

磷脂酶 A2 与非 ST 段抬高急性冠脉综合征临床相关性研究

严建军¹, 高伟^{2*}, 徐崇利¹, 张郁青¹, 陈广胜¹, 连小清¹, 周本军¹, 李雪琦¹, 叶笑天¹

¹南京医科大学附属江宁医院心内科, 江苏 南京 211100; ²南京医科大学附属逸夫医院老年医学科, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的:研究脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)与非 ST 段抬高急性冠脉综合征(non-ST-elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS)血管病变严重程度以及预后之间的关系。方法:选取南京医科大学附属江宁医院心血管内科 2014 年 1 月至 2015 年 5 月经冠脉造影术确诊的 NSTEMI-ACS 患者 95 例,其中不稳定性心绞痛 46 例,非 ST 段抬高型心肌梗死 49 例。按年龄以及性别配比选取同期冠脉造影术正常的患者 62 例作为对照组。根据患者冠脉病变支数分为单支病变、双支病变和三支病变组。对所有患者术后随访 1 年,记录相关主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况。探讨不同 Lp-PLA2 水平与 NSTEMI-ACS 患者预后的关系。结果:不稳定性心绞痛组以及非 ST 段抬高心肌梗死组患者 Lp-PLA2 水平较对照组明显增高,其中非 ST 段抬高心肌梗死组患者较不稳定性心绞痛组升高更为显著。此外,随着病变支数增加,血浆 Lp-PLA2 水平也逐渐升高。发生 MACE 事件组患者 Lp-PLA2 水平明显高于未发生 MACE 事件对象。结论:Lp-PLA2 水平与 NSTEMI-ACS 冠状动脉病变支数有密切关系,并且 Lp-PLA2 水平与 NSTEMI-ACS 患者发生 MACE 事件相关。

[关键词] 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 严重程度; 预后; 非 ST 段抬高急性冠脉综合征; 冠心病

[中图分类号] R514.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1711-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20181210

Association of Lp-PLA2 with the severity and prognosis of NSTEMI-ACS

Yan Jianjun¹, Gao Wei^{2*}, Xu Chongli¹, Zhang Yuqing¹, Chen Guangshen¹, Lian Xiaoqing¹, Zhou Benjun¹, Li Xueqi¹, Ye Xiaotian¹

¹Department of Cardiology, the Affiliated Jiangning Hospital of NMU, Nanjing 211100; ²Department of Geriatrics, the Affiliated Sir Run Run Hospital of NMU, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** The aim of the present study was to evaluate the relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2) with the severity and prognosis of non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). **Methods:** We conducted a hospital-based study to examine the potential association of Lp-PLA2 with the severity and prognosis of NSTEMI-ACS. A total of 157 unrelated subjects (46 UAP patients, 49 Non-STEMI patients and 62 non-CAD subjects as control) who underwent elective coronary angiography from January 2014 to May 2015 admitted to Department of Cardiology, the Affiliated Jiangning Hospital of NMU. **Results:** We observed that the plasma levels of Lp-PLA2 were significantly higher among non-ACS patients compared to non-CAD subjects, moreover, its level is most high in Non-STEMI patients. There was also a highly remarkable association of Lp-PLA2 with double-vessel and triple-vessel disease when patients were divided into subgroups based on the number of diseased vessels. After 1-year follow up, we found that Lp-PLA2 levels were also related to events of MACE with statistical significance. **Conclusion:** Our results suggest that Lp-PLA2 is associated with the severity and prognosis of NSTEMI-ACS.

[Key words] Lp-PLA2; severity; prognosis; NSTEMI-ACS; CAD

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(12): 1711-1714]

[基金项目] 江苏省科教强卫工程青年医学人才项目(QN-RC2016857); 江办省自然科学基金青年基金(BK20171051); 国家自然科学基金青年基金(81700331)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: gaowei84@njmu.edu.cn

目前冠心病为引起我国城乡居民死亡的主要疾病之一^[1]。急性冠脉综合征为冠心病的重要临床疾病类型,分为非 ST 段抬高和 ST 段抬高急性冠脉综合征。其中非 ST 段抬高急性冠脉综合征(non-ST-elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS)包括

