心血管疾病 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001120

慢性炎症与冠状动脉粥样硬化的病理学相关性分析

聂倩云[1],魏泽红[1],邓贵菁[2],董 渊[1],余 华[1],邹 星[1],李永国[1],李剑波[1],唐任宽[1]
(1. 重庆医科大学基础医学院法医学教研室,重庆 400016;2. 重庆市江津区公安局交通巡逻警察支队,重庆 402260)

【摘 要】目的:从病理学角度探讨慢性炎症与冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis,CAS)的相关性。**方法**:回顾性分析涉及慢性炎症性和(或)CAS 患者的病历及尸体检验资料。**结果**:CAS 合并一种及以上慢性炎症 216 例,其中男性 159 例(73.61%),女性 57 例(26.39%);左冠状动脉前降支最易发生粥样硬化及狭窄;CAS 患者中患慢性支气管炎(chronic bronchitis,CB)196 例,CB 与 CAS 呈正相关(r_s=0.404,P=0.000),且是 CAS 发生的危险因素之一(OR=4.852,95%CI=2.898~8.124,P=0.000),其他慢性炎症如慢性肾盂肾炎、慢性胃肠炎、慢性食管炎、慢性淋巴细胞甲状腺炎及慢性宫颈炎与 CAS 均无明显相关性(P>0.05)。**结论**:CB 是 CAS 发生发展的危险因素之一;临床上应重视 CB 的治疗,从而降低冠心病的发生率和死亡率。

【关键词】慢性支气管炎;冠状动脉粥样硬化;慢性感染;危险因素
【中图分类号】R543.3 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2016-02-24

Pathological correlation between chronic inflammation and coronary atherosclerosis

Nie Qianyun[1], Wei Zehong[1], Deng Guijing[2], Dong Yuan[1], Yu Hua[1], Zou Xing[1], Li Yongguo[1], Li Jianbo[1], Tang Renkuan[1]
(1. Teaching and Research Section of Forensic Medicine, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University; 2. Traffic and Patrol Police Detachment, Public Security Bureau of Jiangjin District)

【Abstract】*Objective*: To explore correlation between chronic inflammation and coronary atherosclerosis(CAS) according to pathological method. ***Methods***: Medical records and autopsy data of patients with CAS and/or chronic inflammatory diseases were analyzed retrospectively. ***Results***: There were 216 patients with CAS accompanied with mild chronic inflammatory diseases. One hundred and fifty-nine patients were male and 57 patients were female. Left anterior descending branch was the most vulnerable part to atherosclerosis and stenosis. There were 196 patients with chronic bronchitis(CB) in CAS patients. There was a positive correlation between CB and CAS(r_s=0.404, P=0.000), and chronic bronchitis was one of the risk factors of CAS(OR=4.852, 95%CI=2.898 to 8.124, P=0.000), whereas other chronic inflammation, such as chronic pyelonephritis, chronic gastroenteritis, chronic esophagitis, chronic lymphocytic thyroiditis and chronic cervicitis and CAS had no significant correlation with CAS(P>0.05). ***Conclusion***: CB is one of the risk factors for CAS. It is important to treat CB so as to decrease the incidence and mortality of coronary heart disease.

【Key word】chronic bronchitis; coronary atherosclerosis; chronic infection; risk factors

随着社会经济发展和营养卫生条件改善,人类寿命不断增长。但随之而来的是动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS),尤其是冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis,CAS)的发病率和死亡率不断上升。AS 尽管有多种危险因素(如高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟、年龄、性别),但近年越来越多的研究发现,炎症/感染在 AS 发生发展的各个阶段都起着重要作用[1-2]。目前国内外相关研究对象多集中在动物实验或临床手术切除主动脉、颈动脉标本[3-5]。罕有通过系统尸体解剖全面分析机体慢性炎症与 CAS 相关性报道。本文拟从病理学角度回顾性分析

