

# 肺炎嗜衣原体感染与动脉粥样硬化的关系

谢长青 综述, 吴移谋 审校

(南华大学病原生物学研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 肺炎嗜衣原体; 动脉粥样硬化; 感染; 综述

[摘要] 本文介绍了肺炎嗜衣原体感染与动脉粥样硬化的关系、肺炎嗜衣原体在体内的传播及其与血管内皮细胞、单核/巨噬细胞、平滑肌细胞之间的相互作用, 以及肺炎嗜衣原体感染对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响和肺炎嗜衣原体感染致动脉粥样硬化的机制。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

我国动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发病率正日趋增加, As发生与发展的新的危险因素研究是近年来关注的热点之一。众所周知, 高脂血症是导致As的最常见而重要的危险因素, 然而近年的研究认为, 微生物感染所致炎症也可能是血管内皮损伤的始动因素之一<sup>[1]</sup>, 尤其是肺炎嗜衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, Cpn)感染倍受重视, 并且这一研究结论已得到了血清流行病学、病理学、动物实验及小规模临床流行病学干预试验研究结果的支持。故本文就Cpn感染与As的关系作一综述。

## 1 肺炎嗜衣原体的命名及分类

肺炎嗜衣原体(Cpn)是一种严格的专性细胞内寄生的原核型微生物。第一株于1965年在台湾自1名小学生眼结膜上分离而得(TaiWarr 183, Tw-183), 1983年自美国西雅图1名患咽炎的大学生咽部分离出另1株(acute respiratory-39, AR-39), 因两株衣原体的抗原性相同, 以这两株的字头合并后, 称作TWAR, 1989年正式命名为Cpn。早先学者一直认为Cpn只存在1种血清型TWAR1。但有研究表明<sup>[2]</sup>, 根据MOMP-VD4区编码基因的碱基差异, 可将Cpn分为CpnA、CpnB、CpnC和CpnD 4种基因型, 其中CpnB和CpnC与CpnA各有一个碱基差异, CpnD与CpnA有6个碱基差异。

## 2 肺炎嗜衣原体与动脉粥样硬化相关的证据

### 2.1 血清流行病学调查

许多血清流行病学的调查报告均发现在心肌梗塞和冠心病病人抗肺炎衣原体的特异抗体滴度增高。1986年Grqyston等<sup>[3]</sup>报道了Cpn是一种呼吸道病原体。随后的研究表明, 小于50岁的人群中约有50% Cpn抗体阳性。1988年Saikku等首次报道了Cpn感染可能和冠状动脉粥样硬化性

心脏病(冠心病)相关。最近Danesh等<sup>[4]</sup>综合了18个血清流行病学调查报告资料发现, 在所研究的2700例冠心病病人中抗Cpn抗体滴度比其他人群高出2~3倍。董吁钢等<sup>[5]</sup>研究发现, 急性心肌梗死患者(42例)、不稳定型心绞痛患者(43例)和对照组(33例)Cpn的感染率分别为66.7%、62.8%和36.4%, 与对照组相比, 冠心病患者Cpn感染率有显著性差异。目前的流行病学资料提示了Cpn感染与As疾病之间确实存在着某种关系, 但尚缺乏大规模前瞻性研究资料, 该类研究正在进行之中。

### 2.2 组织病理学依据

由于不同的研究者判断血清阳性的标准不同及其它一些原因, 研究中抗体滴度的升高并不能确切地反映体内Cpn的感染情况, 也不能直接反映Cpn与粥样斑块的关系。近年通过免疫组织化学、电子显微镜、免疫荧光、多聚酶链反应和分离培养等技术在As斑块组织中检测出Cpn, 这为Cpn感染与As的关系提供了更为直接的依据<sup>[6]</sup>。有资料发现约50%病理组织中有Cpn的存在, 而在非As的动脉组织中, 仅检测到5%的标本含有Cpn的组成成分。Mushlestein等<sup>[6]</sup>对90例冠心病人的As斑块标本和24例正常对照标本进行研究, 免疫荧光检查发现As组织中66例(73%)Cpn阳性, 5例(6%)可疑阳性, 而24例对照组中仅1例(4%)阳性, 提示Cpn感染在As的发生中起一定作用。

随后Ramirez等<sup>[7]</sup>采用细胞培养法首次从病人冠状动脉中培养出活的Cpn, 这为Cpn感染与As有直接的联系提供了令人信服的证据, 也为Cpn的抗生素干预试验提供了有力的依据。

