

• 临床检验研究论著 •

微生物慢性感染与冠状动脉病变程度的相关性研究*

沈云峰, 张洪波, 胡远贵

(武汉市第六医院检验科, 湖北武汉 430015)

摘要:目的 探讨肺炎衣原体、幽门螺杆菌、人类巨细胞病毒三种病原微生物的慢性感染与冠状动脉病变程度的关系, 从而评价三者的抗体和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测对冠状动脉病变监测的价值。**方法** 经冠状动脉造影证实冠状动脉没有明显狭窄者入选对照组, 共 37 例; 有一支血管狭窄者入选单支病变组, 共 36 例; 有两支血管狭窄者入选双支病变组, 共 30 例; 有大于两支血管狭窄者入选多支病变组, 共 29 例。对四组纳入研究者分别进行血清肺炎衣原体、幽门螺杆菌、人类巨细胞病毒的 IgG 抗体及 hs-CRP 水平检测。**结果** 对照组、单支病变组、双支病变组、多支病变组的肺炎衣原体、幽门螺杆菌、人类巨细胞病毒的 IgG 抗体阳性率及混合感染率之间的差异有统计学意义($P < 0.05$), IgG 抗体滴度及 hs-CRP 浓度水平依次呈递增趋势, 四组之间有统计学差异($P < 0.05$)。logistic 回归分析表明三种微生物抗体阳性是冠状动脉病变发生、发展的危险因素。**结论** 三种微生物的慢性感染对冠状动脉病变的发生及发展有一定影响。

关键词:肺炎衣原体; 幽门螺杆菌; 人类巨细胞病毒; 冠状动脉病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)18-2457-03

The correlation between chronic infection of microorganism and the severity of coronary artery disease*

Shen Yunfeng, Zhang Hongbo, Hu Yuanguai

(Department of Clinical Laboratory, Wuhan No. 6 Hospital, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation between chronic infection of three microorganism and coronary artery lesion by detecting their antibodies and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP). **Methods** According to their severity of coronary artery lesion, patients enrolled in the study were divided into 4 groups, including normal control group($n=37$), single-branch lesion group($n=36$), double-branch lesion group($n=30$) and multi-branch lesion group($n=29$). Serum *Chlamydia pneumoniae* IgG (CPN-IgG), *Helicobacter pylori* IgG (HP-IgG), human cytomegalo virus IgG (HCMV-IgG) and hs-CRP tests were performed. **Results** CPN-IgG, HP-IgG, HCMV-IgG positive rates and the mixed infection positive rates increased sequentially from normal group to multi-branch group. There were significant differences of CPN-IgG, HP-IgG, HCMV-IgG and hs-CRP contents among the 4 groups ($P < 0.05$). Logistic analysis showed that CPN-IgG, HP-IgG and HCMV-IgG were dangerous factors to coronary artery lesion. **Conclusion** Chronic infections of three microorganism might affect the development of coronary artery lesion.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*; *Helicobacter pylori*; human cytomegalo virus; coronary artery lesion

冠状动脉粥样硬化性心脏病是一类严重危害人类健康并降低生活质量的重要疾病, 其发病率呈增长态势。国内外多种研究表明: 在冠心病患者中存在微生物的慢性感染, 感染与炎症在冠心病发病中的作用得到了人们的重视。本文选取了肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, CPN)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)、人类巨细胞病毒(human cytomegalo virus, HCMV)三种在人体中感染率较高的微生物作为研究对象, 通过测定在患者冠状动脉不同的病变程度时, CPN、HP、HCMV 三种病原微生物的 IgG 抗体水平及超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)的浓度水平, 来探讨这些重要的微生物与冠状动脉不同的病变程度的相关性及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月至 2013 年 7 月于本院心血管科住院治疗的患者共 132 例, 其中男 63 例、女 69 例, 平均(64.5 ± 11.2)岁。经冠状动脉造影证实冠状动脉的主要分支前降支、回旋支和右冠状动脉及其一级分支没有明显狭窄者入

选对照组, 共 37 例; 有且只有一支血管狭窄程度大于或等于 50% 者入选单支病变组, 共 36 例; 有两支血管狭窄程度大于或等于 50% 者入选双支病变组, 共 30 例; 有大于两支血管狭窄程度大于或等于 50% 入选多支病变组, 共 29 例。排除标准: 肝肾功能不全、瓣膜性心脏病、肺心病、恶性肿瘤、结缔组织病及感染性疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 空腹采集静脉血, 静置, 离心 3 min 分离血清后于 -20°C 冻存待测。

