

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与老年冠心病患者 PCI 术后 心肌损伤的相关性研究

殷云杰¹, 杨松¹, 陈燕春¹, 徐亮¹, 赵祥海¹, 季燕妮¹, 庄乾¹, 严金川²

(1. 宜兴市人民医院心内科, 江苏省宜兴市 214200; 2. 江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 冠心病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 心肌肌钙蛋白 T; 经皮冠状动脉介入术; 围术期心肌损伤

[摘要] **目的** 探讨老年冠心病患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与经皮冠状动脉介入术 (PCI) 围术期心肌损伤 (PMI) 的关系及其预测价值。**方法** 纳入 2016 年 1 月至 2018 年 6 月我院行 PCI 的老年冠心病患者 100 例, 收集基线资料, 检测 PCI 术前术后心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、Lp-PLA2 及其他生物化学指标。根据术后 cTnT 是否升高, 将患者分为对照组 (cTnT 未升高) 55 例和观察组 (cTnT 升高) 45 例。比较 2 组的临床资料和 PCI 术中情况。Logistic 回归分析 PMI 的危险因素。**结果** 2 组高血压病史、糖尿病史、吸烟史、既往 PCI 史、他汀类药物服用史、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐、N 端 B 型利钠肽原差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组载脂蛋白 B 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组 Lp-PLA2 及 hs-CRP 水平较对照组明显升高 ($P < 0.05$)。观察组 Gensini 积分、支架数量、支架释放压、手术用时明显大于对照组 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, Lp-PLA2 (OR 4.55, 95% CI 1.43 ~ 14.47)、Gensini 积分 (OR 1.08, 95% CI 1.01 ~ 1.14)、支架数量 (OR 5.35, 95% CI 2.04 ~ 14.01) 以及手术用时 (OR 1.06, 95% CI 1.00 ~ 1.12) 为 PMI 相关危险因素。**结论** 术前 Lp-PLA2 升高是老年冠心病患者 PCI 相关心肌损伤的危险因素, 对 PMI 有预测价值。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Correlation research between lipoprotein-associated phospholipase A2 and myocardial injury after PCI in elderly patients with coronary heart disease

YIN Yunjie¹, YANG Song¹, CHEN Yanchun¹, XU Liang¹, ZHAO Xianghai¹, JI Yanni¹, ZHUANG Qian¹, YAN Jinchuan²

(1. Department of Cardiology, Yixing People's Hospital, Yixing, Jiangsu 214200, China; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; lipoprotein-associated phospholipase A2; cardiac troponin T; percutaneous coronary intervention; perioperative myocardial injury

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and perioperative myocardial injury (PMI) in elderly patients with coronary heart disease and its predictive value.

Methods From January 2016 to June 2018, 100 elderly patients with coronary heart disease who underwent PCI in our hospital were included in the study. Baseline data of patients were collected, and cardiac troponin T (cTnT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Lp-PLA2 and other biochemical parameters were measured before and after PCI operation. According to whether cTnT was elevated or not after PCI operation, the patients were divided into control group (55 cases without elevation of cTnT) and observation group (45 cases with elevation of cTnT). Clinical data and intraoperative status of PCI were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the risk factors of PMI.

Results There were no significant differences in hypertension, diabetes, smoking, PCI, statins use, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, creatinine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide between the two groups ($P > 0.05$). The level of apolipoprotein B in observation group was higher than that in control group ($P <$

[收稿日期] 2018-09-29

[修回日期] 2019-01-10

[基金项目] 无锡市卫计委青年项目 (Q201752)

[作者简介] 殷云杰, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的诊断与治疗, E-mail 为 yinyunjie@126.com。通信作者陈燕春, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的诊断与治疗, E-mail 为 staff890@yxph.com。

0.05). The levels of Lp-PLA2 and hs-CRP in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Gensini integral, stent number, stent release pressure and operation time in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 (OR 4.55, 95% CI 1.43-14.47), Gensini score (OR 1.08, 95% CI 1.01-1.14), stent number (OR 5.35, 95% CI 2.04-14.01) and operation time (OR 1.06, 95% CI 1.00-1.12) were risk factors for PMI. **Conclusion** Preoperative elevation of Lp-PLA2 is a risk factor for PCI-related myocardial injury in elderly patients with coronary heart disease and has predictive value for PMI.