### 2.3 动物实验及体外实验研究

血清学与病理学证据表明了Cpn与As之间有关联, 但这还不足以说明Cpn能导致As的发生。为进一步探讨Cpn与As的关系并深入探讨Cpn的致病机制, Anderson等<sup>[8]</sup>将30只新西兰白兔分为两组, 20只鼻内接种Cpn作为感染组, 另10只接种生理盐水作为对照组。感染组和对照组又随机给予阿奇霉素治疗或不治疗。结果发现感染非治疗组主动脉有As性病变形, 而感染治疗组和非感染组则无病变形。Fong等<sup>[9]</sup>报道家兔感染Cpn后发生肺炎, 而且6只感染

[收稿日期] 2007-08-17 [修回日期] 2008-04-01

[作者简介] 谢长青, 硕士研究生, 研究方向为肺炎嗜衣原体的快速诊断及致病机制, 联系电话为0734-7122271, E-mail为xiechangqing1980@yahoo.com.cn。吴移谋, 教授, 博士研究生导师, 主要从事衣原体和支原体的快速诊断及致病机制的研究, 联系电话为0734-8281555, E-mail为yimouwu@sina.com。

动物中有 2 例在主动脉发生了脂肪条纹和 ④度 As 病变。体外研究也证实, Cpn 能够通过多种机制促进单核细胞、血管平滑肌细胞等迁入动脉内膜增殖分化, 并促进泡沫细胞的形成, 而后者是 As 的特征性病理改变, 为 Cpn 感染可以引起 As 这一假说提供了有力的支持。由于种属差异, 是否人也会发生类似的病理现象, 有待于进行大量的临床研究证实。同时动物模型实验方案也应加以改进, 并还应加强细胞的分子水平研究。

## 2.4 临床干预实验的补充

虽然动物实验及体外实验的结果为 Cpn 感染可能引起 As 的假说提供了强有力的依据, 但体外实验的结果由于受实验条件等多方面因素的限制, 并不一定能反映人体内的真实情况, 因此最终结论的成立, 还必须要有强有力的流行病学人群干预实验资料的支持。Hillis 等<sup>[10]</sup> 在心肌梗死的病人中随机选择抗 Cpn 抗体滴度高的病例进行阿奇霉素 (azithromycin) 抗衣原体治疗和安慰剂对照治疗, 发现抗生素治疗组白细胞计数、纤维蛋白原和单核吞噬细胞整合素 CD11b/CD11c 等炎症指标显著降低, 而安慰剂治疗组则无变化, 这表明 cpn 可能通过炎症标志物水平升高而促进 As 的发展。另外 Murh-lestein 等<sup>[11]</sup> 设计的大规模、前瞻性的 ACADEMIC (Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of yocardial Infection with Chlamydia) 试验证实了抗 Cpn 治疗对防治 As 及其所致疾病的必要性。Roxis 等对 202 例不稳定型心绞痛或无 Q 波心肌梗死病人进行随机、双盲和安慰剂对照研究, 结果发现冠心病的标准治疗中加用抗 Cpn 有效抗生素对改善病人的预后可能有积极作用。也有学者<sup>[12]</sup> 在人群中选取了 213 名急性心肌梗死后幸存的患者开展的另一项小规模随机双盲安慰剂对照的临床实验, 结果发现, 血清中 Cpn 抗体滴度升高的病人与血清抗体阴性的病人相比, 其发生心血管事件的危险明显升高。接受抗生素治疗的病人其发生心血管事件的危险则与血清抗体阴性的病人相近。这些流行病学人群干预实验资料无疑为 Cpn 与 As 有关的这一假说提供了强有力的支持。

