

脂蛋白相关磷脂酶A2与iMAP血管内超声斑块特征的相关性

杨希立¹, 龚连生¹, 张健瑜²

1. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410078; 2. 佛山市第一人民医院心内科, 广东 佛山 528000

【摘要】目的:通过iMAP血管内超声(iMAP-IVUS)检测以分析冠状动脉粥样硬化斑块的成分,对脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)与冠心病及斑块特征的关系进行探讨。**方法:**选择2012年5月至2014年12月在我院心内科住院行冠脉造影检查并行iMAP-IVUS的95例患者作为研究对象,根据造影结果及临床资料分为急性冠脉综合征组及稳定型心绞痛组,采用酶联免疫吸附实验法测定LP-PLA2浓度,分析各组间LP-PLA2水平、iMAP-IVUS的斑块特征及LP-PLA2水平与斑块成分的关系。**结果:**急性冠脉综合征组和稳定型心绞痛组最小管腔面积、外弹力膜内横截面积、斑块面积和斑块的最小管腔负荷无显著差异($P>0.05$),但是两组间的重塑指数、斑块的成分存在明显差异($P<0.05$)。急性冠脉综合征组LP-PLA2水平高于稳定型心绞痛组($P<0.05$),且LP-PLA2水平与斑块脂质坏死组织面积呈正相关。**结论:**冠心病患者的临床表现与冠脉重塑及斑块的性质密切相关,经iMAP-IVUS证实,血浆LP-PLA2水平与急性冠脉综合征患者易损斑块有良好的相关性,可作为预测易损斑块的炎性标志物。

【关键词】冠心病;脂蛋白相关磷脂酶A2;iMAP血管内超声;易损斑块

【中图分类号】R312;R541.4

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)04-0525-04

Relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 and characteristics of plaques examined by iMAP intravascular ultrasound

YANG Xi-li¹, GONG Lian-sheng¹, ZHANG Jian-yu²

1. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China; 2. Department of Cardiology, First People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China

Abstract: Objective To study on the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and characteristics of coronary atherosclerotic plaques examined by iMAP intravascular ultrasound (iMAP-IVUS). **Methods** Admitted to the cardiology department of our hospital from May 2012 to December 2014, 95 patients who received coronary angiography (CAG) and iMAP-IVUS were analyzed. Based on the results of CAG and clinical data, patients were divided into acute coronary syndrome (ACS) group and stable angina pectoris (SAP) group. LP-PLA2 concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. And the relationships between LP-PLA2 level and characteristics of coronary atherosclerotic plaques examined by iMAP-IVUS, and the relationships between LP-PLA2 level and plaque compositions were analyzed. **Results** There were no significant differences between these two groups in minimal lumen area, external elastic membrane cross-sectional area, plaque area, minimum lumen load of plaque ($P>0.05$), but there were significant differences between these two groups in remodeling index and plaques compositions ($P<0.05$). The level of LP-PLA2 in ACS group was higher than that in SAP group ($P<0.05$). And there was positive correlation between LP-PLA2 levels and lipid necrotic tissue area of plaques. **Conclusion** The clinical manifestations of patients with coronary heart disease are closely related to the coronary arterial remodeling and the characteristics of plaques. The iMAP-IVUS indicates that LP-PLA2 can be used as the inflammatory marker for vulnerable plaques, because LP-PLA2 level has a good correlation with the vulnerable plaque of patients with ACS.

