

冠心病微生物感染状况与血清 3 种炎症标志物的相关性研究^{*}

沈云峰, 胡远贵[△], 张洪波(武汉市第六医院检验科 430015)

【摘要】 目的 探讨冠心病患者肺炎衣原体(CPN)、幽门螺杆菌(Hp)、人类巨细胞病毒(HCMV)3种病原微生物的感染状况与3种血清炎症标志物[超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平的相关性。**方法** 选取2012年7月至2013年12月住院的冠心病患者105例作为冠心病组,同时选择同期住院非冠心病患者76例作为对照组。检测两组CPN、Hp、HCMV3种微生物的IgG抗体,以及血清中hs-CRP、IL-6和TNF- α 浓度。**结果** 冠心病组CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG单阳性、双阳性和三阳性的阳性率分别为33.3%、52.3%、78.1%、41.9%、13.3%,对照组阳性率则分别为14.5%、35.5%、63.2%、23.7%、2.6%,两组的相应阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG阳性对患冠心病的危险度比值比分别为3.297、2.278、2.352,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着冠心病的病原体感染负荷增加,3种血清炎症标志物浓度亦增加,每组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 冠心病患者存在CPN、Hp、HCMV3种病原微生物的混合感染,长期反复慢性混合感染与冠心病关系密切,可诱导炎症标志物之间相互协同共同参与冠心病的发生、发展过程。感染性因素是冠心病的独立危险因素,对冠心病的诊断治疗有积极意义。

【关键词】 冠心病; 肺炎衣原体; 幽门螺杆菌; 人类巨细胞病毒; 超敏C-反应蛋白; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子 α

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)02-0169-03

Study on correaltion between microorganisms infectious status with 3 kinds of inflammatory markers in coronary heart disease^{*} SHEN Yun-feng, HU Yuan-gui[△], ZHANG Hong-bo (Department of Clinical Laboratory, Wuhan No. 6 Hospital, Wuhan, Hubei 430015, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between the infection status of Chlamydia pneumoniae (CPN), Helicobacter pylori (Hp), human cytomegalovirus (HCMV) and the levels of serum inflammatory cytokines of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 105 inpatients with CHD in our hospital from July 2012 to December 2013 were randomly selected as the CHD group and contemporaneous 76 persons for conducting the healthy examination were selected as the healthy control group. The serum IgG antibodies of CPN, Hp and HCMV; hs-CRP, IL-6 and TNF- α were detected. The serum hs-CRP, IL-6 and TNF- α levels also detected. **Results** The single, double and triple positive rates of CPN-IgG, Hp-IgG and HCMV-IgG in the CHD group were 33.3%, 52.3%, 78.1%, 41.9% and 13.3% respectively; which in the control group were 14.5%, 35.5%, 63.2%, 23.7% and 2.6% respectively, the differences among them had statistical differences ($P<0.05$). The risk degrees of positive CPN-IgG, Hp-IgG and HCMV-IgG for suffering from CHD were 3.297, 2.278 and 2.352, the difference had statistical significance ($P<0.05$). With the increase of pathogenic infection burden in CHD, the levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- α were also increased, the differences among the groups showed statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The mixed infection of CPN, HCMV and Hp exist in the patients with CHD. Their long-term repeated chronic and mixed infection is closely related with CHD, which could induce the inflammatory markers mutually and synergistically participating in the occurrence and development process of CHD. The infectious factor is the independent risk factor and has active significance in the diagnosis and treatment of CHD.

【Key words】 coronary heart disease; Chlamydia pneumoniae; Helicobacter pylori; human cytomegalovirus; high sensitive C-reactive protein; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一类严重危害人类健康、影响生活质量的常见病,近年随着人们生活水平的提高、生活方式的改变,在我国的发病率呈日益增长趋势。其病

因尚未完全确定,已知的危险因素,如年龄、性别、血脂、血压、吸烟、糖尿病等不能充分解释。国内外多种研究表明:感染与冠心病的发生、发展有关,在冠心病患者中存在微生物的慢性

^{*} 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,副主任技师,医学硕士,主要从事临床微生物和免疫学工作。

[△] 通讯作者, E-mail: wuhanliuyiyuan@hotmail.com。

感染,感染与炎症在冠心病发病中的作用引起了人们的重视,有很多不同的争论^[1-5],并且研究其中一种微生物感染与冠心病发生的相关性存在局限性。因此本文中选择了肺炎衣原体(CPN)、幽门螺杆菌(Hp)、人类巨细胞病毒(HCMV)3种在人体中感染率较高的病原体作为研究对象,了解冠心病患者微生物的感染状况以及单感染率和协同感染率,以及不同感染状况的冠心病患者的超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)3种炎症标志物的变化,为寻找冠心病发病的危险因素、预防及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年7月至2013年12月在本院心血管科住院治疗患者共105例(冠心病组)。冠心病诊断标准:根据患者症状、体征、心电图表现及心肌酶学检查,通过冠状动脉造影^[6-8],左主干、左前降支、左四旋支及右冠状动脉至少1支狭窄程度大于或等于50%者诊断为冠心病。冠心病组中男65例、女40例,平均(67.9 $\pm$ 11.8)岁,41%有吸烟史,48%有高血压史,17%有糖尿病史,56%有高脂血症史。对照组76例为同期住院非冠心病患者,其中男46例、女30例,平均(64.6 $\pm$ 12.5)岁,37%有吸烟史,46%有高血压史,16%有糖尿病史,52%有高脂血症史。所有研究对象均排除近期各种急性感染和糖尿病、甲状腺功能紊乱,以及肝肾功能异常、肿瘤患者等。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有研究对象均排除近期的各种感染。常

