

· 综 述 ·

炎症在动脉粥样硬化中的作用

秦胜梅 葛均波

在西方国家,动脉粥样硬化的发病率和死亡率一直雄居榜首,如何防治成为近年来面临的重大问题,根据既往认为的危险因素进行防治并未取得应有的效果。自从1983年Warren和Marshall从胃粘膜中分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp),并发现Hp慢性感染是消化性溃疡的主要致病因素后,引发了人们的进一步思考:是否既往认为是非感染性疾病的动脉粥样硬化也与慢性感染有关?由此进行了一系列的研究,大部分结果令人欢欣鼓舞。

1 C反应蛋白与炎症、动脉粥样硬化的关系

从目前已有的知识来看,动脉粥样硬化斑块内的炎症反应与斑块的产生、破裂和心肌梗死有关。基础研究发现在某些因素作用下,如高脂饮食以后,内皮细胞表面表达选择性的粘附分子增加,能够结合血液中的多种白细胞,尤其是血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),能与存在于早期动脉粥样斑块内的巨噬细胞、T细胞结合。基因工程使实验老鼠的VCAM-1表达缺陷能阻断粥样病损的发展^[1]。一旦粘附到内皮细胞,白细胞便进入到血管壁中层。在促炎因子的刺激下白细胞、血管内皮细胞(endothelial cell, EC)和平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)可以合成和分泌趋化因子,而它们又都能表达趋化因子受体,在炎症状态其表达可增加并与炎症程度成正相关,在白细胞向炎症部位趋化和随后的活化过程中起重要的作用。有些趋化因子还能够调节EC和SMC的增生和转移,这在动脉粥样硬化斑块的形成中起了重要作用。同时巨噬细胞表达脂蛋白受体,可以摄取脂质变成泡沫细胞。随着炎症过程的继续,活化的白细胞及血管壁细胞释放纤维化介质,包括一些肽类生长因子,促使SMC复制及产生致密的细胞外基质。不稳定的斑块多有一薄层纤维帽和较多的炎症

细胞,包括B细胞、巨噬细胞和T细胞。活化的T细胞能够激活斑块内的巨噬细胞,使之释放基质金属蛋白酶和其他酶类降解胶原和纤维帽。另外活化的T细胞能分泌IFN- γ ,它能抑制胶原的产生。这些均可导致纤维帽的变薄和破裂产生心绞痛和心肌梗死^[2]。其中T细胞的活化是引起这一过程的起始因素。许多致炎因素如氧化-低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, OX-LDL)、感染均可以活化T细胞^[3]。

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是最理想的一种反映体内炎症反应的标志物。与胞因子不同,它具有较长的半衰期,24h的血浓度稳定^[4],体外易于检测的特点。尤其是标准的高敏检测手段应用以后,在新鲜、储存和冰冻血浆中的检测结果近似,适于临床应用。另外,CRP本身能结合、活化补体,使细胞粘附分子和组织因子的表达增加,介导内皮巨噬细胞吞噬LDL,增加单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的生成,促使单核细胞聚集于血管壁^[5],参与炎症反应。

有研究者^[6]对健康的临床医师随访5年,发现CRP的水平对于未来心肌梗死的发生率具有较高的预测价值。血栓形成和劳动能力丧失欧洲一致行动研究(European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities, ECAT)对2121例具有稳定型或不稳定型心绞痛病史的患者随访2年,其中1/5的患者CRP水平较高,其心肌梗死或心血管死亡的发生率较其他4/5患者高出2倍余,说明CRP的水平也能在早期冠状动脉疾病患者中预言未来心肌缺血事件的发生率。多元COX回归分析提示,CRP是一个独立的估计死亡危险性的因素,由此可见,作为炎症标志物的CRP在冠脉疾病的产生和发展中具有预报价值,是一个独立的危险因素,说明炎症与冠脉疾病有关^[7]。

2 致炎因素

既往认为一些非感染因素例如OX-LDL是动脉粥样硬化的主要原因,但是对心脏缺血事件有独

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院心脏内科

作者简介:秦胜梅,女,医学学士,住院医师

通讯作者:秦胜梅,电话:010-64041990-2390;E-mail:qinshengmei@sclu.com

立预测价值的血浆 CRP 水平与血浆脂类物质水平不相关^[8],这一缺乏相关性说明 OX-LDL 不是引起动脉粥样硬化的唯一因素,而 CRP 与已知心血管疾病的主要危险因素如吸烟、糖尿病也缺乏相关性^[9],因此可能是存在外源性的、与目前认为的危险因素不相关的其他因素引起慢性炎症,导致动脉粥样硬化斑块的产生和发展,其中之一就是慢性感染。目前研究较多的是肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, CP)、巨细胞病毒(*Cytomegalovirus*, CMV)和 Hp。

