

血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术中无复流的关系研究

程 飞, 李诗成, 涂 昌, 兰 军

【摘要】 目的 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者急诊经皮冠状动脉介入 (PCI) 术中无复流的关系。**方法** 连续选取 2013 年 8 月—2014 年 10 月东莞市第三人民医院心内科收治的因 STEMI 住院并行急诊 PCI 的患者 158 例, 根据急诊 PCI 术中无复流发生情况分为正常复流组 128 例和无复流组 30 例。比较两组患者临床资料, 包括年龄、性别、吸烟情况、血压、心率、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血清 Lp-PLA2 水平、发病—再灌注时间、入院至球囊扩张时间 (D2B)、球囊扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸情况、合并其他血管病变情况及冠状动脉 [左前降支 (LAD)、右冠状动脉 (RCA)、左回旋支 (LCX)] 闭塞情况, 采用多因素 logistic 回归分析筛选 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的影响因素。**结果** 两组患者年龄、性别、吸烟率、收缩压、舒张压、心率、空腹血糖、LDL-C、D2B、球囊扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸率、合并其他血管病变者所占比例及 LAD、RCA、LCX 闭塞发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 无复流组患者血清 Lp-PLA2 水平高于正常复流组、发病—再灌注时间长于正常复流组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 血清 Lp-PLA2 水平 [$OR = 3.203, 95\% CI (1.734, 5.919)$]、发病—再灌注时间 [$OR = 8.908, 95\% CI (3.698, 21.464)$] 是 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素 ($P < 0.05$); 校正发病—再灌注时间后, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 血清 Lp-PLA2 水平是 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素 [回归系数 = 1.160, $OR = 3.190, 95\% CI (1.955, 5.204), P = 0.000$]。**结论** 血清 Lp-PLA2 水平是 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素, 早期检测血清 Lp-PLA2 水平可初步评估 PCI 术中无复流发生风险。

【关键词】 心肌梗死; 脂蛋白磷脂酶 A2; 血管成形术, 气囊, 冠状动脉; 无复流

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.01.005

程飞, 李诗成, 涂昌, 等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术中无复流的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (1): 16-19, 28. [www.syxnf.net]

Cheng F, Li SC, Tu C, et al. Relationship between serum Lp-PLA2 level and intra-operative no-reflow of STEMI patients treated by primary PCI [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (1): 16-19, 28.

Relationship Between Serum Lp-PLA2 Level and Intra-operative No-reflow of STEMI Patients Treated by Primary PCI CHENG Fei, LI Shi-cheng, TU Chang, et al. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523326, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum Lp-PLA2 level and intra-operative no-reflow of STEMI patients treated by primary PCI. **Methods** A total of 158 STEMI patients treated by primary PCI were selected in the Third People's Hospital of Dongguan from August 2013 to October 2014, and they were divided into A group (without intra-operative no-reflow, $n = 128$) and B group (with intra-operative no-reflow, $n = 30$) according to the incidence of intra-operative no-reflow. Clinical data was compared between the two groups, including age, gender, smoking status, blood pressure, heart rate, FBG, LDL-C, serum Lp-PLA2 level, duration between attack and reperfusion, duration between admission and balloon dilatation, times of balloon dilatation, number of stents, length of stents, thrombus aspiration condition, complication of other vasculopathy, occlusion situation of LAD, RCA and LCX, and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of intra-operative no-reflow of STEMI patients treated by primary PCI. **Results** No statistically significant differences of age, gender, smoking rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, FBG, LDL-C, duration between admission and balloon dilatation, times of balloon dilatation, number of stents, length of stents, thrombus aspiration rate, proportion of complication of other vasculopathy, occlusion rate of LAD, RCA or LCX was

作者单位: 523326 广东省东莞市第三人民医院心内科

通信作者: 兰军, 523326 广东省东莞市第三人民医院心内科; E-mail: mdf2006@126.com

found between the two groups ($P > 0.05$); while duration between attack and reperfusion of A group was statistically significantly longer than that of B group, serum Lp-PLA2 level of A group was statistically significantly higher than that of B group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that, serum Lp-PLA2 level [$OR = 3.203, 95\% CI (1.734, 5.919)$], duration between attack and reperfusion [$OR = 8.908, 95\% CI (3.698, 21.464)$] were independent risk factors of intra-operative no-reflow of ASTEMI patients treated by primary PCI ($P < 0.05$); after correction of duration between attack and reperfusion, the multivariate logistic regression analysis showed that, serum Lp-PLA2 level was an independent risk factor of intra-operative no-reflow of ASTEMI patients treated by primary PCI [$B = 1.160, OR = 3.190, 95\% CI (1.955, 5.204), P = 0.000$]. **Conclusion** Serum Lp-PLA2 level is an independent risk factor of intra-operative no-reflow of ASTEMI patients treated by primary PCI, early detection of serum Lp-PLA2 level is helpful to evaluate the risk of intra-operative no-reflow of ASTEMI patients treated by primary PCI.