## 3 肺炎嗜衣原体感染致动脉粥样硬化的机制

### 3.1 肺炎嗜衣原体对动脉粥样硬化早期的影响

动脉粥样硬化 (As) 形成的早期阶段, Cpn 可促进脂质沉积, 单核细胞粘附、渗出和活化以及泡沫细胞形成, 从而导致 As 的发生。Cpn 感染后使内皮细胞从正常的抗凝表型转为促凝表型, 并产生脂多糖及热休克蛋白 60 等, 还可引起反应性氧化产物 (ROS) 及细胞因子、化学因子、细胞黏附分子增加, 继而 LDL 氧化, 血管壁单核细胞聚集并移行入内膜下, 分化成巨噬细胞, 产生促炎症因子、促 As 分子, 这些产物能够引起动脉内膜的免疫损伤<sup>[13]</sup>, 促进低密度脂蛋白的氧化, 协同促进 As 的形成。Cpn 的脂多糖还能诱导人类单核细胞吞噬沉积于内皮下的低密度脂蛋白 (LDL) 成为泡沫细胞<sup>[14]</sup>, 使泡沫细胞的数量及胆固醇酯的聚集显著增加, 而泡沫细胞的出现是 As 斑块形成的特征性变化。此外, May 等<sup>[15]</sup> 发现 Cpn 感染细胞较未感染细胞在颈动脉壁上的滚动和黏附明

显增加, MacIntyre 等<sup>[16]</sup> 也发现了 Cpn 感染可促进单核/巨噬细胞向内皮下迁移的能力还可上调人巨噬细胞 92 kDa 胶原酶的产生, 这说明了衣原体若存在于含有巨噬细胞的炎症环境中, 活跃地参与细胞外基质的破坏。

### 3.2 肺炎嗜衣原体对动脉粥样硬化损伤期的影响

动脉粥样硬化 (As) 的损伤进展阶段, Cpn 可诱导泡沫细胞活化和增殖, 并诱发多种细胞因子促进平滑肌细胞迁移、增殖、以及死亡/凋亡。平滑肌细胞增殖是 As 病变进展的标志, 在感染 Cpn 后的血管平滑肌细胞内增殖信号会被激活, 刺激细胞生长, 并引起平滑肌细胞增生速度成倍提高, 成纤维细胞生长因子 (bFGF) mRNA 表达几乎成倍增长, 血小板诱导的生长因子 BB (PDGF2BB) 及内皮生长因子增加, 同时核因子 (nuclear factor, NF)  $\kappa$ B 和激活蛋白 1 的结合活性显著升高<sup>[17]</sup>。Rodel 等<sup>[18]</sup> 发现 Cpn 可以通过刺激成纤维细胞生长因子的合成来抑制平滑肌细胞增殖。随后, Selzman 等<sup>[19]</sup> 用 Cpn 直接感染平滑肌细胞, 然后检测了 Cpn 感染对平滑肌细胞增殖、细胞周期蛋白表达以及炎症因子释放的影响, 这些研究结果充分表明了 Cpn 是 As 病变的一个重要参与者。

### 3.3 肺炎嗜衣原体对动脉粥样硬化斑块形成的影响

斑块内的炎症细胞及其炎症产物对粥样斑块脂质中心的扩大、纤维组织完整性的破坏及细胞外基质的降解均有深刻的影响, 可能是造成斑块不稳定、斑块破裂的促发因素之一<sup>[20]</sup>。Cpn 能感染与 As 密切相关的动脉内皮细胞、单核-巨噬细胞和平滑肌细胞, 并与这些靶细胞相互作用, 核因子  $\kappa$ B, 诱导白细胞介素 6 (IL-6)、组织因子 (TF) 和纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 的过度表达, 从而引起 As 斑块不稳定。其次, TF 可激活凝血系统和补体系统, 而纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 则可抑制纤溶活性, 导致机体凝血、纤溶机制失衡, 这也会降低 As 斑块的稳定性, 从而导致急性心血管疾病的发生。另外, Cpn 感染可诱发免疫系统或刺激产生炎症因子, 这些炎症因子亦刺激内皮细胞和平滑肌细胞表达白细胞介素 2 和白细胞介素 6, 并刺激内皮细胞表达 E2 选择素和细胞间粘附分子 21 (ICAM21)。细菌脂多糖、衣原体、人热休克蛋白 (HSP) 等亦能刺激基质蛋白酶分泌, 降解结缔组织, 破坏 As 坏死组织纤维帽, 引起斑块破裂, 导致急性冠状动脉事件发生。

## 4 结束语

综上所述, 目前已有大量的血清流行病学、病理学、动物实验、体外细胞学实验等研究结果从不同的侧面表明 Cpn 感染与 As 发生密切相关。此外, Cpn 能通过某些途径感染动脉, 在 As 形成的各阶段, 能够与靶细胞相互作用, 促进 As 的发生发展, 但 Cpn 致 As 的详细机制仍未完善。在 As 发展的过程中, Cpn 始动、促动地位的确定以及两者之间存在第三因素等问题, 不同学者尚有不同的解释和看法。因此, 若要全面阐述 Cpn 感染与 As 的关系, 还有大量的工作要做。相信通过中外学者们的共同努力, 我们可以展望 cpn 感染与 As 的关系会逐渐明了。

