

冠心病患者血浆纤维蛋白原与脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平*

洪 骏, 王 锋, 印中鹏, 汪俊军, 牛冬梅 (南京军区南京总医院临床检验科, 南京 210002)

摘要:目的 分析冠心病(CAD)患者血浆纤维蛋白原(Fbg)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平。方法 分别检测 110 例急性冠脉综合征(ACS)、80 例稳定性心绞痛(SAP)患者和 48 例健康人对照组的血浆 Lp-PLA2、Fbg 水平及 CAD 病变程度, 分析其相互关系。结果 与健康人对照组相比较, CAD 患者 Lp-PLA2、Fbg 水平均显著升高, 差异有统计学意义($t=4.556, 8.095$; 均 $P<0.01$); 与 SAP 组相比较, ACS 组的 Lp-PLA2、Fbg、Gensini 积分以及 cTnI 水平均显著升高, 差异有统计学意义($t=3.537, 2.126, 3.286$; 均 $P<0.05$)。相关性分析显示, CAD 患者血浆 Lp-PLA2、Fbg 均与 Gensini 积分($r_1=0.356, r_2=0.348$; 均 $P<0.01$), cTnI 水平($r_1=0.262, r_2=0.213$; 均 $P_2<0.05$)呈正相关, 且 Lp-PLA2 与 Fbg 亦呈正相关($r=0.203, P<0.01$)。多元回归分析显示, CAD 患者血浆 Lp-PLA2 和 Fbg($\beta=0.263, 0.204$; 均 $P<0.05$)水平共同决定了 10.70% 的 Gensini 积分变化; cTNI 和 Fbg($\beta=0.484, 0.293$; 均 $P<0.01$)共同决定了 35.00% 的 Lp-PLA2 变化, 而 Lp-PLA2 是 Fbg 的唯一显著的独立预测因子($\beta=0.368, P<0.01$)。结论 CAD 患者血浆 Lp-PLA2、Fbg 水平升高, 与动脉粥样硬化(As)病变程度密切相关, 且两者相互促进相互影响。

关键词:冠心病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 纤维蛋白原; Gensini 积分

中图分类号: R541.4; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)05-006-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.003

Levels of Plasma Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Fibrinogen in Patients with Coronary Artery Disease

HONG Jun, WANG Feng, YIN Zhong-peng, WANG Jun-jun, NIU Dong-mei (Department of Clinical Laboratory, Nanjing General Hospital of Military Region, PLA, Nanjing 210002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the levels of plasma lipoprotein associated fibrinogen (Fbg) and phospholipase A2 (Lp-PLA2) in patients with coronary artery disease (CAD). **Methods** Plasma Fbg and Lp-PLA2 levels were measured in 110 patients with acute coronary syndromes (ACS), 80 with stable angina pectoris (SAP) and 48 healthy controls, and the Gensini score of each CAD patient was obtained. **Results** Compared to controls, the levels of Lp-PLA2 and Fbg in patients with CAD were both significantly increased ($t=4.556, 8.095$; all $P<0.01$). Furthermore, the Lp-PLA2, Fbg, cTnI levels and the Gensini score in patients with ACS were found higher than with SAP ($t=3.537, 2.126, 3.286$; all $P<0.01$). Lp-PLA2 and Fbg levels were found positively related with Gensini score ($r_1=0.356, r_2=0.348$; all $P_2<0.01$) and cTnI ($r_1=0.262, r_2=0.213$; all $P_2<0.05$), and Lp-PLA2 levels were also correlated with Fbg ($r=0.203, P<0.01$). The multiple linear regression analysis showed that Lp-PLA2 and Fbg ($\beta=0.263, 0.204$; all $P<0.05$) accounted for 10.70% of the variation of Gensini score in patients with CAD, and cTNI and Fbg ($\beta=0.484, 0.293$; all $P<0.01$) accounted for 35.00% of the variation of Lp-PLA2 levels. Only Gensini score was the significant independent predictor of Fbg levels ($\beta=0.368, P<0.01$) in patients with CAD. **Conclusion** Serum Lp-PLA2 and Fbg levels were increased and associated with the severity degree in patients with CAD.