不稳定性心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死两种类型。近年来研究发现脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)作为一种新的炎症相关因子,其在动脉粥样硬化斑块发生、发展以及破裂过程中起着重要作用^[2-4]。Lp-PLA2与NSTE-ACS血管病变严重程度以及预后之间的关系少见研究报道,因此我们拟探讨Lp-PLA2与NSTE-ACS血管病变严重程度以及预后之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入南京市江宁医院心血管内科2014年1月至2015年5月经冠脉造影术确诊的NSTE-ACS患者,纳入标准为首次诊断冠心病,年龄35~80岁,无服用降脂药物历史。最终纳入合格研究95例,其中不稳定性心绞痛46例,非ST段抬高型心肌梗死49例。按年龄以及性别配比选取同期冠脉造影术正常的患者62例作为对照组。收集患者一般资料、实验室检查结果以及相关病史资料。排除标准:①既往已确诊冠心病并行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或药物治疗、心肌病、心肌炎、心脏瓣膜病、心力衰竭等其他器质性心脏病;②恶性肿瘤;③急慢性炎症性相关性疾病;④严重肝、肾功能不全。

1.2 方法

1.2.1 分组标准和方法

NSTE-ACS患者根据相关诊断标准分为不稳定性心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死组^[5]。根据患者冠脉造影结果分为:①单支病变组:前降支、回旋支或者右冠脉仅有一支狭窄 $\geq 50\%$;②双支病变组:前降支、回旋支或者右冠脉任何两支狭窄 $\geq 50\%$ 或者左主干狭窄 $\geq 50\%$;③三支病变组:三支血管均狭窄 $\geq 50\%$ 或者左主干合并右冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 。冠脉造影结果由2名心脏介入专家分别独立评判。根据全球急性冠状动脉事件登记(global registry of acute coronary events, GRACE)评分^[6]将NSTE-ACS患者分为:高危组(GRACE评分 > 140 分);中危组(GRACE评分 $109\sim 140$ 分);低危组:(GRACE评分 ≤ 108 分)。所有NSTE-ACS患者均接受PCI治疗,术后规范化药物治疗,在出院后1、3、6、9、12个月时进行电话或者来院随访,记录相关主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况。其中心力衰竭定义为:①一般临床特征符合;②氨基末端脑钠肽前体 ≥ 125 pg/mL或脑利钠肽(brain na-

triuretic peptide, BNP) ≥ 35 pg/mL。恶性心律失常定义为短时间内引起血流动力学障碍,导致患者晕厥甚至猝死的心律失常,包括室颤、室速、多形性室早、阵发性室上性心动过速、室速Ⅲ度房室传导阻滞等类型。显著由心血管疾病造成的死亡或是不能明确死于非心血管因素的死亡均定义为心血管死亡。

1.2.2 Lp-PLA2检测

患者于入院首日清晨抽取隔夜空腹静脉血5 mL,装入EDTA抗凝管中,混匀后在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $2\ 000$ r/min条件下离心10 min,收集上层血浆并装入EP冻存管中,在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。采用ELISA测定血浆Lp-PLA2浓度,试剂盒从上海歌凡生物有限公司购买,所有操作均严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS17.0统计软件,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验进行,单因素方差分析进行多组间的比较,并且进一步采用LSD- t 检验进行组间比较。协方差分析校正常见混杂因素的影响。计数资料用绝对数表示,组间比较采用卡方检验。双侧 $P \leq 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组间基本临床特征及Lp-PLA2水平

对照组、不稳定性心绞痛组以及非ST段抬高心肌梗死组对象年龄、性别、体质指数、高血压比例、高脂血症比例均没有差异。与对照组相比,不稳定性心绞痛以及非ST段抬高心肌梗死组糖尿病比例、吸烟比例显著升高。NSTE-ACS患者血浆Lp-PLA2水平较对照组明显升高,另外,与不稳定性心绞痛组相比,非ST段抬高心肌梗死患者血浆Lp-PLA2水平显著增高(表1)。

