

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.008

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.008>

Lp-PLA2、MMP-9 与心肌超声造影的相关性及其对急性冠脉综合征预后的评估价值

孙美娜¹, 李令娟¹, 刘冬¹, 王卫娟¹, 王宏伟²

(1. 廊坊市第四人民医院/承德医学院附属医院心血管内科, 河北 廊坊 065700;

2. 廊坊市第四人民医院/承德医学院附属医院介入科, 河北 廊坊 065700)

[摘要] **目的:** 探讨脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)与心肌超声造影的相关性及其对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)预后的评估价值。**方法:** 选取廊坊市第四人民医院收治的119例ACS患者, 为ACS组; 选取冠脉内径狭窄率<50%、排除冠心病的住院患者60例, 为对照组。根据冠脉病变程度, 分为轻度病变组、中度病变组、重度病变组; 根据GRACE评分分为低危组、中危组、高危组; 根据预后情况[主要心脏不良事件(major cardiac event, MACE)]分为MACE组与非MACE组。比较各组血清Lp-PLA2、MMP-9水平及心肌超声造影 β 值、A值。分析ACS发生的影响因素、Lp-PLA2、MMP-9与冠脉病变、危险分层及 β 值、A值的相关性; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析Lp-PLA2、MMP-9预后的评估价值。**结果:** ACS组与对照组高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Lp-PLA2、MMP-9升高、 β 值、A值降低为预测ACS发生的独立危险因素($P<0.05$)。重度病变组Lp-PLA2、MMP-9水平高于轻度病变组、中度病变组($P<0.05$), β 值、A值低于轻度病变组、中度病变组($P<0.05$); 高危组Lp-PLA2、MMP-9水平高于低危组、中危组($P<0.05$), β 值、A值低于低危组、中危组($P<0.05$)。血清Lp-PLA2、MMP-9水平与冠脉病变、危险分层呈正相关($P<0.05$), 与 β 值、A值呈负相关($P<0.05$)。MACE组Lp-PLA2、MMP-9水平高于非MACE组($P<0.05$)。Lp-PLA2与MMP-9预测MACE的AUC分别为0.716、0.680, 二者联合预测MACE的AUC为0.891, 高于单项指标预测MACE的AUC($Z=4.310, Z=5.654, P<0.05$)。**结论:** 血清Lp-PLA2、MMP-9是发生ACS的独立危险因素, 与冠脉病变、危险分层及 β 值、A值相关, 可用于ACS患者的病情评估和预后预测。

[关键词] 急性冠脉综合征; 脂蛋白相关磷脂酶A2; 基质金属蛋白酶9; 心肌超声造影; 截断值

收稿日期 (Date of reception): 2021-12-11

通信作者 (Corresponding author): 李令娟, Email: LLjxnk_982@163.com

基金项目 (Foundation item): 廊坊市科学技术研究与发展计划 (2020013102)。This work was supported by the Science and Technology Research and Development Plan of Langfang City, China (2020013102).

Correlation of Lp-PLA2 and MMP-9 with myocardial contrast echocardiography and prognostic value of acute coronary syndrome

SUN Meina¹, LI Lingjuan¹, LIU Dong¹, WANG Weijuan¹, WANG Hongwei²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Fourth People's Hospital of Langfang City/Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Langfang Hebei 065700; 2. Department of Intervention, Fourth People's Hospital of Langfang City/Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Langfang Hebei 065700, China)

