

脂蛋白相关磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究*

黄延峰, 黄水芳, 钟国权, 李介华

(广州医科大学附属第六医院清远市人民医院检验科 511518)

摘要:目的 探讨冠心病患者外周血脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)及同型半胱氨酸(Hcy)水平与冠心病的关系及临床应用价值。**方法** 选择该院 2016 年 7 月至 2017 年 12 月行冠状动脉造影检查诊断为冠心病的患者 338 例,根据冠状动脉造影检查及其他辅助检查的结果,把冠心病患者分无症状性心肌缺血组(SMI 组)45 例,稳定型心绞痛组(SAP 组)49 例,不稳定型心绞痛组(UAP 组)122 例,非 ST 段抬高心肌梗死组(NSTEMI 组)68 例,ST 段抬高型心肌梗死组(STEMI 组)54 例,另选择该院同期体检健康者 93 例为对照组,比较各组间血清 LP-PLA2 和 Hcy 水平的差异,分析 LP-PLA2 和 Hcy 水平与冠心病的相关性。**结果** 各组患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、Hcy 及 LP-PLA2 等指标差异有统计学意义($P < 0.05$);随着冠心病的发展,Hcy、LP-PLA2 水平逐渐升高,HDL-C 水平逐渐降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,LP-PLA2、Hcy 是冠心病发生的危险因素(Hcy $OR = 1.222, 95\%CI: 1.072 \sim 1.393, P < 0.05$; LP-PLA2 $OR = 1.025, 95\%CI: 1.019 \sim 1.031, P < 0.05$)。**结论** Hcy、LP-PLA2 在一定程度上可以反映冠心病的严重程度,可为冠心病的预测及早期诊治提供参考价值。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2; 同型半胱氨酸; 冠心病

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1184-04

Research on the relationships of lipoprotein-associated phospholipase A2, homocysteine levels with coronary heart disease*

HUANG Yanfeng, HUANG Shui Fang, ZHONG Guoquan, LI Jiehua

(Department of Clinical Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511518, China)

Abstract: Objective By detecting the level of homocysteine (Hcy) and plasma lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) in coronary heart disease (CHD) patients to explore their relationship with CHD and clinical application value. **Methods** A total of 338 cases of patients which diagnosed with coronary heart disease by coronary angiography in our hospital from Jul 2016 to Dec 2017 were collected. According to the results of coronary angiography and other auxiliary examinations, the CHD group was further divided into 5 groups of silent myocardial ischemia (SMI, 45 cases), stable angina (SAP, 49 cases), unstable angina (UAP, 122 cases), non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI, 54 cases), ST segment elevation myocardial infarction (STEMI, 68 cases). In addition, 93 healthy people who had physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. LP-PLA2 and Hcy levels of each group were compared to analyze the correlation between LP-PLA2 and Hcy levels and CHD. **Results** There were statistically significant differences in HDL-C, Hcy and LP-PLA2 in each groups ($P < 0.05$). With the development of coronary heart disease, Hcy, LP-PLA2 gradually increased and HDL-C gradually decreased ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that LP-PLA2 and Hcy were risk factors for the occurrence of coronary disease (Hcy $OR = 1.222, 95\%CI: 1.072 - 1.393, P < 0.05$; LP-PLA2 $OR = 1.025, 95\%CI: 1.019 - 1.031, P < 0.05$). **Conclusion** Hcy and LP-PLA2 can reflect the severity of coronary heart disease to some extent and provide a positive reference value for the prediction, early diagnosis and treatment of coronary heart disease.

