

抗感染治疗与动脉粥样硬化之间的关系

刘旭峰¹, 闵旭晨², 谷雪芳¹, 李刚³

(1. 华北理工大学研究生院, 河北省唐山市 063000; 2. 河北北方学院研究生院, 河北省张家口市 075000;

3. 河北省人民医院老年心内科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 感染因子; 动脉粥样硬化; 抗感染治疗; 分子拟态; 感染负荷

[摘要] 许多人类和动物模型研究都表明感染与动脉粥样硬化(As)之间存在联系。感染因子通过引起细胞和分子的变化,为炎症的发生和发展提供了主要的刺激。炎症是As的一个重要机制。感染对As形成分为直接和间接影响。文章从目前的部分实验阐述了抗感染治疗对As形成可能具有积极意义,可以通过减少炎症刺激和调控细胞因子影响As的形成,介绍了感染负荷和分子拟态两种假说解释抗生素实验阴性的可能机制,对未来进一步设计的临床和实验研究具有指导意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between anti-infective therapy and atherosclerosis

LIU Xufeng¹, MIN Xuchen², GU Xuefang¹, LI Gang³

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000; 2. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000; 3. Geriatric Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] infectious factor; atherosclerosis; anti-infective treatment; molecular mimicry; infectious burden

[ABSTRACT] Many human and animal model studies have shown a link between infection and atherosclerosis. Infectious factors provide major stimuli for the development and progression of inflammation by causing changes in cells and molecules. Inflammation is an important mechanism of atherosclerosis. Infection can be divided into direct and indirect effects on atherosclerosis. From the current part of the experiment, the anti-infective treatment may have a positive effect on the formation of atherosclerosis. It can reduce the formation of atherosclerosis by reducing inflammatory stimuli and regulating cytokines. It introduces two hypotheses of infection burden and molecular mimicry. The possible mechanism of negative antibiotic test has guiding significance for further clinical and experimental research in the future.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的危险因素包括年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟和血脂异常等,但这些危险因素仍未解释人群心血管疾病的总发生率^[1]。许多人类和动物模型研究都表明感染与As之间存在联系^[2]。感染因子通过引起细胞和分子的变化,为炎症的发生和发展提供了主要的病因,炎症是As的一个重要机制^[3-4]。长期以来,抗感染治疗能否改善或者逆转动脉粥样斑块及其机制是学者们研究的热点。

1 感染致动脉粥样硬化机制

肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae, Cpn)是人类As斑块细胞中发现的第一种感染因子^[5]。除了肺炎衣原体外,大量感染因子与血管疾病风险增加有关,如:牙龈卟啉单胞菌、幽门螺杆菌、流感病毒(influenza virus)、疱疹病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和人体免疫缺陷病毒^[6]。感染可以直接或间接影响As的形成。感染因子通过侵袭血管内皮细胞和平滑肌细胞而诱导

[收稿日期] 2019-07-23

[修回日期] 2019-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目资助(81370316)

[作者简介] 刘旭峰,硕士研究生,研究方向为老年心血管疾病,E-mail为liuxufengdoctor@163.com。通信作者李刚,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为老年心血管疾病,E-mail为936770315@qq.com。

炎症产生直接影响;还可以通过感染非血管细胞并诱导全身性炎症来产生间接作用^[6]。

1.1 直接影响

As 的一个主要启动事件是内皮下间隙氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的积累,单核细胞分化为巨噬细胞吸收 ox-LDL 导致泡沫细胞的形成,而泡沫细胞是脂肪条纹的组成部分^[7]。根据“损伤应激假说”认为内皮功能障碍是 As 的第一步^[4]。不同类型的内皮损伤导致白细胞、血小板与内皮细胞的黏附性增加,并增加其通透性。损伤还诱导内皮细胞表现出促凝特性,合成血管活性分子、细胞因子和生长因子^[8]。许多细胞因子如白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-10、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)在动脉粥样硬化病变中高度表达,而促炎细胞因子和炎症细胞因子间的不平衡与 As 斑块的形成和破裂密切相关^[4]。高水平的血浆 IFN- γ 和 TNF 与不稳定性斑块的形成有关,而高水平的 IL-10 具有很强的抗炎和 As 保护作用^[4]。炎症反应刺激平滑肌细胞迁移和增殖,平滑肌细胞与炎症区共同形成“中间”病变。持续的炎症反应导致动脉壁的增厚并逐渐扩张,这种现象被称为“血管重塑”^[8]。

