

文章编号 1006-8147(2016)02-0107-04

论著

## 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 对急性心肌梗死患者住院预后的影响

宋温婷, 李秀, 王丹丹, 郭星梅, 刘相丽

(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磷脂酶 A2(Lp-PLA2)对急性心肌梗死(AMI)患者在住院期间发生不良心血管事件的影响。方法:收集明确诊断为 AMI 的住院患者 167 例,依据 ST 段抬高与否分为 ST 段抬高型心肌梗死 STEMI 组(86 例)及非 ST 段抬高型心肌梗死 NSTEMI 组(81 例);同时收集非急性心肌梗死 80 例作为对照组,记录在院期间的主要不良心血管事件(包括心源性死亡、再发心肌梗死、心力衰竭、恶性心律失常、反复缺血性心绞痛发作等)。比较 3 组患者血浆 Lp-PLA2 水平并分析血浆 Lp-PLA2 水平与患者在住院期间发生不良心血管事件的相关性。结果:(1)AMI 患者 Lp-PLA2 水平高于对照组,且在 STEMI 组升高最明显,组间比较差异有统计学意义,  $P<0.05$ ;(2)心血管事件发生率随着 Lp-PLA2 水平的升高而呈明显上升趋势,  $P<0.05$ ;(3)AMI 患者中不良事件发生组 Lp-PLA2 水平显著高于无不良事件发生组的患者  $[(288.732\pm124.873)\text{ ng/mL}$  对  $(231.537\pm92.059)\text{ ng/mL}]$ ,  $P<0.05$ 。(4)经 Logistic 回归分析发现 Lp-PLA2 水平是影响 AMI 患者院内心血管事件发生率的一个独立危险因素,  $P<0.05$ 。结论:Lp-PLA2 对 AMI 患者院内不良心血管事件的发生有一定的预测价值,检测血浆 Lp-PLA2 水平可优化 AMI 患者院内风险评估。

**关键词** 急性心肌梗死;脂蛋白相关磷脂酶 A2;不良心血管事件

中图分类号 R542.2<sup>2</sup>

文献标志码 A

### Impact of lipoprotein-associated phospholipase A2 on adverse cardiovascular events in hospitalized patients with acute myocardial infarction

SONG Wen-ting, LI Xiu, WANG Dan-dan, GUO Xing-mei, LIU Xiang-li

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

**Abstract** **Objective:** To determine the prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) for in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods:** A total of 167 patients referred for AMI participated, including 86 patients who were diagnosed as ST-segment elevation AMI(STEMI) and 81 patients without ST-elevation (non-STEMI), while 80 patients without AMI were selected as the control group. The following in-hospital MACE were recorded: death, remyocardial infarction, angina pectoris after MI, acute heart failure, and life threatening arrhythmias. The Lp-PLA2 levels among each group were compared, and the correlation between in-hospital MACE and Lp-PLA2 levels was explored. **Results:** (1)The plasma concentration of Lp-PLA2 was higher in patients with AMI than those of the control group, and the STEMI group was the highest,  $P<0.05$ ; (2)The occurrence rate of in-hospital MACE was elevated significantly with the increased level of Lp-PLA2,  $P<0.05$ ; (3) Levels of Lp-PLA2 were significantly higher in patients suffered from an event than those event-free subjects  $[(288.732\pm124.873)\text{ ng/mL}$  vs  $(231.537\pm92.059)\text{ ng/mL}]$ ,  $P<0.05$ ; (4)Lp-PLA2 was found to be an independent risk factor in AMI patients for the in-hospital MACE in the regression analysis. **Conclusion:**Lp-PLA2 is positively correlated with the in-hospital adverse cardiovascular events in patients with AMI, and it's an important biomarker in the risk stratification for in-hospital AMI patients.

