

肺炎支原体感染与社区获得性肺炎合并急性心肌梗死的关系



景霞,鹿育萨

摘要:目的 探讨肺炎支原体(MP)感染与社区获得性肺炎(CAP)合并急性心肌梗死(AMI)的关系。方法 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测CAP合并AMI病人30例、CAP未合并AMI病人30例及健康对照组30名MP-IgM抗体、白介素-6(IL-6)水平;采用实时荧光定量PCR(RT-PCR)法检测痰标本、咽拭子MP-DNA。结果 CAP合并AMI组MP-IgM阳性率高于CAP未合并AMI组,差异无统计学意义($P > 0.05$);CAP合并AMI组痰标本、咽拭子MP-DNA阳性率明显高于CAP未合并AMI组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CAP合并AMI组IL-6水平明显高于CAP未合并AMI组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 MP感染与CAP合并AMI的发生发展相关。

关键词:急性心肌梗死;肺炎支原体;社区获得性肺炎;炎症反应

中图分类号:R542.2 R256.2 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1672-1349.2018.02.023 文章编号:1672-1349(2018)02-0208-03

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁,即广义上的肺间质)炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发病的肺炎。肺炎支原体(MP)是我国成人CAP的重要致病源。急性心肌梗死(AMI)是指由于持久而严重的心肌缺血所致的部分心肌急性坏死。CAP和AMI均是老年多发病,随着社会人口老龄化,且合并出现临床较多见,合并出现时病情凶险,死亡率高。本研究分析MP感染与CAP合并AMI的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 CAP合并AMI组为2015年1月—2016年10月在我院老年医学科和冠心病重症监护治疗病房(CCU)住院治疗的病人30例,男18例,女12例,年龄78.27岁±4.72岁,未合并严重肝、肾、内分泌等系统疾病;CAP未合并AMI组为同期住院治疗的病人30例,男19例,女11例,年龄76.67岁±3.83岁,未合并严重心、肝、肾、内分泌等系统疾病。CAP诊断符合中华医学会呼吸病学分会《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》;AMI诊断符合中华医学会心血管病学分会《急性心肌梗死诊断和治疗指南》。健康对照组30名为同期健康体检者,男15名,女15名,年龄76.47岁±4.09岁,经临床检查排除糖尿病、心、脑、肺、肾、肝脏等器官的器质性病变,近2个月无呼吸系统疾

病史。

1.2 实验方法

1.2.1 标本采集 分别抽取病人入院24 h内(急性期)及恢复期空腹非抗凝外周静脉血8 mL~10 mL,3 000 r/min(离心半径18.5 cm)离心10 min分离血清,置-70℃冰箱保存备用。两次采血间隔时间约3周。痰标本由专人于入院24 h内用一次性吸痰管送入鼻腔5 cm~10 cm,利用负压吸引的原理,吸取痰液1 mL~2 mL,置-70℃冰箱保存备用。咽拭子由专人于入院24 h内用无菌棉拭子擦取病人咽后壁黏膜留取,置-70℃冰箱保存备用。采集同期健康体检者空腹非抗凝外周静脉血,离心,置-70℃冰箱保存备用。留取健康体检者咽拭子,置-70℃冰箱保存备用。

1.2.2 MP-IgM检测 采用ELISA法检测,德国Viron/Serion公司的MP-IgM试剂盒,严格按照说明书操作,检测所有病人急性期、恢复期及健康体检者MP-IgM水平。诊断标准:急性期MP-IgM效价 $\geq 1:160$ 或双份血清学标本抗体滴度升高4倍以上可诊断为MP急性感染阳性。

1.2.3 MP-DNA检测 采用RT-PCR法检测所有病人急性期痰标本、咽拭子MP-DNA,检测健康体检者咽拭子MP-DNA。总核酸(DNA/RNA)提取试剂盒及MP-DNA扩增荧光检测试剂盒购自中山大学达安基因诊断公司。检测仪器为美国ABI 7500自动荧光检测仪。痰标本经震荡、离心、去上清,再加入裂解液提取总核酸;将咽拭子加入1 mL无菌生理盐水充分震荡混匀,取漂洗液离心、去上清,加入裂解液中,提取咽拭子标本中的总核酸。设计上游引物 I 5'-GCAAGGGTTCGTTATTG-3',下游引物 II 5'-

基金项目:山西省教育厅山西省研究生教育创新项目(No.2016BY086)

作者单位:山西大医院/山西医学科学院(太原 030032), E-mail: 13293811693@163.com

引用信息:景霞,鹿育萨.肺炎支原体感染与社区获得性肺炎合并急性心肌梗死的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(2):208-210.

