

脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平与冠状动脉疾病严重程度相关性

张 浩 杨志健 王连生 张定国

摘 要 **目的** 探讨国人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (LP-PLA₂) 活性与冠状动脉疾病 (coronary heart disease, CAD) 的严重程度相关性。**方法** 对 176 例疑似有 CAD 的患者进行冠状动脉造影, 观察冠状动脉狭窄程度。根据冠状动脉狭窄的支数, 分为对照组 (病变支数为 0)、单支病变组、多支病变组 (病变支数为 2 支及以上); 根据临床表现、心电图结果、心肌标志物和冠状动脉造影的结果, 患者分为对照组 (排除 CAD)、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛以及急性心肌梗死组, 用统计学方法比较各组之间 LP-PLA₂ 水平的不同。**结果** LP-PLA₂ 的活性随着冠状动脉病变支数增加而增加; 急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组 LP-PLA₂ 活性显著高于对照组和稳定型心绞痛组。**结论** 血浆 LP-PLA₂ 水平与冠状动脉疾病的严重程度呈正相关。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 冠状动脉疾病 冠脉造影

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.038

Relationship of the Lipoprotein-associated Phospholipase A₂ Activity with the Severity of Coronary Artery Diseases. Zhang Hao, Yang Zhijian, Wang Liansheng, et al. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 210009, China

Abstract Objective To investigate whether lipoprotein-associated phospholipase A₂ (LP-PLA₂) activity is positively associated with the severity of coronary artery diseases (CAD). **Methods** Totally 176 patients who were suspected to have coronary artery diseases were performed coronary angiography (CAG) to figure out the severity of coronary artery. According to the number of diseased coronary branches, 176 patients were divided into three groups: control group (no diseased coronary branches), single-vessel stenosis group, multiple vessels stenosis group (≥ 2 diseased coronary branches). According to clinical presentation, electrocardiography, cardiac biomarker, and CAG result, all patients were divided four groups: control (excluded CAD), stable angina (SA), unstable angina (UA) and acute myocardial infarction (AMI) groups. The level of LP-PLA₂ were compared statistically among the subgroup. **Results** The level of LP-PLA₂ increased with the increasing number of diseased coronary branches. The levels of LP-PLA₂ in AMI and UA groups was significantly higher when compared with control and SA groups. **Conclusion** The activity of lipoprotein-associated phospholipase A₂ is positively associated with the severity of coronary artery diseases.

Key words Lipoprotein-associated phospholipase A₂; Coronary artery diseases; Coronary angiography

尽管过去几十年对动脉粥样硬化性心血管疾病的诊断和治疗有了突飞猛进的进展, 但它仍旧是世界患病和死亡的最主要原因^[1]。众所周知, 炎症反应在动脉粥样硬化以及动脉粥样硬化性疾病中发挥重要的角色^[2, 3]。因而血清中增加的炎症标志物被认为是预测心血管疾病严重程度重要因素^[4]。先前有研究表明脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, LP-PLA₂) 是一种与动脉粥样硬化形成以及动脉斑块稳定性相关的炎症标志

物^[5]。本研究旨在探讨国人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 活性与冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的严重程度的相关性。

资料与方法

1. 一般资料: 选取 2015 年 12 月~2016 年 6 月在南京医科大学第一附属医院住院并行冠状动脉造影 (CAG) 检查的患者 176 例, 其中男性 132 例 (75%), 女性 44 例 (25%); 患者年龄 36~86 岁, 平均年龄 63.37 ± 11.66 岁。根据 CAG 结果, 至少有一支冠状动脉管腔狭窄程度 $\geq 50\%$ 即可诊断为冠心病, 而管腔狭窄程度 $< 50\%$ 者被纳入对照组。根据冠状动脉病变 (管腔狭窄程度 $\geq 50\%$) 支数分为单支病变, 多支病变 (病变支数 ≥ 2)。诊断为冠心病组结合临床表

现可分为稳定性心绞痛组(SA)、不稳定性心绞痛组(UA)、急性心肌梗死组(AMI)组。SA、UA、AMI诊断均按照2007年中华医学会心血管病学分会及2007年美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)诊断标准。实验纳入者排除既往接受冠状动脉旁路移植术治疗者;合并感染、严重肝肾功能不全、胰腺疾病、甲状腺功能亢进、肿瘤或结缔组织疾病者。

2. 冠状动脉造影及冠状动脉病变程度评价:冠状动脉造影采用标准Judkins法,每一血管至少3个以上的多体投位照,造影结果由经验丰富的心内科医生阅读并记录。按照AHA/ACC规定的冠状动脉血管图像分段评价标准,对每支冠状动脉血管病变狭窄程度进行定量评价。

