

巨细胞病毒激活感染与动脉粥样硬化性缺血性进展性卒中的相关性研究

张 鹏(综述),何俊瑛,高玉林(审校)
(河北医科大学第二医院神经内科,河北 石家庄 050000)

【关键词】 巨细胞病毒感染;动脉硬化;脑血管意外;综述文献

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-3205(2006)05-0489-03

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是广泛感染人群的双股 DNA 病毒,文献报道,国外感染率 60%~90%,国内高达 100%。自 1984 年 Fabricate^[1]在鸡巨细胞病毒接种后引起动脉粥样硬化以来,有学者提出人巨细胞病毒感染在动脉粥样硬化形成机制中起作用^[2]。高玉林等^[3]提出,巨细胞病毒激活感染造成粥样斑块不稳定是脑梗死,尤其是动脉粥样硬化性缺血性进展性卒中(stroke in progression, SIP)的启动因素和持续发展的原因。

1 巨细胞病毒的形态结构与生理特点

HCMV 属疱疹病毒亚科,结构包括双股 DNA、核衣壳和脂蛋白包膜,细胞核内复制。其核心为双链线性 DNA,外包呈 20 面体对称的衣壳,最外层是含有糖蛋白的脂质双层包膜。其基因组按转录及表达时序性分为 3 类:即刻早期(immediate early, IE),早期(early, E)和晚期(late, L)基因。IE 基因是原发或复发感染后最先表达的基因,代表感染早期阶段。IE 蛋白在后续基因表达调控中起主导作用。L 基因的转录和表达一般发生在感染后 36~48 h,依赖病毒基因组的复制。L 基因合成病毒的结构蛋白,包括衣壳、被膜和包膜蛋白。因此其表达意味着病毒的装配成熟,是病毒感染的晚期结果。

病毒感染后可以潜伏在血管内皮细胞、平滑肌细胞及白细胞等。它具有潜伏感染并在特殊条件下转化为激活状态的重要生物学特性。人群中 HCMV 多为广泛隐性、潜伏感染,无明显临床表现,可在器官移植、艾滋病等免疫力低下人群中激活,引

起相应症状。

2 巨细胞病毒激活感染与动脉粥样硬化性缺血性进展性卒中的相关性研究

SIP 是指卒中发病后神经功能缺失症状在 1 周内逐渐进展或呈阶梯式加重,抗凝、溶栓等一般治疗难以控制。脑梗死中进展性卒中的发生率为 26%~43%,致残率、死亡率较一般卒中高,是影响预后的重要原因之一,也是脑血管病治疗的难点。

脑动脉主干、主要分支的狭窄或闭塞是动脉粥样硬化性缺血性 SIP 的神经功能恶化的主要原因,而动脉粥样硬化是动脉狭窄的主要病理基础^[4]。动脉粥样硬化导致动脉狭窄与人疱疹病毒感染(特别是 HCMV)有明显相关性。国内外均有文献报道颈动脉粥样硬化是导致卒中进展的危险因素之一。陈黔妹等^[5]超声观察颈动脉粥样硬化,分析其与进展性卒中的关系得出:SIP 组颈动脉内膜厚度、斑块发生率以及软斑和(或)溃疡斑块的出现率显著高于对照组,有显著差异,并且 Logistic 回归分析显示存在颈动脉斑块的脑梗死患者发生进展的可能性为无斑块的 3.44 倍,为脑梗死早期进展的危险因素。而粥样斑块与巨细胞病毒感染有密切相关性,已为许多学者论证,其激活感染造成不稳定斑块破裂,而非单纯的渐进性管腔狭窄是脑血管事件发生及致死的更主要原因^[6]。

高玉林等^[3]通过检测巨细胞病毒晚期抗原 pp65,报道了数十例巨细胞病毒相关动脉粥样硬化性 SIP,提出 HCMV 激活感染是脑梗死,尤其是 SIP 的启动因素和持续发展的原因。王永祥等^[7]在探讨动脉粥样硬化性 SIP 与人疱疹病毒感染的关系中,应用金标免疫斑点法检测疱疹病毒抗体,结果得出动脉粥样硬化性 SIP 组 HCMV 和 HSV-1 IgM 与对照组有显著差异,即 HCMV 和 HSV-1 感染与动脉粥样硬化性 SIP 的发病及病情进展有关。

[收稿日期] 2006-07-12;[修回日期] 2006-07-28

[作者简介] 张鹏(1979-),女,河北正定人,河北医科大学第二医院医学硕士研究生,从事神经内科疾病诊治研究。

高玉林等^[3]在探讨人疱疹病毒相关动脉粥样硬化性进展性卒中抗病毒治疗效果中,用膦甲酸钠 3g 静脉滴注 1 次/d,结论得出膦甲酸钠对人疱疹病毒相关 SIP 治疗有效。李明林^[8]对 45 例应用常规治疗不能控制的 SIP 患者,加用膦甲酸钠,43 例治疗后 2~5 d 病情得到控制,表明神经功能的改善与膦甲酸钠抑制病毒复制,控制其活动性感染,从而遏制血栓进展的启动因素有关。以上证明动脉粥样硬化性 SIP 与巨细胞病毒感染有密切关系。