## [参考文献]

- [1] Kaperonisa EA, Liapisa CD, Kakisisb JD, et al. Inflammation and Atherosclerosis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, **31** (4): 386-393.
- [2] Cochran M, Walker P, Gibbs H, et al. Multiple genotypes of Chlamydia pneumoniae identified in human carotid plaque [J]. *Microbiology*, 2000, **146** (7): 1 651-660.
- [3] Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR isolated in acute respiratory tract infections [J]. *N Engl J Med*, 1986, **315** (3): 161-168.
- [4] Jha HC, Vardhan H, Gupta R, et al. Higher incidence of persistent chronic infection of Chlamydia pneumoniae among coronary artery disease patients in India is a cause of concern [J]. *BMC Infect Dis*, 2007, **30** (7): 42-48.
- [5] 董吁钢, 孙晓欣, 宁波. 急性冠状动脉综合征患者血清 Cpn、人巨细胞病毒感染血清学研究[J]. 岭南心血管病杂志, 2000, **6** (4): 237-239.
- [6] Margareta M, Ieven Vicky Y, Hoymans. Involvement of Chlamydia pneumoniae in Atherosclerosis: More Evidence for Lack of Evidence [J]. *J Microbiol*, 2005, **43** (1): 19-24.
- [7] Ramirez JA. Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of patient with coronary atherosclerosis [J]. *Ann Intern Med*, 1996, **125** (12): 979-982.
- [8] 吴红军, 曾秋棠. 组织因子与冠状动脉疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (5): 481-483.
- [9] Fong IW, Chiu B, Viira E, et al. Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection [J]. *J Clin Microbiol*, 1997, **35** (1): 48-52.
- [10] Hillis GS, Pearson CV, Harding SA, et al. Effects of a brief course of azithromycin on soluble cell adhesion molecules and markers of inflammation in survivors of an acute coronary syndrome: A double-blind, randomized, placebo controlled study [J]. *Am Heart J*, 2004, **148** (1): 72-79.
- [11] Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study [J]. *Circulation*, 2000, **102** (15): 1 751-755.
- [12] Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1997, **96** (2): 404-407.
- [13] Ezzahiri R, Stassen FR, Kurvers HA, et al. Chlamydia pneumoniae infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL receptor, Apo E double knockout mice [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, **26** (1): 288-295.
- [14] Cao F, Castrillo A, Tontonoz P, et al. Chlamydia pneumoniae-induced macrophage foam cell formation is mediated by Toll-like receptor 2 [J]. *Infect Immun*, 2007, **75** (2): 753-759.
- [15] May AE, Redecke V, Gruner S, et al. Recruitment of Chlamydia pneumoniae-infected macrophages to the carotid artery wall in noninfected, nonatherosclerotic mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (5): 782-789.
- [16] MacIntyre A, Abramov R, Hammond CJ, et al. Chlamydia pneumoniae infection promotes the transmigration of monocytes through human brain endothelial cells [J]. *J Neurosci Res*, 2003, **71** (5): 735-740.
- [17] Coombes BK, Chiu B, Fong IW, et al. Chlamydia pneumoniae infection of endothelial cells induces transcriptional activation of platelet-derived growth factor 2B: a potential link to intimal thickening in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *J Infect Dis*, 2002, **185** (11): 1 621-630.
- [18] Rodel J, Prochnau D, Prager K, et al. Chlamydia pneumoniae decreases smooth muscle cell proliferation through induction of prostaglandin E2 synthesis [J]. *Infect Immun*, 2004, **72** (8): 4 896-900.
- [19] Selzman CH, Netea MG, Zimmerman MA, et al. Atherogenic effects of Chlamydia pneumoniae: refuting the innocent bystander hypothesis [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, **126** (3): 681-688.
- [20] Azenabor AA, Muili K, Akoachere JF, et al. Macrophage antioxidant enzymes regulate Chlamydia pneumoniae chronicity: evidence of the effect of redox balance on host-pathogen relationship [J]. *Immunobiology*, 2006, **211** (5): 325-339.

(此文编辑 胡必利)