CGCCTGCGCTTGCTTTAC-3', 荧光探针 5'-AGGTA-ATGGCTAGAGTTTGACTG-3'。反应总体积为 50 μ L。循环温度设置: 预变性 94 $^{\circ}$ C 2 min; 变性 93 $^{\circ}$ C 45 s, 退火 55 $^{\circ}$ C 60 s, 循环 10 次; 变性 93 $^{\circ}$ C 30 s, 退火 55 $^{\circ}$ C 45 s, 循环 30 次。结果以 Ct 值显示, 反应结束电脑自动采集、分析结果。诊断标准: MP-DNA 拷贝数 $\geq 1.00e+005$ copies/mL, 诊断为 MP 感染阳性。根据阳性质控标准品所得数据分析并调节基线起始值和阈值, 标准曲线斜率为 -3.70, 线性相关系数 $R^2 > 0.992$ 。结果判定: 若扩增曲线呈 S 型且 Ct 值 < 30 , 则判定样品的 MP-DNA 为阳性; 若扩增曲线不呈 S 型或 Ct 值 ≥ 30 , 则判定样品的 MP-DNA 为阴性。

1.2.4 白介素-6(IL-6)检测 采用 ELISA 法, 试剂盒由德国 Virion/Serion 公司提供, 严格按说明书操作, 检测所有病人急性期及健康体检者 IL-6 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用两独立样本 t 检验, 多组比较使用方差分析及 LSD、SNK 检验; 若不服从正态分布采用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MP 的感染情况

2.1.1 血清 MP-IgM 检测结果 CAP 合并 AMI 组血清 MP-IgM 阳性率为 40.00% (12/30), CAP 未合并 AMI 组血清 MP-IgM 阳性率为 20.00% (6/30)。CAP 合并 AMI 组 MP-IgM 阳性率高于 CAP 未合并 AMI 组, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.857, P = 0.091$)。

2.1.2 痰标本 MP-DNA 检测结果 CAP 合并 AMI 组痰标本 MP-DNA 阳性率为 63.33% (19/30), CAP 未合并 AMI 组痰标本 MP-DNA 阳性率为 30.00% (9/30)。CAP 合并 AMI 组痰标本 MP-DNA 阳性率明显高于 CAP 未合并 AMI 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.696, P = 0.010$)。

2.1.3 咽拭子 MP-DNA 检测结果 CAP 合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率为 63.33% (19/30), CAP 未合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率为 20.00% (6/30), 健康对照组咽拭子 MP-DNA 阳性率为 6.67% (2/30)。CAP 合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率明显高于 CAP 未合并 AMI 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.589, P < 0.01$)。CAP 合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.172, P < 0.01$)。CAP 未合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率与健康对照组比较, 差异无统计学意

义 ($P > 0.05$)。

2.2 3 组 IL-6 水平比较 CAP 合并 AMI 组 IL-6 水平明显高于 CAP 未合并 AMI 组和健康对照组, CAP 未合并 AMI 组 IL-6 水平明显高于健康对照组, LSD、SNK 检验结果表明 3 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	n	IL-6
CAP 合并 AMI 组	30	60.08 \pm 11.44 ¹⁾²⁾
CAP 未合并 AMI 组	30	48.74 \pm 7.22 ¹⁾
健康对照组	30	22.60 \pm 3.92

与健康对照组比较, 1) $P < 0.05$; 与 CAP 未合并 AMI 组比较, 2) $P < 0.05$ 。

3 讨论

动脉粥样硬化(AS)是动脉壁的一种病理改变, 其特征是血管增厚、僵硬和管腔缩小。AS 认为是一种胆固醇贮积疾病, 过去几年中, 对 AS 病理生理学的认识经历明显演变。AS 认为是一种慢性炎症性疾病^[1], 其特征是具有吞噬和抗原提呈能力的细胞被激活, 氧化修饰脂蛋白的积累, 受损的免疫细胞和组织原位修复的增加及动脉内膜的增生性病变^[2-4], 其中病原微生物感染可能是病因之一^[5-7]。AMI 是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死。AS 不稳定斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内血栓形成, 认为是大多数 AMI 发病的主要病理基础。

本研究显示, CAP 合并 AMI 组 MP-IgM 阳性率 (40.00%) 高于 CAP 未合并 AMI 组 MP-IgM 阳性率 (20.00%); CAP 合并 AMI 组痰标本 MP-DNA 阳性率 (63.33%) 明显高于 CAP 未合并 AMI 组痰标本 MP-DNA 阳性率 (30.00%); CAP 合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率 (63.33%) 明显高于 CAP 未合并 AMI 组咽拭子 MP-DNA 阳性率 (20.00%)。结果表明 CAP 合并 AMI 时 MP 感染阳性率较高, 提示 MP 急性感染在 AMI 起病过程中发挥重要作用, MP 感染可能是 AMI 病因之一。