Keywords: coronary artery disease; lipoprotein associated phospholipase A2; fibrinogen; gensini score

冠心病(coronary artery disease, CAD)是目前最常见的心脏疾病, 其发病率和死亡率相当高, 近年来有增加趋势, 严重威胁人类的健康。CAD 事件的发生不仅与粥样斑块形成有关, 而且与凝血亢进、纤溶功能低下、血栓形成有关, 凝血系统的功能紊乱在 CAD 病程的促进方面起着重要作用。此外, 大量研究表明, 炎症反应在动脉粥样硬化(arteriosclerosis, AS)的发展过程中起着重要作用, 直接影响纤维斑块的稳定及急性冠状动脉事件的发生。

本文通过观察急性冠状动脉综合征(ACS)以及稳定性心绞痛(SAP)患者的纤维蛋白(fibrinogen, Fbg)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平, 进一步分析其与 ACS 病变程度间的相关关系, 旨在探讨其作为 CAD 病变严重程度预测因子的可能性, 从而为 ACS 患者的早期诊断及治疗提供新的靶标。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 11 月~2012 年 5

* 基金项目: 国家自然科学基金(NSFC 81271904); 南京军区南京总医院课题(2013025)。

作者简介: 洪 骏(1982-), 男, 本科, 主管技师, 主要研究方向为血液检验及生化检验, Tel: 18105160563, E-mail: bbmchong@163.com。

通信作者: 牛冬梅, 女, 主管技师, E-mail: ndm082@163.com。

月在南京军区南京总医院心血管内科住院并确诊为CAD的患者190例,其中ACS患者110例,男性73例,女性37例,年龄 62.56 ± 13.61 岁;SAP患者80例,男性53例,女性27例,年龄 62.34 ± 10.10 岁;ACS包括心肌梗死(MI)和不稳定型心绞痛(UAP)。所有入选病例均排除瓣膜性心脏病、心肌病、严重肝肾功能不全、甲状腺功能异常、恶性肿瘤、血液系统疾病、全身免疫性疾病、急慢性感染性疾病的患者。同期收集年龄、性别匹配的体检健康者48例为对照,男性33例,女性15例,年龄 62.53 ± 13.85 岁;所有研究对象抽血前均未应用炎症抑制药物如消炎镇痛药、类固醇,以及抗生素、阿片类药物、他汀类药物的治疗,以排除其对血浆Lp-PLA2、Fbg水平的影响。

1.2 仪器与试剂 心肌肌钙蛋白I(cTnI)测定采用日本东曹公司AIA2000全自动荧光免疫分析仪及配套试剂;Fbg测定采用日本希森美康7000全自动血凝分析仪及德国西门子试剂;Lp-PLA2测定采用天津康尔克公司提供的ELISA试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 标本收集及处理:SAP组患者和健康人对照组均采集禁食12 h以上的抗凝静脉血,ACS组患者则均于入院时即刻采集;标本采集后迅速分离血浆,当天完成检测或置于 -70°C 保存。

1.3.2 冠状动脉病变程度 Gensini评分:将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉,对每支血管病变狭窄程度进行定量评定;不同节段冠状动脉得分乘以相应系数为该节段积分;最终积分为各分支积分之和。

1.3.3 Lp-PLA2的测定:操作按试剂盒说明书,将已知浓度的Lp-PLA2标准品、未知浓度的样品及酶标准物加入微孔酶标板内,温育;洗涤后,加入底物,与酶结合物作用,显色并读取吸光度值,根据说明书提供的公式计算各样本的Lp-PLA2水平。

