

- 的活化[J]. 临床军医杂志, 2008, 36(1): 7-9
- 10 Araki Y, Okamura S, Hussain SP, *et al.* Regulation of cyclooxygenase-2 expression by the wnt and ras pathways[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 728-734
 - 11 Katoh M. Frequent up-regulation of WNT2 in primary gastric cancer and colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19: 1003-1007
 - 12 Ebert MP, Fei G, Kahmann S, *et al.* Increased beta-catenin mRNA levels and mutational alterations of the APC and beta-catenin gene are present in intestinal-type gastric cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23: 87-91
 - 13 Poser I, Golob M, Weidner M, *et al.* Down-regulation of COOH-terminal binding protein expression in malignant melanoma leads to induction of MIA expression[J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 5962-5966
 - 14 Li H, Chen XY, Kong QY, *et al.* Cytopathological evaluations combined RNA and protein analyses on defined cell regions using single frozen tissue block[J]. *Cell Res*, 2002, 12: 117-121
 - 15 Sokol SY. Spatial and temporal aspects of Wnt signaling and planar cell polarity during vertebrate embryonic development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 5(2): 78-85
 - 16 Serafino A, Moroni N, Zonfrillo M, *et al.* WNT-pathway components as predictive markers useful for diagnosis, prevention and therapy in inflammatory bowel disease and sporadic colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(4): 978-992
 - 17 Wang B, Li H, Liu Y, *et al.* Expression patterns of WNT/ β -CATENIN signaling molecules during human tooth development[J]. *J Mol Histol*, 2014, 45(5): 487-496
 - 18 Brutigam C, Raggioli A, Winter J. The Wnt/ β -catenin pathway regulates the expression of the miR-302 cluster in mouse ESCs and P19 cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75315-27
 - 19 韩竞春, 李川, 赵燕林. Wnt 信号通路与肺癌[J]. 临床军医杂志, 2010, 10(38): 857-859 (收稿日期: 2015-12-14)
(修回日期: 2015-12-24)

对氧磷酶 1 和脂蛋白磷脂酶 A₂ 与冠心病的相关性

孙 姬 郭玲玉 张明亮 陈一竹 张田田 张俊峰

摘 要 目的 探讨冠心病患者血清对氧磷酶 1(PON1)与脂蛋白磷脂酶 A₂(LP-PLA₂)活性与冠脉病变支数及斑块稳定性的相关性。**方法** 入选 88 例冠心病患者为研究组,同期行冠状动脉造影术(CAG)排除冠心病的 32 例患者为对照组。检测两组患者血清 PON1、LP-PLA₂ 活性,对 PON1、LP-PLA₂ 活性与冠状动脉病变支数及斑块稳定性进行相关性分析。**结果** 冠心病患者血清 PON1 活性明显低于对照组($P < 0.05$);活性均值随冠状动脉病变支数增加而降低($P < 0.05$);在斑块不稳定组 PON1 活性明显低于斑块稳定组($P < 0.05$)。冠心病患者血清 LP-PLA₂ 活性均值明显高于对照组($P < 0.05$),随冠状动脉病变支数增加而升高($P < 0.05$),且与患者总胆固醇、低密度脂蛋白水平呈正相关。**结论** 血清 PON1 及 LP-PLA₂ 活性与冠心病的发生及冠状动脉病变支数有相关性,PON1 活性降低可作为冠状动脉斑块趋于不稳定的观察指标。

关键词 对氧磷酶 1 脂蛋白磷脂酶 A₂ 冠心病

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.028

Studies on Association of PON1 and LP-PLA₂ in Coronary Heart Disease. Sun Ji, Guo Lingyu, Zhang Mingliang, *et al.* Department of Cardiovascular Medicine, The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

