

• 论 著 •

流感病毒感染与急性心肌梗死关系的研究*

关秀茹,马学华,蒋丽鑫,林春艳,韩 丽,杜柏岩
(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科 150001)

摘 要:目的 探讨流感病毒(IV)感染与急性心肌梗死(AMI)的关系。方法 采用 ELISA 法检测 74 例 AMI 患者和 77 例对照组 IV-A、IV-B 抗体及白细胞介素-18(IL-18)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)的水平,并对冠心病危险因素进行调查。结果 AMI 组 IV-A IgG、IV-B IgG 阳性率及 IL-18、hsCRP 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),且 IgG 水平与 IL-18、hsCRP 呈正相关。校正冠心病危险因素前后,IV-A 和 IV-B IgG 阳性均与 AMI 有相关性。结论 IV 感染可能激发或加重冠状动脉内炎性反应,IL-18 和 hsCRP 参与 AMI 的病理过程。

关键词:正黏病毒科; 动脉粥样硬化; 心肌梗死; 白细胞介素 18

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.16.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)16-1800-02

Research on relationship between influenza virus infection and acute myocardial infarction*

Guan Xiuru, Ma Xuehua, Jiang Lixin, Lin Chunyan, Han Li, Du Baiyan

(Department of Laboratory Diagnostics, the First Clinical College of Harbin Medical University, 150001, China)

Abstract: Objective To study the association between influenza virus infection and acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 74 patients with AMI (AMI group), 77 healthy controls were enrolled (control group). For all subjects, antibodies specific for IV-A and IV-B, levels of interleukin-18 (IL-18) and hypersensitive C-reactive protein (hsCRP) were measured by ELISA. Meanwhile, the risk factors of coronary heart disease were investigated. **Results** The positive rates of antibodies specific for IV-A and IV-B IgG, and levels of IL-8 and hsCRP in AMI group were all significantly higher than those in control group. For AMI group, there was positive correlation between level of IgG and levels of IL-8 and hsCRP. After the adjustment of cardiovascular risk factors, IV-A and IV-B IgG antibodies were both correlated with AMI. **Conclusion** There could be significant correlation between influenza virus infection and AMI. IL-18 and hsCRP may be involved in the pathogenesis of atherosclerosis and myocardial infarction by inducing and accelerating coronary artery inflammation.

Key words: orthomyxoviridae; atherosclerosis; myocardial infarction; interleukin-18

流行性感冒病毒简称流感病毒(influenza virus, IV),属于正黏病毒,具有高度传染性,能在短期内突然发生,迅速蔓延,造成不同程度甚至世界性大流行。主要原因是 IV 表面抗原的频繁变异,因此研制有效的流感疫苗对控制流感流行具有极其重要的意义^[1]。近年来发现在流感流行季节,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的发病率及死亡率呈上升趋势,注射流感疫苗可以预防和减少 AMI 的发生,笔者通过病例对照研究探讨 IV 与 AMI 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 AMI 组为 2005 年 11 月至 2006 年 3 月在本院心脏病监护病房(CCU)治疗的患者 74 例,其中男 40 例,女 34 例,平均年龄(59.95±11.19)岁,诊断标准符合 1999 年美国心脏病学会(ACC)标准;对照组来源于本院体检中心体检健康者 77 例,其中男 39 例,女 38 例,平均年龄(58.23±7.75)岁,排除冠心病、糖尿病、高血压、高血脂等疾病。该项研究得到所有受试对象的知情同意和配合。

1.2 仪器与试剂 IV-A 和 IV-B IgG 抗体检测试剂盒由德国欧蒙实验免疫制品有限公司提供。白细胞介素-18(IL-18)检测试剂盒由美国 BPB 公司提供。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)抗体由美国 Beckman Coulter 公司提供。血脂、血糖试剂由日本 Olympus 公司提供。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 所有入选者均采集空腹静脉血,3 000 r/min 分离血清,置于-70℃冰箱保存备用。IV-A、IV-B IgG 抗体和 IL-18 采用双抗体夹心 ELISA 方法,用全自动酶免分析仪检测。hsCRP 应用美国 Beckman Coulter 公司 Immage 特种蛋白分析仪,采用散射比浊法检测。三酰甘油、血糖应用日本 Olympus 5400 生化分析仪,采用透射比浊法检测。

1.3.2 冠心病危险因素调查 统一制作问卷进行调查,内容包括年龄、性别、体质量、职业、文化程度、饮食等一般情况及冠心病家族史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、高血压史等。调查人员经统一培训。

