

• 论 著 •

脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的临床应用价值

陆 柳, 孙立山, 范列英[△]

(同济大学附属东方医院, 上海 200120)

摘要:目的 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)在冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)的临床应用价值。方法 采用病例对照研究,选取 2013 年 10 月至 2015 年 6 月在该院进行冠状动脉 CT 血管造影(CTA)检查的患者 790 例,根据冠状动脉 CTA 结果分为 CAD 组(352 例)和无 CAD 对照组(438 例),CAD 组依据冠状动脉病变支数不同分为单支冠状动脉病变(118 例)、双支冠状动脉病变(107 例)和多支冠状动脉病变(132 例),检测 Lp-PLA2、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、葡萄糖(GLU)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)等指标进行综合分析。各组均数比较采用 *t* 检验或方差分析;不同指标相关性采用 Pearson 直线相关分析。结果 CAD 组和对照组比较,Lp-PLA2、hs-CRP、年龄、GLU、HbA1c、载脂蛋白 B(ApoB)水平 CAD 组均明显高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Lp-PLA2 在 CAD 组不同冠状动脉病变支数间比较,差异有统计学意义($F = 4.941, P < 0.05$);多支冠状动脉病变组 Lp-PLA2 水平高于单支冠状动脉病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$);多支冠状动脉病变组和双支冠状动脉病变组 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);双支冠状动脉病变组和单支冠状动脉病变组 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。Lp-PLA2 和 Hs-CRP 之间用 Pearson 直线相关分析,结果显示无相关性($r = 0.042, P > 0.05$)。结论 血清 Lp-PLA2 水平升高是 CAD 的危险因素,可用于冠状动脉粥样硬化及受累血管支数的风险评估。

关键词:冠状动脉粥样硬化性心脏病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠状动脉 CT 血管造影

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)16-2247-03

Clinical application value of serum lipoprotein associated phospholipase A2 in coronary atherosclerotic heart diseases

LU Liu, SUN Lishan, FAN Lieying[△]

(Department of Clinical Laboratory, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of serum lipoprotein associated phospholipase A2(Lp-PLA2) in coronary atherosclerotic heart diseases(CAD). **Methods** Using the case-control study, 790 patients with coronary computed tomography angiography(CTA) in our hospital from October 2013 to June 2015 were selected and divided into the CAD group(352 cases) and control group(438 cases) according to the results of coronary artery CTA. According to the number of coronary artery lesion vessels the CAD group was re-divided into three subgroups: single branch coronary artery lesion(118 cases), double branch coronary arterial lesions($n = 107$) and multiple branch coronary arterial lesions(132 cases). The levels of Lp-PLA2, hs-CRP, TG, TC, HDL-C, LDL-C, glucose, HbA1c and other indexes were measured and comprehensively analyzed. The *t* test or variance analysis was used to compare the means between or among groups. The correlation of different indicators was analyzed with the Pearson linear correlation analysis. **Results** Compared with the control group, the CAD group was significantly higher than the controls in the levels of Lp-PLA2, hs-CRP, age, GLU, HbA1c and ApoB, the differences were statistically significant($P < 0.05$). The Lp-PLA2 level had statistical difference among different branch coronary artery lesions in the CAD group($F = 4.941, P < 0.05$), the level of Lp-PLA2 in the CAD group with multiple branch coronary artery disease was higher than that in single branch coronary artery disease($P < 0.05$). No statistically significant difference between multiple branch coronary artery disease and double branch coronary arteries disease was observed. No statistically significant difference between double branch coronary arteries disease and single branch coronary artery disease was observed. The Pearson linear correlation analysis showed that Lp-PLA2 and hs-CRP had no correlation($r = 0.042, P > 0.05$). **Conclusion** Serum Lp-PLA2 level increase is a risk factor of CAD and could be used to assess coronary arterial atherosclerosis and number of coronary arterial lesions.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; lipoprotein associated phospholipase A2; coronary computed tomography angiography

