

# 人巨细胞病毒感染促动脉粥样硬化的机制

申广辉 曹丽娟 陈福祥

**【摘要】** 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是以潜伏感染为主的双链 DNA 病毒。研究发现, HCMV 感染可能是动脉粥样硬化的致病因素。HCMV 感染可通过模式识别受体激活单核-巨噬细胞和淋巴细胞, 触发炎症反应; 也可促进被感染细胞摄入氧化低密度脂蛋白诱发脂质累积, 从而导致动脉粥样硬化的发生发展。该文介绍 HCMV 诱发动脉粥样硬化炎症反应和脂质代谢异常的机制。

**【关键词】** 人巨细胞病毒; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 脂质代谢异常

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.009

在动脉粥样硬化病程中, 动脉壁中的单核-巨噬细胞和平滑肌细胞可促进氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)生成, 并通过吞噬 ox-LDL 或脂质形成泡沫细胞。聚集的 ox-LDL 使泡沫细胞坏死崩解, 而引起动脉粥样硬化<sup>[1-2]</sup>。研究表明, 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染是促进动脉粥样硬化发生发展的重要因素之一<sup>[3-5]</sup>。

## 1 HCMV 感染

HCMV 是有囊膜的线性、双链 DNA 病毒, 属于人类  $\beta$  疱疹病毒亚家族<sup>[6]</sup>。人是 HCMV 的天然宿主。HCMV 通过密切接触和性接触传播, 经口腔、呼吸道、生殖道粘膜和破损皮肤等多种途径入侵机体, 引起感染<sup>[5-6]</sup>。

HCMV 入侵机体后, 首先在单核-巨噬细胞、淋巴细胞建立潜伏性感染(latent infection)<sup>[4,6]</sup>。在免疫功能低下时, HCMV 发生再激活(reactivation), 在平滑肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞建立裂解性感染(lytic infection), 引起流产、新生儿先天畸形, 甚至累及肝脏和心脏等器官, 导致严重的全身性疾病<sup>[6-7]</sup>。

## 2 HCMV 感染对动脉粥样硬化发病的影响

流行病学研究显示, 在典型动脉粥样硬化病变组织和对照组织中, 均可检测到 HCMV 基因组和病毒蛋白<sup>[8-9]</sup>。在动脉粥样硬化患者和正常人群的

血清中, 也有 HCMV 感染的证据, 如可检测到抗 HCMV IgG 抗体<sup>[10]</sup>。

Horvath 等<sup>[8]</sup>研究发现, HCMV、EB 病毒和人疱疹病毒 6 型的基因组在动脉粥样硬化患者斑块组织和正常人群对照组织中的阳性率分别是 76% 对 59% ( $P < 0.01$ )、59% 对 50% ( $P > 0.05$ ) 和 0.08% 对 0% ( $P > 0.05$ ), 提示 HCMV 感染与动脉粥样硬化密切相关。

Yaiw 等<sup>[9]</sup>研究显示, 动脉粥样硬化患者 ( $n = 90$ ) 粥样斑块组织中 HCMV 基因组、即刻早期蛋白和晚期蛋白的阳性率分别为 44%、64% 和 54%; 免疫组织化学检测显示, 粥样斑块组织中 CD3 (T 淋巴细胞表型) 和 CD68 (单核细胞表型) 的阳性率分别为 96% 和 100%, 提示 HCMV 可能通过激活淋巴细胞和单核细胞参与动脉粥样硬化过程。

Blum 等<sup>[10]</sup>对动脉粥样硬化高危人群 (187 例) 和无动脉粥样硬化危险因素的正常人群 (93 例) 进行前瞻性研究, 发现 67.4% (126 例) 的高危人群抗 HCMV IgG 抗体滴度  $\geq 1:800$ , 而正常人群的抗 HCMV IgG 抗体滴度均  $\leq 1:400$ , 进一步证实 HCMV 感染是动脉粥样硬化的危险因素之一。

