

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-09-0774-03

颈动脉粥样硬化与脂蛋白相关磷脂酶 A2的相关性

卓明峰¹, 徐尚华¹, 张忠源²

(福建省南平市第一医院 1 心内一区, 2 检验科, 福建省南平市 353000)

[关键词] 颈动脉粥样硬化; 脂蛋白相关磷脂酶 A2 炎症

[摘要] 目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与颈动脉硬化病变程度的关系, 以及其与血脂及超敏 C-反应蛋白之间的关系。方法 收集 138 例病例(男 70 例, 女 68 例)采用彩色多普勒超声诊断仪检测患者双侧颈动脉, 按超声检查结果分为三组: 颈动脉正常组 30 例; 颈动脉内膜中膜增厚组 38 例; 斑块组 70 例。留取患者空腹血清采用 ELISA 法测定脂蛋白相关磷脂酶 A2 浓度, 并同时测定超敏 C-反应蛋白浓度及血脂系列。结果 斑块组的总胆固醇、超敏 C-反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2 浓度都明显高于颈动脉正常组及颈动脉内膜中膜增厚组, 且差异有显著性 ($P < 0.05$); 血清甘油三酯、低密度脂蛋白在三组内比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。等级分析方法结果显示, 脂蛋白相关磷脂酶 A2 浓度与总胆固醇、低密度脂蛋白、超敏 C-反应蛋白呈显著正相关 ($r = 0.279, 0.187, 0.176, P = 0.001, 0.028, 0.039$), 与血清甘油三酯无显著正相关 ($r = 0.100, P = 0.244$)。结论 脂蛋白相关磷脂酶 A2 作为促动脉粥样硬化的一个因素, 能够反映颈动脉粥样硬化病变的严重程度, 尤其是斑块的有无, 并且其发生作用的机制可能与脂类和炎症有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Carotid Atherosclerosis and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2

ZHUO Ming-Feng XU Shang-Hua ZHANG Zhong-Yuan

(1 Department of Cardiology, 2 Department of Clinical Laboratory, The first hospital of Nanping city, Nanping, Fujian 353000 China)

[KEY WORDS] Carotid Atherosclerosis Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relation between Lp-PLA2 levels and degree of carotid atherosclerosis, and meanwhile to explore the relation between lipids, hs-CRP and Lp-PLA2 levels. **Methods** 138 cases (70 male cases and 68 female cases) were collected and their bilateral carotid arteries were examined by color Doppler ultrasound. According to the results of color Doppler ultrasound, the 138 cases were divided to four groups: 30 cases with normal carotid arteries, 38 cases with intima-media incassation of carotid arteries, and 70 cases with plaque. The Lp-PLA2 concentration of limosis blood serum was determined by ELISA method. hs-CRP concentration and total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL) were determined as well. **Results** The concentration of TC, hs-CRP, and Lp-PLA2 were lower in the group with normal carotid arteries and intima-media incassation of carotid arteries than those in the groups with plaque, and there were significant differences ($P < 0.05$). No significant difference was found in TG and LDL among the three groups ($P > 0.05$). The concentration of Lp-PLA2 and TC, LDL, hs-CRP are of significantly positive correlation ($r = 0.279, 0.187, 0.176, P = 0.001, 0.028, 0.039$). No significant difference was found between Lp-PLA2 and TG ($r = 0.100, P = 0.244$). **Conclusion** The Lp-PLA2 was associated with CAS degree as a factor of promoting atherosclerosis, especially of the negativity or positivity of the existence of plaque. The mechanism may be related to lipids and inflammation.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 作为一种全身弥漫性的病理状态, 对其发病机理的研究, 近年来最大的成就在于认识到了 As 是一炎症性疾病, 在粥样斑块形成、进展和最终破裂的过程中均有炎症介质的参与, 炎症细胞及其释放的产物已被认为是最

主要的促动脉粥样硬化因素。在 As 的早期阶段, 多种损伤因素、感染与氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 促使单核细胞吞噬脂质相继成为巨噬细胞、泡沫细胞, 激活的巨噬细胞、T 淋巴细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞释放出各种炎症介质, 从而促进 As 的发生与发展^[1, 2]。近年来的流行病学和临床前瞻性研究^[3, 4]已经显示了脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 在预测心血管事件的作用, 证明 Lp-PLA2 在未来的心血管事件中是个独立预测指

[收稿日期] 2009-05-15 [修回日期] 2009-08-12

[作者简介] 卓明峰, 主治医师, 主要从事冠心病的防治, E-mail 为 xiaming1220@163.com。通讯作者徐尚华, 博士, 副教授, 副主任医师, 主要从事冠心病的介入诊治研究, E-mail 为 xshanghua@163.com。张忠源, 主管技师, 研究方向为肿瘤免疫, E-mail 为 3zyzyzyzy@163.com。

标。本研究通过观察颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis CAS) 患者的 Lp-PLA2 浓度、血脂水平与超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP), 探讨 Lp-PLA2 浓度与颈动脉硬化病变程度的关系, 以及与血脂及 hs-CRP 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 病例来源