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。动脉粥样硬化是一种多因素导致的慢性炎症疾病,是冠心病发生、发展的病理学基础^[1-2]。研究表明脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种与动脉粥样硬化相关

的炎症标志物,参与了不稳定斑块的形成,导致血栓和心血管疾病的发生^[3-4]。本研究旨在探讨 Lp-PLA2 浓度高低与 CAD 的关系以及 Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 10 月至 2015 年 6 月在本院心

内科就诊,并行冠状动脉 CT 血管造影(CTA)检查的患者 790 例,其中男 413 例(52.3%)、女 377 例(47.7%),年龄 23~86 岁、平均(59±9)岁。按 CTA 结果分为 CAD 组与无 CAD 对照组。

1.2 仪器与试剂 Lp-PLA2 试剂采用德国德赛(DIASYS)诊断公司提供的试剂盒,仪器采用德国罗氏诊断公司全自动生化分析仪 COBAS 8000 系列;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用德国西门子 BN II 特定蛋白仪和配套试剂;糖化血红蛋白(HbA1c)采用日本东曹 G8 糖化血红蛋白分析仪和配套试剂;其他常规生化指标采用德国罗氏诊断公司 Cobas 8000 系列全自动生化分析仪及配套罗氏试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集及常规生化项目检测 所有研究对象均在冠状动脉 CTA 检查前空腹 8 h 以上,同时采集静脉血,血液标本经 1 880×g 离心 10 min,分离血清进行常规生化项目检测。HbA1c 检测标本为乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝全血。

1.3.2 Lp-PLA2 的浓度测定 采用德国德赛(DIASYS)诊断公司提供的 Lp-PLA2 测定试剂盒(批号 20694),DIASYS Lp-PLA2 校准品(批号 19157),DIASYS Lp-PLA2 质控品(批号 19702)。检测原理为连续监测法,Lp-PLA2 水解底物 1-肉豆蔻酰-2-(4-硝基苯基琥珀酰基)-sn-丙三基-3-磷酸胆碱的 sn 位点,生成 4-硝基苯基琥珀酸,其在水溶液中降解后生成的对硝基酚可通过光学系统进行检测。通过特定波长下吸光度的变化即可检测出 Lp-PLA2 的浓度。

1.3.3 CAD 分组及冠状动脉病变支数的判定 所有研究对象进行冠状动脉 CTA 检查,由副主任医师及以上职称的医生对检查结果分析和判定。根据冠状动脉 CTA 检查结果是否存在冠状动脉粥样硬化斑块将研究对象分为 CAD 组(352 例)和对照组(438 例),并进一步将 CAD 组依据病变的冠状动脉支数进行分组,分为单支(118 例)、双支(107 例)和多支病变组(132 例)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件分析和数据处理。对于符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(四分位数间距)表示。进行组间比较时对非正态分布的数据取对数,转换为正态分布资料后进行分析。两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,两组以上组间均数比较采用单因素方差分析(ANOVA)。相关分析采用 Pearson 直线相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAD 组和对照组 Lp-PLA2 及常规生化指标的比较 CAD 组 Lp-PLA2 浓度为(408.23±149.76)U/L,对照组 Lp-PLA2 浓度为(379.51±120.88)U/L,CAD 组明显高于对照组,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、血糖(GLU)、HbA1c、载脂蛋白 B(ApoB)、hs-CRP 在 CAD 组明显高于对照组,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平 CAD 组和对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CAD 组和对照组的临床各指标结果见表 1。

