

本文引用: 符月, 张艳, 程俊, 等. 特定微生物感染与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 348-354. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0348-07

特定微生物感染与动脉粥样硬化相关性的研究进展

符月¹, 张艳², 程俊³, 罗海兵¹

1. 常德市第四人民医院检验科, 湖南省常德市 415000; 2. 南华大学衡阳医学院病原生物学研究所
特殊病原体防控湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001; 3. 中南大学湘雅医学院附属
常德医院(常德市第一人民医院)检验科, 湖南省常德市 415000

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是全球人群主要死亡原因之一, 主要病因为高脂血症、高血压和肥胖等。然而, 在规避了传统风险后, As 仍有进展的可能。微生物感染因素近年来在 As 中的作用日益受到重视, 该文综述了感染与 As 之间的相关性, 并着重介绍了幽门螺杆菌、肺炎衣原体和人类免疫缺陷病毒(HIV)和巨细胞病毒等微生物感染促进 As 发展机制方面的研究进展, 旨在进一步阐明微生物感染与 As 之间的相关性, 为 As 的防治研究提供新思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; 微生物感染; 炎症; 内皮细胞

[中图分类号] R5; R37

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between specific microbial infection and atherosclerosis

FU Yue¹, ZHANG Yan², CHEN Jun³, LUO Haibing¹

1. Department of Clinical Laboratory, The Fourth People's Hospital of Changde, Changde, Hunan 415000, China; 2. Institute of Pathogenic Biology, Hengyang Medical College, University of South China & Hunan Provincial Key Laboratory for Special Pathogens Prevention and Control, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Changde Hospital (The First People's Hospital of Changde), Xiangya School of Medicine, Central South University, Changde, Hunan 415000, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is one of the main causes of death in the global population. The main causes are hyperlipidemia, hypertension, obesity, etc. However, after avoiding traditional risks, As may still progress. In recent years, the role of microbial infection factors in As has been increasingly valued. This article reviews the correlation between infection and As, and focuses on introducing the research progress on the mechanisms by which microbial infections such as *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, human immunodeficiency virus (HIV), and cytomegalovirus promote the development of As, aiming to discover the correlation between microbial infections and As and provide new ideas for the prevention and treatment of As.

[KEY WORDS] atherosclerosis; microbial infection; inflammation; endothelial cell

据世界卫生组织统计, 全球每年约有 1 790 万人死于心血管疾病, 占死亡人口的 32%, 而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为多种心血管疾病发生的基础, 已然成为人类健康的首要威胁^[1]。As 是一种常见的隐秘性极强的免疫炎症性疾病, 脂质沉

积在中大动脉是其发生发展的直接原因。一般来说 As 并不致死, 但其可以引发破坏性极强的并发症, 如沉积的血栓脱落造成栓塞甚至梗死, 严重危及患者生命^[2]。目前已知的 As 诱因有很多, 包括糖尿病、代谢综合征和不良的生活习惯等^[3]。然

[收稿日期] 2024-10-24

[修回日期] 2024-12-31

[基金项目] 湖南省自然科学基金面上项目(2021JJ30605); 湖南省自然科学基金部门联合项目(2023JJ60006); 常德市科技创新指导性项目(2023ZD106)

[作者简介] 符月, 硕士, 初级检验师, 研究方向为病原微生物的防治研究, E-mail: 1457086890@qq.com。通信作者罗海兵, 副主任检验师, 研究方向为生物化学, E-mail: 190782592@qq.com。

而,还有一类受关注较少的因素同样可以影响 As 的发展方向—微生物因素。在过去数十年的研究中,越来越多的微生物群体被证明可以通过不同的机制促进 As 的发展^[4]。因此,阐明微生物感染与 As 之间的关系对于 As 的预防及治疗有重要意义。鉴于微生物感染的广泛性,本文将重点探讨与 As 相关

性较高但常被忽视的微生物感染,如幽门螺杆菌、肺炎衣原体、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)以及巨细胞病毒等,对 As 发展机制的影响以及相关研究的最新进展,旨在进一步阐明微生物感染与 As 之间的相关性,为 As 的预防和治疗提供新思路(表 1)。