Abstract Objective To study the relationship between serum PON1 and LP-PLA₂ activity of coronary artery lesions and plaque stability in patients with coronary heart disease. **Methods** According to the coronary angiography results, the patients were divided into coronary heart disease group($n = 88$) and control($n = 32$). Serum PON1 and LP-PLA₂ activity among groups were compared. Relationship between PON1, LP-PLA₂ activity and coronary lesions degree and plaque stability was analysed. **Results** The serum PON1 activity of coronary heart disease group was significantly lower than the control group($P < 0.05$). PON1 activity decreased with increasing coronary lesion count($P < 0.05$). The unstable plaque group was obviously lower than that of PON1 activity in the stable plaque group($P < 0.05$). LP-PLA₂ activity levels in the team significantly were higher than the control group($P < 0.05$). LP-PLA₂ activity increased with increasing coronary lesion count($P < 0.05$). LP-PLA₂ activity was positively correlated with total cholesterol and LDL levels. **Conclusion** Serum PON1 and LP-PLA₂ activity correlated with the incidence of coronary heart disease and coronary artery lesion count.

基金项目:上海申康市级医院适宜技术推广应用项目(SHDC12012210);上海市宝山区科技发展基金资助项目(12-E-63)

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科

通讯作者:张俊峰,主任医师,电子信箱:jfzhang_dr@163.com

PON1 activity can be used as observation index of coronary plaque stability.

Key words PON1; LP-PLA₂; Coronary heart disease

动脉粥样硬化性心脑血管病(ASCVD)是21世纪导致人类死亡的第1大病因,动脉粥样硬化(AS)的发病机制有多个学说,其中氧化应激和炎症损伤在AS的发生、发展中起重要作用。近年来,越来越多的证据表明单纯的AS并不会导致严重心血管事件,而粥样斑块的不稳定、破裂才是急性心血管事件的主因。对氧磷酶1(PON1)是一种主要由肝脏分泌的具有抗氧化作用的糖蛋白,它能避免低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)的氧化修饰,以及抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成而发挥抗AS作用^[1]。

脂蛋白相关磷脂酶A₂(LP-PLA₂)是近年来新发现的与冠心病发病有密切关系的炎性标志物,荟萃分析显示,LP-PLA₂与心血管事件的发生率明显相关,是影响其预后的独立危险因素^[2]。循环中的LP-PLA₂不仅可促进巨噬细胞转化成泡沫细胞,凋亡的泡沫细胞聚集成AS斑块,还可使血小板源生长因子(PDGF)和表皮生长因子(EGF)表达增加,诱导细胞凋亡坏死^[3]。最近,国际动脉粥样硬化学会(IAS)血脂异常管理的全球建议书明确界定LP-PLA₂是一种在动脉硬化斑块中表达的炎性酶^[4]。本研究入选经冠脉造影术(CAG)证实的冠心病患者为研究组,CAG阴性患者为对照组,检测血清PON1与LP-PLA₂的活性,比较两组间差异,分别探讨PON1和LP-PLA₂活性与冠心病患者冠状动脉病变支数及斑块稳定性的关系。

资料与方法

1. 一般资料:选择上海第九人民医院心血管内科2014年1月~2014年9月88例冠心病患者为研究组,32例同期行冠状动脉造影术(CAG)排除冠心病的患者为对照组。冠心病组男性67例,女性21例,患者年龄41~85岁,平均年龄 68.0 ± 10.0 岁;对照组男性17例,女性15例,年龄患者41~83岁,平均年龄 64.0 ± 10.3 岁。两组入选对象均排除心肌病、各类心瓣膜病、血液病、急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全及肿瘤。

2. 分组方法及标准:根据临床类型和冠脉病变的支数在分析过程中将例冠心病患者分成不同亚组。临床类型分类依据心脏病学会与协会以及WHO临床命名标准化及专题组报告制定的分类标准分为:稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死(包括ST段

抬高性和非ST段抬高性)。稳定型心绞痛提示斑块稳定,心肌梗死提示斑块不稳定。按照冠脉病变支数分为:①单支病变:左前降支和左旋支或右冠状动脉中有1支或者1个分支血管狭窄程度在50%以上;②双支病变:上述中有2支病变,或者左主干病变(无论左前降支或者左旋支有无病变);③3支病变:上述中有3支血管病变。

