

·论 著·

血清中 Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 联合检测在 50 岁以下急性冠脉综合征患者诊断和预后中的价值

张 静^{1,2,3}, 贺志安¹

(1. 新乡医学院医学检验学院, 河南新乡 453000; 2. 河南省免疫与靶向药物重点实验室、河南省分子诊断与医学检验技术协同创新中心, 河南新乡 453000; 3. 新乡市中心医院检验科, 河南新乡 453000)

[摘要] 目的 探究脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (lipoprotein-related phospholipase, Lp-PLA₂)、视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP)、血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 以及血浆氧化修饰低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 联合检测在 50 岁以下急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者诊断和预后中的价值。方法 选择 2018 年 1 月到 2019 年 12 月收治经冠状动脉造影确诊的 90 例 ACS 患者作为研究对象, 其中急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者 40 例, 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者 50 例, 另选择同期于医院体检健康的志愿者 80 例作为对照组。收集所有研究对象临床资料, 并随访 6 个月后 ACS 患者不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生情况。Pearson 相关性分析 ACS 患者 Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 水平与 Gensini 积分的相关性。多因素 logistic 分析 MACE 发生的危险因素, 受试者工作曲线 (receiver operating curve, ROC) 分析 Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 单独和联合预测 ACS 预后中的价值并进行一致性检验。结果 与 UAP 组和对照组相比, AMI 组左心室射血分数值 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 明显降低, Gensini 积分、Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 明显升高; ACS 患者 Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 水平与 Gensini 积分呈明显正相关。Gensini 积分、Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 是 MACE 发生的独立危险因素; 联合血清中 Lp-PLA₂、RBP、Hcy 和 ox-LDL 对 ACS 患者预后具有较好的诊断价值 (曲线下面积为 0.919, 灵敏度为 93.9%, 特异度为 92.4%), 预测模型与实际值具有较高的一致性, 上述差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 Lp-PLA₂、RBP、Hcy、ox-LDL 水平可作为诊断冠状动脉病变程度生化标志物, 且四者联合对 ACS 患者的预后具有较好的预测价值。

[关键词] 急性冠脉综合征; 脂蛋白相关磷脂酶; 视黄醇结合蛋白; 血清同型半胱氨酸; 氧化修饰低密度脂蛋白
[中图分类号] R541.4; R446.11 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2020.06.005

The Value of Combined Detection of Lp-PLA₂, RBP, Hcy and ox-LDL in Serum for the Diagnosis and Prognosis of Acute Coronary Syndrome Patients Under 50 Years Old

ZHANG Jing^{1,2,3}, HE Zhi-an¹

(1. Xinxiang Medical College of Laboratory Medicine, Xinxiang Henan 453000, China; 2. Henan Provincial Key Laboratory of Immunology and Targeted Drugs, Henan Provincial Collaborative Innovation Center of Molecular Diagnosis and Medical Examination Technology, Xinxiang Henan 453000, China; 3. Clinical Laboratory of Xinxiang Central Hospital, Xinxiang Henan 453000, China)

[作者简介] 张静(1994-),女,河南郑州人,住院医师,医学硕士,研究方向为心血管疾病的实验诊断学。

[通讯作者] 贺志安, Tel:0373-3029977, E-mail:309378297@qq.com。

Abstract: Objective To explore the value of combined detection of lipoprotein-related phospholipase A2 (Lp-PLA2), retinol binding protein (RBP), serum homocysteine (Hcy), and plasma oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome (ACS) patients under 50 years old. **Methods** 90 ACS patients diagnosed by coronary angiography from January 2018 to December 2019 were selected as the research objects, including 40 acute myocardial infarction (AMI) patients and 50 unstable angina pectoris (UAP) patients, and 80 volunteers who had physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. We collected and recorded the clinical data and biochemical indicators, left ventricular ejection fraction (LVEF) and Gensini scores of all study subjects. The Pearson correlation analysis was used between Gensini score and Lp-PLA2, RBP, Hcy, ox-LDL levels in ACS patients, the multivariate logistic analysis was used to analyze the risk factors of major adverse cardiovascular events (MACE), the receiver operating curve (ROC) was used to analyze the value of Lp-PLA2, RBP, Hcy and ox-LDL in the prognosis of ACS, and consistency test was conducted. **Results** The LVEF of the AMI group was significantly lower than that of the UAP group and the control group, the Gensini score, the levels of Lp-PLA2, RBP, Hcy, and ox-LDL were significantly higher than that of the UAP group and the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the levels of Lp-PLA2, RBP, Hcy and ox-LDL in ACS patients were positively correlated with the Gensini score. Gensini score, Lp-PLA2, RBP, Hcy and ox-LDL are independent risk factors for MACE ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combination of Lp-PLA2, RBP, Hcy and ox-LDL had a good diagnostic value for the prognosis of ACS patients (area under curve 0.919, sensitivity 93.9%, specificity 92.4%). The prediction model had high consistency with the actual value. **Conclusions** The levels of Lp-PLA2, RBP, Hcy and ox-LDL could be used as biochemical markers for the diagnosis of coronary artery disease, and the combination of them had relatively accurate predictive value for the prognosis of ACS patients.