## 3 HCMV 感染促动脉粥样硬化发病的机制

### 3.1 HCMV 感染诱发脂质代谢异常

HCMV 为高度寄生性微生物, 本身没有细胞结构, 完全依赖宿主细胞完成其生命周期。HCMV 通过囊膜蛋白与特定的细胞受体相互作用, 在诱发病毒囊膜与细胞膜融合后入侵细胞。随后, 病毒组分释放到细胞质, 而其基因组则进入细胞核。在完成

作者单位: 200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科(申广辉, 陈福祥), 心内科(曹丽娟)

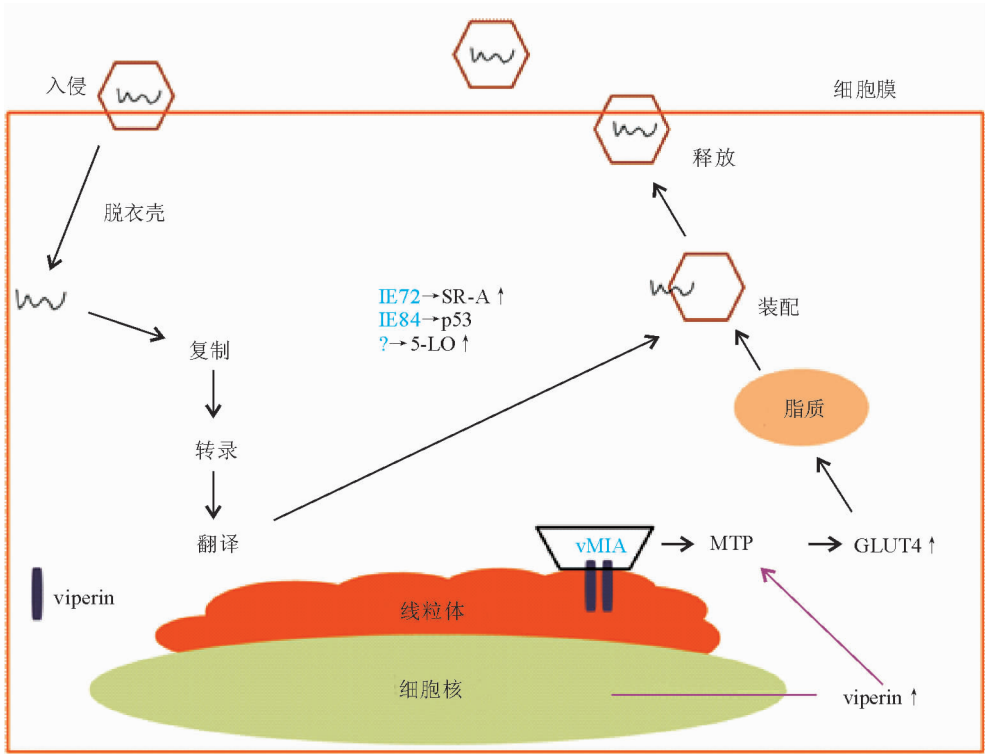
通信作者: 陈福祥, Email: fuxiang\_chen@hotmail.com

基因组复制、转录、翻译和颗粒装配等过程后,子代病毒以裂解或出芽的方式出细胞(见图 1)<sup>[4,11-12]</sup>。

HCMV 感染平滑肌细胞后,可通过病毒即刻早期蛋白 72(immediate early 72, IE72)诱导平滑肌细胞表达清道夫受体 A(scavenger receptor A, SR-A),促进细胞摄入 ox-LDL;也可通过即刻早期蛋白 84(IE84)抑制抗癌蛋白 p53 介导的细胞凋亡途径,增加平滑肌细胞的数量<sup>[13-14]</sup>。上述过程一方面为病毒提供复制所需的脂质和生存环境,另一方面诱发动脉粥样硬化。同时,ox-LDL 在平滑肌细胞和内皮细胞中的累积,可直接激活处于潜伏感染的 HCMV 表达 IE 蛋白,反馈性加剧 HCMV 感染,促进粥样斑块形成<sup>[6]</sup>。此外,HCMV 感染还能上调平滑肌细胞中 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)的

