

# 冠心病与巨细胞病毒活动性感染的相关性研究\*

李青峰<sup>1</sup>, 周锐峰<sup>1</sup>, 朱帆<sup>1</sup>, 钟晶<sup>1</sup>, 毕雷<sup>1</sup>, 尚鹏程<sup>1</sup>, 简玲<sup>1</sup>, 汪波<sup>1</sup>, 谭韬<sup>2</sup>, 旷喜<sup>3△</sup>

(1. 成都市公共卫生医疗中心 610066; 2. 四川新健康成生物股份有限公司, 成都 611731;

3. 四川大学华西药学院药理学系, 成都 610041)

**【摘要】目的** 探讨人巨细胞病毒活动性感染与冠心病发生发展的关系。**方法** 2010 年 6 月至 2011 年 2 月确诊为冠心病的患者 61 例设为冠心病组, 另选同期体检健康者 44 例设为健康对照组, 其他疾病患者 48 例设为其他疾病对照组, 采用捕获酶联免疫吸附法检测所有纳入对象血清中巨细胞病毒免疫球蛋白 M(HCMV-IgM), 并比较分析 HCMV-IgM 阳性率。**结果** 冠心病组、健康对照组和其他疾病对照组的 HCMV-IgM 阳性率分别为 8.20%、2.27% 和 4.17%, 冠心病组与其他两组的 HCMV-IgM 阳性率分别比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 尚不能认为冠心病与巨细胞病毒活动性感染相关, 仍需要进一步研究证实。

**【关键词】** 巨细胞病毒; 冠心病; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)24-3418-02

**Correlation between coronary artery disease and cytomegalovirus active infection\*** LI Qing-feng<sup>1</sup>, ZHOU Rui-feng<sup>1</sup>,

ZHU Fan<sup>1</sup>, ZHONG Jing<sup>1</sup>, BI Lei<sup>1</sup>, SHANG Peng-cheng<sup>1</sup>, JIAN Ling<sup>1</sup>, WANG Bo<sup>1</sup>, TAN Tao<sup>2</sup>, KUANG Xi<sup>3△</sup>

(1. Public Health Clinical Center, Chengdu, Sichuan 610066, China; 2. Sichuan Xincheng Biological Co., LTD,

Chengdu, Sichuan 611731, China; 3. Department of Pharmacology, Pharmacy College of Sichuan University, Chengdu, Chengdu 610041, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the correlation between coronary artery disease and human cytomegalovirus (HCMV) active infection. **Methods** A total of 61 patients with coronary artery disease, treated during Jun, 2010 and Feb, 2011, were enrolled as coronary artery disease group, 44 cases of healthy subjects were enrolled as healthy control group, and 48 patients with other diseases were enrolled as other diseases group. HCMV immunoglobulin M (HCMV-IgM) was tested, and the positive rates of HCMV-IgM were compared among the three groups. **Results** The positive rate of HCMV-IgM in coronary artery disease group, healthy control group and other diseases group was 8.20%, 2.27% and 4.17% respectively. Compared with healthy control group and other diseases group, the positive rate of coronary artery disease group was without significant differences ( $P>0.05$ ). **Conclusion** It still could not presumed that coronary heart disease might be related with HCMV active infection.

**【Key words】** cytomegalovirus; coronary artery disease; correlation

动脉粥样硬化是严重危害人类健康的常见病, 其确切病因与发病机制尚未完全阐明。1985 年 Fabricant 等用禽类疱疹病毒诱发火鸡冠状动脉粥样硬化成功后, 人们逐渐开始关注巨细胞病毒与冠心病的关系。近年来国内外的研究提示, 人类动脉粥样硬化发生过程中巨细胞病毒感染可能起到重要作用, 但相关机制有待进一步研究。作者拟采用人血清中巨细胞病毒免疫球蛋白 M 抗体 HCMV-IgM 作为人巨细胞病毒活动性感染的指标, 对冠心病患者、体检健康人群和其他疾病患者进行比较, 探讨人巨细胞病毒活动性感染与冠心病发生发展的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 6 月至 2011 年 2 月成都市第十人民医院、成都市传染病医院心血管内科住院和门诊患者中确诊为冠心病的患者 61 例(男 36 例, 女 25 例)设为冠心病组, 平均年

