

• 论 著 •

血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠脉病变中的临床应用价值

郭 梅¹, 罗 涛², 吴 园¹, 杨莉红³

(天津第二五四医院: 1. 检验科; 2. 心血管内科; 3. 急诊科 300142)

摘要:目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平反映冠脉病变严重程度以及预测发生远期心血管事件的价值。方法 患者分为不稳定性心绞痛组和稳定性心绞痛组;根据冠脉病变支数分为单支病变、双支病变和 3 支病变组;根据 Gensini 积分将其分为 0~、20~、和积分 ≥ 40 共 3 组,冠脉造影正常者为对照组;同时按照不同 Lp-PLA2 水平将所有患者分为高、中、低 3 分位组,测定所有患者血浆中 Lp-PLA2 的水平,评价 Lp-PLA2 水平反映冠脉病变程度的临床价值。结果 不稳定性心绞痛组、稳定性心绞痛组两组中的男性、高血压、糖尿病和吸烟史的比例较对照组高($P < 0.01$),且两组间 Lp-PLA2 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);冠状动脉单支、双支及 3 支病变亚组中 Lp-PLA2 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 3 支病变亚组 Lp-PLA2 水平高于单支、双支病变组($P < 0.05$);在不同 Gensini 积分亚组中, Lp-PLA2 水平均显著高于对照组($P < 0.01$),积分 ≥ 40 组与 0~亚组比较, Lp-PLA2 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在 Lp-PLA2 高、中、低 3 分位组之间,进行冠脉介入手术的患者比例差异有统计学意义($P < 0.05$);发生不良心血管事件患者的 Lp-PLA2 水平明显高于未发生者($P < 0.01$)。结论 Lp-PLA2 水平可用于评价临床冠脉病变的严重程度,有利于临床对择期手术患者采取更有效的治疗措施且对于远期主要不良心血管事件的发生具有一定的预测价值。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠状动脉病变; 不良心血管事件; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)01-0028-03

Clinical application value of plasma lipoprotein associated phospholipase A2 in coronary arterial lesions

Guo Mei¹, Luo Tao², Wu Yuan¹, Yang Lihong³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology; 3. Department of Emergency, 254 Hospital of PLA, Tianjin 300142, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in reflecting the severity of coronary arterial lesion and predicting the occurrence of long-term cardiovascular events. **Methods** The patients were divided into the unstable angina pectoris group and stable angina pectoris group; single vessel lesion group, double-vessel lesion group and triple-vessel lesion group according to the lesion coronary vessels; 0—score group, 20—score group and ≥ 40 score group according to the Gensini scoring system. The plasma Lp-PLA2 level was detected in all the cases. The clinical value of plasma Lp-PLA2 level for reflecting the coronary arterial lesion severity was evaluated. **Results** The ratios of male, hypertension, diabetes and smoking history in the unstable angina pectoris group and stable angina pectoris group were higher than those in the control group ($P < 0.01$), moreover the Lp-PLA2 level had statistical difference between these two groups ($P < 0.05$), in which the Lp-PLA2 level in the single-vessel lesion, double-vessel lesion and triple-vessel lesion groups was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), moreover the Lp-PLA2 level in the triple-vessel lesion group was higher than that in the single-vessel lesion and double-vessel lesion groups ($P < 0.05$); the Lp-PLA2 level in different Gensini scores of subgroups was significantly higher than that in the control group, the Lp-PLA2 level had statistical difference between the ≥ 40 score subgroup and 0—score subgroups ($P < 0.05$); the ratio of the patient with coronary intervention operation had statistically significant difference among the high, middle and low tertile groups ($P < 0.05$); the Lp-PLA2 level in the patients with adverse cardiovascular events was significantly higher than that in the patients without adverse cardiovascular events ($P < 0.01$). **Conclusion** The Lp-PLA2 level can be used for evaluating the severity of coronary arterial lesion and is conducive to adopt more effective treatment measure in the patients with elective operation in clinic, moreover has certain predictive value for the long-term main adverse cardiovascular events occurrence.