1.2 间接影响

1.2.1 分子拟态 目前有充分的证据表明,感染可以诱导免疫反应参与 As^[9]。分子拟态是指入侵病原体与宿主蛋白具有显著的同源性,并与宿主结构发生交叉反应,导致宿主产生免疫反应^[10]。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一组细胞内蛋白,其在血管内皮细胞表面表达,在 As 患者中,随着应激反应的增加而增加^[11]。几种微生物(肺炎克雷伯菌、大肠杆菌和分枝杆菌)表达了 HSP 的同源性^[12]。HSP 作为应激的关键靶抗原将 T 淋巴细胞从全身循环招募到血管壁,并转化为辅助 T 细胞 1(helper T cells1, Th1)样的 T 淋巴细胞,促进泡沫细胞的形成^[9]。

1.2.2 感染负荷 病原体负荷是 As 发病机制中一个新兴的概念,它指的是感染累积的总量,而不是一种特定的感染^[9]。Zhu 等人^[13]首先证明增加病原体负荷而不是单个病原体会导致 As。5 种病原体(巨细胞病毒、甲型肝炎病毒、Cpn、单纯疱疹病毒 1 和单纯疱疹病毒 2)抗体组的冠心病患病率比 2 种或 2 种以下病原体抗体组高 77%^[13]。在一项前瞻性研究中,研究了病原体负荷对冠心病患者长期预后的影响,发现感染病原体种类数量更能预测未来

致命的心血管事件^[14]。不同病原体对血管平滑肌细胞中 IL-6、IL-8 等因子表达具有协同作用,进一步支持了病原体负荷假说^[15]。病原体负荷在 As 发病机制中的作用可能一直被低估了,需要进一步的研究来阐明这一复杂的关系^[9]。

2 抗感染治疗对动脉粥样硬化的影响

2.1 抗生素治疗

大多数抗生素研究都是关于稳定的心血管病患者感染肺炎衣原体的二级预防研究。四项大规模随机试验(WIZARD、ACES、CLARICOR 和 PROVE IT-TIMI)研究了抗生素在预防心血管事件中的作用,但所有的实验结果均是阴性^[16-19]。关于抗生素试验相关的 Meta 分析也未能发现抗生素对心血管事件具有二级预防作用。

对 7 747 例患有心肌梗死的患者进行的随机对照试验发现,使用阿奇霉素治疗的患者在 6 周内心肌梗死的发生率降低了 33%,但这些益处仅持续了 14 个月^[16]。由于阿奇霉素是短期治疗,那么抗生素治疗延长是否会持续获益呢?对 4 012 例稳定型冠心病患者进行随机对照研究,治疗方案是每周 60 mg 阿奇霉素持续 1 年并随访 46.8 个月,结果并没有减少心血管事件的发生^[17]。此外,长期使用加替沙星治疗的 4 162 例急性冠状动脉综合征住院患者并未显示出任何益处^[18]。4 372 例稳定型冠心病患者接受了克拉霉素短期治疗方案(500 mg/d,持续 2 周),与对照组相比克拉霉素未能降低心血管疾病的发病率和死亡率,而且长期死亡率增加^[19]。

虽然大规模临床研究证明抗衣原体抗生素对既往心血管疾病的患者治疗无效,但阴性结果并不能除外肺炎衣原体感染的致病作用^[20]。首先,这些试验均是二级预防研究,抗生素是无法逆转或修复已存在的晚期 As 的病理改变^[21]。其次,由于衣原体在细胞内可以持久复制,持续的抗感染治疗使其发育周期被阻止而产生耐药性。实验证明,阿奇霉素、克拉霉素或左氧氟沙星的长期治疗仍未能消除感染^[22]。最后,鉴于抗生素联合免疫抑制剂治疗如感染后的肾小球肾炎和格林-巴利综合征等效果更加显著,复杂的免疫调节和基因调控机制在 As 的发生和发展中可能具有协同作用^[12]。

多西环素是一种可逆的、非竞争性的、广谱的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)抑制剂^[23]。MMP 属内切肽酶家族,作为细胞外基质