Key words: acute coronary syndrome; lipoprotein-associated phospholipase; retinol binding protein; serum homocysteine; oxidized modified low density lipoprotein

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂、形成继发完全或不完全闭塞性血栓为病理基础的一大类包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等不同临床特征的临床症候群^[1]。在我国,ACS发病率逐年升高并呈年轻化趋势,尤其50岁以下人群占比逐年增加,ACS已经成为影响我国人民生命安全的重要疾病之一^[2]。

寻找简易、微创、敏感的ACS预测生化指标是目前研究的热点^[3-4]。Sairam等^[5]通过对照性实验对南印度的ACS患者发生冠状动脉疾病的风险进行研究,结果显示血浆中脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)浓度与患者发生冠状动脉疾病的风险呈正相关。Lp-PLA2、血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)以及血浆氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)与冠心病的关系在心血管领域受到研究者的广泛关注^[6-7],然而如何依据Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL含量评定冠脉病变程度及预后尚存在争议,因此本研究通过联合Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平构建50岁以下

ACS患者治疗后不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生风险预测模型,以期通过早期诊疗改善患者预后。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象

选取新乡市中心医院心内科2018年1月至2019年12月收治并确诊为ACS患者作为受试者,符合纳入和排除标准的患者共90例,并选取同期于新乡市中心医院体检健康的志愿者80例作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准展开,所有研究对象均知悉研究并签署知情同意书。

1.1.2 诊断标准

AMI标准:①肌酸激酶、肌酸激酶同工酶均高于正常值上限的两倍;②心电图显示ST段抬高0.2 mV以上出现在连续两个导联中并伴随动态改变;③伴有不低于30 min的持续性胸痛,患者同时满足以上任意两个特征即可诊断为AMI。

UAP标准:①1个月内发生的初发劳力性心绞痛或劳力性心绞痛频繁发作;②出现静息性心绞痛;③心电图出现一过性或频繁的ST段压低或上抬0.1 mV以上;符合上述任意一个特征的即可诊断为UAP。

1.1.3 纳入标准

符合中华医学会心血管分会制定的ACS诊断标准^[8];经冠状动脉造影术后冠脉狭窄>50%;年龄<50岁。

1.1.4 排除标准

伴有急性感染、心肌炎患者;伴有肝肾功能障碍患者;恶性肿瘤患者;妊娠或哺乳期妇女;甲状腺功能亢进患者;造影剂过敏等不适合行冠状动脉造影术患者;临床资料不全者;入院前服用糖皮质激素者。

1.2 资料收集和生化指标检测

记录所有受试者年龄、性别、吸烟史、冠心病史、高血压史、糖尿病史等相关资料。受试者空腹8 h,采集静脉血5 mL,不添加任何抗凝剂,离心机3 000 r/min离心10 min,收集上层血清,使用雅培全自动生化分析仪检测患者总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),使用酶联免疫试剂盒检测血清中RBP和Hcy,用上转发光法检测Lp-PLA2和ox-LDL含量,使用大为DW-F3型多普勒超声诊断仪行心脏超声检查,记录左心室射血分数值(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

所有患者入院后择日使用西门子公司INNOVA3100心血管造影仪进行造影检查,采用Seldinger法做股动脉或桡动脉穿刺置管,Judkin氏动脉导管行左右冠状动脉造影,直径法测量冠状动脉狭窄。由两名经验丰富的心血管介入专家阅读造影结果并记录患者冠状动脉重建治疗的信息。

1.3 ACS严重程度评价

根据冠脉造影结果计算Gensini积分:病变狭窄程度评分和病变部位权重系数见表1,患者的Gensini积分为冠状动脉各支病变程度评分与权重系数乘积的加和。Gensini积分≤20分为冠状动脉轻度病变,Gensini积分为20~40分为冠状动脉中度病变,Gensini积分>40分为冠状动脉重度病变。

