

## • 临床检验研究论著 •

脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测在急性冠脉综合征中的应用<sup>\*</sup>黎村艳<sup>1</sup>, 陆建国<sup>1</sup>, 曹友德<sup>1</sup>, 谭黎明<sup>1</sup>, 陈新宇<sup>2</sup>

(1. 湖南省人民医院检验科, 湖南长沙 410007; 2. 长沙医学院检验系, 湖南长沙 410005)

**摘要:**目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)对急性冠脉综合征(ACS)的预测价值。方法 选择 ACS 患者 48 例为研究对象, ACS 患者中稳定型心绞痛患者(SAP 组)27 例, 不稳定型心绞痛组(UAP 组)22 例, 急性心肌梗死组(AMI 组)26 例, 健康对照组选取同期该院体检未发现心血管疾病者 21 例。采用酶联免疫吸附法(ELISA), 检测血浆 Lp-PLA2 水平。采用西门子 7600-20 全自动生化分析仪测定血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(MYO)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)。结果 不同组别中的 Lp-PLA2 水平明显不同( $F=10.801$ ,  $P=0.000$ )。多重比较显示, SAP 组、UPA 组和 AMI 组的 Lp-PLA2 水平明显高于健康对照组( $P<0.05$ ), AMI 组的 Lp-PLA2 水平明显高于 SAP 组或 UAP 组( $P<0.05$ )。AMI 组 TG、HDL、LDH、CK、CK-MB 和 MYO 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而 LDL 和 TC 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Lp-PLA2 水平与 LDL、LDH、CK-MB 和 MYO 正相关, 与 HDL 负相关。受试者工作特征(ROC)曲线分析, Lp-PLA2 水平在诊断 ACS 过程中曲线下面积为 0.834( $P=0.000$ ), 95%CI 为 0.740~0.928。结论 高水平血浆 Lp-PLA2 对 ACS 患者发生心血管事件有一定的预测价值。

**关键词:**脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠状动脉疾病; 脂蛋白类, LDL; 脂蛋白类, HDL; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)24-3316-02

The application of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 test in patients with acute coronary syndrome<sup>\*</sup>Li Cunyan<sup>1</sup>, Lu Jianguo<sup>1</sup>, Cao Youde<sup>1</sup>, Tan Liming<sup>1</sup>, Chen Xinyu<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laborator, the People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Department of Laboratory Medicine, Changsha Medical University, Changsha, Hunan 410005, China)

**Abstract: Objective** To observe the levels of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2) in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** There were four groups: stable angina pectoris group(SAP group, 27 cases), variant angina pectoris(UAP group, 22 cases), acute myocardial infarction(AMI group, 26 cases) and healthy control group(21 cases). Plasma Lp-PLA2 levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA), and serum biochemical indexes were determined with automated biochemical analyzer. **Results** The level of plasma Lp-PLA2 was significantly different in different groups( $P<0.05$ ). Compared with control group, the level of plasma Lp-PLA2 was higher in SAP group or UPA group or AMI group( $P<0.05$ ). The plasma level of Lp-PLA2 was higher in AMI group than that of SAP group or UPA group( $P<0.05$ ). TG, HDL, LDH, CK, CK-MB and MYO in AMI group were significantly higher than those in control group( $P<0.05$ ), but LDL and TC were not significantly different( $P>0.05$ ). The plasma level of Lp-PLA2 was correlated evidently with LDL, LDH, CK-MB, MYO and HDL. The area under curve(AUC) of Lp-PLA2 was 0.834, 95%CI was 0.740~0.928. **Conclusion** The increased plasma level of Lp-PLA2 may be a risk factor in ACS.

