

血清锌指样转录因子 2 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠心病冠状动脉狭窄程度的相关性

邱云峰, 李德才, 张大勇

四川绵阳四〇四医院心血管内科, 四川 绵阳 621000

摘要: 目的 观察冠心病患者血清锌指样转录因子 2(KLF2)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)的变化,并分析其与冠状动脉(冠脉)狭窄程度的相关性。方法 选取 2017 年 9 月至 2018 年 10 月收治的 106 例冠心病患者作为观察组,依据冠脉狭窄程度分为四个亚组(轻度组、中度组、重度组及完全闭塞组),依据冠脉病变支数分为三个亚组(单支组、双支组与多支组),并取同期 106 例健康体检者纳入对照组,比较不同冠脉狭窄程度亚组与不同冠脉病变支数亚组血清 KLF2 与 LP-PLA2 水平、Gensini 积分,并分析血清 KLF2、LP-PLA2 水平与 Gensini 积分的相关性。结果 血清 KLF2:对照组 > 单支组 > 双支组 > 多支组;血清 LP-PLA2:对照组 < 单支组 < 双支组 < 多支组;Gensini 积分:单支组 < 双支组 < 多支组,总体比较和两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。血清 KLF2:对照组 > 轻度组 > 中度组 > 重度组 > 完全闭塞组;血清 LP-PLA2:对照组 < 轻度组 < 中度组 < 重度组 < 完全闭塞组;Gensini 积分:轻度组 < 中度组 < 重度组 < 完全闭塞组,总体比较和两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,冠心病患者血清 KLF2 与 Gensini 积分呈负相关($r = -0.596, P < 0.01$),LP-PLA2 与 Gensini 积分呈正相关性($r = 0.478, P < 0.05$)。结论 冠心病患者血清 KLF2、LP-PLA2 水平与冠脉狭窄程度存在显著相关性,其检测可为冠脉病变评估提供一定依据。

关键词: 冠心病; 锌指样转录因子 2; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠状动脉狭窄; Gensini 积分

中图分类号: R 541.4 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)07-0952-04

Correlation between serum Krüppel-like factor 2 and lipoprotein-associated phospholipase A2 levels and degree of coronary stenosis in patients with coronary heart disease

DI Yun-feng, LI De-cai, ZHANG Da-yong

Department of Cardiology, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Corresponding author: LI De-cai, E-mail: lide777@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the change of serum Krüppel-like factor 2 (KLF2) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) in patients with coronary heart disease, and analyze the correlation between KLF2 and the degree of coronary stenosis. **Methods** A total of 106 patients with coronary heart disease from September 2017 to October 2018 were selected as the observation group. According to the degree of coronary stenosis, they were divided into four subgroups (mild group, moderate group, severe group and complete occlusion group). According to the number of diseased coronary arteries, they were divided into three subgroups (single branch group, double branch group and multi branch group). And 106 healthy check up persons in the same period were included in the control group. The levels of serum KLF2, LP-PLA2 and Gensini score were compared between the subgroups with different degree of coronary stenosis and the subgroups with different number of diseased coronary arteries, and the correlation between the levels of serum KLF2, LP-PLA2 and Gensini score was analyzed. **Results** Serum KLF2: control group > single branch group > double branch group > multi branch group; serum LP-PLA2: control group < single branch group < double branch group < multi branch group; Gensini score: single branch group < double branch group < multi branch group; there were significant differences between groups ($P < 0.01, P < 0.05$). Serum KLF2: control group > mild group > moderate group > severe group > complete occlusion group; serum LP-PLA2: control group < mild group < moderate group < severe group < complete occlusion group;

Gensini score: light group < moderate group < severe group < compared between groups ($P < 0.01, P < 0.05$). Serum KLF2 was negatively correlated with Gensini score ($r = -0.590, r < 0.01$), and LP-PLA2 was positively correlated with Gensini score ($r = 0.478, P < 0.05$). **Conclusions** There is a significant correlation between KLF2, LP-PLA2 and the degree of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. The detection of KLF2 and LP-PLA2 could provide a basis for the evaluation of coronary lesions.

