

HSV-1 感染及 sVCAM-1、hsCRP 与急性心肌梗死的关系

阚秀梅 杨铭华 栾聪颖 孔月 李真真 关秀茹

基金项目:黑龙江省自然科学基金(D200613);黑龙江省卫生厅科研课题(2006-058)

作者单位:150010 黑龙江省,哈尔滨市儿童医院检验科(阚秀梅,杨铭华,栾聪颖,孔月,李真真)

150001 黑龙江省,哈尔滨医科大学附属第一医院实验诊断教研室(关秀茹)

通讯作者:关秀茹, E-mail:guanxiuru0451@sohu.com

【摘要】 目的 探讨单纯疱疹病毒-1(herpes simplex virus-1, HSV-1)感染及血管细胞黏附因子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)之间的关系。**方法** 采用 ELISA 方法检测 72 例 AMI 患者与 79 例正常对照者血清中 HSV-1 抗体及 sVCAM-1 水平,采用散射比浊法检测 hsCRP 水平;并进行冠心病危险因素调查。**结果** AMI 组 HSV-1 IgG 抗体阳性率(73.61%)显著高于对照组(39.24%),且差异有统计学意义($P < 0.05$);调整冠心病危险因素前后,HSV-1 IgG 抗体阳性率与 AMI 均有相关性($OR^1 = 4.41, P < 0.01$; $OR^2 = 4.82, P < 0.01$; $OR^3 = 3.52, P < 0.01$);AMI 组 sVCAM-1、hsCRP 水平均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。**结论** HSV-1 感染、sVCAM-1、hsCRP 可能参与动脉粥样硬化及 AMI 发生、发展的病理过程。

【关键词】 单纯疱疹病毒 I 型;动脉粥样硬化;心肌梗塞;急性病;细胞因子

The study on the correlation among HSV-1 infection, sVCAM-1, hsCRP and AMI

KAN Xiu-mei, YANG Ming-hua, LUAN Cong-ying, et al. Department of Laboratory, Children's Hospital of Harbin, Harbin 150010, China

【Abstract】 Objective To study the correlation among herpes simplex virus-1(HSV-1) infection, soluble vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1), hypersensitive C-reactive protein(hsCRP) and acute myocardial infarction (AMI). **Methods** HSV-1 IgG antibodies and sVCAM-1 of 72 patients with AMI and 79 normal controls were measured by ELISA. The levels of hsCRP were determined by nephelometry method. Meanwhile, the risk factors of coronary heart disease were investigated. **Results** The positive rate of HSV-1 IgG antibody in AMI group(73.61%) was significantly higher than in control group(39.24%) and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). Before and after the adjustment of cardiovascular risk factors, IgG antibodies to HSV-1 had correlation with AMI ($OR^1 = 4.41, P < 0.01$; $OR^2 = 4.82, P < 0.01$; $OR^3 = 3.52, P < 0.01$). The levels of sVCAM-1 and hsCRP in the AMI group were all higher than those in the control group (P all < 0.01). **Conclusion** There is significant correlation among HSV-1 infection, sVCAM-1, hsCRP and AMI. HSV-1 infection may be involved in the pathogenesis of atherosclerosis (AS) and AMI by inducing and accelerating coronary artery inflammation.

【Key words】 Herpes simplex virus type I; Atherosclerosis; Myocardial infarction; Acute disease; Cytokine

冠心病(coronary heart disease, CHD)是目前世界范围内危害最大的心脏病,我国 CHD 新发病例达到 75 万/年,心血管疾病是我国城市居民第一位死因,病死率已高于日本、法国等发达国家^[1]。多年的研究显示,独立的 CHD 危险因素包括年龄、吸烟史、心绞痛病史、心肌梗塞家族史、高血压、高血脂及糖尿病等,其中高脂血症、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病等属

于可改变因素。但有将近 1/2 的冠状动脉性疾病患者并不具有与疾病相关的家族史或相关的危险因素^[2],显然还存在其它我们尚未认知的影响因素。近年大量研究提示,感染与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的发生发展有关,幽门螺旋杆菌、肺炎衣原体、病毒是导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和 AMI 的感染性危险因子,其