早在 1981 年国外就报道了 1 例淋巴瘤化疗患者并发了一组快速进展的神经功能缺损综合征,包括注意力下降,肢体瘫痪等。其脑、脊髓组织可见多灶小梗塞,并在脑组织电镜观察到巨细胞病毒颗粒。Blum 等^[9]得出 HCMV IgG 阳性的患者更易患动脉粥样硬化疾病。Tarnacka 等^[10]研究得出,衣原体脂多糖和抗巨细胞病毒抗体免疫复合物与脑卒中有重要相关性。

但也有相反结论。Corrado 等^[11]研究得出,除了传统的心脑血管病危险因素,感染和炎症也是动脉粥样硬化患者发生急性心脑血管事件的重要危险因素,包括产毒幽门螺杆菌、肺炎衣原体感染,但不包括巨细胞病毒。Fagerberg 等^[12]通过检测血清 IgG 认为肺炎衣原体而非巨细胞病毒与卒中和心血管疾病相关。目前有关巨细胞病毒感染与 SIP 的相关性国外报道不多。

3 巨细胞病毒感染参与进展性卒中的可能机制

3.1 加重动脉粥样硬化: HCMV 感染内皮细胞产生多种生物活性物质(细胞因子、趋化因子等),募集单核细胞至血管内皮下^[13],分化为巨嗜细胞,摄取脂质,变为泡沫细胞^[14]。有试验得出^[15],体外培养人脐静脉内皮细胞感染 HCMV 12、24 h 后,其表达凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) mRNA 增强,从而增加氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的吸收。被 HCMV 感染的血管平滑肌细胞,对修饰型 LDL 的摄取增加,促进脂质沉积,从而加速动脉粥样硬化。

3.2 炎症反应:血管内皮细胞的炎性细胞因子和黏附分子表达增加,白细胞与内皮细胞黏附作用增强,内膜由抗凝变为促凝状态,加速血小板聚集,促进血栓进行性发展。但也有相反报道, HCMV 可编码趋化因子受体(US28),其可与单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)结合,从

而抑制病毒感染细胞周围的趋化因子作用,阻止免疫责任细胞聚集^[16]。

3.3 血管狭窄: Tanaka^[17]发现 HCMV IE2-86 蛋白可与转录调节因子 p53 蛋白结合,抑制 p53 蛋白转录激活能力,从而阻断 p53 对细胞周期进程的抑制作用,平滑肌细胞增生,血管狭窄。同时 HCMV 可直接活化血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)^[18],而 PDGF 可通过促进平滑肌细胞增殖和新内皮细胞的形成参与动脉粥样硬化发展和再狭窄形成。

3.4 粥样斑块不稳定:动脉粥样硬化斑块的腐蚀、破裂、不稳定与炎症密切相关^[19]。HCMV 可通过金属蛋白酶分泌增加, T 细胞活化等,使斑块不稳定,易脱落。

目前巨细胞病毒晚期抗原 pp65 检测应用最广泛最成熟,可在活动性 HCMV 感染出现症状前几天至一周出现阳性,其早期诊断 HCMV 活动性感染已为国内外学者所公认^[20]。

SIP 伤残率高,死亡率高,而巨细胞病毒激活感染是其中一个重要的独立危险因素^[21],抗病毒药物在降低其伤残率、死亡率方面有重大价值。所以巨细胞病毒激活感染与动脉粥样硬化性缺血性 SIP 的相关性以及明确机制有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Fabricant CG, Fabricant J, Minick, et al. Herpesvirus induced atherogenesis[J]. J EXP Med, 1978, 148(5): 335-339.
- [2] Espinolar klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? [J]. Stroke, 2000, 319(8): 2127-2133.
- [3] 高玉林, 李明林, 何俊瑛, 等. 膦甲酸钠治疗进展性卒中的临床体会[J]. 脑与神经疾病杂志. 2002, 10(4): 236-241.
- [4] 彭化生. 缺血性进展性卒中的发生率及其相关因素研究[J]. 中国临床神经科学, 2002, 10(2): 196-198.
- [5] 陈黔妹, 沈扬, 樊东升. 颈动脉粥样硬化与进展性卒中的相关因素研究[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(12): 731-732.
- [6] O'Rourke F, Dean N, Akhtar N, et al. Current and future concepts in stroke prevention[J]. CMAJ, 2004, 170(7): 1123-1134.
- [7] 王永祥, 鲍继奎, 李冬梅, 等. 动脉粥样硬化性进展性卒中患者血清疱疹病毒 IgM 抗体的检测及意义[J]. 河北医科大学学报, 2002, 23(5): 257-259.
- [8] 李明林. 进展性卒中与疱疹病毒感染相关性临床研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2002, 10(4): 211-214.
- [9] Blum A, Peleg A, Weinberg M. Anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer in patients with risk factors to atherosclerosis[J]. Clin Exp Med, 2003, 3(3): 157-160.