Key words: Coronary heart disease; Krüppel-like factor 2; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Degree of coronary stenosis; Gensini score

Fund program: Project of Health and Planning Commission of Sichuan Province (17PJ019)

冠心病发病机制较为复杂,属于多病因疾病,其病理生理基础为形成动脉硬化斑块。动脉粥样硬化和机体炎症存在紧密联系,炎症介质参与了粥样斑块形成以及最终破裂^[1-2]。研究表明,脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)属于心血管疾病的炎症标记物,其于动脉粥样硬化发生以及发展过程中起预测作用^[3-4]。亦有报道指出,血管内皮细胞中,锌指样转录因子 2(KLF2)有“分子开关”之称,于粥样硬化病变过程中参与各类因子转录调控^[5]。本研究以 106 例冠心病患者作为研究对象,探讨血清 KLF2、LP-PLA2 与冠心病患者冠状动脉(冠脉)狭窄程度的相关性,以期为冠心病病变临床的有效诊治提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 9 月至 2018 年 10 月期间收治的 106 例冠心病患者作为观察组,纳入标准:(1)冠脉造影检查显示阳性(≥ 1 支冠脉狭窄程度达到 50%)^[6];(2)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)合并糖尿病、高血压、慢性肾病或者慢性肝病等;(2)近 3 个月出现心血管事件;(3)处于哺乳或者妊娠期;(4)心脏瓣膜病或者心肌病患者;(5)恶性肿瘤患者;(6)合并感染、甲状腺功能亢进或者胰腺感染;(7)脑梗死患者。并取同期 106 例健康体检者纳入对照组(无冠心病史或者相关临床表现,各项检查正常)。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 收集观察组与对照组一般资料,主要为性别组成、年龄、体质指数(BMI)等。冠心病患者冠脉造影检查前、健康体检者来院后,采集清晨空腹静脉血 2 ml,通过高速离心机(型号:湘仪台式 H1850)完成离心过程,离心半径 5 cm,离心速率 2 000 r/min。以酶联免疫吸附法进行血清 KLF2、LP-PLA2 水平检测,具体方法严格依据试剂盒说明书,其中酶标仪选择 DR-200Bn 酶标分析仪,由美国 ABCAM 有限公司提供相关试剂盒。采取计算机密度测定法进行冠脉狭窄程度评价:轻度,50% ~ 75%;中度,76% ~ 90%;重度,91% ~ 99%;完全闭塞,100%。依据冠脉

狭窄程度将冠心病患者分为四个亚组:轻度组($n = 24$)、中度组($n = 32$)、重度组($n = 30$)及完全闭塞组($n = 20$)。测定冠心病患者 Gensini 积分,包括各段狭窄程度计分(1 分:冠脉狭窄 $\leq 25\%$; 2 分: $\sim 50\%$; 4 分: $\sim 75\%$; 8 分: $\sim 90\%$; 16 分: $\sim 99\%$; 32 分: $\sim 100\%$)以及各段系数,两者乘积等于 Gensini 积分^[7]。按照冠脉造影结果所显示的冠脉病变支数,将冠心病患者分为三个亚组:单支组($n = 40$)、双支组($n = 34$)与多支组($n = 32$)。

1.3 观察指标 比较观察组与对照组一般资料;比较不同冠脉狭窄程度亚组、不同冠脉病变支数亚组与对照组血清 KLF2 与 LP-PLA2 水平、Gensini 积分,并分析血清 KLF2、LP-PLA2 水平与 Gensini 评分的相关性。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用成组 t 值,多组比较采用 F 值检验及多重比较的 SNK-q 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;相关性分析用 Pearson 分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组一般资料比较 观察组与对照组性别、年龄及 BMI 等一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 不同冠脉病变支数患者与对照组血清 KLF2、LP-PLA2 水平、Gensini 积分比较 血清 KLF2:对照组 $>$ 单支组 $>$ 双支组 $>$ 多支组;血清 LP-PLA2:对照组 $<$ 单支组 $<$ 双支组 $<$ 多支组;Gensini 积分:单支组 $<$ 双支组 $<$ 多支组,总体比较和两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同冠脉狭窄程度患者与对照组血清 KLF2、LP-PLA2 水平、Gensini 积分比较 血清 KLF2:对照组 $>$ 轻度组 $>$ 中度组 $>$ 重度组 $>$ 完全闭塞组;血清 LP-PLA2:对照组 $<$ 轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组 $<$ 完全闭塞组;Gensini 积分:轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组 $<$ 完全闭塞组,总体比较和两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析 Pearson 相关分析结果示, 冠心病患者血清 KLF2 与 Gensini 积分呈负相关性 ($r = -0.596, P < 0.01$), LP-PLA2 与 Gensini 积分呈正相关性 ($r = 0.478, P < 0.05$)。