作者介绍:聂倩云,Email:574628228@qq.com,研究方向:法医学。
通信作者:唐任宽,Email:renktang2013@163.com。
基金项目:重庆市科委基础与前沿研究计划资助项目(编号:cstc2013jcyjA10007);上海市法医学重点实验室开放课题资助项目(编号:KF1410)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161215.1721.106.html(2016-12-15)

机体慢性炎症与 CAS 的相关性。

1 材料与方法

1.1 资料来源

所有资料均来源于重庆医科大学法医学教研室（重庆法医验伤所）2003 年 1 月至 2014 年 12 月尸体解剖资料。所有案例均有依照法定程序的委托，并得到死者直系亲属的书面签字同意提取内脏标本。

1.2 方法

每例均有案情调查和（或）病史询问。如有门诊和（或）住院病历资料则全部收集。所有案例均按照中华人民共和国公共安全行业标准 GA/T147-1996《法医学尸体解剖》进行尸体解剖及病理取材，每例有 3 名及以上法医病理学鉴定人检查及病理诊断。

冠状动脉检查：沿冠状动脉主干及分支的纵轴相垂直以 0.2 cm 间距观察，并对狭窄最严重部位取材、切片、HE 染色及显微镜观察。

1.3 诊断标准

纳入标准：年龄大于等于 18 周岁、患者存在 CAS 和（或）慢性炎症的资料。

排除标准：患者既无 CAS 也无任何相关慢性炎症的资料。

根据 CAS 斑块突向管腔的程度将管腔狭窄程度分为Ⅳ级。Ⅰ级：~25%；Ⅱ级：~50%；Ⅲ级：~75%；Ⅳ级：~100%。

冠状动脉粥样硬化性心脏病：①临床表现符合中华人民共和国卫生行业标准《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》（WS319-2010）。②部分案例生前无冠心病病史及典型的临床表现，但尸检发现心脏病变符合：CAS、管腔狭窄或血栓形成，心脏增重≥25%或心肌细胞肥大及间质纤维结缔组织增生，心肌细胞灶性陈旧坏死伴纤维组织增生或瘢痕灶形成。

高血压：①临床诊断，有高血压病史及服用降血压药物史；②病理诊断，心、肝、脾、肾及脑等细小动脉硬化。

慢性支气管炎（chronic bronchitis，CB）：在临床实践中，除非是以呼吸系统疾病为主诉就诊，很少有单独 CB 诊断。故本文中的诊断主要依据病理诊断：①支气管壁及黏膜慢性炎细胞（淋巴细胞、单核细胞）浸润；②杯状细胞及黏液腺增生；③软骨灶性陈旧变性坏死伴钙盐沉积。

其他器官慢性炎症：以慢性炎性细胞浸润为病理诊断依据。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理和统计。计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表达；计数资料采用例数和百分比描述，组间比较采用卡方检验；等级资料相关性采用Spearman 等级相关分析；以 CAS 为因变量进行二元 logistic 回归分析（采用“enter”法），各危险因素为自变量，纳入和排除变量的概率标准分别为 0.05 和 0.10。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 基本情况

本文共统计涉及 CAS 和（或）慢性炎症案例 448 例，占同期尸检例数的 59.10%（448/758）；其中男性 295 例（65.85%），女性 153 例（34.15%）；平均年龄（45.81 ± 14.84）岁。448 例案例中存在 CAS 234 例，其中男性 174 例（74.36%），女性 60 例（25.64%），患高血压 162 例（69.23%）。CAS 组的男性及高血压患病率与非 CAS 组差异有统计学意义（P<0.05）。详见表1。

表 1 性别与高血压的患病率比较

Tab.1 Comparison of the prevalence of sex and hypertension

项目		CAS组（n=234）		非 CAS 组（n=214）		统计值
		例数	百分比（%）	例数	百分比（%）	
性别	男性	174	74.36	121	56.54	χ^2=15.778
	女性	60	25.64	93	43.46	P=0.000
高血压	有	162	69.23	31	14.49	χ^2=132.614
	无	72	30.77	183	85.51	P=0.000

