

血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 浓度与冠状动脉粥样硬化性心脏病严重程度的相关性

陈 津, 蔡安平, 李希大, 魏学标, 周颖玲, 黎励文

[广东省心血管病研究所心内科 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080]

摘要: **目的** 探讨血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 浓度与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)严重程度的相关性。**方法** 采用横断面研究方法, 入选从 2013 年至 2014 年在广东省人民医院住院并行冠状动脉造影检查的研究对象共 678 例。收集所有入选患者的人口学资料、实验室数据以及冠状动脉造影检查结果。依据冠状动脉造影检查结果, 将所有入选者分为对照组(排除冠心病)、非严重狭窄组(冠状动脉狭窄 $<50\%$)、单支病变组(单支冠状动脉狭窄 $>50\%$)以及多支病变组(两支或三支冠状动脉狭窄 $>50\%$)。依据上述分组, 对各组入选患者的基线资料进行比较, 同时采用多因素方差分析血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数的相关性。明确血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数是否具有独立相关性。**结果** (1) 与其他组相比, 多支病变组患者男性所占比例较高、吸烟人数较多、血浆脂蛋白(a)浓度和 Lp-PLA2 浓度较高, 而原发性高血压(高血压)患者比例以及血浆高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A 浓度较低, 差别具有统计学意义($P<0.05$)。其余各变量各组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(2) 多因素回归分析结果显示, 校正传统因素如年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B 浓度后, 血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数仍具有独立相关性($OR=1.053, 95\% CI: 1.025\sim 1.069, P<0.05$)。**结论** 血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变程度具有一定的相关性, 动态检测血浆 Lp-PLA2 浓度可用于评估冠状动脉病变的进展。

关键词: 冠状动脉疾病; 脂蛋白相关性磷脂酶 A2; 相关性

中图分类号: R541.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-9688(2015)05-0587-03

Relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 and the severity of coronary artery disease

CHEN Jin, CAI An-ping, LI Xi-da, WEI Xue-biao, ZHOU Ying-ling, LI Li-wen

(Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510100, China)

Abstract: Objectives To investigate the relationship between plasma concentration of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and the severity of coronary artery diseases (CAD). **Methods** Cross-sectional research was performed and totally 678 participants were enrolled and performed coronary angiography (CAG) from 2013 to 2014 in Guangdong General Hospital to figure out the number of coronary artery stenosis. According to CAG results, participants were divided into control (excluded CAD), non-significant stenosis ($<50\%$), single vessel stenosis ($>50\%$) and multi-vessel stenosis (two or three vessels $>50\%$) groups. Baseline characteristics were recorded and compared. Statistical analyses including multivariate regression analyses were performed to evaluate the relationship between plasma concentration of Lp-PLA2 and CAD severity. **Results** (1) Compared to the other groups, male patients and the percentage of patients with smoking were more in multi-vessels group, and plasma concentrations of lipoprotein(a) and Lp-PLA2 were also higher in multi-vessels group. In contrast, the percentage of patients with hypertension and plasma concentrations of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and Apolipoprotein A (ApoA) were lower. All the differences between groups were significant ($P<0.05$). And other variables between groups were insignificant ($P>0.05$). (2) Multivariate regression analyses revealed that, after adjusting to traditional risk factors including age, gender, smoking, hypertension, diabetes mellitus, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HDL-C, ApoA and ApoB, Lp-PLA2 was still significantly associated with the number of CAD, and the odd ratio was 1.053 (multiple-vessels stenosis group versus control group, $95\% CI 1.025-1.069, P<0.05$). **Conclusions** Plasma concentration of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of CAD, and it may be used to evaluate the development of CAD.

Key words: coronary artery disease; lipoprotein-associated phospholipase A2; relationship