Key words: lipoprotein-associated phospholipase A2; coronary arterial lesion; adverse cardiovascular events; risk factor

随着社会的发展,人们的饮食结构和生活方式的改变,冠心病已经成为威胁人类生命健康的主要疾病之一,冠状动脉粥样硬化是其主要的病理基础,而炎症反应贯穿于动脉粥样硬化起始、病变进展及斑块破裂、血栓形成的全过程。大量研究显示,脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase

A2, Lp-PLA2)是一种与动脉粥样硬化的形成和斑块不稳定性有关的新的炎症标志物,可能直接参与动脉粥样硬化^[1-2]。本研究通过应用几种评价冠脉病变严重程度的方法对入选患者进行分组,对各组 Lp-PLA2 水平差异进行统计分析,探讨 Lp-PLA2 水平与冠脉病变严重程度间的关系,旨在为冠心病患者

的早期诊断、治疗及预后提供新的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 2~7 月在天津 254 医院心内科住院并择期进行冠状动脉造影患者 187 例,男 136 例(72.7%),女 51 例(27.3%),平均年龄为(59.2±11.8)岁。

1.2 受试者分组情况

1.2.1 临床类型分组 根据世界卫生组织诊断标准和中华医学会心血管病分会的相关指南进行分组,不稳定性心绞痛组 84 例,稳定性心绞痛组 61 例,造影正常者为对照组 42 例。

1.2.2 冠脉病变支数分组 冠状动脉管腔直径狭窄大于或等于 50%诊断为有意义的冠状动脉病变。按前降支、回旋支或右冠状动脉中 1 支或其主要分支狭窄程度大于或等于 50%者分为单支病变组;2 支有病变者为 2 支病变组;3 支均有病变者为 3 支病变组;累及左主干为 2 支病变组,若同时伴右冠状动脉病变则归为 3 支病变组。将冠脉造影异常者分为单支病变 67 例、2 支病变 78 例和 3 支病变组 42 例。

1.2.3 Gensini 积分分组 将冠脉分为 14 段,根据病变血管的不同节段和血管病变不同程度制定不同的权重系数,评分方法为冠脉狭窄程度权重系数乘以各病变血管的权重系数,最后评分为各分支评分之和。根据患者所得分数将造影异常者分为 0~、20~、和积分≥40 共 3 组。

1.3 研究对象排除标准 瓣膜性心脏病、心肌病、恶性肿瘤、结缔组织病、血液病、急慢性感染性疾病、严重肝肾功能不全、明显脑血管及周围血管病变的患者。

1.4 方法

1.4.1 标本采集 所有患者入院次日清晨采血 5 mL,置于 EDTA 抗凝管中,混匀后 4℃,3 000 r/min 离心 15 min,分离并分装血浆,保持于-20℃中,在 1 个月内测定 Lp-PLA2 活性。

1.4.2 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 Lp-PLA2 水平,试剂盒由美国 Rapidbio 公司提供。

1.4.3 所有受试者在行冠脉造影检查前均详细记录性别、年龄、收缩压、舒张压,记录身高、体质量,计算体质量指数(body mass index,BMI),询问高血压史、糖尿病史、吸烟史等临床指标,并进行血糖、血脂测定。

1.5 统计学处理 所得数据使用 SPSS 统计软件处理,以P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的临床资料分析 所有受试者的临床资料列于表 1,组间在年龄、BMI、高脂血症等指标上差异无统计学意义(P>0.05);不稳定性心绞痛组、稳定性心绞痛组两组中的男性、高血压、糖尿病和吸烟史的比例较对照组高(P<0.01);在稳定性心绞痛组和不稳定性心绞痛组中 Lp-PLA2 水平较对照组高,差异有统计学意义(P<0.01),且不稳定性心绞痛组 Lp-PLA2 水平较稳定性心绞痛组高,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 不同冠脉病变支数患者 Lp-PLA2 水平分析 不同冠脉病变支数患者 Lp-PLA2 水平见表 2,对不同冠脉病变支数患者的 Lp-PLA2 水平进行统计学分析,显示在冠状动脉单支、2 支及 3 支病变亚组中 Lp-PLA2 水平均高于对照组,差异有统

计学意义(P<0.05),单支病变患者与 2 支病变患者 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义(P>0.05)。3 支病变患者 Lp-PLA2 水平显著高于单支病变(P<0.01)和 2 支病变患者(P<0.05)。

