

## • 心脏介入 Cardiac intervention •

## iMap™ 血管内超声检测冠状动脉粥样斑块坏死核心与心血管疾病危险因素、Lp-PLA2 相关性

岑锦明, 杨希立, 许兆延, 张健瑜, 蔡炜标, 梅百强, 熊卿圆

**【摘要】 目的** 探讨传统心血管疾病危险因素及脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与冠状动脉粥样硬化斑块坏死核心(NC)的关系。**方法** 2015 年 6 月至 2017 年 6 月连续入选经冠状动脉造影显示原位冠状动脉狭窄(40%~70%)患者,定量冠状动脉造影(QCA)和 iMap™ 血管内超声(IVUS)检测靶病变最小管腔直径(MLD)、病变长度(LL)、面积狭窄率(AS),iMap™ IVUS 检测靶病变最狭窄处外弹力膜横截面面积(EEMCSA)、最小管腔横截面面积(MLACSA)、斑块面积(PA)、斑块负荷(PB)及参考段 EEMCSA(REEMCSA)、参考段 MLACSA(RMLACSA),并检测靶病变 NC 面积及其占斑块总面积百分比。多因素线性回归法分析传统危险因素、LP-PLA2 与 NC 关系。**结果** 与 QCA 检测比较,iMap™ IVUS 检测靶病变 LL 更长[(21.46±5.80) mm 对 (24.71±5.33) mm, $P<0.05$ ],AS 更高[(58.21±6.57)%对 (62.29±8.02)%, $P<0.05$ ]。心血管危险因素分析显示,LDL-C 与 PB 呈正相关( $P<0.05$ ),HDL-C 与 NC 所占百分比呈负相关( $P>0.05$ ),Lp-PLA2、LDL-C、伴糖尿病与 NC 所占百分比呈正相关( $P<0.05$ )。多因素线性回归分析显示,伴糖尿病、LDL-C、Lp-PLA2 是 NC 所占百分比的独立危险因素。**结论** LDL-C 与冠状动脉粥样斑块 PB 呈正相关,HDL-C 与 NC 呈负相关。伴糖尿病、LDL-C、Lp-PLA2 是斑块稳定性危险因素,与 NC 呈正相关。

**【关键词】** 血管内超声; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 斑块坏死核心; 动脉粥样硬化

中图分类号:R528.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-12-1134-06

**The relationship of coronary atherosclerotic plaque necrosis core measured by iMap™ intravascular ultrasound to cardiovascular disease risk factors and LP-PLA2** CEN Jinming, YANG Xili, XU Zhaoyan, ZHANG Jianyu, CAI Weibiao, MEI Baiqiang, XIONG Qingyuan. Department of Cardiovascular Medicine, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan, Guangdong Province 528000, China

Corresponding author: YANG Xili, E-mail: 289124834@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship of the conventional coronary risk factors and lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) to the necrosis core (NC) of coronary atherosclerotic plaque. **Methods** A total of 88 successive patients with symptomatic myocardial ischemia, who were admitted to authors' hospital during the period from June 2015 to June 2017 and whose coronary arteriography showed coronary stenosis in situ (40%–70%), were enrolled in this study. Quantitative coronary angiography (QCA) and iMap™ intravascular ultrasound (IVUS) were used to measure the minimum lumen diameter (MLD), lesion length (LL) and area stenosis rate (AS), and iMap™ IVUS was used to measure the external elastic membrane cross-sectional area (EEMCSA), the minimum lumen cross section area (MLACSA), the plaque area (PA), the plaque burden (PB), the reference segment EEMCSA (REEMCSA) and the reference segment MLACSA (RMLACSA) at the narrowest part of the lesions. Target lesion NC area and its percentage of the total plaque area were calculated. By using multivariate linear regression analysis method to evaluate the relationship of NC to the conventional risk factors and LP-PLA2. **Results** Compared with QCA, LL of target lesions detected by iMap IVUS was longer [(21.46±5.80) mm vs