中单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染与 AMI 密切相关。

HSV 可分为 I 型(HSV-1)和 II 型(HSV-2)二种, HSV-1 主要是通过呼吸道、皮肤和粘膜密切接触传播, 可引起非生殖器感染。HSV-2 主要存在于女性宫颈、阴道、外阴皮肤及男性的阴茎、尿道等处, 是引起生殖器炎症和疱疹的主要原因^[3]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种非特异性炎症标志物, 血管细胞粘附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) 属于免疫球蛋白超家族成员, 又称 CD106, 有研究^[4]表明, 高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)和 sVCAM-1 在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中明显升高, 两者结合可在 ACS 发生危险性评估中起重要作用。本研究通过检测 AMI 患者及健康对照者血清 HSV-1、VCAM-1、hsCRP 水平来探讨其与 AMI 发生发展的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2005 年 11 月至 2006 年 3 月在哈尔滨医科大学附属第一医院心脏病监护病房住院治疗的 AMI 患者 72 例, 年龄(59.68 ± 9.90)岁, 其中男 40 例, 女 32 例, 诊断标准按照 1999 年美国心脏病学会标准, 在心电图或冠状动脉造影、心肌标志物、临床表现 3 条诊断标准中, 符合 2 条以上者即可诊断为 AMI。正常对照组为该院体检中心的健康体检者 79 例, 年龄(56.97 ± 10.90)岁, 其中男 42 例, 女 37 例, 经临床检查排除 CHD、糖尿病、高血压、高血脂、肥胖等疾病。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 所有入选者均采集空腹静脉血, 以离心半径 10 cm, 3000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 置 -70°C 冰箱保存备用。

1.2.2 指标检测 HSV-1 抗体水平检测采用 ELISA 法, 试剂盒由德国欧蒙实验免疫制品有限公司提供。sVCAM-1 水平检测采用 ELISA 法, 试剂盒由美国 BPB 公司提供。hsCRP 检测应用美国 Beckman Coulter 公司 IMMAGE 特种蛋白分析仪, 采用散射比浊法检测。甘油三酯、血糖及心肌酶 CK-MB 检测应用日本 OLYMPUS 5400 生化分析仪, 采用透射比浊法检测。以上操作均严格按试剂盒说明书进行。

1.2.3 问卷调查 统一制订问卷进行调查, 内容包括年龄、性别、体重指数、职业、文化程度、饮食等一般情况及 CHD 家族史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、

高血压史等。调查人员均经统一培训。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 8.0 软件包进行资料统计。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并作正态性检验, 正态分布数据组间比较采用 t 检验; 偏态分布或方差不齐时使用秩和检验; 两组间率的比较采用 χ^2 检验; 单纯疱疹病毒感染与 CHD 的关系采用多元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AMI 组与正常对照组 CHD 危险因素分析 由表 1、2 可见, 除性别、年龄两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 吸烟史、感染史、CHD 家族史、糖尿病史和高血压史等因素均是 CHD 发病的危险因素, 两组差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。AMI 组体重指数、甘油三酯、血糖等水平与正常对照组比较显著增高, 差异亦均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 1 AMI 组与正常对照组 CHD 危险因素分析[n(%)]

危险因素	对照组	AMI 组	P 值
	n=79	n=72	
性别(男性)	42(53.16)	40(55.56)	> 0.05
高血压史	20(25.32)	35(48.61)	< 0.01
糖尿病史	4(5.06)	12(16.67)	< 0.05
吸烟史	15(18.98)	45(62.50)	< 0.01
感染史	1(1.26)	11(15.28)	< 0.01
家族史	0(0)	9(12.50)	< 0.01

表 2 AMI 组与正常对照组 CHD 危险因素分析($\bar{x} \pm s$)