表 1 受试者临床资料

项目	不稳定型心绞痛组(n=84)	稳定型心绞痛组(n=61)	对照组(n=42)
男性(n/%)	62/73.8*	48/78.7*	23/54.8
年龄(±s,岁)	61.3±10.9	59.2±9.2	55.2±9.8
BMI(±s,kg/m²)	24.88±2.82	24.65±2.74	23.53±3.12
高血压(n/%)	58/69.0*	34/55.7*	12/25.0
高脂血症(n/%)	46/54.8	33/54.1	17/40.5
糖尿病(n/%)	29/34.5*	23/37.7*	5/11.9
吸烟史(n/%)	53/63.1*	30/49.2	15/35.7
Lp-PLA2(±s,μg/L)	342.5±112.4*#	298.4±95.8*	205.6±55.7

*:P<0.05,与对照组比较;#:P<0.05,与稳定性心绞痛组比较。

表 2 Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变支数的关系

组别	n	Lp-PLA2(±s,μg/L)
对照组	42	205.6±55.7
单支病变组	53	267.3±84.5*
2 支病变组	61	273.6±96.4*
3 支病变组	31	323.4±107.8* ^{&}

*:P<0.05,与对照组比较;[&]:P<0.05,与单支及 2 支病变组比较。

2.3 Lp-PLA2 水平与冠状动脉 Gensini 积分的关系 将造影异常的受试者根据冠状动脉 Gensini 积分划分为 3 个亚组,测定 Lp-PLA2 水平,结果见表 3,经统计学分析得出 3 个亚组中 Lp-PLA2 水平均显著高于对照组(P<0.01);≥40 亚组 Lp-PLA2 水平明显高于 0~20 亚组(P<0.01),而 20~亚组与 0~亚组、≥40 亚组相比,Lp-PLA2 水平差异无统计学意义(P>0.05)。

表 3 Lp-PLA2 水平与冠状动脉 Gensini 积分的关系(±s)

组别	n	Lp-PLA2(μg/L)
对照组	42	205.6±55.7
造影异常		
0~组	39	268.3±93.2*
20~组	56	302.4±96.4*
≥40 组	50	337.6±104.8* ^{&}

*:P<0.05,与对照组比较;[&]:P<0.05,与 0~亚组比较。

2.4 按照不同 Lp-PLA2 水平分组,各组中进行冠脉造影手术的患者比例分析 冠状动脉管腔直径狭窄大于或等于 50%即诊断为有意义的冠状动脉病变,在冠脉造影后进行手术的指标,根据测得的 Lp-PLA2 水平把所有患者分为高、中、低 3 分位组,比较每组中进行手术的患者人数比例,差异均有统计学意义(P<0.05)。

2.5 Lp-PLA2 水平与远期心血管事件发生的关系 187 例冠心病患者随访 18 个月,共发生不良心血管事件 16 例,其中死亡 5 例,急诊或择期冠状动脉造影 11 例。不良心血管事件阳性患者 Lp-PLA2 水平为(329.3±98.2)μg/L,明显高于不良心血管事件阴性患者(221.8±67.3)μg/L,差异有统计学意义

($P<0.01$)。

表 3 Lp-PLA2 水平与远期心血管事件发生的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	手术患者人数(<i>n</i> /%)
高分位组	63	353.3~454.9	63/100.0* &
中分位组	64	251.6~353.2	49/76.6*
低分位组	60	149.9~251.5	23/38.3

*: $P<0.01$,与低分位组比较;&: $P<0.05$,与中分位组比较。

3 讨 论

Lp-PLA2 是近年来新发现与冠心病发病有密切关系的炎性标志物,炎症与动脉粥样硬化的关系密切,粥样斑块形成的开始、过程和最终破裂均有炎症介质的参与,Lp-PLA2 的水解产物可引起单核-巨噬细胞主导的慢性炎症从而加强动脉粥样硬化的进展,对预测冠心病的风险开辟了新路径。最近的研究结果表明,Lp-PLA2 可能直接参与动脉粥样硬化,被许多研究者认为是冠心病事件的独立预测因子^[3-5]。

