

• 临床研究 •

血清妊娠血浆相关蛋白 A 与冠心病斑块稳定性的关系

周海波, 胡文志, 张博晴, 孙烈, 杨季明, 洪梅

[摘要] 目的 研究血清妊娠血浆相关蛋白 A(PAPP-A) 水平与冠心病斑块稳定程度的相关性。方法 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测了 230 例拟诊冠心病患者的 PAPP-A 水平,其中急性心肌梗死 50 例,不稳定型心绞痛 110 例,稳定型心绞痛 40 例,另 30 例为非冠心病,并对冠心病患者进行冠状动脉造影病变形态学分析,比较不同类型的冠心病及不同形态斑块的 PAPP-A 水平。结果 血清 PAPP-A 在急性心肌梗死组为 (26.13 ± 4.65) mIU/L,不稳定型心绞痛组为 (20.37 ± 5.78) mIU/L,明显高于稳定型心绞痛组 (12.82 ± 3.94) mIU/L 和非冠心病组 (10.70 ± 2.86) mIU/L(均 $P < 0.01$,不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组比较, $P < 0.05$)。血清 PAPP-A 在 II 型斑块组中的水平为 (24.52 ± 4.82) mIU/L,明显高于其他型斑块组 (16.82 ± 5.37) mIU/L 及非冠心病组 (10.70 ± 2.86) mIU/L(均 $P < 0.01$)。结论 血清 PAPP-A 水平与冠心病斑块稳定性相关。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化; 冠状动脉造影; 妊娠血浆相关蛋白 A

Relationship between Serum Pregnancy Associated Plasma Protein A and Plaque Stability of Coronary Lesion ZHOU Hai-bo, HU Wen-zhi, ZHANG Bo-qing, et al. Department of Cardiology, Nanjing Medical University Second Hospital, Nanjing 210011, Jiangsu, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and plaque stability of coronary lesion. **Methods** Levels of serum PAPP-A were measured among 230 patients seemed as coronary heart disease (CHD) including 50 cases with acute myocardial infarction (AMI), 110 cases with unstable angina pectoris (UAP), 40 cases with stable angina pectoris (SAP) and 30 cases without CHD as control by enzyme-linked immunoassay (ELISA). Angiographic morphology of the coronary lesion was assessed in patients with CHD. Then, the serum PAPP-A levels were compared among different types of CHD and plaque. **Results** Serum PAPP-A levels were significantly higher in the AMI group (26.13 ± 4.65) mIU/L and UAP group (20.37 ± 5.78) mIU/L than in the SAP group (12.82 ± 3.94) mIU/L and without CHD group (10.70 ± 2.86) mIU/L ($P < 0.01$, UAP group vs AMI group, $P < 0.05$). Serum PAPP-A levels were significantly higher in the type II lesions (24.52 ± 4.82) mIU/L than in the other type lesions group (16.82 ± 5.37) mIU/L and in the control group (10.70 ± 2.86) mIU/L ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum PAPP-A level was closely associated with plaque stability of coronary lesion.

Key words: coronary atherosclerosis; coronary angiography; pregnancy-associated plasma protein A

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)03-0276-03

[本文著录格式] 周海波, 胡文志, 张博晴, 等. 血清妊娠血浆相关蛋白 A 与冠心病斑块稳定性的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(3): 276-278.

急性冠状动脉综合症的冠心病事件不仅是由于动脉粥样硬化在进展,更重要的是斑块不稳定、破裂、血管收缩和局部血栓形成,导致部分或全部血管阻塞^[1]。炎症反应在冠状动脉粥样硬化斑块稳定性中发挥重要作用^[2],血清妊娠血浆相关蛋白 A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)是冠状动脉粥样硬化斑块的炎症标记物,与斑块的进展密切相关,且是冠心病的重要独立危险因素^[3]。我们研究了不同类型冠心病血清 PAPP-A 水平以及不同类型斑块的血清 PAPP-A 水平,以此来研究 PAPP-A 和斑块稳定性的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2004 年 9 月~2006 年 10 月在本科经过冠状动脉造影确诊的冠心病和非冠心病的患者。稳定型心绞痛(SAP)和不稳定型心绞痛(UAP)断标准分别参照 ACC/AHA 2002 年慢性稳定型心绞痛临床

