

冠心病患者分泌型磷脂酶 A2 的变化及其与高敏 C 反应蛋白的关系

于路¹, 姜文兵², 傅国胜¹, 黄兆铨³

(1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科, 浙江省杭州市 310016; 2. 温州市第三人民医院心内科, 浙江省温州市 325000; 3. 浙江省中医院心内科, 浙江省杭州市 310006)

[关键词] 内科学; 冠心病患者分泌型磷脂酶 A2 的变化; 酶联免疫吸附法; 冠心病; 分泌型磷脂酶 A2; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] 目的 探讨冠心病患者分泌型磷脂酶 A2 的变化及其与冠心病类型及炎症状态的关系。方法 经冠状动脉造影确诊的患者中, 急性冠状动脉综合征患者 110 例, 稳定型冠心病患者 63 例, 非冠心病患者 89 例, 采用酶联免疫吸附法测定分泌型磷脂酶 A2 水平。结果 冠心病患者分泌型磷脂酶 A2 水平与非冠心病患者相比明显升高 (55.18 ± 11.75 ku/L 比 68.15 ± 16.70 ku/L, $P < 0.01$), 而急性冠状动脉综合征患者分泌型磷脂酶 A2 与稳定型冠心病患者相比升高更为显著 (62.63 ± 11.92 ku/L 比 71.32 ± 18.07 ku/L, $P < 0.01$); 分泌型磷脂酶 A2 水平与高敏 C 反应蛋白呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 冠心病患者分泌型磷脂酶 A2 浓度明显升高, 其水平可能与冠状动脉内的斑块稳定相关, 并在一定程度上可反映出冠心病的炎症状态。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Changes of Secretory Type Φ Phospholipase A2 in Coronary Heart Disease and Its Relationship with High Sensitive C Reactive Protein

YU Lu¹, JIANG Wen Bin², FU Guo-Sheng¹, and HUANG Zhao-Quan³

(1. Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016; 2. Department of Cardiology, Wenzhou Third Hospital, Wenzhou 325000; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, Hangzhou 30006; China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Secretory Type Φ Phospholipase A2; High Sensitive C-Reactive Protein; Acute Coronary Syndrome; Inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To study the changes of secretory type Φ phospholipase A2 (sPLA2) in coronary heart disease (CHD) and the relationship with high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). **Methods** According to clinical syndrome and angiography, 110 patients were enrolled as acute coronary syndrome (ACS) group, 63 patients as stable coronary heart (SCHD) disease (SCHD) group and 89 non-CHD patients as control group. Serum levels of sPLA2 was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in all subjects and the relationship with hs-CRP was studied. **Results** Compared with control group, the level of serum sPLA2 was higher in CHD group (55.18 ± 11.75 ku/L vs 68.15 ± 16.70 ku/L, $P < 0.01$), which was also higher in ACS group than that in SCHD group (62.63 ± 11.92 ku/L vs 71.32 ± 18.07 ku/L, $P < 0.01$). The level of serum sPLA2 was positively correlated with hs-CRP. **Conclusion** The increasing level of serum sPLA2 is correlated with CHD and the stability of coronary plaque. sPLA2 may be one of the important inflammation indicators in patients with coronary artery disease.

炎症反应是动脉粥样硬化的重要特征, 且与斑块进展及稳定性密切相关。新近研究发现, 分泌型磷脂酶 A2 (secretory type Φ phospholipase A2, sPLA2) 在各种慢性炎症性疾病如风湿性关节炎、炎症性肠病等中均明显升高^[1,2]。另有研究发现 sPLA2 在粥样斑块中有高度表达, 其介导的炎症介质及相关产

物包括修饰后的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC), 在冠心病的发病和进展中起重要作用^[3]。本研究观察了 262 例行冠状动脉造影患者的血清 sPLA2 水平, 并探讨其与冠心病类型及高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 等炎症指标间的关系。

[收稿日期] 2006-06-08

[修回日期] 2006-10-08

[作者简介] 于路, 硕士研究生, 主要从事心血管病的临床与基础研究, E-mail 为 jyulu@sina.com.cn。姜文兵, 硕士, 主要从事心血管病的临床与基础研究。通讯作者傅国胜, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管的介入治疗研究。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 262 例冠状动脉造影患者, 均排除感染等其他炎症性疾病。对照组 89 例, 男 53 例, 女 36 例,

年龄 61.9 ± 8.5 岁, 因胸部不适等入院, 经心电图、心脏超声及冠状动脉造影等检查排除冠心病及其心脏疾患。冠心病组 173 例, 冠状动脉造影显示至少 1 支以上主要冠状动脉狭窄大于 50%, 其中急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者 110 例, 男 87 例, 女 23 例, 年龄 64.2 ± 10.7 岁; 稳定型冠心病 (stable coronary heart disease, SCHD) 患者 63 例, 男 45 例, 女 18 例, 年龄 64.1 ± 9.5 岁。