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.12.004

基金项目: 广东省佛山市卫生计生局医学科研项目(20160062)

作者单位: 528000 广东 佛山市第一人民医院心血管内科(岑锦明、杨希立、许兆延、张健瑜、蔡炜标、梅百强); 佛山市禅城区中心医院检验科(熊卿圆)

通信作者: 杨希立 E-mail: 289124834@qq.com

( $24.71 \pm 5.33$ ) mm,  $P < 0.05$ ], and AS of target lesions detected by iMap IVUS was higher [ $(58.21 \pm 6.57)\%$  vs  $(62.29 \pm 8.02)\%$ ,  $P < 0.05$ ]. The analysis of cardiovascular risks indicated that a positive correlation existed between LDL-C and PB ( $P < 0.05$ ), a negative correlation existed between HDL-C and the percentage of NC ( $P < 0.05$ ), and Lp-PLA2, LDL-C, coexisting diabetes bore a positive relationship to the percentage of NC ( $P < 0.05$ ). Multivariate linear regression analysis showed that coexisting diabetes, LDL-C and Lp-PLA2 were independent risk factors for the percentage of NC. **Conclusion** LDL-C is positively correlated with PB, HDL-C is negatively correlated with the percentage of coronary atherosclerotic plaque NC. Coexisting diabetes, LDL-C and Lp-PLA2 are risk factors for coronary plaque stability and are positively correlated with atherosclerotic plaque NC. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 1134-1139)

**【Key words】** intravascular ultrasound; lipoprotein-associated phospholipase A2; plaque necrosis core; atherosclerosis

冠状动脉心脏病(冠心病)发生发展和转归过程中冠状动脉斑块性质及稳定性较其所致血管狭窄程度更具有临床意义,及早发现不稳定斑块及影响其稳定性的危险因素,对预防急性心血管事件发生至关重要。虚拟组织学(virtual histology, VH)-血管内超声(IVUS)是一种 IVUS 后处理技术,可在灰阶 IVUS 基础上通过反向散射射频信号实时重建斑块分类组织图像,对目前所知主要斑块组成成分进行分析,其成像预测准确率  $> 90\%$ , 利于分析斑块易损性。影响斑块稳定性因素有免疫炎症反应、细胞外基质降解、脂质代谢异常、细胞凋亡、钙化、氧化应激及血管新生、血流动力学等,其中炎症反应是斑块易损性关键因素<sup>[1]</sup>。近年来血清标志物作为动脉粥样硬化斑块早期预警信号的研究证据不断增加,血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)作为研究热点的冠心病风险预测因子<sup>[2]</sup>,与动脉粥样硬化程度相关。本研究选择冠状动脉临界病变病例作 VH-IVUS 检测,旨在探求传统危险因素、Lp-PLA2 与斑块坏死核心(necrotic core, NC)、斑块负荷(plaque burden, PB)相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

2015 年 6 月至 2017 年 6 月连续入选在佛山市第一人民医院住院的胸痛待查患者。入选标准:冠状动脉造影(CAG)显示 3 支主要血管左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)中靶血管狭窄  $40\% \sim 70\%$ , 直径  $\geq 2.5$  mm, 且为原位、非经皮冠状动脉介入治疗(PCI)血管;排除标准:①既往有急性心肌梗死或冠状动脉旁路移植术史、PCI 史,存在致命性心律失常或控制不良的高血压(收缩压  $> 160$  mmHg 和/或舒张压  $> 110$  mmHg,  $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ), 严

重肝、肾功能不全;②对阿司匹林或氯吡格雷禁忌;③伴发恶性肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病;④未经治疗的甲状腺疾病、雌激素替代治疗、发热( $> 37.5^\circ\text{C}$ )、3 个月内外科手术、创伤或感染性疾病、血栓栓塞性疾病、瓣膜性心脏病、心肌病、心脏移植、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 III ~ IV 级充血性心力衰竭或左心室功能不全(左心室射血分数  $< 40\%$ );⑤CAG 显示血管完全闭塞(脑梗死溶栓后血流分级 0 级)、IVUS 示管腔明显钙化( $> 180^\circ$ )。所有患者术前均签署手术知情同意书。

