

文章编号 1006-8147(2015)04-0324-04

论 著

ACS 患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与 GRACE 评分的相关性

孙丽丽,李广平,刘相丽,刘洪梅,倪燕萍

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分的相关性,分析其对 ACS 患者住院期间发生主要不良心脏事件(MACE)的预测价值。方法:选取 ACS 患者 257 例,采用 GRACE 评分软件对患者进行风险评估并进行危险分层。所有入选患者住院期间进行 ACS 的常规治疗,观察 MACE 发生的情况。患者入院后 24 h 内采用免疫比浊法测定血清 Lp-PLA2 水平,并评价血清 Lp-PLA2 水平与 GRACE 评分及危险分层的关系。使用受试者工作曲线分析基线 Lp-PLA2 水平及 GRACE 评分对 ACS 患者住院期间发生 MACE 的曲线下面积,评估其预测价值。结果:ACS 患者 GRACE 评分危险分层高危组(>140 分)Lp-PLA2 水平显著高于中危组(109~140 分)和低危组(≤ 108 分)($P<0.05$);中危组 ACS 患者 Lp-PLA2 水平高于低危组($P<0.05$);将 Lp-PLA2 水平从低到高按四分位数分成 Q1-Q4 组,Q4 组 GRACE 评分高于 Q4 以下组($P<0.05$)。进行双变量相关分析表明 Lp-PLA2 水平与 GRACE 评分呈正相关($r=0.737, P<0.001$),受试者工作曲线基线 Lp-PLA2 水平及 GRACE 评分对 ACS 患者住院期间发生 MACE 的曲线下工作面积分别为 0.771 及 0.785,两者比较差别无统计学意义。结论:ACS 患者血清 Lp-PLA2 水平与 GRACE 评分呈正相关,Lp-PLA2 对 ACS 患者进行早期危险度分层方面有一定价值;Lp-PLA2 和 GRACE 评分均对 ACS 患者住院期间发生 MACE 的预测有较好价值。

关键词 急性冠脉综合征;血清脂蛋白相关磷脂酶 A2;全球急性冠状动脉事件注册危险评分

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 levels and global registry of acute coronary event score in patients with acute coronary syndromes

SUN Li-li, LI Guang-ping, LIU Xiang-li, LIU Hong-mei, NI Yan-ping

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

Abstract Objective: To determine the correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels and global registry of acute coronary events (GRACE) risk score as well as risk stratification in patients with acute coronary syndrome (ACS), and to explore the clinical prognostic effect of Lp-PLA2 for major adverse cardiac events (MACE) in ACS patients. **Methods:** A total of 257 ACS patients were subjected to risk assessment and stratification with GRACE risk score. All ACS patients received conventional treatments and MACE was recorded. Plasma Lp-PLA2 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay and the relationship between plasma Lp-PLA2 level and GRACE scores in ACS patients was analyzed. Prediction accuracy of Lp-PLA2 level and GRACE risk score for MACE were determined by receiver operating characteristic curve and the corresponding area under the curve. **Results:** According to GRACE risk stratification, Lp-PLA2 level was significantly elevated in the high risk group (>140) compared with that in the middle risk group (109-140, $P<0.05$), while Lp-PLA2 level was significantly elevated in the middle risk group compared with that in the low risk group ($\leq 108, P<0.05$). According to the Lp-PLA2 level, patients were stratified into 4 groups by quartile (from the lowest to the highest, Q1-Q4). Compared with Q1-Q3 groups, the GRACE risk score and percentage of high risk patients were the highest in the Q4 group ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that Lp-PLA2 level was positively correlated with GRACE risk score and that the area under the curve of Lp-PLA2 level and GRACE risk score for predicting MACE during hospitalization were 0.771 and 0.785, respectively. **Conclusion:** Plasma Lp-PLA2 level is positively correlated with GRACE risk score. Both Lp-PLA2 level and GRACE risk score are valuable parameters to identify MACE in patients with ACS. Lp-PLA2 might be an important biomarker in the prognosis for ACS patients.

