

基于双源 CT 血管造影技术评估 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 与冠状动脉斑块性质的关系

刘 峰^{1,2,3}, 邓大平^{1,2*}

(1. 济南大学 山东省医学科学与生命科学院, 山东 济南 250062; 2. 山东省医学科学院 放射医学研究所, 山东 济南 250062; 3. 泰山医学院 附属新泰市人民医院影像科, 山东 新泰 271200)

摘要: 冠状动脉粥样硬化性心脏病是威胁健康的常见病之一, 本研究选取我院 2017 年 2 月~2018 年 12 月确诊的 206 例冠心病患者, 其中急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者 114 例(ACS 组)、稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者 92 例(SAP 组), 用双源 CT 血管造影技术检测患者的斑块性质, 并检测了血清透明质酸酶 B(MMP-9)、血小板活化因子(PAF)及脂蛋白相关磷脂酶 2(Lp-PLA2)浓度, 分析 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 与斑块性质间的关系。结果显示, ACS 组患者斑块面积和偏心指数均大于 SAP 组($P < 0.05$); ACS 组患者血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 的水平均高于 SAP 组($P < 0.05$); ACS 组患者易损斑块的比例明显高于 SAP 组($P < 0.05$)。所有易损斑块患者血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 的水平均高于稳定斑块的患者, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。患者冠状动脉斑块偏心指数与血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度呈正相关关系($P < 0.05$)。因此, 通过双源 CT 血管造影技术观察冠状动脉粥样硬化斑块性质, 结合血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度, 可以对患者的病情进行评估。血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度与斑块的性质及不稳定性有关, 可为预测患者冠状动脉斑块性质提供参考。

关键词: 双源 CT 血管造影技术; MMP-9; PAF; Lp-PLA2; 冠状动脉斑块

doi: 10.7517/issn.1674-0475.190913

Evaluation of the Relationship Between MMP-9, PAF, Lp-PLA2 and Coronary Plaque Properties Based on Dual-source CT Angiography

LIU Feng^{1,2,3}, DENG Daping^{1,2*}

(1. Institute of Radiology, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, Shandong, P. R. China;
2. Shandong College of Medical Sciences and Life Sciences, Jinan University, Jinan 250062, Shandong, P. R. China;
3. Department of Imaging, Xintai People's Hospital, Taishan Medical College, Xintai 271200, Shandong, P. R. China)

Abstract: Coronary atherosclerotic heart disease is one of the common diseases that threaten health. In this study, I selected 206 patients with coronary heart disease diagnosed in our hospital from February 2017 to December 2018. Among them, there were 114 patients of acute coronary syndrome(ACS group) and 92 patients of stable angina pectoris(SAP group). The plaque properties of the patients were detected

2019-09-17 收稿, 2019-11-20 录用

山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2015SW174)项目资助

* 通讯作者

by dual-source CT angiography. The concentrations of serum MMP-9, PAF and Lp-PLA2 were measured in the laboratory, and the relationship between MMP-9, PAF, Lp-PLA2 and plaque properties was analyzed. The results showed that the plaque area and eccentricity index of the patients in the ACS group were larger than those in the SAP group ($P<0.05$). The levels of serum MMP-9, PAF and Lp-PLA2 in the ACS group were higher than those in the SAP group ($P<0.05$). The proportion of vulnerable plaques in the ACS group was significantly higher than that in the SAP group ($P<0.05$). The levels of serum MMP-9, PAF and Lp-PLA2 in all vulnerable plaques were higher than those in stable plaques, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The eccentricity index of coronary plaque was positively correlated with serum MMP-9, PAF and Lp-PLA2 concentrations ($P<0.05$). Therefore, the observation of coronary atherosclerotic plaque by dual-source CT angiography and serum MMP-9, PAF and Lp-PLA2 levels can be used to assess the patient's condition. Serum MMP-9, PAF and Lp-PLA2 concentrations are related to the nature and instability of plaque, which can provide a basis for predicting the nature of coronary plaque in patients.