3. 检测指标及方法:(1)PON1活性、LP-PLA₂活性与CRP的检测:所有入选对象采集空腹静脉血5ml,置于普通干管内,3000r/min离心15min,分离血清,-80℃储存备用。血清PON1活性与LP-PLA₂活性测定均采用连续检测法(试剂盒由上海润鸿生物科技有限公司提供);CRP测定采用免疫散射比浊法。(2)其他生化指标的检测:空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、HDL和LDL应用Beckman AU5800全自动生化分析仪进行检测。

4. 统计学方法:应用EpiData3.1软件录入数据,利用SPSS 17.0软件统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),资料组间比较用 t 检验、单因素方差分析及 χ^2 检验等,资料相关性Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本情况比较:本研究中,冠心病组88例,对照组32例,两组患者在年龄、性别、是否糖尿病、吸烟、饮酒等基本情况进行比较,两组在各项指标上比较差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

2. PON1、LP-PLA₂活性与生化指标相关性:由两组患者的血清PON1活性、LP-PLA₂活性与其他生化指标的相关性分析结果可知,冠心病组LP-PLA₂活性与总胆固醇、LDL之间呈正相关($P < 0.05$);PON1活性与生化指标之间无相关性($P > 0.05$,表1)。

3. PON1、LP-PLA₂活性与冠心病相关性:冠心病组患者血清PON1活性均值低于对照组,两组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。冠心病组患者中血清LP-PLA₂活性均值高于对照组水平,两组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

4. PON1、LP-PLA₂活性与冠脉病变支数分析:将冠心病组88例患者根据冠状动脉病变支数分为单

表 1 PON1、LP - PLA₂ 活性与生化指标相关性

指标	PON1		LP - PLA ₂	
	对照组	冠心病组	对照组	冠心病组
年龄	-0.47 *	-0.05	-0.28	-0.09
CRP	-0.13	-0.11	0.08	0.17
空腹血糖	0.22	-0.04	-0.25	0.04
甘油三酯	0.25	0.06	0.10	-0.09
总胆固醇	-0.03	0.01	0.22	0.23 *
HDL	-0.17	0.01	0.06	-0.04
LDL	0.05	-0.07	0.22	0.45 **

表中数值为 *Pearson* 相关系数 *r* 值; * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01

表 2 PON1、LP - PLA₂ 活性与冠心病相关性 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	PON1	LP - PLA ₂
对照组	32	329.53 ± 109.83	210.38 ± 47.63
冠心病组	88	244.86 ± 91.34 *	323.57 ± 84.44 *

与对照组比较, * *P* < 0.05

支、双支、3 支冠状动脉病变 3 组, 分别与对照组比较及病变的 3 组间两两比较提示: PON1 活性均值随病变支数增加而减少, 病变各组与对照组之间差异均存在统计学意义 (*P* < 0.05), 3 支病变组与单支及双支病变组之间差异存在统计学意义 (*P* < 0.05), 单支与双支病变组之间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。LP - PLA₂ 活性均值随病变支数增加而增加, 3 支病变组与其他病变各组及对照组的差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 其他组间比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05, 表 3)。

表 3 PON1、LP - PLA₂ 活性与冠状动脉病变支数关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PON1	LP - PLA ₂
对照组	32	329.53 ± 109.83	210.38 ± 47.63 [#]
单支病变组	31	277.71 ± 121.61 * [#]	286.19 ± 45.77 [#]
双支病变组	26	230.85 ± 74.60 * [#]	323.08 ± 63.38 [#]
3 支病变组	31	224.00 ± 54.98 *	361.35 ± 110.98