危险因素	对照组	AMI 组	P 值
	n=79	n=72	
年龄(岁)	56.97 ± 10.90	59.68 ± 9.90	> 0.05
体重指数(kg/m^2)	23.71 ± 2.70	25.06 ± 3.50	< 0.05
血糖(mmol/L)	4.96 ± 0.76	8.09 ± 3.42	< 0.01
TG(mmol/L)	1.15 ± 0.80	1.69 ± 0.71	< 0.01

2.2 AMI 组与正常对照组 HSV-1 感染情况比较 AMI 组 HSV-1 IgG 阳性率明显高于正常对照组 ($\chi^2 = 7.07, P < 0.01$), HSV-1 IgG 浓度也高于正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.3 调整其它危险因素前、后, HSV-1 感染与 AMI 的相关性 危险因素调整前、后 HSV-1 感染均与 AMI 具有相关性 (P 均 < 0.01), OR (95%CI) 分别为 4.41, 4.82, 3.52 见表 4。

2.4 AMI 组与正常对照组相关炎症介质检测结果的比较 AMI 组 sVCAM-1、hsCRP 均明显高于正常对照组, 差异具有统计学意义 (P 均 < 0.01 , 表 5)。

表 3 两组 HSV-1 抗体阳性率及抗体浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	抗体阳性率(%)	抗体浓度(RU)
AMI 组	72	53(73.61)*	68.07±38.69*
对照组	79	31(39.24)	21.28±23.34

注:* 与对照组比较, $P < 0.01$

表 4 调整相关因素前、后 HSV-1 感染与 AMI 的相关性

组别	OR(95%CI)	P 值
1 组	4.41(2.20, 8.71)	< 0.01
2 组	4.82(2.10, 10.70)	< 0.01
3 组	3.52(1.32, 8.30)	< 0.01

注:1 组:调整危险因素前;2 组:调整年龄及性别因素后;3 组:调整年龄、性别及吸烟、家族史、糖尿病、高血压、甘油三酯、体重指数等因素后

表 5 AMI 组与正常对照组相关炎症介质的检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	sVCAM-1(nmol/L)	hsCRP(mg/L)
AMI 组	72	30.03±25.86*	23.80±33.44*
对照组	79	5.53±5.37	2.10±1.79

注:* 与对照组比较, $P < 0.01$

3 讨论

新近研究^[5]表明,CHD 的独立危险因素除了高血压、高血脂、高血糖、超重、吸烟等外,HSV 可引起动脉炎症、损伤、平滑肌细胞(smath muscle cell, SMC)增生、局部脂类物质积聚等病理变化,导致 AS 和 AMI 的发生与发展。

感染在 AS 发生、发展中的确切机制尚不清楚,可能通过以下几个途径:①致病菌作用于动脉壁,通过刺激局部平滑肌细胞增殖和炎症反应、诱导细胞因子产生等途径促进泡沫细胞形成、斑块破裂和血栓形成;②微生物产生的内毒素可致急性内皮损伤,内皮损伤后,通过内皮素、细胞间黏附分子高浓度表达,引起 AS 斑块局部炎症细胞浸润、血栓形成、斑块不稳定和破裂^[6];③病原体感染可导致血小板活化作用增强、血栓素 B2 水平升高、血黏度增高、微循环功能障碍而促进血栓形成^[7];④通过交叉免疫反应或免疫复合物介导的内皮损伤等免疫途径致 ACS 发生^[8,9];⑤感染使胆固醇代谢异常从而产生 AS^[10]。

HSV 为有包膜的 DNA 病毒。HSV 感染从儿童期逐年增高,到中老年人时感染率可达 70%~80%,且大多为慢性持续性感染。研究表明^[11],HSV 感染与 AMI 有关,HSV-1 IgG 阳性使老年人发生 AMI 的死亡危险性增加 2 倍(OR:2.0, 95% CI:1.1~3.6)。HSV-1 能在体外感染血管 SMC,且可导致 SMC 内胆固醇

