

• 心脏介入 Cardiac intervention •

急性冠状动脉综合征患者血管内介入术后
溶血磷脂酰肌醇变化及意义

唐 荣, 梁建军

【摘要】 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血清溶血磷脂酰肌醇(LPI)水平变化及意义。**方法** 选取 2015 年 5 月至 2018 年 5 月汉中市三二〇一医院收治的 203 例 ACS 患者作为研究对象。根据血清 LPI 值评估 ACS 患者预后的最佳截断点(1.04 $\mu\text{mol/L}$),将患者分为高 LPI 组($n=46$)和低 LPI 组($n=157$)。检测患者血清 LPI 水平,并分析其与预后的关系。**结果** 血清 LPI 评估 ACS 患者预后的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.851,灵敏度、特异度分别为 69.44%、88.02%。高 LPI 组、低 LPI 组患者间血肌酐、肌钙蛋白 I(TnI)、病变血管数、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、左心室射血分数(LVEF)、LPI 差异均有统计学意义($P<0.05$)。高 LPI 组主要心血管不良事件(MACE)发生率显著高于低 LPI 组,平均生存时间显著低于低 LPI 组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。Cox 单因素和多因素回归分析显示,疾病分型、慢性阻塞性肺疾病、TnI、病变血管数、LPI 与 ACS 患者预后密切相关。**结论** 血清 LPI 与 ACS 患者预后密切相关。LPI 水平检测有助于评估患者预后。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 溶血磷脂酰肌醇; 预后

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-06-0555-05

Changes of serum lysophosphatidylinositol level in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention and its clinical significance TANG Rong, LIANG Jianjun. Department of Emergency, Hanzhong Municipal No.3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi Province 723000, China

Corresponding author: LIANG Jianjun, E-mail: liangjianjun1976@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum lysophosphatidylinositol(LPI) levels in patients with acute coronary syndrome(ACS) after percutaneous coronary intervention(PCI), and to discuss its clinical significance. **Methods** A total of 203 patients with ACS, who were admitted to Hanzhong Municipal No.3201 Hospital of China during the period from May 2015 to May 2018, were enrolled in this study. According to the optimal cut-off point of serum LPI(1.04 $\mu\text{mol/L}$), the patients were divided into high-LPI group($n=46$) and low-LPI group($n=157$). The patients' serum LPI levels were measured and its relationship with the prognosis was analyzed. **Results** The AUC, sensitivity and specificity of serum LPI in evaluating the prognosis of ACS patients were 0.851, 69.44% and 88.02%, respectively. There were significant differences in serum creatinine, troponin I(TnI), number of diseased vessels, NYHA cardiac functional grading, hemoglobin A1C(HbA1c), urea nitrogen(BUN), left ventricular ejection fraction(LVEF) and LPI levels between the high-LPI group and the low-LPI group($P<0.05$). The incidence of MACE in the high-LPI group was obviously higher than that in the low-LPI group, while the mean survival time in the high-LPI group was remarkably lower than that in the low-LPI group, the differences were statistically significant($P<0.001$). Cox univariate analysis and multivariate analysis showed that the disease classification, chronic obstructive pulmonary disease, TnI, lesion branches, and LPI level were closely related to the prognosis of patients with ACS.

Conclusion Serum LPI level is closely related to the prognosis of patients with ACS. The detection of LPI level is very helpful in evaluating the prognosis of patients. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 555-559)

【Key words】 acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; lysophosphatidylinositol; prognosis