1.4 统计学处理 采用 SAS 8.0 统计软件进行资料统计。两样本率比较采用 χ^2 检验,两样本均数比较采用 t 检验;非正态分布时使用秩和检验;IV 感染与 AMI 的关系采用多元 logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AMI 组和对照组冠心病危险因素分析 通过对 AMI 组与对照组比较分析,发现高血压、糖尿病、高血脂、肥胖及吸烟与冠心病发病密切相关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 AMI 组和对照组 IV-A、IV-B 感染情况分析 AMI 组 IV-A、IV-B IgG 阳性率及浓度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.3 调整相关因素后 IV-A、IV-B 感染与 AMI 的关系分析 调整

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(D200968)。

单因素分析时,IV-A,IV-B 感染仍与 AMI 具有密切关系,见表 3。

表 1 冠心病危险因素的单因素分析

因素	对照组(<i>n</i> =77)	AMI 组(<i>n</i> =74)	<i>P</i>
年龄	58.23±7.75	59.95±11.19	>0.05
性别(男,%)	39(50.64)	40(54.05)	>0.05
体质量指数(kg/m ²)	23.96±2.51	24.97±3.28	<0.05
高血压[<i>n</i> (%)]	20(25.97)	35(47.29)	<0.01
糖尿病[<i>n</i> (%)]	4(5.19)	12(16.21)	<0.05
血糖(mmol/L)	4.96±0.76	8.09±3.42	<0.01
三酰甘油(mmol/L)	1.03±1.01	1.69±0.71	<0.01
吸烟[<i>n</i> (%)]	15(19.48)	45(60.81)	<0.01
感染[<i>n</i> (%)]	1(1.29)	11(14.86)	<0.01
家族史[<i>n</i> (%)]	0(0.00)	9(12.16)	<0.01

表 3 调整相关危险因素后,IV-A、IV-B 感染与 AMI 的关系

病毒	OR(95%CI)1	<i>P</i> 1	OR(95%CI)2	<i>P</i> 2	OR(95%CI)3	<i>P</i> 3
IV-A	3.20(1.44~7.38)	0.025	3.80(2.10~9.70)	0.012	4.18(1.23~14.15)	0.001
IV-B	15.31(6.89~34.03)	0.010	16.21(7.59~40.28)	0.007	19.44(6.69~56.44)	0.001

1:调整前;2:调整年龄和性别后;3:调整年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、体质量指数和三酰甘油后。

表 4 AMI 和对照组 IL-18、hsCRP 检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18(ng/mL)	hsCRP(mg/L)
AMI 组	74	0.98±0.26*	23.71±33.26*
对照组	77	0.46±0.12	2.10±1.81

*:*P*<0.01,与对照组比较。

3 讨 论

IV 是引起流感的病原体,且容易变异,可导致人类多次反复的急性或隐性感染,多以出现高水平的 IgG 阳性为标志。从上世纪九十年代有研究发现 IV 感染和动脉粥样硬化及其并发症有关^[2],而且发现 IV 感染和心血管尤其与心肌梗死的发生有关,细胞免疫和体液免疫参与病变的发生^[3]。本研究结果显示,AMI 存在高水平的 IV IgG 浓度及阳性率,提示 AMI 患者多有 IV 感染;而且还有研究表明注射流感疫苗可以减少老年人心脏病及卒中的住院率^[4]。由此推测 IV 感染可能促进 AMI 的发生,而反复地持续性感染则可能与长期动脉粥样硬化的发生、发展有关。另外,健康人也有一定的感染率,提示 IV 只是冠心病和 AMI 的危险因素之一,是否与其他易患因素有协同作用尚不清楚。

hsCRP 是一种急性时相反应蛋白,是全身炎症反应的一种标志物,它可以使血管内皮细胞僵硬,导致动脉粥样硬化的发生^[5]。近年来发现,AMI 和不稳定性心绞痛时血清 CRP 水平升高有关^[6]。本研究也显示,AMI 时 hsCRP 明显升高,AMI 时 hsCRP 水平升高与 IV 抗体阳性有很好的相关性,证实 hsCRP 作为急性炎症的标志物,提示 IV 感染可能是促使 hsCRP 升高的一个因素,此外心肌坏死也可以引起 hsCRP 升高,诱导血管内皮细胞产生黏附分子,促进动脉粥样硬化斑块的破裂和血栓的形成^[7]。

