文章编号:1000-5404(2010)03-0307-02

经验交流

冠心病患者血液中肺炎衣原体抗体、血管性假性血友病因子和纤维蛋白原的变化及其临床意义

张丽杰[1],高 峰[2],王春艳[1] (519100 广东 珠海,遵义医学院第五附属医院:心血管内科[1],手外科[2])

[关键词] 冠心病;衣原体,肺炎;Von Willebrand 因子
[中图法分类号] R543.304 [文献标志码] B

目前已有研究表明病原体感染可引发体内慢性炎症反应,从而促进动脉粥样硬化(atherosis,AS)及冠心病(coronary heart disease,CHD)的发生、发展,但具体机制尚不明确[1]。本实验应用微量免疫荧光法测定 CHD 患者血清肺炎衣原体(coronary heart disease,Cpn)特异性抗体,ELISA 法测定血管性假性血友病因子(Von Willebrand factor,vWF),凝固法测定纤维蛋白原(fibrinogen,Fg),并与正常人相比,旨在探讨 Cpn 感染及 vWF、Fg 与 CHD 发生、发展的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集遵义医学院第五附属医院 2006 年 1 月至 2007 年 1 月 CHD 患者共 120 例,男性 68 例,女性 52 例,诊断符合 1979 年 WHO 标准。其中急性心梗(AMI)组 44 例,男性 24 例,女性 20 例,年龄 46~82(59.91±11.19)岁。不稳定心绞痛(UAP)组 36 例,男性 21 例,女性 15 例,年龄为 42~68(58.39±7.17)岁。稳定心绞痛(SAP)组 40 例,男性 23 例,女性 17 例,年龄为 38~70(58.35±9.19)岁。对照组 60 例,男性 33 例,女性 27 例,年龄在 38~68(55.15±9.49)岁。各组年龄、性别差异无显著性。以上对象均符合以下条件:①无糖尿病及高血压病。②排除感染性疾病、肿瘤、周围血管病、凝血功能障碍,无肝、肾疾患。③未用免疫抑制剂及 3 个月内无创伤、手术史。

1.2 方法

各组受试者均采空腹静脉血 6 ml,其中 3 ml 置于无菌试管中 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,于 -20 ℃保存统一测 Cpn 抗体。余 3 ml 用含 3.8% 枸橼酸钠抗凝管采血,1 500 r/min 离心 10 min,取上层血浆测定 Fg 及 vWF。Cpn 特异性抗体 IgG、IgM 滴度测定采用微量免疫荧光法(MIF),严格按试剂盒说明书操作。既往 Cpn 感染诊断标准:①双份血清抗体(IgG 或 IgM)滴度升高 4 倍以上;②IgM 滴度≥1∶32;③IgG 滴度≥1∶512。上述 3 项符合 1 项即可诊断。vWF 测定为 ELISA 法,Fg 测定为凝固法。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析,率的分析用 χ^2 检验,Fg、vWF 浓度用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验、方差分析。

[通信作者] 高 峰,电话:(0756)5531195,E-mail:gaofeng321000@163.com

2 结果

2.1 Cpn 抗体检测

AMI 组及 UAP 组 Cpn 抗体阳性例数与对照组比较差异有非常显著性($P<0.01$),SAP 组与对照组比较差异无显著性($P>0.05$),AMI 组、UAP 组与 SAP 组,3 组组间比较差异无显著性($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组 CHD 患者及对照组 Cpn 感染阳性结果