表 1. 不同病原体感染与 As 之间的相关性及其应对策略

Table 1. Correlation and coping strategies between the infection of different pathogens and As

病原体	影响 As 的主要机制	建议的应对策略	参考文献
幽门螺杆菌	影响脂质分布、细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin-associated gene A, CagA) 的作用	开发疫苗	[5-8]
肺炎衣原体	感染血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC), 促进 VSMC 迁移	开发针对肺炎衣原体不同生命周期的治疗策略	[9-12]
HIV	慢性炎症、B 细胞功能改变、内皮细胞损伤	控制炎症、优化抗反转录病毒疗法 (antiretroviral therapy, ART)	[13-15]
巨细胞病毒	增强炎症反应、血管损伤	抗病毒治疗、实施有效的内皮保护策略	[16-21]
严重急性呼吸综合征冠状病毒	引发炎症因子异常分泌, 结合血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), 导致内皮功能障碍	疫苗接种、开发特效药	[22-24]

1 特定微生物感染致 As 机制

As 是一种进行性炎症性疾病, 主要特征为动脉血管壁脂质沉积。As 易感人群涵盖所有年龄段^[25], 发病过程从内皮细胞功能障碍起, 伴随脂蛋白浸润沉积和微环境改变, 引发炎症导致沉积不可逆形成坏死核^[26-27], 随后氧化的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 刺激 VEC 和 VSMC 产生促炎症因子及黏附分子, 促使白细胞聚集黏附, 单核细胞受单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的趋化迁移进入内膜, 分化为巨噬细胞, 吞噬脂质转化为泡沫细胞并聚集形成脂肪条纹^[28]。此外, VSMC 也是泡沫细胞来源之一, 还能分化参与形成纤维帽样结构, 其厚度影响斑块稳定, 破裂后可引发血栓事件^[29]。

血脂异常是 As 的常见病因, 然而目前越来越多的研究表明, 先天性和适应性免疫激活引起的炎症在 As 斑块的发生、发展及其不稳定中起着重要作用^[30], 这意味着感染因素与 As 之间的相关性不容忽视。研究发现, 微生物引起 As 的机制主要有以下 4 种: ①直接或间接损伤 VEC 促进 As 的早期发生; ②通过细胞因子或毒素作用, 引起脂质代谢、分布或功能异常, 加速早期 As 的发展; ③通过易损斑块

或激活凝血级联导致急性事件 (如 As 斑块破裂) 的发生; ④通过感染 As 斑块的组成部分, 使其产生更多的促炎因子^[5,9]。

2 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌是一种常见的胃肠道病原菌, 因寄生在人体幽门处得名, 据统计全球约有 50% 以上的人口感染过幽门螺杆菌。幽门螺杆菌感染主要引起人类胃肠道疾病, 例如慢性胃炎、消化性溃疡等, 且其是胃癌发生发展的重要因素, 已被世界卫生组织列为一类致癌物^[31]。越来越多的证据表明, 幽门螺杆菌感染还与多种胃外疾病的进展密切相关, 包括神经系统疾病、皮肤疾病和心血管疾病等^[32]。最近 Shi 等^[33]通过 Meta 分析证明, 在 60 岁以下和无心血管危险因素的人群中, 幽门螺杆菌感染可显著加速 As 进程。

幽门螺杆菌感染可影响宿主体内的脂质分布, 造成 LDL 增高、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 降低^[6], 这无疑是引起 As 的重要危险因素。CagA 是幽门螺杆菌最重要的毒力因子之一, 近年被证明可促进非胃肠道疾病的发展, 也是幽门螺杆菌感染导致 As 的主要原因。Ninomiya 等^[7]的研