的调节剂,其在 As 斑块的形成中起关键作用^[24]。MMP 可能通过促进血管平滑肌细胞进入内膜而影响 As 的形成和发展^[23],促进单核细胞浸润血管壁并触发纤维帽破裂^[25]。MMP 也通过降低内膜中的细胞外基质合成来减缓斑块形成^[23]。一方面,多西环素通过抑制慢性感染和牙周组织炎症从而减轻 As;另外,多西环素通过抑制 MMP 影响血管重塑改善 As,临床发现低剂量的多西环素降低了腹主动脉瘤的生长速度^[26]。腹主动脉瘤是一种极端形式的血管重塑,因此,非特异性 MMP 抑制已被证明可以阻止扩张的血管重塑^[26]。

幽门螺杆菌可能在 As 的发展中起重要作用。幽门螺杆菌是一种革兰氏阴性螺旋菌,它产生空泡性细胞毒素 A (vacuolating cytotoxin A, VacA) 使胃上皮细胞空泡化,可以对胃上皮造成严重损害^[27]。Hughes 等人^[28]报道了冠状动脉粥样硬化与十二指肠溃疡具有相关性,说明幽门螺杆菌感染导致十二指肠溃疡可以加速 As 的进程。体外研究表明幽门螺杆菌诱导的内皮功能障碍是由毒力因子 VacA 引起的,这种毒力因子通过调节炎症因子和内皮细胞来发挥作用^[29]。一项长达 5 年的随访研究发现,心血管事件与细胞毒素相关基因 A (cytotoxin associated gene A, CagA) 血清阳性率显著相关^[30]。幽门螺杆菌阳性受试者服用 2 种抗生素根除幽门螺杆菌后,患者内皮功能障碍较前改善^[31]。

2.2 抗病毒治疗

流感流行是导致急性心肌梗死和局部缺血性心脏病死亡人数增加的原因^[32]。有流感病毒感染史且使用奥司他韦治疗的心血管病患者,之后发生的急性心脏事件有所减少^[33]。正常小鼠和 As 小鼠感染流感病毒后,在无病毒血症的情况下,可以从主动脉中分离出存活的流感病毒,表明流感病毒感染对 As 的影响^[33]。流感病毒还可通过增加凝血酶的生成和增加促炎和促凝细胞因子的数量而破坏易损 As 斑块的稳定,从而导致血栓形成前状态^[34]。美国心脏协会和美国心脏协调委员会确认了心血管疾病患者接种流感疫苗的积极效果,并在指南中推荐流感疫苗接种作为心血管疾病二级预防^[35]。

早期 As 病变似乎是慢性丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染的一项特征,随着年龄的增长,风险会逐渐增加。目前的证据表明,患有慢性丙型肝炎的人患冠状动脉粥样硬化的风险是未感染者的 3 倍^[36]。抗病毒治疗将减少如胰岛素抵抗和直接感染的不良影响^[37],但其他影响如 HCV 诱导的 LDL 自身免疫可能持续存在。在已经

恢复的黑猩猩与持续 HCV 感染的黑猩猩中,T 淋巴细胞的数量和表达程度一样,表明“自身免疫”反应可能持续存在^[38]。此外,抗病毒治疗会导致血清 LDLC 升高,从而可能引起早期 As 形成^[39]。抗病毒治疗后出现的 As 进展应被临床引起重视,应对 HCV 患者进行相关监测,必要时给予降脂治疗。

3 小结

根据目前的证据,感染可能直接或者间接影响 As 的形成和进展。从目前的部分实验来看,抗感染治疗对 As 形成可能有积极意义。感染负荷和分子拟态假说也更好的解释抗生素实验阴性的可能机制。关于其他致病菌和相应抗生素对 As 的影响目前仍缺乏证据,以及不同种类抗生素对 As 的作用机制仍不够明确。未来需要进一步精心设计临床和实验研究,以提供更有说服力的数据,并为 As 的一级和二级预防提供指导。仍需注意的是,我们需要明确应用抗生素作为心血管预防的指征与合理剂量,避免滥用抗生素而适得其反。

[参考文献]