**Key words** acute myocardial infarction; lipoprotein-associated phospholipase A2; major adverse cardiovascular events

急性心肌梗死(AMI)是临床常见的心血管危重症之一,由于其发病率高,院内病死率高,对 AMI 患者尽早进行危险分层对治疗策略选择、预后判断具有重要意义。血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是新近出现的一种具有强烈促炎作用的生物学标记物,可作为反映动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成事件的独立风险因子<sup>[1]</sup>,但 Lp-PLA2 的水平是否影

响 AMI 患者在住院期间心血管不良事件的发生尚存在争议。本研究拟通过不同 AMI 及对照组患者的血清 Lp-PLA2 水平,比较各亚组间心血管事件的发生率,探讨 Lp-PLA2 对 AMI 患者院内心血管不良事件的预测价值。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 入选自 2014 年 10 月—2015 年 8 月在天津医科大学第二医院诊断为 AMI 的患者 167 例,均结合患者临床症状、心电图动态演变以及血浆心

作者简介 宋温婷(1989-),女,硕士在读,研究方向:动脉硬化性心血管疾病的诊断和治疗;通信作者:刘相丽, E-mail: liuxl98@163.com。

肌坏死标志物肌酸激酶-同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白-I(cTnI)的动态演变明确诊断。依据心电图 ST 段抬高与否分为急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)组 86 例和急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)组 81 例,同时收集同期因胸痛、胸闷等不适住院的非急性心肌梗死患者 80 例作为对照组;排除既往长期服用他汀类调脂药物者、严重肝肾疾患、肺栓塞史、瓣膜性心脏病及心肌病、血液系统疾病史、近期(2 周内)存在急性感染、恶性肿瘤史等。86 例 STEMI 患者均于入院后 12 h 内行溶栓或直接 PCI 等再灌注治疗,所有 AMI 患者住院期间均接受双联抗血小板及抗凝、调脂等治疗。

## 1.2 方法

1.2.1 资料统计 患者入院后记录性别、年龄、BMI、冠心病家族史、高血压史、糖尿病史、脑梗死史、吸烟史、饮酒史等,入院即刻完善血常规、纤维蛋白原(Fg)、D-二聚体、心肌损伤标志物等检验,于次日清晨取空腹静脉血,测肝肾功能、血脂、空腹血糖、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,并复查心肌损伤标志物,上述指标均由本院中心实验室检测完成。Lp-PLA2 测定采用上转发光法,检测试剂盒来自北京热景生物技术有限公司,具体操作方法严格遵守试剂盒说明书进行。

表 1 STEMI 组、NSTEMI 组及对照组临床资料对比

Tab 1 Comparison of clinical data among the patients of STEMI, NSTEMI and the control group

组别	n	男性/n(%)	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	高血压/n(%)	糖尿病史/n(%)	脑梗死/n(%)	吸烟史/n(%)
STEMI 组	86	62(72.1)*	64.48±13.11	24.85±3.02	49(57)	17(19.8)	15(17.4)	49(57)*
NSTEMI	81	61(75.3)*	64.78±10.47	24.56±3.18	49(60.5)	22(27.2)	16(19.8)	53(28)*
对照组	80	43(53.8)	64.08±9.33	25.37±3.27	54(67.5)	27(33.8)	13(16.3)	36(45)
F 或 $\chi^2$		9.917	0.081	1.363	1.995	4.15	0.350	6.88
P		0.007	0.923	0.258	0.369	0.126	0.840	0.032

与对照组比较,\* $P<0.05$

表 2 3 组患者相关检测指标水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of laboratory characteristics, LVEF, Lp-PLA2 mass in patients of each group( $\bar{x}\pm s$ )

组别	CK-MB/(U/L)	cTnI/(ng/mL)	D-dimer/(mg/L)	Fg/(g/L)	白细胞/(10 <sup>9</sup> /L)	LVEF/%
STEMI 组	134.26±92.85**	23.61±16.04**	0.90±1.52**	3.38±1.02*	10.45±3.56**	50.45±9.20*
NSTEMI 组	66.57±59.15*	10.19±15.43*	0.60±0.64	3.30±0.97*	8.36±2.75*	52.82±9.25*
对照组	10.82±17.27	0.011±0.03	0.48±0.58	3.0±0.62	6.93±1.86	59.48±7.92
F	69.484	4.212	3.836	4.212	32.527	23.05
P	<0.01	0.016	0.023	0.016	<0.01	<0.01

  

