

急性冠脉综合征患者外周血中趋化因子受体 7 表达与炎症反应及心肌损伤的关系

吕峰峰, 廉铮, 王钢

沧州市中心医院, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 探讨急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者外周血中趋化因子受体 7(chemokine receptor 7, CCR7)表达与炎症反应及心肌损伤的关系。**方法** 选取 2015 年 2 月-2017 年 8 月沧州市中心医院收治的 ACS 患者 279 例,根据类型的不同分为不稳定型心绞痛(B 组)126 例,非 ST 抬高型心肌梗死(C 组)66 例,ST 段抬高型心肌梗死(D 组)87 例,另选取同期收治的稳定型心绞痛患者 60 例作为 A 组,健康体检人员 60 例作为对照组,对比各组人员外周血 CCR7 表达情况、炎症相关指标以及心肌损伤标志物水平。**结果** B 组、C 组、D 组患者外周血 CCR7 的 mRNA 表达量明显高于对照组与 A 组,B 组、C 组、D 组患者外周血 CCR7 的 mRNA 表达量均呈逐渐升高趋势,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组、C 组、D 组患者血清白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8 水平明显高于对照组与 A 组,B 组、C 组、D 组患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 水平均呈逐渐升高趋势,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C 组与 D 组患者血清肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme MB, CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)以及肌钙蛋白(cardiac troponin T, cTnT)水平均明显高于对照组、A 组和 B 组, D 组患者上述血清指标水平均明显高于 C 组($P < 0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示,外周血 CCR7 mRNA 表达量与 IL-1、IL-6、IL-8 水平及 CK-MB、Myo、cTnT 水平呈正相关($r = 0.583, 0.621, 0.561, 0.643, 0.608, 0.615$, 均 $P < 0.05$)。**结论** ACS 患者外周血中 CCR7 存在明显高表达,临床上可通过对其表达水平进行检测,从而有效判断炎症反应以及心肌损伤严重程度。

关键词: 急性冠脉综合征; 趋化因子受体 7; 炎症反应; 心肌损伤

中图分类号: R543 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)04-0487-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.04.029

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于冠状动脉粥样斑块破裂,冠状动脉完全或不完全血栓而引起的综合征,主要包括不稳定型心绞痛、ST 段或非 ST 段抬高型心肌梗死,具有较高的发病率以及病死率^[1]。目前认为开通梗死相关血管是治疗 ACS 的关键,如何评价 ACS 心肌损伤情况对制定治疗方案具有重要意义。有研究报道显示,炎症反应在粥样斑块形成、破裂、血栓形成、心肌细胞损伤等过程中起着至关重要的作用^[2]。趋化因子受体 7(chemokine receptor 7, CCR7)是趋化因子家族成员 CCL21 的受体,参与了多种炎症反应的调控过程^[3]。目前已有报道显示 CCR7 在动脉粥样硬化发生、发展中起到重要作用,但关于 CCR7 与 ACS 的关系仍未完全明确^[4-5]。鉴于此,本研究通过探讨 ACS 患者外周血中 CCR7 表达与炎症反应及心肌损伤的关系,旨在为临床 ACS 患者的诊断、治疗和预后评估提供指导作用,现将结果报告如下。

基金项目:沧州市科学技术研究与发展指导计划项目(编号:131302224)

作者简介:吕峰峰(1986-),女,河北省沧州市人,硕士,主治医师,研究方向:冠心病、心衰、心律失常等。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 2 月-2017 年 8 月沧州市中心医院收治的 ACS 患者 279 例为研究对象。纳入标准:(1)患者符合 ACS 的诊断标准^[6];(2)所有患者均首次发病,急性发病时间均 < 24 h;(3)临床病历资料完整。排除标准:(1)合并肝、肾等脏器功能严重障碍者;(2)伴有恶性肿瘤疾病者;(3)存在神经系统疾病或交流沟通障碍者。根据类型的不同分为不稳定型心绞痛(B 组)126 例,非 ST 抬高型心肌梗死(C 组)66 例,ST 段抬高型心肌梗死(D 组)87 例。其中 B 组男性患者 77 例,女性患者 49 例,年龄 34~77 岁,平均年龄(55.42 ± 10.42)岁。C 组男性患者 42 例,女性患者 24 例,年龄 33~78 岁,平均年龄(55.37 ± 10.39)岁。D 组男性患者 52 例,女性患者 35 例,年龄 32~77 岁,平均年龄(55.33 ± 10.36)岁。同时选取同时期稳定型心绞痛患者 60 例作为 A 组,患者诊断标准参考慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南^[7],男性患者 39 例,女性患者 21 例,年龄 31~78 岁,平均年龄(55.36 ± 10.40)岁。另取健康体检人员 60 例作为对照组,男性患者 38 例,女性患者 22 例,年龄 30~76 岁,平均年龄(55.30 ± 10.33)岁。各组性别、年龄比较差异无统