3. 血浆LP-PLA₂水平检测:所有受试者均常规禁食8h后,于次日早晨抽取外周静脉血5ml,肝素抗凝,30min内以3000/r离心15min,保留血浆,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测LP-PLA₂浓度,实验步骤严格按照试剂商说明书操作。

4. 统计学方法:所有数据采用SPSS 16.0统计软件进行统计分析,计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检

验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

176例患者冠状动脉造影结果表明,造影正常对照组49例,冠心病组127例。按照血管病变程度区别,其中单支病变组61例,多支病变组66例;按照病变性质区分,冠心病组中SA组32例,UA组55例,AMI组40例。

1. LP-PLA₂水平与冠状动脉病变支数的关系:多支病变组与对照组相比较,在年龄构成、空腹血糖(FBG)、脂蛋白a[LP(a)]、高密度脂蛋白(HDL-C)等基础资料比较差异有统计学意义($P < 0.05$),单支病变组与对照组以及多支病变组分别比较,各项基础资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$ 表1)。可以看出,相对于对照组,单支病变组LP-PLA₂水平显著增高,而多支病变组和对照组以及单支病变组分别相比较,LP-PLA₂水平也显著增高;在匹配以上所有协变量[年龄、男性、吸烟、高血压病、糖尿病、FBG、Lp(a)、TC、TG、LDL-C、HDL-C]后,LP-PLA₂水平依旧和冠状动脉病变的严重程度相关,多支病变组和对照组的比值比(OR值)为1.011,95%可信区间(CI)为1.006~1.017($P < 0.05$)。

表1 LP-PLA₂水平与冠脉病变支数的关系[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组($n=49$)	单支病变组($n=61$)	多支病变组($n=66$)
年龄(岁)	60.63 ± 11.96	63.16 ± 12.88	65.23 ± 10.93 *
男性	34(69.4)	51(83.6)	47(71.2)
吸烟	14(28.6)	25(41.0)	27(40.9)
高血压病	28(57.1)	36(59.0)	46(69.7)
糖尿病	9(18.4)	16(26.2)	20(30.3)
FBG(mmol/L)	5.35(4.35~9.52)	6.04(4.22~11.15)	6.27(3.91~12.44)
Lp(a)(mmol/L)	230.39(6~535)	262.12(34~1168)	346.55(33~1103)
TC(mmol/L)	4.40 ± 1.13	4.20 ± 0.20	4.52 ± 1.28
TG(mmol/L)	1.52 ± 0.97	1.51 ± 0.87	1.78 ± 0.87
LDL-C(mmol/L)	2.82 ± 0.93	2.59 ± 0.84	2.88 ± 1.02
HDL-C(mmol/L)	1.17 ± 0.28	1.09 ± 0.23	1.04 ± 0.26 *
LP-PLA ₂ (ng/ml)	172.83(81~356)	230.95(102~456) *	289.24(100~430) **

与对照组比较,* $P < 0.05$;与单支病变组比较,** $P < 0.05$

2. LP-PLA₂水平与冠心病各临床类型的关系:如表2所示,分别与对照组相比较,UA组和AMI组中HDL-C水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其他基础资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。UA组和AMI组分别与对照组和SA组相比较LP-PLA₂水平显著增高;SA组和对照组比较,LP-PLA₂水平差异无统计学意义($P > 0.05$);AMI组与UA组比

较,LP-PLA₂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。在匹配以上所有协变量[年龄、男性、吸烟、高血压病、糖尿病、FBG、Lp(a)、TC、TG、LDL-C、HDL-C]后,LP-PLA₂水平依旧和病情的严重程度相关,AMI组和对照组的比值比(OR值)为1.014,95%可信区间(CI)为1.008~1.021($P < 0.05$)。

