

· 临床研究 ·

血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与急性心肌梗死患者心功能的相关性研究

吴鑫¹, 钱焱霞², 庞斯斯^{3*}, 徐冰⁴, 王俊宏²

¹南京医科大学第一附属医院产科实验室, ²心脏科, ³老年心脏科, 江苏 南京 210029; ⁴苏北人民医院心脏科, 江苏 扬州 225001

[摘要] 目的: 研究急性心肌梗死患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)浓度变化情况及其与心肌梗死后心功能的相关性。方法: 连续入选急性心肌梗死患者 90 例, 测定患者入院即刻(T0)、入院次日(T1)、入院第 3 天(T2)和入院第 7 天(T3)血浆 Lp-PLA2 及梗后 1 个月(T4)N 端前体脑钠肽(NT-proBNP)水平, 并采用二维心脏超声测定 T1 和 T4 患者左室射血分数(LVEF), Pearson 相关分析 Lp-PLA2 与 LVEF 及 NT-proBNP 的相关性。以 43 例同期入院稳定性心绞痛患者和 48 例健康体检者作为对照。结果: 急性心肌梗死患者血浆 Lp-PLA2 水平呈动态改变, 梗发时显著增高, 而入院第 7 天后基本降至对照组水平[(61.42±36.99)mg/L vs. (49.83±27.17)mg/L, $P > 0.05$]。相关性分析显示入院即刻(T0)血浆 Lp-PLA2 水平与 C 反应蛋白水平($r=0.06, P > 0.05$)及血浆肌钙蛋白 T 水平($r=-0.07, P > 0.05$)均无显著相关性。进一步研究发现入院时(T0)血浆 Lp-PLA2 水平与 T4 血浆 NT-proBNP 水平($P=0.16, P > 0.05$)、左室射血分数(LVEF)($r=-0.09, P > 0.05$)及 T4 与 T1 LVEF 差值(Δ LVEF)($r=0.04, P > 0.05$)均无显著相关性。结论: 血浆 Lp-PLA2 水平反映了急性心肌梗死动脉斑块不稳定状态, 但与急性心肌梗死患者梗死后心功能恢复情况无关。

[关键词] 急性心肌梗死; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 左室射血分数

[中图分类号] R542.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)10-1437-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20191006

Relationship between concentration of plasma Lp-PLA2 and cardiac function after acute myocardial infarction

Wu Xin¹, Qian Yanxia², Pang Sisi^{3*}, Xu Bing⁴, Wang Junhong²

¹Laboratory of Obstetrics, ²Department of Cardiology, ³Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ⁴Department of Cardiology, Northern Jiangsu Province Hospital, Yangzhou 210029, China

[Abstract] **Objective:** To study the change of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2) concentration in patients with acute myocardial infarction(AMI) and its correlation with cardiac function after AMI. **Methods:** Ninety consecutive AMI patients who met the study criteria were enrolled. The plasma Lp-PLA2 levels were measured immediately after admission(T0), the next day(T1), the third day(T2), and the seventh day(T3), N-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP) was measured one month after AMI(T4), left ventricular ejection fraction(LVEF) was measured by two-dimensional echocardiography at T1 and T4. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between Lp-PLA2 and LVEF or NT-proBNP. In addition, 48 healthy volunteers and 43 stable angina pectoris patients were enrolled as the controls. **Results:** The level of plasma Lp-PLA2 showed dynamic changes after AMI, it was increased significantly after the onset of the disease, but decreased to normal level after 7th days of admission [(61.42±36.99)mg/L vs. (49.83±27.17)mg/L, $P > 0.05$]. The correlation analysis showed that there was no significant correlation between on-admission plasma Lp-PLA2 and C-reactive protein level($r=0.06, P > 0.05$) or between Lp-PLA2 and cardiac troponin T level($r=-0.07, P > 0.05$). Further studies showed that there was no significant correlation between plasma Lp-PLA2 level at T0 and

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570328); 江苏省医学重点人才项目(ZDRCB2016005)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: panglisi82@163.com

plasma NT-proBNP level at T4($r=0.16, P > 0.05$) or LVEF at T4($r=-0.09, P > 0.05$) or the difference of LVEF between T1 and T4($r=0.04, P > 0.05$). **Conclusion:** The plasma level of Lp-PLA2 showed dynamic changes after AMI, which reflected the unstable state of artery plaques, but it was not related to the recovery of cardiac function after AMI.

