文章编号:1000-5404(2005)09-0915-03

论著

肺炎衣原体感染与冠心病急性心肌梗死血液流变特性关系的研究

刘大男[1],何作云[1],李金生[2] ([1]第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管内科中心,重庆 400037;[2]贵阳医学院附属医院心血管内科,贵阳 550004)

提 要:目的 探讨肺炎衣原体(Cpn)感染与冠心病心肌梗死的关系。**方法** 测定 51 例急性心肌梗死(AMI)和 42 例陈旧性心肌梗死(OMI)患者及 31 例冠脉造影正常者(NC)血 Cpn 抗体水平及 DNA,同时观测纤维蛋白原(Fg)和血液流变学指标。**结果** AMI 组 Cpn IgG、Cpn IgM 阳性率及水平高于 NC 组($P<0.05$),Cpn DNA 检测结果与之吻合。校正冠心病危险因素前、后,Cpn IgG 阳性与 AMI 均有关系($OR=3.653$, $P=0.025$; $OR=3.174$, $P=0.033$)。AMI 组中 Cpn(+)组 IgG、Fg、血浆粘度(η_p)、高/低切(150 s^{-1}/10 s^{-1})全血粘度(η_b)、红细胞聚集指数(EAI)高于,而红细胞变形指数(TK)低于 Cpn(-)组(P 均 <0.05),且 IgG 与 η_b(10 s^{-1})、η_b(150 s^{-1})、η_p、EAI 呈正相关,与 TK 呈负相关,调整冠心病的危险因素前、后,IgG 与 Fg 均呈正相关。**结论** Cpn 感染与 AMI 之间存在明显的关系,与 Fg、血液流变特性指标也存在相关性。

关键词:心肌梗死;肺炎衣原体;纤维蛋白原;衣原体,肺炎
中图法分类号:R331; R518; R542.220.2 **文献标识码**:A

Hemorheological correlation between chlamydia pneumoniae infection and acute myocardial infarction

LIU Da-nan[1], HE Zuo-yun[1], LI Jin-sheng[2] ([1]Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037; [2]Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

Abstract: Objective To investigate the correlations between chlamydia pneumoniae (Cpn) infection and acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Specific Cpn antibodies and the DNA were measured in 51 patients with AMI (AMI group), 42 patients with old myocardial infarction (OMI group) and 31 normal controls (NC group) who had no angiographic evidence of coronary artery diseases. Moreover, the changes of and relationships between fibrinogen (Fg), hemorheological parameters and Cpn infection were determined in the three groups. **Results** The positive rates and levels of Cpn IgG and Cpn IgM in the AMI group were higher than those in the NC group ($P<0.05$), which was consistent with the results of Cpn DNA detection. Adjustment for the major cardiovascular risk factors did not attenuate this correlation (OR = 3.174). Those who were Cpn positive in the AMI group had significantly higher levels of IgG, Fg, plasma viscosity (η_p), whole blood viscosity (η_b) at 150 s^{-1}/10 s^{-1} and erythrocyte aggregation index (EAI), and a significantly lower levels of erythrocyte deformation index (TK) than those who were Cpn negative in the same group. Correlation analysis revealed that the average concentration of IgG antibody to Cpn was positively associated with the levels of Fg, η_p, η_b(10 s^{-1}) and η_b(150 s^{-1}), but negatively associated with the level of TK in the Cpn positive patients of the AMI group. **Conclusion** There is a significant correlation between Cpn infection and AMI. Cpn infection is associated with Fg and hemorheological parameters.

Key words: myocardial infarction; chlamydia pneumoniae; fibrinogen; chlamydia; pneumonia

急性心肌梗死(AMI)是冠心病(CHD)严重的临床表现形式。吸烟、高血压、血脂异常、高血糖等确知的危险因素不能解释所有 CHD 的发生、发展。自 20 世纪 80 年代后期以来,国外学者报道了肺炎衣原体(Chlamydia pneumoniae, Cpn)感染在动脉粥硬化(AS)、CHD 发病中的作用[1~3]。但其因果及作用机制欠清楚。本研究通过测定心肌梗死(MI)患者 Cpn 特异性抗体 Cpn IgG、Cpn IgM 水平及 Cpn DNA,同时观测血浆纤维蛋白原(Fg)、血液流变特性指标变化及其与 Cpn 感染的相关性,旨在探讨 Cpn 感染与冠心病心肌梗死的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2001 年 1 月至 2002 年 12 月在我院心血管内科住院治疗的心肌梗死(MI)患者共 93 例;AMI 组 51 例,年龄 60 ~ 74

基金项目:贵州省科学基金资助项目(1999-1177)
Supported by the Science Foundation of Guizhou Province (1999-1177)
作者简介:刘大男(1966-),女,江西省南昌市人,博士,副主任医师,主要从事冠心病的防治及发病机制方面的研究,现在贵阳医学院附属医院心血管内科。电话:(023)68774601
收稿日期:2004-03-10;**修回日期**:2005-03-17