近期,欧洲心脏病学会、美国心脏病学会、美国心脏协会和世界心脏联盟共同起草发布了第4版心肌梗死通用定义^[1],其中将心肌损伤与心肌梗死区别开来,并明确了经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)围术期心肌损伤(periooperative myocardial injury, PMI)的定义和心肌梗死的定义。PMI指的是术前心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)正常的患者,术后超过正常值上限99个百分位数;或术前cTnT值超上限但趋于稳定或有下降趋势的患者,术后值较术前值增加 $>20\%$ 。目前,我国约有1100万冠心病患者^[2],老年冠心病患者数量不断增加,越来越多的患者选择介入手术进行血运重建,改善预后,提高生活质量。然而,相比中青年患者,老年冠心病患者通常血管病变重,心功能差,行手术治疗更容易出现相关并发症,尤其是PMI的发生。研究表明,PMI对介入术后的疗效及远期预后均有不同程度的影响^[3-4],因此,如何避免和减少老年冠心病患者PMI的发生越来越得到重视。我们前期研究^[5]表明,脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种与冠心病相关的新炎症因子,能预测稳定型心绞痛PMI的发生。因此,我们推测Lp-PLA2与老年冠心病患者PMI发生相关,推荐术前常规检查Lp-PLA2,从而指导PCI术后心肌损伤干预策略。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2016年1月至2018年6月在宜兴市人民医院心内科住院并且行PCI的患者100例,根据术后cTnT是否升高,将入选患者分为对照组(术后cTnT未升高)和观察组(术后cTnT升高);对照组55例,观察组45例。(1)纳入标准:①年龄75岁以上老年冠心病患者;②临床病历资料完整;③行支架植入术或球囊扩张术。(2)排除标准:①严重的肝肾疾病(或者转氨酶超过正常上限值的3倍;血

清肌酐清除率 <30 mL/min);②急性感染性疾病,如重症肺炎、胆囊炎、急性肺结核等;③自身免疫性疾病;④心肌病、心脏瓣膜病、严重的心力衰竭(NYHA III~IV级)等器质性心脏病;⑤肿瘤;⑥急性脑出血或脑梗死。本研究所有纳入患者均已签知情同意书,并经我院伦理委员会批准。

1.2 基线资料收集

收集所有入选患者一般信息,包括年龄(>75 岁)、性别、既往PCI术史、高血压病史、糖尿病史、吸烟、他汀类药物服用史、家族史、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、术前术后cTnT等。

1.3 CAG术及PCI术

由2名高年资、经验丰富的心血管介入医师操作,常规行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)及PCI术,若病变狭窄 $>70\%$ 以上则植入支架。冠状动脉病变严重程度采用Gensini评分评定:具体标准如下,狭窄小于25%计1分,25%~50%计2分,50%~75%计4分,75%~90%计8分,90%~99%计16分,大于99%计32分。分支相应系数如下,左主干 $\times 5$;左前降支 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$;对角支D1 $\times 1$,D2 $\times 0.5$;左回旋支近端 $\times 2.5$,远端 $\times 1$;后降支 $\times 1$;后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉近、中、远和后降支均 $\times 1$ 。各支病变狭窄得分 \times 系数然后相加的总得分即狭窄程度总积分。

1.4 血样采集及标本检测

(1)血脂分析:所有入选病人抽取早晨空腹静脉血3 mL,进行生物化学指标检测,由我院检验科完成。(2)高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)检测:用乙二胺四乙酸(ethylene dinitrilotetraacetic acid, EDTA)管抽取空腹静脉血,立即在离心机以1500 r/min离心15 min,分离上层血清,采用放射免疫法测定hs-CRP(试剂盒购于北京科美东雅生物技术公司)。(3)Lp-PLA2检测:用EDTA管抽取空腹静脉血3 mL,室温放置2

h, 在 4 ℃ 以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清存于 EP 管, 采用比色法检测 Lp-PLA2 (试剂盒购于南京诺尔曼公司)。(4) cTnT 检测: 抽取静脉血, 以化学发光法检测 cTnT (化学发光免疫分析仪 ACCESS2 及配套试剂购于美国贝克曼库尔特公司)。所有操作过程均严格按说明书进行。

1.5 统计学处理

所有数据由 SPSS 16.0 进行统计分析。定性资料的比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组之间比较采用独立样本 *t* 检验; 如果是非正态分布, 以四分位数表示 (25%, 75%), 比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用有序 Logistic 回归分析筛选自变量。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料特点

2 组在年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、既往 PCI 史、他汀类药物服用史、HDLc、LDLc、肌酐、N 端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 2 组之间 ApoB 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 2. 2 组 PCI 术中情况比较

Table 2. Comparison of intraoperative status of PCI between two groups

分 组	Gensini 积分	支架数量(个)	支架释放压(atm)	手术用时(min)
对照组(<i>n</i> =55)	38.24±7.97	1.27±0.49	10.00±1.20	38.65±10.63
观察组(<i>n</i> =45)	48.49±13.44	1.96±0.80	10.56±1.42	43.04±10.59
<i>t</i> 值	-4.511	-5.028	-2.117	-2.059
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.037	0.042