Key words: coronary heart disease; lipoprotein-associated phospholipase A2; iMAP intravascular ultrasound; vulnerable plaque

【收稿日期】2015-03-15

【作者简介】杨希立,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:冠脉介入治疗。E-mail: fishzjyu@163.com。

【通信作者】龚连生, E-mail: fishzjyu@163.com。

前言

冠脉粥样硬化发生的重要因素之一是炎症反应,临床上表现为急性冠脉综合征(ACS)或稳定型心绞痛(SAP),其中ACS对生命造成了很大的威胁。因此如何对ACS进行预测成为医学界研究的热点。脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)是目前比较热门的研究因子之一^[1]。为进一步了解LP-PLA2与冠心病的关系以及其与斑块性质的关系,我们选择了2012年5月~2014年12月在我院心内科住院行冠脉造影检查并行iMAP血管内超声(iMAP-IVUS)的患者95例作为研究对象,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年5月~2014年12月在佛山市第一人民医院心内科住院并接受冠脉造影与iMAP-IVUS检查的冠心病病例95例。根据冠心病的不同类型分为

SAP组49例和ACS组46例。记录入选患者的性别、年龄、既往病史,入院后的血脂水平、LP-PLA2浓度。两组在年龄、性别、高血压病、糖尿病、血脂水平及吸烟史方面无显著差异($P>0.05$)。排除标准:严重的肝肾功能不全、恶性肿瘤、急性或慢性感染、风湿免疫系统疾病、先天性心脏病、心肌病、心脏瓣膜疾病的患者。所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 iMAP-IVUS 检查 采用美国波士顿科学公司的iLab超声诊断仪与Atlantis SR Pro冠脉超声成像导管,频率40 MHz,导管直径3.6 F。以0.50 mm/s速度自动回撤导管,同时采集影像数据。采用QIvus iMap Basic Viewer软件对病变血管外弹力膜内横截面积、最小管腔横截面积、斑块负荷及每种成分的斑块面积进行测量。iMAP-IVUS不同的斑块成分显示不同的颜色:绿色表示纤维斑块,黄色表示脂质斑块,红色表示坏死斑块,蓝色表示钙化斑块,见图1。

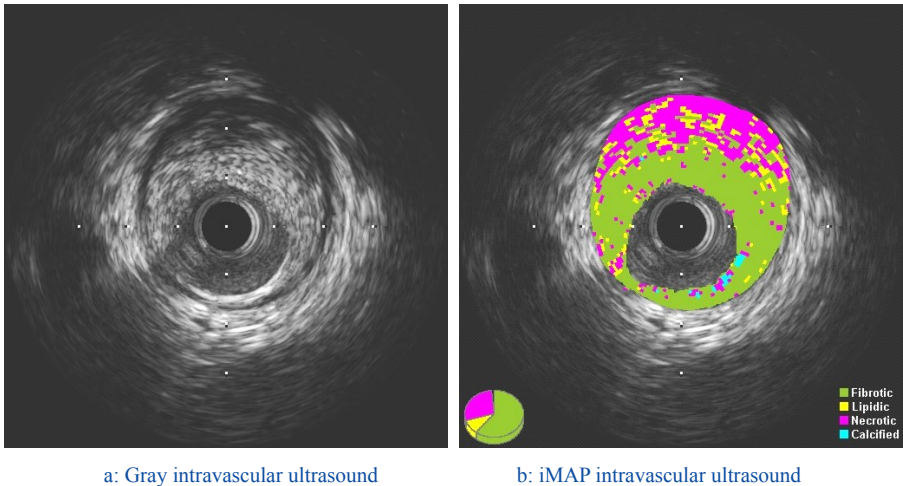


图1 血管内超声图
Fig.1 Intravascular ultrasound

1.2.2 生化指标检测 受检者均抽取空腹静脉血,使用奥林巴斯AU5400系列全自动生化分析仪测出各指标数值。LP-PLA2浓度用竞争法酶联免疫吸附(ELISA)测定试剂盒进行测定。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计学软件,数据用均数±标准差表示,两组对象各指标比较采用成组资料t检验,相关性分析采用Pearson方法。

2 结果

2.1 两组间LP-PLA2浓度比较

ACS组LP-PLA2水平高于SAP组($285.31\text{ ng/mL} \pm 38.72\text{ ng/mL}$ vs $259.84\text{ ng/mL} \pm 26.47\text{ ng/mL}$, $P<0.05$)。