Abstract **Objective:** To investigate the correlation of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) with myocardial contrast echocardiography and prognostic value of acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** A total of 119 ACS patients were selected and included in the ACS group, whereas 60 hospitalized patients with coronary artery stenosis rate <50% and coronary artery disease exclusion were included in the control group. According to the degree of coronary artery lesion, they were divided into a mild lesion group, a moderate lesion group and a severe lesion group. According to GRACE score, they were divided into a low-risk group, a medium-risk group, and a high-risk group. According to the prognosis, they were divided into an MACE group and a non-MACE group. The serum levels of Lp-PLA2 and MMP-9 and the β and A values of myocardial contrast-enhanced ultrasound were compared in each group. The influencing factors of ACS and the correlation between Lp-PLA2, MMP-9 and coronary artery disease, risk stratification, β and A value were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of Lp-PLA2 and MMP-9. **Results:** There were statistically significant differences in HDL-C, CRP, Lp-PLA2, MMP-9, β and A values between ACS group and control group ($P<0.05$). The increase of Lp-PLA2 and MMP-9, the decrease of β and A values were the independent risk factors for predicting ACS ($P<0.05$). The levels of Lp-PLA2 and MMP-9 in severe lesion group were higher than those in mild and moderate lesion group ($P<0.05$), while the β and A values were lower than those in mild and moderate lesion group ($P<0.05$). The levels of Lp-PLA2 and MMP-9 in high-risk groups were higher than those in low-risk and medium-risk groups ($P<0.05$), while the β and A values were lower than those in low-risk and medium-risk groups ($P<0.05$). Serum Lp-PLA2 and MMP-9 levels were positively correlated with coronary artery disease and risk stratification ($P<0.05$), but negatively correlated with β and A values ($P<0.05$). The levels of Lp-PLA2 and MMP-9 in MACE group were higher than those in non-MACE group ($P<0.05$). The AUC predicted by Lp-PLA2 and MMP-9 was 0.716 and 0.680, respectively, while the AUC of MACE predicted by Lp-PLA2 binds to MMP-9 was 0.891, and higher than that predicted by single index ($Z=4.310$, $Z=5.654$, $P<0.05$). **Conclusion:** Serum Lp-PLA2 and MMP-9 are independent risk factors for ACS, which are correlated with coronary artery disease, risk stratification, β and A values, and can be used for disease evaluation and prognosis prediction of ACS patients.

Keywords acute coronary syndrome; lipoprotein associated phospholipase A2; matrix metalloproteinase-9; myocardial contrast echocardiography; cut-off value

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病情发展快、预后差,是冠心病患者死亡的重要原因。不稳定动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块破裂、侵袭、血栓形成是ACS的主要病理

机制^[1-2]。AS是血管壁的一个慢性炎症反应过程,而传统的炎症反应标志物获取的临床评估之外的额外信息较少,对冠心病的辅助诊断作用有待进一步增强^[3]。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-

associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是具有促AS特性的炎症细胞因子,在低密度脂蛋白氧化、动脉内皮细胞激活和单核巨噬细胞募集中发挥作用^[4]。腔内影像学研究表明:Lp-PLA2能促进AS易损斑块形成和破裂以及冠脉栓塞,从而导致心血管不良事件的发生。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是降解细胞外基质的一类锌蛋白酶,其水平失衡可导致AS性心血管病,尤其是MMP-9^[6]。但Lp-PLA2、MMP-9在ACS危险分层中的效能还不确定。心肌超声造影可定量评价冠心病患者心肌灌注和微循环损伤程度,目前已广泛用于冠脉性疾病的诊断、疗效监测、预后评估。本研究拟探讨Lp-PLA2、MMP-9血清水平与心肌超声造影的相关性及对ACS预后的评估价值,旨在为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究符合不伤害、有利、尊重、公正等医学伦理学的基本原则,获廊坊市第四人民医院医学伦理委员会审核同意(批文编号:lf-syll-2018-6)。

选取2019年1月至2021年3月廊坊市第四人民医院收治的119例ACS患者(ACS组)。入选标准:符合2014年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)ACS诊断标准^[7]。排除标准:严重肝肾功能不全、凝血功能障碍性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、慢性炎症、心肌炎、瓣膜性心脏病、心力衰竭以及近期服用激素等影响试验结果的药物。另外,选取因胸痛行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查未见异常、排除冠心病的住院患者60例为对照组。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

ACS组与对照组患者入院后均行常规治疗,入院12 h后抽取空腹静脉血,3 d内行CAG检查。收集患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、有无高血压/糖尿病等基础疾病、是否吸烟等一般临床资料。实验室检测指标包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、血小板计数(platelet count, PLT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固

醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血肌酐、尿酸、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。

1.2.2 Lp-PLA2、MMP-9的检测方法

入院后,抽取受试者空腹静脉血,以3 000 r/min的速度离心15 min,分离血清,待统一检查。应用佳能FX-8全自动生化分析仪、采用速率法(安图生物科技公司提供试剂盒)测定Lp-PLA2;采用酶联免疫吸附法(上海百蕊生物科技公司提供试剂盒。灵敏度:0.1;特异度:不与其他可溶性结构类似物交叉反应;重复性:板内变异系数<10%,板间变异系数<15%)检测血清MMP-9水平。

