

急性冠状动脉综合征患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 血浆水平及其临床意义

唐其东¹, 吴平生², 李瑜辉¹, 侯玉清², 谢佳佳¹, 余天浩¹, 陈武奇¹

(1. 广东省第二人民医院心内科, 广东省广州市 510317; 2. 南方医科大学南方医院心内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 不稳定型心绞痛; 急性心肌梗死; 冠状动脉慢性完全闭塞; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

[摘要] **目的** 研究脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠心病患者中的血浆水平, 为临床早期诊治急性冠状动脉综合征提供客观指标。**方法** 230 例行冠状动脉造影的心内科住院患者, 根据临床表现及冠状动脉造影结果分组: 急性冠状动脉综合征组 98 例, 其中包括不稳定型心绞痛组 61 例, 急性心肌梗死组 37 例; 非急性冠状动脉综合征组 81 例, 其中包括稳定型心绞痛组 49 例、冠状动脉慢性完全闭塞组 32 例; 正常冠状动脉为对照组 51 例。采用夹心酶联免疫吸附法检测血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平。**结果** 冠心病组脂蛋白相关磷脂酶 A2 和高敏 C 反应蛋白水平显著高于对照组 ($P < 0.001$); 急性冠状动脉综合征组脂蛋白相关磷脂酶 A2 和高敏 C 反应蛋白水平显著高于非急性冠状动脉综合征组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。与对照组比较, 稳定型心绞痛组血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平无显著性增高 ($P > 0.05$), 不稳定型心绞痛组、急性心肌梗死组、冠状动脉慢性完全闭塞组血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平有极显著性增高 ($P < 0.001$), 而高敏 C 反应蛋白水平在所有亚组显著增高 ($P < 0.001$)。**结论** 急性冠状动脉综合征患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平明显增高, 其水平升高提示冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性, 有可能作为急性冠状动脉综合征的有效预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Value of Plasma Level of Lp-LPA2 in Patients with Acute Coronary Syndrome

TANG Qi-Dong¹, WU Ping-Shen², LI Yu-Hui¹, HOU Yu-Qing², XIE Jia-Jia¹, YU Tian-Hao¹, and CHEN Wu-Qi¹

(1. Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510317, China; 2. Department of Cardiology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Unstable Angina Pectoris; Acute Myocardial Infarction; Chronic Total Occlusion; Lipoprotein Associated Phospholipase A2

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the levels of plasma lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-LPA2) in patients with coronary heart disease (CHD) and provide effective biomarkers for early diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 230 subjects with angiographic inpatients were divided into three groups: ACS group with 98 cases, Non-ACS group with 81 cases, and normal coronary artery group (NCA) as control with 51 cases. ACS group included unstable angina pectoris (UAP) subgroup with 61 patients and acute myocardial infarction (AMI) subgroup with 37 patients; Non-ACS group included stable angina pectoris (SAP) subgroup with 49 cases and chronic total occlusion (CTO) subgroup with 32 patients. Plasma concentrations of Lp-LPA2 in all individuals were measured using commercial kit by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Lp-LPA2 and hs-CRP levels were significantly higher in CHD patients including ACS and Non-ACS groups than in NCA group ($P < 0.001$). ACS group showed very significantly higher Lp-LPA2 levels ($P < 0.001$) and higher hs-CRP level ($P < 0.05$) than Non-ACS group. Compared with NCA group

[收稿日期] 2012-02-22

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金 (WSTJJ2009) 资助

[作者简介] 唐其东, 博士, 副主任医师, 主要从事冠心病临床及基础研究, E-mail 为 ttangqd@yahoo.com。吴平生, 主任医师, 教授, 主要从事冠心病、高血压和高脂血症研究。李瑜辉, 主任医师, 主要从事冠心病临床及基础研究。

up, subgroups including UAP, AMI, and CTO subgroup showed obvious increases in plasma Lp-LPA2 levels ($P < 0.001$), and SAP subgroup showed no significant increase ($P > 0.05$). Hs-CRP level was significantly higher in every subgroup ($P < 0.001$). **Conclusions** Elevated Lp-LPA2 levels in CHD patients suggest the instability of atherosclerotic plaque and may be viewed as an ineffective indicator for prediction of ACS.

