

冠心病与妊娠相关血浆蛋白 A 的 Meta 分析

王银谦, 徐博, 张向阳

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 冠心病; 妊娠相关血浆蛋白 A; Meta 分析

[摘要] **目的** 探讨冠心病与妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)的关系,指导临床工作。**方法** 从中国期刊网全文数据库和 Pubmed 等外文专业数据库中收录的 2001~2012 年有关妊娠相关血浆蛋白 A 与冠心病相关分析文献中,纳入符合条件的文献,应用 RevMan 5.0 软件进行分析。**结果** 本研究共纳入 10 项研究,包括 1 091 例研究对象。结果显示,稳定型心绞痛和 PAPP-A 水平的关系:95% CI 为 0.02、0.34 ($P=0.03$);不稳定型心绞痛和 PAPP-A 水平的关系:95% CI 为 1.32、1.74 ($P<0.01$);急性心肌梗死和 PAPP-A 水平的关系:95% CI 为 1.83、2.38 ($P<0.01$);冠状动脉 1 支病变和 PAPP-A 水平的关系:95% CI 为 1.78、2.50 ($P<0.01$);冠状动脉 2 支病变和 PAPP-A 水平的关系:95% CI 为 1.83、7.72 ($P<0.01$);冠状动脉 3 支病变和 PAPP-A 水平的关系:95% CI 为 2.39、3.26 ($P<0.01$)。结果表明冠心病及冠状动脉病变的支数与妊娠相关血浆蛋白 A 高度相关,均有统计学意义。**结论** 冠心病及冠状动脉病变的支数均与妊娠相关血浆蛋白 A 有密切的关系。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Association Between Coronary Heart Disease and Pregnancy-associated Plasma Protein A: A Meta-analysis

WANG Yin-Qian, XU Bo, and ZHANG Xiang-Yang

(Center of Cardiovascular, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830054, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Pregnancy-associated Plasma Protein A; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between coronary heart disease and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) for guiding the clinical work. **Methods** The articles relating to the analysis of coronary heart disease and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) were studied from the China Journal Full-text Database and Pubmed professional foreign language database collected from 2001 to 2012. The right articles were chosen and analyzed with RevMan 5.0 software. **Results** This article encompasses 10 studies, including 1091 objects of study. The results show that: The relationship between the stable angina and PAPP-A levels is 95% CI 0.02, 0.34 ($P=0.03$); The relationship between unstable angina and PAPP-A levels is 95% CI 1.32, 1.74 ($P<0.01$); The relationship between acute myocardial infarction and PAPP-A levels is 95% CI 1.83, 2.38 ($P<0.01$). And the relationship between one coronary artery disease and PAPP-A levels is 95% CI 1.78, 2.50 ($P<0.01$); for two coronary arteries disease, it is 95% CI 1.83, 7.72 ($P<0.01$); for three coronary arteries disease, it is 95% CI 2.39, 3.26 ($P<0.01$). According to all these results of the study, it shows that the mutation quantity of coronary heart disease and coronary artery is highly connected with pregnancy associated plasma protein-A. And it's of significance to statistics study. **Conclusion** Through the study, it shows that the quantity of coronary heart disease and coronary artery lesion has close relationships with pregnancy-associated plasma protein A.

冠心病即冠状动脉粥样硬化性心脏病,其主要表现形式包括稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)以及急性心肌梗死(acute myocardial infarc-

tion, AMI),其主要的病理基础是冠状动脉内斑块形成、破裂以及局部血栓的形成。妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)由 Lin 等于 1974 年首次在孕妇血液中检出,并发现低

[收稿日期] 2013-01-28

[作者简介] 王银谦,硕士研究生,研究方向为化疗药物的心脏毒性,E-mail 为 327271432@qq.com。徐博,硕士研究生。通讯作者张向阳,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 zxy12957@sina.com。