收集 2008 年 5 月至 10 月在福建省南平市第一医院心内科、体检中心及住院部就诊的颈动脉正常病例 30 例, CAS 病例 108 例, 男 70 例, 女 68 例, 年龄 50~70 岁, 平均 59.9 ± 4.2 岁。

1.2 诊断标准及分组

目前国内外对 CAS 超声诊断并没有完全统一规范, 各有长处, 本研究采用周永昌的《超声医学》第五版为主要诊断标准。采用彩色超声诊断仪, 检测患者双侧颈总动脉, 颈动脉分叉部, 颈内动脉起始段及颈外动脉, 将声束方向垂直于血管的长轴, 分别测定颈总动脉起始部 1 cm 处, 颈总动脉分叉前 1 cm 处, 颈总动脉分叉部及颈内外动脉起始部 1 cm 处的血管后壁, 以管腔内膜面到中层与外膜交界处之间的垂直距离即为颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness MT) 并以双侧颈动脉的 MT 平均值作为评价颈动脉粥样硬化严重程度的指标。按超声检查结果分为颈动脉正常组: 血管内膜面光滑, $MT < 1.0$ mm; 颈动脉内膜中膜增厚组: 颈动脉内膜中膜厚度为 1.0 mm \leq $MT \leq 1.3$ mm; 斑块组: 斑块的诊断标准为突出于内膜表面或 $MT > 1.3$ mm。斑块包括稳定型斑块及不稳定型斑块, 稳定型斑块指扁平斑或硬斑即血管内部局限性增厚或斑块形态不规则呈强回声, 后方伴声影; 不稳定斑块指软斑或混合斑即斑块呈略低回声, 结构疏松或软斑内部及周边有强回声光斑附着。

1.3 病例排除标准

病例排除标准: 合并未控制的高血压病 (静息血压 $\geq 160/100$ mmHg)、糖尿病 (HbA1c $> 10\%$)、甲状腺疾病、风湿性疾病、严重肝肾疾病 (血清 AST、ALT 超过正常上限 2 倍以上, 血清 CR ≥ 133 μ mol/L), 以及 AMI 经静脉溶栓, 急诊冠状动脉介入治疗患者。④各种急、慢性感染性疾病如严重的上呼吸道感染、肺部和胆道感染等。⑤高热, 肿瘤, 风湿活动, 各种创伤, 应用炎症抑制药物如类固醇类消炎镇痛药、类固醇和鸦片类药物等及精神病患者。妊娠或哺乳期妇女。不符合纳入标准, 无法判断或

资料不全者。

1.4 超声检测

所有入选者均由二名经验丰富的超声科检查医师用彩色多普勒超声检测仪 (日本东芝, 机型 TOSHIBA SSA-770A, 探头频率 7.5 MHz) 检查颈动脉, 检测要求按照 CAS 的诊断标准及分组所述, 达成统一认识后记录结果和数据。

1.5 血清学检查

每位入选者于清晨空腹由肘部静脉采集空腹血 10 mL, 离心后取血清放入试管中, 置 -20°C 冰箱保存, 同时送血测定血脂系列及 hs-CRP。Lp-PLA2 的检测完全按照说明书操作, 采用 ELISA 法, 购自美国 Adlitteram Diagnostic Laboratories, 正常参考值为 ≤ 200 μ g/L, > 200 μ g/L 为阳性。测定时室温为 22°C , 湿度为 35%。血脂系列采用氧化酶法、hs-CRP 采用免疫比浊法测定, 均使用美国贝克曼全自动生化分析仪检测。

1.6 统计学处理

各种数据处理采用 SPSS13.0 统计学软件处理。各变量符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合偏态分布的用中位数表示。三组间性别差异性比较采用 χ^2 检验, 三组间各组数据的均数比较采用方差分析, TG、LDL 和 Lp-PLA2 行探索性分析时发现未完全满足正态性和方差齐性, 故组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Newman-Kuls 法检验。Lp-PLA2 与其他血清学指标相关性分析采用等级分析方法 Spearman 法以判定相应之间有无直线关系。

2 结果

2.1 三组临床一般资料的比较

各组患者在年龄、性别等方面经统计学分析差异无显著性, 具有可比性 (表 1)。

表 1 各组性别、年龄差异性比较

分 组	性别 (男/女)	年龄 (岁)
颈动脉正常组	14/16	59.90 ± 4.74
颈动脉增厚组	21/17	59.76 ± 4.19
斑块组	35/35	59.99 ± 4.02

2.2 三组相关血清学检测指标的比较

血清 TC、hs-CRP 及 Lp-PLA2 在斑块组中较颈动脉正常组与颈动脉内膜中膜增厚组明显增高, 斑块组分别与颈动脉正常组及颈动脉内膜中膜组比较

差异均有显著性 ($P < 0.05$); 血清 TG、LDL 在三组间比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 2 三组间相关生化指标的比较