[Key words] acute myocardial infarction; lipoprotein-associated phospholipase A2; left ventricular ejection fraction

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(10): 1437-1441]

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2), 亦称血小板活化因子乙酰水解酶, 它经成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌, 并受炎症介质的调节, 具有促炎症和促动脉粥样硬化的作用^[1]。近年来越来越多的证据表明它是反映动脉粥样硬化斑块稳定程度的一种新的炎症反应标志物^[2-4]。它在血液中的活性可动态反映动脉粥样斑块的炎症程度, 浓度越高风险越大^[5-6]。而在急性心肌梗死中 Lp-PLA2 与心梗发生的关系及其在心梗后心肌修复中的作用仍不明确^[7-9]。He 等^[10]发现, Lp-PLA2 可以通过减少修复型巨噬细胞的产生来影响心梗后心肌细胞的修复过程, 从而影响心梗后心脏功能及心血管事件的发生, 而 Stankovic 等^[11]研究则进一步提示, 高水平的血浆 Lp-PLA2 可以预测急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后 30 d 临床心血管事件的发生。但也有研究发现, 采用药物降低 Lp-PLA2 活性并不能减少冠心病患者终点事件的发生^[7]。因此, 本研究拟对急性心肌梗死患者血浆 Lp-PLA2 的蛋白水平及其动态变化情况以及与心功能相关性进行研究, 以期探讨 Lp-PLA2 水平与急性心肌梗死发生及心脏功能的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

2016年9月—2017年4月期间在苏北人民医院连续招募了90例符合研究标准的急性ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者。研究方案按照1964年《赫尔辛基宣言》及其后修正案中规定的伦理标准执行, 经患者或其家属知情同意, 并由苏北人民医院伦理委员会批准(2016KY-186)。入组标准: 根据20015美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)STEMI诊断标准^[12]: 心肌坏死生物标志物的典型动态升高, 典型的胸痛症状和心电图(ECG)上表现为持续性ST段抬高, 则诊断为STEMI。所有入选患者均接受急诊

PCI治疗, 患者术前未接受过抗血小板治疗者则术前接受300 mg阿司匹林和180 mg替格瑞洛或300 mg硫酸氢氯吡格雷抗血小板治疗。排除标准: 年龄<18岁, 既往心肌梗死(MI)或冠状动脉旁路移植术(CABG)病史、心源性休克、胸痛时间超过24 h、房颤、Killip分级>Ⅲ、终末期肾病(肾小球滤过率<30 mL/min)或已知的恶性肿瘤。此外, 可能影响炎症状态的因素, 如传染病、炎症性疾病或接受包括类固醇和非类固醇抗炎药治疗的患者也被排除。同时连续入选43例同期入院稳定性冠心病患者, 所有患者均符合2018稳定性冠心病的诊断和治疗指南标准^[13], 所有患者均经冠脉造影证实。同期从健康体检中心选入48例健康者作为对照组, 采集清晨空腹血用于测定血浆Lp-PLA2。

1.2 方法

所有实验室生化数据包括血脂、血糖和高敏C反应蛋白(hs-CRP)等除非特别说明均取自患者入院次日凌晨空腹静脉血。患者入院即刻(T0)、入院次日(T1)、入院第3天(T2)和入院第7天(T3)静脉血留取分离血浆测定Lp-PLA2和肌钙蛋白T(cTnT)水平。所有患者心梗后1个月(T4)复查时均留取空腹血, 分离血浆用于测定N端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平。心脏二维超声(GE Vivid Q)采用Simpson法测定患者T1和T4的左室射血分数(LVEF)。cTnT及NT-proBNP采用罗氏电化学发光Elecsys2010仪器及配套原装试剂进行检测。hs-CRP采用胶乳凝集反应法测定。Lp-PLA2测定试剂盒来自南京诺唯赞生物科技有限公司。所有研究患者均按照现行指南接受标准药物治疗。

1.3 统计学方法

用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 计数资料以频数和百分率表示, 采用卡方检验; 经正态性检验, 符合正态分布的计量资料, 采用 t 检验; 各不同时间点Lp-PLA2浓度水平比较采用重复测量方差分析; Lp-PLA2与TC、LDL-C、hs-CRP、cTnT、NT-proBNP及LVEF间的相关性采用Pearson相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性心肌梗死患者基本情况

以入院即刻(T0)血浆 Lp-PLA2 的中位数值作为分组依据,将急性心肌梗死患者分为高浓度(>中位数值)组和低浓度(<中位数值)组,两组患者基本情况见表1。低浓度组患者年龄低于高浓度组($P < 0.01$),而高浓度组患者胸痛至入院时间显著高于低浓度组($P < 0.01$)。两组患者高血压、糖尿病等的发病情况,血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及总胆固醇(TC)等指标均无显著性差异。两组患者他汀类药物及抗血小板药物应用均无显著性差异。此外,两组患者心梗后1个月心超测定LVEF值也无显著性差异(图1)。