2.2 两组iMAP-IVUS结果比较

SAP组与ACS组的外弹力膜内横截面积、斑块面积、最小管腔面积和斑块负荷在统计学上没有显著性差异($P>0.05$);ACS重塑指数与SAP组相比有

显著差异($P<0.01$);两组间的纤维斑块与脂质斑块面积无显著差异($P>0.05$);ACS 组钙化斑块面积明显

低于 SAP 组($P<0.05$),而坏死斑块面积明显高于 SAP 组($P<0.01$)。见表 1 和表 2。

表 1 两组间 iMAP-IVUS 结果比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of iMAP-IVUS results (Mean±SD)

Group	EEM CSA(mm ²)	MLA(mm ²)	PA (mm ²)	PB (%)	RI
SAP (n=49)	12.9±1.8	6.3±1.2	7.6±1.3	51±7	1.1±0.2
ACS (n=46)	13.0±1.9	6.3±1.4	7.8±1.5	52±6	1.4±0.1
P value	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

Note: SAP: Stable angina pectoris; ACS: Acute coronary syndrome; EEM CSA: External elastic membrane cross-sectional area; MLA: Minimal lumen area; PA: Plaque area; PB: Plaque burden; RI: Remoulding index; IVUS: Intravascular ultrasound

表 2 两组间最小管腔斑块成分面积比较(mm², $\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of plaque compositions area in minimal lumen (mm², Mean±SD)

Group	Fibrous plaque	Lipid plaque	Calcified plaque	Necrotic plaque
SAP (n=49)	4.42±0.38	1.45±0.31	0.25±0.19	0.58±0.29
ACS (n=46)	4.38±0.29	1.43±0.25	0.17±0.21	0.89±0.41
P value	>0.05	>0.05	<0.05	<0.01

2.3 血浆 LP-PLA2 水平与斑块成分的相关性分析

血浆 LP-PLA2 水平与斑块脂质坏死组织面积呈正相关($r=0.623, P=0.023$)。

3 讨论

冠心病患者的临床类型、表现和预后的根本差异与冠状动脉粥样硬化斑块的性质密切相关。冠状动脉粥样斑块破裂以及随后发生的急性血栓形成是引起急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和冠心病猝死的主要病理生理机制^[2-3]。因此,不稳定型斑块的识别对于 ACS 的治疗和预后具有十分重要的意义。iMAP-IVUS 是近年来研发的一种新型斑块虚拟组织学分析技术,它能够精确地测量管腔与血管的大小,对血管粥样硬化的评估比冠脉造影更精准。不同组织有不同回声频率,iMAP-IVUS 通过对回声中的频谱信号进行分析,对斑块的组织成分进行模拟成像,从而直观地对斑块进行定性和定量分析^[4-5]。本研究通过 iMAP-IVUS 检测发现在 SAP 组与 ACS 组的外弹力膜内横截面积、最小管腔面积、斑块面积和斑块负荷在统计学上没有显著性差异,但是两组间的重塑指数、斑块的面积成分中稳定斑块组存在明显差异,提示冠心病患者的临床表现与冠脉重塑及斑块的性质密切相关,斑块钙化成分较少、坏死核心较

多,更容易发生急性冠脉事件。

LP-PLA2 属于磷脂酶家族,又称为血小板活性因子乙酰水解酶,是钙离子依赖性的磷脂酶。LP-PLA2 分两类,即在循环中的分泌型 LP-PLA2 以及存在于动脉粥样斑块中的 LP-PLA2。LP-PLA2 主要由动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞产生,随后进入循环系统,转变为分泌型 LP-PLA2。研究显示,患有心血管病患者血清中的 LP-PLA2 活性和含量较健康人群明显增加^[6-8]。现阶段许多研究显示,血清中的 LP-PLA2 水平和活性存在正相关关系,部分研究显示,LP-PLA2 和体质量指数、年龄、高血压以及吸烟等因素无相关关系^[9]。LP-PLA2 是脂质代谢和炎症反应的标志物,且与血小板不稳定性密切相关,可特异性反应血管壁周围炎症状态^[10-12]。在本研究中,ACS 组 LP-PLA2 水平与 SAP 组比较存在明显差异,且血浆 LP-PLA 水平与斑块脂质坏死组织面积百分比之间呈正相关,提示 LP-PLA2 水平能够预测冠心病事件,并且一定程度上能反映斑块的炎症程度及易损性。其机制可能为 LP-PLA2 通过分解 ox-LDL 产生强力促进炎症因子和粘附因子破坏内皮细胞功能,引起单核细胞浸润和泡沫细胞沉积,促进不稳定斑块的形成^[13-15]。