龄(63.0±12.1)岁。冠心病诊断标准为典型临床表现、心电图及心肌酶谱变化或经冠状动脉造影证实冠状动脉狭窄大于 50%者, 排除心肌病、肾功能异常、各种感染性疾病及免疫性疾病。另选同期体检健康者 44 例(肝肾功能、血脂及心肌酶谱指标均正常)设为健康对照组, 其中男 22 例, 女 22 例; 平均年龄(58.0±11.0)岁。选择除心血管疾病和糖尿病外的其他疾病患者 48 例(血糖、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶及乳酸脱氢酶指标均正常)设为其他疾病对照组, 其中男 30 例, 女 18 例; 平均年龄(60.0±14.0)岁。各组间身高、体质量、性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 标本采集** 抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL, 其中急性心肌梗死患者在发病时立即抽血, 心绞痛患者在胸痛发作期抽血。血液标本 2 000 r/min, 离心 15 min, 然后分离血清样本置 -80 °C 保存, 当天和以后每 15 日均检测一批巨细胞病毒抗

\* 基金项目: 四川省成都高新区创新基金(12DFCXYB043)。

作者简介: 李青峰, 男, 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: kuangxi56@gmail.com。

体。标本要求非溶血、非脂血、非污染和非黄疸。

**1.3 HCMV-IgM 的检测方法** 采用捕获酶联免疫吸附法检测人血清中 HCMV-IgM(试剂盒由德国维润赛润研发有限公司生产),严格按试剂盒说明书操作,加入类风湿因子吸附剂去除类风湿因子的干扰,酶标仪判断结果。结果判断:HCMV-IgM 做定性分析,取阳性对照平均吸光度(A)值后,从评估表(厂家提供)中找到阳性对照值所属区间,从而得到阳性指标和阴性指标 A 值的判断范围;小于阴性指标 A 值为阴性,大于阳性指标 A 值为阳性;在大于阴性小于阳性指标 A 值范围区间内,除灰色区域内数值以外,其余区间内的 A 值均视为阴性;如检测血清 A 值落在灰色区间内,视为疑惑或不确定值,需要重新检测。

**1.4 人员要求** 实验人员均为经过岗前培训且具有上岗证的专业技术人员。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $\alpha=0.05$  为检验水准, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

对人巨细胞病毒检测阳性率进行比较,HCMV-IgM 阳性率结果显示,冠心病组的 HCMV-IgM 阳性率为 8.20%,与健康对照组的阳性率(2.27%)以及其他疾病对照组的阳性率(4.17%)进行比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 冠心病组和对照组 HCMV-IgM 检测结果

组别	n	阳性率[n(%)]
冠心病组	61	5(8.20)
健康对照组	44	1(2.27) <sup>a</sup>
其他疾病对照组	48	2(4.17) <sup>b</sup>

注:与冠心病组比较,<sup>a</sup> $P=0.387$ ,<sup>b</sup> $P=0.647$ 。

## 3 讨论

冠心病的危险因子包括了高血糖、高血脂、高血压、遗传因素、年龄及性别等<sup>[1]</sup>;但是目前这些传统的危险因子只能解释 50%~70%左右的冠心病发病原因,其病因以及发病机制尚未完全明了<sup>[2]</sup>。近年来研究发现,病毒感染与动脉粥样硬化的发生关系密切,尤其是人巨细胞病毒感染越来越受到人们的重视。从 Fabricant 等在火鸡体内用禽类疱疹病毒诱发动脉粥样硬化模型成功以来,国内外学者针对巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化的关系进行了大量研究。