Key words acute coronary syndrome; lipoprotein-associated phospholipase A2; global registry of acute coronary events

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic

cardiovascular disease, ASCVD)中对人类生命安全最具有威胁性的类型之一。炎症反应参与动脉粥样硬化发生发展的全过程。血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)

作者简介 孙丽丽(1991-),女,硕士在读,研究方向:心血管病学基础与临床;通信作者:刘相丽, E-mail: liuxl98@163.com。

作为一种新型炎症标志物,参与了粥样硬化斑块形成的起始、发展、稳定性丧失及最终破裂各个阶段,可能是ACS潜在生物学标记物之一^[1-2]。全球急性冠状动脉事件注册(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)危险评分是目前临床应用最广泛的判断ACS预后的评分系统。然而,GRACE评分未纳入反映机体神经体液因素的指标,限制了其临床应用。血清Lp-PLA2是一种性质稳定、可反映神经体液因素变化的生物标志物,其与GRACE评分及危险分层的关系鲜见报道。本研究旨在探讨ACS患者Lp-PLA2水平与GRACE评分系统的关系,及其对ACS患者住院期间发生主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)的预测价值,为ACS诊断、治疗效果评估及预后判断寻找新的指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年4-11月因ACS就诊于天津医科大学第二医院心脏科患者257例。纳入据ESC2013的ACS诊断标准,包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA),非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)及ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)。排除年龄>80岁,既往有心肌梗死、心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病、冠脉血运重建;未行控制的心律失常;起搏器植入术后;严重肝肾疾患、甲状腺疾病、外周血管疾病、炎症性疾病、慢性心力衰竭、恶性肿瘤;全身免疫性疾病及其他严重合并症的患者。所有研究对象及授权委托人均签署知情同意书并获天津医科大学第二医院伦理委员会批准。入选患者依据临床情况接受包括冠状动脉血运重建术以及阿司匹林、氢氯吡格雷、西洛他唑、替罗非班、低分子肝素、ACEI/ARB、 β 受体阻断剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯类药物、洋地黄类以及利尿剂等基础药物治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 记录患者姓名、性别、年龄、发病至就诊的时间、是否接受再灌注治疗,支架置入数量及类型,采集有无高血压病、糖尿病、脑卒中、吸烟等既往病史,同时进行肝功能、肾功能、血脂、B型钠尿肽(Brain natriuretic peptide, BNP)等指标的检测。同时收集患者住院期间的治疗情况及终点事件(全因死亡、心源性死亡、猝死、各种类型心律失常、急性心力衰竭、靶血管再次血运重建),计算MACE的发生率。

1.2.2 血清Lp-PLA2测定 所有入选患者均于入

院次日清晨空腹取肘静脉血3 mL,采血前10 h禁食水,置于血清分离管中,以3 000 r/min离心10 min,采用免疫比浊法测定Lp-PLA2。检测试剂盒购自南京诺尔曼生物技术公司,采用免疫比浊法成批检测,操作步骤严格按说明书进行。线性检测范围0~800 ng/mL,批内差CV% \leq 8%,批间差R% \leq 12%。

1.2.3 风险评分方法 用GRACE评分表格对入选的ACS患者进行风险评估,其评分由GRACE评分计算器算出。其中,GRACE评分 \leq 108为低危组,109~140为中危组,>140为高危组。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0软件建立数据库并进行统计学处理,连续变量均做正态性检验。符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 或四分位数间距(Q1-Q4)表示。对计量资料进行组间比较时采用单因素方差(One-way ANOVA)分析,分类变量采用 χ^2 检验,非参数检验使用秩和检验,双变量之间作线性相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$,取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析基线Lp-PLA2水平及GRACE评分对ACS院内发生MACE的预测价值。

2 结果

2.1 ACS患者GRACE评分危险分层的一般资料

将ACS患者根据GRACE评分分为高、中、低3组: \leq 108分为低危组,109~140分为中危组,>140分为高危组。3组年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症人数构成、血清肌酐、BNP等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 GRACE评分危险分层各组患者血清Lp-PLA2水平 对GRACE评分危险分层的3组患者Lp-PLA2水平进行比较,单因素方差分析显示3组间Lp-PLA2结果存在显著性差异($F=68.11, P<0.001$),高危组Lp-PLA2水平高于中危组及低危组(均 $P<0.05$),中危组Lp-PLA2水平高于低危组($P<0.05$),见表2。

2.3 Lp-PLA2水平四分位数分组ACS患者基线资料与GRACE评分比较 将ACS患者按照Lp-PLA2水平从低到高进行四分位数分组(Q1~Q4组),4组患者基线资料,包括男性比例、BMI、吸烟比例、合并高血压、糖尿病及高脂血症比例组间差异无统计学意义($P>0.05$)。Q1-Q3合称为Q4以下组。Q4组GRACE分值高于Q4以下组(表3);Q4组与Q4以下组GRACE评分比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表 1 不同 GRACE 危险分层患者基线临床资料比较

