

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.016

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.016

脂蛋白相关磷脂酶A2对慢性心功能不全患者预后的评估价值

史万青¹, 韩志君², 李莉³, 王三刚¹, 沈童童¹, 刘向前¹, 刘玉¹, 程昭栋¹, 张涛¹, 周利民¹(1. 滁州市第一人民医院心内科, 安徽 滁州 239000; 2. 无锡市第二人民医院检验科, 江苏 无锡 214002;
3. 滁州市第一人民医院检验科, 安徽 滁州 239000)

[摘要] 目的: 研究脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)与慢性心功能不全患者预后的关系。方法: 回顾性分析2016年11月至2017年8月滁州市第一人民医院慢性心功能不全患者的病例资料, 从中提取出患者就诊时的Lp-PLA2和其他临床特征。通过电话随访患者。采用受试者工作特征(receiver operation curve, ROC)曲线、Kaplan-Meier法和Cox风险比例模型分析Lp-PLA2与患者1年内死亡之间的关系。结果: 共有150名慢性心功能不全患者进入研究, 其中47例在1年内死亡。慢性心功能不全患者的Lp-PLA2水平随着NYHA分期的增高而逐渐增高。1年内死亡的慢性心功能不全患者Lp-PLA2水平显著高于1年内存活的患者。Lp-PLA2预测患者1年内死亡的ROC曲线下面积为0.75。在校正年龄、性别、NYHA分期、肌酐、高血压病史和N末端-B型利钠尿肽的Cox风险比例模型中, Lp-PLA2仍然与患者的预后独立相关。Lp-PLA2每增加20 ng/mL, 患者的死亡风险比为1.14。结论: Lp-PLA2是慢性心功能不全患者的独立预后因子。

[关键词] 心功能不全; 脂蛋白相关磷脂酶A2; 预后

Prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the prognosis of chronic heart failure

SHI Wanqing¹, HAN Zhijun², LI Li³, WANG Sangang¹, SHEN Tongtong¹,
LIU Xiangqian¹, LIU Yu¹, CHENG Zhaodong¹, ZHANG Tao¹, ZHOU Limin¹(1. Department of Cardiovascular Disease, First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou Anhui 239000;
2. Department of Laboratory Medicine, Wuxi No.2 People's Hospital, Wuxi Jiangsu 214002;
3. Department of Laboratory Medicine, First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou Anhui 239000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and prognosis of chronic heart failure. **Methods:** The medical records of chronic heart failure patients admitted to the First People's Hospital of Chuzhou between November 2016 and August 2017 were retrospectively reviewed. Their Lp-PLA2 levels on admission were extracted. Subjects were followed up by telephone. The relationship between Lp-PLA2 and 1-year mortality of chronic heart failure was estimated by receiver operating characteristic

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-06

通信作者 (Corresponding author): 周利民, Email: 172498603@qq.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省卫生和计划生育委员会项目 (2016QK091). This work was supported by the Anhui Provincial Health and Family Planning Commission Project, China (2016QK091).

(ROC) curve analysis, Kaplan-Meier curve and Cox model. **Results:** A total of 150 chronic heart failure patients were included in present study, and 47 of them died within 1 year after admission. Lp-PLA2 was significantly increased as the advance of NYHA grade. Subjects who died within 1 year had significantly higher Lp-PLA2 than those who was alive. The area under ROC curve of Lp-PLA2 for 1-year mortality was 0.74. After adjustment of age, gender, NYHA grade, creatine, hypertension and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, Lp-PLA2 was independently associated with the prognosis of chronic heart failure, with a hazard ratio of 1.14 per 20 ng/mL. **Conclusion:** Lp-PLA2 is an independent prognostic factor for chronic heart failure.