1.2.3 心肌超声造影

采用飞利浦iE33 Vision 2011心脏三维彩色多普勒超声诊断仪。常规超声心动图检查后调至超声造影模式,经左肘静脉匀速注入造影剂声诺维2.5 mL,生理盐水5 mL冲管,待造影剂充填心肌后,触发显像以发射高能量脉冲,瞬间破坏心肌内的造影剂微泡,之后转换至低能量造影状态,便于显示心肌内造影剂的再充填至稳定状态的过程。根据美国心脏超声学会(1989年)16节段划分法,通过逐帧计算感兴趣区(region of interest, ROI; 5 mm×5 mm)的像素强度,QLAB定量软件自动获取心肌超声造影再灌注曲线。 β 值为曲线上升的平均斜率,代表局部心肌血流速度;A值为曲线上升到平台期的心肌显影强度,反映微血管密度。

1.2.4 冠脉病变程度评估

入院后第2天采用Judkins法行冠脉造影,依照AHA/ACC冠脉血管图像计分标准和狭窄程度评分标准^[8],对冠心病患者进行Gensini评分:以最严重部位为准,狭窄处直径<25%为1分,25%~49%为2分,50%~75%为4分,76%~89%为8分,90%~99%为16分,100%(闭塞)为32分。不同节段冠脉相应系数:左主干为5;左前降支近端为2.5,中段为1.5;对角支病变D1段为1、D2段为0.5;左回旋支近端为2.5,远端为1;后降支为1;后侧支为0.5;右冠近、中、远和后降支均为1。Gensini积分= \sum 狭窄程度积分×病变部位系数。采用Gensini积分量化冠脉病变程度,分为轻度病变组(<32.00分)、中度病变组(32.00~62.33分)、重度病变组(>62.33分)。

1.2.5 危险分层

参考文献[9],结合患者年龄、心率、血压、血肌酐水平、心功能Killip分级、有无心脏骤停、心电图ST段有无偏移、心脏标志物有无升高等指标对ACS患者进行全球急性冠状动脉事件注册

(global registry of acute coronary events, GRACE)评分。根据评分结果, 将患者分为低危组(≤ 88 分)、中危组(89~118分)、高危组(>118 分)。

1.2.6 随访

所有患者出院后随访半年, 观察主要心脏不良事件(major cardiac event, MACE), 包括复发心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常、心力衰竭、冠心病死亡等。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 非正态分布的计量资料经对数转换为正态分布的资料。多组样本均数的比较采用方差分析, 组间两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析影响因素, 采用Spearman相关性分析观察指标间的相关性。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析

各指标的诊断效能。采用DeLong检验比较AUC的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS组与对照组临床资料比较

ACS组与对照组性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、WBC、NEUT、PLT、TC、TG、LDL-C、血肌酐、尿酸比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), HDL-C、CRP、Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 预测ACS发生的logistic回归分析

以ACS为因变量, 以表1中有统计学差异的指标(HDL-C、CRP、Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值)为自变量, 进行logistic多因素回归分析, 结果显示: Lp-PLA2、MMP-9升高、 β 值、A值降低为预测ACS发生的独立危险因素($P<0.05$, 表2)。

表1 ACS组与对照组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the ACS group and the control group