Tab 1 The comparison of basic characteristics among 3 groups

组别	n	男性/ n(%)	年龄/岁	吸烟/ n(%)	BMI/ (kg/m ²)	EF/%	高血压/ n(%)	糖尿病/ n(%)	脑卒中/ n(%)	高脂血症/ n(%)
低危组	91	40(43.95)	61.10±7.87	22(21.17)	24.68±2.92	56.29±10.59	40(43.96)	19(20.88)	6(6.59)	7(7.69)
中危组	35	16(45.71)	59.71±11.28	14(40.00)	23.99±3.75	55.46±9.68	18(51.49)	8(22.86)	3(8.57)	4(11.42)
高危组	131	62(47.32)	62.88±11.81	54(41.22)	24.98±2.64	53.41±10.95	75(57.25)	34(25.95)	15(11.45)	14(10.68)
F或χ ²	-	0.25	1.06	3.56	1.26	1.40	3.60	0.78	1.52	0.68

组别	n	肌酐/ (μmol/L)	BNP/ (ng/mL)	TC/ (mmol/L)	LDL-c/ (mmol/L)	HDL-c/ (mmol/L)	ALT/ (U/L)	HGB/ (g/L)	PLt/ (×10 ⁹ /L)
低危组	91	62.80±14.35	124±56.70	4.77±1.03	2.93±1.01	1.09±0.36	34.57±20.56	139.28±16.03	227.27±64.36
中危组	35	68.08±15.58	125±58.60	4.41±0.87	2.94±1.13	1.04±0.25	35.85±17.46	140.40±16.32	229.57±60.41
高危组	131	64.27±19.49	128±54.30	4.46±0.96	2.83±0.80	1.02±0.28	37.56±17.09	148.50±16.57	226.25±60.39
F或χ ²	-	2.23	2.07	2.49	0.50	0.39	2.11	0.21	0.29

各組間比較均 $P>0.05$; BMI: 体质量指数; TC: 总胆固醇; LDL-c: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-c: 高密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; HGB: 血红蛋白; PLt: 血小板计数

表 2 各组 Lp-PLA2 水平及 GRACE 评分的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 The comparison of serum Lp-PLA2 levels and GRACE score among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Lp-PLA2/(ng/mL)	GRACE 评分
低危组	91	167.01±104.47	70.27±16.82
中危组	35	279.94±55.55*	121.17±20.39*
高危组	131	317.60±61.01*§	153.05±33.91*§
F	-	68.11	169.11

与低危组比较, * $P<0.05$; 与中危组比较, § $P<0.05$

表 3 Lp-PLA2 水平四分位数分组的 ACS 患者基线资料和 GRACE 评分比较

Tab 3 The comparison of the GRACE score among 4 groups

组别	n	男性/ n(%)	BMI/ (kg/m ²)	吸烟/ n(%)	高血压/ n(%)
Q1 组	62	32(51.61)	24.43±3.51	22(35.48)	30(48.38)
Q2 组	64	25(39.06)	24.95±3.62	23(35.93)	33(51.56)
Q3 组	67	24(35.82)	25.17±2.89	24(35.82)	34(50.74)
Q4 组	64	27(42.18)	24.51±2.82	21(32.81)	36(56.25)
F或χ ²	-	3.27	0.585	1.19	0.83

组别	n	糖尿病/ n(%)	高脂血症/ n(%)	GRACE 评分
Q1 组	62	14(22.58)	7(11.29)	73.24±26.58
Q2 组	64	19(29.69)	8(12.50)	123.73±37.57*
Q3 组	67	15(22.39)	5(7.46)	128.21±44.13*§
Q4 组	64	13(20.31)	5(7.81)	151.61±39.81*§
F或χ ²	-	1.78	1.39	47.94

与 Q1 组比较, * $P<0.05$; 与 Q2、Q3 组比较, § $P<0.05$; 与 Q2 组比较, * $P>0.05$

2.4 ACS 患者血浆 Lp-PLA2 水平与 GRACE 评分相关性 将 ACS 患者的 Lp-PLA2 水平与其相对应的 GRACE 评分作双变量相关分析, 结果显示两者呈正相关($r=0.737, P<0.001$; 图 1)。

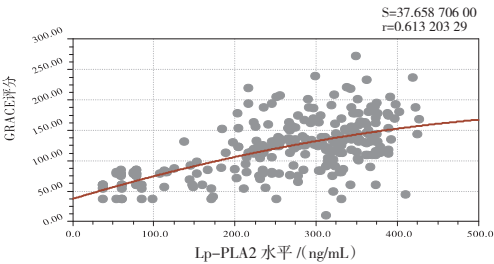


图 1 ACS 患者血浆 Lp-PLA2 水平与 GRACE 评分相关性曲线

Fig 1 Correlation curve of plasma Lp-PLA2 level and GRACE score in patients with ACS