综上所述,冠脉重塑程度及粥样斑块的性质与冠心病患者临床表现密切相关。血浆 LP-PLA2 水平

与ACS患者易损斑块有良好的相关性,且LP-PLA2检测受其他因素影响较小,特异性较高、检测方法简单、样本采集及储存方便,临床上可作为预测易损斑块的炎性标志物。

【参考文献】

- [1] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): A novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment[J]. Dis Markers, 2013, 34(5): 323-331.
- [2] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(5): 1262-1275.
- [3] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association[J]. Circulation, 1995, 92(5): 1355-1374.
- [4] Van Ditzhuijzen NS, Van Beusekom HM, Ligthart JM, et al. Invasive imaging of the coronary atherosclerotic plaque[J]. Minerva Cardioangiol, 2012, 60(3): 305-329.
- [5] Garcia-Garcia HM, Gogas BD, Serruys PW, et al. IVUS-based imaging modalities for tissue characterization: Similarities and differences[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2011, 27(2): 215-224.
- [6] 马依彤. 心脏标志物临床应用进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [7] Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: The role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A (2) (Lp-PLA(2)) and lipoprotein(a) (Lp(a))[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(3): 281-294.
- [8] Holst-Albrechtsen S, Kjaergaard M, Huynh AN, et al. Can lipoprotein-associated phospholipase A2 be used as a predictor of long-term outcome in patients with acute coronary syndrome?[J]. Curr Cardiol Rev, 2013, 9(4): 310-315.
- [9] 晏沐阳, 李建华, 任岩东, 等. 冠状动脉粥样硬化斑块进展或消退的评估方法[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(10): 1098-1101.
- Yan MY, Li JH, Ren YD, et al. Evaluation of atherosclerotic coronary plaque regression and subsidence[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2013, 15(10): 1098-1101.
- [10] 何建新, 徐丹苹. 磷脂酶A2及脂蛋白相关磷脂酶A2与动脉粥样硬化相关疾病的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(7): 1170-1171.
- He JX, Xu DP. Progress between phospholipase A2, lipoprotein-associated phospholipase A2 and atherosclerosis-related diseases [J]. Journal of Practical Medicine, 2014, 30(7): 1170-1171.
- [11] Jaworskik AM, Duncan RE, Sarkadi-Nagy E, et al. PLA ablation increases lipolysis and prevents obesity induced by high-fat feeding or leptin deficiency[J]. Nat Med, 2009, 15(2): 159-168.
- [12] Guy JE, Stahl U, Lindqvist Y. Crystal structure of a class XIB phospholipase A2 (PLA2): Rice (oryza sativa) isoform-2 pla2 and an octanoate complex[J]. J Biol Chem, 2009, 284(29): 19371-19379.
- [13] Hsu YH, Burke JE, Li S, et al. Localizing the membrane binding region of group VIA Ca^{2+} -independent phospholipase A2 using peptide amide Hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry [J]. J Biol Chem, 2009, 284(35): 23652-23661.
- [14] Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase a2 enzymes and the risk of atherosclerosis[J]. Eur Heart J, 2012, 33(23): 2899-2909.
- [15] Wierzbicki AS. New directions in cardiovascular risk assessment: the role of secondary risk stratification markers[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(7): 622-630.