作者简介: 陈津(1966-), 女, 副主任医师, 研究方向为心血管危重症疾病。

通信作者: 黎励文, E-mail: gdghllw@163.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)仍是当今社会致死率和致残率最高的疾病之一^[1]。既往大量研究结果表明,动脉炎症反应在粥样硬化发生、发展中起关键作用^[2]。脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是由粥样斑块中巨噬细胞等炎症细胞所分泌的酶类物质,具有促进炎症反应、加强硬化应激、破坏内皮细胞功能以及增加粥样斑块破裂风险的作用^[3,4]。既往有研究结果表明,血浆 Lp-PLA2 浓度的升高与心血管事件的发生具有一定的相关性^[5-7]。然而,血浆 Lp-PLA2 浓度与冠心病患者冠状动脉狭窄程度是否具有相关性目前尚未完全明确。因此,本研究拟采用横断面研究方式,探讨血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数的相关性,从而可为今后进一步开展研究提供基础和依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选 2013 年至 2014 年在广东省人民医院住院,并行冠状动脉造影检查的研究对象共 678 例。收集所有入选患者的人口学资料、实验室数据以及冠状动脉造影检查结果。依据冠状动脉造影检查结果,将所有入选患者分为对照组(排除冠心病)、非严重狭窄组(冠状动脉狭窄<50%)、单支病变组(单支冠状动脉狭窄>50%)以及多支病变组(两支或三支冠状动脉狭窄>50%)。

1.2 研究方案

依据上述分组,对各组入选患者的基线资料进行比较,同时采用多因素方差分析探讨血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数的相关性。

1.3 研究目标

明确血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数是否具有独立相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两组独立样本 *t*-检验;不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,采用非参数检验。计数资料采用百分率表示,采用卡方检验。采用多因素方差分析血浆 Lp-PLA2 浓度对冠状动脉狭窄程度预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

依据冠状动脉造影结果,将 678 例入选患者分为对照组、非严重狭窄组、单支和多支病变组。与其他组相比,多支病变组男性所占比例较高、吸烟人数较多、血浆脂蛋白(a)浓度和 Lp-PLA2 浓度较高,而高血压患者比例以及血浆高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A 浓度较低,差异有统计学意义($P<0.05$);其余各变量各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组基线资料比较,详见表 1、表 2、表 3。

表 1 各组正态分布计量基线资料比较

[$\bar{x}\pm s$]

组别	对照组	非严重狭窄	单支病变	多支病变	<i>P</i> 值
<i>n</i>	103	190	293	195	
年龄/岁	60.57±9.57	62.77±10.68	64.70±10.83	61.79±11.84	0.002
糖化血红蛋白/%	6.33±1.59	6.50±1.37	6.44±1.25	6.48±1.38	0.727
总胆固醇/mmol·L ⁻¹	4.54±1.07	4.29±1.01	4.41±1.22	4.43±1.08	0.316
三酰甘油/mmol·L ⁻¹	1.74±1.40	1.59±0.97	1.60±0.95	1.64±1.13	0.792
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	2.72±0.89	2.57±0.86	2.67±0.98	2.79±0.91	0.263
高密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	1.08±0.26	1.02±0.27	1.00±0.25	0.90±0.17	<0.001
载脂蛋白 A/mmol·L ⁻¹	1.18±0.24	1.14±0.32	1.10±0.25	0.98±0.20	<0.001
载脂蛋白 B/mmol·L ⁻¹	0.81±0.18	0.77±0.19	0.80±0.22	0.85±0.28	0.071

表 2 各组非正态分布计量基线资料比较

[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	对照组	非严重狭窄	单支病变	多支病变	<i>P</i> 值
<i>n</i>	103	190	293	195	
空腹血糖/mmol·L ⁻¹	5.41(3.78~13.64)	5.64(5.06~6.94)	5.74(4.97~7.49)	5.85(4.92~8.22)	0.148
脂蛋白(a)/mmol·L ⁻¹	96.05(27.06~158.56)	130.15(66.79~293.25)	172.97(82.43~420.94)	176.97(101.09~289.26)	<0.001
Lp-PLA2/μg·L ⁻¹	7.37(2.34~15.78)	5.94(2.89~8.55)	8.56(5.34~11.95)	8.68(5.56~13.27)	<0.001

表 3 各组计数基线资料比较 [n(%)]

组别	对照组	非严重狭窄	单支病变	多支病变	P 值
n	103	190	293	195	
男性	67(65.0)	154(81.1)	225(76.8)	159(81.5)	0.006
家族史	8(7.8)	12(6.3)	12(4.1)	6(3.1)	0.216
吸烟	25(24.3)	73(38.4)	105(35.8)	87(44.6)	0.006
高血压	67(65.0)	108(56.8)	191(65.2)	103(52.8)	0.025
糖尿病	24(23.3)	61(32.1)	93(31.7)	60(30.8)	0.396