指南^[4]和不稳定型心绞痛和非 ST 抬高心肌梗死临床指南^[5],急性心肌梗死(AMI)诊断根据 2001 年 12 月中华医学会制定的《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]。稳定型和不稳定型心绞痛均在发病后 1 周内行冠状动脉造影,急性心肌梗死均在溶栓后 2 周内行冠状动脉造影。冠心病定义为至少有 1 支心外膜血管狭窄 $\geq 50\%$ (AMI 例外,有 8 例梗死相关血管溶栓后狭窄 $< 50\%$)。非冠心病组多为因胸痛行冠状动脉造影,入选者的冠状动脉光滑无病变。排除感染、外伤、恶性肿瘤、急性风湿性关节炎等免疫性疾病及近 3 个月内服用过他汀类药物者,非冠心病组排除脑血管或外周血管病。

1.2 研究方法

1.2.1 PAPP-A 测定 患者入院后清晨空腹采血 2 ml,分离血清,酶联免疫吸附法(ELISA)定量测定 PAPP-A 浓度。试剂盒购自中国生物科技工程有限公司,试剂盒中 PAPP-A 标准品根据 WHO 和国内有关参考标准制备。

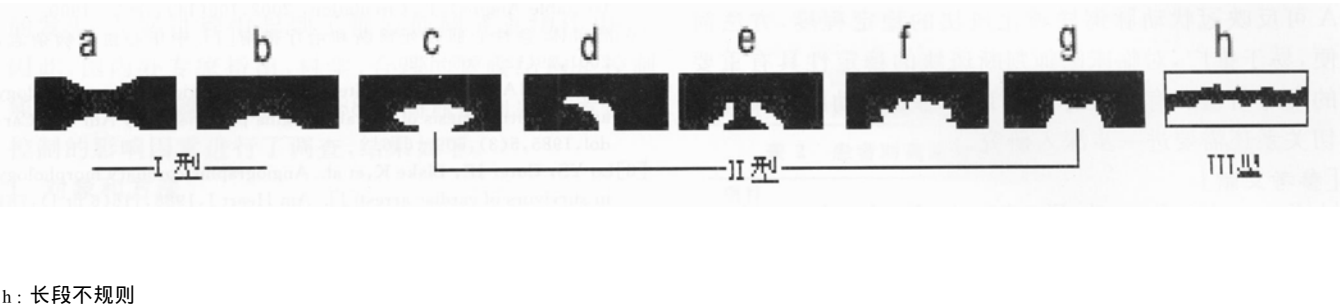
1.2.2 冠状动脉造影及斑块形态学分型、分组 冠状

作者单位:南京医科大学第二附属医院心血管内科,江苏南京市 210011。作者简介:周海波(1980-),男,江苏江都市人,医师,主要从事冠心病研究。

动脉造影采用 Judkin 氏法,每一血管多体位投影。对狭窄在 50 % ~ 100 % 的斑块进行形态学分析(AMI 例外)。若患者左主干和/或 3 只冠状动脉均存在可分析的病变时,则仅挑选 1 支血管进行分析,选择优先次序为左主干>前降支>回旋支(右冠状动脉)。急性心肌梗死主要分析溶栓再通梗死相关病变,病变部位通过运

动负荷心肌显像和心电图变化决定。未溶栓、陈旧性心肌梗死及经皮冠状动脉成型术(PTCA)再通的病变不作形态学分析。

1.2.3 斑块的形态学分型 综合 Ambrose 等^[7]及 Lo 等的分型方法,分为 3 型(图 1):a: 向心或偏心;g: 火山口;



h: 长段不规则

图 1 冠状动脉病变形态分型示意图

1.2.4 形态学分组 若一支冠状动脉同时存在 2 型以上病变时,则以 II 型病变优先归组,分 3 组。① II 型病变组;②其他型病变组,包括 I 型和 III 型病变;③对照组,为非冠心病组。

1.3 统计学方法 用 SPSS 11.0 for Windows 处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。多组计量资料组间比较采用 ANOVA 检验,计数资料比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 不同类型冠心病 PAPP-A 水平 各冠心病组血清 PAPP-A 水平均明显高于非冠心病组($P < 0.01$);急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组的血清 PAPP-A 水平明显高于稳定型心绞痛组($P < 0.01$),急性心肌梗死组较不稳定型心绞痛组增高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 PAPP-A 水平比较(mIU/L)

组别	例数	PAPP-A
AMI 组	50	26.13 ± 4.65 ^{a,b,c}
UAP 组	110	20.37 ± 5.78 ^{a,b}
SAP 组	40	12.82 ± 3.94 ^a
非冠心病组	30	10.70 ± 2.86