浓度 PAPP-A 与胎盘功能异常有关,后来研究发现 PAPP-A 可以由不同类型的细胞分泌,心肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、骨髓基质细胞、血管平滑肌细胞及胎盘滋养层的合体细胞等均具有合成 PAPP-A 的能力。临床上 PAPP-A 主要用于胎儿唐氏综合征的诊断。2001 年 Bayes-Genis 等^[1]首次报道 PAPP-A 可作为缺血性心脏病的标志物。近年来,国内外的诸多文献报道 PAPP-A 在冠心病患者的外周血中高度表达,是一种潜在的促动脉粥样硬化且与斑块稳定性有关的基质金属蛋白酶。现就其与冠心病的关系作一 Meta 分析,指导临床工作。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

纳入 2001~2012 年公开发表的 PAPP-A 与冠心病关系的病例对照研究文献。原始文献的病例诊断明确(冠心病的诊断参照国际通用的公认标准)、纳入合理,对照的选择恰当,统计方法正确,数据表达完整、明确;各文献的研究方法相似;各文献有综合的统计指标;具有可提取样本含量、均数、标准差等数据。

1.2 排除标准

原始文献内容未涉及冠心病和 PAPP-A 水平关系的研究;原始文献设计不严谨(诊断不规范、资料描述不清或不全且又未能与原文作者联系取得进一步补充数据的)、重复发表、设计分析方法有误、质量差、报告信息太少、综述,以及无法提取数据进行统计分析的文献。

1.3 研究对象

冠心病组为通过冠状动脉造影证实的冠心病患者,对照组为年龄、性别与冠心病组相当的非冠心病者,并排除妊娠、妇科肿瘤。

表 1. 纳入研究的一般情况

Table 1. The general situation of studies

序号	姓名	对照组		SAP 组		UAP 组		AMI 组	
		例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$
1	周海波 ^[2]	30	10.70 ± 2.86	40	12.82 ± 3.94	110	20.37 ± 5.78	50	26.13 ± 4.65
2	孙玉发 ^[3]	30	0.87 ± 0.57	30	1.23 ± 0.70	30	5.74 ± 7.45	30	6.23 ± 7.38
3	杨智勇 ^[4]	15	8.00 ± 1.20	21	8.10 ± 3.90	25	19.20 ± 12.20	20	23.70 ± 9.90
4	童廉琦 ^[5]	20	2.40 ± 2.60	-	-	26	12.39 ± 3.33	34	11.95 ± 2.90
5	朱靖 ^[6]	20	0.98 ± 0.35	22	1.08 ± 0.45	26	1.39 ± 0.16	20	15.30 ± 0.19
6	夏朝红 ^[7]	18	5.17 ± 2.15	21	5.95 ± 2.97	23	9.97 ± 2.03	-	-
7	李卫萍 ^[8]	15	0.58 ± 0.56	15	0.59 ± 0.28	18	2.31 ± 2.72	37	2.41 ± 2.97
8	李和平 ^[9]	52	48.80 ± 0.40	49	49.60 ± 3.80	57	108.50 ± 4.50	44	118.80 ± 5.30
9	刘志远 ^[10]	16	8.35 ± 2.01	15	8.51 ± 3.10	15	25.24 ± 10.51	12	26.85 ± 10.30
10	陈样新 ^[11]	24	15.50 ± 3.18	15	15.21 ± 3.87	30	19.13 ± 10.77	16	24.79 ± 5.60

1.4 文献检索

以“妊娠相关血浆蛋白 A”、“冠心病”、“急性冠状动脉综合征”、“心肌梗死”、“心绞痛”为中文关键词,检索中国期刊网全文数据库(2001~2012 年)、万方数据库(2001~2012 年)、维普数据库(2001~2012 年);以“pregnancy-associated plasma protein A”、“coronary heart disease”、“acute coronary syndrome”、“myocardial infarction”、“angina pectoris”为英文关键词,检索 Pubmed(2001~2012 年);同时结合手工文献检索的方法查找相关文献资料,包括心血管疾病等专业杂志。