2.3 2 组 Lp-PLA2、hs-CRP 比较

2 组之间血清 Lp-PLA2、hs-CRP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. 2 组 Lp-PLA2、hs-CRP 水平比较

Table 3. Comparisons of Lp-PLA2 and hs-CRP levels between two groups

项 目	对照组 (<i>n</i> =55)	观察组 (<i>n</i> =45)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
hs-CRP (mg/L)	3.96±5.48	10.00±17.37	-2.245	0.029
Lp-PLA2 (μg/L)	150.00±59.23	232.16±73.42	-6.194	0.000

表 1. 2 组临床基线资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data between two groups

项 目	对照组 (<i>n</i> =55)	观察组 (<i>n</i> =45)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	79.61±3.00	78.78±3.16	1.324	0.189
男性[例(%)]	39(70.9)	35(77.8)	0.607	0.436
高血压史 [例(%)]	40(72.7)	36(80.0)	0.412	0.521
糖尿病史 [例(%)]	17(30.9)	14(31.1)	0.003	0.959
吸烟史 [例(%)]	12(21.8)	9(20.0)	0.006	0.937
既往 PCI 史 [例(%)]	9(16.4)	10(22.2)	0.552	0.458
他汀服用史 [例(%)]	36(65.5)	24(53.3)	1.515	0.218
HDLc (mmol/L)	1.15±0.34	1.14±0.27	0.255	0.799
LDLc (mmol/L)	2.20±0.65	2.40±0.65	-1.785	0.077
ApoB (g/L)	0.76±0.22	0.86±0.22	-2.388	0.019
肌酐 (μmol/L)	89.10±41.62	80.43±31.00	1.159	0.249
NT-proBNP (ng/L)	648.13±116.87	980.58±238.41	-1.252	0.215

2.2 冠状动脉病变程度及 PCI 术中情况

2 组在 Gensini 积分、支架数量、支架释放压以及手术用时方面差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.4 PMI 危险因素分析

运用二分类 Logistic 回归分析 PMI 危险因素, 将 hs-CRP、Lp-PLA2、Gensini 积分、支架数量、支架释放压以及手术用时纳入方程, 根据 Lp-PLA2 正常参考值, 将小于 200 μg/L 的记为 0, 大于 200 μg/L 的记为 1, 进行分类。结果显示, Lp-PLA2 (OR 4.55, 95% CI 1.43 ~ 14.47, $P < 0.05$)、Gensini 积分 (OR 1.08, 95% CI 1.01 ~ 1.14, $P < 0.05$)、支架数量 (OR 5.35, 95% CI 2.04 ~ 14.01, $P < 0.05$) 以及手术用时 (OR 1.06, 95% CI 1.00 ~ 1.12, $P < 0.05$) 为 PMI 相关危险因素 (表 4)。

表 4. PMI 危险因素 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of PMI risk factors

变 量	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% CI
hs-CRP	0.020	0.035	0.32	1	0.574	1.02	0.95 ~ 1.09
Lp-PLA2	1.514	0.591	6.56	1	0.010	4.55	1.43 ~ 14.47
Gensini 积分	0.072	0.030	5.87	1	0.015	1.08	1.01 ~ 1.14
支架数量	1.677	0.491	11.67	1	0.001	5.35	2.04 ~ 14.01
支架释放压	0.223	0.233	0.91	1	0.339	1.25	0.79 ~ 1.97
手术用时	0.058	0.028	4.25	1	0.039	1.06	1.00 ~ 1.12

3 讨 论

PCI 术已成为冠心病患者血运重建的主要方法之一,可有效改善冠心病患者的冠状动脉狭窄和缺血症状。研究发现,老年冠心病患者 PMI 的发生率较年轻人高,年龄也是 PMI 的独立危险因素^[4]。因此,有效减轻 PMI 是提高临床冠心病患者介入治疗效果的关键。临床调查发现,PMI 的平均发生率在 15% 左右^[6];研究显示,PMI 受到多种因素影响,包括患者的临床危险因素、冠状动脉病变相关危险因素以及介入治疗相关危险因素^[7]。其中,术者的操作及斑块是否稳定尤为重要。术中使用光学相干断层成像、血管内超声等影像学检查来观察斑块的稳定性,价格相对昂贵且为有创性操作,技术水平要求高,不易在临床推广。因此,何如采用高效、便捷的方法来衡量斑块是否稳定是临床关注的热点问题之一。快速识别易损斑块可有效减少 PMI 的发生,尤其是减少老年冠心病介入治疗患者 PMI 的发生。我们前期研究^[5]发现,新型炎症因子 Lp-PLA2 与稳定型心绞痛患者 PMI 相关,并且可以预测 PMI 的发生。

