

[文章编号] 1007-3949(2018)26-06-0621-05

· 临床研究 ·

冠心病患者血清磷脂转运蛋白活性与冠状动脉病变严重程度的相关分析

陈益飞¹, 季竹君¹, 李旭东¹, 黄勇先¹, 钱中良, 邱洁瑜¹, 朱晓明¹, 刘乃丰²

(1. 无锡市锡山人民医院心血管内科, 江苏省无锡市 214011; 2. 东南大学附属中大医院心血管内科, 江苏省南京市 210000)

[关键词] 冠心病; 磷脂转运蛋白; Gensini 评分

[摘要] **目的** 分析冠心病患者血清磷脂转运蛋白活性水平与冠状动脉病变严重程度的相关性。**方法** 2015 年 6 月至 2016 年 6 月期间, 无锡市锡山人民医院心血管科顺序入选胸痛患者 202 例, 行冠状动脉造影术后分为冠心病组($n=121$)和非冠心病组($n=81$), 计算 Gensini 评分, 测定血清磷脂转运蛋白活性水平并行常规实验室检查。**结果** 冠心病组磷脂转运蛋白活性水平和 Gensini 评分显著高于非冠心病组[90.3(67~118) mg/dL 比 77.4(54.6~103.3) mg/dL, $P<0.05$; 29(8~48) 比 2(0~6), $P<0.001$]。70~79 岁与 69 岁及以下、男性与女性、糖尿病与非糖尿病患者相比, 磷脂转运蛋白活性水平和 Gensini 评分明显升高($P<0.05$)。多重线性回归分析提示冠心病组患者磷脂转运蛋白与 Gensini 评分相关($\text{Beta}=0.356, P<0.001$)。ROC 曲线分析显示磷脂转运蛋白曲线下面积为 0.749($P<0.001$)。**结论** 冠心病组磷脂转运蛋白活性水平与冠状动脉病变严重程度相关, 磷脂转运蛋白活性水平可预测冠状动脉病变严重程度。

[中图分类号] R543.3+1

[文献标识码] A

Correlation between serum phospholipid transfer protein activity levels and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease

CHEN Yi-Fei¹, JI Zhu-Jun¹, LI Xu-Dong¹, HUANG Yong-Xian¹, QIAN Zhong-Liang¹, QIU Jie-Yu¹, ZHU Xiao-Ming¹, LIU Nai-Feng²

(1. Department of Cardiology, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu 214011, China; 2. Department of Cardiology, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart disease; Phospholipid transfer protein; Gensini score

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum phospholipid transfer protein (PLTP) activity levels and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 202 patients with chest pain were recruited in the Xishan People's Hospital of Wuxi from June 2015 to June 2016, and these patients were divided into two groups based on coronary angiography (CHD group and non-CHD group). PLTP activity was measured with an assay kit, and the severity of coronary artery disease assessed by Gensini score was analyzed. **Results** PLTP activity levels and Gensini score in CHD group were significantly higher than that in non-CHD group (90.3(67~118) mg/dL vs 77.4(54.6~103.3) mg/dL, $P<0.05$; 29(8~48) vs 2(0~6), $P<0.001$). PLTP activity levels and Gensini score were higher in patients aged 70~79 years old, male and diabetes than patients aged 60~69 years old, female and non-diabetes. Multiple linear regression analysis showed that PLTP activity levels were predictor for Gensini score after adjusting for the other risk factors ($\text{Beta}=0.356, P<0.001$). ROC curve was for PLTP activity levels to detect CHD patients with upper Gensini score quartile, and the area under the curve was 0.749($P<0.001$). **Conclusion** Serum PLTP activity levels were predictive for the severity of coronary artery lesions in patients with CHD.

随着人类饮食结构和生活方式的改变, 冠心病 (coronary heart disease, CHD) 已成为世界范围内最

常见的疾病之一。动脉粥样硬化斑块是 CHD 的病理基础, 一旦发生斑块破裂, 血栓形成, 冠状动脉完

[收稿日期] 2017-11-15

[修回日期] 2018-04-17

[基金项目] 无锡市卫生局面上科研项目 (ME201502)

[作者简介] 陈益飞, 副主任医师, 主要从事冠心病临床研究和介入治疗, E-mail 为 cyfwuxi@sohu.com。

全或不完全闭塞,对冠状动脉循环和心肌供血造成严重影响,所以早期评估病变严重程度极为重要。冠状动脉造影术是评估 CHD 的金标准,而 Gensini 评分基于冠状动脉病变支数、动脉段分布和腔内狭窄程度进行系统评估,现已成为评估冠状动脉病变严重程度的标准评分^[1],相对于其他评分系统如 SYNTAX 评分,其优势在于能够包括早期斑块形成和轻中度管腔狭窄病变。

