

文章编号 1006-8147(2015)02-0126-04

论著

脂蛋白相关性磷脂酶 A2 对冠心病患者的诊断价值

邵宏培,徐延敏,崔占前

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:探讨血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平在冠心病(CHD)患者诊断中的价值。方法:入选怀疑 CHD 患者 104 例。对怀疑 CHD 患者行冠状动脉造影术,造影结果将患者分为非 CHD 组($n=52$)、CHD 组($n=52$),其中需要行经皮冠状动脉支架术(PCI)治疗的有 25 例。检测各组患者血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、C 反应蛋白(CRP)、Lp-PLA2 水平,记录患者基本临床资料,对各变量与 CHD、PCI 治疗的关系作 Logistic 回归分析。结果:Lp-PLA2 和 CRP 水平在 CHD 组高于非 CHD 组($P<0.001$),HDL-C 水平在 CHD 组低于非 CHD 组($P<0.05$)。回归分析显示 Lp-PLA2 是 CHD 和 PCI 治疗的独立危险因素 ($P<0.05$),HDL 是 CHD 的保护因素 ($P<0.05$)。Lp-PLA2 的 cut-off 值为 234.5 mmol/L。结论:CHD 患者 Lp-PLA2 水平明显升高,检测血浆 Lp-PLA2 水平对 CHD 患者的诊断可能有重要预测价值。

关键词 脂蛋白相关性磷脂酶 A2; 冠心病; 高密度脂蛋白胆固醇

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Role of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in the diagnosis of coronary heart disease

SHAO Hong-pei, XU Yan-min, CUI Zhan-qian

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the function of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2) levels in the diagnosis of coronary heart disease (CHD). **Methods:** One hundred and four suspected CHD subjects were enrolled. Coronary angiography (CAG) was performed on these patients. According to the result of CAG, patients were divided into CHD group ($n=52$) and non-CHD group ($n=52$). Twenty five patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in the CHD group. The plasma levels of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), C reactive protein (CRP), Lp-PLA2, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were measured and the basic clinical data were recorded for all groups. Logistic regression was applied to analyze the relationships between each variable and CHD as well as PCI. **Results:** The plasma level of Lp-PLA2 and CRP were higher in CHD group than that in non-CHD group ($P<0.001$). HDL-C levels was lower in CHD group than that in non-CHD group ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that the high plasma level of Lp-PLA2 was the independent risk factor for CHD and PCI treatment ($P<0.05$), and high HDL was the protective factor for CHD ($P<0.05$). The cut-off value of Lp-PLA2 was 234.5 mmol/L. **Conclusion:** The plasma levels of Lp-PLA2 is higher in CHD patients, thus can be used to predict plasma Lp-PLA2 levels in CHD patients for their diagnosis.

Key words lipoprotein-associated; phospholipases A2; coronary heart disease; high density lipoprotein-cholesterol

近年来研究发现,从早期脂质条纹形成到动脉粥样斑块形成及斑块破裂过程中,多种炎症因子都发挥着重要作用。脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是新近发现的与冠心病 (coronary heart disease, CHD) 相关的一种炎症因子。本研究将探讨血浆 Lp-PLA2 水平在 CHD 患者诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象的入选 入选试验对象 104 例,均因胸痛、胸闷等症状及心电图缺血性改变入院,其中男性 56 例,女性 48 例。患者平均年龄为(65 ± 11)岁,排除存在既往 CHD 病史、既往服用他汀类调脂药

物者;排除入院时存在心肌酶或者肌钙蛋白升高者、感染者、甲状腺机能亢进者;排除入院后明确为心肌梗死、心脏瓣膜病、心肌病、恶性肿瘤者。冠状动脉造影、经皮冠状动脉支架术(percutaneous coronary intervention, PCI)及采血前获取知情同意,均签署知情同意书。

1.2 资料统计 患者入院后记录性别、年龄、BMI ($BMI = \text{体质量} \div \text{身高}^2$)、CHD 家族史、高血压、糖尿病、脑梗死、吸烟史。入院后取空腹 12 h 后静脉血,测血 LDL-C、TC、TG、HDL-C、空腹血糖、CRP 及 Lp-PLA2 水平。怀疑 CHD 患者行择期冠脉造影术明确诊断,检查证实冠脉左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉中至少 1 支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 的患者定义为 CHD 组($n=52$),其中符合 PCI 治疗标