表 1 观察组与对照组一般资料比较 ($n = 106$)

组别	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)
	男	女		
观察组	58	48	50.37 ± 5.68	23.14 ± 2.48
对照组	56	50	51.23 ± 5.74	23.09 ± 2.45
χ^2/t 值	0.076		1.096	0.148
P 值	0.783		0.274	0.883

表 2 不同冠脉病变支数患者血清 KLF2、LP-PLA2 水平、Gensini 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KLF2 (pg/ml)	LP-PLA2 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Gensini 积分 (分)
对照组	106	5.01 ± 0.62	204.18 ± 30.26	-
单支组	40	1.63 ± 0.27 ^a	518.24 ± 70.23 ^a	21.45 ± 2.38
双支组	34	1.04 ± 0.16 ^{ab}	557.65 ± 72.39 ^{ab}	26.97 ± 2.71 ^b
多支组	32	0.85 ± 0.09 ^{abc}	604.18 ± 78.51 ^{abc}	30.64 ± 2.85 ^{bc}
F 值		1219.808	714.289	111.564
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较,^a $P < 0.05$; 与单支组比较,^b $P < 0.05$; 与双支组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 不同冠脉狭窄程度患者与对照组血清 KLF2、LP-PLA2 水平、Gensini 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KLF2 (pg/ml)	LP-PLA2 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Gensini 积分 (分)
对照组	106	5.01 ± 0.62	204.18 ± 30.26	-
轻度组	24	1.84 ± 0.31 ^a	489.36 ± 68.25 ^a	20.07 ± 2.35
中度组	32	1.45 ± 0.27 ^{ab}	525.48 ± 61.42 ^{ab}	25.36 ± 2.78 ^b
重度组	30	1.13 ± 0.15 ^{abc}	562.34 ± 76.85 ^{abc}	28.34 ± 3.02 ^{bc}
完全闭塞组	20	0.72 ± 0.08 ^{abcd}	609.39 ± 78.84 ^{abcd}	31.45 ± 3.69 ^{bcd}
F 值		840.677	533.370	61.628
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较,^a $P < 0.05$; 与轻度组比较,^b $P < 0.05$; 与中度组比较,^c $P < 0.05$; 与重度组比较,^d $P < 0.05$ 。

3 讨 论

冠脉病变程度属于评价冠心病患者病情严重程度常用临床指标, 人体心脏血流供应受到冠脉病变支数以及狭窄程度影响, 其为预测心肌梗死与不稳定性心绞痛非常重要的风险指标^[8-9]。冠心病患者血清内多种细胞因子浓度与动脉粥样硬化情况密切相关, 临床监测血清内炎症因子, 能在一定程度上反映患者血管损伤程度, 且和病情变化密切相关。探寻准确预测冠心病患者冠脉病变相应临床指标, 对改善该病风险分级管理及优化医疗资源配置具有重要意义。Spl/Krüppel 样转录因子家族成员之一为 KLF2, 其不仅于人体胚胎血管内皮组织表达, 有效维持血管正常发育, 同时可发挥抗炎、抗增殖及抗凝作用。相关研究表明, KLF2 可能通过冠脉斑块内平滑肌细胞、内皮