2.2 血浆Lp-PLA2与冠状动脉病变数目的关系

校正年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病史、他汀药物史和GRACE评分后,Lp-PLA2在对照组、单支病变、双支病变以及三支病变组呈明显的上升趋势[(73.5 ± 28.6)、(106.1 ± 44.9)、(137.8 ± 40.5)、(165.8 ± 47.7) ng/mL, $F=51.20$, $P < 0.001$]。进一步两两比较结果发现,三支病变组Lp-PLA2水平高于双支病变以及单支病变组,而双支病变组高于单支病变组。

2.3 NSTE-ACS患者1年随访结果

分析95例患者1年随访结果发现,GRACE评分

表1 各组一般临床资料以及Lp-PLA2水平

Table 1 Comparison of clinical characteristics and Lp-PLA2 among different groups

临床特征	对照组(n=62)	不稳定性心绞痛(n=46)	非ST段抬高心肌梗死(n=49)	F/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	60.4 ± 8.5	59.2 ± 8.9	61.8 ± 9.5	1.008	0.36
男性[n(%)]	49(79.0)	36(78.2)	40(81.6)	0.18	0.91
体质指数(kg/m ²)	24.6 ± 2.3	24.2 ± 2.6	25.2 ± 2.9	1.81	0.16
高血压[n(%)]	31(51.6)	26(56.5)	30(61.2)	1.42	0.49
糖尿病[n(%)]	5(8.1)	11(23.9)*	11(22.4)*	6.03	0.04
高脂血症[n(%)]	23(37.1)	18(39.1)	24(49.0)	1.73	0.42
吸烟史[n(%)]	19(30.6)	27(58.7)*	30(61.2)*	13.00	0.001
他汀药物史[n(%)]	18(29.0)	18(39.1)	20(40.8)	1.99	0.36
Lp-PLA2(ng/mL)	73.5 ± 28.6	124.5 ± 47.4*	153.9 ± 52.4**	51.20	<0.001

与对照组相比,*P<0.05;:与不稳定性心绞痛组相比,**P<0.05。

低危组、中危组以及高危组三组之间发生主要心血管不良事件比例有显著差异(表2)。校正年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病史、他汀药物服用史和GRACE评分后,MACE发生组血浆Lp-PLA2水平较未发生组显著升高[(169.1 ± 46.7)ng/mL vs. (127.3 ± 52.1)ng/mL, P<0.05],进一步分析各事件发生人群中血浆Lp-PLA2水平,心血管死亡组[(183.2 ± 62.1)ng/mL,心力衰竭[(175.2 ± 45.1)ng/mL]以及心绞痛[(161.6 ± 42.1)ng/mL]发生组血浆Lp-PLA2水平均较对照组均有显著升高(P<0.05)。恶性心律失常组Lp-PLA2水平仍升高,但无统计学差异。

表2 不同GRACE评分组MACE事件发生情况

Table 2 The occurrence of MACE events in different GRACE score groups

组别	(n)		
	低危组	中危组	高危组
病例数	29	34	33
心血管死亡(例)	0	1	3
心力衰竭(例)	1	2	4
心绞痛(例)	2	5	6
恶性心律失常(例)	1	1	2
总心血管事件[n(%)]	4(13.8)	9(26.5)*	15(45.5)**

与低危组相比,*P<0.05;与中危组相比,**P<0.05。

3 讨论

NSTE-ACS具有起病急、临床风险高、复杂冠脉病变多见以及预后差的特点,近年来已引起大量临床工作者的重视。如何对NSTE-ACS进行早期识别、判断冠脉病变的严重程度、评估临床风险以及预后正受到越来越多的关注。

NSTE-ACS起病的病理生理基础为冠状动脉内

易损斑块破裂继续血栓引起血管不完全闭塞^[7]。易损斑块的特点为含有薄的纤维膜、大的脂质核心、大量的炎症细胞以及较少的血管平滑肌细胞。在易损斑块的发生发展以及破裂过程中,炎症反应发挥着关键性作用^[8]。Lp-PLA2又称血小板活化因子乙酰水解酶,属于磷酸酯酶A2超家族,主要由炎症细胞(巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞以及肥大细胞等)分泌。Lp-PLA2可以促进低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)的氧化修饰,促进巨噬细胞吞噬ox-LDL生成泡沫细胞,并且可以作用于ox-LDL生成溶血卵磷脂以及氧化自由脂肪酸。这些物质可以活化炎症细胞,产生多种炎症因子,进一步激活蛋白水解酶,诱导平滑肌细胞凋亡以及降解胶原成分使纤维帽变薄,最终促使易损斑块形成以及继发血栓形成^[9]。