急性冠状动脉综合征(ACS)是冠状动脉炎症反应、易损斑块破裂,继发不完全或完全闭塞性血栓形成为其主要机制的临床综合征^[1]。ACS的全过程包括动脉粥样硬化斑块的发生、进展及破裂、血栓形成均有炎症反应的参与,而脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)是一种与冠状动脉粥样硬化形成密切相关的新的炎症标志物^[1,2],但其与冠心病粥样斑块的稳定性关系仍未明确^[3]。本研究旨在评估ACS及其不同亚组患者Lp-PLA2血浆水平,探讨其与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

230例于2008年1月~2011年6月在心内科住院并行冠状动脉造影检查患者,依临床表现和冠状动脉造影结果进行分组。所有研究对象均排除肿瘤、肝脏疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病或外周动脉粥样硬化性疾病,且一年内未做过手术者。冠心病诊断符合1979年世界卫生组织(WHO)关于缺血性心脏病的诊断标准,即直径狭窄 $\geq 50\%$ 为冠心病诊断标准;不稳定型心绞痛(UAP)诊断参照ACC/AHA诊断标准^[4];急性心肌梗死(AMI)诊断参照欧洲心脏病学会标准^[5]。冠心病分为ACS组和非ACS组,ACS组包括UAP、AMI亚组,非ACS

组包括稳定型心绞痛(SAP)、冠状动脉慢性完全闭塞(CTO)^[6]亚组。其中UAP 61例,AMI 37例,SAP 49例,CTO 32例。另51例患者以胸痛、胸闷入院,经冠状动脉造影证实冠状动脉正常为对照组。所有患者入院时常规予以拜阿司匹林、氢氯吡格雷、他汀类、 β 肾上腺素受体阻滞剂及ACE抑制剂治疗,植入支架后予以常规加用低分子肝素。

1.2 观察指标检测

所有患者完成冠状动脉造影后经鞘管抽取动脉血,置于含肝素抗凝试管中,于4℃、3000 r/min离心10 min,分离血浆,于EP管中-20℃保存。美国Biotech酶标仪行夹心酶联免疫吸附法测定Lp-LPA2水平并同时测定高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。操作步骤按照试剂盒说明进行。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验、方差分析及 χ^2 检验,独立相关因素采用Logistic非条件多元回归分析,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料比较

各组间年龄、性别构成比、体质指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、高血压及吸烟率等资料差异无显著性($P > 0.05$;表1)。

表1. 各组临床基本资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Basic clinical data in each group

指标	对照组($n=51$)	UAP组($n=61$)	AMI组($n=37$)	SAP组($n=49$)	CTO组($n=32$)
年龄(岁)	60.2 ± 10.9	64.6 ± 11.3	60.2 ± 8.7	63.7 ± 9.1	62.5 ± 12.1
男/女(例)	23/28	28/33	17/20	22/27	14/18
BMI(kg/m ²)	24.5 ± 3.2	25.5 ± 2.8	24.1 ± 3.4	24.7 ± 3.0	25.8 ± 3.7
LDL(mmol/L)	4.5 ± 0.6	5.1 ± 0.8	5.3 ± 1.2	4.9 ± 0.7	5.0 ± 0.6
FPG(mmol/L)	6.2 ± 1.9	6.6 ± 2.5	7.4 ± 3.1	6.4 ± 1.6	6.8 ± 3.3
高血压(例)	13	21	11	14	18
吸烟(例)	14	12	9	15	7

2.2 ACS组和非ACS组血浆Lp-LPA2和hs-CRP水平比较

ACS组和非ACS组血浆Lp-PLA2、hs-CRP水平

与对照组相比明显升高($P < 0.001$),ACS组血浆Lp-PLA2、hs-CRP水平与非ACS组相比明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。冠心病组血浆Lp-PLA2和

hs-CRP 水平分别为 $57.95 \pm 40.26 \mu\text{g/L}$ 和 $8638.1 \pm 8265.8 \mu\text{g/L}$, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.001$; 表 2)。

表 2. ACS 组和非 ACS 组血浆 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平变化 ($\mu\text{g/L}$)

Table 2. The changes of plasma Lp-PLA2 and hs-CRP levels in ACS group and non-ACS group