2.2 多因素回归分析结果

为探讨血浆 Lp-PLA2 浓度升高与冠状动脉病变支数的相关性,我们进行了多因素回归分析,结果显示,校正传统因素如年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A 和载脂蛋白 AB 浓度后,血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变支数仍具有独立相关性(OR=1.053, 95 % CI: 1.025~1.069, P<0.05)。

3 讨论

本研究结果表明,对于经过冠状动脉造影证实血管病变程度的患者,血浆 Lp-PLA2 浓度的升高与冠状动脉病变支数具有独立相关性,提示血浆 Lp-PLA2 浓度的升高可能增加动脉粥样硬化的进展,动态监测血浆 Lp-PLA2 浓度对预测冠状动脉病变进展具有较好的临床价值。

冠心病已成为现阶段影响我国人群生活质量的重要疾病之一,其导致的经济支出给社会和家庭带来了严重的负担。因此,预防和减缓冠心病的进展对提高医疗质量具有重要的社会意义^[8]。冠心病的发病机制主要与冠状动脉内皮细胞的炎症反应具有明确的相关性,而动脉粥样斑块中 Lp-PLA2 浓度的升高对于促进粥样斑块的进展也具有明确的相关性^[9]。然而,血浆中 Lp-PLA2 浓度的升高是否能够预测冠状动脉病变的程度目前尚未完全明确。

本研究结果表明,随着冠状动脉病变程度的加重,血浆 Lp-PLA2 浓度呈现出逐渐升高的趋势,经多因素方差分析校正传统危险因素如年龄、性别、吸烟、血糖和血脂等指标后,血浆 Lp-PLA2 浓度的升高仍与冠状动脉病变程度具有独立的相关性。我们认为,这可能与如下机制有关^[10-13]:(1) Lp-PLA2 能够促进粥样斑块中炎症反应和氧化应激的激活,两者均可加重内皮细胞功能和结构的紊乱,进而促进炎症细胞的浸润以及泡沫细胞的形成,从而导致粥样斑块的形成和进展;(2)血浆

Lp-PLA2 浓度的升高可以增加血小板的激活,从而导致局部冠状动脉内皮细胞血小板黏附增加,促进斑块的进展;(3)血浆 Lp-PLA2 浓度的升高还可以导致凝血因子的激活以及抗凝/纤溶系统的失调,从而也在一定程度上能够促进粥样斑块的形成和进展;(4)最后,血浆 Lp-PLA2 浓度的升高可直接导致内皮细胞功能的异常,从而导致血管痉挛、收缩,舒张功能减退,促进氧化应激的激活、血小板的黏附以及凝血系统的激活。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为横断面研究,无法避免横断面研究本身所存在的局限性,如可能存在基线偏倚等;(2)本研究结果无法得出明确的因果关系,只能得出相关性,因此,今后可开展前瞻性研究进一步探讨血浆 Lp-PLA2 浓度的升高是否促进动脉粥样硬化的进展;以及降低血浆 Lp-PLA2 浓度是否能够延缓动脉粥样硬化的进展。

综上所述,血浆 Lp-PLA2 浓度与冠状动脉病变程度具有一定的相关性,动态检测血浆 Lp-PLA2 浓度可用于评估冠状动脉病变的进展。

参考文献:

- [1] FORSTERMANN U, MUNZEL T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace [J]. Circulation, 2006, 113(13): 1708-1714.
- [2] AKHMEDOV A, ROZENBERG I, PANENI F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo [J]. Eur Heart J, 2014, 35(40): 2839-2848.
- [3] GOUNI-BERTHOLD I, BERTHOLD H K. The role of niacin in lipid-lowering treatment: are we aiming too high? [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17): 3094-106.
- [4] BALLANTYNE CM, NAMBI V. Markers of inflammation and their clinical significance [J]. Atheroscler Suppl, 2005, 6(2): 21-29.
- [5] REDDY K J, SINGH M, BATSELL R R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass is significantly reduced in dyslipidemic patients treated with lifestyle modification and combination lipid-modifying drug therapy [J]. Prev Cardiol, 2010, 13(3): 130-134.
- [6] ISHIDA K, CUCCHIARA B. Therapeutic options to reduce Lp-PLA2 levels and the potential impact on vascular risk reduction [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2013, 15(3): 313-321.
- [7] RYU S K, HUTTEN B A, VISSERS M N, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity in children with heterozygous familial hypercholesterolemia and unaffected