1.4 随访

ACS患者于治疗出院后采取电话、微信或定期门诊复查等方式进行为期6个月的随访,记录MACE的发生情况。MACE主要包括由心源性死亡、非心源性死亡、非致死性缺血性卒中、缺氧性脑病、充血性心力衰竭、再发心肌梗死、动脉粥样硬化性心脏病、再发生急诊与择期血运重建、外周动脉闭塞。

表1 Gensini积分病变狭窄程度评分表

Tab.1 Gensini score stenosis chart

Project	Score/weight coefficient
Degree of stenosis	
Normal	0
≤25%	1
26%~50%	2
51%~75%	4
76%~90%	8
91~99%	16
100%	32
Lesion	
Left main	5
LAD, LCx proximal	2.5
LAD mid	1.5
LAD apical, LCx mid\distal, 1 st diagonal, obtuse marginal, RCA proximal\mid\distal, PDA	1
2 nd diagonal, PLB	0.5

注:左前降支(LAD),左回旋支(LCx),右冠状动脉(RCA),后降支(PDA),后侧支(PLB)

Note: LAD, left anterior descending artery; LCx, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; PDA, posterior descending branch; PLB, posterior lateral branch

1.5 分组

根据诊断标准将ACS患者分为AMI组和UAP组,比较AMI组、UAP组和健康对照组之间的临床资料和生化指标。根据随访结果中MACE发生情况将ACS患者分为MACE组和非MACE组(NMACE),比较两组患者之间临床资料和生化指标。

1.6 统计学分析

数据分析采用SPSS 23.0和R统计软件,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数(百分比)表示,组间两两比较采用独立 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,与Gensini评分相关性分析采用Pearson积距相关分析法,采用多因素logistic回归分析MACE发生的独立危险因素,采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL单独以及四者联合在ACS预后中的预测价值,校准度用Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit检验, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

表2 三组受试者一般资料比较分析

Tab.2 Comparative analysis of general data among three groups patients

Indicators	AMI group (n=40)	UAP group (n=50)	Control group (n=80)	F/ χ^2	P
Male[n(%)]	29(72.5)	35(70.0)	58(72.5)	0.109	0.947
Age(years old)	45.68±3.87	45.34±3.32	45.59±3.14	0.782	0.243
Coronary heart disease[n(%)]	12(30.0)	14(28.0)	11(13.8)	0.478	0.543
Hypertension[n(%)]	16(40.0)	19(38.0)	26(32.5)	0.762	0.335
Diabetes[n(%)]	17(42.5)	19(38.0)	29(36.3)	0.822	0.243
Smoking[n(%)]	17(42.5)	19(38.0)	31(38.8)	0.772	0.243
TG(mmol/L)	2.18±0.18	2.11±0.16	1.76±0.18	0.654	0.382
TC(mmol/L)	5.07±0.32	4.96±0.25	4.66±0.28	0.681	0.297
HDL-C(mmol/L)	1.32±0.24	1.27±0.19	1.48±0.21	0.893	0.108
LDL-C(mmol/L)	2.79±0.23	2.65±0.21	2.41±0.23	0.432	0.673
Lp-PLA2(μ g/L)	258.98±35.28*#	169.52±16.56*	87.37±9.58	56.342	0.000
RBP(mg/L)	154.78±18.19*#	73.15±8.53*	58.12±7.28	50.782	0.000
Hcy(μ mol/L)	56.89±7.33*#	24.22±3.61*	13.12±2.78	47.216	0.000
ox-LDL(μ g/L)	230.45±30.25*#	147.32±11.23*	22.21±9.11	38.287	0.000
LVEF(%)	56.89±3.42*#	58.16±4.11*	66.74±3.87	13.276	0.000
Gensini score	55.78±4.37*#	46.88±4.43*	0	5.487	0.000

注:*表示与对照组比较, $P<0.05$; #表示与UAP组相比, $P<0.05$

Note: * Compared with control group, $P<0.05$; # compared with UAP group, $P<0.05$

2 结果

2.1 三组患者一般资料比较分析

AMI组、UAP组和对照组在患者性别、年龄、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、TG、TC、HDL-C、LDL-C等指标上无明显差异($P>0.05$),而其中AMI组LVEF明显低于UAP组和对照组,Gensini积分、Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平明显高于UAP组和对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);UAP组LVEF明显低于对照组,Gensini积分、Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 ACS患者Lp-PLA2、RBP、Hcy、ox-LDL与ACS严重程度的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,ACS患者Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平与Gensini积分呈明显的正相关关系($r=0.782$ 、 0.545 、 0.662 和 0.713 , P 均 <0.05)。