- [10] Tarnacka B, Gromadzka G, Czlonkowska A. Increased circulating immune complexes in acute[J]. Stroke, 2002, 33(4):936-940.
- [11] Corrado E, Rizzo M, Tantillo R. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions[J]. Stroke, 2006, 37(2):482-486.
- [12] Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease[J]. Stroke, 1999, 30(2):299-305.
- [13] 许从峰, 牛玉宏, 罗育坤, 等. 巨细胞病毒感染参与动脉粥样硬化发生的机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(6):537-540.
- [14] 陈跃峰, 杜心清, 蔡元元, 等. 冠心病患者巨细胞病毒检测结果及临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8(2):154-156.
- [15] 王瑞金, 王得新, 王佳伟. 巨细胞病毒感染对内皮细胞凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 mRNA 表达的影响[J]. 北京医学, 2006, 28(3):139-141.
- [16] 中山隆志, 王静舒. 疱疹病毒感染性疾病与趋化因子[J]. 日本医学介绍, 2005, 26(4):170-173.
- [17] Tanaka K, Zon J P, Takeda K, et al. Effects of human cytomegalovirus immediate-early protein on P53-mediated apoptosis in coronary artery smooth muscle cells [J]. Circulation, 1999, 99(13):1656-1658.
- [18] Reinhardt B, Mertens T, Mayr-Beyrle U, et al. HCMV infection of human vascular smooth muscle cells leads to enhanced expression of functionally intact PDGF α -receptor [J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(1):151-160.
- [19] Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis [J]. Circulation, 2002, 105(1):2-4.
- [20] 李敏, 季育华. 早期监测人巨细胞病毒激活感染的两种检测方法比较[J]. 中华检验医学杂志, 2002, 4(25):222-224.
- [21] 高玉林, 鲍继奎. 脑梗死与致病微生物感染关系的研究近况[J]. 河北医药, 2002, 24(5):349-353.

· 综 述 ·

青年卒中的常见病因及危险因素

崔海瑛, 刘 薇, 狄 楠, 胡 明(综述), 张祥建(审校)
(河北医科大学第二医院神经内科, 河北 石家庄 050000)

【关键词】 青年卒中; 病因; 危险因素

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-3205(2006)05-0491-05

卒中以其高发病率、高致残率、高复发率严重影响着人类的健康, 近年来卒中的发病有年轻化的趋势, 引起了国内外学者的重视和研究。青年卒中, 也称青年中风, 是指年龄小于 45 岁者发生的脑卒中。国内一项流行病学调查结果显示青年卒中占全部脑卒中的 9.77%, 以缺血性脑卒中为主, 且男性居多^[1]。青年卒中病因复杂, 及时发现卒中病因可有效的进行预防和治疗。有研究显示青年卒中患者动脉病变的频度变化约 11%~17%, 而心源性栓子占 11%~35%。其他病因比较少见, 可能取决于环境、遗传因素、酗酒或药物滥用、AIDS 相关疾病及一些感染因素^[2]。青年卒中的常见病因及危险因素包括以下各方面。

1 动脉病变

青年卒中患者的动脉病变可以分成两大类: 动脉粥样硬化和非动脉粥样硬化。

1.1 动脉粥样硬化 (atherosclerosis): 动脉粥样硬化是动脉硬化中最常见的类型, 主要累及含有平滑肌的大、中动脉, 以内皮功能障碍、血管炎症以及脂质、胆固醇、钙和细胞碎片等成分沉积于血管内膜为特征。这种沉积导致粥样形成、血管重塑、管腔狭窄、血流异常和靶器官供氧减少。在脑动脉中以 Willis 环和大脑中动脉受累最显著, 颈内动脉起始部及颅内部分也相当常见。早发性动脉粥样硬化是青年缺血性卒中的主要原因之一。王德生等对 7 例青年脑梗死患者进行尸检发现, 5 例动脉闭塞部位管壁有明显的动脉粥样硬化, 除 1 例合并炎症外, 其余 4 例粥样硬化斑块是其唯一的病理所见, 提示早发性动脉粥样硬化确实是青年脑梗死的重要病因^[3]。Lee 等观察了 264 例青年缺血性卒中患者, 发现颅内血管狭窄较颅外颈动脉和椎基底动脉系统的血管

[收稿日期] 2006-02-12; [修回日期] 2006-04-28

[基金项目] 河北省重大科技攻关项目(06276103D) 河北省自然科学基金(C2006000915)

[作者简介] 崔海瑛(1981-), 女, 满族, 河北涿水人, 河北医科大学第二医院医学硕士研究生, 从事脑血管病研究。