IL-6 是由活化的单核/巨噬细胞、T 细胞、成纤维细胞等多种细胞产生的一种糖蛋白^[8-9], 可激活炎症细胞, 促进肝细胞合成大量 C 反应蛋白 (CRP), 激活的炎症细胞合成、释放其他促炎因子, 参与肝脏急性期反应, 故 IL-6 水平反映机体的炎症状态^[10]。激活的炎症细胞引起内皮细胞损伤, 细胞黏附分子表达增加, 参与血栓形成; 同时 CRP 与脂蛋白结合, 通过经典途径激活补体系统, 加重心肌细胞损伤、坏死。Anderson 等^[11]研究表明, AMI 病人 IL-6 mRNA 表达高于正常

冠脉对照组 6 倍,提示 IL-6 介导的炎症反应可能参与动脉粥样斑块的易损和破裂,IL-6 水平可能与斑块的不稳定程度有关。故认为 IL-6 是 AMI 的危险因素。

本研究显示,CAP 合并 AMI 病人 IL-6 水平明显升高,同时 MP 感染阳性率明显升高,提示 AMI 时存在较强的炎症激活,MP 感染是炎症因子激活的因素之一。机体感染 MP 后,IL-6 诱导 T 细胞分化、B 细胞生长,参与炎症反应的病理过程。刘芳等^[12]研究提示 IL-6 水平在肺炎支原体肺炎急性期明显高于普通肺炎,且急性期高于恢复期,重症病人高于轻症病人,提示其在肺炎支原体肺炎免疫应答的、早期即发挥重要作用,IL-6 可能与 MP 感染的严重程度和转归相关。有研究表明,IL-6 水平增高是早期出现的感染指标^[13],其过度表达可致多器官、多系统损伤^[14-15]。MP 持续感染导致内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖、胆固醇沉积、泡沫细胞形成,促进 AS 斑块形成;急性 MP 感染促进 AS 斑块破裂、脱落,诱发 AMI。

综上所述,MP 感染是炎症因子增加的因素之一,感染急性期 IL-6 明显升高,导致较强的炎症激活,促进 AS 斑块破裂、脱落,诱发 AMI。说明 AMI 在一定程度上与炎症反应有关,而 MP 感染加重冠状动脉内炎症反应,触发 AS 斑块不稳定,导致 AMI 发生。早期准确、及时控制 MP 感染,可减少 CAP 合并 AMI 的发生,具有重要的临床意义。

参考文献:

[1] Mariann H, Peter S, Gyorgy P. Atherosclerosis: a complex interplay of inflammatory processes[J]. *Clinical Lipidology*, 2009, 4(2):167-187.

[2] Shah PK. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? [J]. *Circulation*, 2001, 103(1):5-6.

[3] Zhang S, Guo Y, Ma Y, et al. Cytotoxin-associated gene-A-seropositive virulent strains of helicobacter pylori and atherosclerotic diseases: a systematic review[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(10):946-951.

[4] Coombes BK, Mahony JB. Chlamydia pneumoniae infection of human endothelial cells induces proliferation of smooth muscle cells via an endothelial cell-derived soluble factor(s) [J]. *Infect Immun*, 1999, 67(6):2909-2915.

[5] Kalayoglu MV, Miranpuri GS, Golenbock DT, et al. Characterization of low-density lipoprotein uptake by murine macrophages exposed to chlamydia pneumoniae [J]. *Microbes Infect*, 1999, 1(6):409-418.

[6] Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *JAMA*, 2005, 293(21):2641-2647.

[7] Joensen JB, Juul S, Henneberg E, et al. Can long-term antibiotic treatment prevent progression of peripheral arterial occlusive disease? A large, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(2):937-942.

[8] 高彦, 潘娅萍, 吕云, 等. 血清肌红蛋白、TnI、IL-6 和 M-CSF 水平对心肌梗死患者预后的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(12):1475-1476.

[9] Kanikowska D, Pyda M, Korybalska K, et al. Age-related limitations of interleukin-6 in predicting early mortality in acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Immun Ageing*, 2014, 11(1):1-5.

[10] 都渝. 急性冠脉综合征病人冠脉病变情况与 TNF- α 及白介素-6 的关系探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6):637-639.

[11] Anderson DR, Poterucha JT, Mikuls TR, et al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction [J]. *Cytokine*, 2013, 62(3):395-400.

[12] 刘芳, 赵宇华, 陈霜慧, 等. IL-6、IL-8 及 IL-10 在肺炎支原体肺炎患儿血清中的表达及临床意义 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(17):61-66.

[13] 肖政辉, 易著文, 胥志跃, 等. 重症肺炎患儿血浆 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 变化及临床意义 [J]. *医学临床研究*, 2007, 24(8):1345.

[14] Ma LD, Chen B, Dong Y, et al. Rapid mycoplasma culture for the early diagnosis of mycoplasma pneumoniae infection [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(4):224-229.

[15] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with mycoplasma pneumoniae [J]. *Infect Immun*, 2002, 70(7):3649-3655.

(收稿日期:2017-05-16)

(本文编辑 薛妮)