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病急、病死率高^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)为目前 ACS 主要治疗手段,可明显改善患者临床症状^[2]。PCI 术后虽予药物维持治疗,但仍有部分患者发生主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。早期了解患者预后情况对制定合理干预措施,改善预后情况具有重要作用。目前临床上通常采用肌酐和脑钠肽指标评估 ACS 患者 PCI 术后预后,但灵敏度或特异度较低^[3-4]。溶血磷脂酰肌醇(lysophosphatidylinositol, LPI)属溶血磷脂类,由磷脂酰肌醇通过 Ca^{2+} 依赖性磷脂 A1 和 A2 水解产生^[5]。LPI 可通过调节 G 蛋白偶联受体 55 诱发心肌细胞中 Ca^{2+} 急剧增加,导致心肌细胞死亡^[6]。MACE 与心肌功能密切相关,推测 LPI 与 ACS 患者预后存在联系。本研究旨在观察分析血清 LPI 与 ACS 患者预后的关系,以期为临床评估 ACS 患者预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2015 年 5 月至 2018 年 5 月汉中市三二〇一医院收治的 ACS 患者作为研究对象。患者纳入标准:①符合 ACS 诊断标准^[7];②接受 PCI 术;③术后接受抗血小板药物治疗;④签署知情同意书。排除标准:①伴有非阻塞性冠状动脉疾病;②伴有感染性疾病;③伴发恶性肿瘤;④伴有慢性血液系统疾病或外周血管疾病;⑤伴有自身免疫系统疾病或接受免疫抑制剂治疗;⑥严重血管钙化;⑦伴有慢性肝、肾功能不全;⑧伴有原发性心肌病和心瓣膜病;⑨入组前 1 个月有严重创伤或接受外科手术;⑩随访失联。最终纳入 203 例,其中男 109 例,女 94 例;年龄 39~77 岁,平均 (62.13 ± 5.78) 岁;ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)130 例,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)73 例。根据血清 LPI 评估 ACS 患者预后的最佳截断点 $(1.04 \mu\text{mol/L})$,将患者分为高 LPI 组($n=46$, $\text{LPI} > 1.04 \mu\text{mol/L}$)和低 LPI 组($n=157$, $\text{LPI} \leq 1.04 \mu\text{mol/L}$)。本研究获得医院医学伦理委员会

批准。

1.2 LPI 检测方法

抽取 ACS 患者 PCI 术后 12 h 空腹外周静脉血 5 mL,室温下 4 000 r/min 离心 15 min,分离上层血清,将血清置于 -20°C 冰箱待检测。采用高效液相色谱法(试剂盒购自美国 Bio-Rad Laboratories 公司)检测血清糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c);7600 型全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司)及其配套试剂检测血清血尿酸、肌酐、尿素氮(BUN);彩色多普勒超声测定左心室射血分数(LVEF);电化学发光法检测血清肌钙蛋白 I(TnI)(试剂盒购自北京九强生物技术公司);高效液相色谱-串联四级杆质谱测定血清 LPI 含量。

1.3 随访

通过电话随访或复诊记录 ACS 患者 PCI 术后 12 个月内预后情况。本研究将发生 MACE 定义为预后不良,包括非致死性再发心肌梗死、心绞痛症状、恶性心律失常、支架内再狭窄、靶血管再次血运重建、心力衰竭、脑卒中^[7]。随访自 2015 年 5 月 21 日至 2019 年 6 月 26 日,每月随访 1 次。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用独立样本 t 检验。计数资料用卡方检验,以例(率) $[n(\%)]$ 表示。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 LPI,评估 ACS 患者预后效能。采用 Kaplan-Meier 和 Cox 回归法分析影响 ACS 患者预后的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS 患者 PCI 术后

203 例 ACS 患者 PCI 术后 12 个月 MACE 发生率为 17.7%(36/203)。其中 7 例(3.44%)非致死性再发性心肌梗死,10 例(4.93%)出现心绞痛症状,5 例(2.46%)恶性心律失常,4 例(1.97%)支架内再狭窄,4 例(1.97%)靶血管再次血运重建,3 例(1.47%)心力衰竭,1 例(0.49%)脑卒中。血清 LPI 评估 ACS 患者预后 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.851(95%CI: 0.794~0.897),灵敏度、特异度分别为 69.44%、

88.02%, 最大约登指数为 0.575, 最佳截断点为 $1.04 \mu\text{mol/L}$, 见图 1。

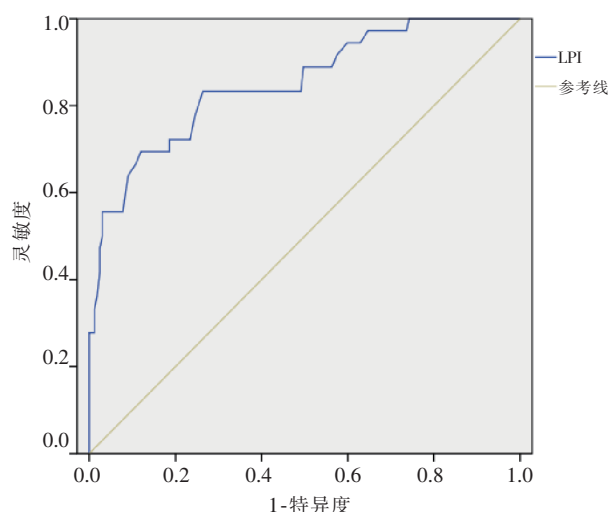


图 1 血清 LPI 评估 ACS 患者预后的 ROC 曲线

2.2 两组基线资料比较

高 LPI 组、低 LPI 组间患者年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、伴高血压、伴糖尿病、伴高脂血症、血尿酸、脑卒中史、疾病分型、慢性阻塞性肺疾病比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 血肌酐、TnI、病变血管数、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、HbA1c、BUN、LVEF 比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