1.2.2 标本检测 应用酶联免疫吸附法测定患者血清中的 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG, 试剂均为北京贝尔有限公司出品。以样本吸光值与临界值的比值(S/CO) >1 为阳性, $S/CO < 1$ 为阴性的判断标准。血清 hs-CRP 采用乳胶增强散射免疫比浊法, 用美国 Dade Behring 公司生产的特定蛋白分析仪(BN, Prospect)进行检测, 试剂采用 Dade Behring 公司原装试剂。检测严格按试剂说明进行。

* 基金项目: 武汉市卫生局临床医学科研项目(WX11B14)。 作者简介: 沈云峰, 男, 副主任检验技师, 医学硕士, 主要从事临床免疫与微生物学检验的研究。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据分析。各指标的检测数据经检验均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;各组间均数的比较采用单因素方差分析。组间感染率的比较采用 χ^2 检验。应用 logistic 回归模型作回归分析,筛查影响冠脉病变程度的危险因素,用调整后的危险度比值比(OR)和 95%可信区间(CI)用于评估 3 种微生物抗体阳性对于患冠心病的危险性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各病变组与对照组抗体阳性率的比较 各病变组 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG 单阳性率、双阳性率和三阳性率均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 四组间各抗体阳性率的比较[n(%)]						
组别	n	CPN-IgG 单阳性	HP-IgG 单阳性	HCMV-IgG 单阳性	双阳性	三阳性
多支病变组	29	18(62.1)	21(72.4)	25(86.2)	21(72.4)	15(51.7)
双支病变组	30	15(50.0)	19(63.3)	23(76.7)	16(53.3)	12(40.0)
单支病变组	36	13(36.1)	21(58.3)	22(61.1)	15(41.7)	11(36.1)
对照组	37	10(27.0)	14(37.8)	20(54.1)	12(32.4)	7(18.9)
χ^2		9.465	8.860	9.572	11.418	8.470
P		0.024	0.031	0.023	0.010	0.037

2.2 四组间各项检测指标的比较 对照组、单双支病变组、双支病变组、多支病变组的 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG 的 S/CO 值和 hs-CRP 浓度水平依次呈递增趋势,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 四组间血清 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG 的 S/CO 值和 hs-CRP 浓度水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CPN-IgG (S/CO)	HP-IgG (S/CO)	HCMV-IgG (S/CO)	hs-CRP (mg/L)
多支病变组	11.1±4.5*△◆	13.8±4.2*△◆	15.4±4.3*△◆	11.2±4.1*△◆
双支病变组	7.3±2.8*△	9.8±3.6*△	10.4±3.1*△	7.3±0.8*△
单支病变组	4.2±1.8*	6.1±2.1*	7.6±1.8*	3.1±0.5*
对照组	1.6±1.2	2.6±1.9	4.5±1.5	1.4±1.1

*: $P < 0.05$,与对照组比较;△: $P < 0.05$,与单支病变组比较;◆: $P < 0.05$,与双支病变组比较。

2.3 三种微生物抗体阳性的危险性分析 CPN、HP 和 HCMV 三种微生物的抗体阳性是发生冠状动脉病变的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 Logistic 回归分析结果					
变量	β	OR	χ^2	95%CI	P
CPN-IgG	1.124	3.197	8.624	1.47~6.94	0.003
HP-IgG	0.739	2.478	5.423	1.15~5.32	0.022
HCMV-IgG	0.675	1.952	4.959	1.08~3.52	0.037

3 讨 论

冠状动脉粥样硬化是冠心病的病理基础,动脉粥样硬化病变的进展,特别是易损斑块的破裂导致的小血小板聚集和血栓形成是导致急性冠脉综合征、心源性猝死等急性心脏病事件的主

要原因。然而,动脉粥样硬化是一个漫长而复杂的过程,人体内、外环境的许多因素都可能对其进展和变化产生影响。动脉硬化的形成及发展涉及许多复杂过程,多种感染引起的炎症与免疫反应可能是其重要机制之一,动脉硬化可能是一种特殊的慢性炎症性纤维增生性疾病^[1-2]。