Key words: lipoprotein associated phospholipase A2; homocysteine; coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是一种最常见的心脏病,是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌功能障碍和(或)器质性病变,故又称缺血性心肌病,是危害人类生命健康的主要疾病之一。动

* 基金项目:广东省清远市社会发展领域自筹经费科技计划项目(2016B033)。

作者简介:黄延峰,男,主管技师,主要从事生化免疫工作。

脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的重要病理基础, 早发 AS 出现在心血管疾病发展之前, 而血管内皮细胞炎症反应是 AS 疾病的重要机制之一^[1-2]。所以相关的炎症因子对冠心病的发生、发展具有重要意义。研究表明炎症因子脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)在 AS 病变过程中起到了关键的作用^[3-5]。本研究分别测定不同类型冠心病患者的血清外周血 LP-PLA2 及同型半胱氨酸(Hcy)水平, 分析各炎症因子水平变化与冠心病病情严重程度的关系, 以期对冠心病的预测及诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 7 月至 2017 年 12 月拟诊断为冠心病行冠状动脉造影检查的患者 338 例为研究对象, 根据冠状动脉造影检查及其他辅助检查的结果, 把冠心病患者分无症状性心肌缺血组(SMI 组)45 例, 稳定型心绞痛组(SAP 组)49 例, 不稳定型心绞痛组(UAP 组)122 例, 非 ST 段抬高心肌梗死组(NSTEMI 组)68 例, ST 段抬高型心肌梗死组(STEMI 组)54 例, 另选择本院同期体检健康者 93 例为对照组。冠心病诊断及分型标准按原中华人民共和国卫生部 2010 年发布的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》。排除标准: 严重心律失常、心力衰竭、心肌病、心肌炎、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、严重外周 AS 等患者。

1.2 仪器与试剂 采用天津奇特尔生物有限公司的 LP-PLA2 测定试剂盒, 运用酶联免疫吸附测定(ELISA)进行检测, 采用安图全自动酶标仪, 450 nm 处读取各孔 LP-PLA2 的值, LP-PLA2 水平单位 ng/mL。采用罗氏 CCM 实验室自动化流水线及浙江宁波美康科技有限公司的 Hcy 检测试剂盒, 运用酶循环法进行检测, Hcy 水平单位 $\mu\text{mol/L}$ 。采用罗氏全自动生化分析仪 C702 并使用罗氏原装试剂测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3 方法 所有研究对象于清晨空腹抽取静脉血, 患者组在行冠状动脉造影前抽血, 用分离胶管采集静脉血 3 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 离心后 4 h 内完成上述项目的检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析, 正态分布资料的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 多个样本均数的两两比较采用 LSD-*t* 检验; 两独立样本均数比较采用 *t* 检验; 两因素相关性分析采用 Pearson 相关分析; 计数资料采用 χ^2 检验; LP-PLA2 及 Hcy 对冠心病的影响采用多因素 Logistic 回归分析; 通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 LP-PLA2 及 Hcy 对冠心病发生的预测价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较 各组在性别、年龄、TG、CHO、LDL-C 等指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 HDL-C、Hcy 及 LP-PLA2 进行比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同类型的冠心病患者进行比较时, 各组冠心病患者的 HDL-C 水平均明显低于对照组, STEMI 组及 NSTEMI 组的 HDL-C 水平均低于 SMI 组 ($P < 0.05$); 各组冠心病患者的 Hcy 水平均明显高于对照组, SAP 组及 UAP 组的 Hcy 水平均高于 SMI 组, NSTEMI 组和 STEMI 组的 Hcy 水平均明显高于 UAP 组、SAP 组、SMI 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 各组冠心病患者的 LP-PLA2 水平均明显高于对照组, NSTEMI 组和 STEMI 组的 LP-PLA2 水平均明显高于 UAP 组、SAP 组及 SMI 组, STEMI 组的 LP-PLA2 水平明显高于其他组冠心病患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 LP-PLA2 水平与其他指标的相关性分析 冠心病患者的血浆 LP-PLA2 水平与血清 Hcy、LDL-C 水平呈正相关 ($r = 0.518, 0.244, P < 0.05$), 与血清 HDL-C 水平呈负相关 ($r = -0.200, P < 0.05$)。