表达,促进白三烯 B4(leukotriene B4, LBT4)产生,从而参与慢性炎症反应,促进动脉粥样硬化发生发展<sup>[9,15]</sup>。

HCMV 感染成纤维细胞也可引发脂质代谢异常<sup>[12,16-17]</sup>。HCMV 感染可以诱导抗病毒蛋白 viperin 的表达上调<sup>[12]</sup>,而该蛋白同时又可以被 HCMV 病毒蛋白 vMIA 利用而锚定在线粒体,通过抑制定位于线粒体膜的  $\beta$ -脂肪酸调节酶——线粒体三功能蛋白(mitochondrial trifunctional protein, MTP)活性,降低细胞内三磷酸腺苷(ATP)水平,诱导细胞膜上葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)的表达<sup>[17]</sup>,从而增加糖摄取和脂质合成,导致脂质在细胞内累积<sup>[12,17]</sup>。



注:IE72 为即刻早期蛋白 72;SR-A 为清道夫受体 A;IE84 为即刻早期蛋白 84;5-LO 为 5-脂氧合酶;GLUT4 为葡萄糖转运蛋白 4;MTP 为线粒体三功能蛋白

图 1 HCMV 感染诱发脂质代谢异常

3.2 HCMV 感染诱发炎症反应

在病毒感染时,宿主细胞通过模式识别受体 (PRRs) 识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP),从而激活天然免疫信号通路<sup>[1,18]</sup>。PRRs 可分为 Toll 样受体 (TLRs)、RIG-I 样受体 (RLRs)、NOD 样受体 (NLRs) 和 DNA 识别受体 (DNA sensors) 等<sup>[18]</sup>。

HCMV 可通过相应受体活化单核-巨噬细胞、T/B 淋巴细胞等,使其分泌大量促炎性因子和趋化因子,参与并激发炎症级联反应(见图 2)<sup>[16,18]</sup>。

HCMV 感染可诱导单核细胞分化为巨噬细胞,并通过上调 TLRs 的表达,介导髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)激活核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,促进炎

性因子白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-8 的释放<sup>[19]</sup>。IL-6 可以剂量依赖方式诱导内皮细胞释放单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1),后者可进一步募集 T 淋巴细胞<sup>[20]</sup>。研究发现,HCMV 感染可通过其病毒蛋白诱导 T 细胞分化,产生细胞因子 IL-10 等,从而参与动脉粥样硬化的发病过程<sup>[16,19-20]</sup>。

HCMV 还可随感染的单核细胞不断迁移而扩散至全身,诱导单核细胞表达黏附分子、趋化因子,并激活血小板源生长因子受体(PDGFR)和磷脂酰

肌醇 3 激酶(PI3K)等信号通路,促进单核细胞与内皮细胞的黏附<sup>[20-21]</sup>。PDGFR 和 PI3K 信号通路的激活还可诱导平滑肌细胞与单核细胞增殖并迁移至血管内膜,形成肌源性和巨噬细胞源性泡沫细胞,促进粥样斑块形成<sup>[13-14,20]</sup>。

在 HCMV 感染过程中,促炎性因子、趋化因子的表达以及炎症信号通路的激活直接导致被感染细胞和邻近细胞出现脂质代谢紊乱,使细胞内脂质累积<sup>[13-15,19,21]</sup>。这一过程以及由此引发的泡沫细胞和炎性细胞的浸润成为粥样斑块形成的基础<sup>[1-2,6,13]</sup>。