脂代谢紊乱是 CHD 病变发展的关键环节^[2]。高甘油三酯水平上调低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比例及磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)活性水平^[3],后者进一步降低高密度脂蛋白水平,从而参与 CHD 病变的发生发展。基础研究表明 PLTP 基因敲除小鼠巨噬细胞 PLTP 水平下调有助于减轻粥样斑块的发展^[4]。临床观察发现高 PLTP 活性水平与高血压、糖尿病、肥胖及胰岛素抵抗等传统心血管危险因素紧密相关^[5],也是 CHD 患者左心室功能障碍的重要预测因子^[6-7],而左心室功能障碍是 CHD、高血压病和糖尿病的常见并发症^[8]。因此,我们推测 PLTP 参与了冠状动脉病变的发生发展,本研究旨在探讨 PLTP 活性水平与冠状动脉病变严重程度的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2015 年 6 月至 2016 年 6 月期间,无锡市锡山人民医院心血管科顺序入选胸痛患者 202 例,经冠状动脉造影术确认 CHD 患者 121 例,非 CHD 患者 81 例。

1.2 纳入标准

CHD 诊断标准:冠状动脉造影术确认冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 。糖尿病诊断标准:根据既往病史或血糖情况(空腹血糖 ≥ 7 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L)。高血压病诊断标准:根据既往病史(血压 $\geq 140/90$ mmHg)或已经服用降压药物。

1.3 排除标准

严重心脏瓣膜病变、冠状动脉旁路移植术、心肌病、肿瘤或妊娠。

1.4 PLTP 活性水平检测

目前采用新的、高通量的 PLTP 活性测定方法。具体检测步骤如下:采用试剂盒测定 PLTP 活性(Cardiovascular Targets Inc., New York, NY, USA):3 μ L 血清与供体、受体一起孵育。与经典方法相比,PLTP 活性测定的变异系数为 $3.3\% \pm 0.5\%$,线性

区间为 1~7 μ L 血清。其原理是将荧光标记的磷脂与血清 PLTP 反应,通过检测荧光强度反映 PLTP 活性高低。

1.5 Gensini 评分计算

冠状动脉内腔狭窄 $\leq 25\%$ 计 1 分,26%~50%计 2 分,51%~75%计 4 分,76%~90%计 8 分,91%~99%计 16 分,完全闭塞计 32 分。然后将该分数乘以冠状动脉病变位置评分:左主干 5 分,左前降支或左回旋支近段均 2.5 分,左前降支中段 1.5 分,左前降支远段 1 分,第一对角支 1 分,第二对角支 0.5 分,左回旋支中远段均 1 分,后降支 1 分,侧后支 0.5 分,右冠状动脉近、中、远段均 1 分。Gensini 评分为上述各血管段评分总和^[1]。

1.6 统计学方法

计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布以中位数(25%四分位数~75%四分位数)表示。正态分布数据组间比较采用 *t* 检验,非正态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。相关分析采用散点图及多重线性回归模型。特异性和敏感性分析采用 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS19.0 统计软件处理。

2 结果

2.1 基本临床资料和生化指标

入选患者共 202 例,CHD 组 121 例,非 CHD 组 81 例。两组患者年龄和性别分布、体重指数、吸烟、高血压病、糖尿病以及常规实验室检验结果(包括肌酐、纤维蛋白原及血脂水平)无明显差异($P > 0.05$)。CHD 组患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分显著高于非 CHD 组患者($P < 0.05$;表 1)。

进一步分析不同年龄段、性别和是否合并糖尿病患者 PLTP 活性水平与 Gensini 评分差异,结果显示 70~79 岁患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分显著高于 69 岁及以下患者($P < 0.05$);男性患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分显著高于女性患者($P < 0.05$);糖尿病患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分显著高于非糖尿病患者($P < 0.05$;表 2)。

2.2 CHD 组不同冠状动脉病变支数患者 PLTP 活性水平及 Gensini 评分差异

CHD 组三支病变患者 Gensini 评分明显高于双支与单支病变患者($P < 0.001$),然而三组患者 PLTP 活性水平比较差异无统计学意义($P = 0.051$;表 3)。

表 1. CHD 组与非 CHD 组患者基本临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data of the subjects between the CHD and non-CHD group