- [1] Liao CM, Lin CM. Life course effects of socioeconomic and life style factors on metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular disease: a longitudinal study in Taiwan Adults [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10). DOI: 10.3390/ijerph15102178
- [2] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [3] Da SR. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(1): 2.
- [4] Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1723-1732.
- [5] Evani SJ, Ramasubramanian AK. Biophysical regulation of Chlamydia pneumoniae-infected monocyte recruitment to atherosclerotic foci [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19058.
- [6] Sessa R, Pietro MD, Filardo S, et al. Infectious burden and atherosclerosis: a clinical issue [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(7): 240-249.
- [7] Shirai T, Hilhorst M, Harrison DG, et al. Macrophages in vascular inflammation--from atherosclerosis to vasculitis [J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(3): 139-151.
- [8] Vaccarezza M, Balla C, Rizzo P. Atherosclerosis as an inflammatory disease: Doubts? No more [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018, 19: 1-2.
- [9] Sessa R, Pietro MD, Filardo S, et al. Infectious burden and atherosclerosis: a clinical issue [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(7): 240-249.
- [10] Rojas M, Restrepo-Jimenez P, Monsalve DM, et al. Molecular

- mimicry and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2018, 95: 100-123.
- [11] Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. Atherosclerosis as autoimmune disease[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(7): 116.
- [12] Pothineni N, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(43): 3195-3201.
- [13] Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85(2): 140-146.
- [14] Hartog L, van Rooijen MS, Ujicic-Voortman J, et al. Ethnic differences in infectious burden and the association with metabolic risk factors for cardiovascular disease; a cross-sectional analysis[J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 276.
- [15] Prochnau D, Straube E, Figulla HR, et al. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2012, 23(2): e26-e30.
- [16] O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events; the WIZARD study; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(11): 1459-1466.
- [17] Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1637-1645.
- [18] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1646-1654.
- [19] Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial[J]. *BMJ*, 2006, 332(7532): 22-27.
- [20] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(12): 708-715.
- [21] Campbell LA, Rosenfeld ME, Persistent C. *Pneumoniae* infection in atherosclerotic lesions; rethinking the clinical trials[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014, 4: 34.
- [22] Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis[J]. *Microbiol Rev*, 1994, 58(4): 686-699.
- [23] Volkov AM, Murashov IS, Polonskaya YV, et al. Changes of content of matrix metalloproteinases and their tissue expression in various types of atherosclerotic plaques[J]. *Kardiologia*, 2018(10): 12-18.
- [24] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 1-31.
- [25] Belo VA, Guimaraes DA, Castro MM. Matrix metalloproteinase 2 as a potential mediator of vascular smooth muscle cell migration and chronic vascular remodeling in hypertension[J]. *J Vasc Res*, 2015, 52(4): 221-231.
- [26] Kroon AM, Taanman JW. Clonal expansion of T cells in abdominal aortic aneurysm; a role for doxycycline as drug of choice? [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11178-11195.
- [27] Cid TP, Fernandez MC, Benito MS, et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(Suppl 1): 12-17.
- [28] Hughes WS. An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2014, 19(3): 239-241.
- [29] Tobin NP, Henehan GT, Murphy RP, et al. *Helicobacter pylori*-induced inhibition of vascular endothelial cell functions; a role for VacA-dependent nitric oxide reduction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(4): H1403-H1413.
- [30] Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions; a 5-year follow-up study[J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 482-486.
- [31] Blum A, Tamir S, Mualem K, et al. Endothelial dysfunction is reversible in *Helicobacter pylori*-positive subjects[J]. *Am J Med*, 2011, 124(12): 1171-1174.
- [32] Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5): D5050.
- [33] Casscells SW, Granger E, Kress AM, et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2(2): 108-115.
- [34] Haidari M, Wyde PR, Litovsky S, et al. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(1): 90-96.
- [35] Smith SJ, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease; 2006 update; endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute [J]. *Circulation*, 2006, 113(19): 2363-2372.
- [36] Olubamwo OO, Aregbesola AO, Miettola J, et al. Hepatitis C and risk of coronary atherosclerosis systematic review [J]. *Public Health*, 2016, 138: 12-25.
- [37] Jung HJ, Kim YS, Kim SG, et al. The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2014, 20(1): 38-46.
- [38] Manigold T, Shin EC, Mizukoshi E, et al. Foxp3+CD4+CD25+ T cells control virus-specific memory T cells in chimpanzees that recovered from hepatitis C[J]. *Blood*, 2006, 107(11): 4424-4432.
- [39] Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 790-801.