### 1.2 术前准备

患者在 CAG 检查前均根据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》<sup>[3]</sup>推荐标准,接受肠溶阿司匹林( $0.1 \text{ g/d}$ )、氯吡格雷( $75 \text{ mg/d}$ )、阿托伐他汀钙( $20 \text{ mg/d}$ )、贝那普利( $10 \text{ mg/d}$ )治疗 5~7 d, 无禁忌证时加用  $\beta$  受体阻滞剂美托洛尔,并根据个体情况调整剂量。对伴发高血压患者,控制收缩压在  $\leq 160$  mmHg 和/或舒张压在  $\leq 100$  mmHg。

### 1.3 生化指标和标志物检测

入院第 2 天空腹检测所有患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 Lp-PLA2 水平。参考值分别为:TC  $3.1 \sim 5.7 \text{ mmol/L}$ , TG  $0.4 \sim 2.0 \text{ mmol/L}$ , HDL-C  $1.16 \sim 1.55 \text{ mmol/L}$ , LDL-C  $1.80 \sim 3.36 \text{ mmol/L}$ , HbA1c  $4.0\% \sim 6.5\%$ , Lp-PLA2  $< 175 \text{ ng/mL}$ 。

### 1.4 危险因素定义

高血压:根据《中国高血压防治指南 2010》<sup>[4]</sup>,在未应用降压药物情况下 3 次非同日测定收缩压均  $> 140$  mmHg 和/或舒张压  $> 90$  mmHg;肥胖:体重指数(BMI)  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ ;2 型糖尿病:根据 2003 年美国糖尿病协会诊断标准<sup>[5]</sup>,空腹血糖(FBG)

$\geq 7.0$  mmol/L 和/或餐后 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L; 吸烟史:既往规律吸烟每日 10 支以上,烟龄 5 年以上;高脂血症:空腹血清 TC  $\geq 5.7$  mmol/L 或 LDL-C  $\geq 3.3$  mmol/L;早发冠心病家族史:一级男性亲属发病时  $< 55$  岁,一级女性亲属发病时  $< 65$  岁。

### 1.5 CAG 和 VH-IVUS 检查

患者取平卧位,1%利多卡因局部浸润麻醉,右桡动脉或右股动脉为穿刺入路,成功后置入 6 F 动脉鞘管,经鞘管内注入普通肝素 3 000 U,5 F Terumo 共用造影导管行 CAG(左冠状动脉常规用 RAO 30°+CRA 30°、RAO 30°+CAU 30°、LAO 50°+CAU 30°、LAO 50°+CRA 30°,右冠状动脉用 LAO 45°、LAO 20°+CRA 20°、CRA 30°投照体位);2 名经验丰富介入医师采用定量冠状动脉造影(QCA)分析 CAG 结果,同步记录其图像,靶病变最小管腔直径(minimum luminal diameter,MLD)、病变长度(lesion length,LL)、面积狭窄率(area stenosis,AS)数据取 2 名医师评估平均值。

VH-IVUS 检查参照欧洲心脏病协会指定标准<sup>[6]</sup>,经造影导管补充普通肝素至 100 U/kg,导丝引导下送入指引导管至靶冠状动脉开口,PTCA 导丝送至靶冠状动脉远端,经指引导管向靶冠状动脉内注入硝酸甘油 200  $\mu$ g,沿 PTCA 导丝送入 iMap™ 系统(美国 Boston 科技公司)IVUS 探头(频率 40 MHz,导管直径 3.6 F)至冠状动脉远端,以 0.5 mm/s 速度自动回撤导管,同时采集影像数据;采用 QIVUS iMap Basic Viewer 软件检测靶病变最狭窄处外弹力膜横截面面积(EEMCSA)、最小管腔横截面面积(MLACSA)、斑块面积(PA)、PB,以及参考段 EEMCSA(REEMCSA)、参考段 MLACSA(RMLACSA)。