表1 高浓度和低浓度Lp-PLA2组患者基本临床资料比较
Table 1 Baseline characteristics of STEMI patients and comparison between the high and low Lp-PLA2 groups

临床资料	高浓度组 (n=45)	低浓度组 (n=45)	t/χ^2 值	P值
临床基本情况				
年龄(岁)	67.36 ± 12.10	60.51 ± 9.82	2.95	<0.01
男[n(%)]	32(71.11)	40(88.89)	4.44	0.04
高血压[n(%)]	28(62.22)	30(66.67)	0.19	0.66
糖尿病[n(%)]	9(20.00)	13(28.89)	0.96	0.32
BMI(kg/m ²)	24.26 ± 2.69	24.22 ± 2.54	0.07	0.98
胸痛时间(h)	8.56 ± 2.44	6.16 ± 5.01	2.89	<0.01
实验室指标				
血糖(mmol/L)	6.55 ± 2.44	8.49 ± 4.87	2.39	0.02
TC(mmol/L)	4.52 ± 1.13	4.57 ± 1.15	0.21	0.82
TG(mmol/L)	1.25 ± 0.56	1.77 ± 1.06	2.91	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.73 ± 0.91	2.65 ± 0.90	0.42	0.67
HDL-C(mmol/L)	1.16 ± 0.30	1.06 ± 0.32	1.53	0.12
肌酐(mmol/L)	83.80 ± 31.94	74.62 ± 30.21	1.40	0.17
hs-CRP(mg/L)	16.12 ± 29.28	12.65 ± 14.27	0.71	0.48
WBC($\times 10^9$ 个/L)	10.18 ± 3.35	9.64 ± 3.14	0.79	0.43
cTnT(ng/L)	8.21 ± 9.78	6.63 ± 8.79	0.81	0.42
临床用药情况				
[n(%)]				
阿司匹林	45(100.00)	45(100.00)	0.00	1.00
他汀类	45(100.00)	45(100.00)	0.00	1.00
β 受体阻滞剂类	38(84.44)	39(86.67)	0.09	0.76

BMI: 体重指数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; WBC: 白细胞。

2.2 急性心肌梗死患者血浆Lp-PLA2动态变化情况

单因素重复测量方差分析结果显示,急性心肌梗死

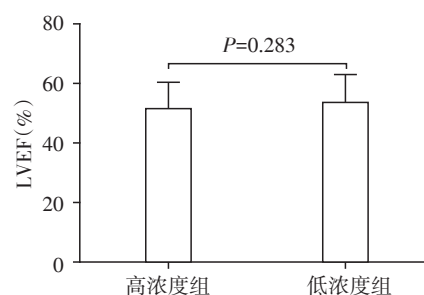
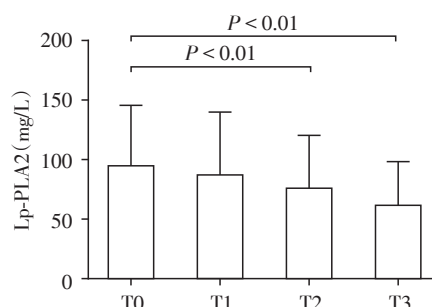


图1 高浓度组(>中位数)和低浓度组(<中位数)急性心肌梗死1个月后左室射血分数值比较

Figure 1 Comparison the LVEF of STEMI patients at 1 month after myocardial infarction between the high (>median) and low (<median) Lp-PLA2 groups

梗死后患者不同时间点血浆 Lp-PLA2 水平存在显著性差异($P < 0.01$),其中急性心肌梗死后入院次日(T1)水平与入院即刻(T0)水平相比有降低,但两者无显著性差异($P > 0.05$),而入院即刻 Lp-PLA2 水平则显著高于入院第3天(T2)及入院第7天(T3)水平(P 均 < 0.01 ,图2)。入院第7天 Lp-PLA2 水平[(61.42 ± 36.9)mg/L]与稳定性冠心病患者[(58.65 ± 25.72)mg/L, $P > 0.05$]及健康对照组水平则均无显著性差异[(49.83 ± 27.17)mg/L, $P > 0.05$]。



T0、T1、T2 和 T3 分别表示入院即刻,入院次日,入院第3天及入院第7天。

图2 急性心肌梗死患者入院不同时间点Lp-PLA2浓度
Figure 2 Levels of Lp-PLA2 in different time after on admission in STEMI patients