Keywords heart failure; lipoprotein-associated phospholipase A2; prognosis

脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是又称血小板活化因子乙酰水解酶, 是一种由巨噬细胞和T细胞等炎症细胞分泌的磷脂酶。Lp-PLA2可以水解氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)中的磷脂, 生成溶血磷脂酰胆碱和氧化型游离脂肪酸等炎症物质, 增强机体的炎症反应强度^[1]。由于持续的炎症是导致心脑血管疾病的原因之一, 因此Lp-PLA2增高常常被视为心脑血管疾病的危险因素。来自队列研究的证据显示: Lp-PLA2增高的个体, 患冠心病^[2-3]、急性冠状动脉综合征^[4]和脑卒中^[2-3]的风险均较高。Lp-PLA2除可作为心脑血管疾病危险因素外, 还是多种心血管疾病的预后因子; 在急性冠状动脉综合征患者中, Lp-PLA2水平越高, 患者预后越差^[5-6]。研究^[7-8]发现Lp-PLA2增高的个体, 发生心功能不全的风险较高, 但在已经确诊为慢性心功能不全的患者中, Lp-PLA2增高是否与预后不良有关尚不明确。本研究旨在探讨Lp-PLA2在心功能不全患者中的预后价值。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为回顾性观察性研究, 研究对象为2016年11月至2017年8月期间来滁州市第一人民医院住院治疗的慢性心功能不全急性加重患者。排除标准: 1)年龄<18岁者; 2)合并恶性肿瘤的患者; 3)孕妇; 4)严重创伤导致的心功能不全患者; 5)合并自身免疫性疾病的患者; 6)终末期肝肾功能衰竭的患者; 7)未进行Lp-PLA2检测的患者。

本研究获得滁州市第一人民医院医学科研研究伦理委员会批准, 研究过程严格遵守赫尔辛基宣言。

1.2 方法

研究者通过阅读患者病历, 从中提取如下资

料: 就诊入院首次(48 h内)实验室检测结果(血清肌酐、N末端-B型利钠尿肽、Lp-PLA2)、人口学特征(年龄、性别)和一般临床特征(体重指数、NYHA分级、高血压病史)。NT-proBNP的检测仪器为/TZ-310免疫荧光检测仪, 参考范围为5~250 pg/mL。2017年1月, 研究者对纳入对象进行电话随访, 明确患者在当时的存活状态。

本研究采用酶联法检测Lp-PLA2, 试剂盒购自天津康尔克生物科技有限公司, 酶标仪为德朗DR-200Bn(无锡华卫德朗公司)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行数据分析。连续变量采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表示。两组连续变量的比较采用Mann-Whitney *U*检验, 多组连续变量的比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。采用Spearman法分析两组连续变量之间的相关性。以受试者工作特征(receiver operation curve, ROC)曲线分析Lp-PLA2对1年病死率的预测价值, 取约登指数最大时的界值为推荐的诊断界值。以Kaplan-Meier曲线和Cox风险比例模型分析Lp-PLA2与心功能不全患者预后的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征

共150名患者纳入研究(表1)。年龄(71±8)岁; 男95例, 女55例; 纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分期II级54例、III级52例、IV级44例。就诊后1年内, 47例(31%)患者死亡。NYHA II, III和IV级分别死亡4例(7%)、8例(15%)和35例(80%)。

2.2 Lp-PLA2 与慢性心功能不全患者临床特征的关系

相关性分析表明: Lp-PLA2与NT-proBNP

和年龄呈正相关, 相关系数分别是0.33和0.19($P < 0.05$), 但其与肌酐和BMI均不相关。NYHA II级, III级和IV级的Lp-PLA2水平分别为(207±92) ng/mL, (235±88) ng/mL和(287±86) ng/mL ($P < 0.01$, 图1)。随访1年内死亡和存活的Lp-PLA2水平为(296±87) ng/mL和(215±87) ng/mL, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 研究对象的基本特征($n=75$)

Table 1 Characteristics of the subjects ($n=75$)

组别	年龄/岁	性别 (男/女)	BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	NYHA分级 (II/III/IV)	高血压病 史(有/无)	肌酐/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	NT-proBNP/ ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1年死亡 (否/是)
Lp-PLA ₂ >230 ng/mL	73 ± 8	24/51	27 ± 3	21/25/29	48/27	100 ± 24	1 224 ± 550	42/33
Lp-PLA ₂ ≤230 ng/mL	70 ± 9	31/44	27 ± 3	33/27/15	35/40	99 ± 28	1 010 ± 505	61/14
<i>P</i>	<0.01	0.24	0.89	0.03	0.03	0.71	0.01	<0.01

