

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.002

CAD 患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、清蛋白水平的变化及其与 CAD 的关系*

徐 敏¹, 于瑞杰², 季明德^{1△}

1. 江苏省中医院检验科, 江苏南京 210002; 2. 山东省泰安市妇幼保健院检验科, 山东泰安 271000

摘要:目的 探讨冠心病(CAD)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、清蛋白(ALB)水平的变化及其与 CAD 的关系。方法 分别检测 71 例急性冠状动脉综合征患者(ACS 组)、65 例稳定性心绞痛患者(SAP 组)和 60 例健康者(对照组)的血清 Lp-PLA2、ALB、血脂水平, 并进行统计学分析。结果 与对照组比较, ACS 组和 SAP 组血清 Lp-PLA2 水平显著升高, ALB 水平显著降低($P < 0.05$); 与 SAP 组比较, ACS 组血清 Lp-PLA2 水平显著升高, ALB 水平显著降低($P < 0.05$)。血清 Lp-PLA2 水平与总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、TC/ALB 均呈正相关($P < 0.05$); ALB 水平与 TC、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A1(ApoA1)、ApoB 均呈正相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析显示, CAD 组血清 LDL-C($\beta = 0.341, P < 0.01$)对 Lp-PLA2 水平变化的影响所占比例为 10.9%, 回归方程为 $Y_{Lp-PLA2} = 81.670 + 19.385X_{LDL-C}$; TC($\beta = 0.245, P < 0.01$)对 Lp-PLA2 水平变化的影响所占比例为 5.3%, 回归方程为 $Y_{ALB} = 33.032 + 1.41X_{TC}$ 。单因素回归分析显示, 血清高 Lp-PLA2 水平、低 ALB 水平是患者发生 SAP 及 ACS 的危险因素($P < 0.05$); 多元 Logistic 回归分析显示, 校正年龄、性别及血脂因素后, 高 Lp-PLA2 水平仍是患者发生 SAP、ACS 的危险因素($P < 0.05$)。结论 Lp-PLA2 水平升高、ALB 水平降低是 CAD 患者的危险因素, 检测两者水平可为 CAD 患者的早期诊断和治疗提供依据。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2; 清蛋白; 冠心病; 动脉粥样硬化

中图法分类号: R446.11+2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)07-0869-04

The changes of serum lipoprotein associated phospholipase A2 and albumin in patients with coronary artery disease*

XU Min¹, YU Ruijie², JI Mingde^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Women and Children Health Care Hospital of Tai'an, Tai'an, Shandong 271000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of levels of lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and albumin (ALB) in patients with coronary artery disease (CAD) and their correlation with CAD. **Methods** Serum Lp-PLA2 and ALB levels were measured and compared in 71 patients with acute coronary syndromes (ACS group), 65 patients with stable angina pectoris (SAP group) and 60 healthy controls (control group). **Results** The Lp-PLA2 level in CAD group was significantly higher than that of the control group and the ALB level was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The Lp-PLA2 level in ACS group was significantly higher than that of the SAP group and the level of ALB was significantly lower than that of with SAP group ($P < 0.05$). The Lp-PLA2 level was positively correlated with total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB), TC/ALB ($P < 0.05$), and the ALB level was positively correlated with TC, HDL-C, LDL-C, ApoA1 and ApoB ($P < 0.05$). The multiple linear regression analysis showed that LDL-C ($\beta = 0.341, P < 0.01$) accounted for 10.9% of the variation in Lp-PLA2, the regression equation was $Y_{Lp-PLA2} = 81.670 + 19.385X_{LDL-C}$. TC ($\beta = 0.245, P < 0.01$) accounted for 5.3% of the variation in ALB, the regression equation was $Y_{ALB} = 33.032 + 1.41X_{TC}$. Univariate Logistic regression analysis showed that high Lp-PLA2 and low ALB levels were revealed to be potential risk factors for SAP and ACS ($P < 0.05$). After adjusting for age, sex and blood lipids, high Lp-PLA2 level was revealed to be potential risk factor for SAP and ACS. **Conclusion** High Lp-PLA2 level and low ALB level are risk factors for

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81603358)。

作者简介: 徐敏, 女, 主管技师, 主要从事自身免疫性疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 37693532@qq.com。

CAD, and detection of both the indicators is helpful for the early diagnosis and treatment of CAD.