2.3 单因素分析ACS患者MACE事件发生的影响因素

90例ACS患者随访期间共有30例发生MACE,单因素分析结果显示MACE组和NMACE组在患者性别、年龄、冠心病家族史、高血压史、糖尿病史、吸烟史、TG、TC、HDL-C、LDL-C上无明显差异($P>$

0.05)。MACE组LVEF明显低于NMACE组,Gensini积分、Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL明显高于NMACE组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 构建ACS患者预后风险预测模型

将单因素具有显著差异的指标作为自变量纳入logistic多因素回归分析(见表4),结果显示Gensini积分 ≥ 40 分、Lp-PLA2 >212.25 μ g/L、RBP >117.35 mg/L、Hcy >42.55 μ mol/L和ox-LDL >196.87 μ g/L是MACE发生的独立危险因素($P<0.05$)。

将Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL进行二元logistic回归分析,得到MACE发生风险的预测模型为 $Y=0.943 \times (\text{Lp-PLA2} > 212.25 \mu\text{g/L}) + 1.511 \times (\text{RBP} > 117.35 \text{ mg/L}) + 1.134 \times (\text{Hcy} > 42.55 \mu\text{mol/L}) + 0.685 \times (\text{ox-LDL} > 196.87 \mu\text{g/L})$ 。

2.5 ROC曲线分析Lp-PLA2、RBP、Hcy、ox-LDL及四者联合对MACE事件的预测价值

ROC曲线分析如图1所示,血清中Lp-PLA2、RBP、Hcy、ox-LDL及四者联合对ACS患者治疗后MACE发生均有较好的预测价值,其中Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL四者联合曲线下面积(area under curve, AUC)大于各指标单独预测的AUC值,Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL四者联合的截断值为560.58,灵敏度为93.9%,特异度为92.4%,正确率为93.6%,具体结果见表5。

表3 ACS患者MACE事件发生的单因素分析结果
Tab.3 Results of univariate analysis of MACE events in ACS patients

Indicators	MACE group (n=30)	NMACE group (n=60)	F/χ^2	P
Male [n(%)]	20(66.7)	44(73.3)	0.433	0.511
Age (years old)	45.61±3.81	45.64±3.47	0.782	0.243
Coronary heart disease [n(%)]	13(43.3)	13(21.7)	0.872	0.234
Hypertension [n(%)]	10(33.3)	25(41.7)	0.762	0.554
Diabetes [n(%)]	12(40.0)	24(40.0)	0.276	0.763
Smoking [n(%)]	11(36.7)	25(41.7)	0.837	0.227
TG (mmol/L)	2.48±0.18	2.02±0.12	0.654	0.382
TC (mmol/L)	5.51±0.43	4.91±0.21	0.681	0.297
HDL-C (mmol/L)	1.12±0.24	1.37±0.19	0.893	0.108
LDL-C (mmol/L)	2.86±0.27	2.45±0.22	0.432	0.673
LVEF (%)	51.89±3.82	59.16±4.22	13.276	0.000
Gensini score	55.71±4.31	48.81±4.26	5.487	0.000
Lp-PLA2 (μg/L)	228.91±35.21	189.52±16.16*	18.272	0.000
RBP (mg/L)	134.77±18.23	98.15±8.12*	22.342	0.000
Hcy (μmol/L)	46.81±7.13	34.22±3.43*	12.312	0.000
ox-LDL (μg/L)	210.42±30.36	177.32±11.56*	18.287	0.000

注:*表示与MACE组比较, $P<0.05$

Note: * Compared with MACE group, $P<0.05$

表4 Logistic多因素分析ACS患者随访期MACE发生影响因素的多因素分析结果

Tab.4 Logistic multivariate analysis results of influencing factors for MACE in ACS patients during follow-up

Factors	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
LVEF	-0.045	0.012	14.063	0.956	0.037~1.402	0.000
Gensini score	0.811	0.343	5.374	2.784	1.764~4.872	0.000
Lp-PLA2 (μg/L)	0.943	0.331	7.132	1.592	1.096~2.783	0.000
RBP (mg/L)	1.511	0.281	27.389	3.128	1.873~6.541	0.000
Hcy (μmol/L)	1.134	0.243	19.543	2.034	1.476~3.209	0.000
ox-LDL (μg/L)	0.685	0.336	4.007	1.782	1.074~3.562	0.000