3 慢性感染与动脉粥样硬化的关系

要证明某一感染与动脉粥样硬化相关,需要有血清学证据、组织学证据、动物模型和治疗试验证据。目前研究最多,结果最确实的是 CP。

3.1 CP 与动脉粥样硬化 Dahlen 等^[10]研究结果提示男性冠心病(coronary heart disease, CHD)患者 CP IgG 抗体效价 >1:256 的检出数明显高于对照组。1988 年 Saikku 等^[11]通过血清学检测发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和 CHD 患者血清肺炎衣原体 IgG 阳性率分别较对照组高 51% 和 33%,提示 CP 不但与动脉粥样硬化有关,而且与动脉粥样硬化的程度有一定的相关性。之后 Saikku 等^[12]又长期随访了患高脂血症而无心脏疾病证据的患者,发现血清肺炎衣原体 IgG 阳性的患者心血管疾病的发生率较对照组高 2.6 倍,表明 CP 与动脉粥样硬化及 CHD 有关,但 IgG 仅提示曾经感染 CP,而不能说明存在慢性感染,于是另外一些技术应用到试验中。

Jackson 等^[13]采用 PCR 和免疫细胞化学方法,尸检 38 例的心血管组织、非心血管组织和 33 例肉芽肿活检标本,提示冠状动脉中肺炎衣原体的检出率远高于其他组织($P < 0.01$),33 例肉芽肿活检标本仅 3 例检测阳性,提示肺炎衣原体易于侵犯心血管系统。Muhlestein 等采用免疫荧光法观察了 90 例有 CHD 症状患者的冠状动脉切出标本并与意外死亡者相比较,前者肺炎衣原体明确阳性者 66 例(73%),可疑阳性者 5 例(6%),后者只有 1 例($P < 0.01$)^[14]。Higuchi 等应用组化、免疫组化和原位杂交的方法研究致命性的破裂斑块组织及稳定的斑块,半定量 CP 阳性的细胞及定量大量表达 CP 的淋巴细胞,发现前者含有较多的 CP 阳性的细胞和更多的炎症反应。表明 CP 较易侵犯心血管系统且与 AS 的发生和发展相关。

要证明某一病原是一疾病的致病因素,根据

Koch 原理,必须符合 3 个条件:① 此病原存在于大部分或全部的患病组织中。② 当此病原侵犯另一组织时会产生同样的疾病。③ 在患病组织中一定会发现此病原。

Fong 等^[15]将 11 只正常饮食的家兔鼻内接种 CP 后 4 周内,2 只在主动脉处有新发的动脉粥样硬化斑块。由于形成的斑块较小,Juhan-Vague 等^[9]将 30 只家兔给予 0.25% 胆固醇饮食,10 只鼻内滴注钠盐作对照,其余 20 只鼻内接种 CP,其中 10 只予阿奇霉素(azithromycin),结果表明,存在感染而未治疗一组家兔的主动脉粥样硬化较其他两组明显加速。另外细胞学研究发现 CP 感染的单核细胞与受损部位的血管内皮细胞的粘附能力增强,使血管壁局部的单核细胞大量聚集,而且含有 CP 的斑块内 CD₈⁺ 的 T 细胞明显增多^[16,17],均支持 CP 在动脉粥样硬化的产生和发展中起一定的作用。

关于 CP 的治疗试验大部分都在进行中,已有的结果较为乐观。如 Anderson 等^[18]将 302 例冠状动脉疾病且 CP 血清学阳性的患者随机给予阿奇霉素或安慰剂,并随访 6 个月,分别在治疗结束时、随访 3 个月和 6 个月时抽血检查 CRP, IL-6, IL-1 及 TNF- α 等炎症因子,发现治疗结束时以及 ≥ 3 个月对照组和治疗组炎症因子水平的差异无显著性意义,6 个月时治疗组 CRP, IL-6 水平有显著的下降,但是否这一下降将进一步导致缺血事件的下降有待进一步研究。Gurfinkel 等^[19]将 202 例不稳定型心绞痛患者随机给予 30d 阿奇霉素及安慰剂治疗,30d 内接受药物治疗的患者心血管事件的发生率有显著的下降(9% 比 2%, $P = 0.03$),随访 6 个月这一差异减小且无统计学意义。由于药物治疗的时机和药物的其他作用机制可以影响最终结果,所以在评价药物治疗的效果时必须予以考虑。