Key words: lipoprotein associated phospholipase A2; albumin; coronary artery disease; atherosclerosis

脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种来源于炎性细胞的磷脂酶类,又称血小板活化因子乙酰水解酶,属于磷脂酶 A2 超家族,主要由炎性细胞如巨噬细胞、单核细胞等合成和分泌^[1-2]。有研究显示, Lp-PLA2 作为一种新型炎症标志物,能够反映动脉粥样硬化斑块的稳定性及炎症病变程度,与心血管疾病的发生、发展密切相关^[3-5]。清蛋白(ALB)是由肝脏合成的一种蛋白质,其水平降低时,发生脑梗死、心肌梗死及冠心病(CAD)的危险性明显增加^[6-8]。本研究通过检测急性冠状动脉综合征(ACS)及稳定性心绞痛(SAP)患者的血清 Lp-PLA2、ALB 水平,探讨其与疾病发生及严重程度的关系,旨在为 CAD 患者的早期诊断、病情判断及治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2018 年 1-3 月在江苏省中医院心内科住院并确诊为 CAD 的患者 136 例,其中 ACS 患者(ACS 组)71 例,SAP 患者(SAP 组)65 例。ACS 组男 43 例、女 28 例,平均年龄(65.76 ± 9.44)岁;SAP 组男 34 例、女 31 例,平均年龄(64.26 ± 8.54)岁。排除心肌病,瓣膜性心脏病,恶性肿瘤,严重肝、肾功能不全,全身免疫性疾病,甲状腺功能异常,急、慢性感染性疾病的患者。选取同期体检健康者 59 例为对照组,其中男 33 例、女 26 例,平均年龄(62.97 ± 6.34)岁。所有研究对象采血前均未应用消炎镇痛药、阿片类及他汀类等影响血清 Lp-PLA2 水平的药物。3 组研究对象年龄、性别比例等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 ACS 组患者的静脉血标本均为入院后即刻采集,SAP 组和对照组研究对象均采集禁食 12 h 以上的静脉血标本。血清 Lp-PLA2 水平用 ELISA 法测定,试剂购自天津康尔克公司。血清 ALB、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定试剂盒由德国莱邦公司提供。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)试剂盒由德国奥泰克公司提供,仪器均为 Beckman AU5800 全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时组间两两比较采用 LSD- t 检验,方差不齐时采用 Tamhane's T_2 检验。偏态分布数据经对数转换后再进行分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。变量间相关性采用 Spearman 相关分析和多元线性回归分析。独立危险因素的分析采用多元 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血清 Lp-PLA2、ALB 及血脂水平与对照组比较,ACS 组、SAP 组血清 Lp-PLA2、TG 水平均显著升高 ($P < 0.05$),ALB、HDL-C、ApoA1 水平均显著降低 ($P < 0.05$),且 ACS 组 TC/ALB 比值明显升高 ($P < 0.05$);与 SAP 组比较,ACS 组血清 Lp-PLA2 水平显著升高,ALB 水平显著降低 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组研究对象 Lp-PLA2、ALB 及血脂水平的比较

组别	n	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Lp(a) [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
ACS 组	71	4.10 ± 1.01	1.61 ± 0.98 ^{&}	1.33 ± 0.32 ^{&}	2.29 ± 0.77	85.00(40.00, 182.00)
SAP 组	65	4.11 ± 0.95	1.85 ± 1.76 ^{&}	1.31 ± 0.39 ^{&}	2.28 ± 0.80	79.00(44.00, 189.00)
对照组	59	4.41 ± 0.95	1.43 ± 1.57	1.64 ± 0.44	2.51 ± 0.70	68.50(30.25, 187.00)