注:LVEF $\geq 48.25\%$ 计为1, $<48.25\%$ 计为0; Gensini积分 ≥ 40 计为1, <40 计为0; Lp-PLA2 $>212.25 \mu\text{g/L}$ 计为1, $\leq 212.25 \mu\text{g/L}$ 计为0; RBP $>117.35 \text{mg/L}$ 计为1, $\leq 117.35 \text{mg/L}$ 计为0; Hcy $>42.55 \mu\text{mol/L}$ 计为1, $\leq 42.55 \mu\text{mol/L}$ 计为0; ox-LDL $>196.87 \mu\text{g/L}$ 计为1, $\leq 196.87 \mu\text{g/L}$ 计为0

Note: LVEF $\geq 48.25\%$ was scored 1, $<48.25\%$ was scored 0; Gensini score ≥ 40 was scored 1, <40 was scored 0; Lp-PLA2 $>212.25 \mu\text{g/L}$ was scored 1, $\leq 212.25 \mu\text{g/L}$ was scored 0; RBP $>117.35 \text{mg/L}$ was scored 1, $\leq 117.35 \text{mg/L}$ was scored 0; Hcy $>42.55 \mu\text{mol/L}$ was scored 1, $\leq 42.55 \mu\text{mol/L}$ was scored 0; ox-LDL $>196.87 \mu\text{g/L}$ was scored 1, $\leq 196.87 \mu\text{g/L}$ was scored 0

2.6 MACE事件发生风险预测模型的准确度评价

MACE事件发生风险预测模型校准曲线见图2,参考线为图中灰色对角线,模型预测拟合线为蓝色曲线,95%CI为灰色阴影部分。当事件发生率 $<25\%$ 和在 $60\% \sim 70\%$ 时,模型低估MACE发生风险;事件发生率在 $25\% \sim 60\%$ 和 $>70\%$ 时,模型高估发生风险。整体上看,MACE发生风险预测模型与实际观测值的一致性较好,本次构建的风险预测模型较为准确。

3 讨论

ACS属于心血管急性危重症,致死率较高,不少患者在疾病发作之前,临床症状不明显,或者症状较轻不被患者重视,导致出现不良后果^[9]。在患者发病早期开通闭塞血管,对良好预后具有积极意义,所以寻找在疾病早期进行诊断的生化指标有着重要作用。临床上对于ACS的诊断指标相对复杂多元,Moreira等^[10]研究报道在ACS初始阶段Lp-PLA2等炎症标志物水平升高,患者炎症反应增

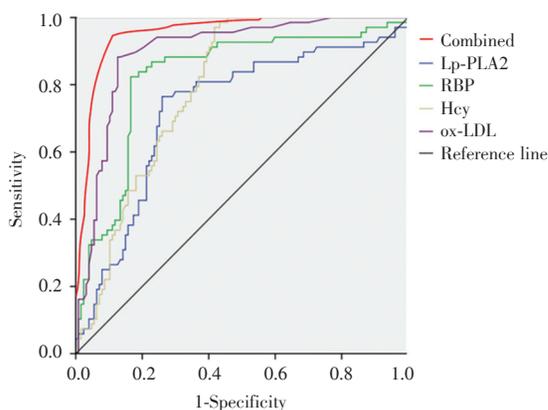


图1 ROC曲线分析Lp-PLA2、RBP、Hcy、ox-LDL及四者联合对MACE的预测价值

Fig.1 ROC curve analysis of the predictive value of Lp-PLA2, RBP, Hcy, ox-LDL and their combination on MACE

强。Yang等^[11]对180例ACS患者血清Lp-PLA2水平进行分析,结果显示Lp-PLA2是MACE的独立危险因素,提示可作为ACS的早期诊断标志物。ox-LDL在ACS、动脉粥样硬化等疾病的发展中起到了重要作用,Altunkeser等^[12]在探究他汀类药物对ACS的疗效过程中以ox-LDL作为评价药效的指标之一,用药后患者的ox-LDL水平均有所下降。

本研究比较AMI组、UAP组和对照组的受试人群血清中Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平,结果显示在三组受试群体中Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平有明显的差异。Pearson相关性分析结果显示ACS患者Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL水平与Gensini积分呈明显的正相关关系,R分别为0.782,0.545,0.662和0.713, P 均 <0.05 ,提示Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL可作为诊断冠状

表5 Lp-PLA2、RBP、Hcy、ox-LDL及四者联合对MACE发生的预测效果比较

Tab.5 Comparison of prediction effects of Lp-PLA2, RBP, Hcy, ox-LDL and the combined indicators on the occurrence of MACE