与对照组比较, * *P* < 0.05; 与 3 支病变组比较, [#]*P* < 0.05

5. PON1、LP - PLA₂ 活性与斑块稳定性分析: 将冠心病组 88 例患者根据分组方法和标准分为斑块稳定和斑块不稳定两组。分别与对照组比较及两组间进行两两比较提示: 斑块稳定组血清 PON1 活性均值高于斑块不稳定组和对照组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 血清 LP - PLA₂ 活性均值斑块不稳定组高于其他两组, 且差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 但 LP - PLA₂ 活性在斑块稳定组与斑块不稳定组间比较差异无统计学差异 (*P* > 0.05, 表 4)。

讨 论

PON1 是近年来发现的一种与 HDL 相关的糖蛋

表 4 PON1、LP - PLA₂ 活性与斑块稳定性分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PON1	LP - PLA ₂
对照组	32	329.53 ± 109.83 *	210.38 ± 47.63 [#]
斑块不稳定组	34	217.74 ± 60.74 *	338.03 ± 97.19
斑块稳定组	22	344.32 ± 111.65	262.00 ± 66.78 [#]

与斑块稳定组比较, * *P* < 0.05; 与斑块不稳定组比较, [#]*P* < 0.05

白, 在哺乳动物体内广泛分布于肝脏、血液、脾脏及脑组织等。其中肝脏和血液中 PON1 活性最高, 其活性成分主要与 HDL 结合。HDL 在人体抗氧化系统中发挥重要作用, 与 HDL 紧密结合的 PON1 可降低血浆及组织中的氧化应激水平而防止 AS 的发生。AS 患者的 HDL 构象由于某种因素发生变化, 从而影响血中 PON1 的活性使其降低、体内的抗氧化能力减弱, 导致氧化型低密度脂蛋白 (ox - LDL) 增加及 HDL 的功能部分丧失, 进而加剧 AS。有研究者认为 PON1 的遗传多态性与冠心病发生、发展密切相关^[5]。但多数临床研究更倾向于 PON1 活性与冠心病相关, 并强调其可能是冠心病的独立危险因素。国外研究发现血清 PON1 活性降低见于急性心肌梗死等与 AS 相关的疾病患者^[6,7]。

本研究在均衡了高血压、吸烟、饮酒、药物等可能对 PON1 活性的影响后, 结果显示冠心病组患者血清 PON1 活性均值明显低于对照组, 且两组之间的差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。本研究还就冠心病患者冠状动脉病变支数进行组间对比及与对照组比较研究显示, PON1 活性均值随冠状动脉病变支数增加而降低, 3 支病变组明显低于其他组, 各病变组与对照组之间差异均有统计学意义 (*P* < 0.05), 但单支和双支病变组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。由此可见, PON1 活性确实与冠心病的发病相关。将冠心病组患者分为斑块稳定组和斑块不稳定组比较发现, 血清 PON1 活性均值在斑块不稳定组最低, 且与其他两组之间差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 而 PON1 活性在斑块稳定组与对照组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 提示 PON1 活性与冠脉斑块的稳定性也有一定关系。

LP - PLA₂ 属于新近引起广泛关注的磷脂酶 A₂ 超家族。循环中的 LP - PLA₂ 主要由巨噬细胞分泌, 并接受炎性介质的调节, 在 AS 的发生、发展中起着重要作用^[8]。LP - PLA₂ 可以结合并水解脂蛋白, 产生脂质调节物, 修饰脂质颗粒, 这是其在血管炎症反应和 AS 过程中起作用的分子基础, 经其调节的 LDL 有潜在的促 AS 作用^[4,9]。大量研究结果提示 LP -

PLA₂ 浓度或活性与心血管疾病风险呈正相关,是心血管事件的独立危险因素^[10]。但关于 LP - PLA₂ 活性与冠状动脉斑块稳定性的关系目前尚存在较大争议。