表 1 CAD 组和对照组的临床各指标结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoB (g/L)	GLU (mmol/L)	HbA1C (%)	hs-CRP* (mg/L)	Lp-PLA2 (U/L)
CAD 组	352	62±9	4.81±1.07	2.03±1.31	1.35±0.64	3.16±0.98	1.09±0.33	6.10±2.29	6.13±0.98	0.86(0.44~1.97)	408.23±149.76
对照组	438	57±9	4.78±0.91	1.91±1.37	1.42±0.41	3.09±0.82	1.03±0.29	5.36±1.32	5.81±0.58	0.70(0.38~1.64)	379.51±120.88
<i>t</i>		7.691	0.392	1.233	-1.687	1.088	2.407	4.914	4.842	2.236	2.553
<i>P</i>		0.000	0.69	0.218	0.092	0.277	0.016	0.000	0.000	0.026	0.011

注: * 数据为方差差不齐,以中位数(四分位数间距描述);进行组间比较时,对数据进行 log 转换后符合正态分布,比较采用 *t* 检验。

表 2 不同冠状动脉病变支数患者 Lp-PLA2、hs-CRP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2(U/L)	hs-CRP(mg/L)
单支冠状动脉病变组	118	385.75±133.72	1.97±3.95
双支冠状动脉病变组	107	398.95±153.03	2.39±4.94
多支冠状动脉病变组	132	433.95±158.27	2.03±3.63
<i>P</i>		0.002	0.413
<i>P</i> ₁		0.505	0.431
<i>P</i> ₂		0.071	0.489
<i>P</i> ₃		0.006	0.897

注:*P* 为 3 组间比较 *P* 值;*P*₁ 为单支冠状动脉病变组和双支冠状动脉病变组比较 *P* 值;*P*₂ 为双支冠状动脉病变组和多支冠状动脉病变组比较 *P* 值;*P*₃ 为单支冠状动脉病变组和多支冠状动脉病变组比较 *P* 值。

2.2 不同冠状动脉病变支数患者 Lp-PLA2、hs-CRP 水平的比较 结果提示 hs-CRP 水平在冠状动脉病变支数的亚组间

差异无统计学意义($P > 0.05$)。Lp-PLA2 的水平与冠状动脉支数相关,特别在多支病变与单支病变亚组间差异有统计学意义($P < 0.05$),而双支与单支冠状动脉病变亚组间、多支与双支冠状动脉病变亚组间的 Lp-PLA2 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 Lp-PLA2、Hs-CRP 相关性比较 对 CAD 组所有患者 Lp-PLA2 和 hs-CRP 的结果进行相关性分析,相关性以 Pearson 相关系数表示。结果 $r = 0.042, P > 0.05$,认为对于 CAD 患者 Lp-PLA2、hs-CRP 这 2 个指标数值上不具有相关性。

3 讨论

Lp-PLA2 又称血小板活化因子乙酰水解酶,它通过水解氧化 LDL-C 上的卵磷脂,生成氧化游离脂肪酸和溶血卵磷脂等脂类促炎物质,增加刺激细胞因子和黏附因子的表达,使单核细胞由管腔向内膜聚集衍生为巨噬细胞,巨噬细胞进一步吞噬氧化型 LDL 变成泡沫细胞,泡沫细胞随之聚集成动脉粥样硬化性斑块,纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质被斑块释放的细胞因子和蛋白酶降解,斑块易变得脆弱、破裂,易导致血栓形成和 CAD 的发生^[5-6]。有研究提示血液中 Lp-PLA2 的浓度与

CAD 的发病风险相关^[7-8]。

本研究发 现 CAD 组患者 Lp-PLA2、年龄、血糖、HbA1C、ApoB、hs-CRP 等指标水平明显高于对照组。年龄增长、高血糖、高 hs-CRP 水平是临床上明确证实的 CAD 发生的危险因素,并且与患者的危险性分层有关。除此之外,本研究还发现 Lp-PLA2 水平升高可能也是 CAD 的危险因素之一。Lp-PLA2 浓度升高与 CAD 的发生密切相关,检测血清中 Lp-PLA2 水平对 CAD 的评估及采取措施延缓动脉粥样硬化的进展和预防 CAD 的发生有提示意义。但本研究结果发现血脂指标 TG、TC、HDL-C、LDL-C 在 CAD 组和对照组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与本研究的试验方案相关,在调查 CAD 组和对照组患者时,未考虑研究对象降脂药物的使用等情况。