1.5 文献质量的评价

由 3 人分别对各独立研究从以下几个方面进行质量评估,以考察各项研究是否存在偏倚及其影响程度:(1)研究设计是否科学;(2)研究对象的纳入标准及其基本构成特征是否明确;(3)处理因素及其方法是否正确;(4)统计方法是否恰当;(5)是否对本研究所存在的偏倚进行讨论。

1.6 数据提取与分析

采用 RevMan 5.0 软件完成数据分析,先对纳入资料进行异质性检验,若各研究间不存在异质性($P > 0.05$)时,采用固定效应模型分析,若有异质性($P \leq 0.05$)时,采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 入选结果

总共检索出 228 篇相关文献,剔除综述及与本研究无关的文献后,剩下相关文献共 22 篇,所有研究均为病例对照研究。按文献纳入标准筛查后纳入文献 10 篇进入数据统计(表 1)。

2.2 Meta 分析结果

本研究分析稳定型心绞痛与 PAPP-A 水平的关系, $\chi^2 = 9.95$, $df = 8$, $P = 0.27$, 无异质性, 故使用固定效应模型进行合并分析; 结果显示两组 PAPP-A 水平差异有统计学意义 (WMD = 0.18, 95% CI 为 0.02、0.34, $P = 0.03 < 0.05$), 表明稳定型心绞痛的 PAPP-A 水平高于正常对照组 (图 1)。本研究分析不稳定型心绞痛与 PAPP-A 水平的关系, $\chi^2 = 218.49$, $df = 9$, $P < 0.01$, 存在异质性, 故使用随机效应模型进行合并分析; 结果显示两组 PAPP-A 水平差异有统计学意义 (WMD = 1.53, 95% CI 为 1.32、1.74, $P < 0.01$), 表明不稳定型心绞痛的 PAPP-A 水平高于正常对照组 (图 2)。本研究分析急性心肌梗死与 PAPP-A 水平的关系, $\chi^2 = 274.64$, $df = 8$, $P < 0.01$, 存在异质性, 故使用随机效应模型进行合并分析; 结果显示两组 PAPP-A 水平差异有统计学意义 (WMD = 2.11, 95% CI 为 1.83、2.38, $P < 0.01$), 表明急性心肌梗死的 PAPP-A 水平高于正常对照组

(图 3)。本研究分析冠状动脉 1 支病变与 PAPP-A 水平的关系, $\chi^2 = 74.37$, $df = 2$, $P < 0.01$, 存在异质性, 故使用随机效应模型进行合并分析; 结果显示两组 PAPP-A 水平差异有统计学意义 (WMD = 2.14, 95% CI 为 1.78、2.50, $P < 0.01$), 表明冠状动脉 1 支病变的 PAPP-A 水平高于正常对照组 (图 4)。本研究分析冠状动脉 2 支病变与 PAPP-A 水平的关系, $\chi^2 = 194.63$, $df = 2$, $P < 0.01$, 存在异质性, 故使用随机效应模型进行合并分析; 结果显示两组 PAPP-A 水平差异有统计学意义 (WMD = 2.28, 95% CI 为 1.83、2.72, $P < 0.01$), 表明冠状动脉 2 支病变的 PAPP-A 水平高于正常对照组 (图 5)。本研究分析冠状动脉 3 支病变与 PAPP-A 水平的关系, $\chi^2 = 98.76$, $df = 2$, $P < 0.01$, 存在异质性, 故使用随机效应模型进行合并分析; 结果显示两组 PAPP-A 水平差异有统计学意义 (WMD = 2.83, 95% CI 为 2.39、3.26, $P < 0.01$), 表明冠状动脉 3 支病变的 PAPP-A 水平高于正常对照组 (图 6)。