1.3.4 Fbg及cTnI的测定:严格按照仪器及试剂盒标准操作流程进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS 16.0软件进行。计量数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两均数比较采用 t 检验,变量间相关性采用Spearman相关分析和多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAD患者Lp-PLA2、Fbg、cTnI与Gensini积分 见表1。与健康人对照组相比较,CAD患者Lp-PLA2、Fbg水平均显著升高,差异有统计学意义($t = 4.556, 8.095$;均 $P < 0.01$);与SAP组相比较,ACS组的Lp-PLA2、Fbg、Gensini积分以及

cTnI水平均显著升高,差异有统计学意义($t = 3.537, 2.126, 3.135, 3.286$;均 $P < 0.05$)。

表1 CAD患者Lp-PLA2、Fbg、TnI及Gensini积分($\bar{x} \pm s$)

项目	ACS组($n=110$)	SAP组($n=80$)	对照组($n=48$)
Lp-PLA2(ng/ml)	127.52 ± 163.44	66.20 ± 55.05	51.23 ± 32.75
cTnI(ng/ml)	15.31 ± 28.20	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
Fbg(mg/dl)	355.13 ± 86.10	320.54 ± 75.71	282.32 ± 50.43
Gensini积分	49.72 ± 41.56	31.47 ± 30.84	—

2.2 CAD患者Fbg、Lp-PLA2及Gensini积分的相关性 见表2。鉴于ACS组和SAP组Fbg、cTnI、Lp-PLA2及Gensini积分相关性相似,合并两组患者进行相关分析。单因素相关分析显示:CAD患者Lp-PLA2、Fbg均与Gensini积分($P < 0.01$),cTnI水平($P < 0.05$)呈正相关;Lp-PLA2与Fbg亦呈正相关($P < 0.01$)。

表2 CAD患者Fbg、cTnI、Lp-PLA2及Gensini积分的相关性(r)

变量	cTnI	Gensini积分	Fbg
Lp-PLA2	0.348($P=0.000$)	0.356($P=0.000$)	0.262($P=0.000$)
Fbg	0.213($P=0.013$)	0.203($P=0.006$)	

2.3 多元回归分析各因素对CAD患者Lp-PLA2、Fbg、Gensini积分的影响 合并ACS组和SAP组进行逐步多元回归分析,结果显示:CAD患者cTnI和Fbg($\beta = 0.484, 0.293$;均 $P < 0.01$)共同决定了35.00%的Lp-PLA2变化,而Lp-PLA2是Fbg的唯一显著的独立预测因子($\beta = 0.368, P < 0.01$);此外,Lp-PLA2和Fbg($\beta = 0.263, 0.204$,均 $P < 0.05$)共同决定了10.70%的Gensini积分变化。

3 讨论 Lp-PLA2是一种炎症细胞源性的磷脂酶类,在冠状AS斑块中,Lp-PLA2水解氧化磷脂生成促炎物质,激活内皮细胞、平滑肌细胞以及损伤区的多种炎症细胞,诱导炎症因子和氧化应激的产生,并可进一步激活炎症细胞产生更多Lp-PLA2,形成正反馈调节通路,使斑块的稳定性减弱,最终促使血栓的形成和急性心血管事件的发生^[1~4]。之前的研究已经证实,Lp-PLA2在氧化低密度脂蛋白促进As斑块的形成、发展过程中起着重要作用^[5]。

Fbg作为CHD的危险因素近年来受到越来越多的关注,其作用主要包括:①通过与血小板表面糖蛋白IIb/IIIa受体结合促使血小板凝集;②Fbg及其降解产物可沉积在冠状AS斑块中,使血管内皮发生形态变化;③作为一种急性时相蛋白,在应激、严重外伤等短时间升高。④损伤内皮细胞,促进血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进血栓形成及动脉硬化。有研究结果表明,Fbg可能既参与了CHD的发病,又参与了Fbg (下转11页)