(66.7±5.2)岁,男性36例,女性15例,分别于急性期(心肌梗死发作24 h内)和恢复期(入院治疗4周后,且均无再梗死及心绞痛发作)取血检测;陈旧性心肌梗死(OMI)组42例,年龄60~78(66.7±5.8)岁,男性32例,女性10例;均符合1979年WHO的诊断标准。冠状动脉正常对照组(NC组)31例,年龄60~73(66.6±5.3)岁,男性23例,女性8例,因可疑冠心病同期入院,但经冠状动脉造影及全面体检排除心、肺、肝、脑、肾等器质性疾病。MI及NC组有血液系统疾病者作为排除对象。

1.2 方法

血标本采集:MI组均于治疗前采集空腹静脉血(AMI组经治疗4周后再次采集静脉血),分离血浆置-30 ℃冰箱保存,以备同批测定Cpn IgG、Cpn IgM,采血后立即送检Fg、血液流变特性指标。血浆Cpn IgG、Cpn IgM测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),检测试剂盒由德国欧蒙实验免疫制品有限公司提供,分别以D值>0.36,D值>0.32为阳性,并以Cpn IgG阳性或阴性作为Cpn(+)、Cpn(-)分组标准。

Cpn DNA测定:采用常规PCR技术对Cpn抗体阳性者进行检测,由上海复兴公司提供HSV-1 PCR定性试剂盒。

血液流变特性指标的测定:用LBY-N6A型旋转式血液粘度计分别在10S-1、150S-1条件下测定低、高切全血表观粘度即η_b(10s-1)、η_b(150s-1),在120S-1切变率下测得血浆粘度(η_P),并检测红细胞压积(HCT),红细胞聚集指数(EAI)、变形指数(TK)等指标。

1.3 统计学方法

采用SPSS 10.0软件,样本率比较用χ^2检验,两样本均数比较用t检验,多样本均数比较用q检验,Cpn感染与AMI的关系用多元logistic回归分析,Cpn IgG与其它各项指标的相关性分析用直线相关分析,其中Cpn IgG与Fg的相关性分析用偏相关分析。

2 结果

2.1 AMI、OMI、NC组Cpn IgG、Cpn IgM及Cpn DNA测定结果

治疗前AMI组Cpn IgG阳性率及平均浓度、Cpn IgM阳性率及D值高于NC组($P<0.01$),Cpn IgG平均浓度、Cpn IgM阳性率及D值高于OMI组($P<0.01$),OMI组Cpn IgG阳性率及平均浓度高于NC组($P<0.01$),Cpn IgM阳性率及D值较NC组差异不显著。治疗后AMI组Cpn IgG阳性率及平均浓度、Cpn IgM阳性率及D值较治疗前差异不显著。Cpn DNA检测结果显示,3组Cpn抗体阳性与Cpn DNA阳性吻合(表1)。

2.2 Cpn感染与AMI、OMI的关系

未校正冠心病危险因素前,Cpn IgG与AMI具有相关性($OR=3.653$,95% $CI=1.182\sim11.318$,$\chi^2=5.029$,$P=0.025$),校正后二者的关系并未消除($OR=3.174$,95% $CI=1.080\sim9.621$,$\chi^2=4.643$,$P=0.033$)。未校正冠心病危险因素前,Cpn IgG与OMI具有关系($OR=3.900$,95% $CI=1.362\sim7.135$,$\chi^2=4.879$,$P=0.028$),校正后二者的关系消除($OR=1.518$,95% $CI=0.916\sim3.276$,$\chi^2=1.599$,$P=0.220$)。

2.3 AMI、OMI及NC组血液流变特性指标测定结果

AMI组Cpn IgG、Fg、η_P、η_b(10 s^{-1})、η_b(150 s^{-1})、HCT、EAI明显高于NC、OMI组,而TK明显低于NC、OMI组;OMI组上述指标(除HCT外)与NC组比较有显著性差异(表2)。

表1 AMI、OMI、NC组Cpn IgG、Cpn IgM及Cpn DNA测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Serum IgG, IgM antibody and DNA to Cpn among three groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	Cpn IgG			Cpn DNA		Cpn IgM			Cpn DNA	
	n	Positive case (%)	Average concentration (kU/L)	n	Positive case (%)	n	Positive case (%)	D value	n	Positive case (%)
AMI pretherapy	51	37(72.55)**	85.06±16.31**△△	37	36(97.30)	51	21(41.18)**△△	0.39±0.07**△△	21	21(100.00)
postherapy	51	37(72.55)	79.50±17.43	37	35(94.59)	51	21(41.18)	0.37±0.08	21	21(100.00)
OMI	42	29(69.05)**	63.79±14.85**	29	27(93.10)	42	6(14.30)	0.29±0.09	6	6(100.00)
NC	31	12(38.71)	43.00±13.17	12	12(100.00)	31	5(16.13)	0.26±0.08	5	5(100.00)
χ^2		10.489			1.340		10.720			—
P		0.005			0.512		0.005			—