规无菌采集两组静脉血,分离血清。贮存于-20℃,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抗CPN-IgG型抗体、抗Hp-IgG型抗体、抗HCMV-IgG型抗体,试剂均为北京贝尔有限公司出品。血清hs-CRP采用乳胶增强散射免疫比浊法,采用美国Dade Behring公司生产的特定蛋白分析仪(BN. Prospect)及原装配套试剂。IL-6、TNF- α 采用化学发光酶分析法,仪器采用西门子公司生产的IMMULITE全自动化学发光仪,检测试剂也由西门子公司配套提供。全部操作按仪器规程和试剂说明书提供的操作步骤进行。

1.3 统计学处理 采用SPSS16.0分析处理数据,主要统计指标均进行正态性检验符合近似正态分布,计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间均数比较采用单因素方差分析,应用肯德尔相关分析冠心病组与对照组的3种微生物抗体阳性的以及3种微生物的协同感染率的相关性,应用多元Logistic回归分析危险因素对冠心病的影响,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患冠心病的危险性。 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组的CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG单阳性率及协同阳性率的比较 冠心病组CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG单阳性、双阳性和三阳性的阳性率分别为33.3%、52.3%、78.1%、41.9%、13.3%;对照组阳性率则分别为14.5%、35.5%、63.2%、23.7%、2.6%。两组差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表1。

表 1 冠心病组与对照组 CPN-IgG、Hp-IgG、HCMV-IgG 阳性相关性比较[$n(\%)$]						
组别	n	CPN-IgG 单阳性	Hp-IgG 单阳性	HCMV-IgG 单阳性	CPN-Hp-HCMV-IgG 双阳性	CPN-Hp-HCMV-IgG 三阳性
冠心病组	105	35(33.3)	55(52.3)	82(78.1)	44(41.9)	14(13.3)
对照组	76	11(14.5)	27(35.5)	48(63.2)	18(23.7)	2(2.6)
r		0.214	0.167	0.164	0.186	0.189
P		0.004	0.025	0.028	0.013	0.011

2.2 3种微生物抗体阳性对冠心病的危险性评价 应用多元Logistic回归分析危险因素对冠心病的影响情况,统计结果表明3种微生物抗体阳性对患冠心病存在危险性($P<0.05$),具体结果见表2。

表 2 3种微生物抗体阳性对冠心病的危险性评价					
变量	β	OR	χ^2	95%CI	<i>P</i>
CPN-IgG	1.193	3.297	9.734	1.50~7.27	0.003
Hp-IgG	0.823	2.278	6.553	1.20~4.32	0.012
HCMV-IgG	0.855	2.352	5.986	1.17~4.70	0.016

2.3 冠心病组不同微生物感染状况的hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平比较 将冠心病组的病例按感染微生物的情况分为4组,第1组为CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG均阳性;第2组为CPN-IgG+Hp-IgG、CPN-IgG+HCMV-IgG和Hp-IgG+HCMV-IgG均阳性;第3组为CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG其中一个阳性;第4组为CPN-IgG、Hp-IgG和HCMV-IgG全阴性,比较各组的hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平,结果经统计学

分析处理表明:1组与2、3、4组,2组与3、4组,3组与4组之间的hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 3 冠心病组不同微生物感染状况的hs-CRP、IL-6和TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	结果	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	IL-6	TNF- α (ng/L)
1组	三阳性	14	15.6 $\pm$ 1.9 $\Delta^{\star\star}$	38.6 $\pm$ 17.8 $\Delta^{\star\star}$	37.3 $\pm$ 9.4 $\Delta^{\star\star}$
2组	双阳性	44	6.3 $\pm$ 2.8 $\Delta^{\star}$	17.0 $\pm$ 5.2 $\Delta^{\star}$	17.7 $\pm$ 6.3 $\Delta^{\star}$
3组	单阳性	42	2.9 $\pm$ 0.5 Δ	4.9 $\pm$ 2.0 Δ	8.3 $\pm$ 1.4 Δ
4组	全阴性	5	1.3 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.9	5.9 $\pm$ 0.6

注:与4组比较, $\Delta P<0.05$;与3组比较, $\star P<0.05$;与2组比较, $\star\star P<0.05$ 。

3 讨论

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、冠心病的发生有关,是一种专性细胞内寄生菌,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性反应,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^[9-11]。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 感染普遍,可在单核巨噬细胞内囊胞化以避免病毒降解和从细胞中清除,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,从而促发凝血反应;由于病毒感染或炎性反应可损伤内皮细胞,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始动因子。

