

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.014

# 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 对急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床价值

庄建芬, 王 毅, 卢辉和<sup>△</sup>

(南通大学第二附属医院心血管内科, 江苏南通 226001)

**摘要:**目的 探讨不同脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床意义。**方法** 回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 3 月该院心血管内科收治的 242 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床资料,根据 Lp-PLA2 水平分为 Lp-PLA2 增高组(164 例)和 Lp-PLA2 正常组(78 例),比较 2 组患者的基本资料、超声心动图及随访 6 个月过程中主要心血管不良事件(MACE)的发生情况等,根据冠脉造影结果分析 Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变程度的关系。**结果** Lp-PLA2 与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关( $r=0.501, P=0.023; r=0.653, P=0.017$ ),Lp-PLA2 水平与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关( $r=-0.436, P=0.028$ )。血 Lp-PLA2 水平随着冠脉病变支数的增加也相应增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。超声心动图检查发现 Lp-PLA2 正常组左心室舒张末内径及舒张功能下降的比例明显小于 Lp-PLA2 增高组,而左室射血分数明显高于 Lp-PLA2 增高组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。在 6 个月随访过程中,Lp-PLA2 增高组 MACE 发生率均高于 Lp-PLA2 正常组,其中顽固性心绞痛、心力衰竭及猝死发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 在急性 ST 段抬高型心肌梗死中,Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变严重程度相关,是心功能下降及不良预后的一个重要预测因子。

**关键词:**脂蛋白相关性磷脂酶 A2; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 冠状动脉造影; 超声心动图; 主要心血管不良事件

中图分类号:R542.2+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2239-04

## Clinical value of serum lipoprotein associated phospholipase A2 in patients with acute ST-elevation myocardial infarction

ZHUANG Jianfen, WANG Yi, LU Huihe<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

**Abstract: Objective** To assess the clinical value of serum lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 242 consecutive patients with STEMI were enrolled from March 2016 to March 2017 for retrospective study. The basic information, echocardiographic data and major adverse cardiovascular events (MACE) that followed up for six months in patients with hyper-Lp-PLA2 ( $n=164$ ) were compared with those in patients without hyper-Lp-PLA2 ( $n=78$ ). The relationship between the level of serum Lp-PLA2 and the degree of diseased coronary artery was analyzed. **Results** Serum Lp-PLA2 correlated positively with total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol ( $r=0.501, P=0.023; r=0.653, P=0.017$ ), whereas correlated negatively with high density lipoprotein cholesterol ( $r=-0.436, P=0.028$ ). And a significant association between serum Lp-PLA2 and one or more diseased vessels was observed ( $P<0.05$ ). Left ventricular end-diastolic diameter and the rate of diastolic dysfunction were found to be more in hyper-Lp-PLA2 patients than those in the non-hyper-Lp-PLA2 patients ( $P<0.05$ ). Higher incidence in left systolic dysfunction was discovered in hyper-Lp-PLA2 patients ( $P<0.05$ ). Also, hyper-Lp-PLA2 patients had more follow-up MACE. **Conclusion** Serum Lp-PLA2 level correlated positively with the severity of coronary artery disease, hyper-Lp-PLA2 patients after STEMI tended to have higher incidence in left systolic dysfunction and diastolic dysfunction, and Lp-PLA2 is an important predictor for the risk of cardiovascular events.

**Key words:** phospholipase A2; acute ST-elevation myocardial infarction; coronary angiography; echocardiography; major adverse cardiovascular events

近年来,脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)作为一项炎症标志物被研究证明与冠心病相关<sup>[1]</sup>,但其对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的影响,相关报道较少。本研究回顾性分析急性 ST 段抬高型心肌梗死的临床资料,旨在探讨 Lp-PLA2 水平与患者冠脉病变情况、超声心动图结果及临床预后的相关性,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2016年3月至2017年3月本院心血管内科收治的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 242 例,年龄 30~78 岁,根据 Lp-PLA2 水平分为 Lp-PLA2 增高组(164 例, >200 ng/mL)和 Lp-PLA2 正常组(78 例, ≤200 ng/mL),所有研究对象均符合 WHO 的急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断标准,所有患者均接受标准化治疗。入组患者均排除中枢神经系统疾病、肝肾疾病、感染或传染性疾病、自身免疫性疾病、心肌病、心脏瓣膜病等。