在本研究中,不稳定性心绞痛组、稳定性心绞痛组中的男性、高血压、糖尿病和吸烟史的比例较对照组高,而在年龄、BMI、高脂血症指标上差异无统计学意义($P>0.05$)。结果与以往的研究基本一致,其中血脂异常被认为是传统的冠心病危险因素,但病例组与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。Sachdeva 等^[6]的研究显示,有近一半的住院冠心病患者血脂水平在正常范围内,与本研究结果一致,这可能与近年来降脂药物的广泛使用有关。本研究所得出的结果显示:在稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛组,Lp-PLA2 的水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而且在对 Lp-PLA2 水平与冠脉病变支数的关系进行分析后发现:随着病变支数增加,Lp-PLA2 水平逐步升高,冠脉病变的 3 个亚组与对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。3 支病变患者的 Lp-PLA2 水平明显高于单支病变者,差异有统计学意义($P<0.05$),而 Lp-PLA2 水平在 2 支病变组与单支病变组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示 Lp-PLA2 水平与冠脉病变支数密切相关。根据患者 Gensini 积分划分的 3 个积分亚组 Lp-PLA2 水平的分析得出:积分大于或等于 40 亚组的 Lp-PLA2 水平明显高于其他 2 个亚组,且 3 个亚组与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。由于 Gensini 积分是反映冠脉狭窄程度和弥漫程度的指标,结果表明 Lp-PLA2 水平可以反映冠脉病变狭窄的严重程度。本研究在患者入院时测定 Lp-PLA2 水平,根据所得的 Lp-PLA2 数据,将其分为高、中、低 3 个分位组,各组中最后进行冠脉造影手术的患者比例,差异有统计学意义($P<0.05$)。这提示可以根据测得的 Lp-PLA2 水平对收治患者在冠脉造影前就采取更为有效的干预和有针对性的措施,从而达到最佳的治疗效果。

Brilakis 等^[7]的研究证实,Lp-PLA2 水平升高与随访期间主要不良事件发生率增高相关,而且该相关性独立于传统冠心病危险因素,这与我们的随访研究结果相似。根据目前多数实验采用酶联免疫吸附方法对 Lp-PLA2 的血浆浓度进行测定,Lanman 等^[8]推荐将 235 $\mu\text{g/L}$ 作为与心血管疾病发生风险相关的界点,此临界点并非治疗靶值而是作为高危临床心血管事件的参考值,并独立于传统风险预测因子,如高密度脂蛋白、低

密度脂蛋白及高敏 C 反应蛋白等。因此,检测 Lp-PLA2 水平可以对心血管疾病的高危人群进行风险预测,方法简便、快速且无创。Lp-PLA2 相关临界点的界定还需进一步和广泛的试验评估,以符合我国心血管疾病人群的特点。

综上所述,Lp-PLA2 促进动脉粥样硬化的形成,是心血管事件的独立预测因子。但是,关于 Lp-PLA2 水平与斑块稳定性以及与冠脉事件的关系在不同的研究中还存在争议。本研究得出的结论:(1)Lp-PLA2 水平可以预测冠脉病变,但能否反映斑块的稳定程度还有待进一步的试验;(2)Lp-PLA2 的水平能够反映冠脉病变的严重程度,即病变支数的数量和管腔狭窄弥漫程度;(3)临床可根据 Lp-PLA2 水平对择期冠脉造影患者进行更具针对性的术前干预和治疗;(4)Lp-PLA2 是冠心病严重程度评估的又一新的指标,且对远期心血管事件的发生具有一定的预测价值;(5)检测 Lp-PLA2 水平预测心血管事件可受到降脂药物的影响,在临床试验中应予以考虑以得到确切信息。

参考文献

[1] Oei HH, Vander Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the rotterdam study[J]. Circulation, 2005, 111(5): 570-575.

[2] Winkler K, Hoffmann MM, Winkelmann BR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year cardiac mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein[J]. Clin Chem, 2007, 53(8): 1440-1447.

[3] Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between Lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(2): 159-165.

[4] Papathanasiou AI, Lourida LD, et al. Short-and long-term elevation of autoantibody titers against oxidized LDL in patients with acute coronary syndromes. Role of the lipoprotein-associated phospholipase A2 and the effect of atorvastatin treatment[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(2): 289-297.

[5] Anuurad E, Ozturk Z, Enkhmaa B, et al. Association of Lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary artery disease in african-Americans[J]. Clin Endocrinol, 2010, 95(23): 2376-2383.

[6] Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in get with the guidelines[J]. Am Heart J, 2009, 157(1): 111-117.

[7] Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up[J]. Eur Heart J, 2005, 26(2): 137-144.

[8] Lanman RB, Wolfert RL, Fleming JK, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: review and recommendation of a clinical cut-point for adults[J]. Prevent Cardiol, 2006, 9(3): 138-143.

(收稿日期:2015-08-18)