项目	ACS组($n=119$)	对照组($n=60$)	χ^2/t	<i>P</i>
男/[例(%)]	73 (61.34)	28 (46.67)	2.398	0.131
年龄/岁	67.0 \pm 9.9	64.9 \pm 8.3	1.698	0.093
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	26.7 \pm 2.8	23.9 \pm 3.0	1.719	0.086
高血压/[例(%)]	77 (64.71)	35 (58.33)	0.491	0.466
糖尿病/[例(%)]	29 (24.37)	10 (16.67)	0.918	0.340
吸烟/[例(%)]	35 (29.41)	14 (23.33)	0.435	0.510
WBC/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	6.59 \pm 0.97	6.73 \pm 1.01	1.468	0.139
NEUT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	5.10 \pm 0.85	5.35 \pm 0.90	1.165	0.239
PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	227.50 \pm 46.71	240.83 \pm 41.19	1.397	0.166
TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.36 \pm 0.60	4.60 \pm 0.65	1.580	0.117
TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.96 \pm 0.54	1.79 \pm 0.50	1.568	0.123
HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.03 \pm 0.26	1.40 \pm 0.31	5.009	<0.001
LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.76 \pm 0.87	2.60 \pm 0.73	0.293	0.791
血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	83.16 \pm 23.76	79.69 \pm 21.53	1.019	0.316
尿酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	297.83 \pm 71.63	281.60 \pm 70.96	0.859	0.391
CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.66 \pm 1.29	1.13 \pm 0.65	10.680	<0.001
Lp-PLA2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	86.93 \pm 41.35	70.39 \pm 35.06	5.961	<0.001
MMP-9/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	217.95 \pm 43.26	146.83 \pm 30.72	7.654	<0.001
β 值	0.41 \pm 0.16	0.67 \pm 0.23	9.360	<0.001
A值	3.29 \pm 1.26	7.76 \pm 2.97	13.278	<0.001

表2 预测ACS发生的logistic回归分析

Table 2 Logistic regression analysis for predicting ACS occurrence

影响因素	β 值	SE	OR	95%CI	P
HDL-C	-0.216	0.364	0.811	0.540~1.209	0.083
CRP	0.639	0.370	1.879	0.940~6.796	0.077
Lp-PLA2	0.012	0.009	0.179	1.018~1.037	0.009
MMP-9	2.623	0.682	0.098	1.580~9.410	0.012
β 值	-0.797	0.281	0.504	0.250~0.813	<0.001
A值	-0.893	0.266	0.418	0.237~0.904	<0.001

2.3 不同冠脉病变程度和危险分层ACS患者Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值比较

重度病变组Lp-PLA2、MMP-9水平高于轻度病变组、中度病变组($P<0.05$), β 值、A值低于轻度病变组、中度病变组($P<0.05$); 高危组Lp-PLA2、MMP-9水平高于低危组、中危组($P<0.05$), β 值、A值低于低危组、中危组($P<0.05$)。轻度病变组与中度病变组比较、低危组与中危组比较, Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

2.4 Lp-PLA2、MMP-9水平与冠脉病变、危险分层及 β 值、A值的相关性

Spearman相关性分析显示: 血清Lp-PLA2、

MMP-9水平与冠脉病变、危险分层呈正相关($P<0.05$), 与 β 值、A值呈负相关($P<0.05$, 表4)。

2.5 不同预后ACS患者Lp-PLA2、MMP-9水平比较

随访半年, ACS组有15例发生MACE(12.6%)。MACE组Lp-PLA2、MMP-9水平高于非MACE组($P<0.05$, 表5)。

2.6 Lp-PLA2与MMP-9对MACE的预测效能

Lp-PLA2与MMP-9预测MACE的AUC分别为0.716和0.680, 二者联合预测MACE的AUC为0.891, 高于单项指标预测MACE的AUC($Z=4.310$, $Z=5.654$, $P<0.05$; 表6, 图1)。

表3 不同冠脉病变程度和危险分层ACS患者Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值比较Table 3 Comparison of LP-PLA2, MMP-9, β and A values in ACS patients with different degrees of coronary artery disease and risk stratification

ACS亚组	<i>n</i>	Lp-PLA2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	β 值	A值
轻度病变组	44	77.83 \pm 39.49	180.64 \pm 37.81	0.50 \pm 0.21	3.68 \pm 1.30
中度病变组	39	79.54 \pm 40.59	193.91 \pm 40.08	0.48 \pm 0.16	3.45 \pm 1.23
重度病变组	36	99.76 \pm 45.83 ^a	259.68 \pm 45.73 ^a	0.23 \pm 0.08 ^a	2.20 \pm 0.97 ^a
<i>F</i>		8.702	10.783	19.970	7.693
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
低危组	46	78.80 \pm 41.35	171.53 \pm 36.30	0.46 \pm 0.20	3.59 \pm 1.36
中危组	40	80.07 \pm 43.68	185.65 \pm 38.95	0.44 \pm 0.17	3.61 \pm 1.29
高危组	33	97.83 \pm 46.91 ^b	278.72 \pm 46.80 ^b	0.25 \pm 0.09 ^b	2.27 \pm 0.98 ^b
<i>F</i>		6.693	12.892	16.862	9.441
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与轻度病变组、中度病变组比较, ^a $P<0.05$; 与低危组、中危组比较, ^b $P<0.05$ 。

Compared with the mild and moderate lesion group, ^a $P<0.05$; Compared with the low risk group and medium risk group, ^b $P<0.05$.