组别	n	ApoA1 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	ApoB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/ALB ($\bar{x} \pm s$)	Lp-PLA2 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
ACS 组	71	1.22 ± 0.25 ^{&}	0.91 ± 0.67	36.90 ± 5.59 ^{&△}	0.122 ± 0.111 ^{&}	134.78 ± 43.41 ^{&△}
SAP 组	65	1.19 ± 0.30 ^{&}	0.84 ± 0.25	38.60 ± 2.91 ^{&}	0.106 ± 0.023	116.41 ± 43.96 ^{&}
对照组	59	1.38 ± 0.24	0.89 ± 0.21	44.38 ± 2.64	0.100 ± 0.022	93.55 ± 21.98

注:与对照组比较, [&] $P < 0.05$;与 SAP 组比较, [△] $P < 0.05$;TG、HDL-C、ApoA1、ApoB、Lp-PLA2、Lp(a)为经过对数转换的数值。

2.2 CAD 患者血清 Lp-PLA2、ALB 水平与血脂各指标间的相关性分析 结果显示,CAD 患者血清 Lp-PLA2 水平与 TC、LDL-C、ApoB、TC/ALB 均呈正相关 ($P < 0.05$);ALB 水平与 TC、HDL-C、LDL-C、

ApoA1、ApoB 均呈正相关 ($P < 0.05$),见表 2。分别以 Lp-PLA2、ALB 为自变量,以有相关性的其他指标为应变量进行多元线性回归分析。分析结果显示,CAD 患者血清 LDL-C ($\beta = 0.341, P < 0.01$)对 Lp-

PLA2 水平变化的影响所占比例为 10.9%，回归方程为 $Y_{Lp-PLA2} = 81.670 + 19.385X_{LDL-C}$ ；TC ($\beta = 0.245$,

$P < 0.01$) 对 Lp-PLA2 水平变化的影响所占比例为 5.3%，回归方程为 $Y_{ALB} = 33.032 + 1.41X_{TC}$ 。

表 2 CAD 患者血清 Lp-PLA2、ALB 水平与血脂各指标间的相关性分析

指标	统计量	TC	TG	HDL-C	LDL-C	LP(a)	ApoA1	ApoB	TC/ALB	ALB	Lp-PLA2
Lp-PLA2	<i>r</i>	0.343	0.056	-0.027	0.380	-0.096	-0.103	0.341	0.364	-0.103	—
	<i>P</i>	<0.001	0.518	0.751	<0.001	0.267	0.231	<0.001	<0.001	0.231	—
ALB	<i>r</i>	0.284	0.155	0.209	0.231	0.021	0.236	0.253	-0.085	—	-0.103
	<i>P</i>	0.001	0.072	0.015	0.007	0.805	0.006	0.003	0.322	—	-0.231

注：—表示该项无数据。

2.3 血清 Lp-PLA2、ALB 水平与 CAD 严重程度的关系 单因素回归分析显示，血清高 Lp-PLA2 水平 ($OR = 1.02, 95\%CI = 1.01 \sim 1.04$)、低 ALB 水平 ($OR = 0.52, 95\%CI = 0.42 \sim 0.64$) 是患者发生 SAP 的危险因素；同时，血清高 Lp-PLA2 水平 ($OR = 1.04, 95\%CI = 1.02 \sim 1.05$)、低 ALB 水平 ($OR = 0.47, 95\%CI = 0.38 \sim 0.58$) 是患者发生 ACS 的危险因素。多元 Logistic 回归分析显示，校正年龄、性别及血脂因素后，高 Lp-PLA2 水平仍是患者发生 SAP ($OR = 1.04, 95\%CI = 1.01 \sim 1.06$) 及发生 ACS ($OR = 1.05, 95\%CI = 1.02 \sim 1.08$) 的危险因素。