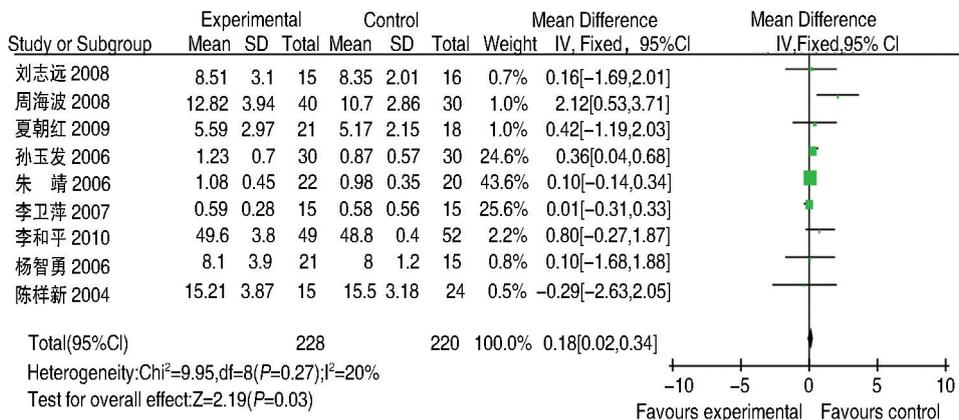


图 1. 稳定型心绞痛与妊娠相关血浆蛋白 A 的关系

Figure 1. The relationship of stable angina pectoris and PAPP-A

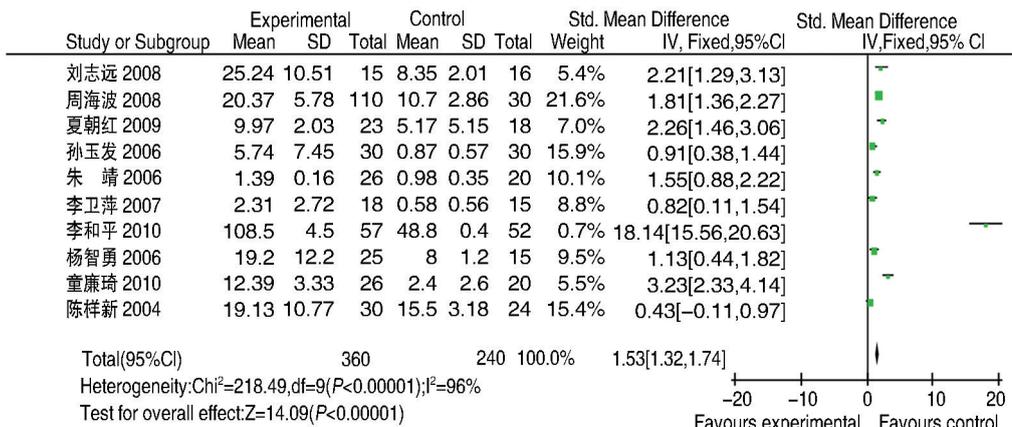


图 2. 不稳定型心绞痛与妊娠相关血浆蛋白 A 的关系

Figure 2. The relationship of unstable angina pectoris and PAPP-A

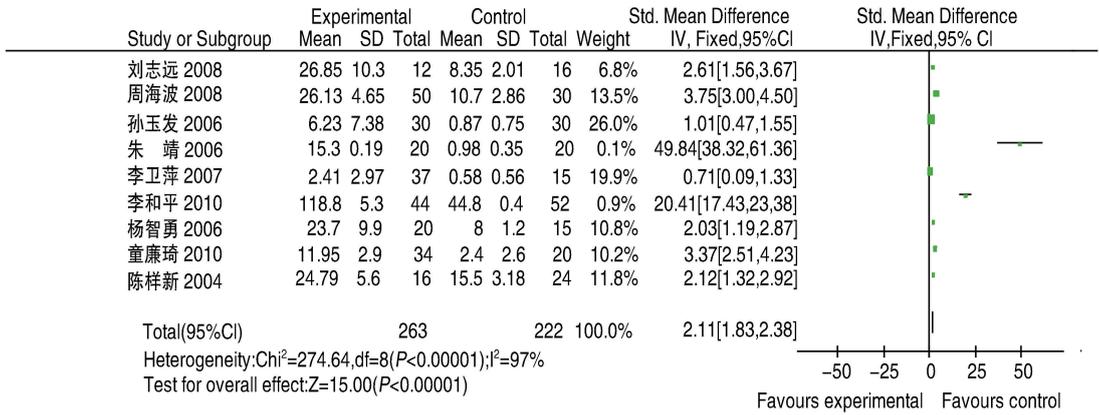


图 3. 急性心肌梗死与妊娠相关血浆蛋白 A 的关系

Figure 3. The relationship of acute myocardial infarction and PAPP-A

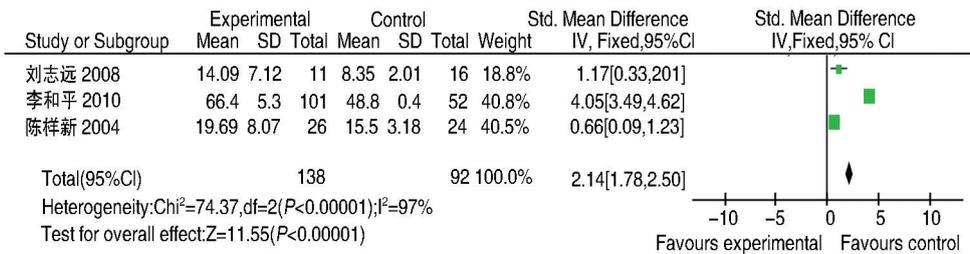


图 4. 冠状动脉 1 支病变与妊娠相关血浆蛋白 A 的关系

Figure 4. The relationship of one coronary artery disease and PAPP-A