表4 Lp-PLA2、MMP-9水平与冠脉病变、危险分层及 β 值、A值的相关性Table 4 Correlation of LP-PLA2 and MMP-9 levels with coronary artery lesion, risk stratification, β and A values

项目	冠脉病变		危险分层		β 值		A值	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Lp-PLA2	0.511	<0.001	0.465	<0.001	-0.481	<0.001	-0.464	<0.001
MMP-9	0.614	<0.001	0.503	<0.001	-0.462	<0.001	-0.409	<0.001

表5 不同预后ACS患者Lp-PLA2、MMP-9水平比较

Table 5 Comparison of LP-PLA2 and MMP-9 levels in ACS patients with different prognosis

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
MACE组	15	126.08 \pm 39.96	414.90 \pm 41.63
非MACE组	104	81.73 \pm 35.61	179.53 \pm 36.72
<i>t</i>		8.659	13.019
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表6 ROC曲线分析

Table 6 ROC curve analysis

预测方法	最佳cut-off值	敏感度/%	特异度/%	AUC	95%CI
Lp-PLA2	>123.38 $\mu\text{g}/\text{L}$	68.60	73.18	0.716	0.739-0.864
MMP-9	>395.46 ng/L	73.53	62.94	0.680	0.718-0.831
两项联合		87.63	84.15	0.891	0.819-0.912

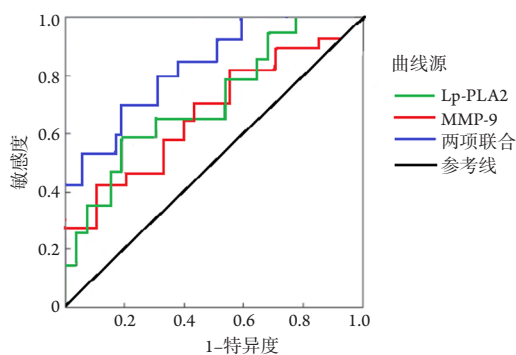


图1 Lp-PLA2与MMP-9预测MACE的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of Lp-PLA2 and MMP-9 predicting MACE

3 讨论

ACS是临床最为常见的心血管病,其诊断和危险度分层不仅与预后相关,也是制订处理方案的基础。传统上ACS的诊治主要根据患者病史及实

验室检查等进行临床决策,但目前临床实践中仍缺乏有效的ACS评估指标。目前对ACS早期预警研究多集中在肌钙蛋白T(troponin T, TnT)、D-二聚体、CRP、IL-6等生物标志物,但TnT有时很难区分应激性心肌病和ACS等;而D-二聚体和CRP参与机体内很多的疾病反应过程,特异度和敏感度较差,因此有必要探索与ACS危险程度明确关联且又简便易得的血清学生物标志物。

ACS和AS有直接关系,炎症反应是AS的基本病理机制和始动因素,贯穿于AS的发生发展以及AS斑块破裂、血小板活化、血栓形成、冠脉管腔狭窄甚至闭塞的整个过程,在ACS发病和进展过程中发挥重要作用^[10]。Lp-PLA2是PLA2超家族中的重要成员之一。Lp-PLA2主要有循环血液中的分泌型脂蛋白相关磷脂酶A2(secreted lipoprotein-related phospholipase A2, sLp-PLA2)和AS斑块中的Lp-PLA2两种形式。Lp-PLA2由AS斑块中的成熟巨噬细胞合成、分泌并转化为sLp-PLA2,转运至循环