计学意义($P>0.05$),组间存在可比性。所有人员均签署了知情同意书,并经沧州市中心医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 (1)外周血 CCR7 的 mRNA 表达量检测方式:分别采集各组受试者晨起空腹外周静脉血 5 ml,加入淋巴细胞分离液后予以密度梯度离心处理,采集外周血单个核细胞以试剂盒提取 RNA,然后以荧光定量 PCR 扩增技术测定 CCR7 的 mRNA 表达量,试剂盒购自苏州吉玛生物有限公司。(2)炎症反应相关指标检测:分别采集各组受试者晨起空腹外周血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清以酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8 水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。(3)心肌损伤标志物水平检测:血清提取方式如(2)所示,采用酶联免疫吸附法进行肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme MB,CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)以及肌钙蛋白(cardiac troponin T, cTnT)水平的检测,具体操作严格按照试剂盒说明书进行,所有酶联免疫吸附试剂盒均购自上海酶联生物有限公司。

1.3 观察指标 对比不同组别外周血 CCR7 的 mRNA 表达量,对比不同组别人员血清 IL-1、IL-6、IL-8、CK-MB、Myo 以及 cTnT 水平,分析外周血中 CCR7 的 mRNA 表达量与 IL-1、IL-6、IL-8、CK-MB、Myo、cTnT 水平的相关性。

1.4 统计学方法 本研究数据均采用 SPSS 25.0 软件进行检测分析,计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间对比予以单因素方差分析,两组间数据比较应用 LSD- t 检验,相关性分析应用 Pearson 积差相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组外周血 CCR7 的 mRNA 表达量比较 B 组、C 组、D 组患者外周血 CCR7 的 mRNA 表达量均明显高于对照组与 A 组,B 组、C 组、D 组患者外周血 CCR7 的 mRNA 表达量均呈逐渐升高趋势,且组间差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组血清炎症指标水平及 CCR7 的 mRNA 表达量对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1 (ng/ml)	IL-6 (ng/ml)	IL-8 (ng/ml)	CCR7 的 mRNA 表达量
对照组	60	5.16±0.70	2.45±0.43	1.40±0.23	1.04±0.13
A 组	60	5.52±0.77	2.77±0.37	1.51±0.17	1.20±0.17
B 组	126	11.37±1.82 ^a	5.20±0.77 ^a	2.91±0.44 ^a	1.43±0.18 ^a
C 组	66	19.64±2.55 ^{ab}	8.12±1.01 ^{ab}	4.50±0.79 ^{ab}	2.28±0.42 ^{ab}
D 组	87	32.16±5.27 ^{abc}	14.22±1.86 ^{abc}	8.47±1.01 ^{abc}	3.50±0.66 ^{abc}

续表 1

组别	例数	IL-1 (ng/ml)	IL-6 (ng/ml)	IL-8 (ng/ml)	CCR7 的 mRNA 表达量
F 值		1 192.454	1 581.254	1 678.628	590.03
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组及 A 组相比,a $P<0.05$;与 B 组相比,b $P<0.05$;与 C 组相比,c $P<0.05$ 。