3.2 CMV 与动脉粥样硬化 20 世纪 60 年代末期,研究者发现一种疱疹病毒可以引起鸡的 Marek 淋巴瘤,患有淋巴瘤的鸡均有显著的动脉粥样硬化,于是人们开始研究疱疹病毒与动脉粥样硬化的相关性。其中,关于 CMV 的研究最为广泛。CMV 复制相当缓慢,感染后多数情况下为隐性感染状态,长期潜伏于体内,在一定的条件下如接触平滑肌细胞后可以被激活。

Blum 等^[20]发现 CMV-IgG 滴度在动脉粥样硬化患者中明显高于对照组。Espinola-Klein 等^[21]应用颈动脉内膜中层的厚度来代表早期动脉粥样硬化,颈动脉的狭窄水平来代表进展期的动脉粥样硬

化,发现 CMV IgG 水平与早期和进展期动脉粥样硬化水平显著相关。Adam 等^[22]发现 >90% 的动脉粥样硬化斑块中可以找到 CMV,且 CMV 血清学阳性者较对照组具有较高的动脉粥样硬化的发生率。近年来动物实验发现 CMV 可以导致 AS 病变, Benenesi 等^[23]以小鼠 CMV 接种 BALB/c 小鼠,发现动脉壁内皮细胞和平滑肌细胞表达 CMV 抗原,动脉管壁炎症细胞堆积,与人类 AS 早期病变类似。

但也有研究结果提示 CMV 与动脉粥样硬化无相关性。Saetta 等^[24]选择 40 例动脉粥样硬化患者的颈动脉切除术标本,应用免疫组化的方法检测 CMV 微粒或 CMV-DNA,结果均为阴性。Adler 等^[25]在冠状动脉硬化斑块中亦未检测到有关 DNA 片段。

3.3 Hp 与动脉粥样硬化 CHD 与 Hp 的关系由 Mendall 等在 1994 年首先提出,目前血清学的研究较多,也找到了一些病理学依据。研究结果倾向于 Hp 血清学阳性与动脉粥样硬化有关,但总体上看关系不大。Rechcinski 等^[26]在不稳定型心绞痛患者和无症状的志愿者中应用 ELISA 的方法检测 Hp 抗体,发现患不稳定型心绞痛患者的 Hp 阳性率较后者明显高。Markus 等证实颈动脉粥样硬化的患者 Hp 血清学阳性率较正常对照组明显升高(58.8%比 44.5%, $P=0.01$),且 Hp 血清学阳性与脑血管疾病发病率的比值为 1.78(95% CI 1.14~2.77),去除其他影响因素仍有显著的相关性,为 1.63(95% CI 1.02~2.60)。说明 Hp 感染是心脑血管疾病的独立危险因素,且至少与动脉粥样硬化的发展部分相关^[27]。

Farsak 等^[28]选择了 85 例行冠状动脉旁路手术、颈动脉内膜切除术及腹主动脉手术的患者,共取 46 个动脉粥样硬化的内膜切除样本,39 个正常降主动脉的内膜切除样本,应用 PCR 技术检测 Hp DNA,发现前者 17 例阳性(37%),而后者除 1 例外均是阴性($P<0.001$)。说明 Hp 在动脉粥样硬化的发生和发展中起了一定的作用。但 Radke 等^[29]将行冠状动脉旁路手术的 53 例患者冠状动脉内膜切除取样,应用 PCR,分子杂交及 DNA 序列分析未发现 Hp。同样, Malnick 等^[30]在颈动脉内膜切除标本中应用 PCR 技术亦未检测到 Hp。

近来也有作者认为动脉粥样硬化并不是与某一病原感染有关,而是与感染病原的总量有关,即病原负荷相关。有研究表明,当几种病原如(CMV, CP 等)均为冠状动脉疾病的危险因素,则病原负荷与动