人巨细胞病毒在成人及幼儿感染十分常见,多呈慢性持续性及潜在感染状态。大多数个体免疫功能不能彻底消灭病毒,病毒通过单核细胞和淋巴细胞播散到全身,循环系统是其主要入侵对象,造成平滑肌细胞和血液细胞感染,过度劳累和免疫低下都能使潜在的感染复发<sup>[3]</sup>。目前,大多数学者认为巨细胞病毒与动脉粥样硬化有着密切的关系。Melnick 等<sup>[4]</sup>利用聚合酶链式反应(PCR)技术检测了 135 例动脉粥样硬化患者的动脉活检组织中的人巨细胞病毒,阳性率为 76%。陈跃峰等<sup>[5]</sup>采用 PCR 检测了 56 例冠心病患者外周血人巨细胞病毒,结果发现冠心病组血人巨细胞病毒阳性率为 58.93%,显著高于对照组(28.57%)( $P<0.01$ )。Eryol 等<sup>[6]</sup>对 179 例疑似冠心病患者进行人巨细胞病毒免疫球蛋白 G(HCMV-IgG)的检测,仅 6 例无抗巨细胞病毒抗体,认为高抗体水平( $\geq 8$  U/mL)的

HCMV-IgG 是冠心病的危险因子( $P=0.04$ )。Timoteo 等<sup>[7]</sup>对急性冠状动脉综合征及稳定型冠心病患者进行了 HCMV-IgG 检测,结果急性冠状动脉综合征患者抗体阳性率为 95%,而稳定型冠心病患者为 81%。这些研究都从某种程度上表明,巨细胞病毒的感染可能引发冠心病。但也有不少国内外学者持反对观点,邢美园等<sup>[2]</sup>通过 meta 分析方法来确定巨细胞病毒感染是否为冠心病的危险因素,共检索国内外相关文献 170 篇,其中符合其纳入标准的文献 33 篇,均为已发表文献,其结果为 17 篇文献表明冠心病组的巨细胞病毒阳性率高于对照组,而其他 16 篇文献则表明差异无统计学意义。虽然不少研究都表明巨细胞病毒感染与冠心病可能存在相关性,但基本都是从 DNA 或者 IgG 方向进行研究。血清 HCMV-IgG 是人巨细胞病毒既往感染的标志,而 HCMV-IgM 是原发性或活动性感染的标志,一般在病毒感染后 3 d 特异免疫球蛋白 M 即可开始上升,90 d 后消失,检测免疫球蛋白 M 对原发性或活动性感染所致冠心病较免疫球蛋白 G 可能具有更为重要的意义<sup>[8]</sup>。然而,从巨细胞病毒原发性或活动性感染方向出发研究其与冠心病的相关性的文章较少,标本数量也较少,并且缺乏前瞻性的研究。因此,本文从巨细胞病毒近期活动性感染的角度来研究冠心病的发生发展,对冠心病的临床研究起一个补充的作用。

本研究设置了冠心病组,健康对照组及其他疾病对照组(除外心血管疾病和糖尿病),结果表明,冠心病组 HCMV-Ig 阳性率略高于其他两个对照组,但是分别与其他两个对照组比较 HCMV-Ig 阳性率,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),尚不能认为巨细胞病毒原发性或活动性感染可引起冠心病,分析其原因可能有:(1)巨细胞病毒活动性感染确实未能引起冠心病。(2)所纳入的冠心病患者在本院确诊之前就已经感染了巨细胞病毒,且由于感染时间长,体内免疫球蛋白 M 已经消失或者效价很低,导致检测结果阳性率很低<sup>[9]</sup>。(3)血清 HCMV-IgG 是人巨细胞病毒既往感染的标志,而 HCMV-IgM 是原发性或活动性感染的标志,一般人巨细胞病毒感染后 3 d 特异免疫球蛋白 M 即可开始上升,90 d 后消失。而在巨细胞病毒感染初期,可能不引起冠心病的相关症状或者病理改变,所以可能较难在冠心病患者血液中检测到 HCMV-IgM。(4)由于条件的限制,本研究的样本量较小,且只单独做了 HCMV-IgM 的检测。从实验结果来看,虽然冠心病组与健康对照组及其他疾病对照组之间差异均没有统计学意义,但是冠心病组的 HCMV-IgM 阳性率仍略高于两个对照组,如在条件允许的情况下,扩大样本量,可能会得出有统计学意义的结果。此外,如结合免疫球蛋白 M 及 DNA 检测,可进一步提高结果的说服力。