2.2 冠状动脉狭窄情况

冠状动脉狭窄包括右冠状动脉、左冠状动脉主干、左前降支及左旋支不同程度的狭窄；冠状动脉单支病变共计 187 例，两支病变 38 例，三支病变 9 例；Ⅰ级狭窄共计 61 例，Ⅱ级狭窄 52 例，Ⅲ级狭窄 60 例，Ⅳ级狭窄 61 例；对最严重狭窄部位分析：左前降支最易发生狭窄且狭窄程度较其他部位严重。

2.3 机体不同器官慢性炎症

448 名患者中，430 名存在 1 种或多种慢性炎症，其中男性 280 例（65.12%），女性 150 例（34.88%）。机体慢性炎症主要为 CB、慢性肾盂肾炎（chronic pyelonephritis，CPL）、慢性胃肠炎（chronic gastroenteritis，CGT）、慢性食管炎（chronic esophagitis，CEP）、慢性淋巴细胞甲状腺炎（chronic lymphocytic thyroiditis，CLT）及慢性宫颈炎（chronic cervicitis，CCV）。

机体存在 1 种慢性炎症 264 例，2 种慢性炎症 105 例，3 种慢性炎症 54 例，4 种慢性炎症 7 例。值得关注的是，在单独及合并其他慢性炎症的案例中，CB 达 287 例（66.74%）。234 例 CAS 合并 1 种及以上慢性炎症性疾病有 216 例，其中男性 159 例（73.61%），女性 57 例（26.39%）。216 例 CAS 合并 CB 共计 196 例，CAS 组的 CB 患病率与非 CAS 组差异有统计学意义（P<0.05），而 CAS 组的 CPL、CGT、CEP、CLT 及 CCV 患病率与非 CAS 组均无统计学意义（P>0.05）。详见表 2。

2.4 CAS 与性别、高血压及 CB 相关性分析

对 CAS 与性别、高血压及 CB 分别作 Spearman 等级相关性分析发现，CAS 与性别、高血压及 CB 均存在正相关（r_s 值分别为 0.188、0.552、0.404，P 值均为0.000）。

表 2 机体各慢性炎症患病率比较

Tab.2 Comparison of the prevalence of chronic inflammations

项目		CAS组(n=216)		非 CAS 组(n=214)		统计值
		例数	百分比(%)	例数	百分比(%)	
CB	有	196	90.74	97	45.33	χ^2=102.122
	无	20	9.26	117	54.67	P=0.000
CPL	有	69	31.94	62	28.97	χ^2=0.448
	无	147	68.06	152	71.03	P=0.503
CGT	有	47	21.76	63	29.44	χ^2=3.331
	无	169	78.24	151	70.56	P=0.068
CEP	有	30	13.89	40	18.69	χ^2=1.819
	无	186	86.11	174	81.31	P=0.177
CLT	有	12	5.56	8	3.74	χ^2=0.800
	无	204	94.44	206	96.26	P=0.371
CCV	有	24	11.11	20	9.35	χ^2=0.365
	无	192	88.89	194	90.65	P=0.546

2.5 CAS 危险因素

对 CAS 可能的危险因素：性别、高血压及 CB作二元 logistic 回归分析发现，高血压及 CB 是CAS 发生的危险因素（OR 值分别为 11.275、4.852，95%CI 分别为 6.847~18.565、2.898~8.124，P 值均为 0.000）。详见表 3、表 4。

表 3 CAS 相关因素与赋值表

Tab.3 CAS related factors and value assignment

因素	变量名	赋值
性别	X1	女 =0，男 =1
高血压	X2	无 =0，有 =1
CB	X3	无 =0，有 =1
CAS	Y	无 =0，有 =1

3 讨 论

CAS 是冠心病的主要病变之一，CAS 斑块破裂致急性冠脉综合征可引起患者猝死[6-7]。本文结果显示，最容易发生 AS 且病变最严重的血管是左冠状动脉前降支，其次是左冠状动脉主干、右冠状动脉及左旋支，且多支冠状动脉同时出现严重病变亦较为常见。