2.3 两组 MACE 发生率比较

高 LPI 组 MACE 发生率为 45.7%(21/46), 显著高于低 LPI 组(9.6%, 15/157), 差异有统计学意义($\chi^2=31.776, P<0.001$); 平均生存时间为 9.9(9.12~10.7)个月, 显著低于低 LPI 组(11.4 个月, 11.1~11.7 个月), 差异有统计学意义($\chi^2=31.196, P<0.001$) (图 2)。

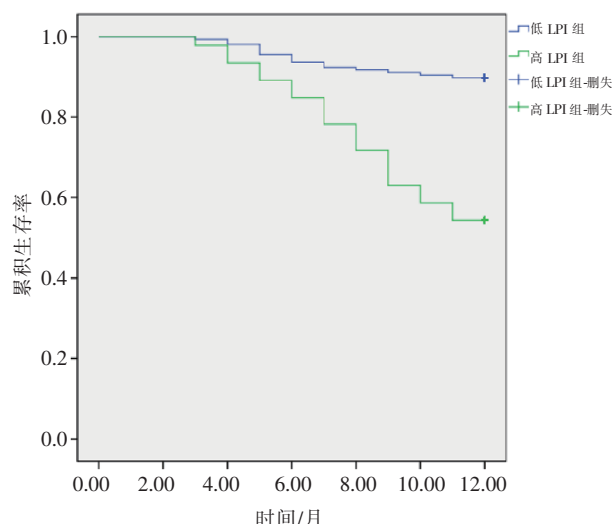


图 2 血清 LPI 与 ACS 患者 MACE 关系

2.4 影响 ACS 患者 PCI 术后预后的因素

Cox 单因素分析结果显示, 伴糖尿病、伴高脂血症、疾病分型、慢性阻塞性肺疾病、TnI、病变血管数、

表 1 两组基线资料比较

组别	年龄/岁	性别/n(%)		BMI/(kg/m ²)	吸烟/n(%)		血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)
		男	女		是	否	
高 LPI 组 (n=46)	63.79 \pm 5.92	25(54.3)	21(45.7)	24.06 \pm 3.24	20(43.5)	26(56.5)	76.57 \pm 15.42
低 LPI 组 (n=157)	62.83 \pm 5.68	84(53.5)	73(46.5)	23.88 \pm 3.19	66(42.0)	91(58.0)	69.63 \pm 13.84
t/ χ^2 值	0.999	0.010		0.335	0.030		2.913
P 值	0.319	0.920		0.738	0.862		0.004
组别	伴高血压/n(%)		伴糖尿病/n(%)		伴高脂血症/n(%)		血尿酸/($\mu\text{mol/L}$)
	是	否	是	否	是	否	
高 LPI 组 (n=46)	25(54.3)	21(45.7)	6(13.0)	40(87.0)	31(67.4)	15(32.6)	357.82 \pm 82.63
低 LPI 组 (n=157)	80(51.0)	77(49.1)	23(14.7)	134(85.4)	93(59.2)	64(40.8)	338.06 \pm 75.14
t/ χ^2 值	0.164		0.075		0.995		1.533
P 值	0.686		0.784		0.318		0.127
组别	脑卒中史/n(%)		疾病分型/n(%)		慢性阻塞性肺疾病/n(%)		TnI/(ng/mL)
	有	无	STEMI	NSTEMI	是	否	
高 LPI 组 (n=46)	8(17.4)	38(82.6)	32(69.6)	14(30.4)	4(8.7)	42(91.3)	28.12 \pm 4.31
低 LPI 组 (n=157)	13(8.3)	144(91.7)	98(62.4)	59(37.6)	10(6.4)	147(93.6)	22.53 \pm 4.23
t/ χ^2 值	3.184		0.789		0.300		7.849
P 值	0.074		0.375		0.584		<0.001
组别	病变血管数		NYHA 分级		HbA1c/(%)	BUN/(mmol/L)	LVEF/(%)
	单支	多支	≤ 2 级	> 2 级			
高 LPI 组 (n=46)	20(43.5)	26(56.5)	16(34.8)	30(65.2)	6.43 \pm 1.53	7.24 \pm 0.97	45.82 \pm 4.98
低 LPI 组 (n=157)	44(28.0)	113(72.0)	92(58.6)	65(41.4)	5.87 \pm 1.50	4.13 \pm 0.93	48.74 \pm 5.10
t/ χ^2 值	3.935		8.105		2.217	19.753	3.433
P 值	0.047		0.004		0.028	<0.001	0.001