究表明,CagA 可以通过其羧基末端与介导细胞 LDL 摄入的受体发生物理相互作用,进而抑制 LDL 进入细胞,造成外周血 LDL 增加,最终加速 As 的进展。除了调节脂蛋白的分布外,CagA 还可以通过 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 轴上调内皮黏附分子和炎症因子的表达,促进单核巨噬细胞和内皮之间的黏附,从而加速 As 的发生和发展^[8](图 1)。此外,有证据表明携带 CagA⁺的幽门螺杆菌可以通过外泌体介导的活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,直接损伤内皮细胞并造成其功能障碍^[5]。尽管共同危险因素的干扰使得幽门螺杆菌与 As 之间是否存在直接联系仍存在争议,但无可争议的是,幽门螺杆菌感染者若接受根除治疗,其体内的 HDL 水平会显著升高,这对于预防 As 的发生具有重要意义。

鉴于幽门螺杆菌感染与 As 之间的潜在联系,未来在对 As 患者的个体化治疗中,应将幽门螺杆菌筛查纳入 As 患者的常规检查中,并将幽门螺杆菌根除治疗作为 As 治疗的辅助手段。迄今为止,全球尚未研制出有效的幽门螺杆菌疫苗,因此,幽门螺杆菌疫苗的开发有望成为 As 防治研究的一个重要里程碑。

3 肺炎衣原体

肺炎衣原体是一种具有独特双相生命周期的人类呼吸道病原体,经呼吸道途径传播,通常情况下肺炎衣原体感染没有明显症状,少数患者会出现社区性肺炎、支气管炎和多种上呼吸道疾病等症状^[34]。作为一种专性胞内寄生菌,肺炎衣原体可以感染宿主体内的多种细胞,其中包括 VSMC 和 VEC 等与 As 密切相关的细胞,且其感染会导致斑块不稳定性,这也是在急性冠脉综合征患者体内能检测到更高肺炎衣原体抗体滴度的原因之一^[35]。

众多研究已经揭示了肺炎衣原体感染与 As 发展的多重关联。特别是,最近 Otani 等^[9]研究者从 50 例 As 患者的定向切除标本中检测到肺炎衣原体的存在,这一发现为肺炎衣原体感染与 As 之间的直接联系提供了有力证据。虽然此项研究无法证明肺炎衣原体的感染程度与粥样斑块的不稳定性或术后的再狭窄有关,但观察到在 As 的较晚阶段,肺炎衣原体的检出率更高,这提示肺炎衣原体的生命周期可能与 As 的进展密切相关。VSMC 的迁移在 As 的发病过程中起到关键作用,而肺炎衣原体感染人体后可以通过 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)影响细胞线粒体功能,造成线粒体 ROS 堆积,从而促进 JunB-Fra-1 复合物的形成,最终导致基

质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达增加,并诱导 VSMC 迁移^[10-11](图 1)。巨噬细胞同样是肺炎衣原体感染的重要靶细胞,最近的一项研究表明,肺炎衣原体可以通过对过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ 表达的抑制,诱导巨噬细胞对脂质的摄取和酯化,并抑制胆固醇外排,加速其泡沫化的过程,进而加速 As 的进展^[12]。此外,该信号通路也被证明与单核细胞募集和巨噬细胞活化密切相关,因此有望成为 As 治疗的潜在靶点。

尽管目前已有大量的研究将肺炎衣原体感染与 As 联系起来,但多数研究尚未找到肺炎衣原体直接相关的致病机制和靶点,并且由于肺炎衣原体独特的生命周期,其很容易在人体建立长期感染,这种长期感染往往会导致多种慢性疾病。因此,未来的研究应进一步探索肺炎衣原体在宿主体内的生存和繁殖过程,以及如何针对其不同的生命周期制定不同的治疗策略,确保更有效地控制和清除肺炎衣原体感染。

4 HIV

HIV 是一种极具威胁性的反转录病毒,引起人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),在全球范围内引发了严重的公共卫生问题。据统计,截至 2023 年底,全球共有约 3 900 万 AIDS 患者,且这个数字仍在逐年增加。HIV 主要通过感染宿主 CD4⁺T 淋巴细胞,削弱宿主的免疫防御功能,使感染者患上各种感染性疾病和罕见病的概率大大增加^[36]。目前,由于 ART 的应用,AIDS 已经从绝症转变为慢性疾病,其主要死因也越来越多归咎于其他与年龄相关的疾病,心血管疾病在其中占据了显著位置,并且 HIV 本身在 As 的发生中也起到了不可忽视的作用^[37]。