积聚,促使 SMC 向泡沫细胞转变,从而参与 AS 的发病过程^[12,13]。本文研究表明 AMI 组 HSV-1 感染的阳性率及抗体浓度明显高于对照组,调整年龄、性别、吸烟、体重指数、高血压、高血脂、糖尿病等危险因素后,HSV 感染与 AMI 的关系并未消除(OR:3.52, 95% CI:1.32~8.30, $P < 0.01$),表明 HSV-1 感染与 AMI 有明显的相关性,与文献^[14]报道一致。

CRP 是一种非特异性炎症标志物,各种病原微生物感染、创伤及免疫反应均可刺激肝脏合成 CRP,而 CRP 反过来又可促进补体激活导致免疫损伤。AS 是 CHD 的基本病因。现已证明,它不只是一种脂质的沉积,炎症在粥样斑块的形成、增长、破裂和/或磨损形成血栓的过程中起着重要的作用。预期的研究表明,在正常人的 CRP 水平和 CHD 患者的 CRP 水平之间有强烈而稳定的联系,CRP 可以作为表面上健康的人发生 ACS 危险性的指标。此外也有资料^[15]证实,CRP 可以增强噬菌细胞的活动,活化经典补体途径。故 CRP 可以作为不稳定性心绞痛识别和检测的一种临床指标。有研究显示^[16],CHD 患者的血浆 hsCRP 水平与冠状动脉病变的严重程度相关,可以作为评价 CHD 患者冠状动脉病变状况的指标。与 CRP 相比,hsCRP 只是在检测上更精确更敏感。人体内 hsCRP 长时期保持恒定,不受时间进食影响,易于在血中监测。本研究显示 AMI 时 hsCRP 明显升高,提示 HSV-1 感染可能是促使 hsCRP 升高的一个因素。

VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族成员,又称 CD106,可表达于活化的内皮细胞表面,并可介导淋巴细胞与内皮细胞的粘附,其配体为 VLA-4,其表达动力学与 ICAM-1 类似。Ross 等^[17]认为动脉硬化是动脉壁对各种炎症损伤的炎症-增殖反应,这一反应以保护性反应开始,在过度时则发展为斑块。而其中涉及炎症、内膜巨噬细胞聚集、SMC 的迁移和增殖及细胞外基质的聚集等诸多环节均依赖于 VCAM 的作用。可见 VCAM 的表达与 AS 的发生发展有关。

CRP 和 VCAM-1 在 ACS 患者中明显升高,两者结合可在 ACS 发生危险性评估中起重要作用^[4]。本研究证实 AMI 患者有高水平的 hsCRP 和 sVCAM-1,提示 AMI 时有较强的炎症激活,同时有高水平的 HSV IgG 抗体水平,提示 HSV 感染有可能是炎症因子增加的因素之一,反复的 HSV 持续感染可能与 AS 及 AMI 的发生、发展有关。

AS 斑块进展的过程即是炎症反应的过程,而血管炎症的强度常是决定斑块稳定性的关键,对反映

不同环节的血清炎症标志物的研究是进一步了解 AS 病理生理过程的新途径。总之,CHD 是一种特殊的慢性炎症,其发生发展与人体内病原体反复感染有关,病原体感染可能亦为 ACS 的病因,感染急性发作可使斑块不稳定,从而导致 ACS,特别是再感染可诱发心肌梗死的发生^[18]。

