

·心脏介入 Cardiac intervention·

脂蛋白相关磷脂酶 A2 预测稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤研究

陈燕春, 殷云杰, 徐亮, 赵祥海, 杨松, 严金川, 张瑞岩

【摘要】 目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)围手术期心肌损伤(PMI)相关性及其预测价值。方法 连续纳入 2015 年 6 月至 2017 年 3 月在宜兴市人民医院接受 PCI 术治疗的稳定型心绞痛患者 222 例,收集患者基线资料及冠状动脉病变分布。根据紫杉醇 PCI 和外科手术协同研究(SYNTAX)评分评价靶病变严重程度,分为低评分(0~22 分)、中评分(23~32 分)、高评分(≥ 33 分)。检测术前血脂、肾功能,术前术后肌钙蛋白 T(cTnT)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及术后 Lp-PLA2。结果 术后 cTnT 正常患者($n=155$)、升高患者($n=67$),Lp-PLA2 值分别为(122.21 ± 43.80) ng/ml、(224.53 ± 65.00) ng/ml($P < 0.05$)。SYNTAX 评分显示 222 例中低评分 120 例,中评分 78 例,高评分 24 例,Lp-PLA2 值分别为(119.51 ± 51.96) ng/ml、(178.67 ± 61.49) ng/ml、(233.16 ± 61.32) ng/ml,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);Pearson 相关分析提示 Lp-PLA2 与术后 cTnT 值呈正相关($R=0.492$, $P < 0.05$);Logistic 回归分析结果显示,Lp-PLA2 为 PCI 围手术期 cTnT 升高的独立危险因素($OR=7.377$, $95\% CI=3.368 \sim 16.156$, $P < 0.05$);Lp-PLA2 受试者工作特征曲线(ROC)下面积为 0.896($95\% CI=0.874 \sim 0.945$, $P < 0.001$),最佳截断点为 179 ng/ml,诊断 PMI 灵敏度、特异度分别为 92.2%、66.7%。结论 Lp-PLA2 与 PCI 患者术后 cTnT 升高相关,术前高水平 Lp-PLA2 是 PCI 术 PMI 独立危险因素。

【关键词】 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 经皮冠状动脉介入治疗; 围手术期心肌损伤
中图分类号:R528.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-12-1073-05

Predictive value of lipoprotein-associated phospholipase A2 on perioperative myocardial injury in patients with stable angina after percutaneous coronary intervention CHEN Yanchun, YIN Yunjie, XU Liang, ZHAO Xianghai, YANG Song, YAN Jinchuan, ZHANG Ruiyan. Department of Cardiology, Yixing Municipal People's Hospital, Yixing, Jiangsu Province 214200, China

Corresponding author: ZHANG Ruiyan, E-mail: zhangruiyan@263.net

【Abstract】 Objective To explore the correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and perioperative myocardial injury (PMI), and to discuss the predictive value of Lp-PLA2 in patients with stable angina after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 222 consecutive patients with stable angina, who were admitted to Yixing Municipal People's Hospital, Jiangsu Province, China to receive PCI during the period from June 2015 to March 2017, were enrolled in this study. The patients' baseline data as well as the distribution pattern of coronary lesions, were recorded. According to the paclitaxel-PCI and the surgical cooperative study (SYNTAX) score, the severity of target vascular lesions was assessed, which was classified into low score group (0 to 22 points), middle score group (23 to 32 points) and high score group (≥ 33 points). The preoperative blood lipid level and renal function, both preoperative and postoperative Troponin T (cTnT), high sensitive C reactive protein(hs-CRP), as well as the postoperative Lp-PLA2 were tested. **Results** After the procedure, the Lp-PLA2 levels in patients with normal cTnT value ($n=155$) and in patients with elevated cTnT value ($n=67$) were (122.21 ± 43.80) ng/ml and (224.53 ± 65.00) ng/ml respectively ($P < 0.05$). SYNTAX score analysis showed that low score group had 120 patients, middle

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.12.003

作者单位: 214200 江苏 宜兴市人民医院心内科(陈燕春、殷云杰、徐亮、赵祥海、杨松); 江苏大学附属医院心内科(严金川); 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科(张瑞岩)