定量指标检测:所有靶病变测量数值来自 IVUS 所示横截面最狭窄部位。①EEMCSA:病变最狭窄处血管总横截面积,即血管外弹力膜所含面积,包括 MLACSA 和 PA;②MLACSA:最狭窄处血管管腔边界包绕区域面积;③PA:最狭窄处 EEMCSA 与 MLA-CSA 之差,即  $PA = (EEMCSA) - (MLACSA)$ ;④PB:最狭窄处 PA 与 EEMCSA 之比,即  $PB = PA / \text{病变段 EEMCSA} \times 100\%$ ;⑤RMLACSA = (RMLACSA 近端+RMLACSA 远端)/2;⑥管腔面积狭窄率(%) = 参考段管腔横截面积-靶病变 MLACSA/RMLACSA  $\times 100\%$ 。

定性指标检测:iMap™ IVUS 检测斑块成分以不同颜色显示,绿色表示纤维组织(FT),黄色表示纤维脂质(FF),红色表示 NC,蓝色表示钙化核心

(DC)。薄帽纤维粥样斑块(TCFA)定义:最小管腔面积处无厚纤维帽证据,至少占病变周径 33%,其负荷  $> 40\%$ ,NC 面积  $> 10\%$ 。测量斑块各成分面积及其占斑块总体积百分比。

### 1.6 统计学方法

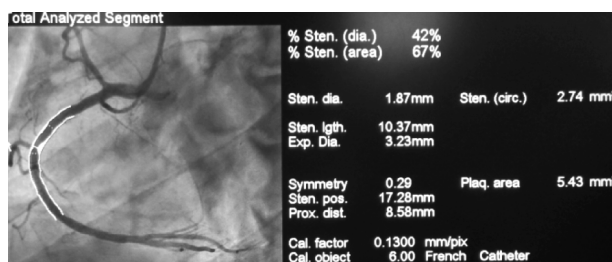
分类资料用频数表描述和  $\chi^2$  检验分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组间比较用两独立样本  $t$  检验;各危险因素与斑块 NC 关系用单因素线性回归和多因素线性回归分析,将单因素分析线性回归  $P \leq 0.1$  的变量参数带入多变量模型分析;数据分析采用 SPSS 19.0 软件, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

最终入选 88 例患者,年龄 50~80 岁,平均( $62.4 \pm 8.5$ )岁;不稳定型心绞痛 48 例(57.1%),稳定型心绞痛 40 例(42.9%)(表 1)。QCA 检测实例见图 1,灰阶 IVUS 与 iMap™ IVUS 检测实例见图 2。

表 1 88 例患者临床基线资料

参数	数据
年龄/岁	62.39 $\pm$ 8.49
男性/ $n$ (%)	59(67.0)
伴高血压/ $n$ (%)	50(56.8)
伴糖尿病/ $n$ (%)	48(54.5)
吸烟史/ $n$ (%)	14(15.9)
早发冠心病家族史/ $n$ (%)	44(50.0)
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.23 $\pm$ 3.06
HbA1c/%	5.91 $\pm$ 0.49
FBG/(mmol/L)	5.91 $\pm$ 0.44
TC/(mmol/L)	4.49 $\pm$ 1.09
TG/(mmol/L)	1.87 $\pm$ 0.78
LDL-C/(mmol/L)	2.57 $\pm$ 0.51
HDL-C/(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.26
Lp-PLA2/(ng/mL)	237.24 $\pm$ 39.18
靶血管/ $n$ (%)	
LAD	35(39.8)
LCX	22(25.0)
RCA	31(35.2)