血液中与含有脂蛋白B(lipoprotein B, LpB)的脂蛋白颗粒结合。其中大部分sLp-PLA2与LDL-C结合生成溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,产生很强的促炎和促AS作用^[11]。在AS斑块中,Lp-PLA2通过炎症瀑布链式反应促进蛋白水解酶活化和诱导平滑肌凋亡,促进血管内皮功能紊乱和障碍,导致AS的进展和斑块的不稳定,分泌基质金属蛋白酶降解纤维帽,在易损性斑块和继发性血栓形成过程中发挥重要作用^[12]。Lp-PLA2是高特异性的血管炎症标志物,外周血中含量增高提示心血管疾病的发病风险增加,并且可作为一个有效的动态指标,其对不稳定斑块的预测效能优于CRP、IL-6等传统炎症因子^[13]。Lp-PLA2与缺血性修饰白蛋白联合可用于ACS患者并发无症状心肌缺血的诊断^[14]。Lp-PLA2单独检测也可预测急性ST段抬高型心肌梗死的发生风险^[15]。既往研究^[16-17]显示:Lp-PLA2是ACS的独立危险因素,并可作为不良心血管事件发生的潜在评估指标。ACS患者Lp-PLA2血清浓度与心肌酶水平显著相关^[18];降低Lp-PLA2水平可明显改善ACS患者的临床预后^[19]。MMP-9是锌依赖蛋白酶家族中的一种明胶酶,可降解多种基质成分,其中最重要的作用为降解细胞外基质,降解内皮细胞基底膜,分解斑块纤维帽中的胶原,进而使AS斑块上的纤维帽变薄,导致斑块失去纤维帽的支撑作用,从而使斑块丧失稳定性^[20-21]。研究^[22]显示:不稳定斑块中MMP-9的活性较稳定斑块明显增高,MMP-9活性增强是造成斑块不稳定的重要因素。MMP-9分泌增多可加速内皮细胞基底膜的降解和LDL-C渗透,进而推动内皮细胞的泡沫化进程,并影响AS斑块的稳定性,故可作为反映冠心病病情程度和预后的指标之一^[23]。

心肌超声造影可通过注射造影剂使心肌的超声显像更清晰,造影剂微泡与红细胞的流变学特征近似,有助于观察心肌组织的微循环灌注和评价心肌血流量。其中 β 值为造影剂充填速度,反映局部心肌的血流速度;A值为微血管密度,反映心肌血容量,二者可量化评估局部心肌的血流状况^[24]。基础研究^[25]发现:随着冠脉病变和狭窄程度的增加,供血节段灌注随之下降,即使冠脉的轻度狭窄,其供血心肌的血流灌注也会明显降低。心肌超声造影定量指标与左心室功能评价指标具有良好的相关性,对于心肌再灌注损伤有重要评估价值^[26]。本研究也发现心肌超声造影可量化评估ACS严重程度和心肌灌注情况。

本研究结果显示:ACS组Lp-PLA2、MMP-9水

平高于对照组, β 值、A值低于对照组,Lp-PLA2、MMP-9是ACS的独立危险因素, β 值、A值是ACS的独立保护因素。重度病变组Lp-PLA2、MMP-9水平高于轻度病变组、中度病变组($P<0.05$), β 值、A值低于轻度病变组、中度病变组($P<0.05$);高危组Lp-PLA2、MMP-9水平高于低危组、中危组($P<0.05$), β 值、A值低于低危组、中危组($P<0.05$)。这些结果反映了不同病情程度ACS的Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值水平差异,提示Lp-PLA2、MMP-9、 β 值、A值在ACS危险分层中的价值。Spearman相关性分析显示:血清Lp-PLA2、MMP-9水平与冠脉病变、危险程度呈正相关($P<0.05$),与 β 值、A值呈负相关($P<0.05$),提示ACS患者存在Lp-PLA2、MMP-9表达异常的现象,其水平增高会引起内皮功能障碍、AS和冠脉管腔狭窄,并与危险程度密切相关。血脂代谢异常与ACS危险性增加的关系已被众多的流行病学调查所证实,但有研究^[27]表明有接近1/2的冠心病患者的血脂水平正常。本研究结果显示:除HDL-C外,TC、TG、LDL-C均无统计学差异。而ACS组与对照组相比,具有较低的HDL-C水平,多因素回归分析结果也显示HDL-C是CHD的独立保护因素,与其他研究^[28]相同。本研究中ACS组CRP水平明显高于对照组,考虑CRP是一种全身性慢性炎症的非特异性标志物,可反映AS的慢性炎症过程。但回归分析未显示CRP为ACS的危险因素,分析CRP为特异性较差的细胞因子,受较多因素的影响^[29]。研究^[30]显示:CRP预测心血管急性事件的敏感度较高,但难以区分AS性疾病的早期人群和正常人群。本研究对所观察指标单独和联合对ACS发生MACE的诊断效能进行了评价,发现MMP-9具有较高的敏感度,这对于ACS筛查具有重要意义,但存在特异度较低的局限性。而Lp-PLA2的特异度较高,这与Lp-PLA2是一种与心血管疾病关系更为密切的炎症细胞因子的固有特性有关。但Lp-PLA2、MMP-9联合可显著提高诊断ACS的AUC,可能因为Lp-PLA2、MMP-9与ACS存在不同的关联机制,二者可从不同的角度对ACS的预后进行评估,从而有助于提高诊断效能。本研究通过探讨Lp-PLA2、MMP-9与心肌超声造影的相关性,评价二者对ACS预后的预判价值具有一定的创新性。此外,本研究还运用ROC曲线对Lp-PLA2与MMP-9对ACS患者发生MACE的最佳截断值、敏感度、特异度、曲线下面积等效能指标进行了分析和探讨,结果显示:Lp-PLA2、MMP-9与心肌超声造影的相关性好,而Lp-PLA2、MMP-9诊断的准确性高、结果易