基本临床资料	非 CHD 组 (n=81)	CHD 组 (n=121)	P 值
年龄[例(%)]			0.535
≤69 岁	37(45.7)	46(38.0)	
70~79 岁	31(38.3)	51(42.1)	
80~89 岁	13(16.0)	24(19.8)	
男性[例(%)]	46(56.8)	73(60.3)	0.616
体重指数(kg/m ²)	24.13±1.96	24.13±2.41	0.893
吸烟[例(%)]	38(46.9)	68(56.2)	0.195
甘油三酯(mmol/L)	2.31(1.70~2.92)	2.17(1.69~2.84)	0.779
总胆固醇(mmol/L)	4.67(4.06~5.31)	4.68(4.16~5.23)	0.512
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.26(2.85~3.68)	3.43(2.79~3.80)	0.949
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.12(0.94~1.35)	1.15(0.94~1.37)	0.608
肌酐(μmol/L)	78(68~88)	76(66~89)	0.571
纤维蛋白原(mg/dL)	300(257~345)	298(260~367)	0.796
糖尿病[例(%)]	23(28.4)	43(35.5)	0.362
高血压病[例(%)]	49(60.5)	82(67.8)	0.289
PLTP 活性(mg/dL)	77.4(54.6~103.3)	90.3(67~118)	0.005
Gensini 评分	2(0~6)	29(8~48)	<0.001

表 2. 年龄、性别与糖尿病差异对 PLTP 活性水平及 Gensini 评分的影响

Table 2. The influence of the difference of age, gender and diabetes on serum PLTP activity and Gensini score

因素	n	PLTP 活性(mg/dL)	Gensini 评分
年龄			
≤69 岁	46	76.7(61.9~100.3)	16(0~42)
70~79 岁	51	93.9(73.4~126.0) ^a	35(14~56) ^a
80~90 岁	24	97.6(63.0~123.8)	37(25~48)
性别			
男性	73	102.5(71.7~124.3) ^b	37(5~55) ^b
女性	48	82.4(65.1~94.3)	18(3~36)
糖尿病			
是	43	107.9(82.3~126.3) ^c	44(27~67) ^c
否	78	83.7(62.8~103.0)	21(4~41)

a 为 $P<0.05$, 与 ≤69 岁患者比较; b 为 $P<0.05$, 与女性患者比较; c 为 $P<0.05$, 与非糖尿病患者比较。

表 3. 不同冠状动脉病变支数 CHD 患者 PLTP 活性水平及 Gensini 评分

Table 3. Comparison of serum PLTP activity and Gensini score among the CHD patients with different coronary artery disease count

分组	n	PLTP 活性(mg/dL)	Gensini 评分
单支病变组	26	87.3(66.8~106.9)	17.5(2.3~36.2)
双支病变组	33	86.3(61.4~118.0)	28.0(10.0~53.0)
三支病变组	62	101.5(88.2~120.0)	49.5(33.5~79.0) ^a

a 为 $P<0.05$, 与双支病变组和单支病变组比较。

2.3 CHD 组患者 PLTP 活性水平与 Gensini 评分相关分析

散点图提示 CHD 组患者 PLTP 活性水平与 Gensini 评分成正相关($r=0.538, P<0.001$; 图 1)。进一步将年龄、性别、体重指数、低密度脂蛋白、PLTP、吸烟、糖尿病及高血压病纳入多重线性回归模型, 我们发现 PLTP 活性水平与 Gensini 评分显著相关($\text{Beta}=0.356, P=0.000$), 且独立于上述危险因素(表 4)。

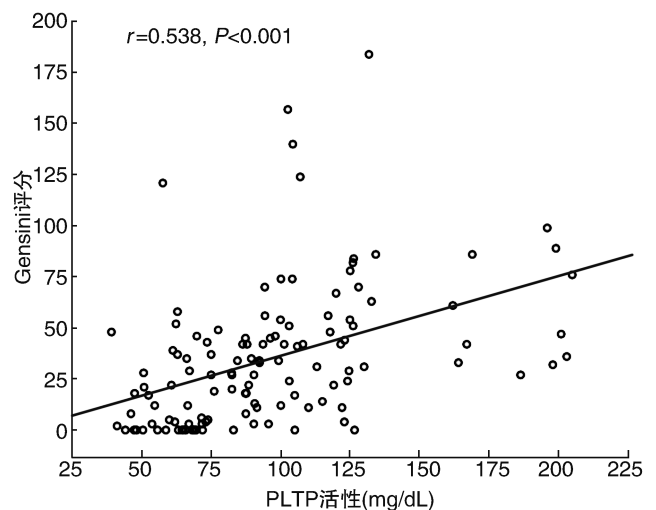


图 1. 血清 PLTP 活性水平与 Gensini 评分相关分析

Figure 1. The correlation between PLTP activity levels and Gensini score

表 4. CHD 患者心血管危险因素对 Gensini 评分多重线性回归分析($n=121$)