组别	例数	Cpn 抗体阳性[例数(%)]	Cpn 特异性 IgG 抗体几何平均滴度
AMI	44	32(72.73)[a]	125.90±3.79[a]
UAP	36	28(77.78)[a]	201.05±3.44[a]
SAP	40	20(50.00)	57.66±4.70[a]
对照组	60	18 (30.00)	25.98±4.89

a:$P<0.01$,与对照组比较

2.2 vWF、Fg 的检测

AMI 组、UAP 组的 vWF、Fg 与对照组比较差异有非常显著性($P<0.01$),而 SAP 组各值虽高于对照组,但无显著性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组 CHD 患者及对照组 vWF、Fg 检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	vWF(%)	Fg(g/L)
AMI	282.87±2.28[a]	5.54±0.98[a]
UAP	183.36±1.86[a]	4.31±1.01[a]
SAP	109.95±1.39	3.02±0.90
对照组	97.19±1.44	2.43±0.90

a:$P<0.01$,与对照组比较

2.3 Cpn 特异性抗体与检测指标

Cpn 特异性抗体阳性组血浆中 vWF 和 Fg 水平高于阴性组差异有显著性($P<0.05$),Cpn 特异性抗体阳性组的 IgG 抗体几何平均滴度高于阴性组差异有显著性($P<0.01$)。见表 3。

表 3 CHD 患者 Cpn 特异性抗体与检测指标的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	vWF(%)	Fg(g/L)	IgG 抗体几何平均滴度
Cpn(+)	206.69±2.12[a]	4.56±1.40[b]	255.86±3.03[a]
Cpn(-)	184.96±1.43	3.88±1.38	10.19±3.70

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与 Cpn(-)组比较

2.4 vWF、Fg 与 Cpn 特异性 IgG 抗体的相关系

vWF、Fg 水平分别与 IgG 抗体几何平均滴度呈正相关($r=0.328$,$P<0.01$;$r=0.281$,$P<0.01$)。

3 讨论

传统心血管危险因子和不良生活方式等仅能解释约50% CHD的发生和发展。大量研究认为,Cpn感染可能与AS有关[1]。Cpn界于病毒和细菌之间的细胞内专性寄生物,目前认为MIF法检测其特异性和敏感性最佳。研究表明Cpn感染导致CHD发生可能与Cpn感染后形成免疫复合物在血管壁沉积,引起血管局部损伤,同时激发机体细胞因子如白介素-6、肿瘤坏死因子、干扰素等,加重触发机体的炎症连锁反应等[2,3]有关。

本结果显示AMI组、UAP组Cpn感染阳性率明显高于对照组,差异有显著性意义,SAP组Cpn感染阳性率高于对照组,但差异无显著性意义,表明Cpn感染与CHD发生有关。实验组CHD患者中,其中80例Cpn特异性抗体阳性者的vWF、Fg水平明显高于40例Cpn阴性者,由于vWF、Fg既是凝血因子又是炎性因子,故提示一方面Cpn感染能介导凝血因子的产生,另一方面,循环炎性因子水平可反映机体对抗Cpn慢性感染的体液免疫水平。vWF由血管内皮细胞和巨噬细胞合成,是反映血管内皮功能失调的良好指标,而血管内皮因子功能失调影响凝血和纤溶功能,易于促发AS和血栓形成。Fg是由肝脏合成的一种血浆糖蛋白,参与血液凝固,还参与体内的免疫活性和炎性反应[4]。本实验中CHD患者Cpn特异性IgG抗体几何平均滴度与Fg水平呈正相关,提示当Cpn感染患者时,直接感染内皮细胞,导致其形态功能异常,通透性升高,vWF抗原大量释放,Fg水平升高,促进血小板的聚集,引起凝血,最终导致AS。

由此,我们认为Cpn慢性感染与CHD存在一定关系,且与CHD的发生、发展存在某些关联性,其导致AS的可能机制是:Cpn感染对冠状动脉内皮细胞损伤,使体内vWF、Fg水平升高,使患者血液黏稠度增加,血小板黏附聚集性增强,Cpn感染本身能改变内皮细胞从抗凝表型转变为易凝状态,使动脉血栓发生率升高,最终共同导致AS的发生、发展。但这些临床观察只是初步,其因果关系尚需大宗、多中心、前瞻性研究,如证实Cpn感染在CHD的发病中起重要作用,抗生素也将成为人们对CHD预防与治疗的有效手段之一。

参考文献:

[1] Kim D K, Kim H J, Han S H, *et al*. Chlamydia pneumoniae accompanied by inflammation is associated with the progression of atherosclerosis in CAPD patients: a prospective study for 3 years[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(3):1011-1018.