作者简介 邵宏培(1983-),男,硕士在读,研究方向:心血管疾病;
E-mail:gcgshp13633143087@126.com。

准^[1]者25例。冠脉狭窄<50%或无狭窄者定义为非CHD组($n=52$)。

1.3 Lp-PLA2的测定 空腹12 h后抽取肘静脉血3 mL,置于EDTA抗凝管内,采用散射比浊法测定标本Lp-PLA2含量,Lp-PLA2检测试剂盒来自南京诺尔曼生物技术有限公司。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验,方差分析前行方差齐性检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。分析各变量采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD组、非CHD组患者间临床资料及实验室结果对比 HDL-C、CRP、Lp-PLA2水平在两组间差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 Lp-PLA2浓度水平与CHD相关性的Logistic回归分析 以CHD为因变量,以年龄、性别、BMI、CHD家族史、高血压病史、糖尿病病史、脑梗死病史、吸烟史、LDL-C、TC、TG、HDL-C、Lp-PLA2为自变量,首先进行单因素回归分析对自变量进行筛

选,发现年龄、BMI、CHD家族史、HDL-C、Lp-PLA2有统计学意义,再以以上危险因素为自变量进行前进逐步Logistic回归分析,采用向前引入法,校正混杂因素,最终得出高HDL-C是CHD的保护因素($P<0.05$),高Lp-PLA2是CHD的危险因素($P<0.05$)(表2)。

2.3 Lp-PLA2浓度水平与PCI治疗相关性的Logistic回归分析 需要PCI治疗的患者25例,以PCI为因变量,以年龄、性别、BMI、CHD家族史、高血压病史、糖尿病病史、脑梗死病史、吸烟史、LDL-C、TC、TG、HDL-C、血糖、CRP、Lp-PLA2为自变量,首先进行单因素回归分析对自变量进行筛选,发现CHD家族史、HDL-C、CRP、Lp-PLA2有或者接近有统计学意义,再以以上危险因素为自变量进行前进逐步Logistic回归分析,采用向前引入法,校正混杂因素,Lp-PLA2是CHD患者PCI治疗的危险因素($P<0.05$)(表3)。

2.4 ROC曲线 以冠心病为状态变量对Lp-PLA2水平作ROC曲线(图1),ACU=0.841,Lp-PLA2的cut-off值为234.5 mmol/L。

表1 CHD组与非CHD组之间患者临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data between the patients of CHD group and non CHD group

组别	<i>n</i>	性别/(男/女)	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	CHD 家族史/例(%)	高血压史/例(%)	糖尿病史/ 例(%)	脑梗死史/ 例(%)	吸烟史/ 例(%)
CHD 组	52	32/20	66.9±10.6	25.5±2.6	7(13.5)	35(67.3)	13(25.0)	9(17.3)	16(30.8)
非 CHD 组	52	24/28	63.2±11.4	24.5±3.2	14(26.9)	36(69.2)	9(17.3)	15(28.8)	13(25.0)
<i>t</i> 或 χ^2		2.476	1.707	1.676	2.924	0.044	0.922	1.950	0.430
<i>P</i>		0.116	0.091	0.097	0.087	0.833	0.337	0.163	0.512

组别	<i>n</i>	LDL-C/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	血糖/(mmol/L)	CRP/(mg/L)	Lp-PLA2/(mmol/L)
CHD 组	52	2.82±0.94	4.63±1.28	1.65±0.99	1.12±0.27	6.35±0.61	2.33±1.30	278.22±67.81
非 CHD 组	52	2.88±0.89	4.77±1.78	1.75±1.02	1.39±0.32	6.48±0.84	1.02±0.57	191.15±50.05
<i>t</i> 或 χ^2		0.309	0.569	0.549	4.587	0.907	6.674	7.449
<i>P</i>		0.758	0.571	0.584	0.000	0.367	0.000	0.000

表2 Lp-PLA2浓度水平与CHD相关性的Logistic回归分析

Tab 2 Logistic regression analysis of the correlations between Lp-PLA2 concentrations and CHD

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.032	0.027	1.439	0.230	1.033	0.980~1.088
BMI	0.135	0.094	2.047	0.152	1.144	0.951~1.376
CHD家族史	-1.227	0.777	2.498	0.114	0.293	0.064~1.343
HDL-C	-2.453	0.992	6.116	0.013	0.086	0.012~0.601
CRP	0.622	0.410	2.306	0.129	1.862	0.835~4.156
Lp-PLA2	0.014	0.007	4.122	0.042	1.014	1.000~1.028
常数项	-6.286	3.651	2.964	0.085	0.002	