通信作者: 张瑞岩 E-mail: zhangruiyan@263.net

score group had 78 patients and high score group had 24 patients, the Lp-PLA2 levels of the above three groups were (119.51±51.96) ng/ml, (178.67±61.49) ng/ml and (233.16±61.32) ng/ml respectively, the differences were statistically significant between each other among the three groups ($P<0.05$). Pearson correlation analysis indicated that a parallel correlation existed between Lp-PLA2 levels and postoperative cTnT values ($R=0.492$, $P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that Lp-PLA2 was the independent risk factor for elevated cTnT value during the perioperative period of PCI ($OR=7.377$, $95\%CI=3.368-16.156$, $P<0.05$). The area under ROC curve of Lp-PLA2 was 0.896 ($95\%CI=0.874-0.945$, $P<0.001$), the best cut-off point was 179 ng/ml, and the sensitivity and specificity for the diagnosis of PMI were 92.2% and 66.7%, respectively. **Conclusion** Lp-PLA2 levels are closely correlated with the increased cTnT values after PCI, and the preoperative high level of Lp-PLA2 is the independent risk factor for PMI after PCI. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 1073-1077)

[Key words] lipoprotein-associated phospholipase A2; percutaneous coronary intervention; perioperative myocardial injury

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已成为目前冠心病血运重建的主要手段之一。既往研究显示围手术期心肌损伤(PMI)是 PCI 治疗过程中主要并发症之一,且与患者不良临床预后密切相关^[1]。PMI 指术后 24 h 内肌钙蛋白 T(cTnT)至少 1 次超过 99% 参考值上限,cTnT 超过 99% 参考值上限 5 倍以上视为 PCI 相关心肌梗死^[2]。如何准确预测 PCI 术 PMI 成为心血管介入医师关注重点。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)是一种与冠心病相关的新型炎性因子^[3]。有研究表明血清 Lp-PLA2 水平在冠心病患者中明显升高,为冠心病独立危险因素,且与冠状动脉狭窄程度及动脉粥样硬化斑块稳定性相关^[4],可用于高危人群早期发现、干预策略指导。然而,血清 Lp-PLA2 水平与 PMI 关系相关文献报道鲜见。本研究旨在通过分析血清 Lp-PLA2 水平与 PCI 术 PMI 关系,阐明血清 Lp-PLA2 对稳定型心绞痛患者 PCI 术 PMI 的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

连续纳入 2015 年 6 月至 2017 年 3 月在宜兴市人民医院接受 PCI 术的稳定型心绞痛患者 222 例。纳入标准:①年龄 18~75 岁;②符合稳定型心绞痛诊断标准;③单次接受 PCI 术并完成完全血运重建。排除标准:①急性心肌梗死;②不稳定型心绞痛;③多支血管病变未完全重建血运、冠状动脉造影显示有血栓性病变、严重钙化病变行旋磨治疗、术中发生严重并发症(如冠状动脉夹层无法处理、边支丢失无法重建血运等);④严重肝肾疾病,或实验室指标严重异常(转氨酶超过正常上限值 3 倍,血清肌酐清除率 <30 ml/min);⑤急性感染性疾病,如重

症肺炎、急性肺结核、胆囊炎等;⑥自身免疫性疾病;⑦其它器质性心脏病,如心肌病、心脏瓣膜病、严重心力衰竭(美国纽约心脏病协会 NYHA 分级 III~IV 级);⑧肿瘤;⑨妊娠和哺乳期妇女;⑩急性脑出血或梗死。本研究经医院伦理委员会批准,所有纳入患者均签署知情同意书。

1.2 冠状动脉造影及 PCI 术

常规冠状动脉造影及 PCI 术均由经验丰富的专业介入医师操作,术后 cTnT 升高和正常患者相关处理均由同一医师完成,尽量排除手术操作因素引起的差异。根据造影结果,冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 且病变累及主要冠状动脉即诊断冠心病,对靶病变狭窄 $>70\%$ 患者植入支架,对临界病变是否需植入支架,采用血流储备分数(FFR)和血管内超声(IVUS)评估。根据紫杉醇 PCI 和外科手术协同研究(SYNTAX)评分评价靶病变严重程度,分为低评分(0~22 分)、中评分(23~32 分)、高评分(≥ 33 分)。

1.3 血样采集及标本检测

所有患者术前早晨空腹抽取肘静脉血 3 ml,作生化检测,分析血脂及脂蛋白。

高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测:术前、术后采集患者空腹静脉血 3 ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,标本于 1 500 r/min 离心 15 min,分离上层血清,采用放射免疫试剂盒(北京科美东雅生物技术公司)检测。