2.3 血浆Lp-PLA2与其他指标及心功能相关性

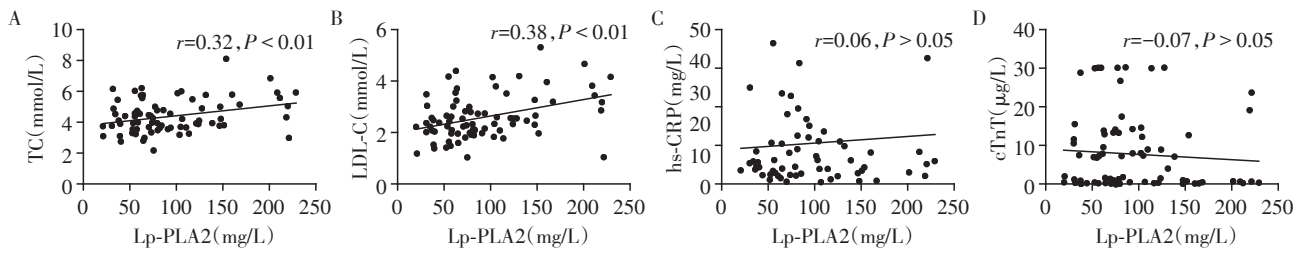
Pearson 相关性分析显示,血浆 Lp-PLA2 水平与 hs-CRP($r=0.06, P > 0.05$)及 cTnT($r=-0.07, P > 0.05$)均无显著相关性(图3)。进一步分析显示,入院(T0)血浆 Lp-PLA2 水平与血清 TC($r=0.32, P < 0.01$)和 LDL-C($r=0.38, P < 0.01$)存在显著相关性,但与1个月后血浆 NT-proBNP 水平则无明显相关性($r=0.16, P > 0.05$)。此外,患者心梗后1个月 LVEF($r=-0.09, P > 0.05$)及心梗后1个月与入院次日

(T1)LVEF差值(Δ LVEF)($r=0.04, P > 0.05$)均与入院即刻(T0)血浆 Lp-PLA2 水平不存在显著相关性(图4)。

3 讨论

动脉粥样硬化斑块破裂以及随后的继发性血

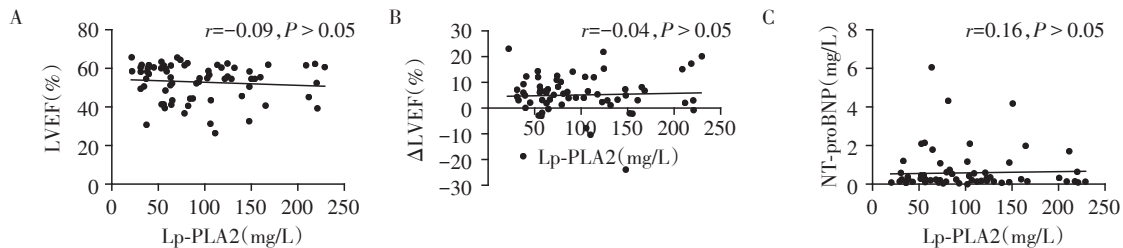
栓事件是急性心肌梗死发生的主要病理机制,炎症反应作为重要的因素参与了这一过程。炎症因子既可以作为促发因子启动心梗的发生,也可以作为催化因子加重心梗后炎症反应,从而影响心肌的修复过程。Lp-PLA2是一种新型的炎症因子,有文献证实其在动脉粥样硬化形成过程中发挥了重要的



A: Lp-PLA2与TC的相关性; B: Lp-PLA2与LDL-C的相关性; C: Lp-PLA2与hs-CRP相关性; D: Lp-PLA2与心脏肌钙蛋白浓度相关性。

图3 入院即刻(T0)Lp-PLA2浓度与血脂水平、炎症和心肌损伤相关性

Figure 3 Correlation between the level of on admission Lp-PLA2 with hs-CRP, TC, LDL-C and cardiac troponin T



A: Lp-PLA2与心梗后1个月LVEF的相关性; B: Lp-PLA2与T4和T1 LVEF差值(Δ LVEF)的相关性; C: Lp-PLA2与心梗后1个月血浆 NT-proBNP浓度相关性。

图4 入院即刻(T0)Lp-PLA2浓度与急性心肌梗死后心功能相关性

Figure 4 Correlation between the level of on admission Lp-PLA2 with cardiac function after acute myocardial infarction