Table 4. Multiple linear regression analysis of cardiovascular risk factors for Gensini score in the CHD patients($n=121$)

危险因素	非标准化系数	标准化系数	P 值
年龄	0.176	0.054	0.520
男性	5.864	0.085	0.313
体重指数	2.183	0.154	0.061
吸烟	7.289	0.107	0.202
高血压病	-0.994	-0.014	0.872
糖尿病	11.442	0.161	0.308
低密度脂蛋白	-4.003	-0.088	0.175
PLTP	0.319	0.356	0.000

2.4 血清 PLTP 活性水平对 CHD 患者冠状动脉病变严重程度预测价值

将 CHD 患者($n=121$) Gensini 评分四分位分层, ROC 曲线分析显示血清 PLTP 活性预测高四分位 Gensini 评分患者曲线下面积为 0.749($P<0.001$; 图 2)。

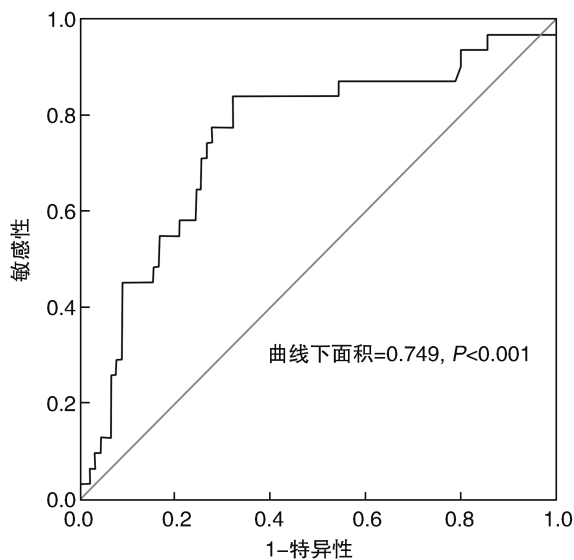


图 2. PLTP 活性水平预测高四分位 Gensini 评分 ROC 曲线
Figure 2. Receiver operator characteristic (ROC) curve for PLTP activity levels to detect CHD patients with upper Gensini score quartile

3 讨论

本研究中,我们发现 CHD 患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分均显著高于非 CHD 患者。通过比较不同年龄、性别及是否合并糖尿病患者的 PLTP 活性水平及 Gensini 评分,我们发现高龄、男性以及糖尿病患者 PLTP 活性水平及 Gensini 评分均明显升高。CHD 患者 PLTP 活性水平与 Gensini 评分密切相关,提示 PLTP 活性水平是预测冠状动脉病变严重程度的生物学指标。

年龄、肥胖、吸烟、高血压病、糖尿病是传统的 CHD 危险因素。本研究中 CHD 组与非 CHD 组相比,高龄、肥胖、吸烟、高血压病及糖尿病患者所占比例明显升高,但差异无统计学意义,我们推测,可能由于纳入的非 CHD 组患者并非正常对照者,仍存在一些 CHD 危险因素。

世界卫生组织报道至少 85% 的 CHD 患者年龄超过 65 岁^[9]。本研究中,70~79 岁患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分较 69 岁及以下患者均明显升高,提示 PLTP 活性水平和 Gensini 评分具有增龄特点,与 CHD 发病增龄趋势相一致。在过去的几十年里,关于 CHD 的流行病学、临床表现、诊断和管理方面的性别差异一直是人们不断研究的课题。最新一项长达 12 年的研究显示男性患者心血管病发病率显著高于女性^[10]。本研究显示男性患者 PLTP

活性水平及 Gensini 评分均显著高于女性患者,提示男性冠状动脉病变程度比女性更为严重。

研究提示内皮功能障碍、氧化应激和胰岛素抵抗都是 CHD 病变发生发展的重要环节^[11]。糖尿病可诱导冠状动脉内皮细胞氧化应激,加速活性氧酶解产物如氧自由基铁氧化物及铁过氧化物的生成,造成内皮功能障碍^[12],因此糖尿病患者常合并严重的冠状动脉病变^[13-14]。研究发现 PLTP 基因敲除小鼠血管内急性氧化应激所致血栓形成反应明显降低^[15]。在肥胖和糖尿病人群中,血清 PLTP 活性水平明显升高^[5],而在非糖尿病人群中,PLTP 活性水平的增高也与肥胖和胰岛素抵抗相关^[16]。本研究发现糖尿病患者 PLTP 活性水平和 Gensini 评分明显升高。我们推测 PLTP 可能参与了血管内氧化应激从而加速动脉斑块的形成。