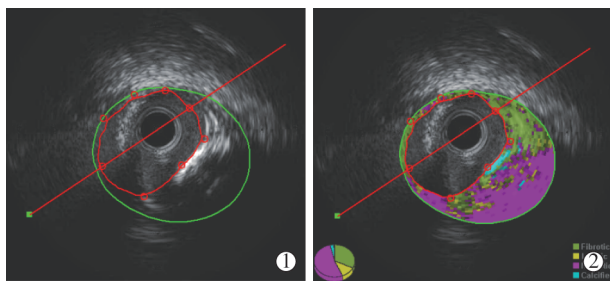


CAG 示 RCA 中段临界病变,QCA 示最狭窄处面积狭窄率为 67%

图 1 QCA 分析 CAG 结果影像

iMap™ IVUS 检测靶病变 LL、AS 均高于 QCA 分析结果( $P < 0.05$ ),两种方法检测 MLD 差异无统





①RCA 中段病变最狭窄处横截面, 灰阶 IVUS 检测示 MLACSA 为  $6.1 \text{ mm}^2$ , EEMCSA 为  $14.8 \text{ mm}^2$ , PB 为 58.8%; ②iMap-IVUS 检测斑块成分示 FF 为  $1.06 \text{ mm}^2$  (12.2%), FT 为  $2.67 \text{ mm}^2$  (30.7%), DC 为  $0.52 \text{ mm}^2$  (6.0%), NC 为  $4.45 \text{ mm}^2$  (51.1%), NC 面积大于 10%, 且大于病变周径 1/3 部位均无纤维帽证据, 故判断为 TCFA

图 2 灰阶 IVUS 定量与 iMap™ IVUS 定性检测影像

计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两种方法检测靶病变结果比较

方法	靶血管/n	MLD/mm	AS/%	LL/mm
QCA	88	$2.23 \pm 0.30$	$58.21 \pm 6.57$	$21.46 \pm 5.80$
iMap™ IVUS	88	$2.25 \pm 0.31$	$62.29 \pm 8.02$	$24.71 \pm 5.33$
t 值		0.250	2.203	2.187
P 值		0.803	0.032*	0.033*

注: \* $P < 0.05$

心血管危险因素分析显示, LDL-C 与 PB 呈正相关 ( $r = 0.539, P < 0.05$ ); 伴糖尿病 ( $r = 0.599, P < 0.05$ )、LDL-C ( $r = 0.581, P < 0.05$ )、Lp-PLA2 ( $r = 0.546, P < 0.05$ ) 与 NC 所占百分比呈正相关, HDL-C 与 NC 所占百分比呈负相关 ( $r = -0.429, P > 0.05$ ); 年龄、性别、伴高血压、吸烟史、早发冠心病家族史、BMI、HbA1c、FBG、TC、TG 与 PB、NC 呈负相关, 见表 3。由于变量(y)为斑块内 NC 百分比, 自变量(x)为年龄、男性、伴高血压、伴糖尿病、吸烟史、BMI、HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Lp-PLA2, 将单因素线性回归分析中  $P \leq 0.1$  的变量作多因素回归分析, 结果显示伴糖尿病、LDL-C、Lp-PLA2 是斑块 NC 所占百分比的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 3 讨论

流行病学证据表明心血管疾病危险因素与冠状动脉临床事件间存在复杂关系<sup>[7]</sup>。相当多冠状动脉事件是由冠状动脉不稳定斑块破裂继发完全或不完全闭塞性血栓形成所致, 即急性冠状动脉综合征(ACS)病理基础, 早期诊断并治疗不稳定粥样斑块对于降低急性冠状动脉事件极其重要。目前 CAG 无法显示不稳定斑块性质, 临界病变危险分层或严重程度判断成为盲区。本研究 iMap™ IVUS 检测结

