关于肺炎衣原体与动脉粥样硬化严重程度、范围的关系及在动脉粥样硬化形成过程中的作用,在病理学和动物模型领域尚存在分歧。

Thomas 等^[8]对 33 例成人死者(其中 21 例死于冠状动脉疾病,12 例死于非冠状动脉疾病)进行尸检,取冠状动脉标本,控制聚合酶链反应的抑制因素(包括血脂和钙离子等),利用 PCR 技术来探查死者冠状动脉段中肺炎衣原体 DNA,发现肺炎衣原体存在于冠状动脉粥样斑块中,但其分布与冠状动脉粥样硬化的严重程度和范围无关。目前探查冠状动脉中肺炎衣原体的研究方法很多,有电子显微镜、细菌培养和免疫细胞化学等,但这些方法都有其缺点,有可能造成众

多研究结果不一致。利用基因特异性探针的直接免疫荧光法和具有高特异性单克隆抗体的免疫过氧化酶染色法相对于上述其它方法,对冠状动脉内肺炎衣原体的检测有较高的敏感性。Katharina 等^[9]使用上述两种技术,对不同死因的 60 例死者(其中 30 例死于冠心病)进行肺炎衣原体与动脉粥样硬化关系的研究,两种技术研究结果相似,严重的动脉粥样硬化的肺炎衣原体感染率均在 80% 以上,并具有显著意义,支持肺炎衣原体与动脉粥样硬化的严重程度相关。

动物模型对病因学研究及评估抗生素作用有较重要的作用。采用喂饲胆固醇饮食造成动脉粥样硬化的白鼠和兔的研究发现,鼻腔内接种肺炎衣原体能够加速动脉内膜的增生,促进斑块的发生、发展^[10]。新近,Gluseppina 等^[11]对野生型和载脂蛋白 E 敲除型大鼠经鼻反复接种肺炎衣原体活株,建立大鼠慢性感染肺炎衣原体的模型,结果显示肺炎衣原体未能诱发野生型大鼠发生动脉粥样硬化,亦未能加速载脂蛋白 E 敲除鼠的动脉硬化进程。动物模型研究结果的差异,可能有如下原因:肺炎衣原体菌株感染动脉壁的能力存在差异;④各动物模型建立的条件如饮食及慢性感染等存在差异。然而动物模型研究会为肺炎衣原体与动脉粥样硬化和冠心病关系的研究提供有利的证据。

3 发病机制

肺炎衣原体可能通过多种机制影响动脉粥样硬化形成和冠心病的发生。肺炎衣原体既可通过诱发氧化应激刺激炎症介质前体的表达,又可被动脉内皮细胞摄取、活化而表达炎症介质前体。单核细胞在炎症介质的驱动下迅速进入动脉壁,分化成巨噬细胞,摄取脂蛋白后就转变成泡沫细胞。内皮损伤处大量泡沫细胞产生了参与动脉粥样硬化过程的重要因子,如白细胞介素-1、单核细胞趋化蛋白及各种生长因子,从而促进平滑肌细胞的迁移、增殖、结缔组织的生成,有助于进展期粥样斑块纤维帽的形成。另外,肺炎衣原体的感染还促进斑块内细胞的凋亡,导致斑块脆性增加。

肺炎衣原体的蛋白与心肌的结构蛋白分子具有相似性,这可导致肺炎衣原体感染的个体心血管发病危险性升高^[12]。感染诱发自身免疫反应可能是通过分子模拟机制。感染的微生物与宿主蛋白具有相同的肽段即同源肽,所以感染不仅损害局部靶组织,亦可使宿主具有同源肽的其它组织遭到损伤。因肺炎衣原体与其它微生物可编码热休克蛋白(HSP),在原核生物与哺乳动物具有高度的同源性。Qingbo 等^[13]对 750 名参与者进行为期 5 年的随访研究,结果发现 HSP 抗体在严重的颈动脉粥样硬化的病人中持续存在,且 HSP 抗体对动脉硬化病人死亡危险性具有一定的预测价值。这一结果告诉我们感染所致的自身免疫反应在动脉粥样硬化和冠心病中占有重要地位,但肺炎衣原体并不是唯一微生物,一些与宿主具有同源肽的微生物也有可能参与动脉粥样硬化和冠心病的发病。

机体对感染作出急性期反应,通过细胞介质影响血浆蛋白的浓度,这有利于直接中和微生物,减少组织损伤、参与组织再生,对机体具有积极作用。同样可干预脂蛋白的代谢,

造成血浆脂蛋白浓度、成分的异常。肺炎衣原体感染产生脂多糖(LPS), 肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 升高, 从而增加脂肪组织的脂解, 增加肝脏脂肪酸的合成, 减少其氧化, 这增加肝脏合成极低密度脂蛋白。如果脂多糖的浓度过高将会减低载脂蛋白 E 的表达, 极低密度脂蛋白的清除受阻^[14]。极低密度脂蛋白的不但浓度增加。而且其成分亦发生变化, 鞘磷脂成分增多, 使极低密度脂蛋白更具有致动脉粥样硬化作用。感染后血浆中的低密度脂蛋白的水平并不升高, 但其成分却发生变化, 含有较多的甘油三酯、鞘磷脂, 成为小而密的低密度脂蛋白, 后者不易被低密度脂蛋白受体摄取, 转经巨噬细胞摄取、形成泡沫细胞, 导致动脉粥样硬化形成。慢性感染者血浆中高密度脂蛋白的水平降低, 并使其抗氧化成分屏氧酶活性下调, 导致高密度脂蛋白的抗氧化作用下降; 血浆中的胆固醇转运蛋白、肝脂酶等在慢性感染时亦下降, 影响胆固醇的逆转运功能。Glader 等^[15] 进行的病例对照研究结果提示脂蛋白(a) 可能在肺炎衣原体-IgG 抗体的介导或促进下发挥其致动脉粥样硬化作用。慢性感染对血脂代谢的影响将有助于动脉粥样硬化的形成, 冠心病的发生。