本研究结果显示,冠心病组患者血清 LP - PLA₂ 活性与总胆固醇、LDL 水平呈正相关,与 CRP 无相关性,这与 Casas 等^[11] 研究结果一致。冠心病组 LP - PLA₂ 活性均值明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究同时分析比较 LP - PLA₂ 活性与冠状动脉病变支数的关系发现,LP - PLA₂ 活性均值随冠状动脉病变支数增加而升高,3 支病变组 LP - PLA₂ 活性最高,与对照组比较病变各组之间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),但双支病变与单支病变之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此可认为 LP - PLA₂ 活性增高与冠心病发病相关。分析 LP - PLA₂ 活性与冠脉斑块稳定性发现:LP - PLA₂ 活性在斑块不稳定组最高,与对照组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但与斑块稳定组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此本研究认为单纯运用 LP - PLA₂ 不能作为判断冠脉斑块稳定性的指标。

血清 PON1 与 LP - PLA₂ 作为新的抗氧化应激和炎性标志物在近年引起研究者广泛兴趣,本研究发现血清 PON1 及 LP - PLA₂ 活性与冠心病及冠状动脉病变支数有相关性;PON1 活性降低可作为冠状动脉斑块稳定性的观察指标。由于研究入选样本量有限,相关结论尚需进一步的研究验证。

参考文献

- 1 杨盛,张菲雯. 冠心病患者血清对氧磷酶 1 活性与糖化血红蛋白水平及冠状动脉病变的关系[J]. 中国动脉粥样硬化杂志,2012,20(4):351 - 356
- 2 Carza CA, Moutori VM, McCounell JP. Association between lipopro-

tein associated phospholipase A₂ and cardiovascular disease: a systematic review [J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(2): 159 - 165

- 3 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): 925 - 931
- 4 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, *et al.* ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management for dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1769 - 1818
- 5 薛巧玲. 对氧磷酶 1 与糖尿病合并冠心病关系的探讨[J]. 中外医疗, 2012, 31(20): 44 - 45
- 6 Daniil G, Phedonos AA, Holleboom AG, *et al.* Characterization of antioxidant/anti - inflammatory properties and apoA - I - containing subpopulations of HDL from family subjects with monogenic low HDL disorders [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(13 - 14): 1213 - 1220
- 7 Yilmaz H, Sayar N, Yilmaz M, *et al.* Serum paraoxonase 1 activity in women with metabolic syndrome [J]. Kardiol Pol, 2010, 68(11): 1219 - 1224
- 8 Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, *et al.* Expression of plasma platelet - activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation [J]. J Biol Chem, 1998, 273(7): 4012 - 4020
- 9 张林娜,侯静波. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 与冠心病[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(3): 136 - 140
- 10 Epps KC, Wilensky RL. LP - PLA₂ - a novel risk factor for high risk coronary and carotid artery disease [J]. J Intern Med, 2011, 269(1): 94 - 106
- 11 Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, *et al.* PLA₂G7 genotype, lipoprotein - associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10494 cases and 15624 controls of European Ancestry [J]. Circulation, 2010, 121(21): 2284 - 2293

(收稿日期: 2015 - 06 - 15)

(修回日期: 2015 - 09 - 17)

(上接第 103 页)

- 5 许振生. 腰段脊柱手术中椎体定位错误的原因分析 [J]. 广州医药, 1999, 30(5): 25 - 26
- 6 蔡俊丰, 彭庄, 祝建光, 等. 脊柱定位尺在胸腰椎后路手术前定位中的应用 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(4): 317 - 321
- 7 谭清实, 徐宝山, 夏群, 等. 腰椎定位器在腰椎间盘镜手术中的应用 [J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(3): 308 - 309

- 8 许海云, 石荣坚, 陆佳俊, 等. 椎弓根定位网在经皮球囊扩张椎体后凸成形术 (PKP) 术中椎弓根定位的应用 [J]. 大家健康: 学术版, 2012, 6(8): 4 - 6
- 9 贺石生, 张海龙, 顾昕, 等. 腰椎微创手术前定位器的设计及临床应用 [J]. 中华骨科杂志, 2011, 31(10): 1170 - 1171

(收稿日期: 2014 - 12 - 16)

(修回日期: 2015 - 01 - 19)