表 3 心血管危险因素与 PB、NC 关系

危险因素	PB		NC	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.006	0.975	0.114	0.563
男性	0.118	0.549	0.080	0.684
伴高血压	0.255	0.191	0.255	0.191
伴糖尿病	0.129	0.514	0.599	0.001*
吸烟史	0.097	0.622	0.164	0.405
早发冠心病家族史	-0.157	0.425	-0.332	0.084
BMI	-0.025	0.898	0.180	0.359
HbA1c	0.079	0.691	0.131	0.507
FBG	0.137	0.486	0.325	0.091
TCH	0.010	0.961	0.175	0.373
TG	-0.115	0.559	0.069	0.727
LDL-C	0.539	0.003*	0.581	0.001*
HDL-C	0.004	0.986	-0.429	0.023*
Lp-PLA2	0.350	0.068	0.546	0.003*

注: \* $P < 0.05$

表 4 NC 与危险因素相关指标多因素回归分析结果

变量参数	未标准化		标准化	t 值	P 值
	系数值	标准误	系数值		
(常数)	-6.558	5.426			
伴糖尿病	3.429	1.587	0.295	2.161	0.041
LDL-C	5.236	1.512	0.456	3.464	0.002
Lp-PLA2	0.050	0.020	0.332	2.481	0.020

果显示靶病变 LL、AS 均高于 QCA 分析结果 ( $P < 0.05$ ), 与以往相关研究结果<sup>[8]</sup>相似; 冠状动脉病变狭窄程度及病变长度均超过 CAG 结果。VH-IVUS 可提供管腔与管壁横截面图像, 重建血管纵轴切面, 全面分析斑块大小、形态、性质、累及范围、钙化和血管重构等。Ben Ahmed 等<sup>[9]</sup>通过 QCA 和 IVUS 对 40 例冠状动脉临界病变作前瞻性分析, 结果 47% 患者经 IVUS 检测后治疗策略发生改变 ( $P = 0.01$ )。因此, 对 CAG 提示临界病变 (狭窄 40%~70%) 采用 IVUS 检查十分必要, 可进一步明确斑块性质和狭窄程度, 制定下一步治疗方案, 且 IVUS 指导 PCI 治疗可显著降低心源性死亡和支架内血栓形成等心血管不良事件<sup>[10]</sup>。但 VH-IVUS 也存在不足, 对严重钙化周围坏死组织或血栓的判断欠佳, 故本研究排除了严重钙化病变 (管腔钙化  $> 180^\circ$ ) 患者。

冠状动脉不稳定斑块主要有薄纤维膜、大脂质核心、炎性细胞浸润、血小板聚集、钙化结节、血管正性重构等病理类型。其中斑块 NC 是斑块易损性标志, 在评估斑块稳定性方面具有最高预测价值<sup>[11]</sup>。近年出现应用 VH-IVUS 检测分析 NC 大小与某些血清标志物相关性研究报道, 但相关临床证据不足, 且传统心血管疾病危险因素与 NC、PB 间关系未明确。本研究通过 iMap™ IVUS 对所有冠状动脉临界病变检测发现伴糖尿病与 NC 呈正相关, 多因素分

析发现伴糖尿病是 NC 独立危险因素,表明糖尿病状态可促进斑块发展,增大斑块 NC 和 PB,使心血管事件发生率增加<sup>[12-13]</sup>。

本研究发现 LDL-C 与 NC、PB 正相关,是 NC 独立危险因素。既往 TNT 研究、IDEAL 研究、MIRACL 研究、PROVE-IT 研究等证实 LDL-C 水平降低可明显降低心血管事件死亡风险<sup>[14-17]</sup>。但本研究为单中心研究,纳入病例少,降低 LDL-C 水平是否可减少斑块 NC 面积、提高斑块稳定性,仍需临床研究证实。