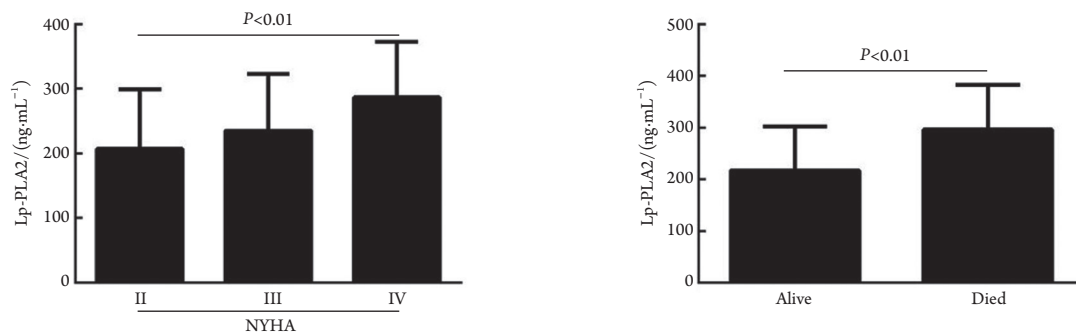


图1 Lp-PLA2与慢性心功能不全患者NYHA分级以及随访结局的关系

Figure 1 Relationship of Lp-PLA2 and NYHA grade with outcomes in heart failure patients

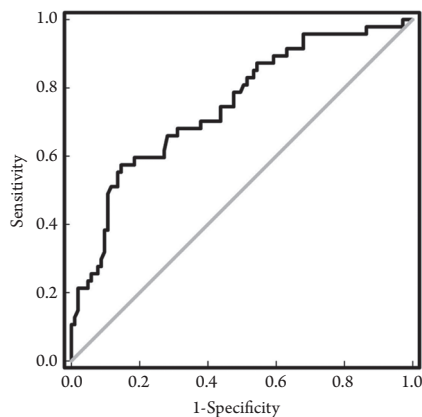


图2 Lp-PLA2预测心功能不全患者死亡的ROC曲线图

Figure 2 ROC curve analysis for Lp-PLA2 and all-cause mortality

2.3 Lp-PLA2 预测患者 1 年死亡的价值

图2为Lp-PLA2预测患者1年内死亡的受试者工作特征曲线图, 曲线下面积(95%CI)为0.75(0.66~0.83)。Lp-PLA2预测患者1年内死亡的最佳界值为308.5 ng/mL, 对应的敏感性(95%CI)和特异性(95%CI)分别为0.57(0.42~0.72)和0.85(0.77~0.92)。

2.4 Lp-PLA2 与慢性心功能不全患者预后的关系

由于1年内死亡患者的Lp-PLA2水平显著高于1年内存活的患者, 因此根据Lp-PLA2在心功能不全人群中的中位数(230 ng/mL)将患者分为Lp-PLA2增高组和降低组。图3为Lp-PLA2增高组和降低组的生存曲线, Logrank分析结果表明两组生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。包含年龄、性别、NYHA分期、肌酐、高血压病史、NT-proBNP和Lp-PLA2的Cox风险比例模型中, 变量筛选后, 仅Lp-PLA2, NYHA分期和NT-proBNP与慢性心功能不全患者预后相关(表2), Lp-PLA2每增加20 ng/mL, 患者的死亡的风险比(95%CI)为1.14(1.06~1.23)。

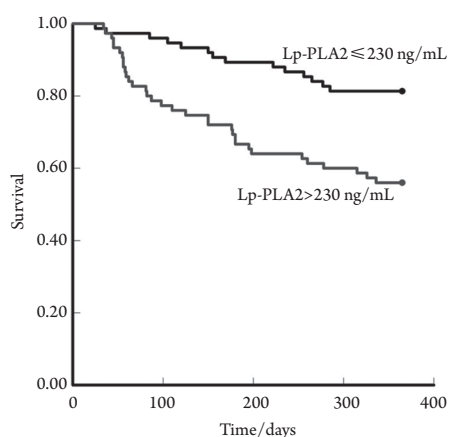


图3 Lp-PLA2增高组和降低组的生存曲线

Figure 3 Kaplan-Meier curve for patients with increased and decreased Lp-PLA2

表2 多参数Cox风险比例模型分析Lp-PLA2与心功能不全患者预后的关系

Table 2 Relationship between Lp-PLA2 and prognosis of heart failure using multivariable Cox regression model

参数	风险比(95%CI)	P
NYHA分级 (每一个等级)	2.81 (1.56~5.06)	<0.01
NT-proBNP (每100 pg/mL)	1.23 (1.14~1.33)	<0.01
Lp-PLA ₂ (每20 ng/mL)	1.14 (1.06~1.23)	<0.01