(上接7页)发病后的免疫活动和炎性反应,促进冠状动脉病变的形成^[6]。

本研究显示,CAD患者Lp-PLA₂,Fbg水平升高;ACS组Lp-PLA₂,Fbg较SAP组均上升,差异有统计学意义;Lp-PLA₂,Fbg与Gensini积分,cTnI呈正相关。推测其机制为:高水平的Lp-PLA₂一方面源于AS斑块中炎症细胞的直接分泌,另一方面亦可能来源于不稳定斑块的破裂及直接释放^[7,8]。UAP患者体内凝血状态一旦得不到控制,则发展为AMI。由于AMI患者抗凝血酶活性下降,故AMI患者冠状动脉内有更强的促凝因子存在,血栓形成的速度更快。Fbg在斑块破裂前作为急性时相蛋白参与了炎性过程,而在斑块破裂后,血管内皮损伤,激活凝血酶。凝血酶促进Fbg生成纤维蛋白参与血栓形成,并活化血小板促进Lp-PLA₂分泌。推测Lp-PLA₂可能与Fbg协同参与冠状AS斑块的形成。

进一步多元逐步回归分析显示:CAD患者cTNI和Fbg共同决定了35.00%的Lp-PLA₂变化,而Lp-PLA₂是Fbg的唯一显著的独立预测因子,此外,Lp-PLA₂和Fbg共同决定了10.70%的Gensini积分变化。证明Lp-PLA₂,Fbg与冠心病冠状动脉的狭窄程度及斑块稳定性有关,可能协同促进与内皮细胞的损伤、斑块的形成与破裂。

综上所述,由于血液Lp-PLA₂和Fbg是一个主要的心血管危险因素,在心血管疾病发生及发展中具有十分重要的作用。Lp-PLA₂和Fbg有望作为CAD病变严重程度判断的有效循环标志物,反映AS斑块的活动性和易损性,为CAD病情的判断及诊治提供新的靶标。检测Lp-PLA₂,Fbg水平对早期诊断ACS与普通的SAP相鉴别,指导进一步的治疗具有重要意义,并对判断冠状动脉病变严重程度,尤其重度冠状动脉病变有较好的临床指导意义。但Lp-PLA₂与Fbg之间的联系,还缺乏

足够的临床验证,有待我们进一步研究。

参考文献:

- [1] Jabor B,Choi H,Ruel I,et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. Can J Cardio, 2013, 29 (12): 1679-1686.
- [2] 汪俊军. 脂蛋白(a)相连的脂蛋白相关磷脂酶 A2 在动脉粥样硬化中的作用[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(8): 785-788.
Wang JJ. Role of lipoprotein associated phospholipase A2 conjointed with Lp(a) in atherosclerosis[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2009, 22(8): 785-788.
- [3] 王敬军,刘胜林,田刚. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 特性及与疾病发生关系的概况[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 71-73.
Wang JJ, Liu SL, Tian G, et al. Characteristics of lipoprotein-associated phospholipase A2 and the relationship between the occurrence of the disease[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(6): 71-73.
- [4] Du Y, Wei F, Dong Z, et al. Prognostic value of serum LP-PLA2 and hs-CRP in unstable atherosclerotic plaques[J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33 (2): 113-116.
- [5] 时永辉,牛冬梅,吴嘉,等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与氧化低密度脂蛋白水平[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(2): 92-95.
Shi YH, Niu DM, Wu J, et al. The levels of serum lipoprotein associated phospholipase A2 and oxidized LDL in patients with coronary artery disease[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2013, 31(2): 92-95.
- [6] Cui MF, Gao YF, Zhang WS, et al. Correlation between the spontaneous clearance of HBV DNA and the levels of alanine aminotransferase in chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2010, 18 (11): 814-817.
- [7] Liu CF, Qin L, Ren JY, et al. Elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(16): 2469-2473.
- [8] Li N, Li S, Yu C, et al. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort[J]. Postgrad Med, 2010, 122(4): 200-205.

收稿日期:2015-05-17

修回日期:2015-06-19