Key words: dual-source CT angiography; MMP-9; PAF; Lp-PLA2; coronary plaque

有研究显示,2010 年~2017 年我国冠状动脉粥样硬化性心脏病发病率为 283~584/10000 人^[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)已成为威胁人们健康的主要疾病之一^[2]。冠心病的核心病理改变为冠脉血管粥样硬化性改变,粥样硬化斑块面积、大小和性质的改变均能导致心肌组织缺血性疾病的发生,进而导致恶性心血管事件的发生^[3]。

双源 CT 血管造影技术(DSCT)作为一种动脉斑块检查的新手段,具有很高的时间、空间分辨率,可以得到高质量的图像,并能很好地显示冠脉血管狭窄及斑块性质^[4]。基质金属蛋白酶是一类与基质有关的酶家族,特异性降解基底膜的明胶酶 B (MMP-9)是其主要成分,能降解细胞外基质,促使血管平滑肌凋亡,同时抑制胶原合成,导致纤维帽变薄、易于破裂^[5]。血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是一种会显著促进炎症效应的磷酸酯介质,其表达上升会影响血小板数量、活性和炎症因子,提高血小板的富集风险,导致血小板形成能力增强,进而增加冠状动脉粥样斑块扩大的风险^[6]。脂蛋白相关磷脂酶 2(lipoprotein related phospholipase 2, Lp-PLA2),又称血小板活化因子一线水解酶(platelet activating factor-AH, PAF-AH),是一类能够催化脂蛋白和细胞膜上的酰基脂键水解形成非酰化脂肪酸和溶血磷脂的酶^[7],其表达增加能够

促进脂质代谢紊乱,增加脂蛋白的沉积,进而导致斑块的形成和进展^[8]。血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度与斑块的性质及不稳定性有关。

为探究 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 对冠状动脉斑块性质的诊断价值,笔者基于能够有效识别冠状动脉斑块性质的双源 CT 血管造影技术,评估了 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 与冠状动脉斑块性质之间的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取我院 2017 年 2 月~2018 年 12 月确诊的 206 例冠心病患者,作为研究对象。纳入标准:(1)患者诊断标准参考《冠心病诊断与治疗指南》的诊断要求^[9];(2)经冠脉内超声和双源 CT 血管造影检查确诊为冠心病;(3)患者及家属签署知情同意书,并通过医学伦理委员会的批准。排除标准:(1)患者心功能分级超过 3 级;(2)患者患有心脏器质性病变,如心肌病;(3)患者患有危及生命的严重疾病,如恶性肿瘤等;(4)患者近半年内发生过脑血管疾病;(5)患者对比剂过敏;(6)患者存在肾功能不全。所有纳入患者共 206 例,患者年龄(60.3 ± 11.3)岁,男 114 例,女 92 例。其中急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者 114 例,为 ACS 组,患者年龄(62.4 ± 10.5)岁,男 65 例,女 59 例;稳定

型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者92例,为SAP组,患者年龄(59.1±9.7)岁,男57例,女35例。两组患者的年龄、性别、合并疾病比较,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

1.2 双源CT血管造影技术

1.2.1 CT防护

所有工作人员、患者及家属均需做好CT防护。防护原则^[10]:(1)每次CT检查均正当、有利于患者诊断和治疗;(2)进行CT检查时辐射防护及扫描需最优化;(3)对不同患者遵循个人剂量限值。

1.2.2 CT扫描检查

所有患者检查前均经碘过敏测试,且无不良反应。患者检查前做屏气训练,取仰卧位,用西门子64排双源螺旋CT机(Siemens SOMATOM Definition)对气管分叉到心底部进行冠状动脉平扫,然后行冠状动脉强化扫描。检查中经肘前静脉注射浓度350 mgI/mL非离子对比剂碘海醇,用双筒高压注射器以5.0 mL/s流率注射75~85 mL,之后以相同的流率注射50 mL生理盐水,触发层定为主动脉根部,采用Bolus Tracking自动跟踪技术监测升主动脉根部对比剂浓度,触发阈值100 HU。平扫扫描参数:准直0.6 mm,螺距0.2~0.5,有效层厚3 mm;冠状动脉造影的扫描参数:准直0.6 mm,螺距0.2~0.5,有效层厚0.75 mm,重建间隔0.5 mm,电压120 kV,管电流380~420 mA,旋转时间0.33 s。

1.2.3 图像后处理

根据图像质量选定重建R-R时相,一般选定右冠状动脉中段为参考层面,应用图像预览软件,分别在20%~80%R-R时相每隔3%重建1张图像。选定图像质量最佳的时相作为重建R-R时相,采用个体化的R-R时相进行图像重建,对每例患者均行多平面重组、容积再现、最大密度投影和曲面重组,以显示冠状动脉及主要分支。对重组图像怀疑病变的

部位进行多时相、多种重组方法观察。

1.2.4 斑块性质判断

易损斑块:^①点状钙化:非钙化斑块中有点状钙化;^②餐巾环征:低密度斑块伴有环周高密度;^③正性重构;^④低密度:非钙化性斑块伴CT值<30 HU。以上4项中符合2项^[11,12]即判断为易损斑块。