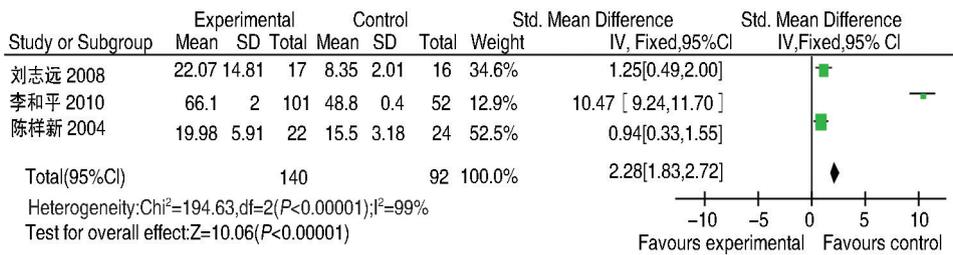


图 5. 冠状动脉 2 支病变与妊娠相关血浆蛋白 A 的关系

Figure 5. The relationship of two coronary artery disease and PAPP-A

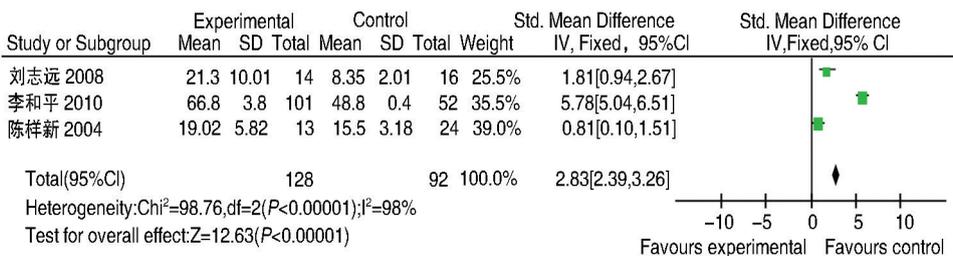


图 6. 冠状动脉 3 支病变与妊娠相关血浆蛋白 A 的关系

Figure 6. The relationship of three coronary artery disease and PAPP-A

2.3 发表偏移

发表偏移是 Meta 分析最常见的系统偏移,为了

解是否存在发表偏移,常用绘制漏斗图(funnel plot)识别发表偏倚。本次分析绘制冠心病与 PAPP-A 水

平的 Meta 分析的漏斗图(图 7)。图形显示左右不对称,提示可能存在发表偏倚。发表偏倚的最主要原因是阴性结果的文章发表困难;此外,方法学质量低下、试验组和对照组基线资料的差异、机遇和弄虚作假等因素也是发表偏倚的原因。