IL-18 是近年来发现的一个重要多效能炎症细胞因子,Blankenberg 等^[8]在心肌梗死的前瞻性流行研究中,发现病例

2.4 AMI 和对照组 IL-18 和 hsCRP 的检测 results 分析 AMI 组 IL-18、hsCRP 明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 4。

2.5 IV IgG 与 hsCRP、IL-18 的相关分析 AMI 组内 IV-A IgG 与 hsCRP、IL-18 的相关系数分别是 *r*=0.18,*P*=0.025;*r*=0.20,*P*=0.012。校正影响因素后 *r*=0.48,*P*=0.012;*r*=0.50,*P*=0.006。AMI 组内 IV-B IgG 与 hsCRP、IL-18 的相关系数分别是 *r*=0.22,*P*=0.02;*r*=0.53,*P*=0.007。校正影响因素后 *r*=0.52,*P*=0.001;*r*=0.73,*P*=0.001。

表 2 AMI 与对照组 IV-A、IV-B 抗体阳性率及浓度

组别	<i>n</i>	IV-A		IV-B	
		阳性率[<i>n</i> (%)]	浓度($\bar{x}\pm s$,RU)	阳性率[<i>n</i> (%)]	浓度($\bar{x}\pm s$,RU)
AMI 组	74	64(86.48)*	54.33±30.31*	56(75.67)*	46.56±26.26*
对照组	77	51(66.23)	33.17±29.47	13(16.88)	12.15±9.82

*:*P*<0.01,与对照组比较。

组 IL-18 水平明显高于对照组,提出 IL-18 是预测冠心病事件的一个独立的因子,并且价值高于血脂和 CRP、IL-6、纤维蛋白原等炎症因子。

IL-18 是 IFN- γ 的诱生因子,能强烈诱导 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞等产生 IFN- γ ^[9];而 IFN- γ 又可作用于活化的 T 淋巴细胞、平滑肌细胞表达基质金属蛋白酶(MMP),抑制平滑肌细胞合成胶原,削弱斑块纤维帽等。IL-18 还可直接激活单核-巨噬细胞促进其分泌 MMP,在斑块破裂中起重要作用;IL-18 能促使 IL-1 β 、IL-8、单核细胞趋化因子-1、黏附分子等在血管内皮细胞表达^[10],加重动脉粥样硬化炎症反应,触发斑块破裂,导致 AMI 的发生,因此支持 IL-18 是预测冠心病事件的一个独立的因子^[11]。

总之,AMI 的发生在一定程度上与炎症反应有关,本研究表明 IV 抗体浓度与 hsCRP 和 IL-18 水平密切相关,可见 IV 参与了炎症反应的过程,而且 hsCRP 和 IL-18 在冠状动脉内炎症反应及触发动脉粥样硬化斑块破裂方面起重要作用,但其详细机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 李仁清,阮力.流感疫苗研究进展[J].中华实验和临床病毒学杂志,2004,18(2):198-201.
[2] Nieto FJ. Infections and atherosclerosis:new clues from an old hypothesis? [J]. Am J Epidemiol,1998,148(10):937-948.
[3] Gurevich VS, Pleskov VM, Levaya MV. Autoimmune nature of influenza atherogenicity[J]. Ann N Y Acad Sci,2005,1050:410-416.
[4] Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly[J]. N Engl J Med,2003,348(14):1322-1332.
[5] Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight (下转第 1804 页)

显著的差异^[10]。因此,笔者认识到群体反应性抗体在器官移植中,特别是在肾脏移植中应得到广泛的重视。当受者体内预存 HLA 抗体,特别是有供者特异性 HLA 抗体时,若移植前能够及时检测出此类抗体,在选择供者上可避开具有相应抗原的供者,则可避免潜在的免疫反应的发生。而在肾移植术后出现 HLA 抗体时,大多会发生排斥反应,如治疗延缓则可导致移植失败,特别是移植后产生新的抗供者特异性抗体,引起强烈的排斥反应^[11-12]。而在亲属肾移植供受者之间的血缘关系是维系肾移植术后移植肾长期存活和较少发生排斥反应的关键因素。贾保祥等^[13]对 54 例肾移植术后亲属肾移植患者检测抗 HLA 抗体,发现有 7 例移植后产生了抗体,占 12.96%。其中 6 例产生了抗 HLA-Ⅱ类抗体,仅 1 例产生了抗 HLA-Ⅰ+Ⅱ类抗体。在此 7 例患者中 6 例为初次肾移植,且肾移植前群体反应性抗体均阴性;1 例为再次肾移植,移植前抗 HLA-Ⅱ抗体阳性。1 例具有抗 HLA-Ⅰ+Ⅱ类抗体和 2 例高强度抗 HLA-Ⅱ类抗体的患者血肌酐和尿素氮浓度均超过正常水平,而另外 4 例患者出现低水平抗 HLA-Ⅱ类抗体的患者血肌酐和尿素氮浓度则在正常水平。结果提示,具有抗 HLA-Ⅰ+Ⅱ类抗体和高效价抗 HLA-Ⅱ类抗体影响亲属肾移植患者的肾功能,而低效价的抗 HLA-Ⅱ类抗体并不影响亲属移植肾功能。在本研究中发现,某些肾移植术后患者 HLA 配型即使良好,同样在肾移植术后产生抗 HLA 抗体,并不是 HLA 配合率越高,PRA 抗体产生的概率越低。因此,本研究认为移植受者的个体差异所致某些患者更易致敏。移植肾的长期存活有赖于移植免疫抑制剂的应用,FK-506 是目前临床中常规的免疫抑制剂,服用 FK-506 2 h 后,对肾移植患者的 Th1 细胞有明显的抑制作用,FK-506 有很强的抑制效果且不良反应较小,最终可能使移植肾更为长期存活^[14]。