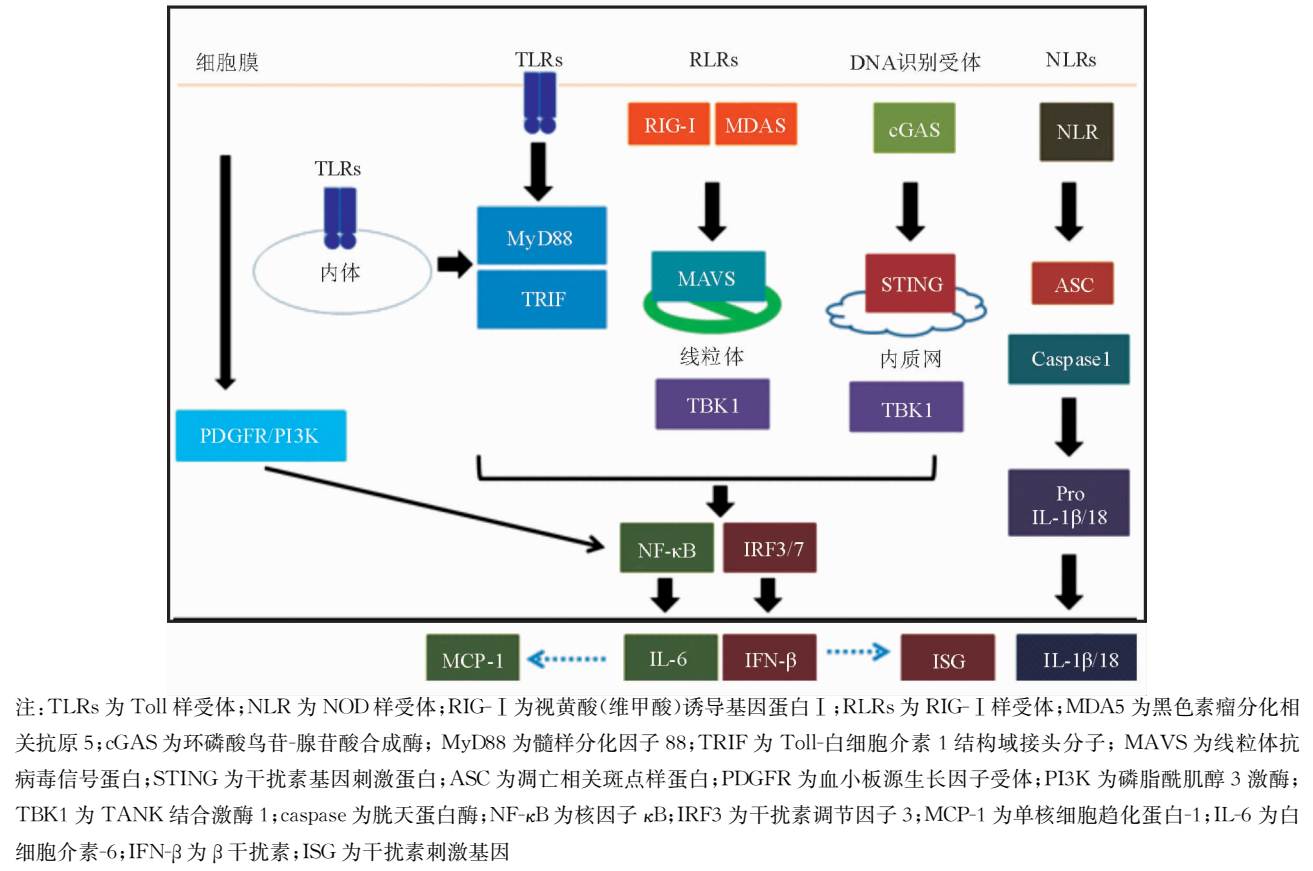


图 2 HCMV 感染激活天然免疫信号通路

### 4 小结

HCMV 感染与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。正常情况下,HCMV 感染人体后,以潜伏感染形式存在于单核细胞和淋巴细胞等免疫细胞内<sup>[4,6,19]</sup>。在免疫功能低下时,HCMV 发生再激活,并通过调节平滑肌细胞、单核-巨噬细胞的脂质代谢,促进脂质累积,诱导肌源性和巨噬细胞源性泡沫细胞形成<sup>[6,13-17]</sup>。同时,HCMV 通过激活天然免疫信号通路,诱导促炎性因子、趋化因子和黏附分子的分泌,诱发局部炎症反应和炎性细胞浸润,进一步导致平滑肌细胞和单核-巨噬细胞的脂质代谢异常,从而促进动脉粥样硬化的发生发展<sup>[1,6,19-21]</sup>。