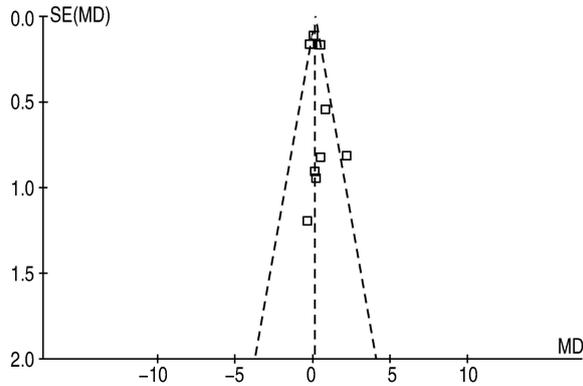


图 7. 冠心病与 PAPP-A 水平的漏斗图

Figure 7. The funnel plot of coronary artery disease and PAPP-A

3 讨论

PAPP-A 属于金属蛋白酶超家族成员,是一种 α_2 巨球蛋白,与金属锌结合。PAPP-A 在血清中与嗜酸主要碱性蛋白前体(proform of eosinophil major basic protein, proMBP)以异源四聚体(即 PAPP-A/proMBP 复合物)的形式存在,这种复合物含有 2 个 200 kDa 的 PAPP-A 亚基,通过二硫键与 2 个 38 kDa 的 proMBP 亚基连接^[12]。文献报道^[13],PAPP-A 是通过特异性激活胰岛素样生成因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)而在动脉粥样硬化中起重要作用,IGF-1 的作用是:促进巨噬细胞趋化、过量低密度脂蛋白聚集及释放促炎症反应细胞因子。PAPP-A 可以通过促进单核巨噬细胞摄取低密度脂蛋白胆固醇而合成、分泌致炎因子和趋化因子,增加肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) mRNA 的表达与合成,使纤维帽变薄,斑块脆性增加,易于破裂,发生急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。PAPP-A 并可促进平滑肌细胞增殖、细胞外基质降解、泡沫细胞增生等促进动脉粥样硬化斑块的发生与进展。

Gururajan 报道^[14],PAPP-A 是一种潜在的促动脉粥样硬化的基质金属蛋白酶,其在血浆中水平的升高,对于不稳定型心绞痛和急性心肌梗死有诊断价值,可以作为急性冠状动脉综合征识别和风险评估

的一种新的标记物,具有 90% 的敏感性和 85% 的特异性。李旭平等^[15]研究发现,血浆 PAPP-A 水平的关系为:急性冠状动脉综合征 > 稳定型心绞痛 > 正常对照组,考虑 PAPP-A 水平可能是 ACS 发生的独立危险因素。据研究报道^[16],血 PAPP-A 水平在正常对照组、稳定型心绞痛组之间无显著差异,而在不稳定型心绞痛、急性心肌梗死组血清 PAPP-A 水平明显高于对照组和稳定型心绞痛组。Heeschen 等^[17]研究报道,PAPP-A 不仅是不稳定性斑块的标记物,而且还是提示可能因斑块不稳定而再发急性缺血不良事件的预测因子。