**Key words:**lipoprotein-associated phospholipase A2; coronary artery disease; lipoproteins, LDL; lipoproteins, HDL; ROC curve

脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是近年来新发现的与冠脉病变密切相关的炎性标志物, 高水平血浆 Lp-PLA2, 对急性冠脉综合征(ACS)患者 1 年内发生脑血管事件有一定的预测价值<sup>[1]</sup>。但其与冠心病粥样斑块的稳定性关系仍未明确<sup>[2]</sup>。本研究旨在评估 ACS 及其不同亚组患者 Lp-PLA2 血浆水平, 探讨其与动脉粥样硬化斑块稳定性之间的关系。同时检测乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(MYO)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL), 比较 Lp-PLA2 与这些生化指标对于诊断 ACS 与稳定型心绞痛(SAP)疾病的意义。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1~6 月湖南省人民医院心内科住院的急性 ACS 患者或稳定性心绞痛患者 75 例, 男 41 例, 女 34 例, 年龄 27~89 岁。年龄平均 65.7 岁。其中, 稳定型心绞

痛患者(SAP 组)27 例、不稳定型心绞痛组(UAP 组)22 例, 急性心肌梗死组(AMI 组)26 例, 诊断符合世界卫生组织(WHO)公布的冠心病诊断标准并经冠状动脉造影证实。AMI 的诊断参考中华医学会心血管分会制定的指南<sup>[3]</sup>, 所有病例均以出院诊断为 ACS 作为筛选标准。健康对照组选取同期本院体检未发现心血管疾病者 21 例。

1.2 标本采集 入院后空腹采集 EDTA 抗凝血 3 mL, 标本采集后 30 min 内于 2~8 °C 1 000×g 离心 10 min, 分离上血清液, 置于 EP 管。

1.3 血浆 Lp-PLA2 含量测定 由天津康尔克生物科技有限公司提供人脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)ELISA 定量试剂盒, 操作流程按试剂盒说明书进行。LDH、CK、CK-MB、MYO、LDL、HDL、TC 和 TG 为日立 7600 测定, 试剂为上海科华生物工程有限公司提供。

\* 基金项目:湖南省卫生厅基金项目(B2012-086)。 作者简介:黎村艳,女,主管检验技师,主要从事免疫学检验研究。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS12.0 统计软件处理数据, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较采用两独立样本 *t* 检验; 相关性分析采用 Spearman 法。利用受试者工作特征曲线(ROC)下面积判断对 AMI 的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组 Lp-PLA2 水平比较** 见表 1。

**2.2 各组的生化指标水平比较** 见表 2。

**2.3 Lp-PLA2 水平与常见生化指标的 Spearman 相关分析**

Lp-PLA2 水平与 LDL、LDH、CK-MB 和 MYO 正相关, 与

HDL 负相关, 与 TC、TG 和 CK 无关。见表 3。

表 1 各组 Lp-PLA2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2	<i>P</i>
SAP 组	27	197.99 $\pm$ 160.42 *	0.000
UAP 组	22	149.88 $\pm$ 185.62 *	0.015
AMI 组	26	465.06 $\pm$ 629.11 *	0.007
健康对照组	21	14.93 $\pm$ 6.95	—

—: 无数据。

表 2 各组生化指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康对照组( <i>n</i> =21)	SAP 组( <i>n</i> =27)	UAP 组( <i>n</i> =22)	AMI 组( <i>n</i> =26)
TC( $\text{mmol/L}$ )	3.57 $\pm$ 1.06	4.04 $\pm$ 0.97	4.53 $\pm$ 1.13 *	3.92 $\pm$ 0.85
TG( $\text{mmol/L}$ )	1.00 $\pm$ 0.46	1.56 $\pm$ 0.91	1.47 $\pm$ 0.95	2.07 $\pm$ 2.27 *
HDL( $\text{mmol/L}$ )	1.56 $\pm$ 0.48	1.12 $\pm$ 0.31 *	1.19 $\pm$ 0.37 *	1.09 $\pm$ 0.29 *
LDL( $\text{mmol/L}$ )	1.65 $\pm$ 0.76	1.97 $\pm$ 0.77	2.29 $\pm$ 0.88 *	1.87 $\pm$ 0.44
LDH( $\text{U/L}$ )	127.72 $\pm$ 26.50	190.14 $\pm$ 121.00	168.32 $\pm$ 60.77 *	307.98 $\pm$ 171.70 *
CK( $\text{U/L}$ )	72.00 $\pm$ 25.04	129.64 $\pm$ 122.92	126.67 $\pm$ 94.72	506.60 $\pm$ 897.74 *
CK-MB( $\text{U/L}$ )	9.92 $\pm$ 4.77	7.90 $\pm$ 4.13	9.00 $\pm$ 4.77	39.90 $\pm$ 58.01 *
MYO( $\mu\text{g/L}$ )	32.35 $\pm$ 18.92	69.37 $\pm$ 53.28	49.89 $\pm$ 26.25	178.41 $\pm$ 284.60 *