研究表明,HIV 感染常常伴随着慢性炎症状态的持续存在,这是 HIV 相关心血管疾病发生的核心机制,除了能够通过核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等信号途径促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和 C 反应蛋白等炎症因子的大量释放外,HIV 感染还能通过病毒的复制、微生物易位感染以及合并其他微生物的感染来激活宿主免疫系统诱发炎症^[38]。B 细胞在 As 的发病机制中的作用目前尚不清楚,但最近的研究表明 B 细胞在 HIV 感染者中以亚群依赖性的方式影响 As 的进展。一项横断面研究结果显示,在接受 ART 的 HIV 感染者血液 B 细

胞激活因子水平仍然会发生改变,导致边缘区的调节性 B 细胞潜能下降,而这种持续性的 B 细胞功能改变是 As 早期进展的原因之一^[13]。此外,HIV 感染还能激活 NLRP3 等炎性小体放大炎症级联反应,并通过该途径增加泡沫细胞的形成^[14]。HIV 相关蛋白对内皮细胞的损伤是感染后 As 发展的另一重要原因,例如包膜糖蛋白 120 被认为具有细胞毒性,可以促进氧化应激和细胞凋亡来破坏内皮细胞的功能并危及其存活,而转录反式激活因子和 Nef 蛋白则可以通过 NF- κ B 依赖性途径诱导内皮炎症和单核细胞黏附^[15](图 1)。值得注意的是,尽管 ART 已将 HIV 感染转变为一种可管理的慢性疾病,但 ART 药物使患者更容易出现血脂异常。长期使用 ART 通常会导致患者心血管疾病的发生率显著上升^[39]。因此,未来针对 AIDS 患者的治疗措施,除了要注重于如何控制患者体内的炎症水平、减少 HIV 对宿主细胞的损害之外,还应该对现有的 ART 治疗手段进行优化,减少其不良反应,提高 AIDS 患者的生活质量。

5 巨细胞病毒

巨细胞病毒是一种 β 疱疹病毒,是全球最常见的病毒之一,据统计其血液阳性率为 60% ~ 90%,并且几乎所有人都会在某阶段接触到该病毒,甚至还可能引起终身持续性感染。通常来说,巨细胞病毒感染在免疫力正常人群中的感染不会表现出明显的症状或仅出现轻微的自限性发热,但在诸如 AIDS 患者等免疫力低下的人群中则会引起严重的并发症,例如肺炎、肝炎及脑炎等。巨细胞病毒也是造成新生儿出生缺陷的主要病原体之一,并且其原发感染还会导致单核细胞增多症样综合征^[40]。越来越多的研究表明,巨细胞病毒是炎性心血管疾病的病原学因子,临床和基础研究指出巨细胞病毒感染在疾病进程的每一个阶段都可以通过增强炎症反应和血管损伤等促进心血管疾病的发展^[41]。

当巨细胞病毒感染人体后,会刺激机体分泌 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的效应 T 细胞增加,并持续诱导全身炎症反应的存在,导致血清中 Th1 型细胞因子如 IL-18、IFN- γ 等的浓度维持在较高水平^[16],这与 As 患者的情况保持一致(图 1)。研究发现,即使是在免疫功能正常的健康者中,巨细胞病毒感染也会保持慢性炎症状态的持续,而这种低度慢性炎症通常被视为 As 发生的高危因素^[17]。巨细胞病毒感染往往涉及多组织和多器官系统,内皮