1.2 血清分泌型磷脂酶 A2 的检测

于冠状动脉造影术前采桡动脉血液 5 mL, 不抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, -20°C 保存待测。用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 sPLA2 浓度 (试剂盒购自美国 R&D 公司)。严格按照试剂盒说明书操作, 在 96 孔板中依次加入待测样品及标准品、缓冲液、反应底物, 37°C 水浴 30 min 后加入终止液及显色液, 室温孵育 10 min, 再于波长 405 nm 处读取数据, 并在 570~590 nm 处校正。检测符合实验室质控标准。

1.3 生物化学指标测定

入院第二天清晨空腹采肘部静脉血 5 mL, 不抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清。采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪测定。

1.4 统计学分析

采用 SPSS10.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

年龄、性别、体质指数、高血压病、糖尿病以及 LDLC 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平在冠心病组和对照组中分布无统计学差异。ACS 组白细胞计数高于对照组和 SCHD 组 ($P < 0.05$), 而对照组与 SCHD 组白细胞计数无统计学差异 (表 1)。

2.2 冠心病类型与分泌型磷脂酶 A2 及高敏 C 反应蛋白的关系

ACS 组血清 sPLA2 和 hs-CRP 水平较 SCHD 组和对照组明显升高 ($P < 0.01$), 而 SCHD 组血清 sPLA2 和 hs-CRP 水平明显高于对照组 ($P < 0.01$; 表 1)。

2.3 血清分泌型磷脂酶 A2 的变化

高血压病、糖尿病和吸烟者与其相应组间比较, sPLA2 变化不大, 但男性患者 sPLA2 水平高于女性,

冠心病患者 sPLA2 水平明显升高 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 1. 冠心病组与对照组的临床特征比较

指 标	对照组 ($n = 89$)	ACS 组 ($n = 110$)	SCHD 组 ($n = 63$)
男/女 (例)	53/36	87/23	45/18
年龄 (岁)	61.91 ± 8.45	64.20 ± 10.72	64.11 ± 9.48
体质指数 (kg/m^2)	24.09 ± 3.47	23.92 ± 3.03	23.97 ± 2.62
白细胞计数 ($10^9/\text{L}$)	6.39 ± 1.59	7.52 ± 2.30	6.53 ± 1.56
高血压 (例)	47	67	45
糖尿病 (例)	11	15	12
LDLC (mg/L)	929.2 ± 357.3	998.2 ± 347.2	993.3 ± 297.7
HDLc (mg/L)	486.9 ± 124.2	447.6 ± 159.8	469.3 ± 150.4
hs-CRP (mg/L)	1.49 ± 0.97	5.66 ± 5.67^{ab}	1.70 ± 1.37^a
sPLA2 (ku/L)	55.18 ± 11.75	71.32 ± 18.07^{ab}	62.63 ± 11.92^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.01$, 与稳定型冠心病组相比。

表 2. 不同临床因素分泌型磷脂酶 A2 的变化 ($\bar{x} \pm s$, ku/L)

项 目	类 别	n	sPLA2
性别	男	185	65.15 ± 16.91^a
	女	77	60.39 ± 14.33
高血压	有	159	62.82 ± 14.33
	无	103	65.18 ± 18.95
糖尿病	有	38	65.35 ± 18.41
	无	224	63.48 ± 15.96
吸烟	有	109	64.90 ± 16.75
	无	153	62.93 ± 16.00
冠心病	有	173	68.15 ± 16.70^b
	无	89	55.18 ± 11.75

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 同一因素组间比较。

2.4 相关性分析

sPLA2 与 hs-CRP 呈显著正相关 ($r = 0.231$, $P = 0.005$), 与白细胞计数也呈正相关 ($r = 0.190$, $P = 0.002$), 与 HDLC 呈负相关 ($r = -0.173$, $P = 0.005$), 但与年龄、体质指数、LDLC 无显著相关性。

3 讨论

分泌型磷脂酶 A2 (sPLA2) 为钙依赖的磷脂酶家族, 分子质量 14 kDa, 其特征部位半胱氨酸数目为偶数, 可互相形成 7 个二硫键, 构成牢固的三维立体结构。在动脉粥样硬化斑块中, sPLA2 主要与胶原纤维一起位于巨噬细胞集聚区、粥样硬化的脂质核心区以及病变内膜的细胞外基质内。在动脉粥样硬化的所有阶段, 都可以探测到 sPLA2, 主要由血管壁平滑肌细胞与巨噬细胞等产生。sPLA2 能够水解细胞

膜及脂蛋白包括 LDL、HDL 的磷脂酰胆碱的第二位酰基,产生溶血磷脂和游离脂肪酸,它们可以作为细胞内的第二信使或被进一步代谢为细胞介质,并产生一系列促炎症反应,比如促进内皮细胞粘附分子的表达,促进单核细胞的聚集并进一步分化为巨噬细胞、泡沫细胞,以及平滑肌细胞蛋白聚糖的分泌等等。而局部的一些炎症介质如白细胞介素、前列腺素、血小板激活因子等又可以刺激 sPLA2 的产生。sPLA2 还可以水解修饰 LDL 颗粒,使其更容易进入动脉内膜,这些颗粒经 sPLA2 修饰后易被氧化,且与蛋白聚糖的亲合力增加,在细胞外大量积聚,引起脂质及胶原沉积并介导泡沫细胞及粥样斑块的形成^[3,4]。