表 1 临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	CHO ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	Hcy ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	LP-PLA2 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
对照组	93	62.92±8.99	55(59.5)	1.7±0.97	4.63±0.95	1.21±0.39◆*#▲△	2.94±0.83	11.83±1.56◆*#▲△	136.79±38.40◆*#▲△
SMI 组	45	63.84±9.24	26(57.8)	2.29±0.47	4.84±1.14	1.15±0.30◇△▲	3.99±1.00	11.87±3.08◇*#▲△	198.00±69.35◇△▲
SAP 组	49	64.51±10.66	29(59.2)	1.67±0.74	4.85±1.23	1.08±0.31◇	3.27±1.18	14.83±2.82◇◆▲△	207.35±70.71◇△▲
UAP 组	122	65.85±9.86	83(68.0)	2.05±0.36	4.61±1.24	1.08±0.30◇	2.95±1.05	15.66±3.09◇◆▲△	194.53±76.96◇△▲
STEMI 组	54	61.96±13.42	37(69.6)	1.86±0.61	4.84±1.17	1.01±0.28◇◆	3.30±1.07	17.06±4.05◇◆*#	282.36±87.28◇◆*#▲
NSTEMI 组	68	64.66±11.05	49(72.0)	1.95±0.62	4.92±1.62	1.03±0.25◇◆	3.29±1.36	17.55±4.83◇◆*#	244.83±64.46◇◆*#▲

注: 与对照组比较, ◇ $P < 0.05$; 与 SMI 组比较, ◆ $P < 0.05$; 与 SAP 组比较, * $P < 0.05$; 与 UAP 组比较, # $P < 0.05$; 与 STEMI 组比较, △ $P < 0.05$; 与 NSTEMI 组比较, ▲ $P < 0.05$

2.3 冠心病危险因素的 Logistic 回归分析 以 LP-PLA2、Hcy、TG、CHO、HDL-C、LDL-C 为自变量, 以有无冠心病为因变量, 首先应用单因素分析对自变量

进行筛选, 结果显示, LP-PLA2、Hcy、HDL-C、LDL-C 对冠心病的发生有显著影响。将上述因素代入冠心病的多因素 Logistic 回归方程, 结果显示, 冠心病的

危险因素是 Hcy 及 LP-PLA2(Hcy OR=1.222,95% CI: 1.072~1.393, P<0.05; LP-PLA2 OR=1.025, 95% CI:1.019~1.031, P<0.05), 见表 2。

2.4 ROC 曲线评价 LP-PLA2 及 Hcy 对冠心病的预测价值 LP-PLA2 预测冠心病发生的 ROC 曲线下面积为 0.858, 当血浆 LP-PLA2=179.1 ng/mL 时预测价值最高, 灵敏度及特异度分别为 72.5% 和 92.5%。Hcy 预测冠心病发生的 ROC 曲线下面积为 0.793, 当血浆 Hcy=15.35 μmol/L 时预测价值最高, 灵敏度及特异度分别为 66.6% 和 89.2%, 见图 1。

表 2 冠心病危险因素的 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LP-PLA2	0.018	0.003	34.144	0.001	1.025	1.019~1.031
Hcy	0.249	0.060	17.194	0.001	1.222	1.072~1.393