组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-c/(mmol/L)	HDL-c/(mmol/L)	hs-CRP/(mg/L)	Lp-PLA2/(ng/mL)
STEMI 组	4.63±1.06	1.71±1.06	2.97±0.93	1.054±0.24*	31.66±54.34**	277.16±121.61**
NSTEMI 组	4.61±1.32	1.79±0.95	2.93±1.08	1.04±0.24*	15.08±24.30*	228.99±88.74*
对照组	4.64±0.91	1.70±1.10	2.92±0.80	1.16±0.28	3.86±8.14	175.67±87.38
F	0.016	0.177	0.067	4.899	13.092	20.917
P	0.984	0.838	0.935	0.008	<0.01	<0.01

与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与 NSTEMI 组比较,\*\* $P<0.05$

1.2.2 住院期间不良心血管事件观察 住院期间不良心血管事件包括再发非致死性心肌梗死、急性心力衰竭、恶性心律失常(心室颤动、室性心动过速、频发室性期前收缩、窦性停搏及Ⅲ°房室传导阻滞)、反复缺血性心绞痛发作等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,均数比较采用  $t$  检验或方差分析,方差分析前行方差齐性检验,AMI 组中影响心血管事件发生的相关危险因素的分析采用 Logistic 回归分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 AMI 亚组及对照组间临床资料对比 STEMI、NSTEMI 组中男性、吸烟者比例均高于对照组,差异有统计学意义, $P<0.05$ ;在年龄、BMI、高血压、糖尿病、脑梗死等方面均无统计学差异, $P>0.05$ (表 1)。

2.2 所有入选者相关检测指标比较 3 组患者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)在 3 组中差异无统计学意义( $P>0.05$ ),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、左心室射血分数(LVEF)在 AMI 两亚组均低于对照组,而 CK-MB、cTnI、D-二聚体、Fg、白细胞、hs-CRP、Lp-PLA2 等高于对照组,差异均有统计学意义, $P<0.05$ (表 2)。

2.3 3组患者住院期间不良心血管事件发生情况 STEMI、NSTEMI 及对照组发生不良事件率分别为 48.8%、28.4%、5%(表 3)。

2.4 不同 Lp-PLA2 水平心血管事件发生率比较 以 Lp-PLA2 水平的中位数和另两个四分位数作为分界点,发现随着 Lp-PLA2 水平的增高,不良

心血管事件发生率也逐渐增加(表 4),第 4 组事件发生率高于其他 3 组,但与第 3 组比较差异无统计学意义,  $P>0.05$ ;AMI 患者中,不良事件发生者 Lp-PLA2 水平 [ $n=65$ ,  $(288.732\pm124.873)$  ng/mL]明显高于无不良事件发生者 [ $n=102$ ,  $(231.537\pm92.059)$  ng/mL],差异有统计学意义,  $P<0.01$ 。

表 3 3组患者住院期间不良心血管事件发生情况[n(%)]

Tab 3 The occurrence of adverse cardiovascular events among each groups[n(%)]

组别	n	心源性死亡	恶性心律失常	急性心力衰竭	再发 MI	心绞痛发作
STEMI 组	42(48.8)*#	9(10.5)*#	23(26.7)*	7(8.1)	2(2.3)	1(1.2)
NSTEMI 组	23(28.4)*	2(2.5)	12(14.8)#	5(6.2)	1(1.2)	3(3.7)
对照组	4(5)	0(0)	0(0)	3(3.8)	0(0)	1(1.2)

与对照组比较, \* $P<0.05$ ;与 NSTEMI 组比较, # $P<0.05$

表 4 不同 Lp-PLA2 水平心血管事件发生率比较

Tab 4 Comparisons of the occurrence rates among different Lp-PLA2 levels

组别	Lp-PLA2 分界点/(ng/mL)	n	心血管事件/n(%)
1 组	$\leq 138$	62	5(8.1)
2 组	138~210.5	62	17(27.4)*
3 组	210.5~309	62	20(32.3)*
4 组	$>309$	61	27(45.8)* $\Delta$