【Key words】 Myocardial infarction; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Angioplasty, balloon, coronary; No-reflow

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, ASTEMI) 是冠心病的严重类型, 急诊经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗 ASTEMI 具有冠状动脉开通率高、并发症少、病死率低等优点。随着 ASTEMI 急诊 PCI 的普及, 无复流发生率增高, 严重影响患者的预后, 且成为心血管介入医生面临的一大难题。无复流是指接受 PCI 的心肌梗死患者梗死相关动脉 (IRA) 开通, 心外膜冠状动脉闭塞解除, 排除冠状动脉痉挛、栓塞、撕裂、夹层等情况, 心肌组织仍存在灌注不足的现象^[1-3]。出现无复流的患者再梗死、恶性心律失常、充血性心力衰竭和心源性猝死的发生率和病死率均明显升高, 严重影响急诊 PCI 的临床疗效, 因此预测无复流的发生、对无复流高危患者采取相应措施至关重要。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是一种炎性标志物^[4], 众多研究表明, Lp-PLA2 水平升高与急性冠脉综合征 (ACS) 患者冠状动脉事件发生率增高有关^[5-7]。目前有关 Lp-PLA2 与 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流关系的研究报道较少。本研究拟探讨血清 Lp-PLA2 水平与 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的关系, 旨在为无复流寻找一种有效的预测因子, 进而减少无复流的发生, 改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选择 2013 年 8 月—2014 年 10 月东莞市第三人民医院心内科收治的因 ASTEMI 住院并行急诊 PCI 患者 158 例。ASTEMI 诊断标准: 持续胸痛时间 ≥ 30 min, 含服硝酸甘油不能缓解; 相邻两个或以上导联 ST 段弓背向上抬高: 在胸导联 ST 段抬高 ≥ 0.2 mV 和/或其他导联 ≥ 0.1 mV; 血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 和/或肌钙蛋白 T 升高至少 1 倍以上^[8]。并排除合并心肌炎、心肌病、妊娠、感染、肿瘤、创伤、严重肝肾肾功能不全及自身免疫性疾病患者。所有患者采用 Judkins 法经桡动脉或股动脉途径行冠状动脉造影检查及 PCI, 检查结果由两位有经验的介入医师独立分析明确诊断, 其中 TIMI 血流分级 \leq II 级者即可诊断为无复

流。根据急诊 PCI 术中无复流发生情况将所有患者分为正常复流组 128 例和无复流组 30 例。

1.2 TIMI 血流分级 0 级: 无再灌注或闭塞远端无血流; I 级: 部分灌注, 造影剂部分通过闭塞部位, 但不能使远端冠状动脉充分显影; II 级: 部分再灌注或造影剂能完全充盈冠状动脉远端, 但造影剂进入和清除的速度都较正常的冠状动脉慢; III 级: 完全再灌注, 造影剂在冠状动脉内能迅速充盈和清除。

1.3 方法 所有入选患者急诊 PCI 术前常规给予负荷量拜阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg, PCI 术中给予肝素 100 U/kg, 术中每延长 1 h 鞘管内追加肝素 1 000 U。以右股动脉或右桡动脉为穿刺入路行冠状动脉造影, 多体位投照明确 IRA。PCI 操作方法按照标准 PCI 术实施, 支架长度按照病变血管长度选择, 支架直径按照与靶血管正常节段直径 1.1:1.0 选择。术中出现无复流时首先给予相应药物 (硝酸甘油、硝酸钠、维拉帕米或地尔硫草、替罗非班等) 处理, 若使用血栓抽吸, 则至少抽吸 2 次。重复冠状动脉造影, 观察 TIMI 血流分级有无改善。

1.4 观察指标 比较两组患者临床资料, 包括年龄、性别、吸烟情况、血压、心率、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血清 Lp-PLA2 水平、发病-再灌注时间、入院至球囊扩张时间 (D2B)、球囊扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸情况、合并其他血管病变情况及冠状动脉 [左前降支 (LAD)、右冠状动脉 (RCA)、左回旋支 (LCX)] 闭塞情况。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的影响因素分析采用多因素 logistic 回归分析, 自变量选取采用逐步筛选法 ($\alpha = 0.01$)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 两组患者年龄、性别、吸烟率、收缩压、舒张压、心率、空腹血糖、LDL-C、D2B、球囊

扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸率、合并其他血管病变者所占比例及LAD、RCA、LCX 闭塞发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 无复流组患者血清Lp-PLA2水平高于正常血流组、发病-再灌注时间长于正常血流组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表1)。