### 1.2 方法

**1.2.1 检测指标** 患者入院第 2 天空腹采集静脉血,检测 Lp-PLA2、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌酐、尿酸、B 型钠尿肽(BNP)等指标水平。

**1.2.2 冠状动脉造影** 所有研究对象均以 Judkins 法行冠状动脉造影,冠脉狭窄 ≥50% 为有意义病变,根据病变累及左前降支、左回旋支或右冠脉的支数,分为单支病变、双支病变和三支病变,其中涉及左主干者,无论是否累及左前降支或左回旋支,均归为双支病变,若同时合并右冠脉病变则归为三支病变。分析不同冠脉病变支数组间 Lp-PLA2 水平。

**1.2.3 超声心动图检查** 应用美国飞利浦公司生产的 iE33 心脏超声仪行超声心动图检查,患者入院后 1 周内完成检查,以左心室舒张末内径(LVEDd) >55 mm(男)或 50 mm(女)诊断为左室扩大,以左室射血分数(LVEF) <50% 诊断为左室收缩功能下降,以二尖瓣血流频谱舒张早期峰值流速(E)与舒张晚期峰值流速(A)的比值,即 E/A <1 诊断为左心室舒张功能下降。

**1.2.4 随访** 以电话回访、门诊复诊或住院的方式随访患者或其家属,记录 6 个月内患者主要心血管事件(MACE)发生情况,包括再次心肌梗死、顽固性心绞痛、心脏性猝死、再次血运重建、恶性心律失常及急性心力衰竭等。比较 2 组间主要心血管不良事件的发生情况。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,相关分析采用 Pearson 相关,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 2 组患者的基本资料** 2 组患者在年龄、性别比例、体质指数、血脂、尿酸,吸烟、高血压、糖尿病例数等基线资料方面比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。Lp-PLA2 增高组 hs-CRP 水平高于 Lp-PLA2 正常组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。Pearson 相关分析显示 Lp-PLA2 水平与 TC、LDL-C 呈正相关(*r* = 0.501, *P* = 0.023; *r* = 0.653, *P* = 0.017),Lp-PLA2 与 HDL-C 呈负相关(*r* = -0.436, *P* = 0.028),Lp-PLA2 与 TG、hs-CRP 无相关(*r* = 0.081, *P* = 0.648; *r* = 0.089, *P* = 0.651)。

表 1 2 组患者的基本资料[ $\bar{x} \pm s$  或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )
Lp-PLA2 正常组	78	60.32 ± 10.93	66(84.6)	40(51.3)	23(29.5)	27(34.6)	51(65.4)	25.79 ± 1.81
Lp-PLA2 增高组	164	61.58 ± 10.28	145(88.4)	87(53.0)	56(34.1)	82(50.0)	114(69.5)	25.81 ± 2.02
<i>P</i>		0.517	0.271	0.782	0.241	0.058	0.205	0.754

  

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2(ng/mL)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	hs-CRP(ng/L)	尿酸(μmol/L)
Lp-PLA2 正常组	78	176.31 ± 21.34	4.67 ± 1.01	1.04 ± 0.21	3.06 ± 1.07	1.64 ± 1.08	19.68 ± 4.99	350.58 ± 51.62
Lp-PLA2 增高组	164	315.24 ± 30.28	4.79 ± 1.58	1.02 ± 0.15	3.17 ± 1.21	1.92 ± 1.15	25.86 ± 5.87	498.26 ± 78.52
<i>P</i>		0.000	0.063	0.067	0.065	0.084	0.046	0.069