表 3 Lp-PLA2 浓度水平与 PCI 治疗相关性的 Logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis of correlation between Lp-PLA2 concentration and PCI therapy

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CHD 家族史	2.065	1.073	3.704	0.054	0.127	0.015~1.039
HDL-C	-0.259	0.845	0.094	0.759	0.772	0.147~4.041
CRP	0.330	0.371	0.787	0.375	0.719	0.347~1.489
Lp-PLA2	0.014	0.006	5.361	0.021	1.014	1.002~1.027
常数项	-3.552	1.701	4.290	0.038	0.030	

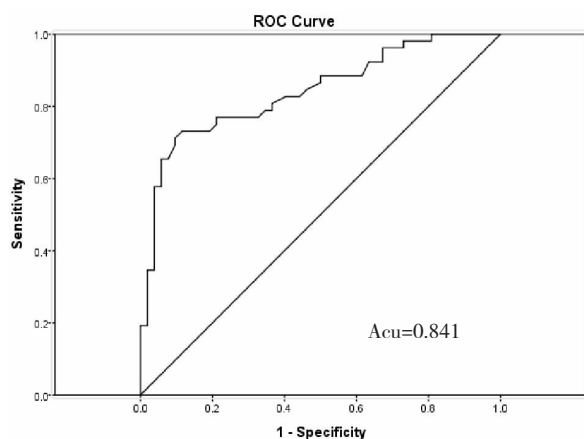


图 1 以冠心病为状态变量对 Lp-PLA2 水平作 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of the level of Lp-PLA2 with coronary heart disease condition being the state variable

3 讨论

Lp-PLA2 是主要由巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌的非钙依赖的磷脂酶,并受炎症介质的调节^[2]。其与动脉粥样硬化相关的理论机制可能有以下几点:(1)最初发现 Lp-PLA2 可与血小板活化因子结合并使之水解,故又称之为血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH),通过降低 PAF 信号分子水平表现出一定的抗炎作用;(2)Lp-PLA2 可以催化氧化型 LDL(OxLDL)产生氧化性游离脂肪酸(OxFA)和溶血磷脂酰胆碱(LysoPC),二者均有促进炎症反应和促进细胞凋亡的作用^[3];(3)在脂质核心中心、巨噬细胞富集区和凋亡细胞、易损及破裂斑块的周围,Lp-PLA2 水平明显增加^[4];(4)被 Lp-PLA2 水解的氧化型 LDL 产生的溶血卵磷脂与冠状动脉的内皮功能紊乱高度相关^[5];(5)易破裂斑块中 Lp-PLA2 高表达,并释放入血。因此,Lp-PLA2 是易损斑块的循环标志物,检测其水平或者联合 Hs-CRP 一起有助于评估 CHD 患者的危险程度。

血脂异常虽然是 CHD 的传统危险因素,但是 Sachdeva 等^[6]研究发现近 50% 的 CHD 住院患者血脂水平在正常范围之内。本研究中可以看出,除

HDL 之外,CHD 组与非 CHD 组之间血脂水平差异无统计学意义。CHD 组 HDL-C 水平显著低于非 CHD 组,回归分析时亦证明 HDL-C 是 CHD 的保护因素,与 TNT 研究^[7]结论相符。CRP 水平在 CHD 组高于非 CHD 组,一定程度上反映了粥样硬化斑块的发生发展是一个炎性过程,但在 CHD 危险因素的 Logistic 回归分析中未发现 CRP 为影响因素,考虑可能与其本身为非特异性炎症标志物,受影响因素较多有关。