文献[3-6]报道,CPN 是人类呼吸道疾病的常见病原体之一,同时 CPN 感染与动脉粥样硬化和冠心病的发生有关,CPN 是一种细胞内寄生微生物,可以在内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中繁殖,可以诱导细胞因子和黏附分子的产生,还具有类脂多糖作用,可诱导宿主机体产生明显的内毒素样反应,也可引起机体的持续性感染,可能是诱发或加重冠心病的原因之一。HP 感染可直接作用于动脉壁,引起局部炎症,内皮细胞损伤,同时能促进脂质过氧化,导致胆固醇积聚,促使动脉粥样硬化的形成和发展,引起机体维生素 B₆、维生素 B₁₂ 和叶酸吸收不良,导致同型半胱氨酸水平升高,导致高同型半胱氨酸血症,促进冠心病发生。所以,HP 感染可能是发生冠心病的危险因素。HCMV 也是与冠心病有关的主要病毒。HCMV 感染较为普遍,可在单核巨噬细胞内囊胞化以避免病毒降解和被清除,从而持续生存在单核巨噬细胞内,可诱导内皮细胞表达病毒糖蛋白,可损伤内皮细胞,影响内皮依赖的舒血管功能,从而促使血管痉挛和血栓形成,病毒感染可能是动脉粥样硬化发生的启动因子。本研究根据冠状动脉造影将纳入研究者分为对照组、单支病变组、双支病变组和多支病变组,进行细菌、衣原体和病毒三种与冠心病发生有关的微生物感染状况的检查。结果显示,冠状动脉病变组与对照组比较,病变组 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG 的感染阳性率以及双阳性率和三阳性率与对照组比较均更高。

本研究还显示,随着冠状动脉病变程度的加重,血清 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG 的 S/CO 值也随之升高,同时炎症因子 hs-CRP 的水平也不断升高。hs-CRP 是一种能与肺炎链球菌的荚膜 C 多糖体反应的非特异性急性时相反应蛋白,机体受炎症状态刺激时由肝细胞大量合成,其本身具有补体作用,是动脉粥样硬化的启动因子之一,可促进补体激活,导致免疫损伤;也可通过直接浸润、聚集或间接产生细胞因子导致血管损伤,同时诱导巨噬细胞,产生细胞因子、纤维蛋白原促血小板凝聚,纤维蛋白合成,使机体内凝血和纤溶功能失衡,促进冠状动脉内血栓形成,在动脉粥样硬化病变的形成与发展中起到重要作用^[7]。应用 Logistic 回归分析表明 CPN-IgG、HP-IgG 和 HCMV-IgG 阳性对冠状动脉病变发生存在危险性,与文献[8-10]的报道一致。

综上所述,HP、CPN 和 HCMV 三类微生物长期在人体内持续慢性混合感染,或不断刺激机体产生炎症反应,诱导分泌炎症因子,是冠状动脉病变发生并加重的危险因子之一。同时监测人体内 CPN-IgG、HP-IgG、HCMV-IgG 的抗体滴度和 hs-CRP 水平,对临床预防与治疗冠心病有一定价值。

参考文献

[1] 王金良.微生物感染、炎症与动脉粥样硬化[J].中国实验诊断学,2003,7(1):3-7.
[2] 陈世宏.感染与动脉粥样硬化的关系的研究进展[J].中国老年学杂志,2005,25(5):613-614.
[3] Schumacher A,Seljeflot I,Lerkerd AB,et al.(下转第 2461 页)

效的方法。胃癌中的血清肿瘤标记物已被广泛研究,但没有一个是特定的用于胃癌检测。几种肿瘤标志物,包括 VEGF、CA19-9、CEA 和 SF,在胃癌中被认为具有诊断和预后价值。

VEGF 在肿瘤血管生成中起到关键作用,肿瘤血管形成是肿瘤生长、侵袭、转移过程中的重要环节,VEGF 的血清水平在胃癌患者更高,并与预后和胃癌患者的治疗反应相关^[4]。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白,是首先自人结肠癌组织中被发现的一种胚胎性致癌抗原,也是世界上最广泛应用的肿瘤标记物之一^[6]。CA19-9 是一种低聚糖类肿瘤相关糖类抗原,在消化道肿瘤患者血清中的浓度明显升高^[7-8]。SF 是人体内含铁最丰富的可溶性组织蛋白,健康人血清中含有少量 SF,恶性肿瘤细胞具有较强合成 SF 的能力,许多学者把 SF 作为一种新的肿瘤标志^[9]。因此,笔者选择了这 4 种常规检测的肿瘤指标作为研究对象。