脉粥样硬化的关系更加显著^[31]。因为当病原负荷增加时血 CRP 水平增加,由于 CRP 是一种炎症标志物,故至少病原负荷与 CHD 的关系部分与感染诱导的炎症有关。另一研究^[32]在 900 例 CHD 患者中测定了 CMV, CP, HAV, HSV1, HSV2 的抗体,随访发现个体感染的病原总量增加时,心肌梗死或心脏性死亡的危险性增加。Zhou 等^[33]认为可能与感染诱导的循环细胞因子或者对病原的免疫反应有关。

综上所述,大量的研究已证实感染与动脉粥样硬化有一定的关系,但目前的研究尚是初步的,其因果关系及详细的发病机制尚需进一步探讨。

参考文献

- 1 Cybulsky MI, Liyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2001, 107:1255-1262.
- 2 Libby P, Rider PM, Maseri A, et al. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105:1135-1143.
- 3 Warner SJ, Friedman GB, Libby P. Regulation of major histocompatibility gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1989, 9:279-288.
- 4 Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*, 2001, 47:426-430.
- 5 Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reaction protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:2094-2099.
- 6 Ridker PM, Cushman M, Stampher MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1996, 336:973-979.
- 7 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 1997, 349:462-466.
- 8 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*, 1998, 98:839-844.
- 9 Juhan-Vague I, Tompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13:1865-1873.
- 10 Dahlen GH, Borman J, Birgander LS, et al. Lp(a), Lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1995, 114:165-174.

- 11 Saikku P, Leionen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988,2:983-986.
- 12 Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic *chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med*, 1992,116:273-278.
- 13 Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, et al. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol*, 1997,150:1785-1790.
- 14 Higuchi MD, Castelli JB, Aiello VD, et al. Great amount of *C. pneumoniae* in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. *Arq Bras Cardiol*, 2000,74:149-151.
- 15 Fong IW, Chiu B, Viira E, et al. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol*, 1997,35:48-52.
- 16 Kalayoglu MV, Perkins BN, Byrne GI, et al. *Chlamydia pneumoniae*-infected monocytes exhibit increased adherence to human aortic endothelial cells. *Microbes-Infect*, 2001,3:963-969.
- 17 Nadareishvili ZG, Koziol DE, Szekely B, et al. Increased CD₈(+) T cell associated with *Chlamydia pneumoniae* in symptomatic carotid plaque. *Stroke*, 2001,32:1966-1972.
- 18 Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection. The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) Study. *Circulation*, 1999,99:1540-1547.
- 19 Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. *Lancet*, 1997,350:404-407.
- 20 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. *Am J Cardiol*, 1998,81:866-868.
- 21 Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Cytomegalovirus, or Herpes simplex virus infection? *Stroke*, 2000,31:2127-2133.
- 22 Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet*, 1987,2:291-293.
- 23 Berenesi K, Endresz V, Klurfeld D, et al. Early atherosclerotic plaques in the aorta following cytomegalovirus infection of mice. *Cell Adhes Commun*, 1998,5:39-41.
- 24 Saetta A, Fanourakis G, Agapitos E, et al. Atherosclerosis of the carotid artery: absence of evidence for CMV in involvement in atheroma formation. *Cardiovasc Pathol*, 2000,9:181-183.
- 25 Adler SP, Hur JK, Wang JB, et al. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis*, 1998,177:209-210.
- 26 Rechcinski T, Mrozowska-peruga E, Sadowska B, et al. A comparison of titers of immunoglobulins A and G reacting with *Helicobacter pylori* antigens in patients with unstable angina and symptomless blood donors. *Pol Arch Med Wewn*, 1999,102:973-978.
- 27 Markus HS, Mendall MA. *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998,64:104-107.
- 28 Farsak B, Yildirim A, Akyon Y, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol*, 2000,38:4408-4411.
- 29 Radke PW, Merkelbach-bruse S, Messmer BJ, et al. Infectious agents in coronary lesions obtained by endarterectomy: pattern of distribution, coinfection, and clinical findings. *Coron Artery Dis*, 2001,12:1-6.
- 30 Malnick SD, Goland S, Kaftoury A, et al. Evaluation of carotid arterial plaques after endarterectomy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Cardiol*, 1999,83:1586-1587.
- 31 Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol*, 2000,85:140-146.
- 32 Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation*, 2001,103:45-51.
- 33 Zhou YF, Shou M, Guetta E, et al. Cytomegalovirus infection of rats increases the neointimal response to vascular injury without consistent evidence of direct infection of vascular wall. *Circulation*, 1999,100:1569-1575.

(收稿日期:2002-04-25)

(本文编辑 李棉生)