美国 FDA 确认 Lp-PLA2 浓度 >235 mmol/L 定义为增高,<200 mmol/L 定义为低水平,200~235 mmol/L 定义为临界增高,本探究中 Lp-PLA2 的 cut-off 值为 234.5 mmol/L。大规模的临床试验研究已经证实 Lp-PLA2 与炎症、CHD 相关,是心血管病事件的独立预测因子,干预 Lp-PLA2 水平与急性冠脉综合征患者斑块进展相关^[8-10]。Lp-PLA2 水平升高预示斑块从易损到破裂,Serruys 等^[11]研究发现使用 darapladib 抑制 Lp-PLA2 活性,可以阻止斑块坏死核心容积扩展,而后者是斑块易损性的关键性因素,提示 Lp-PLA2 水平可能与斑块的稳定性相关性更强。本研究发现,CHD 患者与非 CHD 患者相比 Lp-PLA2 水平有显著差异,回归分析也表明 Lp-PLA2 水平增高是冠心病及冠心病患者行 PCI 治疗的独立危险因素,印证了 Lp-PLA2 水平与冠状动脉狭窄相关的结论。因此,对于临床上 CHD 风险低危的患者,在对包括 Lp-PLA2 水平在内的临床资料进行综合评估后,可指导临床医师制定临床诊疗计划。

我国有学者对冠脉病变进行 Gensini 评分,然后分析 Gensini 积分与 Lp-PLA2 水平的关系^[12-13],证明 Gensini 积分与 Lp-PLA2 水平呈正相关,由此得出 Lp-PLA2 水平与冠状动脉狭窄程度相关的结论。在本研究中未对冠心病患者冠脉病变做 Gensini 评分,仅以需要 PCI 治疗为终点,对其危险因素作了 Logistic 回归分析,印证了高 Lp-PLA2 水平是冠心病患者需要 PCI 治疗的危险因素,从侧面可以看出 Lp-PLA2 水平在反映患者冠状动脉狭窄严重程

度方面敏感性较高。但是如前所述,Lp-PLA2 是一种炎性指标,斑块越不稳定其水平越高,有研究发现急性心肌梗死患者 Lp-PLA2 水平较稳定型及不稳定型心绞痛患者明显增高^[4]。急性冠脉综合征的病理基础是粥样硬化斑块破裂及血栓形成,其发生不一定均发生在有严重冠脉狭窄的患者。在入选的患者中也存在病变程度严重,但 Lp-PLA2 为低水平的情况。而且,研究发现 Lp-PLA2 存在基因多态性。所以,Lp-PLA2 水平在反映患者冠状动脉狭窄严重程度方面的特异性受到挑战。众所周知,Gensini 积分是对冠脉多支血管狭窄程度的综合判断,Gensini 积分高的患者不一定均达到 PCI 治疗的标准,有一定的“灰区”存在。因此,仅以 Gensini 积分就得出 Lp-PLA2 水平与冠脉狭窄程度相关的结论也存在不足之处。

综上所述,冠心病患者血浆 Lp-PLA2 水平明显升高,检测血浆 Lp-PLA2 水平对拟诊冠心病患者的诊断可能有预测价值,尤其是与其他炎性指标如 CRP 等相结合使用。但在对冠状动脉病变狭窄严重程度的判断还需更多的临床试验进一步证实。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J].中华心血管病杂志,2012,40(4):271
- [2] Stafforini D M. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2)[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2009,23(1):73
- [3] Rosenson R S, Vracar-Grabar M, Helenowski I. Lipoprotein associated phospholipase A2 inhibition reduces generation of oxidized fatty acids: Lp-LPA2 reduces oxidized fatty acids[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2008,22(1):55
- [4] Packard C J, Caslake M J. Lipoprotein associated phospholipase a2 as an Independent predictor of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2000,343(16):1148
- [5] Kolodgie F D, Burke A P, Skoriya K S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11):2523
- [6] Sachdeva A, Cannon C P, Deedwania P C, 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
- [7] Larosa J C, Grundy S M, Waters D D, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2005,352(14):1425
- [8] Persson M, Hedblad B, Nelson J J, et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007,27(6):1411
- [9] Ferguson J F, Hinkle C C, Mehta N N, et al. Translational studies of lipoprotein associated phospholipase A2 in inflammation and atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2012,59(8):764
- [10] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome [J]. Atherosclerosis, 2011,219(2):907
- [11] Patrick W, Serru Y S, Hector M. Effects of the direct lipoprotein associated Phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque[J]. Circulation, 2008,118:1172
- [12] 杨丽,刘寅,刘婷,等. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征血脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响[J].天津医药,2012,40(2):156
- [13] 李海云,鞠森. Lp-PLA2 与冠状动脉斑块的关系及不同剂量的瑞舒伐他汀对其浓度的影响[J]. 中国医药指南,2013,11(29):437
- [14] 杨丽,王林,刘寅,等. 冠心病脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠脉病变的相关性研究[J]. 天津医药,2011,39(8):704

(2014-09-05 收稿)