本研究发现 HDL-C 与 NC 呈负相关。HDL 具有抗炎、抗氧化、促进一氧化氮生成、抗凋亡等功能,其中促进胆固醇逆向转运是其抗动脉粥样硬化的最重要功能体现<sup>[18-20]</sup>。NC 是由富含胆固醇结晶的泡沫细胞组成,从 HDL-C 功能方面解释了 HDL-C 与 NC 呈负相关,提示 HDL-C 可能是 NC 保护因素,但经多因素分析未予证实。近年多项研究结论提示,LDL 与动脉粥样硬化关系相当复杂<sup>[21-24]</sup>。近期一项中国慢性病前瞻性研究证实,不降低 LDL-C 水平情况下单纯升高 HDL-C 水平并不能对心血管疾病起保护作用<sup>[25]</sup>。美国一项超过 100 万人群研究发现,LDL-C 与总死亡率间呈“U”型关系<sup>[26]</sup>,提示 HDL-C 并非越高越好。有研究发现 HDL-C 预测冠心病还受 LDL-C、TG 水平影响<sup>[27]</sup>。因此,LDL-C 与冠心病关系,特别是与斑块 NC 关系,仍需更多循证医学证据支持。

本研究显示血浆 Lp-PLA2 水平随着 NC 增加而显著升高,多因素回归校正传统危险因素后 Lp-PLA2 仍是 NC 和 PB 独立危险因素,提示动态监测 Lp-PLA2 水平一定程度上能反映斑块稳定性。Lp-PLA2 是脂质代谢和炎症反应标志物,主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、单核细胞、肥大细胞分泌产生,与血小板不稳定性密切相关,可特异性反应血管壁周围炎症状态<sup>[28]</sup>。杨希立等<sup>[29]</sup>、赵茹等<sup>[30]</sup>采用 IVUS 分析冠心病患者冠状动脉粥样斑块,均发现 Lp-PLA2 水平与斑块脂质 NC 面积呈正相关。Wang 等<sup>[13]</sup>采用 iMap™ IVUS 研究分析 192 例单支冠状动脉临界病变患者纳入横断面,发现 Lp-PLA2 是最小管腔面积 PB 和 NC 独立预测因子,且 Lp-PLA2 对急性冠状动脉病变事件有一定预测价值。本研究结果与之相似,考虑原因:①Lp-PLA2 与 ox-LDL 具有很强亲和力,它水解 ox-LDL 产生溶血卵磷脂和氧化脂肪酸,在内膜下溶血磷脂酰胆碱和氧化脂肪酸累积形成斑块脂质核心,成为单核细胞化学诱导物,损伤内皮,从而促进单核细胞由管腔向内膜聚集,形成巨噬细胞并吞噬

ox-LDL 变成泡沫细胞,促进斑块产生<sup>[31]</sup>,而斑块在炎症因子作用下不断破裂,NC 逐渐增大,进而导致斑块不稳定;②Lp-PLA2 对血管内皮细胞损伤存在介导机制,其介导的基质蛋白酶能降解薄帽纤维胶原基质等物质,一定条件下促进不稳定斑块发生发展,进而引起急性冠状动脉事件发生<sup>[32]</sup>。因此,早期检测冠状动脉临界病变患者血浆 Lp-PLA2,结合影像学结果,可更准确、快速地预测冠状动脉事件风险。

本研究显示年龄、男性、伴高血压、吸烟史、早发冠心病家族史、FBG、TC、TG 与 NC、PB 无明显相关,考虑可能在于样本量较少,患者 FBG 和 HbA1c 水平基本在正常范围,入院前是否服用他汀等药物,与其它危险因素(如炎症或基因易感性)相互作用,未计算三维 PB 指标。本研究仅检测单一病变节段最狭窄处斑块 NC、PB,不能反映整体病变节段或其它冠状动脉病变程度,检验效能不足问题难以避免。

总之,与 CAG 比较,iMap™ IVUS 可更准确地判定冠状动脉病变狭窄程度及性质,实时提供类似病理学组织图像,更直观地对斑块成分进行定性及定量分析,在识别斑块稳定性上具有重要临床价值。LDL-C 与冠状动脉粥样斑块 PB 呈正相关,LDL-C 与 NC 呈负相关。伴糖尿病、LDL-C、Lp-PLA2 是斑块稳定性危险因素,与 NC 呈正相关。