表 2 2 组患者超声心动图结果比较

组别	<i>n</i>	LVEDd ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	LVEF ( $\bar{x} \pm s$ , %)	E/A < 1 [ <i>n</i> (%)]
Lp-PLA2 正常组	78	47.73 ± 4.84	60.73 ± 8.61	43(55.1)
Lp-PLA2 增高组	164	53.58 ± 6.32	54.39 ± 10.47	111(67.7)
<i>P</i>		0.041	0.001	0.027

**2.2 冠状动脉造影结果** 单支病变组、双支病变组、三支病变组分别为 106、74、62 例, Lp-PLA2 水平分别为(240.36 ± 14.49)、(276.49 ± 10.42)、(315.31 ± 30.16) ng/mL,随着冠脉病变支数的增加,血 Lp-PLA2 水平也相应地增加,不同冠脉病变支数组间两两比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

**2.3 2 组患者超声心动图检查结果比较** Lp-PLA2

正常组 LVEDd 明显小于 Lp-PLA2 增高组, LVEF 明显高于 Lp-PLA2 增高组, 而 E/A < 1 比例明显小于 Lp-PLA2 增高组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.4 随访转归** 随访中, Lp-PLA2 增高组所有

MACE 发生率均高于 Lp-PLA2 正常组, 其中 2 组间顽固性心绞痛、心力衰竭及猝死发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 2 组间再次心肌梗死、再次血运重建及恶性心律失常发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 2 组患者 MACE 比较 [ $n(\%)$ ]

组别	n	顽固性心绞痛	再次心肌梗死	再次血运重建	心力衰竭	恶性心律失常	猝死
Lp-PLA2 正常组	78	11(14.1)	6(7.7)	5(6.4)	8(10.3)	6(7.7)	5(6.4)
Lp-PLA2 增高组	164	30(18.3)	14(8.5)	12(7.3)	28(17.1)	16(9.8)	18(11.0)
P		0.046	0.118	0.088	0.026	0.065	0.015

**3 讨论**

本研究结果显示血 Lp-PLA2 水平与 TC、LDL-C 呈正相关, 而与 HDL-C 呈负相关, 这与国外的一些研究结果相一致<sup>[2-3]</sup>。血 Lp-PLA2 与血脂水平密切相关, 但其相关机制尚不完全清楚, 笔者推测 Lp-PLA2 与 LDL-C 有显著相关可能和循环中 80% 的 Lp-PLA2 与 LDL-C 结合有关, 而 Lp-PLA2 的 N-糖基化程度较高, 妨碍了它与 HDL-C 结合, 这可能解释了 Lp-PLA2 与 HDL-C 呈负相关的原因。

研究表明在急性 ST 段抬高型心肌梗死中, Lp-PLA2 增高组冠状动脉病变更为严重, 更易发生各种 MACE。关于 Lp-PLA2 在冠状动脉粥样硬化发生、发展中的作用机制可能包括: (1) 在冠状动脉易损区, Lp-PLA2 催化脂蛋白和细胞膜上的甘油磷脂二位酰基酯键水解, 最终形成氧化非酯化脂肪酸和溶血卵磷脂<sup>[4]</sup>, 而这两种物质是较强的炎性介质, 诱导单核细胞聚集至血管内皮细胞下, 单核细胞在内皮下衍生为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬氧化 LDL 变为泡沫细胞, 泡沫细胞聚集为动脉粥样硬化性斑块; (2) Lp-PLA2 反应产物代谢生成众多炎性介质, 如白细胞介素、血小板源生长因子等, 参与炎性反应; (3) 由于 Lp-PLA2 对氧化脂蛋白代谢增强, 冠状动脉损伤区氧化反应升高, 加重了血管内皮损伤; (4) Lp-PLA2 介导的炎性因子可刺激基质金属蛋白酶表达, 基质金属蛋白酶能降解纤维帽的基质, 使斑块变得脆弱、不稳定, 继而破裂出血、血栓形成<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示, 在急性 ST 段抬高型心肌梗死中, Lp-PLA2 正常组 LVEDd 及 E/A < 1 比例明显小于 Lp-PLA2 增高组, 而 LVEF 明显高于 Lp-PLA2 增高组。可见急性心肌梗死后 Lp-PLA2 增高的患者更容易发生心室重构, 并发收缩功能及舒张功能下降, 这与国外的一些研究结果相一致, 可能机制为 Lp-PLA2 通过增强氧化应激、激活炎性反应, 诱导心肌细胞凋亡、促进心室重构, 使心功能下降<sup>[6-9]</sup>。已有研究表明 Lp-PLA2 是独立于冠心病之外的心功能预测因子<sup>[6]</sup>, 但同临床上广泛应用的脑钠肽前体、hs-CRP