指 标	对照组 ($n=51$)	ACS 组 ($n=98$)	非 ACS 组 ($n=81$)
Lp-PLA2	11.85 ± 4.17	89.46 ± 26.00^{ac}	19.28 ± 9.87^a
hs-CRP	1051.8 ± 591.5	12353.2 ± 9300.8^{ab}	4143.4 ± 3114.1^a

a 为 $P < 0.001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.001$, 与非 ACS 组比较。

2.3 各亚组血浆 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平比较

与对照组比较, SAP 组血浆 Lp-PLA2 水平无显著差异 ($P > 0.05$), 其余亚组血浆 Lp-PLA2 水平显著增高 ($P < 0.001$); 而 hs-CRP 水平在各亚组显著增高 ($P < 0.001$)。各亚组中, UAP 组 Lp-PLA2 水平最高, 而 hs-CRP 在 AMI 组最高; 各亚组组间比较血浆 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平差异有显著差异 ($P < 0.001$; 表 3)。

表 4. 血浆 Lp-PLA2 水平与冠心病相关性的 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis between plasma Lp-PLA2 levels and coronary heart disease

因 素	偏回归系数	标准误	Wald 值	P	OR	95% CI
Lp-PLA2	0.051	0.011	25.01	0.001	1.152	1.131 ~ 1.175
LDL	1.486	0.428	13.268	0.001	4.249	1.982 ~ 9.109
糖尿病	0.184	0.806	0.057	0.09	1.299	0.309 ~ 5.469
高血压	2.245	0.721	10.687	0.002	8.469	2.346 ~ 30.564
吸烟	0.365	0.658	0.339	0.637	1.533	0.475 ~ 4.948
年龄	0.068	0.037	7.538	0.001	1.15	1.128 ~ 1.267

3 讨 论

ACS 的全过程包括动脉粥样硬化斑块的形成、发展、最终破裂以及血栓形成均存在炎症反应介质的参与^[1,2], 传统的危险因素和炎症标志物如白细胞介素、肿瘤坏死因子、C 反应蛋白、细胞黏附分子等与冠心病的相关性得到众多研究的证实, 但不能解释所有 ACS 事件。新的冠心病致病因子的研究成为临床研究一大热点。Lp-PLA2 作为一种新的血管内炎症因子, 其与 ACS 不稳定性斑块关系的研究, 近几年得到越来越多的重视^[1,2,7]。

2.4 Logistic 回归分析 Lp-PLA2 与冠心病的相关性

将分组因素(是否冠心病)作为因变量, 以冠心病危险因素中年龄、低密度脂蛋白(LDL)、糖尿病、高血压、吸烟以及血浆 Lp-PLA2 水平为自变量, 行单因素分析对自变量筛查, 结果发现 Lp-PLA2、LDL、糖尿病、高血压、吸烟、年龄为冠心病相关的危险因素; 将上述冠心病相关危险因素进行非条件 Logistic 回归分析, 结果显示 Lp-PLA2、LDL、高血压、年龄为冠心病的显著独立相关因素(表 4)。

表 3. 冠心病各亚组血浆 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平变化 ($\mu\text{g/L}$)

Table 3. The changes of plasma Lp-PLA2 and hs-CRP levels in each sub-group of coronary heart disease

分组	例数	Lp-PLA2	hs-CRP
对照组	51	11.85 ± 4.17	1051.8 ± 591.5
UAP 组	61	98.21 ± 28.15^{ab}	8103.3 ± 3596.1^{ab}
AMI 组	37	75.03 ± 12.55^{ab}	19359.7 ± 11422.2^{ab}
SAP 组	49	13.78 ± 3.15^b	3323.9 ± 2138.4^{ab}
CTO 组	32	29.84 ± 8.05^{ab}	5398.1 ± 3906.3^{ab}

a 为 $P < 0.001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.001$, 各亚组组间比较。

Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 家族成员之一, 分子量 45.4 kDa, 不依赖 Ca^{2+} 激活, 含有 441 个氨基酸残基的丝氨酸酯酶, 主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞以及肥大细胞分泌进入血液循环^[8-10]。循环中的 Lp-PLA2 以与脂蛋白结合的形式存在, 其中多数与 LDL 结合, 少部分与高密度脂蛋白(HDL)以及极低密度脂蛋白(VLDL)结合^[8]。Lp-PLA2 水解氧化型低密度脂蛋白产生氧化型脂肪酸和溶血磷脂酰胆碱, 两者是强烈的促炎症及凋亡介质, 引起单核细胞趋化及活化、影响血管平滑肌细胞迁移及增殖及血管内皮功能紊乱、改变血小板聚集及凝血功能, 促进动脉

粥样硬化的发展^[11]。

目前的研究表明, Lp-PLA2 与 LDL、高血压、年龄均为冠心病的显著独立相关因素, 与冠心病发生发展密切相关。冠心病患者包括 ACS 及非 ACS 患者血浆 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平较冠状动脉正常者明显增高, 且 ACS 患者血浆 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平高于非 ACS 患者。但在亚组分析中显示, 与对照组比较, 所有亚组 hs-CRP 水平显著增高, 但 Lp-PLA2 水平在 SAP 组无明显增高, 而在 AMI 组、UAP 组、CTO 组均显著增高。提示 Lp-PLA2 及 hs-CRP 均可作为 ACS 的生物标志物, 但 hs-CRP 的特异性较低。这是因为 Lp-PLA2 在动脉粥样硬化斑块局部具有很高的表达, 属于局部血管炎症及内皮功能紊乱的相对特异性标志物, 而 hs-CRP 为整体性炎症反应产物, 是一非特异性炎症标志物, 其特异性及可靠性受到较多质疑^[12,13]。因而, 探索新的可靠的冠心病不稳定性斑块的标志物, 成为 ACS 临床诊疗的热点。而目前对于 Lp-PLA2 与冠状动脉粥样硬化斑块不稳定性的评估报道相对较少。

由于在 SAP 患者中血浆 Lp-PLA2 无显著增高, 而 hs-CRP 在 SAP 患者是明显增高的, 本研究结果进一步提示 Lp-PLA2 作为冠心病不稳定性斑块的标志物, 在反映冠状动脉不稳定性斑块的价值方面更胜于传统的 hs-CRP。因而, 增高的 Lp-PLA2 水平也表明增加的 ACS 冠状动脉事件, 这与以前的研究结果相一致^[14]。同时, 有研究报道证实特异性 Lp-PLA2 抑制剂 Darapladib 可以阻止动脉粥样硬化斑块的不稳定化, 使斑块趋于稳定^[15]。因此, Lp-PLA2 不仅可以作为评估动脉粥样硬化斑块稳定性的标志物, 还有可能成为不稳定性斑块的新的干预靶点。

[参考文献]

- [1] Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8 (3): 425-438.
- [2] Oei HH, van der 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.
- [3] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease [J]. *N Engl Med*, 2004, 350 (1): 1 387-397.
- [4] ACC/AHA. Guideline updates for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation

myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 106 (4): 1 893-900.

- [5] Van de werf F, Ardissino D, Betriu A. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on The Management of Acute Myocardial Infarction of European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24 (1): 28-66.
- [6] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/HAH/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) [J]. *Circulation*, 2006, 113 (1): 156-175.
- [7] Hansson GK, Nilsson J. Atherosclerosis as inflammation: a controversial concept becomes accepted[J]. *J Intern Med*, 2008, 263 (5): 462-463.
- [8] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (5): 923-931.
- [9] Wilensky RL, Hamamdzcic D. The molecular basis of vulnerable plaque: potential therapeutic role for immunomodulation[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22: 545-551.
- [10] 高应东, 赵昕亚, 王书奎. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 最新研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (11): 922-924.
- [11] Rosenson RS, Vracar GM, Helenowski I. Lipoprotein associated phospholipase A2 reduces oxidized fatty acids [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22: 55-58.
- [12] Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation*, 2007, 115: 2 715-721.
- [13] Bitla AR, Reddy PE, Mpnohar SM, et al. Effect of a single hemodialysis session on inflammatory markers [J]. *Hemodial Int*, 2010, 14: 411-417.
- [14] Kolodgie FD, Burke AP, Skoriya KS, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2 523-539.
- [15] Patrick WS, Hector MG, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque [J]. *Circulation*, 2008, 118: 1 172-182.

(此文编辑 文玉珊)