于获得, 可为临床诊断提供有利支持。

综上所述, ACS患者血清Lp-PLA2、MMP-9水平明显升高, 心肌超声造影 β 值、A值明显降低, Lp-PLA2与MMP-9联合对ACS预后的诊断价值优于单一指标。但各指标诊断ACS的最佳cut-off值还有待于多病例的研究探讨。

参考文献

1. De Luca G, Verdoia M, Savonitto S, et al. Impact of diabetes on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: insights from the ELDERLY ACS 2 trial[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(6): 453-459.
2. 张建华, 王昌会, 徐嘉, 等. 红细胞膜总胆固醇水平与急性冠状动脉综合征患者预后的相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(4): 305-310.
ZHANG Jianhua, WANG Changhui, XU Jia, et al. Prognostic value of total cholesterol content of erythrocyte membranes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2019, 47(4): 305-310.
3. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2071-2081.
4. Wang C, Fang X, Hua Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China[J]. *Angiology*, 2018, 69(1): 49-58.
5. 武金娥, 冯家豪, 曹苗苗, 等. Lp-PLA2、D-二聚体及Galectin-3与冠心病患者冠状动脉粥样硬化易损斑块的关系研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(19): 1466-1470.
WU Jin'e, FENG Jiahao, CAO Miaomiao, et al. Study on the relationship between Lp-PLA2, D-dimer, Galectin-3 and atherosclerotic vulnerable plaque in patients with coronary heart disease[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2019, 25(19): 1466-1470.
6. Xuan SH, Park YM, Ha JH, et al. The effect of dehydroglyasperin C on UVB-mediated MMPs expression in human HaCaT cells[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6): 1224-1231.
7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228.
8. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
9. 赵雪燕, 李建新, 唐晓芳, 等. GRACE出院评分对急性冠状动脉综合征患者介入术后院外远期死亡的预测价值[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(7): 496-501.
ZHAO Xueyan, LI Jianxin, TANG Xiaofang, et al. Predictive value of GRACE discharge score for long-term out-of-hospital death in acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(7): 496-501.
10. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2053-2064.
11. 段云鹏, 刘娜, 马志刚, 等. 血清LP-PLA2、cTnI及LOX-1对老年急性冠脉综合征患者早期诊断的价值分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(13): 1636-1640.
DUAN Yunpeng, LIU Na, MA Zhigang, et al. Analysis value of serum in early diagnosis of elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2020, 36(13): 1636-1640.
12. Davis LL, McCoy TP. An educational and skill-building intervention to improve symptom recognition and interpretation in women with acute coronary syndrome: a pilot study[J]. *Dimens Crit Care Nurs*, 2019, 38(1): 29-37.
13. 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.
14. Yang F, Ma L, Zhang L, et al. Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(10): 1608-1614.
15. Wu X, Zhang Y, Wu Z, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 level is an independent predictor of high thrombus burden in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(6): 689-696.
16. 张恒亮, 张培, 陈润, 等. 脂蛋白相关磷脂酶A2水平对急性冠脉综合征患者预后的预测价值研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(6): 212-215.
ZHANG Hengliang, ZHANG Pei, CHEN Run, et al. The predictive value of lipoprotein associated phospholipase A2 level in prognosis of patients with acute coronary syndrome[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2020, 17(6): 212-215.
17. De Mauri A, Vidali M, Chiarinotti D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts cardiovascular events in dialyzed patients[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(2): 283-288.
18. Kocak S, Ertekin B, Girisgin AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke[J]. *Turk J Emerg Med*, 2017, 17(2): 56-60.