3 讨论

预测和评估慢性心功能不全患者的预后, 是制定治疗措施的基础, 也是改善患者预后的关键^[9]。尽管目前已经发现了较多的心功能不全预后标志物, 但这些标志物在单个使用时均不足以准确地预测患者的预后^[10]。因此, 仍然有必要进一步探索新的心功能不全预后标志物, 以丰富心功能不全患者的预后评估手段, 为心功能不全的个体化治疗提供有力的参考^[11]。本研究回顾性分析150名心功能不全患者的预后, 发现Lp-PLA₂水平与心功能不全患者的多个临床特征有关, 包括其与NT-proBNP呈正相关, 随着NYHA分级的增高水平逐渐增高。由于NT-proBNP和NYHA是目前已知的心功能不全最强烈的预后因子之一^[12], 因此

这一结果提示Lp-PLA₂也是潜在的心功能不全预后因子。进一步比较随访期内死亡和存活患者的Lp-PLA₂水平, 发现死亡患者在就诊时的Lp-PLA₂水平显著高于存活患者, 也支持了Lp-PLA₂是心功能不全预后因子这一推测。

ROC分析结果表明: Lp-PLA₂预测患者1年内死亡的曲线下面积为0.75, 表明Lp-PLA₂对心功能不全患者1年内死亡具有一定的预测效力。考虑到ROC分析没有考虑考虑时间, 因此进一步采用Kaplan-Meier曲线分析Lp-PLA₂与心功能不全患者预后的关系。结果表明: 以230 ng/mL为界, Lp-PLA₂增高的患者预后明显较差, 也进一步印证了ROC分析的结果。在校正了年龄、NT-proBNP和NYHA分级的Cox风险比例模型中, Lp-PLA₂仍然与患者的预后独立相关。Lp-PLA₂每增加20 ng/mL, 患者的死亡风险增加14%(HR=1.14)。

本研究发现: Lp-PLA₂可以作为心功能不全的预后因子, 但其具体的分子机制仍然不明确。虽然Lp-PLA₂参与心脑血管疾病发生的机制之一是炎症反应, 且炎症反应也与心功能不全患者预后相关^[13], 因此推测炎症反应可以在一定程度上解释Lp-PLA₂与心功能不全预后有关。但值得注意的是, 既往在研究Lp-PLA₂与其他心脑血管疾病预后的过程中, 发现即便校正炎症因素的影响, Lp-PLA₂仍然与疾病预后相关^[14], 提示除炎症反应外, 还有其他因素介导了Lp-PLA₂与心功能不全预后的关系。

综上所述, Lp-PLA₂是心功能不全的预后因子, 高水平的Lp-PLA₂提示心功能不全患者预后不良。在评估心功能不全患者预后时, 应考虑基线Lp-PLA₂的影响。

参考文献

- Vittos O, Toana B, Vittos A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(4): 289-302.
- Li D, Wei W, Ran X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 38-45.
- Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, 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.

4. Tian Y, Jia H, Li S, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e9413.
5. Li J, Wang H, Tian J, et al. Change in lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(28): e11517.
6. Li N, Li S, Yu C, et al. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort[J]. *Postgrad Med*, 2010, 122(4): 200-205.
7. Suzuki T, Solomon C, Jenny NS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of congestive heart failure in older adults: the Cardiovascular Health Study[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(5):429-436.
8. Van Vark LC, Kardys I, Bleumink GS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of heart failure: The Rotterdam study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2346-2352.
9. Cerlinskaite K, Javanainen T, Cinotti R, et al. Acute heart failure management[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(6): 463-480.
10. Correale M, Monaco I, Brunetti ND, et al. Redefining biomarkers in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(2): 237-253.
11. Chang KW, Fox S, Mojaver S, et al. Using biomarkers to guide heart failure management[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(10): 729-741.
12. Richards AM. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(1): 27-39.
13. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION study[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(10): 724-734.
14. Yang L, Wang H, Zhang Y, et al. The prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the long-term care of patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(5): 822-827.

本文引用: 史万青, 韩志君, 李莉, 王三刚, 沈童童, 刘向前, 刘玉, 程昭栋, 张涛, 周利民. 脂蛋白相关磷脂酶A2对慢性心功能不全患者预后的评估价值[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 560-564. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.016

Cite this article as: SHI Wanqing, HAN Zhijun, LI Li, WANG Sangang, SHEN Tongtong, LIU Xiangqian, LIU Yu, CHENG Zhaodong, ZHANG Tao, ZHOU Limin. Prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the prognosis of chronic heart failure[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 560-564. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.016