WOSCOPS研究表明循环Lp-PLA2水平与冠心病发病风险成正相关,首次提出Lp-PLA2可成为评估心血管风险的潜在生物学指标^[10]。近年来研究发现,Lp-PLA2与斑块稳定性有密切关系。早期斑块相比,易损以及破裂斑块中Lp-PLA2表达显著升高,在斑块坏死核心以及周围巨噬细胞中Lp-PLA2明显高表达^[11]。同样,Blankenberg等^[12]研究结果发现与对照组相比,急性冠脉综合征患者血浆Lp-PLA2水平明显升高,且急性冠脉综合征患者比稳定性心绞痛患者升高更为明显。与上述研究结果一致,本研究发现不稳定性心绞痛以及非ST段抬高型心肌梗死患者中Lp-PLA2水平明显升高,与不稳定性心绞痛组相比,非ST段抬高型心肌梗死组中Lp-PLA2水平显著升高。进一步分析Lp-PLA2与NSTE-ACS血管严重程度之间的关系,结果发现随着病变程度增加,Lp-PLA2水平逐渐升高,提示血浆Lp-

PLA2可能能够预测冠状动脉病变的严重性。

在本研究中,根据GRACE评分,把NSTE-ACS患者分为低危、中危以及高危三组。随访结果发现,随着GRACE评分增加,MACE事件的发生率也升高。与未发生MACE组相比,MACE发生组血浆Lp-PLA2水平明显升高,这一结果与相关研究结果相似^[13]。

相关研究发现他汀类药物能显著降低患者的Lp-PLA2水平,且影响Lp-PLA2的预测价值^[14]。本研究中各组研究对象之间他汀类药物服用史无显著差异,且在数据分析中将他汀类药物服用与否作为混杂因素控制,降低了他汀类药物对Lp-PLA2预测作用的影响。综上本研究发现Lp-PLA2水平与NSTE-ACS冠状动脉病变支数有密切关系,且Lp-PLA2水平与NSTE-ACS患者发生远期MACE风险相关。但Lp-PLA2测定仅仅在一个时间点测定了一次,这可能不能全面的反映患者的Lp-PLA2真实水平,也是本研究的一项不足之处。相关结果仍需大规模多中心的临床研究予以证实。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.代表中国心血管病报告编写组.中国心血管病报告2015概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528
- [2] Li JW, Wang H, Tian JP, et al. Change in lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Medicine*, 2018, 97(28): e11517
- [3] Liu HM, Yao Y, Wang YX, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: A cross-sectional study[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 5145-5150
- [4] 赵娜娜,洪梅,鲁翔,等.脂蛋白磷脂酶A2基因I198T和R92H多态性与中国汉族人群冠心病的相关性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(1): 73-77
- [5] 葛均波,陈韵岱.非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2017, 5:359-76
- [6] Palmerini T, Genereux P, Caixeta AA, et al. A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention the ACUITY-PCI (acute catheterization and urgent intervention triage Strategy - Percutaneous coronary intervention) risk score [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(11):1109-1116
- [7] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10):719-728
- [8] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7):1282-1292
- [9] 张彤格,贾玫.脂蛋白相关生磷脂酶A2与冠心病相关性研究进展[J].中华检验医学杂志,2015,38(5): 493-497
- [10] Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)[J]. *Circulation*. 1998, 97(15):1440-5
- [11] Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11):2523-2529
- [12] 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 Res*, 2003, 44(7):1381-1386
- [13] De Mauri A, Vidali M, Chiarinotti D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts cardiovascular events in dialyzed patients [J]. *J Nephrol*. 2018, [Epub ahead of print]
- [14] Ridker PM, Pradhan A, Macfadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the Jupiter trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841):565-571

[收稿日期] 2018-05-13