Lp-PLA2 检测:术后采集患者空腹静脉血 3 ml,枸橼酸钠抗凝,标本室温下放置 2 h,4℃ 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液存于 Eppendorf(EP)管,采用比色法试剂(南京诺尔曼生物技术公司)检测。

cTnT 检测:术前及术后 6、12、24 h 分别采集患者肘静脉血 3 ml,采用 Access 2 型化学发光免疫分

析仪及配套试剂(美国 Beckman Coulter 公司),严格按照操作规程检测。

1.4 统计学处理

所有数据经 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。定量资料用 K-S 检验或 S-W 检验评估是否为正态性,若为正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较用独立样本 *t* 检验,多组比较用方差分析,若差异有统计学意义,继续用 Post-Hoc 检验(最小显著性差异 LSD 法)作两两比较;若为非正态分布,以 4 分位数表示,比较用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料比较用卡方检验或 Fisher 确切概率检验。将 cTnT 分组视为有序排列,采用有序 Logistic 回归分析筛选自变量。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料特点

根据 222 例稳定型心绞痛患者术后 cTnT 值,分为 cTnT 正常组($n=155$)和 cTnT 升高组($n=67$)。两组患者年龄、高血压史、糖尿病史、吸烟史、既往 PCI 术史、他汀类服用史、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、血清肌酐(SCr)、氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)间差异,均无统计学意义($P>0.05$) (表 1)。

表 1 两组患者临床基线资料对比

参数	cTnT 正常组 ($n=155$)	cTnT 升高组 ($n=67$)	检验统计量	<i>P</i> 值
年龄/岁	65.32±12.38	65.61±13.00	-0.157	0.870
高血压史/ <i>n</i> (%)	94(60.6)	46(68.7)	1.289	0.256
糖尿病史/ <i>n</i> (%)	43(27.7)	19(28.4)	0.111	0.739
吸烟史/ <i>n</i> (%)	21(13.5)	11(16.4)	0.873	0.350
既往 PCI 术史/ <i>n</i> (%)	32(20.6)	13(19.4)	0.097	0.756
他汀药服用史/ <i>n</i> (%)	67(43.2)	25(37.3)	2.941	0.086
HDL-C/(mmol/L)	1.12±0.31	1.10±0.28	0.515	0.607
LDL-C/(mmol/L)	2.44±0.81	2.64±0.66	-1.866	0.063
ApoB/(g/L)	0.82±0.24	0.87±0.19	-1.890	0.061
SCr/(μmol/L)	74.75±27.74	75.45±34.38	-0.160	0.873
NT-proBNP/(pg/ml)	352.19±53.02	328.77±88.25	0.236	0.814

2.2 Lp-PLA2 与围手术期 cTnT 关系

独立样本 *t* 检验分析显示,术后 cTnT 正常组、升高组患者 Lp-PLA2、hs-CRP 值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$) (表 2); Pearson 相关分析表明, Lp-PLA2 与术后 cTnT 值呈正相关($R=0.492, P<0.05$), hs-CRP 与术后 cTnT 值呈正相关($R=0.339, P<0.05$)。

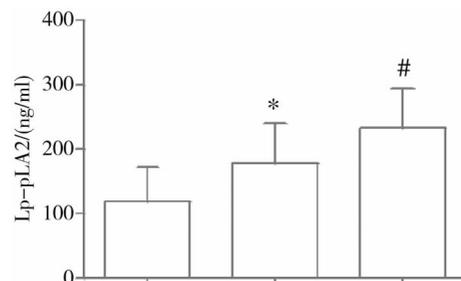
2.3 Lp-PLA2 与冠状动脉病变程度关系

根据 SYNTAX 评分,222 例中,低评分 120 例,

表 2 两组 Lp-PLA2、hs-CRP 水平比较

参数	cTnT 正常组 ($n=155$)	cTnT 升高组 ($n=67$)	检验统计量	<i>P</i> 值
Lp-PLA2/(ng/ml)	122.21±43.80	224.53±65.00	-11.781	<0.05
hs-CRP/(mg/L)	4.37±0.73	12.93±1.91	-4.319	<0.05

中评分 78 例,高评分 24 例,方差分析显示 Lp-PLA2 分别为(119.51±51.96) ng/ml、(178.67±61.49) ng/ml、(233.16±61.32) ng/ml, Post-Hoc 检验提示两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$) (图 1)。



注: * 中评分与低评分比较, $P<0.05$; # 高评分与低评分比较, $P<0.05$; * 中评分与高评分比较, $P<0.05$;