#### [参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340: 115-126.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会心血管病学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,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44: 382-400.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19: 701-743.
- [5] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2003, 26 (Suppl 1): S5-S20.
- [6] Sidharta SL, Worthley M, Worthley S. Use of intravascular ultrasound in interventional cardiology[M]. Springer: New York, 2014: 51-66.
- [7] Shah NS, Rassiwal J, Ducharme-Smith AL, et al. Development and evaluation of a service-learning model for preclinical student

- education in cardiovascular disease prevention[J]. *Adv Med Educ Pract*, 2016, 7: 153-161.
- [8] Taki A, Roodaki A, Setarehdan SK, et al. An IVUS image-based approach for improvement of coronary plaque characterization[J]. *Comput Biol Med*, 2013, 43: 268-280.
- [9] Ben Ahmed H, Bouzouita K, Boussaid H, et al. Role of intravascular ultrasound (IVUS) in determining the therapeutic strategy for the patients with intermediate coronary lesions[J]. *Tunis Med*, 2014, 92: 224-228.
- [10] Bavishi C, Sardar P, Chatterjee S, et al. Intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided drug-eluting stent implantation in complex coronary lesions: meta-analysis of randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2017, 185: 26-34.
- [11] Liu J, Wang Z, Wang WM, et al. Feasibility of diagnosing unstable plaque in patients with acute coronary syndrome using iMap-IVUS[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16: 924-930.
- [12] Araki T, Nakamura M, Utsunomiya M, et al. Visualization of coronary plaque in type 2 diabetes mellitus patients using a new 40 MHz intravascular ultrasound imaging system[J]. *J Cardiol*, 2012, 59: 42-49.
- [13] Wang X, Chen Q, Xu Y, et al. Risk factors of atherosclerotic tissue types in single-vessel and intermediate coronary lesions: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16: 63.
- [14] Khzam L, Hachem A, Zaid Y, et al. Soluble CD40 ligand impairs the anti-platelet function of peripheral blood angiogenic outgrowth cells via increased production of reactive oxygen species[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 940-947.
- [15] Chavez-Sanchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to oxLDL in humans[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75: 322-329.
- [16] Li C, Zhao G, Che C, et al. The role of LOX-1 in innate immunity to aspergillus fumigatus in corneal epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56: 3593-3603.
- [17] Feng Y, Cai ZR, Tang Y, et al. TLR4/NF-kappa B signaling pathway-mediated and oxLDL-induced up-regulation of LOX-1, MCP-1, and VCAM-1 expressions in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13: 680-695.
- [18] Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13: 48-60.
- [19] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature*, 2005, 435: 834-838.
- [20] Caporali A, Emanuelli C. MicroRNA regulation in angiogenesis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55: 79-86.
- [21] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study[J]. *Lancet*, 2012, 380: 572-580.
- [22] AIM - HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2255-2267.
- [23] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2089-2099.
- [24] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of Extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 203-212.
- [25] Millwood IY, Li L, Smith M, et al. Alcohol consumption in 0.5 million people from 10 diverse regions of China: prevalence, patterns and socio-demographic and health-related correlates[J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42: 816-827.
- [26] Bowe B, Xie Y, Xian H, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among US veterans[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11: 1784-1793.
- [27] Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, et al. Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the Framingham Offspring Study[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9: 206-212.
- [28] 何建新, 徐丹苹. 磷脂酶 A2 及脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化相关疾病的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30: 1170-1171.
- [29] 杨希立, 龚连生, 张健瑜. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 iMAP 血管内超声斑块特征的相关性[J]. *中国医学物理学杂志*, 2015, 32: 525-528.
- [30] 赵茹, 张静, 丛洪良. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 和巨噬细胞迁移抑制因子与易损斑块相关性的 iMap-血管内超声研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31: 560-563.
- [31] 吕雪莹, 张瑶. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A-2 在冠状动脉疾病中应用新进展[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32: 190-193.
- [32] Xu RX, Zhang Y, Li XL, et al. Relationship between plasma phospholipase A2 concentrations and lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 446: 195-200.

(收稿日期:2018-07-09)

(本文编辑:边 佑)