CAS 有多种公认的危险因素，如高血压、糖尿病、高脂血症、性别和年龄等[8]。干预或控制这些高危因素，有利于延缓 CAS 的发生发展及粥样斑块的破裂。本文结果显示：男性 CAS 患病率远高于女性，性别与 CAS 存在相关性（r_s=0.188，P=0.000）；高血压与 CAS 也存在相关性（r_s=0.552，P=0.000）。

本文 234 例 CAS 患者中，216 例存在一种及以上慢性炎症。从病理角度分析，如此高的慢性感染率，提示 CAS 与慢性炎症有一定的关联性，慢性炎症在 CAS 发生发展中起重要作用。尤其值得关注的是，CAS 患者中 CB 患病率高达 90.74%，CB 与 CAS 发生存在正相关（r_s=0.404，P=0.000），且 CB 是 CAS 发生发展的危险因素之一（OR=4.852，95%CI=2.898~8.124，P=0.000）。同时，本文统计分析提示 CAS 组的 CPL、CGT、CEP、CLT 及 CCV 患病率与非 CAS 组无统计学意义，但机体常常患 2 种以上的慢性炎症，尤其是上述炎症多与慢性支气管炎合并更容易导致 CAS。

既往研究发现炎症与 AS 密切相关[9]：AS 病理表现符合炎症的变质、渗出、增生等基本病理改变，并且多种慢性炎症细胞（如淋巴细胞、单核细胞）和炎症因子，如 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等参与了 AS 发生发展的全过程[10]。研究还发现，动脉粥样斑块中可检出多种病原微生物（如肺炎衣原体、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒及幽门螺旋杆菌等），而且在血清中可检测到相应的病原微生物抗体[2]。另外，研究发现多种感染比一种感染引起的慢性炎症更影响粥样硬化的形成及发展[11]，这与本文的结论一致。

流行病学研究提示，上述病原微生物均可能参与 AS 的发生发展[11]。可能的机制是：病原微生物可潜伏或持续存在于机体的某些组织器官，引起低度慢性炎症和全身炎症反应，释放炎症因子（如肿瘤坏死因子-α、IL-6、CRP），促进 AS 的发生发展[12]。也

表 4 CAS 危险因素分析

Tab.4 analysis of risk factor of CAS

因素	回归系数的最大似然估计值 b	估计值的标准误 $SE(b)$	Wald检验的统计值 Waldχ^2	P值	OR 值	OR值 95%CI	
						下限	上限
常数项	-2.193	0.286	58.746	0.000			
性别	0.411	0.257	2.559	0.110	1.509	0.912	2.498
高血压	2.423	0.254	90.647	0.000	11.275	6.847	18.565
CB	1.579	0.286	58.746	0.000	4.852	2.898	8.124

有研究认为：病原微生物感染机体后，引起心血管系统的氧化应激，导致氧化低密度脂蛋白增加、血脂升高、高密度脂蛋白降低，损伤血管内皮细胞，使其表达粘附分子等炎性因子，促进 AS 的发展[13]。上述研究证实了病原微生物释放炎症因子对 AS 的作用，因此病原微生物感染引起的慢性炎症可能是AS 发生发展的危险因素之一[2,14]。