本研究发现,化疗 1 个疗程后,第 2 次化疗前复查血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平,化疗有效组血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平均较化疗前下降,进展组血清 VEGF 和 CEA 水平均较化疗前上升,进展组血清 CA19-9 和 SF 水平及稳定组血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平均治疗前无明显变化。血清肿瘤指标变化水平与化疗疗效相关大小的顺序,由大到小依次为 CEA、VEGF、CA19-9 和 SF。通过检测血清 CEA、VEGF、CA19-9 能够提前了解化疗疗效,血清 CEA、VEGF、CA19-9 可作为胃癌肿瘤标志物,有望用于胃癌的化疗疗效辅助诊断,预测疗效。而血清 SF 水平变化与化疗疗效相关性最小,用于预测疗效无统计学意义。

总之,回顾性研究了血清 4 个肿瘤指标变化水平与化疗疗效的关系,其中,血清 VEGF、CEA 和 CA19-9 水平变化与胃癌化疗疗效变化相关,可以提前反映患者病情的变化,有望用于胃癌的化疗疗效辅助诊断,预测疗效。最后,值得注意的是,此研究是回顾性研究,需下一步前瞻性大样本对胃癌化疗患者血清 VEGF、CEA 和 CA19-9 的定期连续测定结果进一步证实。

参考文献

[1] Okines AF, Norman AR, Mccloud P, et al. Meta-analysis of the

REAL-2 and ML17032 trials; evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2009, 20(9): 1529-1534.

[2] Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach Cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy[J]. Radiographics, 2006, 26(1): 143-156.

[3] Pietrantonio F, De Braud F, Da Prat V, et al. A review on biomarkers for prediction of treatment outcome in gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(4): 1257-1266.

[4] Wu J, Liu X, Wang Y. Predictive value of preoperative serum CCL2, CCL18, and VEGF for the patients with gastric cancer [J]. BMC Clin Pathol, 2013, 13(1): 15.

[5] Villarejo-Campos P, Padilla-Valverde D, Martin RM, et al. Serum VEGF and VEGF-C values before surgery and after postoperative treatment in gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(4): 265-270.

[6] Li F, Li S, Wei L, et al. The correlation between pre-operative serum tumor markers and lymph node metastasis in gastric cancer patients undergoing curative treatment[J]. Biomarkers, 2013, 18(7): 632-637.

[7] Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer[J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(2): 192-200.

[8] Xiao J, He X, Wang Z, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 and prognosis of patients with gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 1331-1334.

[9] Gür T, Demir H, Kotan M. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11): 3147-3150.

[10] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.

[11] Diederich S. Imaging beyond RECIST: CT and MRI in molecular therapies [J]. Cancer Imaging, 2012, 12(1): 347-350.

(收稿日期: 2014-04-22)

(上接第 2458 页)

Positive Chlamydia pneumoniae serology is associated with elevated levels of tumor necrosis factor alpha in patients with coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 2002, 164(1): 153-160.

[4] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(14): 1387-1397.

[5] 刘正刚, 尹岭. 冠心病与感染性危险因子的关系[J]. 实用预防医学, 2010, 17(8): 1710.

[6] 唐林. 冠心病感染因子的血清学研究[J]. 中华现代内科学杂志, 2005, 2(8): 680-683.

[7] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Circulation, 2001, 103(13): 1813-1818.

[8] 刘冰冰. 肺炎衣原体(CPIgG)感染与冠心病关系的临床研究[J]. 中华医学全科杂志, 2003, 2(2): 8-12.

[9] 郭新贵, 王守东, 林宪如. 冠心病患者抗幽门螺杆菌抗体的检出及与冠心病危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(1): 82-84.

[10] 任利群, 曾秋棠. 人类巨细胞病毒感染与冠心病关系的临床研究[J]. 江苏医药, 2005, 31(10): 723-725.

(收稿日期: 2014-03-18)