**: $P<0.01$, *vs* NC; △△: $P<0.01$, *vs* OMI

表2 AMI、OMI、NC组Fg、IgG、血液流变特性指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Fg, IgG and hemorheological parameters among three groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Cpn IgG (kU/L)	Fg (g/L)	η_b(10 s^{-1}) (mPa·s)	η_b(150 s^{-1}) (mPa·s)	η_P(mPa·s)	HCT (%)	EAI	TK
AMI	51	85.06±16.31◆▼	3.90±0.75◆◆▼▼	8.90±1.66◆▼	4.35±0.61◆▼	1.63±0.27◆◆	47.80±6.40◆◆▼▼	2.05±0.17◆▼	0.71±0.09◆◆▼
Cpn(+)	37	89.94±18.10▲★★**	4.52±0.57▲★★**	9.63±1.64▲▲★★**	4.59±0.65▲★*	1.80±0.27▲▲★*	48.30±710★*	2.21±0.16▲▲★*	0.66±0.09▲★*
Cpn(-)	14	72.16±15.37	3.53±0.69	6.97±1.52	3.72±0.44	1.18±0.29	46.48±5.96	1.63±0.21	0.84±0.10
OMI	42	63.79±14.85◆	3.54±0.62◆◆	7.21±1.46◆	4.10±0.47◆	1.49±0.28◆	43.65±4.89◆	1.95±0.28◆◆	0.77±0.11◆
Cpn(+)	29	74.23±15.88▲▲*	3.74±0.57▲▲*	7.98±1.52▲▲*	4.24±0.69▲*	1.63±0.24▲▲*	44.00±5.80	2.05±0.28▲▲*	0.73±0.08▲▲*
Cpn(-)	13	40.50±12.96	3.01±0.57	5.49±1.42	3.79±0.51	1.18±0.36	42.87±5.64	1.73±0.30	0.86±0.15
NC	31	43.00±13.17	2.36±0.36	6.50±1.40	3.84±0.45	1.38±0.16	40.90±5.42	1.74±0.18	0.81±0.06
Cpn(+)	12	46.54±14.21	2.51±0.45	6.87±1.47	3.79±0.45	1.45±0.25	41.50±5.60	1.80±0.26	0.83±0.11
Cpn(-)	19	40.76±12.10	2.27±0.47	6.27±1.40	3.87±0.50	1.34±0.20	40.52±3.86	1.70±0.28	0.80±0.14

◆: $P<0.05$, ◆◆: $P<0.01$, *vs* NC; ▼: $P<0.05$, ▼▼: $P<0.01$, *vs* OMI; ▲: $P<0.05$, ▲▲: $P<0.01$, *vs* Cpn(-) in the same group;
★: $P<0.05$, ★★: $P<0.01$, *vs* Cpn (+) in OMI group; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* Cpn (+) in NC group

2.4　AMI、OMI及NC组中Cpn(+)组、Cpn(-)组血液流变特性指标测定结果

AMI、OMI组中Cpn(+)组Cpn IgG、Fg、η_b(150 s^{-1})、η_b(10 s^{-1})、η_p、EAI明显高于同组中Cpn(-)组，而TK明显低于同组中Cpn(-)组，HCT较同组中Cpn(-)组差异无显著性，见表2。

2.5　AMI、OMI及NC组中Cpn(+)组IgG与各项指标的相关性(表3)

AMI组中Cpn(+)组：IgG与Fg、η_b(10 s^{-1})、η_b(150 s^{-1})、η_p、EAI呈正相关(均 $P<0.05$)，与TK呈负相关($P<0.05$)。

IgG与Fg的偏相关分析显示：未调整与Fg相关的冠心病危险因素前，Fg与IgG呈正相关($r=0.560$, $P=0.016$)；调整吸烟、年龄、性别、糖尿病这些因素后，Fg与IgG仍呈正相关($r=0.503$, $P=0.027$)。

表3　AMI、OMI组中Cpn(+)组IgG与各项指标的相关性(r)

Tab 3　Correlation between IgG and different indexes in Cpn positive patients of AMI and OMI groups

Indexes	IgG			
	AMI	P	OMI	P
Fg	0.560	0.000 6	0.233	0.220 1
η_b(10 s^{-1})	0.528	0.001 5	0.584	0.001 7
η_b(150 s^{-1})	0.615	0.000 2	-0.260	0.194 6
η_p	0.547	0.000 8	0.598	0.001 1
HCT	0.279	0.110 4	-0.313	0.150 2
EAI	0.519	0.001 9	-0.347	0.072 4
TK	-0.508	0.002 1	-0.278	0.183 5