等<sup>[10-11]</sup> 标记物相比, 其作为急性心肌梗死后心力衰竭的独立预测因子仍有待进一步研究证实。

**参考文献**

- [1] MALLAT Z, LAMBEAU G, TEDGUI A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers[J]. *Circulation*, 2010, 122 (21): 2183-2200.
- [2] ANURAD E, OZTURK Z, ENKHAMAA B, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary artery disease in African-Americans and Caucasians[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (5): 2376-2383.
- [3] KOENIG W, TWARDELLA D, BRENNER H A. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(7): 1586-1593.
- [4] IKONOMIDIS I, KADOGLOU N N, TRITAKIS V, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 34-41.
- [5] 李青芳, 梁江红, 邓胜玲. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死患者颈动脉不稳定粥样斑块的关系[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(2): 224-226.
- [6] SUZUKI T, SOLOMON C, JENNY N S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(5): 429-436.
- [7] VAN VARK L C, KARDYS I, BLEUMINK G S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of heart failure: the Rotterdam study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2346-2352.
- [8] ROSENSON R S. Phospholipase a2 inhibition and atherosclerotic vascular disease: prospects for targeting secretory and lipoprotein-associated phospholipase a2 enzymes[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(6): 473-480.
- [9] WHITE H. Editorial: why inhibition of(下转第 2244 页)

的危害已经被临床公认,早期诊治 PROM 也成为妇产科学亟待解决的难题之一。

血清炎性细胞因子检测是目前辅助诊断 PROM 的重要参考指标之一,炎性细胞对绒毛膜-蜕膜的破坏作用也已经得到了证实,目前血清炎性细胞因子检测在 PROM 中的诊断价值也受到了临床广泛关注<sup>[5-7]</sup>。但是目前关于具体检测指标的选择却存在较大分歧,尚无统一的检测指标选择标准。SCD14 是一种糖蛋白受体,主要由单核细胞和巨噬细胞产生,其表达水平与体内炎症瀑布反应被激活有关,因此,SCD14 被认为是炎性反应的重要评价指标,目前已经证实血清游离 SCD14 能破坏绒毛膜-蜕膜,并且能够在一定程度上反映宫内感染程度,但目前关于 PROM 患者血清 SCD14 表达特点的研究却极少。PCT、CRP 作为临床极为常用的炎性标志性检测指标,在感染性疾病早期即可快速升高,是细菌感染公认的血清学指标之一。IL-6 作为促炎性因子,不仅能够反映炎性反应程度,而且参与免疫调节和造血调节过程,此外,IL-6 能够通过促进前列腺素生成而提高趋化因子作用,从而增强子宫收缩力度,加速 PROM 发生和恶化,由此可见测定 IL-6 在一定程度上可说明 PROM 发生的危险性。IL-8 与 IL-6 同属于白细胞介素家族,是重要的促炎性细胞因子,能够增强淋巴细胞对胎膜组织的侵袭作用,并通过促进内皮细胞黏附加速炎症发生,提高 PROM 发生的风险<sup>[8]</sup>。鉴于以上原因,本研究选择联合检测上述指标,以客观、全面评价 PROM 患者血清炎性细胞因子的表达特点,研究结果显示 PROM 组孕妇血清 PCT、SCD14、CRP、IL-6、IL-8 明显高于对照组,证实了 PROM 发生与炎性反应密切相关,PROM 孕妇血清中炎性细胞因子表达异常升高,多种炎性细胞因子联合检测有利于 PROM 早期准确诊断。