作用^[4,8,14],并且可以作为一个重要因素参与动脉粥样硬化斑块不稳定过程^[14-15]。

本研究发现血浆 Lp-PLA2 水平与总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平显著相关,这一结果反映了研究所采用血浆 Lp-PLA2 检测试剂盒的可靠性。在急性心肌梗死发生后其水平出现显著性升高,介入术后 12~24 h,患者血浆 Lp-PLA2 较术前稍有下降,但两者无显著性差异。随着病情逐渐恢复,患者血浆 Lp-PLA2 逐渐下降,入院治疗后第7天血浆 Lp-PLA2 水平与稳定性心绞痛患者及正常健康对照水平均无显著性差异。因此,本研究结果提示血浆 Lp-PLA2 与急性心肌梗死的发生有关。大量研究结果显示,Lp-PLA2 作为一个重要的炎症因子参与动脉粥样硬化斑块破裂的过程^[1,8]。结合前期研究结果,我们推测 Lp-PLA2 可能可以作为一个重要的生物标志物来指导临床评估动脉粥样硬化斑块的稳定性。有研究发现,Lp-PLA2 的活性不仅反映斑块

稳定性,它还可能参与了巨噬细胞表型的漂移及动脉粥样硬化的进展,并且与心血管终点事件相关^[10,15]。而我们的相关性分析则显示血浆 Lp-PLA2 与 hs-CRP 水平及心肌 cTnT 水平无相关性,这也提示血浆 Lp-PLA2 可能仅与冠脉斑块破裂有关,而与急性心肌梗死患者体内炎症水平及心肌损伤程度无关。随后的相关性分析发现入院时高水平血浆 Lp-PLA2 与心梗后1个月患者血浆 NT-proBNP 水平无显著相关性,而 LVEF 以及心梗后1个月与入院后第1天患者 LVEF 之间差值与入院时血浆 Lp-PLA2 水平之间也均不存在显著相关性,这也意味着血浆 Lp-PLA2 与患者心梗后心功能的变化不存在相关性,提示血浆 Lp-PLA2 可能并不参与心梗后心肌修复的过程。当然,由于本研究入组患者数有限,单中心研究结论尚待进一步更大样本量的研究来证实。

综上所述,本研究结果提示血浆 Lp-PLA2 是与动脉粥样硬化斑块不稳定相关的一个生物标志物,

它参与了心梗的发生过程,但它可能并不参与急性心肌梗死后心肌修复的过程。

[参考文献]

- [1] Talmud PJ, Holmes MV. Deciphering the causal role of sPLA2s and Lp-PLA2 in coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(11):2281-2289
- [2] Jensen MK, Bertola ML, Cahill LE, et al. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(11):659-672
- [3] 秦明明, 黄雨馨, 陈雪梅. LP-PLA2与sd-LDL联合检测对动脉粥样硬化的辅助诊断价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(1):38-43
- [4] 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
- [5] Wang C, Fang X, Hua Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China[J]. *Angiology*, 2017, 69(1):3319717704554
- [6] Acosta S, Taimour S, Gottsater A, et al. Lp-PLA2 activity and mass for prediction of incident abdominal aortic aneurysms: a prospective longitudinal cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262:14-18
- [7] Wallentin L, Held C, Armstrong PW, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of risk but not a useful target for treatment in patients with stable coronary heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6):e003407
- [8] Wu X, Zhang Y, Wu Z, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 level is an Independent predictor of high thrombus burden in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(6):689-696
- [9] Kandhai-Ragunath JJ, De Wagenaar B, Doelman C, et al. Endothelial function after ST-elevation myocardial infarction in patients with high levels of high-sensitivity CRP and Lp-PLA2: A substudy of the RESPONSE randomized trial[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(3):202-206
- [10] He S, Chousterman BG, Fenn A, et al. Lp-PLA(2) antagonizes left ventricular healing after myocardial infarction by impairing the appearance of reparative macrophages[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(5):980-987
- [11] Stankovic S, Asanin M, Trifunovic DA, et al. Utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for prediction of 30-day major adverse coronary event in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Lab*, 2012, 58(11/12):1135-1144
- [12] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10):1235-1250
- [13] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会, 血栓防治专业委员会和中华心血管病杂志编辑委员会. 稳定性冠心病诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694
- [14] 严建军, 高伟, 徐崇, 等. 磷脂酶A2与非ST段抬高急性冠脉综合征临床相关性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12):1711-1714
- [15] 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(Baltimore)*, 2018, 97(28):e11517

[收稿日期] 2019-06-25

(上接第1429页)

- [14] 张小宝, 朱敏敏, 朱海慧, 等. 氯胺酮对脂多糖诱发的大鼠肺泡巨噬细胞一氧化氮及氧自由基生成的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2007, 27(10):1115-1117
- [15] Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(1):291-304

[收稿日期] 2019-06-14