

急性冠状动脉综合征患者乙酰肝素酶与白细胞的表达水平及其临床意义

包海梅¹ 王蒙琴¹ 韩轩茂¹ 蔺雪峰¹ 周丽芹¹ 宋俊铤¹

[摘要] **目的:**研究急性冠状动脉综合征(ACS)患者外周血单核细胞中乙酰肝素酶(HPSE)、白细胞计数与冠状动脉(冠脉)病变严重程度相关性,探讨两者在ACS发病中的临床意义。**方法:**选取2016-12-2017-11包头医学院第一附属医院心内科住院患者86例为研究对象,所有患者均行冠脉造影。将患者分为对照组(30例)、不稳定型心绞痛(UA)组(UA组,30例)及急性心肌梗死(AMI)组(AMI组,26例)。采用实时定量RT-PCR法检测患者外周血单核细胞中HPSE的表达水平,采用血细胞仪检测外周血白细胞计数及分类,以冠脉造影与SYNTAX评分评估冠脉病变程度。采用Logistic回归分析分析ACS发生的影响因素。**结果:**外周血单核细胞与HPSE表达水平在ACS患者中存在增高趋势。Logistic回归分析显示,单核细胞绝对值、中性粒细胞绝对值与ACS发生独立相关。**结论:**HPSE可能参与ACS发病,白细胞计数可能为ACS的高危因素。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;乙酰肝素酶;白细胞计数;动脉粥样硬化

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.010

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Expression and significance of heparanase and white blood cell in patients with acute coronary syndrome

BAO Haimei WANG Mengqin HAN Xuanmao

LIN Xuefeng ZHOU Liqin SONG Junting

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China)

Corresponding author: HAN Xuanmao, E-mail: hanxuanmao123@aliyun.com

Abstract Objective: To study the correlation between the severity of coronary artery lesions and heparanase (HPSE) as well as white blood cell in patients with acute coronary syndrome (ACS), and to explore their clinical significances in the pathogenesis of ACS. **Method:** Eighty-six patients in the Department of Cardiology of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College from December 2016 to November 2017 were selected. All patients underwent coronary angiography. All patients were divided into control group (30 cases), unstable angina pectoris group (UA group, 30 cases) and acute myocardial infarction group (AMI group, 26 cases). Real-time quantitative RT-PCR was used to detect the expression of HPSE in peripheral blood mononuclear cells. Leukocyte count and classification in peripheral blood were detected by blood cell analyzer. Coronary angiography and SYNTAX score were used to evaluate the degree of coronary artery lesion. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of ACS. **Result:** The expression of HPSE and monocytes in peripheral blood tended to increase in patients with ACS. Logistic regression analysis showed that the absolute values of monocytes and neutrophils were independently correlated with ACS. **Conclusion:** HPSE may be involved in the pathogenesis of ACS, and leukocyte count may be a high risk factor for ACS.

Key words acute coronary syndrome; heparanase; white blood cell count; atherosclerosis

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)威胁人类健康,是最严重的心血管疾病之一。其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)危害最大,其病因多为动脉粥样硬化,当粥样斑块破裂,血栓形成进而堵塞血管时导致心肌梗死^[1]。因此,对其进行及早预测和防治可一定程度上防止恶性心血管事件的发生。目前认为ACS的病理基础为动脉粥样硬化粥样斑块的破

裂。保持动脉粥样斑块的稳定性在ACS中起到举足轻重的作用。粥样硬化起初是内皮细胞的损伤,而在粥样硬化整个疾病发展过程中始终伴随着炎症、氧化应激反应,这是粥样硬化的核心机制^[2]。乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)是哺乳动物细胞中唯一能切割细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)中硫酸乙酰肝素(heparin sulfate, HS)侧链的内切性糖苷酶,影响多种生理病理过程,特别是在炎症反应中起重要作用。部分动物模型研究显示,HPSE参与动脉粥样斑块的形成,并促进斑块

¹包头医学院第一附属医院心内科(内蒙古包头,014010)
通信作者:韩轩茂, E-mail: hanxuanmao123@aliyun.com

不稳定性,但在动脉粥样硬化中的临床研究甚少。白细胞是主要的炎症和免疫反应细胞,其中单核-巨噬细胞和淋巴细胞聚集到受损的血管内皮是动脉粥样硬化的始动因素,参与动脉粥样硬化斑块形成的全过程。有研究表明,白细胞总数与冠心病及其预后有关,但白细胞各亚群与冠心病及冠状动脉(冠脉)病变范围的关系目前尚不清楚^[3-6]。本研究将探讨 HPSE、白细胞计数与 ACS 发病的相关性,进一步研究 HPSE 与白细胞计数在冠脉粥样硬化中的发生发展及其对 ACS 发病的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2016-12-2017-05 包头医学院第一附属医院心内科住院患者 86 例为研究对象,所纳入患者均行冠脉造影。根据临床诊断结果,将患者分为对照组(30 例)、不稳定型心绞痛(UA)组(UA 组,30 例)及 AMI 组(26 例)。