19. 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.
- CHEN Yanchun, YIN Yunjie, XU Liang, et al. Predictive value of lipoprotein-associated phospholipase A2 on perioperative myocardial injury in patients with stable angina after percutaneous coronary intervention[J]. Journal of Interventional Radiology, 2017, 26(12): 1073-1077.
20. Beton O, Arslan S, Acar B, et al. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease[J]. Biomed Rep, 2016, 5(6): 709-714.
21. Lekic A, Brekalo Z, Kvesic A, et al. Crosstalk between enzyme matrix metalloproteinases 2 and 9 and regulatory T cell immunity in the global burden of atherosclerosis[J]. Scand J Immunol, 2017, 86(1): 65-71.
22. Wang S, Li S, Wang B, et al. Matrix metalloproteinase-9 is a predictive factor for systematic hypertension and heart dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1569701.
23. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2018, 11(3): 210-220.
24. 崔楠, 刘红梅, 吴碧君, 等. 三维斑点追踪成像结合实时心肌超声造影对冠心病患者PCI或CABG术后心肌微循环灌注状态的评价[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(7): 1631-1633.
- CUI Nan, LIU Hongmei, WU Bijun, et al. Evaluation of myocardial microcirculation perfusion status in patients with coronary heart disease after PCI or CABG by three-dimensional speckle tracking imaging combined with real-time contrast-enhanced ultrasound[J]. Modern Medical Imaging, 2019, 28(7): 1631-1633.
25. 孙月, 王禹雪, 朱桂敏, 等. 靶向心肌声学造影监测兔心肌缺血或再灌注损伤中IL-8的表达[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(12): 1120-1123.
- SUN Yue, WANG Yuxue, ZHU Guimin, et al. Expression of IL-8 and targeted ultrasound monitoring research in myocardial ischemia/reperfusion injury of rabbits[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2017, 33(12): 1120-1123.
26. 郭景, 邓又斌, 刘娅妮, 等. 心肌超声造影评估心肌梗死患者心肌微循环损伤程度[J]. 放射学实践, 2018, 33(10): 1093-1096.
- GUO Jing, DENG Youbin, LIU Yani, et al. Myocardial microcirculation injury evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with myocardial infarction[J]. Radiologic Practice, 2018, 33(10): 1093-1096.
27. Harshfield EL, Koulman A, Ziemek D, et al. An unbiased lipid phenotyping approach to study the genetic determinants of lipids and their association with coronary heart disease risk factors[J]. J Proteome Res, 2019, 18(6): 2397-2410.
28. 余航, 卢群, 高渊, 等. 血清脂蛋白相关磷脂酶A2及超敏C反应蛋白与急性冠脉综合征的关系[J]. 心脏杂志, 2020, 32(3): 234-238+256.
- YU Hang, LU Qun, GAO Yuan, et al. Relationship between lipoprotein associated phospholipase A2 or hs-CRP and acute coronary syndrome[J]. Chinese Heart Journal, 2020, 32(3): 234-238+256.
29. Tayefi M, Tajfard M, Saffar S, et al. hs-CRP is strongly associated with coronary heart disease (CHD): A data mining approach using decision tree algorithm[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2017, 141: 105-109.
30. Jia L, Yuan JQ, Zhu L, et al. High high-sensitivity C-reactive protein/BMI ratio predicts future adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Coron Artery Dis, 2019, 30(6): 448-454.

本文引用: 孙美娜, 李令娟, 刘冬, 王卫娟, 王宏伟. Lp-PLA2、MMP-9与心肌超声造影的相关性及其对急性冠脉综合征预后的评估价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1564-1572. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.008

Cite this article as: SUN Meina, LI Lingjuan, LIU Dong, WANG Weijuan, WANG Hongwei. Correlation of Lp-PLA2 and MMP-9 with myocardial contrast echocardiography and prognostic value of acute coronary syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(7): 1564-1572. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.008