Indicators	AUC	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Lp-PLA2	0.832	212.25	76.4	82.5	78.6	75.21	77.92
RBP	0.864	117.35	88.2	86.9	87.2	79.36	85.63
Hcy	0.733	42.55	83.7	79.1	81.5	76.32	86.37
ox-LDL	0.882	196.87	90.6	85.3	88.9	80.15	79.28
Combined	0.919	560.58	93.9	92.4	93.6	89.27	87.54

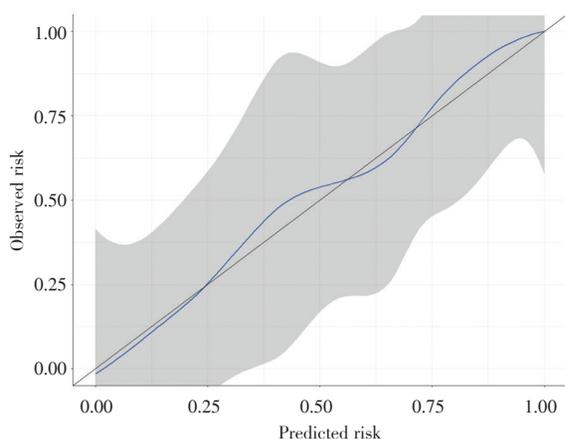


图2 ACS患者治疗后MACE事件发生的logistic预测模型校准曲线

Fig.2 Calibration curve of logistic prediction model for MACE events after treatment in ACS patients

动脉病变严重程度的血液标志物。

Lp-PLA2又称血小板活性因子乙酰水解酶,是一种催化酶,具有较高的促动脉粥样硬化效果和诱

导加重斑块炎症反应^[13]。已有研究^[14]证明Lp-PLA2是冠心病独立危险因素,且不受血脂、糖尿病以及血压等因素的影响,所以相较于血清胱抑素C和传统的C反应蛋白来说,Lp-PLA2和冠心病关系更加紧密。斑块随冠心病病情的发展,在后期可能出现破裂,导致Lp-PLA2释放入血,机体血液中Lp-PLA2含量提高,也证明Lp-PLA2在临床上可以判定出冠脉病变的程度,帮助医护人员评估冠心病病情^[12]。

Hcy属于半胱氨酸类似物四碳含硫氨基酸,其和心血管发生事件具有显著相关性^[13]。有研究^[14]表明,人体Hcy水平和冠心病病情严重程度成正比,AMI患者Hcy水平显著高出无梗死者。经研究^[15]证明,因Hcy代谢异常引发高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化和血栓形成导致的心脑血管疾病发病的独立危险因素。当人体内部Hcy代谢已经紊乱,人体血液浓度急剧升高,会形成同型半胱氨酸氨基内酯,同低密度脂蛋白凝聚形成复合体,被巨噬细胞吞噬,转变为泡沫细胞堆积在人体的动脉内部,逐渐形

成粥样硬化斑块^[16]。同时Hcy也会自发氧化形成过氧化氢,引起人体血管平滑肌持续性收缩,使其缺氧,提高动脉粥样硬化的发病效率^[17]。

RBP是视黄醇结合蛋白,在体液循环中是维生素A的主要转运蛋白,可作为判定患者肾脏功能以及肾小管损伤疾病的指标^[18]。RBP属于单一肽链的蛋白质,主要在肝脏合成,其次是脂肪组织,RBP合成分泌会受到人体视黄醇浓度的调控。有研究表明,血液中的RBP4水平较高时,冠心病患病风险比健康人群高2.28倍,RBP4对于预测冠心病疾病发生有积极意义^[19]。已有研究报道,血清RBP4水平升高是冠心病患者行冠状动脉介入治疗后再狭窄的独立危险因素^[20]。

ox-LDL会通过损伤内皮细胞,诱导巨噬细胞聚集,促进平滑肌细胞的增生,也会促进血小板的聚集,对泡沫细胞形成起到了关键作用,在此阶段中会引发动脉粥样硬化^[21]。宋小英等研究^[22]表明ACS患者血清ox-LDL水平显著高于稳定型心绞痛组,且与冠状动脉病变严重程度和狭窄病变支数呈正相关,提示ox-LDL可作为ACS早期诊断的血液标志物。

本研究对ACS患者随访期间MACE事件发生,单因素和logistic多因素回归分析结果显示Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL是影响MACE发生的独立危险因素。通过以上四个指标构建MACE发生风险预测模型,ROC曲线分析显示,血清中Lp-PLA2、RBP、Hcy和ox-LDL联合对评估ACS患者预后均有较好的预测价值,四者联合的AUC值大于各指标独立预测的AUC值,并且具有较高的灵敏性和特异性,一致性检验显示预测模型的准确度较高。