\*:  $P < 0.05$ , 与健康对照组比较。

表 3 Lp-PLA2 水平与常见生化指标的 Spearman 相关分析

指标	Lp-PLA2 水平	
	<i>r</i>	<i>P</i>
TC	0.012	0.910
TG	0.192	0.060
HDL	-0.306	0.002
LDL	0.043	0.002
LDH	0.265	0.009
CK	0.143	0.164
CK-MB	0.252	0.013
MYO	0.254	0.012

**2.4 诊断 ACS 的 ROC 曲线** Lp-PLA2 水平在诊断 ACS 过程中曲线下面积为 0.834, 95% CI 为 0.740~0.928, Lp-PLA2 水平用于诊断 ACS 有统计学意义( $P=0.000$ ), Lp-PLA2 水平越高, 发生 ACS 可能性越大。以 31.73  $\mu\text{g/L}$  为诊断界值点时, 敏感度为 70.8%, 特异度为 100%。

## 3 讨 论

Lp-PLA2 是磷脂酶超家族中的一员, 能水解血小板活化使之失去活性, 又能水解 LDL 上的氧化卵磷脂, 氧化卵磷脂生成溶血卵磷脂(Lyso-PC)和氧化型游离脂肪酸(ox-FFA), 后两者是促炎介质, 损伤血管内皮细胞, 引起单核细胞浸润、泡沫细胞沉积、促进粥样斑块形成及使粥样斑块不稳定化, 从而增加缺血性卒中的风险<sup>[2-4]</sup>。结果显示, Lp-PLA2 水平越高, 颈动脉粥样斑块越趋于不稳定<sup>[4]</sup>。另有结果显示, Lp-PLA2 是心血管危险的炎性标记物, 它是 ST 拾高的心肌梗死患者经过冠脉经皮介入治疗后预测心血管事件的独立预测因子。研究显示, 术前 Lp-PLA2 高于 463 ng/mL 的患者术后并发心血管事件的风险明显高于低 Lp-PLA2 组<sup>[5]</sup>。并且 Lp-PLA2 的抑制剂达雷拉地或逆转录病毒介导的 RNAi 可减轻炎症和动脉粥样硬化的程度<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示, SAP 组、UPA 组和 AMI 组的 Lp-PLA2 水平明显高于健康对照组且 AMI 组的 Lp-PLA2 水平明显高于 SAP 组或 UAP 组, 意味着斑块由稳定向不稳定转化。ROC

曲线分析进一步显示, Lp-PLA2 水平用于诊断 ACS 有统计学意义( $P=0.000$ ), Lp-PLA2 水平越高, 发生 ACS 可能性越大。以 31.73  $\mu\text{g/L}$  为诊断界值点时, 敏感度为 70.8%, 特异度为 100%。各组生化指标水平的比较显示: AMI 组 TG、HDL、LDH、CK、CK-MB 和 MYO 水平明显高于正常对照组, 而 LDL 和 TC 水平差异无统计学意义, 提示在冠心病患者中, 粥样斑块已经形成, 血脂的高低可能不再是影响斑块的稳定性的指标。在冠心病的稳定期, 心肌酶不升高, Lp-PLA2 作为一种炎性介质释放入血, 参与冠心病的炎症反应, 释放先于心肌酶, 若血浆 Lp-PLA2 水平显著升高时, 可能预示着患者将会由稳定期转为急性期, 这时检测 Lp-PLA2 可使患者得到早期的诊断和及时治疗, 防止更严重的心脏事件发生<sup>[7]</sup>。