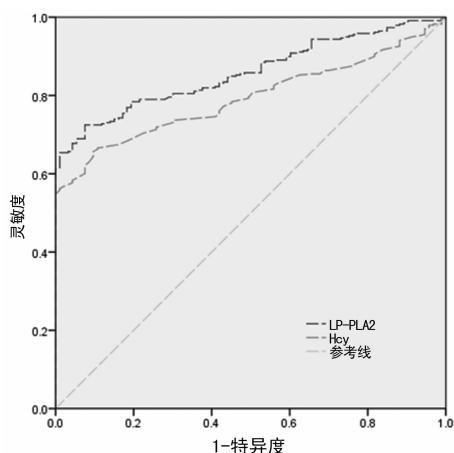


图 1 LP-PLA2 及 Hcy 对冠心病预测的 ROC 曲线

3 讨论

LP-PLA2 由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌, 受炎症介质的调节, 水解氧化低密度脂蛋白胆固醇(OX-LDL-C)生成促炎物质溶血卵磷脂(Lyso-PC)和游离氧化脂肪酸(ox-FA)^[6]。Lyso-PC 和 ox-FA 能刺激黏附因子和细胞因子的产生, 导致单核细胞由血管管腔向内膜聚集衍生为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬 OX-LDL-C 变成泡沫细胞, 泡沫细胞增多形成动脉粥样斑块, 而后产生释放更多的 LP-PLA2 到血管管腔, 形成恶性循环, 加重粥样斑块进展破裂, 形成血栓, 最终引发心血管事件^[6]。有研究表明, LP-PLA2 水平与冠心病的严重程度高度相关, 对远期心血管事件的发生有良好的预测价值^[7-10]。Hcy 是一种含硫基的氨基酸, 它是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个中间产物, 可以直接或间接导致血管内皮细胞损伤, 并刺激其血小板, 促使血小板结合血管内膜, 增强其机体凝血功能, 诱发动脉血管炎症反应, 最终引发 AS 发生^[11]。有研究表明高 Hcy 血症是冠心病发病高危因素之一, 血清 Hcy 水平越高, 其冠状动脉病变程度越严重^[12-14]。

本研究结果显示, 各冠心病组的 Hcy 及 LP-PLA2 水平均高于对照组, 且随着冠心病患者病情的加重, 其水平均逐渐升高; HDL-C 水平低于对照组, 随着冠心病患者病情的加重, 其水平均逐渐降低, 可见 Hcy、LP-PLA2、HDL-C 在一定程度上可以反映冠心病的严重程度。Pearson 相关分析显示, LP-PLA2 与 Hcy 呈正相关, 但是这两个指标变化又不完全一致, Hcy 水平在 SAP 阶段才有明显上升, 而 LP-PLA2 在 SMI 阶段已有明显上升, 可见冠心病的发展过程中 LPA-PLA2 水平的变化先于 Hcy。STEMI 组的 LP-PLA2 水平明显高于 NSTEMI 组, 可能的原因是 NSTEMI 的病程较长, 梗死面积较小, 并建立了冠状动脉的侧支循环, 部分患者之前就已有冠心病史并已服用一些有降脂作用的他汀类药物, 而有文献报道他汀类药物对 LP-PLA2 的表达有一定的抑制作用^[15]。

Logistic 回归分析冠心病发生的危险因素, 结果显示 LP-PLA2、Hcy 是冠心病发生的危险因素, 而 HDL-C、LDL-C 没有进入回归方程。

LP-PLA2 及 Hcy 预测冠心病发生的 ROC 曲线下面积分别为 0.858 及 0.793, 可见上述两项均对冠心病的发生有预测价值。LP-PLA2 的预测价值优于 Hcy, 其水平在 179.1 ng/mL 时预测价值最高, 灵敏度和特异度分别为 72.5% 和 92.5%。

综上所述, Hcy、LP-PLA2、HDL-C 都参与了冠心病的发生、发展, 但它们在不同的阶段表现不同。LP-PLA2 水平升高是心血管事件的独立危险因素, 对冠心病的发生、发展及预后有一定的预测价值, 其与 Hcy 联合检测有助于评估心血管系统功能的改变, 有助于及时发现患者病情并做好预防措施。

参考文献

- [1] FATKHULLINA A R, PESHKOVA I O, KOLTSOVA E K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81 (11): 1358-1370.
- [2] STEYERS I C, MILLER J. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 (7): 11324-11349.
- [3] EPPS K C, WILENSKY R L. LP-PLA2 a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease[J]. J Intern Med, 2011, 269(1): 94-106.
- [4] TIAN Y, JIA H, LI S C, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(51): e9413.
- [5] MUSUNURU K, KATHIRESAN S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 579-585. (下转第 1190 页)