综上所述,Lp-PLA2、RBP、Hcy、ox-LDL水平在ACS患者中明显升高,能反映病变严重程度,且四者联合检测对ACS患者术后MACE事件发生风险的预测价值较高,可为临床早期治疗提供一定的理论依据。

[参 考 文 献]

[1] LIU Y Q. Prevalence and risk factors of coronary heart disease in Jinchang cohort [D]. Lanzhou University, 2016. [刘燕青. 金昌队列人群冠心病的患病状况及危险因素研究[D]. 兰州大学, 2016.]

[2] YAO B Q, HUANG S T, GE J L, et al. Research progress on risk factors of progression and control strategy of non-culprit coronary lesions in post-PCI patients with acute coronary syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(6): 94-99. [姚冰琪, 黄淑

田, 葛婕丽, 等. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后非罪犯血管病变进展危险因素及防治策略的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(6): 94-99.]

- [3] LI H D, ZHANG J R, MA Q H. Correlation between combined detection of serum hscTnT, Hcy and hsCRP and diagnostic positive rates of coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2018, 27(6): 667-671. [李海德, 张俊然, 马清华. 血清hscTnT、Hcy、hsCRP联合检测与冠心病诊断阳性率的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(6): 667-671.]
- [4] CHEN X. Analysis of the value of combined detection of Hcy, serum bilirubin and lipoprotein(a) in the diagnosis of coronary heart disease [J]. Contemporary Medicine, 2018, 24(32): 89-91. [陈霞. Hcy与血清胆红素与脂蛋白(a)联合检验在冠心病患者诊断中的应用价值分析[J]. 当代医学, 2018, 24(32): 89-91.]
- [5] SAIRAM S G, SOLA S, BAROOAH A, et al. The role of Lp-PLA2 and biochemistry parameters as potential biomarkers of coronary artery disease in Asian South-Indians: A case-control study [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2017, 7(6): 589-597.
- [6] PEI D X, LI Y W, LIU X W. Significance of combined detection of HCY, Lp-PLA2 and CysC in elderly stroke patients [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(2): 273-275. [裴东旭, 李永伟, 刘心伟. 老年卒中患者HCY、Lp-PLA2和CysC联合检测的意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 273-275.]
- [7] CAO J F, SUN Y X, LI D. Change of serum RBP-4 level in patients with coronary heart disease and its correlation with the severity of coronary artery lesions [J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(17): 2779-2781. [曹健锋, 孙艳霞, 李丹. 冠心病患者血清RBP-4水平变化及其与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 海南医学, 2017, 28(17): 2779-2781.]
- [8] Chinese Society of Cardiology, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (2016) [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2017, 45(5): 359-376. [中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.]
- [9] WANG J. Effects of health education intervention on the quality of life of patients with acute coronary syndrome [J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Electronic), 2020, 8(10): 156-157. [王娇. 健康教育干预对急性冠状动脉综合征患者生活质量的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(10): 156-157.]
- [10] MOREIRA H G, LAGE R L, MARTINEZ D G, et al. Sympathetic nervous activity in patients with acute coronary syndrome: A comparative study of inflammatory biomarkers [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(9): 883-895.