1.2 方法

采集患者住院当日或次日空腹状态下肘静脉

血 8 ml,于我院中心实验室采用实时定量 PCR 法检测外周血单核细胞中 HPSE 的表达水平。采用西森美康 XN3000 血细胞仪行外周血白细胞计数及分类。所有患者均接受冠脉造影,并对 ACS 患者根据动脉狭窄部位及严重程度对冠脉进行 SYNTAX I 评分。

1.3 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 20.0 软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以绝对数表示。数据根据研究需要进行分组,分别检测每组数据是否为正态分布。各组间相关危险因素与 ACS 发病情况进行 Logistic 回归分析,各危险因素与 SYNTAX 评分的关系进行双变量相关性分析。

2 结果

2.1 各组白细胞与 HPSE 水平比较

ACS 患者白细胞及 HPSE 水平均较对照组升高,且 AMI 组患者较 UA 组患者升高更为明显。详见表 1。

表 1 各组间相关指标的比较

指标	对照组(30 例)	UA 组(30 例)	AMI 组(26 例)
白细胞/ $(\times 10^{-9} \cdot L^{-1})$	6.91±2.06	6.43±1.87	9.83±3.52
中性粒细胞绝对值/ $(\times 10^{-9} \cdot L^{-1})$	4.18±1.70	4.16±1.47	7.61±3.27
单核细胞绝对值/ $(\times 10^{-9} \cdot L^{-1})$	0.50±0.17	0.48±0.12	0.67±0.32
淋巴细胞绝对值/ $(\times 10^{-9} \cdot L^{-1})$	2.16±0.89	1.78±0.51	1.89±0.99
HPSE	8.37±4.69	8.93±2.48	9.95±2.83

2.2 ACS 危险因素的 Logistic 回归分析

以是否发生 ACS(无=1,有=2)为因变量,白细胞、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值及 HPSE 为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,单核细胞绝对值、中性粒细胞绝对

值与 ACS 发生独立相关。见表 2。

SYNTAX 评分和 HPSE、白细胞、中性粒细胞绝对值、单核细胞绝对值、淋巴细胞绝对值之间均无相关性。

表 2 ACS 危险因素的 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	95%CI	P
单核细胞绝对数	2.359	0.944	6.246	1.664~67.274	0.012
中性粒细胞绝对数	0.224	0.089	6.310	1.050~1.490	0.012

表 3 SYNTAX 评分和相关指标间的相关性分析

指标	相关系数	P 值
白细胞	0.191	0.573
中性粒细胞绝对值	0.177	0.604
单核细胞绝对值	-0.268	0.426
淋巴细胞绝对值	-0.322	0.183
HPSE	0.364	0.194

3 讨论

人们已经认识到慢性炎症反应与动脉粥样硬化的关系。1999 年首次明确提出“动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病”的概念^[7]。新近研究中,慢性炎症反应在冠脉斑块形成、发展、衍变过程中扮演关键角色。HPSE 早在 1975 年就被发现。HPSE 参与多种临床疾病的发生、发展过程,并与预后相关。HPSE 的前促凝递质功能可提高组织

因子和因子 Xa 表达,影响正常血管,特别是斑块的发生和发展。有研究表明,血液中 HPSE 过度表达促进动脉粥样硬化,动脉组织 HPSE 过度表达使血管内血栓形成,可见 HPSE 不但参与了动脉粥样斑块的形成,更促进斑块不稳定性,在冠心病发病中起双重作用。HPSE 经 Toll 样受体(TLR)激活巨噬细胞,产生炎性因子,促进炎症反应。免疫组织化学分析显示,HPSE 聚集与脂质沉积及炎性细胞分布一致,提示炎性细胞是 HPSE 主要来源。HPSE 还可以通过促进平滑肌细胞增生而参与动脉粥样硬化的形成^[8]。国外有研究显示,HPSE 与冠心病有一定相关性,全身及局部 HPSE 参与了冠脉粥样硬化斑块形成,促进斑块进展及破裂。HPSE 在动脉粥样硬化中的研究近来增多,最近国外学者提出,HPSE 可能是促进动脉粥样硬化发展和心血管疾病并发症发生的新的危险因素^[9]。但国内相关研究甚少。