硬化病变的发生、发展^[10]。相关研究推测, 如果 KLF2 水平降低, 可能引起斑块组织中内皮细胞受损, 中性粒细胞及巨噬细胞黏附并大量分泌炎性介质, 促进脂肪细胞分化, 同时平滑肌细胞增殖并且迁移, 从而降低斑块稳定性, 推高心血管事件发生风险。Gensini 积分可反映冠脉狭窄及弥漫程度^[11]。本研究显示, Gensini 积分: 单支组 < 双支组 < 多支组, 轻度组 < 中度组 < 重度组 < 完全闭塞组, 提示随着冠心病患者冠脉病变支数增加与狭窄程度加重, Gensini 积分呈明显升高趋势。本研究中, 血清 KLF2: 对照组 > 单支组 > 双支组 > 多支组, 对照组 > 轻度组 > 中度组 > 重度组 > 完全闭塞组, 表明血清 KLF2 水平与冠心病患者冠脉病变支数及狭窄程度有关。相关性分析显示, 血清 KLF2 与 Gensini 积分呈显著负相关, 提示冠心病患者冠脉狭窄程度越严重, 血清 KLF2 水平越低。LP-PLA2 是一种酶, 能够水解脂肪酸。LP-PLA2 属于血管特异性炎症检测指标, 通常由巨噬细胞、单核细胞及 T 淋巴细胞分泌^[12]。近年来有研究证实, LP-PLA2 为与冠心病发病存在密切联系的一种炎性标志物^[13]。人体血清中 LP-PLA2 分子参与血脂代谢过程, 同时还能通过不同信号通路参与机体细胞炎症反应, 最终影响血管内皮组织损伤, 致动脉粥样硬化病变。相关研究指出, LP-PLA2 可对动脉粥样硬化形成产生促进作用, 为心血管事件发生的独立预测因子^[14]。本研究中, 血清 LP-PLA2: 对照组 < 单支组 < 双支组 < 多支组, 且对照组 < 轻度组 < 中度组 < 重度组 < 完全闭塞组, 提示冠心病患者血清 LP-PLA2 水平变化与其冠脉病变程度有关。经相关性分析可知, LP-PLA2 与 Gensini 积分呈显著正相关, 与杜文涛等^[15]研究结论一致, 说明冠心病患者血清 LP-PLA2 水平升高幅度越大, 其冠脉病变越严重。

综上所述, 血清 KLF2、LP-PLA2 水平与冠心病冠脉病变支数及狭窄程度密切相关, 能够在一定程度上反映患者冠脉病变情况, 具有重要检测意义。

参考文献

- [1] Li KB, Yang XY, Wang LF, et al. Modification of the association between smoking status and severity of coronary Stenosis by vitamin D in patients suspected of coronary heart disease[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (36) : e4817.
- [2] Durhan G, Hazirolan T, Sunman H, et al. Does coronary calcium scoring with a SCORE better predict significant coronary artery stenosis than without? Correlation with computed tomography coronary angiography[J]. Eur Radiol, 2015, 25 (3) : 776 - 784.

(下转第 958 页)