- [11] YANG F M, MA L P, ZHANG L 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.
- [12] ALTUNKESER B B, TUNCEZ A, OZTURK B, et al. Comparative effects of high - dose atorvastatin versus rosuvastatin on lipid parameters, oxidized low - density lipoprotein, and proprotein convertase subtilisin kexin 9 in acute coronary syndrome[J]. Coron Artery Dis, 2019, 30(4): 285-290.
- [13] SHI R R, WANG Z H. Clinical value evaluation of joint detection of lipoprotein associated phospholipase A2 and small dense low-density lipoprotein cholesterol levels in the diagnosis of patients with coronary heart disease [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018, 39(12): 1421-1428. [施蓉蓉,汪占华.脂蛋白相关磷脂酶A2和小而密低密度脂蛋白胆固醇联合检测在冠心病患者诊断中的临床价值评价[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):1421-1428.]
- [14] SONG W T. Prognostic value of lipoprotein - associated phospholipase A2 on short-term adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes[D]. Tianjin Medical University, 2016. [宋温婷.血浆脂蛋白相关性磷脂酶A2对急性冠脉综合征患者早期预后的预测价值[D].天津医科大学,2016.]
- [15] QIN M M, HUANG Y X, CHEN X M, et al. The value of combined detection of LP-PLA2 and sd-LDL in the auxiliary diagnosis of atherosclerosis [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2019, 42(1): 38-43. [秦明明,黄雨馨,陈雪梅,等.Lp-PLA2与sd-LDL联合检测对动脉粥样硬化的辅助诊断价值[J].中华检验医学杂志,2019,42(1):38-43.]
- [16] FU J P, ZHANG Y, XU B, et al. Correlation among serum ischemic modified albumin, homocysteine and coronary atherosclerotic heart disease and the diagnostic value of combined detection[J]. China Medicine, 2019, 14(5): 664-668. [付建平,张羽,徐彬,等.血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性及联合检测对疾病的临床诊断价值[J].中国医药,2019,14(5):664-668.]
- [17] TANG W B. A correlation analysis of serum D-dimer, Hcy and sd - LDL in elderly patients with coronary heart disease [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2018, 10(35): 16-18. [唐文博.老年冠心病患者血清D-二聚体、Hcy与sd-LDL的相关性研究[J].中医临床研究,2018,10(35):16-18.]
- [18] CHEN S S, CHEN Q H, LI X D. Changes and clinical significance of serum homocysteine and high - sensitivity C - reactive protein in hypertension and coronary heart disease [J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(5): 769-771. [陈珊珊,陈巧红,李心德.高血压、冠心病患者血清同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白水平的变化及临床意义[J].海南医学,2017,28(5):769-771.]
- [19] ZHAO X M, GAO L, LIU Y. Application of combined detection of serum homocysteine and high sensitive cardiac troponin T in diagnosis of coronary artery disease [J]. Journal of China Medical University, 2017, 46(1): 59-61. [赵晓萌,高雷,刘勇.血清同型半胱氨酸与超敏肌钙蛋白T联合检测在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断中的应用[J].中国医科大学学报,2017,46(1):59-61.]
- [20] HAN Y, WANG S, HUANG C, et al. Correlation analysis of serum Lp-PLA2 with Hcy, hsCRP and biochemical indexes in patients with acute ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2019, 28(8): 1026-1028. [韩媛,王爽,黄超,等.急性缺血性脑卒中患者血清Lp-PLA2与Hcy、hsCRP及生化指标的相关性分析[J].中华急诊医学杂志,2019,28(8):1026-1028.]
- [21] LI J, HUANG X M, JIANG Y Z, et al. Expression and clinical significance of serum retinol binding protein 4, superoxide dismutase and hypersensitive C-reactive protein in patients with acute ST-segment elevated myocardial infarction [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2020, 32(10): 1199-1202. [李静,黄晓明,姜友珍,等.联合检测RBP4和SOD及hs-CRP在急性ST段抬高型心肌梗死中的表达及意义[J].中华危重病急救医学,2020,32(10):1199-1202.]
- [22] HU J W, YU H Y, LIU X X, et al. Correlation between visfatin, retinol binding protein 4 and coronary heart disease [J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(1): 181-184. [胡剑威,于洪尧,刘欣欣,等.内脂素、视黄醇结合蛋白4与冠心病的相关性分析[J].现代预防医学,2020,47(1):181-184.]
- [23] CAO J Q, DING Y Y, ZHENG H C. The association between serum retinol binding protein 4 and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. Prevention and Treatment of Cardio - Cerebral - Vascular Disease, 2020, 20(1): 80-82. [曹佳齐,丁跃有,郑宏超.血清视黄醇结合蛋白4与冠状动脉支架植入术后再狭窄的相关性分析[J].心脑血管病防治,2020,20(1):80-82.]
- [24] ZHU J P, ZHU L R. Association among oxidized low density lipoprotein and the expression of Notch1, Notch2 in CD4+T cells in patients with acute coronary syndrome [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 36(9): 865-868. [朱家平,朱李茹.氧化型低密度脂蛋白与急性冠状动脉综合征患者CD4+T细胞Notch1、Notch2表达的相关性研究[J].天津中医药,2019,36(9):865-868.]
- [25] SONG X Y, GAO B, DONG H. Correlation between serum APN, HO-1, Ox-LDL and severity of coronary artery stenosis in patients with acute coronary syndrome [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 15(22): 2228-2232. [宋小英,高波,董晗.急性冠状动脉综合征患者血清APN、HO-1、Ox-LDL水平与冠状病变程度的相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2016,15(22):2228-2232.]