NYHA 分级、Hb1Ac、LVEF、LPI 可能与 ACS 患者预后存在联系;Cox 多因素回归分析结果显示,疾病分

型、慢性阻塞性肺疾病、TnI、病变血管数、LPI 与 ACS 患者预后密切相关,见表 2。

表 2 Cox 回归法分析影响 ACS 患者 PCI 术后预后的因素

参数	Cox 单因素			Cox 多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.407	0.735~2.486	0.143	—	—	—
性别	1.372	0.753~2.341	0.193	—	—	—
BMI	1.462	0.790~2.502	0.125	—	—	—
吸烟史	1.642	0.842~3.375	0.075	1.222	0.862~2.730	0.102
伴高血压	1.505	0.761~2.582	0.128	—	—	—
伴糖尿病	2.314	1.207~3.572	0.021	1.952	0.931~3.251	0.071
伴高脂血症	2.173	1.125~4.195	0.033	1.831	0.873~2.943	0.082
血尿酸	1.563	0.813~2.597	0.104	—	—	—
脑卒中史	1.774	0.913~2.973	0.062	1.239	0.698~2.154	0.132
疾病分型	3.502	1.736~7.121	<0.001	3.142	1.537~6.103	<0.001
慢性阻塞性肺疾病	3.286	1.582~6.503	<0.001	2.842	1.372~5.728	0.001
血肌酐	1.382	0.769~2.202	0.163	—	—	—
TnI	2.930	1.408~5.753	<0.001	2.474	1.073~4.921	0.044
病变血管数	3.492	1.594~6.842	<0.001	3.006	1.426~6.104	<0.001
NYHA 分级	2.614	1.893~7.407	0.001	2.284	0.915~4.402	0.058
HbA1c	2.645	1.389~5.403	<0.001	2.253	0.964~4.536	0.055
BUN	1.284	0.563~1.927	0.225	—	—	—
LVEF	2.466	1.310~4.921	0.012	2.033	0.928~4.073	0.076
LPI	3.062	1.426~6.066	<0.001	2.583	1.115~5.094	0.032

3 讨论

随着我国老龄化进程加快,ACS 发病率和病死率逐年上升^[8]。PCI 术对降低 ACS 患者病死率具有重要意义,然而临床实践中 PCI 术后 MACE 时有发生。早期评估 ACS 患者预后对采取有效干预措施改善患者预后至关重要。目前临床应用的生物学指标,如白蛋白、血浆纤维蛋白原等预测 ACS 患者灵敏度较低^[9-10],可能原因在于血清白蛋白、血浆纤维蛋白原易受多种疾病,如感染性疾病、凝血系统障碍疾病等干扰,均可导致上述指标水平急剧升高,灵敏度下降。LPI 由血小板释放,体内稳定存在,个体间差异较小,仅对心肌损伤性疾病的敏感度较高。已有研究证明,LPI 可诱导心肌细胞丝氨酸/苏氨酸激酶下游的 p38 有丝分裂激活蛋白激酶,促进心肌细胞凋亡^[11]。LPI 与心肌损伤密切相关,因此本研究就 LPI 与 ACS 患者预后的关系进行探讨。

本研究结果显示,血清 LPI 评估 ACS 患者预后的 AUC 高于 0.8,表明 LPI 评估 ACS 患者预后的效能较高;高 LPI 组 MACE 发生率高于低 LPI 组,平均生存时间低于低 LPI 组,表明 LPI 可能与 ACS 患者预后存在联系;Cox 回归分析影响 ACS 患者预后的因素,结果显示疾病分型、慢性阻塞性肺疾病、

TnI、病变血管数与 ACS 患者预后密切相关,与既往研究结果相符^[12-13]。Han 等^[14]研究 LPI 与冠心病疾病进展的关系,结果发现 LPI 与冠心病疾病进展无关。本研究发现 LPI 与 ACS 患者预后关系密切,但与 Han 等^[14]研究存在差异,可能与纳入病例个体差异有关,且其研究样本量较小,说服力有限。