与 1 组比较 \* $P<0.05$ , 与 2 组比较  $\Delta P<0.05$

2.5 院内不良心血管事件与 Lp-PLA2 等相关性的 Logistic 回归分析 以是否发生不良心血管事件为因变量,将年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、脑梗死病史、Lp-PLA2、hs-CRP、白细胞计数、Fg、D-二聚体、HDL-C、LDL-C、TC、TG、cTnI、CK-MB、LVEF 等作为影响 AMI 患者院内心血管事件的危险因素行 Logistic 回归分析,结果示 cTnI、Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体是影响 AMI 患者短期预后的独立危险因素,差异有统计学意义,  $P<0.05$ (表 5)。

表 5 院内不良心血管事件与 Lp-PLA2 等相关性的 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression analysis of correlation between Lp-PLA2 and the occurrence of cardiovascular events

因素	$\beta$	S.E	Wals	Sig	Exp( $\beta$ )	Exp( $\beta$ )的 95%CI
cTnI	0.031	0.011	8.880	0.003	1.032	1.011 1.053
Lp-PLA2	0.006	0.002	7.901	0.005	1.006	1.002 1.009
D-dimer	0.444	0.222	3.997	0.046	1.559	1.009 2.408
hs-CRP	0.016	0.006	6.522	0.011	1.016	1.004 1.029

### 3 讨论

急性心肌梗死作为冠心病中较为严重的类型,其主要的病理基础为冠脉不稳定斑块破裂或糜烂导致冠脉内血栓形成,疾病进展迅速、危害极大,能

够对住院患者产生严重的临床事件。对 AMI 患者及早做出诊断及进行危险分层,对于疾病的治疗及预后有重要意义。

本研究通过测定对比 167 例 AMI 患者血浆 Lp-PLA2 水平,分析影响 AMI 患者住院期间不良心血管事件的相关因素。其中,AMI 患者在男性、吸烟者、D-二聚体、Fg、白细胞、hs-CRP 等传统冠心病危险因素方面均高于对照组。在 WOSCOPS 研究中<sup>[2]</sup>,首次阐明了 Lp-PLA2 是冠心病的一种独立炎症标志物,其水平与冠心病事件风险有很强的正相关性。Lp-PLA2 由单核-巨噬细胞、T-淋巴细胞等合成分泌,主要结合于低密度脂蛋白(80%)和高密度脂蛋白(20%),可水解脂蛋白 Sn-2 位的氧化卵磷脂(ox-PC),生成促炎因子溶血卵磷脂(lyso-PC)和氧化型游离脂肪酸(ox-FFA),刺激粘附因子和细胞因子的产生,导致单核-巨噬细胞向内膜聚集,吞噬 ox-LDL 变成泡沫细胞,进而聚集形成动脉粥样斑块<sup>[3]</sup>。近年来不断有研究表明<sup>[4-6]</sup>,Lp-PLA2 水平不仅与粥样斑块的形成有关,亦能反映冠脉粥样斑块的稳定性及冠脉病变的严重程度。Kolodgie 等<sup>[7]</sup>研究发现,在薄纤维帽斑块和破裂斑块的坏核心区及周围巨噬细胞中 Lp-PLA2 有强烈表达,而在稳定斑块中相对难以检测到;而我国学者朱雁洲等<sup>[8]</sup>利用血管内超声也证实,血浆 Lp-PLA2 水平与粥样斑块脂质坏死组织面积百分比及斑块重塑指数正相关,从而认为血浆 Lp-PLA2 可作为易损斑块的炎性标志物。本研究也发现,AMI 患者 Lp-PLA2 水平高于对照组,且 STEMI 组升高更为明显( $P<0.05$ ),提示其可能与冠脉病变严重性及冠脉粥样硬化斑块的稳定性有关,对 AMI 的发生有很强的预测价值。与既往研究相符。