本研究表明 PLTP 活性水平与 Gensini 评分密切相关,提示 PLTP 活性水平在部分程度上反映了血管内斑块弥漫性和狭窄程度。其原因可能是巨噬细胞高表达 PLTP^[17],PLTP 活性水平升高可诱导巨噬细胞氧化应激反应,加速细胞凋亡和炎症趋化因子的释放^[18],加速粥样斑块发展。另外,PLTP 过表达可延长内质网应激反应从而促进泡沫细胞中胆固醇,尤其是低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白聚集,加速巨噬细胞向泡沫细胞的转化^[19]。

综上所述,CHD 患者血清 PLTP 活性水平能预测冠状动脉病变严重程度。由于本研究是横断面研究,样本量较少,因此存在一定的偏差及局限性,有待进一步深入完善。

【参考文献】

- [1] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.
- [2] Fruchart J C, Davignon J, Hermans M P, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 26.
- [3] Gross J J, Kessler E C, Albrecht C, et al. Response of the cholesterol metabolism to a negative energy balance in dairy cows depends on the lactational stage [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0121956.
- [4] Vikstedt R, Ye D, Metso J, et al. Macrophage phospholipid transfer protein contributes significantly to total plasma phospholipid transfer activity and its deficiency leads to diminished atherosclerotic lesion development [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(3): 578-586.
- [5] Dullaart R P, Garcia E, Jeyarajah E, et al. Plasma phos-

- pholipid transfer protein activity is inversely associated with betaine in diabetic and non-diabetic subjects [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 143.
- [6] Chen X, Sun A, Zou Y, et al. High PLTP activity is associated with depressed left ventricular systolic function [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 438-442.
- [7] Cavusoglu E, Marmur J D, Chhabra S, et al. Relation of baseline plasma phospholipid transfer protein (PLTP) activity to left ventricular systolic dysfunction in patients referred for coronary angiography [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1): 261-265.
- [8] Van Linthout S, Hamdani N, Miteva K, et al. Placenta-derived adherent stromal cells improve diabetes mellitus-associated left ventricular diastolic performance [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(12): 2 135-145.
- [9] Pohl K, Grow P, Helmy T, et al. Treating dyslipidemia in the elderly [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17(1): 54-57.
- [10] Taravatmanesh S, Khalili D, Khodakarim S, et al. Determining the factors associated with cardiovascular disease recurrence: tehran lipid and glucose study [J]. *J Tehran Heart Cent*, 2017, 12(3): 107-113.
- [11] Yilmaz M, Altin C, Ozyildiz A, et al. Are oxidative stress markers helpful for diagnosing the disease and determining its complexity or extent in patients with stable coronary artery disease? [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(7): 599-605.
- [12] Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(6): 923-939.
- [13] Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10): 729-741.
- [14] Zornitzki T, Ayzenberg O, Gandelman G, et al. Diabetes, but not the metabolic syndrome, predicts the severity and extent of coronary artery disease in women [J]. *QJM*, 2007, 100(9): 575-581.
- [15] Desrumaux C, Deckert V, Lemaire-Ewing S, et al. Plasma phospholipid transfer protein deficiency in mice is associated with a reduced thrombotic response to acute intravascular oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12): 2 452-457.
- [16] de Vries R, Kappelle P J, Dallinga-Thie GM, et al. Plasma phospholipid transfer protein activity is independently determined by obesity and insulin resistance in non-diabetic subjects [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 253-259.
- [17] Desrumaux C, Lemaire-Ewing S, Ogier N, et al. Plasma phospholipid transfer protein (PLTP) modulates adaptive immune functions through alternation of T helper cell polarization [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(6): 795-804.
- [18] Zhang K, Liu X, Yu Y, et al. Phospholipid transfer protein destabilizes mouse atherosclerotic plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2 537-544.
- [19] Yang X, Yu Y, Wang D, et al. Overexpressed PLTP in macrophage may promote cholesterol accumulation by prolonged endoplasmic reticulum stress [J]. *Med Hypotheses*, 2017, 98: 45-48.
- (此文编辑 许雪梅)