2.2 多因素分析 采用逐步筛选法最终选取Lp-PLA2、发病-再灌注时间、球囊扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸、冠状动脉闭塞部位、合并其他血管病变作为自变量(赋值见表2), 将无复流作为因变量(否=0, 是=1)进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示血清Lp-PLA2水平、发病-再灌注时间是 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素 ($P < 0.05$, 见表3)。校正发病-再灌注时间后, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 血清Lp-PLA2水平是 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素 [回归系数 = 1.160, $OR = 3.190$, 95% $CI (1.955, 5.204)$, $P = 0.000$]。

表2 变量赋值
Table 2 Variable assignment

变量	赋值
Lp-PLA2	<100 mg/L = 1, 100 ~ 199 mg/L = 2, 200 ~ 299 mg/L = 3, ≥300 mg/L = 4
发病-再灌注时间	<3 h = 1, 3 ~ 5 h = 2, 6 ~ 9 h = 3, >9 h = 4
球囊扩张次数	实测值
支架数量	实测值
支架长度	实测值
血栓抽吸	否 = 0, 是 = 1
冠状动脉闭塞部位	LAD = 1, RCA = 2, LCX = 3
合并其他血管病变	无 = 0, 有 = 1

表1 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis on influencing factors of intra-operative no-reflow of ASTEMI patients treated by primary PCI

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女)	吸烟 [$n(\%)$]	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	Lp-PLA2 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)
正常血流组	128	65.7 ± 11.7	78/50	70(54.7)	137 ± 26	79 ± 13	78.5 ± 18.9	6.12 ± 1.93	2.80 ± 1.00	196.51 ± 81.64
无复流组	30	63.6 ± 10.3	16/14	17(56.7)	131 ± 26	75 ± 16	82.2 ± 17.0	6.68 ± 2.05	2.95 ± 1.96	315.30 ± 75.97
$t(\chi^2)$ 值		0.904	0.583 ^a	0.038 ^a	1.138	1.449	0.983	1.414	0.598	7.264
P 值		0.367	0.445	0.844	0.257	0.149	0.327	0.159	0.551	0.000

组别	发病-再灌注时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	D2B ($\bar{x} \pm s$, h)	球囊扩张次数 ($\bar{x} \pm s$, 次)	支架数量 ($\bar{x} \pm s$, 个)	支架长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	血栓抽吸 [$n(\%)$]	合并其他血管病变 [$n(\%)$]	LAD 闭塞 [$n(\%)$]	RCA 闭塞 [$n(\%)$]	LCX 闭塞 [$n(\%)$]
正常血流组	5.50 ± 1.67	0.46 ± 0.09	1.5 ± 0.6	1.44 ± 0.50	21.48 ± 6.26	27(21.1)	59(46.1)	58(45.3)	45(35.2)	25(19.5)
无复流组	7.22 ± 1.22	0.47 ± 0.10	1.6 ± 0.6	1.43 ± 0.50	22.15 ± 6.60	7(23.3)	14(46.7)	14(46.7)	12(40.0)	5(16.7)
$t(\chi^2)$ 值	5.131	0.536	0.822	0.099	0.522	0.072	0.003 ^a	0.008 ^a	0.247 ^a	0.130 ^a
P 值	0.000	0.593	0.412	0.922	0.602	0.788	0.955	0.927	0.619	0.719

注: LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, Lp-PLA2 = 脂蛋白相关磷脂酶 A2, D2B = 入院至球囊扩张时间, LAD = 左前降支, RCA = 右冠状动脉, LCX = 左回旋支; 1 mm Hg = 0.133 kPa; ^a 为 χ^2 值

表3 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on influencing factors of intra-operative no-reflow of ASTEMI patients treated by primary PCI

变量	回归系数	SE	Wald χ^2 值	OR(95% CI)	P 值
Lp-PLA2	1.164	0.313	13.825	3.203(1.734, 5.919)	0.000
发病-再灌注时间	2.187	0.449	23.762	8.908(3.698, 21.464)	0.000
球囊扩张次数	0.015	0.391	0.001	1.015(0.472, 2.182)	0.970
支架数量	-0.003	0.561	0.000	1.003(0.332, 2.995)	0.995
支架长度	0.311	0.396	0.619	1.365(0.628, 2.967)	0.431
血栓抽吸	-0.227	0.763	0.131	1.255(0.170, 3.384)	0.717
冠状动脉闭塞位置	0.275	0.673	0.167	1.317(0.352, 4.926)	0.683
合并其他血管病变	-0.851	0.494	2.966	2.341(0.162, 3.125)	0.085