注:a:与非冠心病组比较, $P < 0.01$;b:与 SAP 组比较, $P < 0.01$;c:与 UAP 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 冠状动脉斑块不同形态组比较 3 组患者各项指标组间一般临床资料,如年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、高血脂比较无显著性差异($P > 0.05$)。但 II 型斑块组中的 PAPP-A 水平明显高于其他型斑块组及非冠心病组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 各形态组的一般临床资料及血清 PAPP-A 的水平比较(例)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	吸烟	高血压	糖尿病	高血脂	PAPP-A(mIU/L)
II 型病变组	96	61 ± 15.6	66/30	68	60	38	32	24.52 ± 4.82 ^{a,b}
其他型病变组	104	59 ± 13.8	68/36	72	57	37	28	16.82 ± 5.37 ^b
非冠心病组	30	58 ± 12.1	18/12	20	14	10	9	10.70 ± 2.86

注:a:与其他型病变组比较, $P < 0.01$;b:与非冠心病组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

近年来发现,PAPP-A 是胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)相关的金属蛋白酶,可以裂解胰岛素生长因子结合蛋白 4,增强 IGF-1 的生物学功能^[9]。IGF-1 可促进血管平滑肌细胞及血管内膜细胞的增生和凋亡以及细胞外基质重塑,促进炎症细胞因子的释放;认为 IGF-1 是动脉粥样硬化的促进剂^[10]。作为金属蛋白酶家族一员,推测 PAPP-A 可能是炎症因子或其他冠心病的危险因素作用于单核/巨噬细胞或血管平滑肌细胞释放的一种物质,该物可能同样具有消解粥样斑块的纤维帽的作用;PAPP-A 也可能通过 IGF-1 作用,引起炎症细胞因子释放及炎症

细胞激活而引起动脉粥样斑块的不稳定。

Levin 等通过尸体冠状动脉造影形态学表现与病理检查比较研究发现,冠状动脉造影所示不规则病变(II 型斑块)常代表斑块破裂(或溃疡)伴或不伴有表面血栓形成^[11]。Ambrose 等证实,不稳定型心绞痛患者中 II 型斑块的发生率明显高于稳定型心绞痛患者的 II 型斑块发生率(70 % vs 16 %)^[7]。

本研究显示,血清 PAPP-A 在非冠心病组、其他型斑块组、II 型斑块组有逐步升高的趋势,II 型斑块组中的水平明显高于其他型斑块组及非冠心病组,而 3 组患者其他可能影响 PAPP-A 水平的因子组间无显著性差异,并且 ACEI 和肠溶阿司匹林的使用在各组间也

无显著性差异。提示 PAPP-A 的增高与斑块破裂发生率密切相关。研究发现,血清 PAPP-A 在非冠心病组、稳定型心绞痛组、不稳定型心绞痛组、急性心肌梗死组逐步升高,血清 PAPP-A 在急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组明显高于稳定型心绞痛、非冠心病组亦支持此点。

综上所述,在排除其他炎症的情况下,血清 PAPP-A 可反映冠状动脉粥样硬化斑块的稳定程度,方法简便,易于推广,对临床医师判断斑块的稳定性具有重要的参考价值。有关血清 PAPP-A 与冠状动脉斑块的确切关系还需要进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Katritsis DG, Pantos J, Efsthathopoulos E. Hemodynamic factors and atheromatic plaque rupture in the coronary arteries: from vulnerable plaque to vulnerable coronary segment[J]. Coron Artery Dis, 2007,18(3):229-237.
- [2] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2002,105(9):1135-1143.
- [3] Elesber AA, Lerman A, Denktas AE, et al. Pregnancy associated plasma protein A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department[J]. Int J Cardiol, 2007,117(3):365-369.
- [4] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/ AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association

Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(1):159-168.

- [5] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/ AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)[J]. Circulation, 2002,106(14):1893-1900.
- [6] 高润林. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001,29(12):705-720.
- [7] Ambrose JA, Winster SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris[J]. J Am Coll Cardiol, 1985,5(3):609-616.
- [8] Lo YS, Cuter JE, Blake K, et al. Angiographic coronary morphology in survivors of cardiac arrest[J]. Am Heart J, 1988,115(6 pt 1):781-785.
- [9] Sudo N, Shimizu T, Kawashima C, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) system during follicle development in the bovine ovary: relationship among IGF-1, type 1 IGF receptor (IGFR-1) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007,264(1-2):197-203.
- [10] Patrice D, Yao Hua S, Yangxin L, et al. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004,24(3):435-444.
- [11] Levin DC, Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: Histopathologic correlation[J]. Circulation, 1982,66(5 pt 2):316-320.

(收稿日期:2007-07-28 修回日期:2007-09-04)