2.2 各组血清炎症指标水平对比 B 组、C 组、D 组患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 水平均明显高于对照组与 A 组,B 组、C 组、D 组患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 水平均呈逐渐升高趋势,组间差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 各组血清心肌损伤标志物水平对比 C 组与 D 组患者血清 CK-MB、Myo 以及 cTnT 水平均明显高于对照组、A 组和 B 组,且 D 组患者上述血清指标水平均明显高于 C 组,组间对比差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清心肌损伤标志物水平对比 (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CK-MB	Myo	cTnT
对照组	60	2.22±0.30	34.12±5.01	0.52±0.09
A 组	60	2.31±0.40	35.20±6.20	0.54±0.08
B 组	126	2.43±0.51	36.88±5.60	0.67±0.08
C 组	66	9.41±1.16 ^a	126.62±22.13 ^a	8.42±1.19 ^a
D 组	87	18.77±2.28 ^{ab}	253.47±41.80 ^{ab}	22.17±3.53 ^{ab}
F 值		3 005.856	1 613.804	2 549.415
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组、A 组和 B 组相比,a $P<0.05$;与 C 组相比,b $P<0.05$ 。

2.4 外周血中 CCR7 的 mRNA 表达量与 IL-1、IL-6、IL-8、CK-MB、Myo、cTnT 水平的相关性分析 经 Pearson 相关性分析可得:外周血中 CCR7 的 mRNA 表达量与 IL-1、IL-6、IL-8、CK-MB、Myo、cTnT 水平均呈正相关($r=0.583、0.621、0.561、0.643、0.608、0.615$,均 $P<0.05$)。

3 讨论

ACS 的发病机制复杂,目前仍未完全明确,一般认为炎症反应在 ACS 发生、发展中起到关键作用^[8-10]。有研究报道显示^[11],ACS 患者病情发展变化中的多个环节均与炎症反应中的多种炎性因子异常作用有关。CCR7 是一种由 378 个氨基酸残基构成的 7 次跨膜 α 螺旋结构蛋白,是趋化因子受体家族的重要成员^[12]。研究表明^[13],CCR7 参与了机体炎症反应以及免疫应答的调控。蒋易等^[14]研究表明敲除 CCR7 基因的大鼠发生动脉粥样硬化的概率是未敲除 CCR7 基因的 8.6 倍。Tahto 等^[15]通过免疫组化对颈动脉进行观察发现,发生动脉粥样硬化的颈动脉内膜 CCR7 阳性表

达率显著高于未发生动脉粥样硬化者。而临床上已有研究报道 CCR7 和颈动脉粥样硬化存在一定相关,但 CCR7 和 ACS 病情的变化关系目前尚无相关报道。

本研究结果发现,不稳定型心绞痛、非 ST 抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死患者外周血 CCR7 的 mRNA 表达量均明显高于健康人群与稳定型心绞痛患者,不稳定型心绞痛、非 ST 抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死患者外周血 CCR7 的 mRNA 表达量均呈逐渐升高趋势,这与卿秀^[16]和 Jia 等^[17]的研究报道相一致。表明了随着 ACS 患者病情不断加重,外周血 CCR7 表达越显著。分析其原因可能是 CCR7 参与动脉粥样硬化病变过程,CCR7 可通过刺激巨噬细胞朝血管内皮黏附并浸润,继而吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,进一步沉积成脂质,最终导致动脉粥样斑块的形成,因此随着 ACS 患者病情不断加重,外周血 CCR7 表达越显著^[18]。不稳定型心绞痛、非 ST 抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 水平均明显高于健康人群与稳定型心绞痛患者,不稳定型心绞痛、非 ST 抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 水平均呈逐渐升高趋势,这提示了随着 ACS 患者病情不断加重,炎症反应也随之加剧。这主要由于随着 ACS 患者病情的不断加重,患者的炎症反应激活越明显。而 IL-1、IL-6、IL-8 是机体重要的炎症因子,参与了炎症反应的级联激活以及内皮细胞的炎症性损伤^[19]。因此,ACS 患者病情越严重,上述指标水平表达越高。另外,非 ST 抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死患者血清 CK-MB、Myo 以及 cTnT 水平均明显高于健康人群、稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛患者,且 ST 段抬高型心肌梗死患者上述血清指标水平均明显高于非 ST 抬高型心肌梗死。CK-MB、Myo 以及 cTnT 是重要的心肌标记物。当发生 ACS 时,冠状动脉血流急剧降低或停止,导致心肌缺血坏死,坏死的心肌细胞会释放 CK-MB、Myo 以及 cTnT,从而导致血清中上述指标水平升高,其水平可以反映心肌损伤情况^[20]。本研究结果表明随着 ACS 病情的不断加重,心肌损伤程度越严重。经 Pearson 相关性分析可得:外周血中 CCR7 的 mRNA 表达量与 IL-1、IL-6、IL-8、CK-MB、Myo、cTnT 水平均呈正相关。其中主要原因可能与外周血 CCR7 表达的升高会加重炎症反应,进一步导致心肌损伤加重有关。