总之,对抗 HLA 抗体高敏感患者更应注重 HLA 的配合率,HLA 错配数越低,所产生抗供者特异性抗体的概率越低,从而保证移植肾长期存活。因此,选择理想的 HLA 配型、PRA 阴性的供受者是提高长期存活率的关键,可杜绝超急性排斥反应,并减少急性排斥的发生率,提高移植肾的长期存活率。

参考文献

[1] 薛武军,侯军,田普训,等. HLA 配型对肾移植长期效果的影响(2

(上接第 1801 页)

[J]. Hypertension,2011,57(2):231-237.
[6] Markuszewski L,Pietruszynski R,Wojdyn M,et al. High sensivity C-reactive protein as a complement to classical methods in the evaluation of coronary event's risk[J]. Pol Merkur Lekarski,2006,20(118):448-452.
[7] Yip HK,Wu CJ,Chang HW,et al. Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction[J]. Chest,2004,126(5):1417-1422.
[8] Blankenberg S,McQueen MJ,Smieja M,et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the heart outcomes prevention evaluation(HOPE) study[J]. Circulation,2006,114(3):201-208.

508 例次总结)[J]. 中华器官移植杂志,2010,31(11):654-656.
[2] Meng HL,Jin XB,Li XT,et al. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients[J]. Chin Med J (Engl),2009,122(4):420-426.
[3] Nicknam MH,Torkashvand A,Ghods A,et al. Evaluation of anti-HLA class I antibodies in chronic rejection of kidney transplantation[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2004,3(2):65-69.
[4] Singh D,Kiberd BA,West KA. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients [J]. Transplant Proc,2003,35(7):2395-2397.
[5] Gloor JM,Winters JL,Comell LD,et al. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation[J]. Am J Transplant,2010,10(3):582-589.
[6] Amico P,Hönger G,Mayr M,et al. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads[J]. Transplantation,2009,87(11):1681-1688.
[7] 袁小鹏,王长希,陈立中,等. 肾移植术后急性体液性排斥反应的治疗[J]. 中华器官移植杂志,2009,30(5):268-270.
[8] Lefaucheur C,Loupy A,Hill GS,et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation[J]. J AM Soc Nephrol,2010,21(8):1398-1406.
[9] 贾保祥,孙立宁,田野. 亲属肾移植患者术后群体反应性抗体与肾功能的比较研究[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(7):675-676.
[10] 贾保祥,孙利宁,武俊杰,等. 肾移植患者术前输血与再次移植致抗体生成的比较[J]. 国际外科学杂志,2009,36(10):668-671.
[11] Spriewaid BM,Hugo C. De novo production of donor-specific anti-HLA alloantibodies in early acute humoral renal allograft renal allograft rejection[J]. Clin Transol,2006:469-472.
[12] Everly MJ,Everly JJ,Arend LJ,et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss[J]. Am J Transplant,2009,9(5):1063-1071.
[13] 贾保祥,徐秀红,田野. 亲属肾移植后群体反应性抗体的调查[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(5):799-802.
[14] 高勇,于卫建,安石新,等. FK506 对肾移植患者 Th 细胞亚群分化的影响[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(1):121-122.

(收稿日期:2011-05-09)

[9] Whitman SC,Ravisankan P,Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma[J]. Circ Res,2002,90(2):E34-38.
[10] Hernesniemi JA,Heikkilä A,Raitakari OT,et al. Interleukin-18 gene polymorphism and markers of subclinical atherosclerosis. The cardiovascular risk in young finns study[J]. Ann Med,2010,42(3):223-230.
[11] Hulthe J,McPheat W,Samnegard A,et al. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6[J]. Atherosclerosis,2006,188(2):450-454.

(收稿日期:2011-05-09)