4 抗感染在冠心病二级预防中的作用

随着各方面研究的深入展开, 肺炎衣原体与冠心病关系已渐趋明晰, 但肺炎衣原体能否成为冠心病发病的危险因素尚不能肯定, 有待于更深入的研究, 特别是冠心病二级预防研究。如果抗生素(主要为大环内酯类抗生素)在冠心病二级预防中有效, 将为肺炎衣原体或其它微生物所致的感染成为冠心病的危险因素提供重要依据。

ROXIS^[16] 是第一个使用罗红霉素冠心病二级预防的研究, 收录了 205 例不稳定型心绞痛或非 Q 波心肌梗死患者, 随机给予罗红霉素(150 mg, 每日 2 次) 或安慰剂, 服用 30 天。结果治疗组严重重复发心肌缺血、心肌梗死和缺血性心脏病的死亡率均较对照组有显著减低。Joseph 等^[17] 研究收录了 302 例肺炎衣原体 IgG 滴度 $\geq 1:16$ 的冠心病患者, 随机予以阿奇霉素 500 mg/天, 3 天后再予 500 mg/周、疗程为 3 个月。一期临床终点包括心血管病死亡、复苏后心脏骤停、非致死性心肌梗死、不稳定性心绞痛和中风, 随访 2 年, 试验组有 22 例事件发生而对照组有 25 例事件发生, 提示抗生素对冠心病二级预防的早期疗效无统计意义。这 2 个研究结论虽有差异, 但抗生素对冠心病的二级预防可能具有临床益处, 有必要进一步开展抗生素对冠心病二级预防的大规模临床试验。

阿奇霉素与冠状动脉事件研究(ACES)^[18] 正在进行, 计划纳入 4 000 例冠心病患者, 随机给予阿奇霉素 60 mg/日、疗程为 1 年, 平均随访 4 年, 一期终点为冠心病死亡、非致死性心肌梗死和冠状动脉再通术等, 预计在 2003 年 10 月完成。WIZARD 研究^[19] 与 ACES 相类似, 由辉瑞公司赞助, 预计纳入 3 300 例陈旧型心肌梗死患者, 且要求入选者的肺炎衣原体抗体 IgG $\geq 1:16$ 。一期终点与 ACE 研究相类似。

血清流行病学研究已证明微生物感染特别是肺炎衣原体感染与动脉粥样硬化、冠心病的发病相关; 病理研究的阳性结果和动物模型的成功建立为感染或肺炎衣原体成为冠

心病的危险因素提供了有利依据; 感染致动脉粥样硬化的免疫炎症和血脂异常机制的探求为感染与动脉粥样硬化的关系提供合理、科学的解释, 并对与经典的冠心病危险因素相互作用给予客观评价; 感染在冠心病二级预防中的初步成效给此类研究带来新的希望。所以, 有必要进行大规模的多领域的更为科学的研究, 最终确定肺炎衣原体或其它微生物的感染是否为冠心病的重要危险因素。

参考文献

- [1] Strachan DP, Carrington D, Mendall MA, et al. Relation of chlamydia pneumoniae serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the caerphilly prospective heart disease study. *BMJ*, 1999, **318** (7190): 1 035-039
- [2] Manuel M, Stefan K, Johann W, et al. Infections, immunity and atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **102**: 833-839
- [3] Merja R, Marit VK, Timo P, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2000, **101**: 252-257
- [4] Dirk S, Kerstin W, Jurgen K. Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation*, 2001, **103**: 1 390-395
- [5] Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischemic heart disease: large prospective study. *BMJ*, 2000, **321**: 204-207
- [6] Paul M. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation*, 1999, **99**: 1 161-164
- [7] Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ*, 2000, **321**: 208-213
- [8] Thomas M, Wong PDY, Thomas D, et al. Relation between direct detection of chlamydia pneumoniae DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity of associated atherosclerotic plaque. *Circulation*, 1999, **99**: 2 733-736
- [9] Katharina E, Tom GP, Saldeen. Relationship of chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **101**: 2 568-571
- [10] Joseph B, Muhlestein, Jeffrey L, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation*, 1998, **97**: 633-636
- [11] Gluseppina C, Martin R, Antonino N, et al. Chlamydia pneumoniae Infection does not induce or modify atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2001, **103**: 2 834-838
- [12] Bachmaier K, Neu N, Maza LM, et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science*, 1999, **283**: 1 335-339
- [13] Qingbo XU, Stefan K, Manuel M, et al. Association of serum antibodies to heat shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Circulation*, 1999, **100**: 1 169-174
- [14] Hardardottir I, Sipe J, Moser AH, et al. LPS and cytokines regulate extra hepatic mRNA levels of apolipoproteins during the acute phase response in syrian hamsters. *Biochim Biophys Acta*, 1997, **1344**: 210-220
- [15] Glader CA, Boman J, Saikku P, et al. The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific Ig-G antibodies. *Eur Heart J*, 2000, **21**: 639-646
- [16] Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes. ROXIS pilot study. *Lancet*, 1997, **350**: 404-407
- [17] Joseph B, Muhlesteron, Jeffrey L, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000, **102**: 1 755-760
- [18] Lisa A, Jackson. Description and status of the azithromycin and coronary events study. *J Infectious Disease*, 2000, **181**: S579-581
- [19] Dune MW. Rationale and design of a secondary prevention trial of antibiotic use in patients after myocardial infarction: The WIZAED. *J Infectious Diseases*, 2000, **181** (s3): S572-578

(此文编辑 朱雯霞)