图 1 Lp-PLA2 与冠状动脉病变程度关系

2.4 PCI 围术期 cTnT 升高危险因素分析

二分类 Logistic 回归分析结果显示,吸烟史($OR=4.505, 95\%CI=1.666\sim 12.183, P<0.05$)、hs-CRP($OR=1.066, 95\%CI=1.024\sim 1.110, P<0.05$)、Lp-PLA2($OR=7.377, 95\%CI=3.368\sim 16.156, P<0.05$)为 PCI 围手术期 cTnT 升高的独立危险因素,年龄、既往 PCI 史、高血压史、糖尿病史、他汀类药物服用史、HDL-C、LDL-C、ApoB、SCr、NT-proBNP 差异均无统计学意义($P>0.05$) (表 3)。

2.5 Lp-PLA2、hs-CRP 预测术后 cTnT 升高

受试者工作特征曲线(ROC)分析结果显示,ROC 下面积在 Lp-PLA2 为 0.896($95\%CI=0.874\sim 0.945, P<0.001$), hs-CRP 为 0.721($95\%CI=0.641\sim 0.801, P<0.001$); Youden 指数计算提示, Lp-PLA2 ROC 上最佳截断点为 179 ng/ml, 诊断 PMI 灵敏度、特异度分别为 92.2%、66.7% (图 2)。

3 讨论

既往临床报道 PCI 术相关心肌梗死发生率为 1%~30%, 这种变化源于选择的心肌损伤标志物类型、灵敏度、阈值及治疗人群之不同^[5]。PCI 术后 cTnT 升高主要见于支架植入后斑块碎屑堵塞远端小血管所致小范围心肌梗死, 以及边支闭塞或冠状动脉夹层所致较大面积心肌损伤。研究显示 PCI

表 3 Logistic 回归分析围术期 cTnT 升高危险因素

变量/参数	系数值	标准误	卡方值	自由度	P 值	OR 值	95%CI
年龄	-0.006	0.017	0.147	1	0.701	0.994	0.962~1.026
既往 PCI 史	0.438	0.578	0.575	1	0.448	1.550	0.499~4.817
高血压史	-0.142	0.419	0.115	1	0.734	0.867	0.382~1.970
糖尿病史	0.756	0.464	2.652	1	0.103	2.130	0.857~5.290
吸烟史	1.505	0.508	8.791	1	0.003	4.505	1.666~12.183
他汀药服用史	0.141	0.511	0.076	1	0.783	1.151	0.423~3.131
HDL-C	0.258	0.659	0.153	1	0.696	1.294	0.356~4.707
LDL-C	0.238	0.335	0.506	1	0.477	1.269	0.658~2.447
ApoB	0.761	1.163	0.427	1	0.513	2.139	0.219~20.921
SCr	0.001	0.006	0.018	1	0.893	1.001	0.989~1.013
NT-proBNP	0.000	0.000	0.006	1	0.937	1.000	0.999~1.001
hs-CRP	0.064	0.021	9.618	1	0.002	1.066	1.024~1.110
Lp-PLA2	1.998	0.400	24.961	1	<0.001	7.377	3.368~16.156

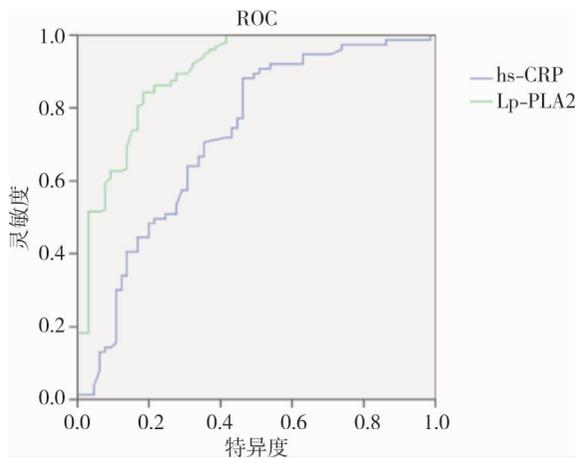


图 2 ROC 分析 Lp-PLA2、hs-CRP 结果

术 PMI 受多种因素影响^[6]:①临床危险因素,包括既往心肌梗死病史、冠状动脉旁路移植术史、冠心病家族史、年龄>60 岁、性别(女性)、糖尿病、高血压、高脂血症、低射血分数值、肥胖、肾功能不全等;②冠状动脉病变相关危险因素,包括大隐静脉移植静脉桥、血栓负荷、弥漫性病变、C 型病变、斑块稳定性等;③介入治疗相关危险因素,包括冠状动脉斑块旋切、植入支架数、扩张次数、最大球囊压力、球囊支架尺寸、对比剂用量、边支闭塞、一过性急性闭塞/栓塞、血管痉挛等^[7-8]。