- 同发病机制的危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4): 394-397.
- [2] ERKAN D, BARBHAIYA M, GEORGE D, et al. Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: are they clinically different and does high-titer anti-beta 2-glycoprotein-I antibody positivity offer additional predictive information? [J]. *Lupus*, 2010, 19(5): 613-619.
- [3] IWANIEC T, KACZOR M P, CELIŃSKA-LÖWENHOFF M, et al. Clinical significance of anti-domain 1 β 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb Res*, 2017(153): 90-94.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] ARVANITAKIS Z, BREY R L, RAND J H, et al. Relation of antiphospholipid antibodies to postmortem brain infarcts in older persons[J]. *Circulation*, 2014, 131(2): 182-189.
- [6] 孙继红, 张艳, 张洵岳, 等. 脑梗死患者与血清抗心磷脂抗体及 β 2 糖蛋白 I 抗体的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1100-1101.
- [7] URBANUS R T, DE GROOT P G. Antiphospholipid antibodies—we are not quite there yet[J]. *Blood Rev*, 2011(25): 97-106.
- [8] TORTOSA C, CABRERA-MARANTE O, SERRANO M A, et al. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti beta 2 glycoprotein-I antibodies [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0178889.
- [9] 郑加永, 周武, 张雪良, 等. 脑卒中患者抗心磷脂抗体的检测及分析[J]. 中国临床神经科学, 2005, 13(3): 298-299.
- [10] 张蜀澜, 李永哲. 抗磷脂抗体检测的现状与展望[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8): 564-566.
- [11] UEDA N, SATOH S, KUROIWA Y. Multiple cerebral infarction and cardiomyopathy with pheochromocytoma [J]. *Neurologist*, 2011, 17(1): 34-37.
- [12] MAEKAWA K, SHIBATA M, SEGUCHI M, et al. Multiple cerebral infarctions due to patent foramen ovale in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): e92-e94.
- [13] CHATURVEDI S, COCKRELL E, ESPINOLA R, et al. Circulating microparticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1): 102-108.
- [14] GOLDUST M, TALEBI M, MAJIDI J, et al. Evaluation of antiphospholipid antibodies in youths suffering from cerebral ischemia[J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(3): 209-212.
- [15] 冯敏, 张友好, 许媛媛, 等. 急性脑梗死患者血清抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. 中华全科医学, 2013, 11(12): 1863-1864.
- [16] 张英丽, 赵晴, 李新颖, 等. 缺血性脑血管病患者血清抗心磷脂抗体水平及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2860-2861.
- [17] 张义东, 王青青, 张叶锋, 等. 原发性干燥综合征患者血清抗心磷脂抗体与抗 β 2 糖蛋白 1 抗体的表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2033-2035.
- [18] 黄媛, 崔巍. 抗磷脂综合征血栓形成机制的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(39): 3186-3189.

(收稿日期: 2018-09-14 修回日期: 2019-01-18)

(上接第 1186 页)

- [6] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [7] GARZA C A, MONTORI V M, MCCONNELL J P, et al. Association between Lipoprotein-Associated phospholipase a2 and cardiovascular disease: a systematic review [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007, 82(2): 159-165.
- [8] BENDERLY M, SAPIR B, KALTER-LEIBOVICI O A. Lipoprotein-associated phospholipase A (2), and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3/4): 219-224.
- [9] LI D Z, ZHAO L Z, YU J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465(5): 22-29.
- [10] SOFOGIANNI A, ALKAGIET S, TZIOMALOS K. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(3): 291-296.
- [11] JIN L, CALDWELL R B, LI-MASTERS T, et al. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(2): 191-206.
- [12] 张铁梅, 樊昕, 徐秀英. 血 Hcy 同型半胱氨酸水平对原发性高血压患者血压变异性和动脉硬化影响的研究[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(5): 445-446.
- [13] 王璐, 赵美芸, 张敏, 等. 血清超氧化物歧化酶与同型半胱氨酸水平与心血管疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 752-753.
- [14] SUN Y, CHIEN K L, HSU H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study [J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [15] 李铁威, 丛祥凤, 陈曦. 心血管疾病生物标志物——脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 410-413.

(收稿日期: 2018-09-22 修回日期: 2019-01-12)