[2] Pislaru S V, Van-Ranst M, Pislaru C, *et al*. Chlamydia pneumoniae induces neointima formation in coronary arteries of normal pigs[J]. Cardiovasc Res, 2003,57(3):834-842.

[3] Summersgill J T, Molestina R E, Miller R D, *et al*. Interactions of Chlamydia pneumoniae with human endothelial cells[J]. J Infect Dis, 2000, (181 Suppl 3):S479-S482.

[4] Lind P, Hedblad B, Stavenow L, *et al*. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001,21(3):452-458.

(**收稿**:2009-07-08;**修回**:2009-07-27)

(编辑 汪勤俭)

(上接305页)

2 讨论

淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤,眼部的恶性淋巴瘤较为少见,约占结外淋巴瘤的5%~10%,眼睑部淋巴瘤者更为罕见[2]。Sjo[1]分析了228例眼部淋巴瘤,其中多数发生于眼眶(129例,57%),原发于眼睑者仅11例(5%),且均为单侧起病,以B细胞低度恶性淋巴瘤为主。这与国内邵兵等[3]报道相似,其报道了46例眼部恶性淋巴瘤,原发于眼睑者只有3例。本例以双眼睑新生物起病,经病理和免疫组化确诊为低度恶性淋巴瘤,头颅CT、胸部CT、全身淋巴结B超未见其他病灶,骨髓穿刺未见淋巴瘤细胞浸润,因此可以确定为局限于眼部的非霍奇金淋巴瘤。

本例特殊之处在于双眼睑同时起病。左侧眼睑尽管未行病理活检,但与对侧同时起病,对化疗不敏感而于放疗后消失,提示与对侧眼睑淋巴瘤有相同的生物学特性,可以推断病变属于同一性质。眼部的淋巴瘤比较特殊,双侧同时起病者占相当比例,可达12.3%[1]。这可能是因为眼部淋巴瘤多数为低危淋巴瘤,尤其是黏膜相关性淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue,MALT),后者的发病与全身或局部的感染、炎症反应有关。Matsuo等[4]报道1例合并有肺结核的双眼结膜MALT患者,在使用抗痨治疗后双眼淋巴瘤自发性缓解,提示MALT与全身的感染有关。Shen等[5]亦报道1例双眼眶MALT患者,在切除活检的组织中找到肺炎衣原体。因此,全身的感染或炎症以及双眼的交叉感染,可能是双侧眼睑同时发生淋巴瘤的原因。

眼部的淋巴瘤以低度恶性为主,对放疗敏感,预后较好,其5年总体生存率可达75%[1]。本例行化疗后尽管双眼局部症状减轻,但新生物无明显缩小;行放疗后新生物消失,证实眼部淋巴瘤应以放疗为主,在此基础上辅以化疗有助于减少复发。

参考文献:

[1] Sjo L D. Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis[J]. Acta Ophthalmol, 2009, 87 Thesis 1: 1-20.

[2] Freeman C, Berg J W, Cutler S J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas[J]. Cancer, 1972, 29(1): 252-260.

[3] 邵兵,周芳丽,关明琦. 眼部恶性淋巴瘤的临床病理分析[J]. 临床眼科杂志, 2005, 13(5): 453-354.

[4] Matsuo T, Ichimura K, Yoshino T. Spontaneous regression of bilateral conjunctival extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. J Clin Exp Hematop, 2007, 47(2): 79-81.

[5] Shen D, Yuen H K, Galita D A, *et al*. Detection of Chlamydia pneumoniae in a bilateral orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Am J Ophthalmol, 2006,141(6): 1162-1163.

(**收稿**:2009-08-18;**修回**:2009-11-04)

(编辑 吴培红)