综上所述,通过对人巨细胞病毒阳性率进行比较,本实验尚不能认为冠心病与巨细胞病毒活动性感染有关,需要进一步扩大样本或采用结合其他检测方法进行验证。

## 参考文献

[1] 卓志娟,汤兰桂.冠心病患者血清同型半胱氨酸和 N 端前体脑钠肽检测及意义[J].检验医学与临床,2011,8(18):2199-2200.  
 [2] 邢美园,沈毅,苏开颜,等.巨细胞病毒感染与冠心病关系的汇总分析[J].中华心血管病杂志,(下转第 3421 页)

续表 1 磁性抗菌沸石对需氧菌抑菌浓度试验结果

需氧菌	磁性抗菌沸石不同浓度(mg/L)							阳性对照
	2 000	1 000	500	100	50	10	5	
铜绿假单胞菌	-	-	-	-	-	+	+	+
黏质沙雷菌	-	-	-	-	+	+	+	+
鲍曼不动杆菌	-	-	-	-	-	-	+	+

注：“-”为无菌生长，“+”为有菌生长。

2.2 抗菌效果测定 MIC 的磁性抗菌沸石颗粒可抑制所选的 10 种需氧菌, 抑菌率分别为金黄色葡萄球菌 99.9%、表皮葡萄球菌 99.1%、粪肠球菌 99.7%、屎肠球菌 99.6%、肺炎链球菌 99.3%、大肠埃希菌 99.9%、肺炎克雷伯菌 99.8%、铜绿假单胞菌 99.7%、黏质沙雷菌 99.8%、鲍曼不动杆菌 99.7%。

### 3 讨 论

沸石是以硅铝酸盐为主的一类矿物的总称, 可分为天然沸石和合成沸石两大类。1756 年瑞典矿物学家 A. F. Cronstedt 发现了天然沸石, 它具有热稳定性、耐酸性、耐辐射性, 以及成本低、储量大等特点。我国地域辽阔, 沸石的种类颇多。沸石具有巨大的比表面积和优良的离子交换吸附性能, 在废水处理领域有着广泛的应用<sup>[1]</sup>。沸石中如附载一定量的抗菌离子, 如 Ag<sup>+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>, 即可制备出抗菌沸石, 是一种处理含菌废水的理想材料<sup>[2-3]</sup>。但由于抗菌沸石为颗粒细小的粉体, 其处理含菌废水后难以快速固液分离。因此, 如能在抗菌沸石中附载一定量的磁性微粒, 即制备磁性抗菌沸石, 其应用于含菌废水处理, 可在外磁场作用下快速磁分离回收, 从而提高含菌废水的处理效率。

磁性抗菌沸石的制备: 首先采用化学共沉淀法制备出尖晶石型铁氧体磁性微粒, 与沸石复合后制得磁性沸石<sup>[4-5]</sup>; 再通过离子交换吸附法将抗菌离子附载于磁性沸石中, 即可制得磁性抗菌沸石。目前, 有关磁性抗菌沸石制备及其抗菌性能的研究仅有零星报道<sup>[6-7]</sup>。