由于 sPLA2 能介导细胞粘附分子、纤溶酶原激活因子以及氧自由基等的产生,它还可以作为急性时相反应蛋白和前炎症介质,与粥样硬化的发展和斑块的不稳定性密切相关^[5]。当细胞受炎症刺激分泌 sPLA2,它便通过催化脂质介导产物如溶血磷脂等而调节炎症过程。它对于完整的细胞表面是无活性的,但缺乏磷脂的细胞是其较好的底物,富含神经磷脂的细胞则可以抑制 sPLA2。另外,它介导产生的炎症介质如白三烯、前列腺素、血小板激活因子等,在粥样斑块的炎症和免疫特征中有关键作用,而这些细胞因子又可以反过来刺激 sPLA2 的产生并释放入血,导致正反馈。但与 CRP 不同,经 sPLA2 介导的脂质产物及相关产物如溶血磷脂胆碱和修饰后的 LDL,具有潜在的致炎和致动脉粥样硬化作用。

本研究结果发现,冠心病组 sPLA2 水平高于对照组($P < 0.05$),而其中 ACS 组较 SCHD 组和对照组明显升高,提示 sPLA2 不但在冠心病患者中增高,而且与斑块不稳定相关,对 ACS 有预测意义。吸烟、高血压和糖尿病患者的 sPLA2 的变化不大($P > 0.05$),说明 sPLA2 是相对较稳定的一个预测指标。但男性患者的 sPLA2 水平高于女性,这可能与本研究中男性冠心病患者皆明显多于女性有关。另外,hs-CRP 作为炎症反应的重要标志,在冠心病发病中的作用已日益受到重视,它是粥样斑块不稳定和破裂的关键因素^[6],并且可预测冠心病患者未来的心

血管事件的发生率。本研究中 hs-CRP 水平在 ACS 组明显升高,提示 sPLA2 与 hs-CRP、白细胞计数均呈显著正相关($P < 0.01$),从另一方面也说明冠心病患者的 sPLA2 水平升高可以反映出动脉粥样硬化的炎症活动,可以作为冠心病的重要炎症预测因子之一。Tietge 等^[7]对人载脂蛋白 A IV/sPLA2 转基因大鼠进行脂多糖腹腔内注射后, sPLA2 即明显升高,提示炎症刺激能促进血 sPLA2 的生成与释放。此外,本实验还发现 sPLA2 与 HDLC 呈负相关,考虑可能与 sPLA2 抑制了卵磷脂胆固醇酰基转移酶有关,该酶能催化卵磷脂向胆固醇转化,这与 Boris 等^[8]在 sPLA2 转基因大鼠表达 HDL 下降的结果一致。

本研究由于样本量相对小,临床用药未加限制,也未进行动态观察,因而其确切临床意义有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Masuda S, Murakami M, Komiyama K, Ishihara M, Ishikawa Y, Ishii T, et al. Various secretory phospholipase A2 enzymes are expressed in rheumatoid arthritis and augment prostaglandin production in cultured synovial cells[J]. *FEBS J*, 2005, **272** (3): 655-672
- [2] Dullemeier H, Wolbink G, Wever P, van der Poll T, Hack C, Tytgat G, et al. Reduction of circulating secretory phospholipase A2 levels by anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody in patients with severe Crohn's disease. Relation between tumor necrosis factor and secretory phospholipase A2 in healthy humans and in active Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, **33** (10): 1 094-098
- [3] Ghesquiere S, Gijbels M, Anthonsen M, van Gorp P, van der Made I, Johansen B, et al. Macrophage-specific overexpression of group IIa sPLA2 increases atherosclerosis and enhances collagen deposition[J]. *J Lipid Res*, 2005, **46** (2): 201-210
- [4] Hurt-Camejo E, Camejo G, Sartipy P. Phospholipase A2 and small, dense low density lipoprotein[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11** (5): 465-471
- [5] Niessen H, Krijnen P, Visser C, Meijer C, Eric Hack C. Type II secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: a mediator in atherosclerosis and ischemic damage to cardiomyocytes[J]? *Cardiovasc Res*, 2003, **60** (1): 68-77
- [6] 郑刚, 张承中. 高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征相关的临床证据[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (7): 691-694
- [7] Tietge U, Maugeais C, Lund-Katz S, Grass D, deBeer FC, Rader DJ. Human secretory phospholipase A2 mediates decreased plasma levels of HDL cholesterol and apoA-I in response to inflammation in human apoA-I transgenic mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (7): 1 213-218
- [8] Boris I, Lawrence W, Xir-Ping Wang, Jiarr-Hua Qiao, Margarete M, Mohamad N, et al. Role of Group II Secretory Phospholipase A2 in Atherosclerosis: Increased Atherogenesis and Altered Lipoproteins in Transgenic Mice Expressing Group IIa Phospholipase A2[J]. *Arterioscler, Thromb, and Vasc Bio*, 1999, **19**: 1 284-290

(此文编辑 文玉珊)