由于 HCMV 可通过病毒蛋白(如囊膜蛋白 UL82)抑制环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(STING)介导的  $\beta$  干扰素(IFN- $\beta$ )信号通路的激活,目前尚缺乏预防 HCMV 感染的有效疫苗<sup>[22]</sup>。深入研究 HCMV 的病原学及其感染所导致的脂质代谢异常和炎症反应的分子机制,有望为动脉粥样硬化的预防和治疗提供新思路。

## 参 考 文 献

- [1] Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(1): 21-29.
- [2] Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:714653.
- [3] Jia YJ, Liu J, Han FF, et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: a meta-analysis[J]. *J Med Virol*, 2017 May 17. [Epub ahead of print]
- [4] Nikitskaya E, Lebedeva A, Ivanova O, et al. Cytomegalovirus-productive infection is associated with acute coronary syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(8):e003759.
- [5] Chatzidimitriou D, Kirmizis D, Gavrilaki E, et al. Atherosclerosis and infection: is the jury still not in?[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(10):1217-1230.
- [6] Huygens A, Dauby N, Vermijlen D, et al. Immunity to cytomegalovirus in early life [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:552.
- [7] Ji YN, An L, Zhan P, et al. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6):6537-6546.
- [8] Horváth R, Cerný J, Benedik J, et al. The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis[J]. *J Clin Virol*, 2000, 16(1):17-24.
- [9] Yaiw KC, Ovchinnikova O, Taher C, et al. High prevalence of human cytomegalovirus in carotid atherosclerotic plaques obtained from Russian patients undergoing carotid endarterectomy[J]. *Herpesviridae*, 2013, 4(1):3.
- [10] 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.
- [11] Durose JB, Li J, Chien S, et al. Infection of vascular endothelial cells with human cytomegalovirus under fluid shear stress reveals preferential entry and spread of virus in flow conditions simulating atheroprone regions of the artery [J]. *J Virol*, 2012, 86(24):13745-13755.
- [12] Seo JY, Cresswell P. Viperin regulates cellular lipid metabolism during human cytomegalovirus infection [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8):e1003497.
- [13] Zhou YF, Guetta E, Yu ZX, et al. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(9):2129-2138.
- [14] Tanaka K, Zou JP, Takeda K, et al. Effects of human cytomegalovirus immediate-early proteins on p53-mediated apoptosis in coronary artery smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 1999, 99(13):1656-1659.
- [15] Qiu H, Strååt K, Rahbar A, et al. Human CMV infection induces 5-lipoxygenase expression and leukotriene B<sub>4</sub> production in vascular smooth muscle cells[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(1):19-24.
- [16] Zischke J, Mamareli P, Pokoyski C, et al. The human cytomegalovirus glycoprotein pUL11 acts via CD45 to induce T cell IL-10 secretion [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(6):e1006454.
- [17] Yu Y, Maguire TG, Alwine JC. Human cytomegalovirus activates glucose transporter 4 expression to increase glucose uptake during infection [J]. *J Virol*, 2011, 85(4): 1573-1580.
- [18] Ma Y, He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond [J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(6): 1133-1147.
- [19] Smith PD, Shimamura M, Musgrove LC, et al. Cytomegalovirus enhances macrophage TLR expression and MyD88-mediated signal transduction to potentiate inducible inflammatory responses[J]. *J Immunol*, 2014, 193(11): 5604-5612.
- [20] Rott D, Zhu J, Zhou YF, et al. IL-6 is produced by splenocytes derived from CMV-infected mice in response to CMV antigens, and induces MCP-1 production by endothelial cells: a new mechanistic paradigm for infection-induced atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170(2):223-228.
- [21] Smith MS, Bivins-Smith ER, Tilley AM, et al. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and NF-kappaB in human cytomegalovirus-mediated monocyte diapedesis and adhesion: strategy for viral persistence[J]. *J Virol*, 2007, 81(14): 7683-7694.
- [22] Fu YZ, Su S, Gao YQ, et al. Human cytomegalovirus tegument protein UL82 inhibits STING-mediated signaling to evade antiviral immunity[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(2):231-243.

(收稿:2017-05-26 修回:2017-07-06)

(本文编辑:胡晓静)