细胞、巨噬细胞、树突状细胞等均为其感染靶细胞,多项研究发现,在 As 斑块中可以检测到巨细胞病毒的存在,而这种斑块内的感染往往与斑块破裂等急性事件密切相关^[18]。巨细胞病毒对内皮细胞中的致病机制是独特的,有证据表明,巨细胞病毒除了可以通过增加内皮表面黏附分子的表达来扰乱内皮完整性、导致内皮细胞功能障碍外,还可以通过诱导 N⁶-甲基腺苷修饰异常增高促进内皮细胞凋亡^[19]。而在长期慢性感染中,这种针对内皮的细胞嗜性势必会导致 As 的发生。最近的一项研究表明,巨细胞病毒感染可以选择性地促进 SIRT1 的翻译,促进 Akt/mTORC1 信号传导以驱动感染的单核细胞内促存活因子的翻译,延长单核细胞的生命,保证巨细胞病毒的完整生命周期,而这种长寿的非经典单核细胞在斑块中的丰度与 As 疾病的进展呈正相关^[20-21]。

由于巨细胞病毒感染症状不明显,患者往往在早期阶段难以察觉,这在 As 患者中可能会导致疾病的进展。因此,开发更灵敏和更便捷的巨细胞病毒检测方法尤为重要。此外,将巨细胞病毒检测纳入 As 患者的筛查项目中有助于更全面地预防 As 进展。由于巨细胞病毒对于内皮细胞的侵袭性,应制定出相应的保护策略来减少巨细胞病毒带来的内皮损害,并应针对巨细胞病毒开发出更有效的抗病毒治疗方法。

6 严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型

严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)是一种能广泛感染人和动物的 RNA 病毒,归属于冠状病毒,在 2003 年以前冠状病毒仅被认为可导致普通感冒等轻微症状,但 SARS-CoV 的出现改变了这一认知,其强烈的破坏性和高度传染性对人类健康带来了巨大的威胁。2019 年,SARS-CoV-2 首次被发现并迅速席卷全球,由其引发的新型冠状病毒感染导致了数以万计的患者死亡,时至今日 SARS-CoV-2 仍在世界范围内传播,并持续对人类健康造成影响^[42]。

有研究表明,SARS-CoV-2 除了能引起急性呼吸道症状,还能引发炎症因子异常分泌,促进 As 的发生发展,这意味着即使通过对症治疗清除了 SARS-CoV-2 的感染,但其在感染者体内造成的深远影响可能仍然是一种潜在的威胁,Chau 等^[22]通过构建血管免疫类器官模型证明了这一点。SARS-CoV-2

感染人体后,通过与 ACE2 受体结合进入宿主细胞,这是导致患者发生肺炎的关键机制,而 ACE2 正常的表达和功能是维持人体心血管内皮完整和功能正常的重要前提,因此,病毒与 ACE2 的高度亲和可能导致血管内皮功能障碍,这是 SARS-CoV-2 促进 As 的另一重要途径^[23](图 1)。此外,在 SARS-CoV-2 感染者体内可检测到中性粒细胞胞外陷阱的上调,这与免疫性血栓形成密切相关,且 SARS-CoV-2 诱导的炎症级联反应通常会导致高凝状态,这都是 As 发生发展的重要因素^[24]。

目前,针对 SARS-CoV-2 引起的疾病尚无特效治疗手段,疫苗接种成为关键的预防措施。鉴于病毒的变异,SARS-CoV-2 的传播和症状更为隐匿,未来 SARS-CoV-2 可能引起的慢性疾病或将成为人类健康面临的主要挑战。因此,开发更有效的疫苗和治疗药物是未来研究的首要任务。