本研究纳入的文献中,对患者测定 PAPP-A 的采血时间及血标本的处理方法不完全相同,故有可能存在试验误差,造成各试验所得数值相差较大。同样,不同试验检测人员的操作也可能导致试验误差,造成在不同研究中 PAPP-A 测定的平均值相差较大。本研究结果显示,稳定型心绞痛患者的 PAPP-A 水平与正常对照组比较有统计学意义($P < 0.05$);不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、冠状动脉 1 支病变、2 支病变及 3 支病变均与 PAPP-A 水平有关,具有统计学意义(均 $P < 0.01$),与上述相关文献报道结果相符,同时表明 PAPP-A 水平与稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死及冠状动脉 1 支、2 支、3 支病变等有密切关系。本文针对国内人群研究,显示 PAPP-A 水平与粥样硬化斑块的稳定性、冠心病及冠状动脉病变支数均有密切关系,它很可能是冠心病的重要独立危险因素。

本研究将病例组分稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死及冠状动脉 1 支、2 支、3 支病变等亚组进行分析。众所周知,过多的亚组分析将会增加 I 类错误的机会,同时还会减少样本量,这是本文的局限性。本分析纳入的 10 篇研究文献患者数量偏少,因此要得到更可靠的证据,尚需更多中心大样本的临床试验。

[参考文献]

- [1] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2001, 345(14): 1022-029.
- [2] 周海波, 胡文志, 张博晴, 等. 血清妊娠血浆相关蛋白 A 与冠心病斑块稳定性的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(3): 276-278.
- [3] 孙玉发, 范利, 冯胜强, 等. 受试者特征曲线评价妊娠相关血浆蛋白 A 在急性冠状动脉综合征早期诊断中的

- 价值[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(2): 111-113.
- [4] 杨智勇, 李晓东, 毛颖, 等. 急性冠状动脉综合征患者妊娠相关血浆蛋白 A 浓度的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(2): 156-158.
- [5] 童廉琦, 张荣林, 王涟, 等. 急性冠状动脉综合征外周血妊娠相关血浆蛋白 A 水平变化及其临床意义[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2010, 18(1): 39-42.
- [6] 朱靖, 葛志明. 急性冠状动脉综合征患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(4): 347-350.
- [7] 夏朝红, 范剑峰, 汤圣兴. 妊娠相关蛋白 A 及 C 反应蛋白对不稳定型心绞痛的诊断意义[J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12(5): 489-491.
- [8] 李卫萍, 贾三庆, 顾复生. 急性冠状动脉综合征中妊娠相关血浆蛋白 A 与高敏 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(3): 305-311.
- [9] 李和平, 石晋军, 边云飞. 急性冠状动脉综合征患者血清中妊娠相关血浆蛋白 A 高敏 C 反应蛋白水平的研究[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(5): 532-534.
- [10] 刘志远, 张金盈, 李纲, 等. 妊娠相关蛋白 A 与冠心病患者冠状动脉病变程度的关系[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(7): 1 010-011.
- [11] 陈样新, 傅国胜, 聂文成. 血清妊娠相关血浆蛋白 A 与急性冠状动脉综合征的临床相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(5): 271-273.
- [12] Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A: a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBNPs[J]. Growth Horm IGF Res, 2007, 17(1): 10-18.
- [13] Overgaard MT, Glerup S, Boldt HB, et al. Inhibition of proteolysis by the proform of eosinophil major basic protein (proMBP) requires covalent binding to its target proteinase[J]. FEBS Lett, 2004, 560(1-3): 147-152.
- [14] Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, et al. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as an early marker for the diagnosis of acute coronary syndrome[J]. Indian Heart Journal, 2012, 64(2): 141-145.
- [15] 李旭平, 张志辉, 周胜华, 等. 妊娠相关蛋白酶 A、C 反应蛋白变化与急性冠状动脉综合征相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(11): 1 493-494.
- [16] You L, Li L, Zhang F, et al. A pilot study of the clinical relevance of the relationship between the serum level of pregnancy-associated plasma protein A and the degree of acute coronary syndrome[J]. The Journal of International Medical Research, 2010, 38(2): 625-632.
- [17] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 229-237.

(此文编辑 曾学清)