本研究选取在同一群体中进行细菌、衣原体和病毒 3 种与冠心病发生有关的微生物感染状况进行调查,结果显示冠心病组与对照组比较,冠心病组的 CPN-IgG、Hp-IgG 和 HCMV-IgG 的感染率分别为 33.3%、52.3%、78.1%,均分别高于对照组的阳性率(分别为 14.5%、35.5%、63.2%),两组差异有统计学意义($P<0.05$)。冠心病组 3 种微生物的协同感染双阳性率为 41.9%,三阳性率达到 13.3%,经统计学分析比较冠心病组的三阳性感染率和双阳性感染率高于对照组(23.7%、2.6%),两组之间差异有统计学意义($P<0.05$);应用多元 Logistic 回归分析,显示冠心病组 CPN-IgG、Hp-IgG 和 HCMV-IgG 阳性对患冠心病的 OR 分别为 3.297、2.278、2.352,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 CPN-IgG、Hp-IgG 和 HCMV-IgG 阳性对患冠心病存在危险性。

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,且有人推测动脉硬化可能是一种特殊的慢性炎症性纤维增生性疾病。hs-CRP 是一种非特异性急性时相反应蛋白,机体受到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。hs-CRP 直接参与了动脉粥样硬化的形成和斑块的破裂,它增高预测斑块的易损性和促进斑块的破裂,与未来冠心病事件的风险和易于破裂的易损斑块数量有直接关系,提示 hs-CRP 在冠心病临床进展中可作为一个主要的危险预测因子。TNF- α 是由激活的单核细胞、巨噬细胞及 Th1 细胞产生的一种非糖基化转膜蛋白,具有多种生物学效应,参与内皮细胞损伤,促进炎性细胞的聚集和炎性递质释放,可导致炎症、细胞坏死,引起血管壁的损伤,因而它具有促进动脉硬化形成的作用,从而参与冠心病的发生、发展过程。TNF- α 可作为预测冠心病患者病情严重程度及动脉粥样硬化斑块不稳定性指标。IL-6 在体内主要来源于活化的单核细胞、纤维母细胞和内皮细胞,是肝脏释放急性期蛋白的最强刺激因子,IL-6 是炎性反应的一个中枢性调节者,直接促进骨髓造血,增加血小板数目和活性;促进糖皮质激素合成;作为组织损伤及损伤的严重程度一直受到极大的关注。TNF- α 、IL-6 作为重要的初级炎症因子,是在损伤反应时由巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞等释放的多肽类物质。在炎症期间 IL-6 与 TNF- α 可以相互作用,TNF- α 可促使 IL-6 的产生和释放,但 IL-6 又可以对它发挥调节作用,二者高度相关^[12-14]。

本研究表明:冠心病组按感染微生物的状况分组,病原体感染负荷多少与 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 浓度增高呈正比,随

着冠心病的病原体感染负荷不断增加,3 种血清炎症标志物浓度亦增加,组间差异有统计学意义($P<0.05$),表明多种炎症因子相互协同共同参与了冠心病的发生、发展过程。

感染性因素是区别于其他危险因素的独立因子,对冠心病的诊断、治疗有积极意义。了解人体内 CPN、HCMV 和 Hp 3 种微生物的感染状况以及血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF-水平的联合检测能为冠心病的发生、发展提供实验室依据。

参考文献

- [1] Roivalnen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections inflammation, and the risk of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2000, 101(3): 252-257.
- [2] 李崇剑,徐耘,傅国胜,等. 感染病原体总负荷对冠心病危险及血清 C-反应蛋白的影响[J]. *中国循环杂志*, 2003, 18(4): 249-252.
- [3] 刘培贤,郝素珍. 感染因素与冠心病的相关性研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(1): 29-31.
- [4] 廖玫珍,姜宝法,李发贵,等. 衣原体及不同病毒感染与冠心病的关系[J]. *中国公共卫生*, 2004, 20(10): 1198-1199.
- [5] Ignatius WF. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis [J]. *CMAJ*, 2000, 163(1): 100-103.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会. 慢性稳定型心绞痛诊疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 195-206.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
- [8] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606-610.
- [9] 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): 1710-1711.
- [10] Schumacher A, Seljeflot I, Lerkerod AB, et al. Positive chlamydia serology is associated with elevated levels of tumor necrosis factor alpha in patients with coronary heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1): 153-160.
- [11] 陈世宏. 感染与动脉粥样硬化的关系的研究进展[J]. *中国老年医学杂志*, 2005, 25(5): 613-614.
- [12] 陈冰雪,刘莉,鲍军强,等. 细胞因子对冠心病发生、发展的作用及影响[J]. *白求恩军医学院学报*, 2009, 7(6): 375-376.
- [13] 杨丽,孙根义,刘玉洁,等. 不同类型冠心病患者血清炎症细胞因子水平比较[J]. *临床心血管病杂志*, 2009, 25(2): 152-153.
- [14] 巧力翻·阿尔斯兰,艾尼瓦尔·阿布力孜. 超敏 C 反应蛋白与心血管相关疾病的关系[J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(17): 1487-1488.