另外,本研究发现在 CAD 患者中 Lp-PLA2 水平随着冠状动脉病变支数的增加而升高,而 hs-CRP 并不随着冠状动脉病变支数的增加而有所变化。提示 Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变的程度相关,而 hs-CRP 与冠状动脉病变的程度无关。郭建民等^[9]研究显示 165 例冠心病患者 Lp-PLA2 水平随冠状动脉病变支数的增加而上升。Schmidt 等^[10]研究亦证实 Lp-PLA2 水平的升高与冠状动脉粥样硬化的严重程度相关。这与本研究的结果一致,说明 Lp-PLA2 水平越高,患者冠状动脉受累支数越多,动脉粥样硬化范围更大些。这也证明了 Lp-PLA2 直接参与动脉粥样硬化的过程。

炎性反应在动脉粥样硬化的形成中发挥重要的作用,目前临床上用于动脉粥样硬化的炎性预测指标主要是 hs-CRP,而 Lp-PLA2 作为一种新的动脉粥样硬化相关的炎症指标,二者是否存在一定的相关性或者二者在动脉粥样硬化过程中是否通过共同的炎性反应参与病理过程,还无结论。本研究对二者进行相关性分析,结果二者间的相关性并不明显,提示 Lp-PLA2 和 hs-CRP 在动脉粥样硬化过程中作用机制可能是不同的。hs-CRP 是由白细胞介素-6 刺激肝脏产生的急性时相反应蛋白,是一种非特异性的全身性炎症标志物,与巨噬细胞的活跃有关,在动脉粥样硬化发生和演变过程中的明显上升^[11],但在动脉粥样硬化中的具体作用机制尚不明确。Lp-PLA2 由血管内膜中的巨噬细胞等合成分泌,通过水解氧化 LDL 上的磷脂产生炎症介质达到促动脉粥样硬化的作用,在动脉粥样硬化斑块中表达上调明显^[12-14]。因此 Lp-PLA2 水平升高对于 CAD 有直接的关系,它是独立于传统 CAD 危险因素的新的危险性分层指标。

综上所述,Lp-PLA2 水平在 CAD 患者中明显高于对照组,提示其在 CAD 的危险分层及预后判断中有重要意义,并且其水平的高低与冠状动脉受累的血管支数的相关,预测冠状动脉血管受累的程度。Lp-PLA2 作为炎症指标在动脉粥样硬化过程中的作用机制及临床应用研究还有待进一步明确。

参考文献

[1] Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
[2] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and athero-

sclerosis[J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.

- [3] Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an Independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(1): 106-111.
[4] 刘甲兴, 郑兴. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(3): 274-276.
[5] Gonçalves I, Edsfieldt A, Ko NY, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(6): 1505-1512.
[6] Cai A, Li G, Chen J, et al. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases; a cross-sectional study of Chinese population[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15(1): 14-16.
[7] Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, et al. Higher lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary atherosclerosis documented by coronary angiography[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 6): 527-533.
[8] Vittos O, Toana B, Vittos A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker[J]. Biomarkers, 2012, 17(4): 289-302.
[9] 郭建民, 张力. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠心病患者严重程度评估中的应用[J]. 检验医学, 2011, 26(2): 85-87.
[10] Schmidt EB, Koenig W, Khuseynova N, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 concentrations in plasma are associated with the extent of coronary artery disease and correlate to adipose tissue levels of marine n-3 fatty acids[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1): 420-424.
[11] Gach O, Legrand V, Biessaux Y, et al. Long-term prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein before and after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(1): 31-35.
[12] 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 227-229.
[13] Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up[J]. Eur Heart J, 2005, 26(2): 137-144.
[14] Packard CJ, O'reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) as an Independent predictor of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16): 1148-1155.