3　讨论

肺炎衣原体是呼吸道常见病原体，人群普遍易感且反复感染。研究表明Cpn IgG滴度增高是急性冠脉综合征及慢性CHD的独立危险因素[4]。高Cpn IgG滴度增加老年人发生MI和CHD死亡的危险性[5]。本研究显示AMI组Cpn IgG阳性率及平均浓度、Cpn IgM阳性率及D值明显高于NC组，Cpn IgG平均浓度明显高于OMI组，Cpn DNA阳性与Cpn抗体阳性吻合，提示Cpn感染与MI有关，AMI组有高的Cpn IgG滴度；多元logistic回归分析显示Cpn感染与AMI及OMI有关，校正CHD的危险因素后，Cpn感染与OMI的关系消除($OR=1.518$, $P=0.220$)，而与AMI的关系并未消除($OR=3.174$, $P=0.033$)，表明Cpn感染与AMI有明显的相关性，而Cpn感染与OMI的关系却被Cpn与CHD的危险因素之间的关系所掩盖。治疗后AMI组Cpn IgG阳性率及平均浓度、Cpn IgM阳性率及D值变化不显著，Cpn DNA阳性与抗体阳性一致，可能是由于抗体浓度的降低在4周内尚未达到显著程度的缘故。

血浆Fg水平升高是CHD的危险因素，Fg可直接和间接参与血栓及AS的形成和发展。本研究显示MI患者血浆Fg水平明显升高，尤其是AMI组Fg水平明显高于OMI、NC组；AMI组中Cpn(+)组Fg水平明显高于本组中Cpn(-)组，调整多种危险因素前后Fg与IgG均呈正相关；OMI组中Cpn(+)组Fg水平明显高于本组中Cpn(-)组，说明Cpn感染与MI患者Fg水平升高有关，Cpn可以导致血管壁持续的感染及慢性炎症状态[3]，直接造成了促炎、促凝、促AS形成的环境[3]，使Fg水平增高，并能启动凝血过程使Fg转变为纤维蛋白，增加血液凝固性，形成血栓；二者均可促进AS、CHD的发生发展，增加AS斑块的不稳定性，导致AMI。

本研究显示AMI组Cpn IgG、η_b(10 s^{-1})、η_b(150 s^{-1})、η_p、HCT、EAI显著高于，而TK显著低于OMI、NC组；AMI、OMI组中Cpn(+)组上述指标(除HCT外)与同组中Cpn(-)组比较有显著性差异，AMI组中Cpn(+)组IgG与η_b(10 s^{-1})、η_b(150 s^{-1})、η_p、EAI呈正相关，与TK呈负相关。表明Cpn感染与MI患者尤其是AMI患者血液流变指标异常有关。IgG、Fg增高可使η_p升高，同时IgG、Fg吸附在红细胞和血小板表面，使其表面电荷减少，聚集力、红细胞压积增加；Cpn感染可使红细胞变形能力下降及损伤血管内皮使血小板聚集，这些均可使发生"逆转现象"的临界毛细血管口径增大，血液粘度增高，η_b(10 s^{-1})、η_b(150 s^{-1})升高便是其综合作用的结果。全血粘度增高，一方面对血管壁的机械应力作用增大，能促使AS；另一方面，红细胞聚集性增强，当血液中出现较大的红细胞聚集体时，体积较小的血小板则被迫沿着管壁流动，易使之粘附聚集，形成血栓；再有，血液在微小血管内停滞，组织缺血缺氧，发生微循环功能障碍，形成冠脉微血栓；加重心肌缺血缺氧，出现心绞痛、AMI。

本研究表明Cpn感染与AMI之间存在明显的相关性，Cpn可能通过持续性感染触发慢性炎症、增高血粘度和血栓形成以及微循环功能障碍，促进AS、CHD发生演进，增加AS斑块的不稳定性，导致AMI。

参考文献：

[1] Saikku P, Leinonen M, Mattilak, *et al*. Serological evidence of an association of novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction[J]. Lancet, 1988, 2(8618): 983-986.

[2] Girard S E, Temesgen Z. Emerging concepts in disease management: a role for antimicrobial therapy in coronary artery disease[J]. Exp Opin Pharmacother, 2001, 2(5): 765-772.

[3] Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(1): 11-17.

[4] Song H, Tasaki H, Yashiro A, *et al*. Acute phase proteins and Chlamydia pneumoniae infection: which one is more important in acute coronary syndrome[J]? Jpn Circ J, 2001, 65(10): 853-857.

[5] Siscovick D S, Schwartz S M, Corey L, *et al*. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the cardiovascular health study[J]. Circulation, 2000, 102(19): 2335-2340.

(编辑　王　红)