分 组	n	TC (mmol/L)	hs-CRP(mg/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Lp-PLA 2 (μg/L)
颈动脉正常组	30	4.36 ± 0.97	2.52 ± 0.98	1.68 ± 0.71	2.48 (2.10~3.20)	141.15 ± 66.32 ^a
颈动脉增厚组	38	4.32 ± 1.02	2.45 ± 1.13	1.80 ± 0.88	2.73 ± 1.01	195.71 ± 55.03 ^a
斑块组	70	4.99 ± 0.95 ^{ab}	3.00 ± 1.04 ^{ab}	1.86 (1.31~2.64)	3.05 ± 0.96	202.25 (163.25~269.5) ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与颈动脉正常组比较; b为 $P < 0.05$ 与颈动脉增厚组比较。

2.3 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与其他血清学指标相关性分析

通过双变量等级分析方法显示, 血清 Lp-PLA2 与血脂指标 TC 呈显著正相关 ($r = 0.279$, $P = 0.001$), 血清 Lp-PLA2 与 LDL 呈显著正相关 ($r = 0.187$, $P = 0.028$), 与炎症指标 hs-CRP 亦呈显著正相关 ($r = 0.176$, $P = 0.039$); 血清 Lp-PLA2 与 TG 无显著正相关 ($r = 0.100$, $P = 0.244$)。

3 讨论

As 是一种全身弥漫性的病理状态, 而颈动脉粥样硬化, 作为全身 As 的局部表现, 与冠状动脉粥样硬化等有着密切的联系, 而且有着共同的危险因素、发病机制和病理基础^[5], 已被认为是观察全身动脉硬化的窗口。人血清 Lp-PLA2 属于磷脂酶 PLA2 超家族, 是一个由 441 个氨基酸残基组成的一种丝氨酸酯酶, 相对分子质量为 45.4 kDa。与其他磷脂酶 A2 超家族成员不同, 其生物学活性不依赖于 Ca^{2+} 。Lp-PLA2 主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌, 并受炎症介质的调节, 人循环中的 Lp-PLA2 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在, 其中 2/3 与 LDL 结合, 1/3 与 HDL 和 VLDL 结合^[6]。

本研究发现, 斑块组的血清 Lp-PLA2 浓度显著高于颈动脉内膜中膜增厚组及颈动脉正常组, 但血清 Lp-PLA2 浓度在颈动脉内膜中膜增厚组和颈动脉正常组两组间差异无显著性。这与国外有关颈动脉的组织染色的研究^[7]结果是一致的。此外, 本研究显示, 血清 Lp-PLA2 浓度与血脂指标 TC、LDL 呈显著正相关, 与炎症指标 hs-CRP 亦呈显著正相关。这些均提示 Lp-PLA2 可能与 TC、LDL 及 hs-CRP 有关, 共同参与了 As 的发生与发展。单核细胞在内膜聚集后衍生为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬 ox-LDL 变成凋亡的泡沫细胞。而这些活化的巨噬细胞和泡沫细胞会产生更多的 Lp-PLA2 重返至循环中^[8]。凋亡的泡沫细胞聚集成动脉粥样硬化性斑块, 斑块能释放细胞因子和蛋白酶, 降解纤维帽的平滑肌细胞和

胶原基质, 使斑块变得脆弱、破裂, 从而引起 As 的发生与发展, 导致血栓形成和心血管事件的发生^[9]。国外不少研究^[3-9]已显示, Lp-PLA2 与 TC、LDL 及 CRP 或 hs-CRP 呈正相关。Lp-PLA2 活性与 TC、LDL 呈显著正相关, 这与刘甲兴等^[10]研究结果一致。而与 hs-CRP 无相关, hs-CRP 研究结果的不同, 可能与研究人群的特征及样本量的大小有关。

Lp-PLA2 作为一个新的 As 的危险标志物, 在未来的临床决策中有望成为一个独立的测量指标和 As 治疗的新靶点, 对 As 的预防和治疗将具有的广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] Kot sis VT, Pitriga VCh, Stabouli SV, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions [J]. *Am J Hypertens*, 2005, **18** (5 Pt1): 601-606.
- [2] Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352**: 1685-695.
- [3] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bank H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitive c-reactive protein and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Circulation*, 2004, **109**: 837-842.
- [4] Kolodgie FD, Burke AP, Skoriya KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 523-529.
- [5] 周晓辉, 贺春钰. 颈动脉粥样硬化对冠状动脉病变的预测分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 218-220.
- [6] Zakowski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 923-931.
- [7] Mannheim D, Hermann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaque [J]. *Stroke*, 2008, **39**: 1445-1448.
- [8] Lavi S, McConnell JR, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation*, 2007, **115**: 715-721.
- [9] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease: independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 586-593.
- [10] 刘甲兴, 郑兴, 秦永文, 等. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 活性能反映冠状动脉粥样硬化病变程度 [J]. *第二军医大学学报*, 2005, **27** (4): 391-395.

(此文编辑 李小玲)