尽管大量基础及临床研究均提示 AS 与慢性炎症有关，AS 的炎症类型包括生物性炎症、免疫性炎症和化学性炎症[15]，但目前少有具体炎症性疾病与 AS 相关性的报道。Nakagawa 等[6]和 Buzás[12]研究发现，幽门螺旋杆菌在胃内的慢性活动性感染引起氧化应激，使血脂中脂质过氧化物升高，引起肿瘤坏死因子-α、IL-6 升高，促进粥样硬化形成，表明幽门螺旋杆菌感染引起的慢性胃炎可能参与 AS 的发生发展。Isgüven 等[16]对 66 名患慢性淋巴细胞甲状腺炎的青春期女性研究发现，其腰臀比、超敏-C 反应蛋白、总胆固醇及低密度脂蛋白水平都比正常组显著升高；同时颈动脉内-中膜厚度也显著增厚。慢性淋巴细胞甲状腺炎是一种免疫性炎症，可能引起内皮功能紊乱，进一步导致 AS 的发生。

本文统计分析发现，AS 仅与 CB 存在相关性，而与 CPL、CGT、CEP、CLT 及 CCV 无明显相关性。这可能与尸体解剖对象的特殊性、局限性有关；同时，本文系回顾性分析资料，对数据的收集也存在一定局限性。今后拟加强对单独的某种炎症性疾病与 AS 的相关性研究，如建立炎症性疾病的 AS 动物模型，探讨其是否与 AS 存在相关性。

临床上一般不重视对患者慢性轻度炎症的诊治。对于 CAS 高危人群，除控制公认的危险因素（如高血压、糖尿病及高脂血症等）外，还应重视对病原微生物引起的慢性炎症尤其是 CB 的治疗，这可能会延缓 CAS 的发生发展，从而降低冠心病的发生率和死亡率。

参 考 文 献

[1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2012,32(9):2045-2051.

[2] Epstein SE,Zhu J,Najafi AH,et al. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture[J]. Circulation,2009,119(24):3133-3141.

[3] Heo KS,Chang E,Le NT,et al. De-SUMOylation enzyme of sentrin/SUMO-specific protease 2 regulates disturbed flow - induced SUMOylation of ERK5 and p53 that leads to endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. Circ Res,2013,112(6):911-923.

[4] Lu H,Daugherty A. Atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2015,35(3):485-491.

[5] Rudd JH,Hyafil F,Fayad ZA. Inflammation imaging in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29(7):1009-1016.

[6] Nakagawa H,Tamura T,Mitsuda Y,et al. Significant association between serum interleukin-6 and helicobacter pylori antibody levels among H. pylori-positive Japanese adults[J]. Mediators Inflamm,2013,2013:142358. doi:10.1155/2013/142358.Epub2013 Pec 22.

[7] Stoll G,Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis novel insights into plaque formation and destabilization[J]. Stroke,2006,37(7):1923-1932.

[8] Spence JD,Norris J. Infection,inflammation,and atherosclerosis[J]. Stroke,2003,34(2):333-334.

[9] 廖玉华，杨 勇. 炎症与动脉粥样硬化的新探索[J]. 临床心血管病杂志，2014，30(6)：461-463.

[10] Chistiakov DA,Bobryshev YV,Nikiforov NG,et al. Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis:The associated features and the peculiarities of the expression of in ammatory genes[J]. Int J Cardiol,2015,184:436-445.

[11] Sessa R,Pietro MD,Filardo S,et al. Infectious burden and atherosclerosis:a clinical issue[J].World J Clin Cases,2014,2(7):240-249.

[12] Buzás GM. Metabolic consequences of helicobacter pylori infection and eradication[J]. World J Gastroenterol,2014,20(18):5226-5234.

[13] Di Pietro M,Filardo S,De Santis F,et al. Chlamydia pneumonia infection in atherosclerotic lesion development through oxidative stress:a brief overview[J]. Int J Mol Sci,2013,14(7):15105-15120.

[14] Kozarov E,Huber K,Wojta J. Infection-associated biomarkers of inflammation in atherosclerosis[J]. Curr Pharm Des,2015,21(13):1776-1782.

[15] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2015，79(2)：141-152.

[16] Isgüven P,Gündüz Y,Kılıç M. Effects of thyroid autoimmunity on early atherosclerosis in euthyroid girls with hashimoto's thyroiditis [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol,2016,8(2):150-156.

（责任编辑：冉明会）