本文所检测的沸石, 是将抗菌沸石所具有的抗菌性能与铁氧体所具有的磁性有机的结合, 即先以沸石为载体, 采用化学共沉淀法, 将尖晶石结构的铁氧体 (MeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, Me 为 Fe<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、Ni<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Co<sup>2+</sup> 二价金属离子中的一种) 磁性微粒附着于沸石表面制得磁性沸石; 再用液相离子交换法将抗菌金属离子附载于磁性沸石中而制备的可广泛用于含菌

废水处理的磁性抗菌沸石; 其解决了抗菌沸石在处理含菌废水后长期悬浮于水中, 难以快速回收、重复再利用的难题。

目前磁性抗菌沸石已成功应用于废水处理等领域, 但在医学领域的应用仍处于探索中, 相关报道较少。本研究通过观察磁性抗菌沸石对院内感染常见的需氧菌的体外抗菌性能, 为将磁性抗菌沸石应用于口腔材料、医用污水处理等提供依据。研究显示, 磁性抗菌沸石有良好的抗菌性能, 其 MIC 的混悬液对多数医院感染常见的革兰阳性和革兰阴性需氧菌均具有良好的抑菌效果, 抑菌率均大于 99.0%。

综上所述, 磁性抗菌沸石对医院感染常见致病菌和条件致病菌所具有的良好抗菌活性, 可为其在含菌废水处理中的应用提供依据, 对于保持医院卫生和控制在医院内感染具有实际意义。

### 参考文献

- [1] 徐如人, 庞文琴, 于吉红, 等. 分子筛与多孔材料化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 14-15.
- [2] 林海, 马麒钧, 董颖博, 等. 复合离子不同载入顺序抗菌沸石的制备及其抗菌性能研究 [J]. 功能材料, 2014, 45(5): 5148-5152.
- [3] 王洪水, 乔学亮, 王小健, 等. 载银沸石抗菌剂的制备及其抗菌性能 [J]. 材料科学与工程, 2006, 24(1): 40-43.
- [4] Liu H, Peng S, Shu L, et al. Magnetic zeolite NaA: Synthesis, characterization based on metakaolin and its application for the removal of Cu<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> [J]. Chemosphere, 2013, 91(11): 1539-1546.
- [5] Barquist K, Larsen SC. Chromate adsorption on bifunctional, magnetic zeolite composites [J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2010, 130(1-3): 197-202.
- [6] 王琼, 冯启明, 路好, 等. 磁性银型 4A 沸石抗菌剂制备及其在含菌废水处理中的应用 [J]. 水处理技术, 2012, 38(10): 99-102.
- [7] 王琼, 冯启明, 路好, 等. 磁性 Ag<sup>+</sup>/有机 5A 沸石复合抗菌剂制备及其性能 [J]. 功能材料, 2013, 44(15): 2248-2252.

(收稿日期: 2014-03-10 修回日期: 2014-06-14)

(上接第 3419 页)

2004, 32(4): 336-340.

- [3] 吴爱成. 1 535 例育龄妇女巨细胞病毒 IgG 和 IgM 抗体检测分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(13): 996-997.
- [4] Melnick JL, Hu CZ, Burek J, et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis [J]. J Med Virol, 1994, 42(2): 170-174.
- [5] 陈跃峰, 蔡元元. 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.
- [6] Eryol NK, Kilic H, Gul A, et al. Are the high levels of cytomegalovirus antibodies a determinant in the development of coronary artery disease [J]. Int Heart J, 2005, 46

(2): 205-209.

- [7] Timoteo A, Ferreira J, Paixao P, et al. Serologic markers for cytomegalovirus in acute coronary syndromes [J]. Rev Port Cardiol, 2003, 22(5): 619-631.
- [8] 陈志刚, 孙海燕, 岳兵, 等. 人巨细胞病毒感染与冠心病的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(12): 2831-2833.
- [9] 韩卫红, 李国良, 王强, 等. 人巨细胞病毒感染与急性冠脉综合征发生的关系 [J]. 山东医药, 2010, 50(33): 13-15.

(收稿日期: 2014-03-21 修回日期: 2014-06-04)