Ca²⁺超载与 MACE 发生密切相关。Ca²⁺超载激活钙依赖性蛋白酶,进而激活可降解心肌收缩蛋白,引起心肌收缩力下降。Ca²⁺诱导一过性内向电流引起心肌细胞膜除极化,达到阈电位后产生迟后除极和早后除极,导致心律失常发生^[15]。此外 Ca²⁺超载可使大鼠心肌纤维发生过度收缩,甚至心肌断裂,最终导致一系列心脏不良事件发生^[16]。细胞实验中发现,LPI 可通过丝氨酸/苏氨酸激酶途径激活磷脂酶 C 产生三磷酸肌醇(IP3),并刺激肌浆网释放 Ca²⁺,导致 Ca²⁺超载;LPI 还可促进 Ca²⁺进入心肌细胞,造成心肌细胞 Ca²⁺超载,导致心肌细胞损伤^[17-18]。因此,本研究推测 LPI 可能通过促进 Ca²⁺超载介导心肌损伤参与 ACS 疾病进展。

综上所述,血清 LPI 与 ACS 患者预后密切相关。LPI 水平检测有助于评估患者预后。本研究下一步将动态检测血清 LPI 并进行基础研究,分析 LPI

影响 ACS 患者预后的病理生理机制。

[参考文献]

- [1] Kvisvik B, Morkrid L, Rosjo H, et al. High-sensitivity troponin T vs I in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis[J]. Clin Chem, 2017, 63:552-562.
- [2] 余云华, 于亚梅, 李茂巍, 等. 高龄冠心病患者 PCI 术后主要心脑血管不良事件风险评估模型验证与分析研究[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:49-54.
- [3] 王 伟. CysC、hs-CRP 水平在急性冠状动脉综合征 PCI 术后心血管不良事件发生中的预测价值[J]. 医学综述, 2016, 22:614-617.
- [4] 陈作强, 赵仙先, 秦永文, 等. 血浆脑钠肽对不同年龄急性冠脉综合征患者介入治疗术后临床预后的意义[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11:3280-3283.
- [5] Bondarenko AI, Malli R, Graier WF. The GPR55 agonist lysophosphatidylinositol directly activates intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels[J]. Pflugers Arch, 2011, 462:245-255.
- [6] Oka S, Nakajima K, Yamashita A, et al. Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362: 928-934.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25:397-404.
- [8] Lee YC, Chuang JP, Hsieh PC, et al. A higher incidence rate of acute coronary syndrome following radiation therapy in patients with breast cancer and a history of coronary artery diseases[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152:429-435.
- [9] 王国成, 牛 翠. 2 项指标联合检测对经皮冠状动脉介入治疗患者预后评价的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36: 2854-2856.
- [10] 张 伟, 崔杏仙, 李 靖, 等. 纤维蛋白原浓度对择期经皮冠状动脉介入术后心肌损伤及临床预后的预测价值[J]. 医学研究与教育, 2015, 32:21-25.
- [11] Henstridge CM, Balenga NA, Ford LA, et al. The GPR55 ligand 1- α -lysophosphatidylinositol promotes RhoA-dependent Ca^{2+} signaling and NFAT activation[J]. FASEB, 2009, 23:183-193.
- [12] 张建华, 王昌会, 徐 嘉, 等. 红细胞膜总胆固醇水平与急性冠状动脉综合征患者预后的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47:305-310.
- [13] 刘 冬, 韩 超, 丁振江, 等. 主动脉瓣钙化对急性冠状动脉综合征 PCI 术后患者预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27:44-48.
- [14] Han H, Dai DP, Wang WC, et al. Impact of serum levels of lipoprotein lipase, hepatic lipase, and endothelial lipase on the progression of coronary artery disease[J]. J Intervent Med, 2019, 2:16-20.
- [15] Meng D, Feng L, Chen, XJ, et al. Trimetazidine improved Ca^{2+} handling in isoprenaline-mediated myocardial injury of rats[J]. Exp Physiol, 2010, 91:591-601.
- [16] Zhang JY, Kong LH, Lai D, et al. Glutamate protects against Ca^{2+} paradox-induced injury and inhibits calpain activity in isolated rat hearts[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43:951-959.
- [17] Henstridge CM, Balenga NA, Schroder R, et al. GPR55 ligands promote receptor coupling to multiple signalling pathways[J]. British J Pharmacol, 2010, 160:604-614.
- [18] Oka S, Kimura S, Toshida T, et al. Lysophosphatidylinositol induces rapid phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase and activating transcription factor 2 in HEK293 cells expressing GPR55 and IM-9 lymphoblastoid cells[J]. J Biochem, 2010, 147:671-678.

(收稿日期:2019-09-12)

(本文编辑:边 倩)