4 参考文献

- 1 孔灵芝. 慢性非传染性疾病的流行现状、发展趋势及防治策略. 中国慢性病预防与控制, 2002, 10: 1.
- 2 Muhlestein, Joseph B. Do infections cause coronary disease Evidence implicating chlamydia pneumoniae. The Journal of Critical Illnesses, 1999, 14: 652.
- 3 洪艳, 杨连华, 陈勇, 等. 单纯疱疹病毒 DNA 疫苗的免疫原性和保护效力. 中华微生物学和免疫学杂志, 2003, 23: 247.
- 4 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med, 2000, 342: 836-843.
- 5 Chiu B, Viira E, Tucker W, et al. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation, 1997, 96: 2144-2148.
- 6 欧阳定安, 王朝晖. 人巨细胞病毒感染致内皮功能异常在急性冠状动脉综合征发病中的作用. 中国医师杂志, 2003, 5: 899-901.
- 7 刘大男, 何作云, 李金生. 单纯疱疹病毒感染与冠心病急性心肌梗死血液流变特性的相关性研究. 中国急救医学, 2004, 24: 350-353.
- 8 Quinn TC, Gaydos CA. In vitro infection and pathogenesis of chlamydia pneumoniae in endothelial cells. Am Heart J, 1999, 138: 507-511.
- 9 Blasi F, Cosentini R. A possible association of Chlamydia pneumoniae infection and acute myocardial infarction in patients younger than 65 years of age. Chest, 1997, 112: 309-312.
- 10 Jaross W, Eeckey R, Menschikowski M, et al. Biological effects of secretory phospholipase A (2) group II A on lipoproteins and in atherogenesis. Eur Omvest, 2002, 32: 383-393.
- 11 Siscovick DS, Schwartz SM, Corey L, et al. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the Cardiovascular Health Study. Circulation, 2000, 102: 2335-2340.
- 12 赵莉莉, 黄元伟, 但青宏, 等. 单纯疱疹病毒 1 型对血管平滑肌细胞脂质代谢的影响. 浙江医科大学学报, 1998, 27: 248-251.
- 13 潘思争, 叶秀玲, 王玉城. 单纯疱疹病毒感染与冠心病的关系探讨. 国际医药卫生导报, 2005, 11: 83-84.
- 14 姜保周, 高路, 南佳彦, 等. 炎症指标在不稳定型心绞痛诊断中的意义. 中国急救医学, 2005, 25: 876-878.
- 15 奚耀, 钱义明, 顾晓刚, 等. 冠状动脉病变程度和血浆脑钠肽超敏 C 反应蛋白水平相关性的研究. 中国急救医学, 2007, 27: 524-526.
- 16 李德栋, 李梦军, 王西富, 等. C-反应蛋白细胞黏附分子与急性冠状动脉综合征相关性的临床研究. 中国急救医学, 2007, 27: 590-592.
- 17 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990s. Nature, 1993, 4: 801-809.
- 18 Blasi F, Cosentini R. A possible association of Chlamydia pneumoniae infection and acute myocardial infarction in patients younger than 65 years of age. Chest, 1997, 112: 309-312.

(收稿日期: 2010-11-03)

(本文编辑: 陈淑莲)

消 息

第十二届中国抗癌协会全国淋巴瘤学术大会

暨 2011 年 CCMO 淋巴瘤高峰会议

第一轮通知

由中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国癌症基金会主办, 山西省肿瘤医院、山西省肿瘤研究所、中国医学科学院肿瘤医院、中华医学会白血病·淋巴瘤杂志社承办。第十二届中国抗癌协会全国淋巴瘤学术大会暨 2011 年 CCMO 淋巴瘤高峰会议(第三届全国难治性淋巴瘤学术研讨会)定于 2011 年 5 月 13 日至 5 月 17 日在山西省太原市召开。与会者将被授予国家级 I 类继续医学教育学分。

现将征文具体事宜通知如下:

1 征文内容: 淋巴瘤发病机制、病理诊断、预后因素、干细

胞移植、靶向治疗、综合治疗及流行病学、护理等方面。

2 征文要求: 来稿须未在国内杂志公开发表过, 应为 500~1000 字结构式摘要(目的、方法、结果、结论 4 部分), 应注明作者姓名、通讯地址、单位、邮编、联系电话、E-mail。投稿请用 word 编排格式发至《白血病·淋巴瘤》编辑部 E-mail: bxblbl@163.com, 并注明“会议征文”。

3 截稿日期: 2011 年 4 月 1 日(以电子邮件日期为准)

4 联系地址: 山西省太原市职工新街 3 号; 邮政编码: 030013; 电话: 0351-4650389, 4650386; 传真: 0351-4651415; E-mail: bxblbl@163.com