表 2 Lp - PLA₂ 水平与各临床类型的关系 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组 (n = 49)	SA 组 (n = 32)	UA 组 (n = 55)	AMI 组 (n = 40)
年龄 (岁)	60.63 ± 11.96	66.00 ± 13.66	64.80 ± 10.99	62.05 ± 11.58
男性	34 (69.4)	25 (78.1)	42 (76.4)	31 (77.5)
吸烟	14 (28.6)	11 (34.3)	23 (41.8)	18 (45)
高血压病	28 (57.1)	20 (62.5)	42 (76.4)	20 (50)
糖尿病	9 (18.4)	10 (31.2)	14 (25.5)	12 (30)
FBG (mmol/L)	5.35 (4.35 ~ 9.52)	6.13 (4.22 ~ 12.26)	6.14 (4.45 ~ 16.14)	6.23 (3.91 ~ 12.44)
Lp (a) (mmol/L)	230.39 (6 ~ 535)	282.16 (10 ~ 1168)	308.20 (22 ~ 1268)	322.03 (34 ~ 914)
TC (mmol/L)	4.40 ± 1.13	4.25 ± 1.13	4.31 ± 1.19	4.53 ± 1.15
TG (mmol/L)	1.52 ± 0.97	1.65 ± 0.96	1.64 ± 0.96	1.65 ± 0.69
LDL - C (mmol/L)	2.82 ± 0.93	2.65 ± 0.89	2.65 ± 1.02	2.94 ± 0.88
HDL - C (mmol/L)	1.17 ± 0.28	1.11 ± 0.22	1.05 ± 0.27 *	1.04 ± 0.24 *
Lp - PLA ₂ (ng/ml)	172.83 (81 ~ 356)	193.84 (100 ~ 405)	263.95 (101 ~ 418) * #	311.45 (117 ~ 456) * #

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

讨 论

冠状动脉粥样硬化性心脏病是目前影响人类健康的重要疾病之一,随着人们生活环境的改变,其发生率、病死率呈逐年上升的趋势。冠心病的发生、发展与冠状动脉粥样硬化有直接的联系,而冠状动脉粥样硬化与炎症密切相关,它是炎症反应和血管内皮功能失常相互作用引起的一个动态病变过程,炎症因子在其发生、发展过程中发挥着重要作用。LP - PLA₂ 能够促进冠状动脉粥样硬化,对冠心病的发生、发展具有独立的预测价值,影响疾病的严重程度^[6,7]。LP - PLA₂ 又称为血小板活化因子水解酶,由多种炎性细胞,如巨噬细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞分泌产生^[8],它能够水解低密度脂蛋白中的氧化磷脂,形成炎性因子氧化脂肪酸和溶血卵磷脂,二者都是炎性介质,能刺激细胞因子和黏附因子产生,这些都有助于促进局部炎症反应和动脉粥样硬化斑块的形成^[8-10]。LP - PLA₂ 水平与血管内皮功能紊乱和动脉粥样硬化密切相关,而且可能内皮紊乱以及动脉粥样硬化越严重,LP - PLA₂ 水平越高^[11]。

之前,多项研究认为血浆中 LP - PLA₂ 水平的升高可视为 CAD 或者脑梗死事件中独立的危险因素,本研究的结果在匹配一些基础资料后,在一定程度上也进一步证实了 LP - PLA₂ 对于预测 CAD 严重程度的独立性。LP - PLA₂ 不依赖于其他风险预测因子,可以为心脑血管疾病的预防及治疗提供重要的依据。Berger 等^[12] 经过研究认为使用 LP - PLA₂ 抑制剂和安慰剂对比治疗,能够显著改善心血管事件的发生。Daida 等^[13] 也认为 LP - PLA₂ 水平的降低不仅能够延缓动脉粥样硬化进程,同时也能降低心血管事件的发生率。然而,在最近的两个临床试验中却认为,使

用磷脂酶 A₂ 抑制剂达普拉缇,并不能改善 CAD 的发生,这些研究结果似乎是矛盾的^[14,15]。在本研究中,在排除其他基础资料的影响后,AMI 组和 UA 组的 LP - PLA₂ 水平显著高于对照组,并且随着冠脉病变支数的增加,LP - PLA₂ 水平也显著逐渐增加,说明检测 LP - PLA₂ 活性不仅有助于判断冠心病病情的严重程度,也有利于估计冠状动脉粥样硬化病变的严重程度,这些分别与 Blankenber 等^[16] 以及刘甲兴等^[17] 的研究相一致。对于 AMI 组和 UA 组 LP - PLA₂ 水平显著高于对照组的原因,笔者认为这是由于 LP - PLA₂ 持续从此两组冠状动脉中不稳定的斑块或者破裂的斑块释放进入血液造成的,而 LP - PLA₂ 水平增加可能也预示着发生心血管事件的风险也在增加。

本研究也存在一定局限性,首先研究相对时间较短且病例较少,仍需要大宗病例补充说明;其次样本病例没有排除抽血前因为病情需要服用降血脂药以及阿司匹林等药物的患者,这可能会对结果造成一定误差,但 Cai 等认为他汀类药物并不会影响 LP - PLA₂ 水平与冠状动脉疾病严重程度之间的联系。

综上所述,LP - PLA₂ 作为一个较新的炎性标志物,尽管在动脉粥样硬化中所起的作用尚存在争议,但越来越多证据表明其在冠状动脉粥样硬化发生、发展过程中发挥着至关重要的作用,本研究也补充说明了 LP - PLA₂ 活性与 CAD 的严重程度呈正相关,这可以为预测 CAD 的发生以及预后的判断提供有力的依据。