3 讨论

Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族中非钙离子依赖的一种酶，因具有降解血小板活化因子的活性，又被称为血小板活化因子乙酰水解酶，主要由炎症细胞如成熟的巨噬细胞、单核细胞等合成和分泌，同时受到炎症介质的影响和调节^[2,9]。研究发现，Lp-PLA2 在易损、不稳定斑块区域表达增加，且破裂斑块周围尤为明显^[10-11]，这可能是由于 Lp-PLA2 可增加斑块易损性，降低斑块稳定性，可促使不稳定斑块破裂，破裂的斑块将进一步导致炎症细胞释放更多 Lp-PLA2^[12]。本研究显示，CAD 患者血清 Lp-PLA2、TG 水平均显著升高，且 ACS 组血清 Lp-PLA2 水平显著高于 SAP 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 Lp-PLA2 水平升高可能参与了 CAD 的发生、发展，与时永辉等^[13]结果一致。

Lp-PLA2 与脂蛋白颗粒结合后存在于人体血液中，其中约 80% 与含 ApoB 的低密度脂蛋白 (LDL) 结合，以复合物形式运载到血管壁易损部位，水解氧化磷脂，产生致炎、致动脉粥样硬化因子溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸，这两种促炎物质可刺激单核细胞、巨噬细胞增殖，使内皮功能发生改变，黏附分子表达增加，进而诱导多种炎症因子活化，导致炎症反应的发生；激活的炎症细胞通过分泌更多 Lp-PLA2，进一步加重炎症反应，形成正反馈调节通路，使斑块自身稳定性减弱，并最终促使血栓形成和急性心血管事件的发生^[14-16]。本研究发现，血清 Lp-PLA2 水平与 TC、LDL-C、ApoB、TC/ALB 均呈正相关 ($P < 0.05$)。

单因素及多元 Logistic 回归分析均显示，高 Lp-PLA2 水平是 CAD 发生的独立危险因素，反映了 Lp-PLA2 可直接参与动脉粥样硬化斑块的形成，进而促进动脉粥样硬化的发生、发展。

ALB 是衡量机体营养状况的重要指标。本研究显示，CAD 组血清 ALB 水平显著降低，且 ACS 组血清 ALB 水平明显低于 SAP 组，提示 CAD 患者尤其是 ACS 患者更易合并营养不良。此外，本研究还发现，ACS 组 TC/ALB 比值明显升高，提示 TC/ALB 在 CAD 危险性的预测上有一定参考价值。目前认为，动脉粥样硬化患者血液中过剩的血脂可水解成脂蛋白，后者脱脂生成脂肪酸，再与 ALB 结合形成脂肪酸复合物，此复合物可被细胞摄取，从而导致 ALB 水平下降，而当机体 ALB 缺乏时，LDL 易被氧化而变性，氧化修饰的 LDL 具有细胞毒性，可引起内皮细胞功能的改变，刺激单核细胞、巨噬细胞分泌多种炎症因子、趋化及黏附分子，最终促进动脉粥样硬化斑块的形成与进展^[17-18]。相关性分析显示，ALB 水平与 LDL-C、ApoB 均呈正相关，说明血脂的变化对血清 ALB 水平具有一定影响。本研究还发现，低 ALB 水平是患者发生 SAP 及 ACS 的危险因素，提示 ALB 可能通过参与脂质代谢的过程而发挥重要作用。

综上所述，血清 Lp-PLA2、ALB 水平与 CAD 密切相关。Lp-PLA2 水平升高、ALB 水平降低是 CAD 患者的危险因素，检测两者水平可为 CAD 患者的早期诊断和治疗提供依据。