2.5 血浆 Lp-PLA2 水平及 GRACE 评分对 ACS 患者住院期间 MACE 的预测 257 例 ACS 患者住院期间发生 MACE 者 64 例, 占 24.9%。使用 ROC 曲线分析基线 Lp-PLA2 水平对 ACS 患者住院期间发生 MACE 的曲线下面积(AUC)为 0.785($SE=0.031, P<0.001, 95\%CI 0.725\sim0.845$; 图 2), ROC 曲线分析基线 GRACE 评分对 ACS 患者住院期间发生 MACE 的 AUC 为 0.771($SE=0.032, P<0.001, 95\%CI 0.706\sim0.830$; 图 2)。这两项指标在预测 ACS 患者住院期间发生 MACE 的价值上差异无统计学意义($P>0.05$)。

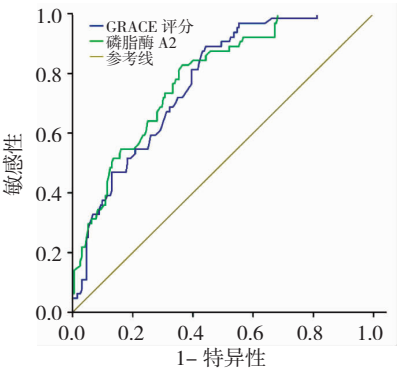


图 2 血清基线 Lp-PLA2 水平和 GRACE 评分预测 ACS 患者住院期间 MACE 事件发生情况的 ROC 曲线

Fig 2 The ROC curve of plasma Lp-PLA2 level vs. GRACE risk score in patients with ACS to predict MACE of patients

3 讨论

ACS是以冠状动脉粥样硬化斑块不稳定、易损斑块破裂、血小板活化,继而血栓形成,引起冠状动脉管腔严重狭窄甚至闭塞,导致心肌缺血性损伤和坏死为主要发病机制的一组临床综合征。目前的研究认为炎症反应在斑块破裂及血小板活化过程中起重要作用。Lp-PLA2又被称为血小板活化因子乙酰水解酶(platelet-activating factor acetylhydrolase, PAF-AH),是由441个氨基酸残基组成的一种丝氨酸酯酶,由多种炎症细胞(如巨噬细胞、泡沫细胞、肥大细胞、T淋巴细胞等)分泌产生^[3]。血清Lp-PLA2的浓度升高与冠心病风险紧密相关^[4],同时与动脉粥样硬化处不稳定斑块相关^[5]。NOBIS-II研究证实,Lp-PLA2是对疑诊ACS患者进行危险分层独立有效的标志物之一^[6]。李宁等^[7]阐述了Lp-PLA2水平与ACS患者MACE事件发生呈正相关,其水平可以作为ACS危险评估的指标之一。对ACS患者进行危险分层使得临床医师能够准确预测高危人群近远期发生不良事件的风险,并积极采取措施将风险降低。

GRACE评分系统是根据患者的年龄、心率、收缩压、血清肌酐、Killip分级、心肌酶学标志物、心电图ST段改变、心跳骤停等8个项目评分并进行危险分层,对ACS患者的预后判断具有重要价值,是目前临床最常用来评估ACS发生MACE事件的指标之一,在评估ACS患者病情严重程度及冠状动脉狭窄程度方面也有显著价值^[8]。其不足之处在于未纳入病理生理标记物。本研究结果显示,ACS患者血清Lp-PLA2浓度与GRACE评分成正相关关系,且在住院期间MACE事件发生情况方面具有良好的预测价值,有助于对ACS高危患者住院期间不良事件发生情况进行风险评估。将Lp-PLA2纳入到ACS风险评估体系中,有利于临床医师在制定临床决策过程中采取更优化的措施。

综上所述,快速、准确而简便地检测血清Lp-PLA2水平有助于对ACS进行危险分层,并指导对中高危患者尽早实施冠状动脉血运重建及他汀类药物治疗等,将可能在减少心血管疾病的发病率和死亡率的总体效果方面发挥重要作用。

参考文献:

- [1] 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
- [2] Chung H, Kwon H M, Kim J Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome[J]. *Yonsei Med J*, 2014,55(6): 1507
- [3] Tew D G, Southan C, Rice S Q, et al. Purification, properties, sequencing and cloning of a lipoprotein-associated, serine-dependent phospholipase involved in the oxidative modification of lowdensity lipoproteins[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(4):591
- [4] Lp-PLA2 Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010,375(9725): 1536
- [5] Liu C F, Qin L, Ren J Y, et al. Elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A (2) activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011,124(16): 2469
- [6] Mockel M, Muller R, Vollert J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuertemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II)[J]. *Clin Res Cardiol*, 2007,96(9): 604
- [7] Li N, Li S, Yu C, et al. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort[J]. *Postgrad Med*, 2010,122(4): 200
- [8] Cakar M A, Sahinkus S, Aydin E, et al. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome[J]. *J Cardiol*, 2014,63(1): 24

(2014-11-11 收稿)