参考文献

1 Goff D C JR, Lloyd - Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S49 – S73
 - 2 Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease [J]. *New Eng J Med*, 1999, 340(2): 115 – 126
 - 3 Libby P. Act local, act global: inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques [J]. *J Am College Cardiol*, 2005, 45(10): 1600 – 1602
 - 4 Kiechl S, Willeit J, Mayr M, *et al.* Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein – associated phospholipase A₂ activity, and 10 – year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study [J]. *Arterioscleros Thromb, Vasc Biol*, 2007, 27(8): 1788 – 1795
 - 5 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
 - 6 May HT, Horne BD, Anderson JL, *et al.* Lipoprotein – associated phospholipase A₂ independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death [J]. *Am Heart J*, 2006, 152(5): 997 – 1003
 - 7 徐冬玲, 刘军妮, 杜贻萌, 等. 脂蛋白相关磷脂酶与冠状动脉易损斑块的相关性 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(8): 651 – 654
 - 8 Tew DG, Southan C, Rice SQ, *et al.* Purification, properties, sequencing, and cloning of a lipoprotein – associated, serine – dependent phospholipase involved in the oxidative modification of low – density lipoproteins [J]. *Arterioscleros, Thromb, and Vasc Biol*, 1996, 16(4): 591 – 599
 - 9 Stafforini DM. Biology of platelet – activating factor acetylhydrolase (PAF – AH, lipoprotein associated phospholipase A₂) [J]. *Cardio-vascu Drugs Thera*, 2009, 23(1): 73 – 83
 - 10 黎奇才. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 与急性心肌梗死并发症的关系 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2013, 34(13): 1897 – 1898
 - 11 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(21): 2715 – 2721
 - 12 Berger JS, Ballantyne CM, Davidson MH, *et al.* Peripheral artery disease, biomarkers, and darapladib [J]. *Ame Heart J*, 2011, 161(5): 972 – 978
 - 13 Daida H, Iwase T, Yagi S, *et al.* Effect of darapladib on plasma lipoprotein – associated phospholipase A₂ activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe [J]. *Circulat J*, 2013, 77(6): 1518 – 1525
 - 14 Investigators S, White HD, Held C, *et al.* Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(18): 1702 – 1711
 - 15 O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, *et al.* Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID – TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10): 1006 – 1015
 - 16 Blankenberg S, Stengel D, Rupprecht HJ, *et al.* Plasma PAF – acetylhydrolase in patients with coronary artery disease: results of a cross – sectional analysis [J]. *J Lipid Rese*, 2003, 44(7): 1381 – 1386
 - 17 刘甲兴, 郑兴, 秦永文, 等. 脂蛋白相关性磷脂酶 A₂ 活性能反映冠状动脉粥样硬化病变程度 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27(4): 391 – 395
- (收稿日期:2016 – 10 – 19)
(修回日期:2016 – 10 – 27)
-
- (上接第 146 页)
- 3 Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs [J]. *PLoS Med*, 2010, 7(3): e1000220
 - 4 Murali Mohan BV, Sen T, Ranganath R. Systemic manifestations of COPD [J]. *J Assoc Physicians India*, 2012, 60:44 – 47
 - 5 Molen T. Co – morbidities of COPD in primary care: frequency, elation to COPD, and treatment consequences [J]. *Primary Care Res J*, 2010, 19(4): 326 – 334
 - 6 Gin WQ, Min SFR, Senthiselvan A, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a Meta – analysis [J]. *Thorax*, 2004, 59(7), 574 – 580
 - 7 Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, *et al.* IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: case control study [J]. *BMC Med Gene*, 2009, 10:23
 - 8 Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence [J]. *Thorax*, 2010, 65(10): 930 – 936
 - 9 Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA, *et al.* Reduced soluble receptor for advanced glycation end – products in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(3): 516 – 522
 - 10 Nena M, Bojan M, Maja M, *et al.* Correlation of C – Reactive Protein and COPD severity [J]. *Acta Clin Croat*, 2016, 55(1): 41 – 48
 - 11 Simonovska L, Ahmeti I, Mitreski V. Evaluation of C – reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Open Access Macedonian J Med Scie*, 2015, 3(2): 283 – 286
 - 12 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 187(4): 347 – 365
 - 13 Finney LJ, Ritchie A, Pollard E, *et al.* Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on *Hemophilus influenza* [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 1119 – 1132
 - 14 Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, *et al.* Serum amyloid is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(3): 269 – 278
 - 15 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255
- (收稿日期:2016 – 10 – 26)
(修回日期:2016 – 10 – 29)