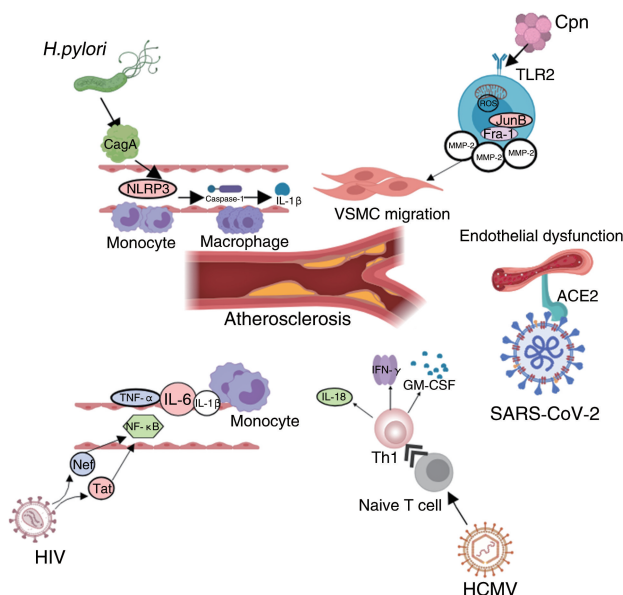


图 1. 特定微生物感染促进 As 发展

Figure 1. Specific microbial infections promote the progression of As

7 其他病原体

除了上述几种感染病原体,还有一些病原微生物同样与 As 的发病机制密切相关,例如牙龈卟啉单胞菌,该菌是一种与牙周病密切相关的口腔科常见病原菌,可以通过诱导内皮功能障碍、促进泡沫细胞形成以及 VSMC 增殖和钙化、导致调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞失衡等促进 As 的发生和发展^[43]。肠道菌群是寄生于人体肠道的一个庞大微生物群,

包含数千种上万亿个微生物,大量的研究已经揭示了正常的肠道菌群比例对于心血管健康至关重要,相反,肠道生态的失调则能通过代谢依赖性途径改变各种代谢物的产生来发挥促 As 作用,其中最为重要的代谢物为三甲基胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)。早期的研究揭示,巨噬细胞清道夫受体和 CD36 的表达在 TMAO 依赖性上调作用下受损,这会干扰巨噬细胞内的胆固醇代谢,进而促进泡沫细胞形成^[44]。此外, TMAO 水平升高会激活 NF- κ B 通路,促进炎症因子的释放,并有助于血小板聚集和血栓形成^[45-46]。研究发现,牙龈卟啉单胞菌感染会导致肠道菌群的失调,从而促进 As 的发展^[47],虽然其中的机制暂不明确,但这提示了微生物之间的相互影响同样在 As 中发挥作用。流感病毒作为一种季节性爆发的病原体,被证明可以通过促进炎症、平滑肌细胞增殖、As 斑块中的纤维蛋白沉积和激活 p53 信号转导并加速 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡等途径加速 As 的进展。此外,流感病毒疫苗的接种也有助于预防 As 的发生^[48]。

8 总结与展望

在避免传统风险的情况下,As 仍有可能发生或发展。众多的研究表明微生物感染因素可能在 As 的发生发展中扮演着重要角色,尽管某些微生物感染促进 As 的机制仍不明确,但大多数研究已经表明,微生物感染可能从加重炎症反应、感染 As 相关细胞并造成损伤和影响细胞代谢等方面促进 As 的进展。这些研究提示,在未来对于 As 防治研究中,制定针对微生物感染促进 As 进展的诊疗策略尤为重要;微生物之间的相互作用对于 As 的影响也需加大关注的力度。某些益生菌已经被证明可以抑制 As 的发展,例如,对结肠癌手术患者使用由嗜酸乳杆菌 BCMC 12130、BCMC 12451 等 6 种益生菌混合药物后,体内炎症因子 IL-6 等显著降低^[49],表明益生菌对 As 的预防具有潜在意义。微生物感染与 As 之间的关系是一个复杂且不断发展的研究领域,未来应该加大关注的力度并加强多学科之间的合作交流,跨学科的研究将有助于全面理解微生物感染与 As 之间的相关性,积极推进 As 新的诊疗策略发展。

[参考文献]

- [1] FAN J, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160.
- [2] SINGH B, CUI K, EISA-BEYGI S, et al. Elucidating the