参考文献

- [1] ELKIND M S, TAI W L, COATES K, et al. Lipoprotein-Associated phospholipase a(2) activity and risk of recurrent stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(1): 42-50.
- [2] RUBINSTEIN A, IZKHAKOV E. Lipoprotein associated phospholipase A2[J]. Harefuah, 2011, 150(2): 136-140.
- [3] 任怡稚, 朱灏, 樊仲国, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在急性冠状动脉综合征中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 93-95.
- [4] MILLWOOD I Y, BENNETT D A, WALTERS R G, et al. Lipoprotein-Associated phospholipase a(2) Loss-of-Function variant and risk of vascular diseases in 90 000

- Chinese adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2):230-231.
- [5] GARG P K, MCCLELLAND R L, JENNY N S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: the multi ethnic study of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1):176-182.
- [6] 白璐,尹世杰. 血细胞参数、血清蛋白水平与急性脑梗死的相关性研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(1):42-44.
- [7] HE Y M, YANG Q, YANG X J, et al. Serum albumin concentrations, effect modifiers and first incident acute myocardial infarction; a cross-sectional study of 1 552 cases and 6 680 controls[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 454:49-56.
- [8] CHIEN S C, CHEN C Y, LEU H B, et al. Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease[J]. *Inter J Cardiol*, 2017, 241:1-5.
- [9] 李丹华,周迎春. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床价值研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(16):2255-2258.
- [10] 邱谷,刘培龙,朱俊泉,等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠状动脉斑块稳定性的关系[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(21):3029-3031.
- [11] 武丽娜,李新华,柴芳芳,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉斑块特征相关分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(4):287-291.
- [12] GONÇALVES I, EDSFELDT A, KO N Y, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6):1505-1512.
- [13] 时永辉,牛冬梅,吴嘉,等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与氧化低密度脂蛋白水平[J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(2):92-95.
- [14] 范艳平,卢经君,唐静怡,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对老年稳定性冠心病患者心血管事件相关性的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017(3):312-313.
- [15] JABOR B, CHOI H, RUEL I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) [Lp-PLA(2)] in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12):1679-1686.
- [16] 李铁威,丛祥凤,陈曦. 心血管疾病生物标志物——脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(4):410-413.
- [17] NELSON J J, LIAO D, SHARRETT A R, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(5):468-477.
- [18] 杨晓慧,乔成栋. 血清白蛋白与颈动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. *医学信息*, 2016, 29(4):25-26.

(收稿日期:2019-10-16 修回日期:2019-12-02)

(上接第 868 页)

- [12] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733.
- [13] PATEL A, JERNIGAN D B. 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak-United States, December 31, 2019 - February 4, 2020 [J]. *MMWR-Morbid Mortal W*, 2020, 69(5):140-146.
- [14] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [15] 陈蕾,刘辉国,刘威,等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2020-02-06) [2020-02-23]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180104.htm>.
- [16] 张明强,王小辉,安宇林,等. 2019 新型冠状病毒肺炎早期临床特征分析[J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(2020-02-15) [2020-02-23]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181338.htm>
- [17] KAZAKOVA A, KAKKOLA L, ZIEGLER T, et al. Pandemic influenza A (H1N1pdm09) vaccine induced high levels of influenza-specific IgG and IgM antibodies as analyzed by enzyme immunoassay and dual-mode multiplex microarray immunoassay methods[J]. *Vaccine*, 2020, 38(8):1933-1942.
- [18] ZHANG J, ZHOU L, YANG Y, et al. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics[J/OL]. *Lancet Respir Med*, 2020(2020-02-13) [2020-02-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term>.
- [19] AZHAR E I, HUI D SC, MEMISH Z A, et al. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS)[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2019, 33(4):891-905.
- [20] BEHRENS E M, KORETZKY G A. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6):1135-1143.
- [21] CHA R H, JOH J S, JEONG I, et al. Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(12):1807-1814.
- [22] LIU C Y, HUANG L J, LAI C H, et al. Clinical Characteristics, Management and Prognostic Factors in Patients with Probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a SARS Center in Taiwan[J]. *J Chin Med Assoc*, 2005, 68(3):110-117.

(收稿日期:2020-02-23 修回日期:2020-02-28)