血浆 Lp-PLA2 水平与 ACS 常见危险因素的相关性分析研究显示, Lp-PLA2 活性与 LDL<sup>[8]</sup>、性别<sup>[9]</sup>等有关。研究显示, 血清 Lp-PLA2 水平与性别、年龄、TC、LDL、HDL 呈正相关, 与 HDL 呈负相关<sup>[10]</sup>。另有文献<sup>[4]</sup>报道, Lp-PLA2 水平与 HDL 呈负相关, 与 TC、LDL 呈正相关, 而与性别、年龄、TG、吸烟、高血压、CRP 均无关。本研究结果显示, Lp-PLA2 水平与 LDL、LDH、CK-MB 和 MYO 正相关, 与 HDL 负相关。Rallidis 等<sup>[11]</sup>报道, HDL-Lp-PLA2 水平高的稳定性冠状动脉疾病患者的心源性病死率明显降低。

综上所述, 对 Lp-PLA2 水平的监测有助于早期发现冠心病病程, 对 AMI 与心绞痛的区分有重要意义, 为临床对患者作出早期干预提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] 徐娜丽, 匡希斌. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠心病中的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(23): 3597-3599.
- [2] Sertic J, Skoric B, Lovric J, et al. Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis and cardiocerebrovascular disease? [J]. Acta Med Croatica, 2010, 64(4): 237-245.
- [3] 杨琴. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测在冠状动脉粥样硬化中的应用价值 [J]. 西部医学, 2013, 25(5): 784-785.
- [4] 迟海涛, 金蕊, 丛博, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2(下转第 3319 页)

钙及 25-(OH)D 水平在轻度子痫前期组均明显高于重度子痫前期组( $P<0.05$ ),在晚发型重度子痫前期组均明显高于早发型( $P<0.05$ );妊娠期高血压与子痫前期轻度组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 妊娠期高血压疾病各组血清钙及 25-(OH)D 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	血清钙(mmol/L)	25-(OH)D(nmol/L)
妊娠期高血压	41	2.15±0.16	39.90±8.31
轻度子痫前期	30	2.12±0.12	37.92±8.55
重度子痫前期	131	1.89±0.14*	28.05±10.4*
晚发型	88	1.86±0.13	27.12±9.15
早发型	43	1.65±0.16#	20.36±6.54#

\*:  $P<0.05$ , 与轻度子痫前期组比较; #:  $P<0.05$ , 与重度子痫前期晚发型比较。

### 3 讨 论

尽管绝大多数孕妇在孕期均进行了补钙(口服或食物摄入),但妊娠期高血压患者仍然存在较低的血钙水平,且同时存在较低的血维生素 D 水平。这说明,妊娠期高血压患者存在钙及维生素 D 代谢障碍。此外,所有孕妇孕期均未进行维生素 D 的检测及补充,这也提示,对补钙的认识普遍存在误区。目前认为妊娠高血压疾病的病因和病理与钙离子的跨膜转运和代谢等方面有十分密切的关系。国内外既往研究均发现妊娠期高血压疾病患者细胞内钙离子升高,血清钙下降,导致血管平滑肌细胞收缩,血压上升。而本研究中妊娠期高血压疾病组血清钙水平明显低于正常妊娠组,且随病情加重,血清钙离子水平越低,恰恰印证了低水平的血清钙在妊娠期高血压疾病的发生发展的重要作用。

本文结果显示,妊娠期高血压疾病患者血清 25-(OH)D 水平明显低于正常妊娠组( $P<0.05$ ),这与蒋旭峰等<sup>[5]</sup>的研究结果一致,这提示较低水平的血清 25-(OH)D 可能与高血压发生有关。可能机制为:(1)维生素 D 通过影响肾素血管紧张素系统活性,使血压升高。多项研究已证实 1,25-二羟维生素 D 能抑制肾素的表达,是肾素表达的负性调节因子<sup>[6]</sup>。(2)通过影响钙离子的吸收,导致低钙血症,引起血压升高。