3 讨论

随着冠状动脉介入技术的发展, ASTEMI 患者行急诊 PCI 在临床逐渐得到普及, 且挽救了众多患者的生命并改善了患者的预后, 其已成为治疗 ASTEMI 的有效方法^[9]。有研究显示, 冠状动脉慢血流、无复流是 PCI 术中的严重并发症, 在 ACS 患者行急诊 PCI 术中尤为常见, 其发生率高达 20%^[10-12]。有研究显示, PCI 术中出现无复流的患者易发生充血性心力衰竭、恶性心律失常和心源性猝死^[3,13]。已有多个研究证实, 慢血流、无复流对患者预后具有明显的负面影响, 抵消了 PCI 带来的益处, 且直接影响 PCI 的近期成功率^[3,14]。目前, 冠状动脉慢血流、无复流的发生原因和发生机制尚未完全

清楚,可能与微循环内皮功能障碍有关,包括缺血损伤、再灌注损伤、远端微循环栓塞及冠状动脉微循环易损性^[15]。研究显示,血栓抽吸导管的应用可明显降低 PCI 术中无复流发生率,尤其是高血栓负荷病变患者^[16];且在溶栓失败后行补救 PCI 时,采用手动血栓抽吸仍能明显降低无复流发生率^[17]。虽然急诊 PCI 术中联合血栓抽吸、冠状动脉内注射药物及提前使用他汀类药物均可有效减少无复流发生率^[5,18],但仍不能完全避免无复流的发生。目前,众多学者认为针对 PCI 术中慢血流、无复流,预防比治疗更重要,因此如何在 ASTEMI 急诊 PCI 术前预测无复流的发生风险具有重要的临床意义。Lp-PLA2 是一种炎性标志物,与氧化应激及内皮细胞功能损害有关,其是冠心病冠状动脉狭窄程度及斑块不稳定性的独立危险因素^[19-20],亦是冠心病、心肌梗死后心血管事件的独立预测因子^[21-22]。

本研究结果显示,血清 Lp-PLA2 水平、发病-再灌注时间是 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素,且校正发病-再灌注时间后,多因素 logistic 回归分析结果仍显示,血清 Lp-PLA2 水平是 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素,因此血清 Lp-PLA2 水平可作为 PCI 术前初步评估术中无复流的预测因素。有研究表明,球囊扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸、合并其他血管病变等可能参与 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的发生^[11,15-18],因此临床上主张对无复流高风险患者术中采取减少球囊扩张次数和支架数量、缩短支架长度、提前使用血管扩张剂或血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂及血栓抽吸等措施来减少无复流的发生。但本研究结果显示,球囊扩张次数、支架数量、支架长度、血栓抽吸、合并其他血管病变与 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的发生无关,可能与本研究所选患者在急诊 PCI 术中球囊扩张次数一般不超过 3 次、置入支架一般不超过 2 个等操作习惯有关。D2B 是发病-再灌注时间的一部分,应与无复流有关,但本研究结果显示,两组患者 D2B 间无差异,可能与本研究入选患者 D2B 均在 1.5 h 内有关。

综上所述,血清 Lp-PLA2 水平是 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的独立危险因素,早期检测血清 Lp-PLA2 水平可初步评估 PCI 术中无复流的发生风险,应采取相应措施以减少无复流的发生,改善患者的预后。但由于本研究样本量较小,血清 Lp-PLA2 水平是否能有效预测 ASTEMI 患者急诊 PCI 术中无复流的发生,尚需临床研究进一步证实。

作者贡献:程飞、兰军进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;程飞、涂昌、李诗成进行实验实施、评估、资料收集;兰军进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention [J]. *Circulation*, 1994, 89 (6): 2514-2518.
- [2] Kloner RA, Dai W. Glycoprotein II b/III a inhibitors and no-reflow [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (2): 284-286.
- [3] Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99 (4): 442-445.
- [4] Kim JY, Hyun YJ, Jang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with coronary artery disease and markers of oxidative stress: a case-control study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88 (3): 630-637.
- [5] Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A (2) in inflammation and atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (8): 764-772.
- [6] Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2005, 111 (5): 570-575.
- [7] May HT, Horne BD, Anderson JL, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death [J]. *Am Heart J*, 2006, 152 (5): 997-1003.
- [8] Galiuto L, Paraggio L, Liuzzo G, et al. Predicting the no-reflow phenomenon following successful percutaneous coronary intervention [J]. *Biomark Med*, 2010, 4 (3): 403-420.
- [9] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9351): 13-20.
- [10] Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation [J]. *Heart*, 2003, 89 (7): 731-737.
- [11] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (4): 281-292.
- [12] Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72 (7): 950-957.
- [13] Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2004, 109 (9): 1121-1126.
- [14] Galiuto L, Garramone B, Scarù A, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (5): 552-559.

(下转第 28 页)