既往研究已证明白细胞计数与冠心病的相关性^[10]。在冠心病患者中,白细胞计数甚至与冠心病并发症和病死率相关。随着机体内白细胞数量升高,氧自由基大量释放,炎性因子及蛋白酶等损伤冠脉内皮从而引发冠心病。在冠脉粥样硬化这一慢性炎症过程中,中性粒细胞发挥着重要作用。有研究表明,中性粒细胞计数可作为动脉粥样硬化与冠心病的独立危险因素^[11]。淋巴细胞促使冠脉粥样硬化纤维帽变薄甚至破裂,在 ACS 中起到促进作用^[12]。推测其与 HPSE 在 ACS 发病中可能有协同作用。

SYNTAX I 评分将病变长度、狭窄程度、闭塞时间、有无侧支循环建立、有无三分叉及分叉病变、严重扭曲、严重钙化、血栓、弥漫病变或小血管病变等情况均计算在内,可更全面地反映冠脉血管的病变程度。但 SYNTAX I 评分也有其弊端,主要表现在未考虑手术者的临床经验与操作熟练程度,且计算方法相对复杂。本研究中,同一医院行冠脉造影术者固定,尽量减少因术者差异造成的误差,计算评分时采用计算机操作,减少人为原因出现疏漏造成的评分误差。

本研究中 HPSE 水平在 ACS 组与对照组间的差异并不显著,可能是由于样本量太小和存在一定的抽样误差所导致。但 HPSE 水平在 UA 组与 AMI 组间有明显增高趋势,说明 HPSE 很可能是促进动脉粥样硬化的危险因素。白细胞计数各参数在组间有明显增高趋势。Logistic 回归分析显示,中性粒细胞、单核细胞绝对值与 ACS 发生独立相关。白细胞计数很可能是促进动脉粥样硬化的危险因素。特别是单核细胞绝对值、中性粒细胞百分数等参数对 ACS 的发病率有重要的预测价值。本研究中 SYNTAX I 评分与 HPSE、白细胞计数

无明显相关性,可能与样本例数少、抽样误差等混合因素有关;HPSE、白细胞计数与冠脉严重程度可能存在相关性。尽管如此,本研究在很大程度上表明,HPSE 与白细胞在冠心病的发病中具有协同作用,可能对凝血及血小板功能的影响更明显,引起血栓,导致 ACS 的发生;HPSE 与白细胞的协同作用也可能影响动脉粥样斑块的稳定,参与 ACS 的病理过程。

总之,HPSE 与白细胞计数有望成为 ACS 病情判断和预后的重要因子,且有望为治疗动脉粥样硬化性疾病提供新的思路。

参考文献

- [1] 董吁钢,李怡.急性心肌梗死的血运重建及心肌保护[J].临床心血管病杂志,2017,33(10):923-927.
- [2] 绍杨兵,梁思敏,曾祥飞,等.激活 TRPV1 在高同型半胱氨酸促内皮细胞凋亡中的作用[J].临床心血管病杂志,2017,33(6):587-591.
- [3] Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 40(10):1761-1768.
- [4] Shankar A, Mitchell P, Rochtchinal E, et al. The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: Population-based cohort study[J]. Atherosclerosis, 2007, 192(1):177-183.
- [5] Jurewitz DI, Pessequeiro A, Zimmer R, et al. Preprocedural white blood cell count as a predictor of death and major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents[J]. J Invasive Cardiol, 2009, 21(5):202-206.
- [6] Horne BD, Anderson JI, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(10):1638-1643.
- [7] Ginath S, Menczer J, Friedmann Y, et al. Expression of heparanase, Mdm2, and erbB2 in ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2011, 18(6):1133-11449.
- [8] Cohen-Mazor M, Sela S, Mazor R, et al. Are primed polymorphonuclear leukocytes contributors to the high heparanase levels in hemodialysis patients[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(2):651-658.
- [9] Barron HV, Harr SD, Radford MJ, et al. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients \geq 65 year of age: findings from the cooperative cardiovascular project[J]. Am coll Cardiol, 2001, 38(6):1654-1611.
- [10] Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, et al. Association between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: I, 764 incident cases from seven prospective studies of 30, 374 individuals [J]. Eur Heart J, 2004, 25(15):1287-1292.

(收稿日期:2018-10-24; 修回日期:2019-02-02)