- crossstalk between endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) and endothelial autophagy in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2024, 155: 107368.
- [3] LECHNER K, VON SCHACKY C, MCKENZIE A L, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(4): 394-406.
- [4] SHEN X, LI L, SUN Z, et al. Gut microbiota and atherosclerosis-focusing on the plaque stability[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 668532.
- [5] XIA X, ZHANG L, WU H, et al. CagA⁺ *Helicobacter pylori*, Not CagA⁻ *Helicobacter pylori*, infection impairs endothelial function through exosomes-mediated ROS formation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 881372.
- [6] ARAMOUNI K, ASSAF R K, AZAR M, et al. Infection with *Helicobacter pylori* may predispose to atherosclerosis: role of inflammation and thickening of intima-media of carotid arteries[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1285754.
- [7] NINOMIYA R, KUBO S, BABA T, et al. Inhibition of low-density lipoprotein uptake by *Helicobacter pylori* virulence factor CagA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556: 192-198.
- [8] LI B W, LIU Y, ZHANG L, et al. Cytotoxin-associated gene A (CagA) promotes aortic endothelial inflammation and accelerates atherosclerosis through the NLRP3/Caspase-1/IL-1 β axis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(11): e21942.
- [9] OTANI T, NISHIHARA K, AZUMA Y, et al. *Chlamydia pneumoniae* is prevalent in symptomatic coronary atherosclerotic plaque samples obtained from directional coronary atherectomy, but its quantity is not associated with plaque instability: an immunohistochemical and molecular study [J]. *Clin Pathol*, 2022, 15: 2632010X221125179.
- [10] ZHAO X, MIAO G, ZHANG L, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection induces vascular smooth muscle cell migration and atherosclerosis through mitochondrial reactive oxygen species-mediated JunB-Fra-1 activation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 879023.
- [11] 乔莞宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
QIAO G N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 312-321.
- [12] WU X, CHENG B, GUO X, et al. PPAR α / γ signaling pathways are involved in *Chlamydia pneumoniae*-induced foam cell formation via upregulation of SR-A1 and ACAT1 and downregulation of ABCA1/G1 [J]. *Microb Pathog*, 2021, 161(Pt B): 105284.
- [13] ARANGUREN M, DOYON-LALIBERTÉ K, EL-FAR M, et al. Subclinical atherosclerosis is associated with discrepancies in BAFF and APRIL levels and altered Breg potential of precursor-like marginal zone B-cells in long-term HIV treated individuals [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 11(1): 81.
- [14] CAOCCI M, NIU M, FOX H S, et al. HIV infection drives foam cell formation via NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2367.
- [15] HIJMANS J G, STOCKELMAN K, LEVY M, et al. Effects of HIV-1 gp120 and TAT-derived microvesicles on endothelial cell function [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2019, 126(5): 1242-1249.
- [16] ESSA S, SAFAR H A, RAGHUPATHY R. Cytokine responses to major human cytomegalovirus antigens in mouse model[J]. *Cytokine*, 2024, 176: 156546.
- [17] ANDREU-SÁNCHEZ S, RIPOLL-CLADELLAS A, CULINSCAIA A, et al. Antibody signatures against viruses and microbiome reflect past and chronic exposures and associate with aging and inflammation [J]. *Science*, 2024, 27(6): 109981.
- [18] CRISTESCU C V, ALAIN S, RUTĂ S M. The role of CMV infection in primary lesions, development and clinical expression of atherosclerosis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13): 3832.
- [19] ZHU W, ZHANG H, WANG S. Vitamin D3 suppresses human cytomegalovirus-induced vascular endothelial apoptosis via rectification of paradoxical m⁶A modification of mitochondrial calcium uniporter mRNA, which is regulated by METTL3 and YTHDF3 [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 861734.
- [20] MILLER M J, AKTER D, MAHMUD J, et al. Human cytomegalovirus modulates mTORC1 to redirect mRNA translation within quiescently infected monocytes [J]. *J Virol*, 2024, 98(2): e0188823.
- [21] 王 敏, 李 瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 265-270.
WANG M, LI J. Progress on the role of inflammatory cells in atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 265-270.
- [22] CHAU C W, TO A, AU-YEUNG R K H, et al. SARS-CoV-2 infection activates inflammatory macrophages in vascular immune organoids[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8781.
- [23] KUMAR A, NARAYAN R K, KUMARI C, et al. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 145: 110320.
- [24] LOU M, YUAN D, LIAO S, et al. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients [J]. *J Neurovirol*, 2021, 27(1): 35-51.
- [25] RAITAKARI O, PAHKALA K, MAGNUSSEN C G. Pre-