Lp-PLA2 属磷脂酶超家族成员,是一种钙离子非依赖性分泌型蛋白。Lp-PLA2 由动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞产生后,进入血液循环中转化为 sLp-PLA2,并与含 ApoB 脂蛋白颗粒相结合。动脉粥样硬化斑块中 Lp-PLA2 水解氧化修饰 LDL 粒子产生溶血性卵磷脂和氧化游离脂肪酸,这些代谢产物通过炎症级联反应促进内皮功能障碍、坏死、凋亡,导致动脉粥样硬化进展加剧及斑块不稳定^[9]。组织学染色分析证实不稳定斑块中 Lp-PLA2 含量增加^[10-12]。Lp-PLA2 可高度特异性提示斑块内炎症

反应存在,故检测 Lp-PLA2 水平能较精确地反映斑块稳定程度,且它对易损斑块的预测性更优于 hs-CRP、白细胞介素(IL)-6 等传统非特异性炎症因子。临床上开展了一系列评估 Lp-PLA2 与主要心血管不良事件(MACE)关联性研究,结果表明 Lp-PLA2 可作为缺血性心脏病危险分层及风险评估的独立预测因子^[13-15]。

本研究通过探讨 Lp-PLA2 与术后 cTnT 升高程度评估 Lp-PLA2 与 PCI 术 PMI 关系,提示 Lp-PLA2 与术后 cTnT 水平呈正相关($R=0.492, P<0.05$),为中等相关(本组为小样本,仍需进一步研究证实),同时 Lp-PLA2 评估术后 cTnT 升高程度优于 hs-CRP 评估;Logistic 回归分析发现吸烟($OR=4.505$)、hs-CRP($OR=1.066$)、Lp-PLA2($OR=7.377$)是预测 PMI 发生的独立危险因素,表明 Lp-PLA2 升高时发生 PMI 概率几乎为未升高时的 7.377 倍,进一步说明 Lp-PLA2 可能是预测 PMI 发生的炎症因子;ROC 曲线分析提示 Lp-PLA2、hs-CRP ROC 下面积分别为 0.896、0.721,表明 Lp-PLA2 比 hs-CRP 更适合预测 PMI 发生,Lp-PLA2 最佳截断点为 179 ng/ml,诊断 PMI 灵敏度和特异度分别为 92.2%、66.7%;因此初步结果显示,Lp-PLA2 可作为预测 PMI 的新型炎症因子。

本研究样本量较小,结果可能存在偏倚,且介入治疗存在个体差异,因此其结论仍需大样本数据加以验证。后续研究中将扩大样本量,同时进一步探究 Lp-PLA2 是否可作为干预靶点,从而减少 PMI 发生。

[参考文献]

[1] Sun JZ, Maguire D. How to prevent perioperative myocardial

- injury: the conundrum continues[J]. *Am Heart J*, 2007, 154: 1021-1028.
- [2] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9: 620-633.
- [3] 贾张蓉, 赵冬, 齐玥, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性水平的性别差异及其与心血管病危险因素的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41: 962-967.
- [4] 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: 2183-2200.
- [5] Prasad A, Singh M, Lerman A, et al. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 1765-1770.
- [6] Zeng RX, Li JJ, Liao PD, et al. Relationship of non-cardiac biomarkers with periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 726-733.
- [7] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2493-2519.
- [8] 钟继明, 李浪, 陆永光, 等. 经桡动脉冠心病介入诊疗中桡动脉痉挛的发生及其预测因素[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 265-268.
- [9] Talmud PJ, Holmes MV. Deciphering the causal role of sPLA2s and Lp-PLA2 in coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35: 2281-2289.
- [10] Maiolino G, Bisogni V, Rossitto G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7: 609-620.
- [11] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53: 1767-1782.
- [12] Matthews SD, Frishman WH. A review of the clinical utility of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in the assessment and treatment of coronary artery disease[J]. *Cardiol Rev*, 2017, 25: 68-76.
- [13] Li D, Wei W, Ran X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 38-45.
- [14] Younus A, Humayun C, Ahmad R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: a systematic review[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11: 328-337.
- [15] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment[J]. *Dis Markers*, 2013, 34: 323-331.

(收稿日期:2017-07-27)

(本文编辑:边 倍)