综上所述,ACS 患者外周血 CCR7 存在显著高表达,临床工作中可通过对患者外周血 CCR7 表达情况进行检测,从而有效判断炎症反应以及心肌损伤情况,值得临床重点关注。

参考文献

- [1] Sergeeva SS, Kuznetsova TY, Kocherina VV, et al. Rivaroxaban for secondary prophylaxis of atherothrombosis complications in patients with recent acute coronary syndrome[J]. Kardiologia, 2017, 57(10): 89-97.
- [2] 吕诚,王学惠,张永春,等. 不同剂量阿托伐他汀钙对急性冠脉综合征患者 PCI 术后围术期血清 IL-33 及 sST2 的影响[J]. 世界临床医学, 2016, 10(1): 12-13.
- [3] 杨秀君,尹绪莲,唐永玲,等. 血清超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征患者中的变化及临床意义[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(4): 570-572.
- [4] 陈丽萍,陈岩,张强,等. 解毒活血方对急性冠脉综合征病人炎症反应及氧化应激的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 576-579.
- [5] 赵国军,唐业华,张燕虹,等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者炎症反应影响的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2016, 35(1): 83-89.
- [6] 吕树铮. 中国急性冠脉综合征临床实践与指南的差距[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(3): 261-264.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-197.
- [8] 张松雨,李纲,李玉东,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清炎症指标与血脂指标水平变化及相关性分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 589-591.
- [9] 王妮. 血栓通注射液对急性冠脉综合征患者介入术后血脂、炎症因子及内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 728-730.
- [10] 何仲春,肖慧宇,石顺华,等. 血栓通联合低分子肝素治疗对急性冠脉综合征患者 PCI 术后炎症因子及内皮功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3540-3543.
- [11] 蒲强红,吕秋菊,王莉莉,等. 巨噬细胞移出动脉粥样硬化斑块调控机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1145-1148.
- [12] 陆芳,张俊岭,牟丽娜,等. 调脂药物对急性冠状动脉综合征血脂和高敏 C 反应蛋白及心室重构的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(6): 647-649.
- [13] 蔡文芝,张效林,陶杰,等. 趋化因子 CCL19 和 CCL21 及其受体 CCR7 与冠心病的关联研究及功能分析[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(z1): 28-29.
- [14] 蒋易,燕艳丽,白建文,等. CCL21/CCR7 对小鼠急性心肌梗死后炎症反应及梗死面积的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(3): 589-594.
- [15] Tahto E, Jadric R, Pojskic L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Med Arch, 2017, 71(5): 312-315.
- [16] 卿秀. 急性冠脉综合征患者外周血中 CCR7 表达量与心肌损伤程度、炎症反应程度的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9): 1191-1194.
- [17] Jia H, Lu C, Sun P. Intracoronary administration of tirofiban during percutaneous coronary intervention facilitates patients with acute coronary syndrome[J]. Oncotarget, 2017, 8(63): 107303-107311.
- [18] 金健,陈少源. 急性冠脉综合征患者 PCI 术后血 IL-37、hs-CRP 的变化及意义[J]. 中国医学创新, 2017, 14(13): 111-113.
- [19] 邵爱红,齐新,李琦,等. 急性冠脉综合征患者补体水平动态变化及与心肌损伤的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 515-519.
- [20] Colak T, Mikulic I, Landeka K, et al. Predictive value of high sensitive troponin I assay in acute coronary syndrome compared to classic biochemical markers[J]. Psychiatr Danub, 2017, 29(Suppl 4): 823-829.