- ed small dense LDL-cholesterol and cardiometabolic traits in a south African population [J]. Indian J Clin Biochem, 2019, 34 (3): 304 – 311.
- [3] 沈昊. 苏州吴江地区健康人群小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的调查分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(8): 1098 – 1100.
- [4] 韩耀霞, 张强, 边云飞, 等. 冠心病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与小而密低密度脂蛋白胆固醇的相关性研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 383 – 386.
- [5] 薛桥臻, 王彤, 李敬敬, 等. 血清 sdLDL-C 水平与急性脑梗死发生及颈动脉粥样硬化斑块稳定性之间的关系 [J]. 山东医药, 2019, 59(1): 70 – 72.
- [6] 仪忠俊, 董保华, 牛兆青, 等. 低密度脂蛋白胆固醇在脑小血管病中的临床意义及其与患者认知水平的关系 [J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(1): 107 – 112.
- [7] 黄宁芳, 杨桂钦, 陈强, 等. 瑞舒伐他汀钙治疗老年脑梗死患者合并颈动脉粥样硬化斑块的疗效及对血脂、C 反应蛋白水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6): 1382 – 1383.
- [8] 徐竟, 李美英, 周曾. 小而密低密度脂蛋白胆固醇联合同型半胱氨酸检测对脑梗死老年患者预后评估的价值 [J]. 安徽医学, 2017, 38(9): 1146 – 1150.
- [9] Adam S, Liu YF, Siahmansur T, et al. Bariatric surgery as a model to explore the basis and consequences of the Reaven hypothesis: Small, dense low-density lipoprotein and interleukin-6 [J]. Diab Vasc Dis Res, 2019, 16(2): 144 – 152.
- [10] Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, et al. Carotid Intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol increase after one year of treatment with direct-acting antivirals in patients with hepatitis C virus infection [J]. Intern Med, 2019, 58 (9): 1209 – 1215.
- [11] 朱燕忠, 宋成. 小而密低密度脂蛋白胆固醇血浆 D-二聚体水平检测在体检冠心病中的相关性探讨 [J]. 河北医学, 2019, 25 (2): 349 – 352.
- [12] 杨汉麒, 赵继利, 杜斌斌, 等. 急性冠状动脉综合征病人小而密低密度脂蛋白、游离脂肪酸与 Gensini 评分的相关性研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(3): 320 – 324.
- [13] 陈薇, 马培, 张真路, 等. 冠心病患者经调脂治疗后血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的变化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(6): 600 – 604.
- [14] 秦明丽, 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.
- [15] 安宁, 邹德玲. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 639 – 644.
- [16] 王胜奎, 周俊. 小而密低密度脂蛋白胆固醇在心脑血管系统相关疾病中的意义 [J]. 检验医学, 2019, 34(1): 19 – 22.
- [17] 毛从答, 牛兆青, 李玲玲, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(6): 586 – 589.
- [18] 陈社安, 张文斌, 马婉珍. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸水平与颈动脉斑块的相关性探讨 [J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(4): 738 – 739.
- [19] 龚倩, 胡月明, 王金金, 等. 小而密低密度脂蛋白及常见血脂指标与冠心病的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24 (8): 845 – 849.

收稿日期: 2019-11-11 修回日期: 2019-12-12 编辑: 王娜娜

(上接第 954 页)

- [3] 李智慧, 井海云, 王丹, 等. 心力衰竭患者血浆 APN 和 LP-PLA2 水平变化 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19(1): 39 – 42.
- [4] 刘晓峰, 顾顺忠, 陆洋, 等. 稳定性冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠脉病变程度相关性分析 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(10): 2058 – 2059.
- [5] 李海娜, 黄兆铨. 锌指样转录因子与抗动脉粥样硬化调控机制的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(6): 680 – 684.
- [6] 李琳, 李芳, 肖婷, 等. 冠心病患者血清活化 T 细胞趋化因子水平变化及与髓过氧化物酶、脂蛋白磷脂酶 A2 水平和全球急性冠状动脉事件注册评分的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 585 – 587.
- [7] 陈运龙, 刘川, 刘小燕, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2、糖化血红蛋白水平与糖尿病患者冠脉病变程度的相关性分析 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(12): 1136 – 1141.
- [8] Mouridsen MR, Sajadieh A, Carlsen CM, et al. Troponin T and N-terminal pro B-Type natriuretic peptide and presence of coronary artery disease [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(3): 204 – 212.
- [9] De Cecco CN, Varga-Szemes A, Meinel FG, et al. Beyond stenosis detection: computed tomography approaches for determining the func-

- tional relevance of coronary artery disease [J]. Radiol Clin North Am, 2015, 53(2): 317 – 334.
- [10] 周晓斌, 刘莉, 李永光, 等. 锌指样转录因子 2 在冠心病患者血清中的含量及意义 [J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(5): 402 – 404.
- [11] 刘季晨, 郭凯, 卢浩, 等. 红细胞分布宽度联合脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测可提高冠心病患者的冠状动脉狭窄程度诊断的准确性 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 875 – 879.
- [12] 黄立纲, 王春燕, 刘炼华, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病严重程度的相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 425 – 429.
- [13] 潘晨亮, 彭瑜, 张征. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(1): 90 – 94.
- [14] 巢胜吾, 邓仁辉. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和 sCD40L 与冠心病冠脉病变程度的关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(2): 203 – 205.
- [15] 杜文涛, 石雪, 乔艳, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠脉斑块严重程度的关系及不同剂量瑞舒伐他汀对其浓度的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1126 – 1129.

收稿日期: 2019-10-26 编辑: 王娜娜