本研究结果显示,随着血浆 Lp-PLA2 水平的升高,AMI 患者心血管不良事件的发生率呈现出逐渐上升的趋势,且发生不良事件组 Lp-PLA2 水平显著高于未发生组  $[(288.732 \pm 124.873) \text{ ng/mL}$  比  $(231.537 \pm 92.059) \text{ ng/mL}$ ,  $P < 0.05$  ]。Logistic 回归分析进一步证实 Lp-PLA2 是影响 AMI 患者院内预后的独立危险因素,提示 AMI 后患者血浆 Lp-PLA2 水平与患者在院期间心血管不良事件的发生密切相关。在一项对 3 766 名稳定性冠心病患者研究中,发现 Lp-PLA2 水平升高是继发性心血管风险的显著独立预测因子<sup>[9]</sup>。Gerber 等<sup>[10]</sup>研究证实,在传统的危险因素及 CRP 外,Lp-PLA2 可为心肌梗死后不良事件的风险及预后提供额外的预测价值。这可能与如下因素有关:(1)血浆 Lp-PLA2 水平越高,其粥样斑块中坏死脂类物质越丰富,斑块破裂后这些物质将进入到心肌组织微循环中,导致毛细血管网的障碍,加重心肌组织的缺血和缺氧,从而导致心功能恶化及促发恶性心律失常等不良后果;(2)研究表明,Lp-PLA2 水平与冠脉病变严重性显著相关,Lp-PLA2 水平升高,提示冠状动脉病变严重、心肌缺血范围大,可直接影响 AMI 患者住院预后;(3)近年来,人们逐渐认识到炎症贯穿于不稳定斑块的发生、进展以及破裂全过程,本研究结果显示,AMI 患者 Lp-PLA2、白细胞计数、hs-CRP 等炎症标志物高于对照组( $P < 0.05$ ),提示心肌梗死发生后患者血管内存在严重炎症反应,这也许与 AMI 组患者再发心肌梗死等不良事件多于对照组有关,Logistic 回归分析结果中 Lp-PLA2、hs-CRP 与 AMI 患者院内不良事件发生独立相关亦可证实上述观点。

此外,本研究亦发现,D-二聚体在 STEMI 组明显高于对照组( $P < 0.05$ ),且 Logistic 回归分析显示 D-二聚体为 AMI 患者院内不良心血管事件的独立危险因素,提示 D-二聚体以另外一种机制影响着 AMI 患者院内预后。D-二聚体是纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的降解产物,是体内高凝和新鲜血栓形成的标志之一<sup>[11]</sup>。本研究中,STEMI 组 D-二聚体含量亦高于 NSTEMI 组,差异有统计学意义,这可能与 STEMI 与 NSTEMI 冠脉血栓特征不同有关<sup>[12]</sup>: STEMI 通常发生于富含红细胞和纤维蛋白的红色血栓所导致的完全冠状动脉闭塞的情况下;而 NSTEMI 通常是由于以血小板为主的白色血栓非完全性堵塞冠状动脉所致。D-二聚体越高,提示血栓负荷越重,心肌缺血面积越大,由此所致的不良事件发生率随之越高。而 D-二聚体与 Lp-PLA2 之间是否存在相互作用,尚需进一步研究。

综上所述,Lp-PLA2 水平作为新的血管特异性炎症标志物,不仅与 AMI 的发生有关,且可独立于传统冠心病危险因素来预测评估 AMI 后院内不良心血管事件的发生风险。对于 Lp-PLA2 显著升高的 AMI 患者,应加强院内管理,采用更为积极有效的治疗手段以减少心血管事件的发生发展,降低住院患者的病死率。

#### 参考文献:

- [1] Buckley R. 2012 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice [C]// MD Conference Express. SAGE Publications, 2012
- [2] Packard C J, O'Reilly D S, Caslake M J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16): 1148
- [3] 何晨,唐晓芳,袁晋青,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉病变的关系[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(5):355
- [4] Charniot J C, Khani-Bittar R, Albertini J P, et al. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1):132
- [5] Jabor B, Choi H, Ruel I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(12):1679
- [6] Ballantyne C M, Hoogeveen R C, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. Circulation, 2004, 109(7): 837
- [7] Kolodzie F D, Burke A P, Skorija 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
- [8] 朱雁洲,陈良龙,罗育坤,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A-2 与血管内超声虚拟组织学斑块特征的关系及临床意义[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(4):52
- [9] Sabatine M S, Morrow D A, O'Donoghue M, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(11): 2463
- [10] Gerber Y, McConnell J A, Weston S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11):2517
- [11] Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis [J]. Circulation, 2001, 103(19):2323
- [12] Dullaart R P, Pelt L J, Kwakernaak A J, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 mass is elevated in STEMI compared to non-STEMI patients but does not discriminate between myocardial infarction and non-cardiac chest pain[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424:136

(2015-09-25 收稿)