重度子痫前期是妊娠期高血压疾病分类中病情较重的情况,本研究发现,血清维生素 D 水平在重度子痫前期患者明显低于轻度子痫前期组( $P<0.05$ ),且早发型明显低于晚发型( $P<0.05$ ),而早发型子痫前期发病更早,病情更重,妊娠结局往往不良。由此提示,子痫前期病情越重,血清维生素 D 水平越低,血清维生素 D 水平可反映该疾病的严重程度,可能与子痫前期的病情发展有关。

有研究表明,维生素 D 在孕早期滋养细胞形成胎盘的过

(上接第 3317 页)

- 与短暂性脑缺血发作患者颈动脉不稳定粥样斑块的关系[J]. 中国医药指南,2013,11(13):115-116.
- [5] Stankovic S, Asanin M, Trifunovic D, et al. Utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for prediction of 30-day major adverse coronary event in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention [J]. Clin Lab, 2012, 58(11/12):1135-1144.
- [6] 刘建辉,张春妮. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志,2008,16(7):569-571.
- [7] 张林娜,侯静波. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病[J]. 国际心血管病杂志,2013,40(3):136-138.
- [8] Liu S, Kielian T. Microglial activation by Citrobacter koseri is mediated by TLR4-and MyD88-dependent pathways[J]. J Immunol, 2009, 183(9):5537-5547.

程中,对基因调控和表达传递着关键信号,推测在早孕期缺乏维生素 D,可导致胎盘形成第一阶段关键信号的传递,导致胎盘血管重铸而浅着床,最终引发子痫前期<sup>[7-9]</sup>。而随着子痫前期病情的加重,肝肾功能受损,又影响了维生素 D 在肝脏及肾脏的 2 次羟化,从而影响了 1,25-二羟维生素 D 的生成,进而影响了钙的吸收及激活了肾素的表达,使血压进一步升高,病情加重,形成恶性循环。由此推测,这可能是维生素 D 参与子痫前期发病及病情发展的机制。

综上所述,低水平的血清维生素 D 可能与子痫前期发生、发展有关,因此,孕期仅补充钙剂是远远不够的,在孕早期进行维生素 D 水平的检测并针对性补充维生素 D 是有必要的。对已确诊子痫前期的患者进行维生素 D 的监测及进行相应补充治疗,有望能改善围生期结局。

### 参考文献

- [1] 张浩,黄琪仁,沈筱同. 维生素 D 缺乏与补充研究现状[J]. 上海医药,2011,32(10):474-476.
- [2] Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: Biology, outcomes, and interventions[J]. Nutr Rev, 2010, 68(8):465-477.
- [3] Shin JS, Choi MY, Longtine MS, et al. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta[J]. Placenta, 2010, 31(12):1027-1034.
- [4] Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy[J]. Am J Perinatol, 2011, 28(1):7-12.
- [5] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia[J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9):3517-3522.
- [5] 蒋旭峰,施洁,王春茶. 妊娠高血压综合征与 25-OH 维生素 D、血栓烷 A2 和前列环素的关系[J]. 中国妇幼保健,2008,23(11):1494-1496.
- [6] 向红,李玉琴,袁宏,等. 原发性高血压患者骨质疏松与 25 羟维生素 D 代谢的关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(7):570-573.
- [7] Cardus A, Parisi E, Gallego C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway[J]. Kidney Int, 2006, 69(8):1377-1384.
- [8] Cardus A, Panizo S, Encinas M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(1):85-89.
- [9] Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia[J]. Hypertension, 2010, 56(4):758-763.

(收稿日期:2013-08-07)

2009, 183(9):5537-5547.

- [9] Ma L, Uchida H, Nagai J, et al. Lysophosphatidic acid-3 receptor-mediated feed-forward production of lysophosphatidic acid: an initiator of nerve injury-induced neuropathic pain [J]. Mol Pain, 2009, 5(1):64.
- [10] 高应东,赵昕亚,王书奎. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 最新研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志,2008,16(11):922-924.
- [11] Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) bound on high-density lipoprotein is associated with lower risk for cardiac death in stable coronary artery disease patients: a 3-year follow-up[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(20):2053-2060.

(收稿日期:2013-08-12)