- vention of atherosclerosis from childhood [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(8): 543-554.
- [26] PUYLAERT P, ZUREK M, RAYNER K J, et al. Regulated necrosis in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(11): 1283-1306.
- [27] CAI Y, LI Z. Mathematical modeling of plaque progression and associated microenvironment: how far from predicting the fate of atherosclerosis? [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2021, 211: 106435.
- [28] MILLER C L, ZHANG H. Clarifying the distinct roles of smooth muscle cell-derived versus macrophage foam cells and the implications in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(6): 2035-2037.
- [29] GUSEV E, SARAPULTSEV A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7910.
- [30] CIMMINO G, DI SERAFINO L, CIRILLO P. Pathophysiology and mechanisms of acute coronary syndromes: atherothrombosis, immune-inflammation, and beyond [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(5): 351-362.
- [31] LU J, VAN HOANG D, HAYASHI Y, et al. Negative-high titer of *Helicobacter pylori* antibody and lipid profiles [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9984255.
- [32] 刘晋阳, 陈峥宏, 马牧溪, 等. 幽门螺杆菌相关胃外疾病研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2024, 46(3): 414-424.
- LIU J Y, CHEN Z H, MA M X, et al. Research progress of *Helicobacter pylori*-associated extragastric diseases [J]. *Acta Acad Med Sin*, 2024, 46(3): 414-424.
- [33] SHI H, LI Y, DONG C, et al. *Helicobacter pylori* infection and the progression of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2022, 27(1): e12865.
- [34] MIYASHITA N. Atypical pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Respir Investig*, 2022, 60(1): 56-67.
- [35] KHOSHAYAN A, TAHERI F, MOGHADAM M T, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection with atherosclerosis: review and update of *in vitro* and animal studies [J]. *Microb Pathog*, 2021, 154: 104803.
- [36] MISRA M, JEFFY J, LIAO C, et al. HIResist: a database of HIV-1 resistance to broadly neutralizing antibodies [J]. *Bioinformatics*, 2024, 40(3): btae103.
- [37] PARK B, CHOI Y, KIM J H, et al. Mortality and causes of death among individuals diagnosed with human immunodeficiency virus in Korea, 2004-2018: an analysis of a nationwide population-based claims database [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(18): 11788.
- [38] MU W, PATANKAR V, KITCHEN S, et al. Examining chronic inflammation, immune metabolism, and T cell dysfunction in HIV infection [J]. *Viruses*, 2024, 16(2): 219.
- [39] VEMULAPALLI A C, ELIAS A A, YERRAMSETTI M D, et al. The impact of contemporary antiretroviral drugs on atherosclerosis and its complications in people living with HIV: a systematic review [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e47730.
- [40] GRIFFITHS P, REEVES M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(12): 759-773.
- [41] FULKERSON H L, NOGALSKI M T, COLLINS-MCMILLEN D, et al. Overview of human cytomegalovirus pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2244: 1-18.
- [42] KAUL R, DEVI S. Coronavirus: a crippling affliction to humans [J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2022, 16(3): 226-242.
- [43] ZHANG J, XIE M, HUANG X, et al. The effects of *Porphyromonas gingivalis* on atherosclerosis-related cells [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766560.
- [44] GENG J, YANG C, WANG B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 941-947.
- [45] QIAN B, ZHANG K, LI Y, et al. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1059349.
- [46] 支晨曦, 谢忠成, 李 靓, 等. 中国动脉粥样硬化近三年基础研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 744-752.
- ZHI C X, XIE Z C, LI L, et al. The progress of the national preclinical research of atherosclerosis in the recent three years [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 744-752.
- [47] PARK S, KIM I, HAN S J, et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* infection affects intestinal microbiota and promotes atherosclerosis [J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(11): 1553-1567.
- [48] JUNG S H, LEE K T. Atherosclerosis by virus infection: a short review [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(10): 2634.
- [49] ZHAI T, WANG P, HU X, et al. Probiotics bring new hope for atherosclerosis prevention and treatment [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3900835.

(此文编辑 文玉珊)