活性氧具有极为活泼的化学性质,具有高度氧化还原能力,活性氧过多能够通过促进磷脂不饱和脂肪酸转化成过氧化脂质而损伤生物膜和蛋白质功能结构,从而对组织、细胞等产生侵害。MDA 和 SOD 是目前评价氧化应激水平的主要因子,其中 MDA 作为脂质过氧化产物,能间接反映体内活性氧水平,MDA 升高往往预示活性氧增多,组织可能发生氧损伤,SOD 能够清除有害物质,SOD 活性降低,往往提示有

害物质清除能力下降,体内有害物质增多<sup>[9-10]</sup>。本研究表明 PROM 组孕妇 MDA 明显高于健康孕妇,而 SOD 明显低于健康孕妇,说明发生 PROM 时,孕妇体内会发生强烈的氧化应激反应,活性氧等有害物质明显增加,氧化应激反应可能参与了 PROM 发生过程,这可能与活性氧异常增多能够促使胎膜不饱和脂肪酸出现过氧化反应有关。由于本研究未对联合检测的灵敏度、特异度进行分析,尚无法说明炎性细胞因子、氧化应激因子联合检测的诊断价值,且研究样本较小,仍需进行深入研究进一步说明炎性因子、氧化应激因子联合检测确诊 PROM 的可行性。

综上所述,PROM 孕妇血清炎性细胞因子和氧化应激因子异常升高,血清炎性因子与氧化应激因子联合检测可能有利于 PROM 的早期确诊,建议临床进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 刘燕燕,王茹茹,权晓芳.胎膜早破的病因及妊娠结局的分析[J].中国伤残医学,2014,22(7):88-89.
- [2] 陈文丽.200例胎膜早破的原因及妊娠结局分析[J].现代诊断与治疗,2015,26(6):1221-1222.
- [3] 姜百灵.胎膜早破与感染的关系研究及其对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2016,31(14):2846-2848.
- [4] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008.
- [5] 许小莉.妊娠晚期胎膜早破孕妇阴道菌群及炎症因子的变化[J].中国乡村医药,2017,24(4):14-15.
- [6] 张展,闫欢,徐灵敏.母血、脐血、新生儿外周血中 sCD14、MMP-8 和 sTREM-1 表达水平与孕妇胎膜早破及新生儿围产期感染的相关性[J].中国妇幼保健,2016,31(1):153-156.
- [7] 徐寒梅.胎膜早破对产妇产后感染及机体应激的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(8):1641-1643.
- [8] 刘雪彩,陈月花,张桂英,等.IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  联合检测对胎膜早破孕妇早期宫内感染的意义[J].海南医学院学报,2015,21(12):1655-1657.
- [9] 汤亚佩.浅析血清 MDA、SOD 及维生素 E 水平测定在胎膜早破孕妇中的意义[J].中国实用医药,2014,9(1):93.
- [10] 高巧玲.血清 MDA、SOD 及维生素 E 水平的测定在胎膜早破孕妇中的意义[J].中国现代药物应用,2015,9(10):35-36.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-04-03)

(上接第 2241 页)

lipoprotein-associated phospholipase A2 has the potential to improve patient outcomes[J]. Curr Opin Cardiol, 2010, 25(4):299-301.

- [10] 刘凯东,李志忠,王强,等.脑钠肽治疗急性冠脉综合征的预后临床研究进展[J].中华急诊医学杂志,2007,16(8):

887-889.

- [11] 赵根来,王岚峰,李竹琴.超敏 C 反应蛋白对急性 ST 段抬高心肌梗死患者心脏终点事件的预测价值[J].中华急诊医学杂志,2010,19(4):392-396.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-03-26)