Lp-PLA2 属于磷脂酶超家族中的一员,是一种钙离子非依赖性的分泌型蛋白,其分子量为 45 kDa。人体内的 Lp-PLA2 主要以 2 种形式存在,一种是存在于循环血液中的 sLp-PLA2,另一种是存在于斑块中的 Lp-PLA2^[8-9]。研究^[10-11]发现,Lp-PLA2 在稳定性斑块中的含量相对较少,而在不稳定性斑块中含量增加;Lp-PLA2 的水平能较精确的反映斑块的稳定程度,并且它对易损斑块预测的准确性优于 hs-CRP、白细胞介素 6 等传统非特异性炎症因子。《脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议》^[12]指出,Lp-PLA2 不仅可以预测老年人冠心病患病风险,同时也是易损斑块的炎症因子之一,并且与粥样斑块坏死面积呈正相关。因此,通过检测 Lp-

PLA2 水平可以预测老年冠心病患者 PMI 的发生。

本文通过研究老年冠心病患者 Lp-PLA2 与术后 cTnT 升高之间的关系,阐明 Lp-PLA2 与 PMI 的关系。我们根据 PCI 术后 cTnT 是否升高,将纳入患者分成 2 组,即术后 cTnT 正常的对照组和术后 cTnT 升高的观察组,结果显示,老年冠心病 PCI 相关心肌损伤患者 Lp-PLA2 较对照组明显升高,我们推测由于 Lp-PLA2 为斑块不稳定的炎症指标,当行 PCI 术时,不稳定斑块更易破裂形成小血栓,导致小面积心肌损伤。目前临床上发生 PCI 围术期心肌损伤并不罕见,因此,术前应针对患者的基础情况充分评估,采取相应的干预措施以减少 PMI 的发生。如何稳定斑块、减少易损斑块范围变得尤其重要,而识别此类人群将成为重中之重。本研究筛选了 PMI 发生的危险因素,采用 Logistic 回归分析发现,Lp-PLA2、Gensini 积分、支架数量以及手术用时与 PMI 相关,而 hs-CRP 与 PMI 无关。我们研究发现,hs-CRP、Lp-PLA2 在 2 组患者表达有差异,然而 Logistic 回归分析显示 hs-CRP 并不能预测老年冠心病患者 PMI 的发生。Gensini 积分、支架数量以及手术用时为冠状动脉病变程度以及 PCI 术中情况,术前无法预知,而 Lp-PLA2 作为新型炎症因子,与 PMI 相关,可作为术前预测 PMI 发生的筛选因子之一,具有一定的临床前景。

本研究存在一定的不足,首先,由于不是大样本多中心前瞻性研究,其结果可能存在偏倚;其次,介入治疗存在个体差异以及操作过程中存在差异。以后,我们将进一步扩大样本量来验证该结论,同时进一步探究 Lp-PLA2 是否可以作为干预靶点,从而减少 PMI 的发生。

[参考文献]

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. Kardiol Pol, 2018, 76(10): 1383-1415.

- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2017 概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] 王红梅, 胡耀华, 章若涵, 等. 尿微量白蛋白在冠状动脉介入治疗术后对心肌损伤的评估作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 982-984.
- [4] 陈伟任, 朱平, 刘宏伟. 年龄>75 岁老年患者冠状动脉介入治疗随访研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(8): 739-741.
- [5] 陈燕春, 殷云杰, 徐亮, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 预测稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤研究[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(12): 1073-1077.
- [6] Zeng RX, Li JJ, Liao PD, et al. Relationship of non-cardiac biomarkers with periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 726-733.
- [7] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(23): 2493-2519.
- [8] 贾张蓉, 赵冬, 齐玥, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性水平的性别差异及其与心血管病危险因素的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11): 962-967.
- [9] Talmud PJ, Holmes MV. Deciphering the causal role of sPLA2s and Lp-PLA2 in coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(11): 2281-2289.
- [10] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1767-1782.
- [11] Younus A, Humayun C, Ahmad R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: A systematic review [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2): 328-337.
- [12] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(10): 843-847.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 605 页)

- [12] Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 557-567.
- [13] Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(17): 1587-1597.
- [14] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15): 1389-1398.
- [15] Levine GN, O' Gara PT, Bates ER, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [16] Fu Y, Gu XS, Hao GZ, et al. Comparison of myocardial microcirculatory perfusion after catheter-administered intracoronary thrombolysis with anisodamine versus standard thrombus aspiration in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(S1): 839-845.
- [17] Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon [J]. *Chest*, 2002, 122(6): 1322-1332.
- [18] Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, et al. Incremental value of coronary microcirculation resistive reserve ratio in predicting the extent of myocardial infarction in patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) study [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019. doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.022.
- [19] Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, et al. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(23): 2854-2860.
- (此文编辑 许雪梅)