稳定斑块:除了易损斑块之外的斑块。

1.3 血清学指标检测

患者入院后采集静脉血,1500 rpm/min离心5 min,离心后收集上清液,检测MMP-9、PAF及Lp-PLA2。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件处理实验数据,计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,采用t检验。以 $\alpha=0.05$ (双尾)为检验水准, $P<0.05$ 判定为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者冠状动脉斑块特征比较

ACS组患者的斑块面积和偏心指数均大于SAP组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),ACS组管腔面积小于SAP组,外弹力膜面积大于SAP组,但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

2.2 两组患者血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度比较

ACS组患者血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2的水平均高于SAP组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表2。

2.3 不同斑块性质的冠心病患者血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度比较

ACS组患者易损斑块的比例明显高于SAP组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

所有易损斑块患者血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2的水平均高于稳定斑块的患者,且差异具有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表1 两组患者冠状动脉斑块特征比较($\bar{x}\pm s$)

	ACS组	SAP组	t	P
n	114	92		
管腔面积	6.69±2.13	6.92±2.38	0.73	0.470
斑块面积	9.26±2.13	8.47±1.92	2.76	0.006
偏心指数	0.71±0.12	0.36±0.09	23.20	0.000
外弹力膜面积	14.01±3.82	13.52±4.63	0.83	0.406

表 2 两组患者血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9	PAF	Lp-PLA2
ACS 组	114	53.89 ± 21.2	14.52 ± 3.5	342.79 ± 99.1
SAP 组	92	24.92 ± 14.99	11.23 ± 2.01	156.2 ± 41.8
t		11.06	8.01	16.88
P		0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者斑块性质比较

组别	n	易损斑块	稳定斑块
ACS 组	114	67	47
SAP 组	92	21	71
χ^2		26.883	26.883
P		0.000	0.000

表 4 不同性质斑块患者血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-9	PAF	Lp-PLA2
易损斑块	88	55.92 ± 19.3	15.98 ± 2.31	367.9 ± 100.2
稳定斑块	118	23.86 ± 13.73	11.29 ± 1.78	143.3 ± 47.2
t		13.931	16.46	21.39
P		0.000	0.000	0.000

2.4 冠心病患者冠状动脉斑块参数与血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度的相关性

患者冠状动脉斑块偏心指数与血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度呈正相关关系($P < 0.05$),但斑块面积与与血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度间的相关关系无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 5。

3 讨论

冠心病是近年来威胁人类身体健康的常见疾病,随着老龄化的发展,冠心病的发病率逐渐增高,其早期诊断和有效治疗具有重要意义。双源 CT 血管造影技术是近年来发展起来的一种快速、高效、准确诊断冠心病斑块性质和风险的有效检查手段,在冠心病的诊断和治疗中起着重要作用^[13]。MMP-9 具有降解明胶、胶原、纤维连接蛋白和弹性蛋白等的作用,可以特异地降解细胞外基质,增大斑块的不

稳定性^[14]。PAF 是血小板相关因子,其表达上升可以促进血小板的活化,导致血栓发生风险上升^[15]。Lp-PLA2 与细胞氧化应激有关,可促进血管内皮细胞的凋亡和损伤^[16]。

本研究中结果显示,ACS 组患者斑块面积和偏心指数均大于 SAP 组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明斑块面积和偏心指数与斑块继发恶性事件的风险相关,斑块面积越大,偏心指数越高,斑块继发恶性事件的风险也越高。ACS 组管腔面积小于 SAP 组,外弹力膜面积大于 SAP 组,但差异不具有统计学意义($P > 0.05$),表明管腔面积和外弹力膜面积对预测斑块的继发风险效果不明确。ACS 组患者血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 的水平均高于 SAP 组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 在 ACS 患者体内显著高表达,提示其可能与 ACS 发生的风险

表 5 斑块参数与患者血清 MMP-9、PAF 及 Lp-PLA2 浓度的相关性

斑块参数	统计值	MMP-9	PAF	Lp-PLA2
斑块面积	R	0.121	0.313	0.283
	P	0.241	0.069	0.106
偏心指数	R	0.742	0.813	0.684
	P	0.000	0.000	0.000

相关。ACS组患者易损斑块的比例明显高于SAP组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),这与之前报道的易损斑块易导致ACS等恶性事件的发生相一致^[17]。所有易损斑块患者血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2的水平均高于稳定斑块的患者,且差异具有统计学意义($P<0.05$),提示血清中MMP-9、PAF及Lp-PLA2的含量与斑块性质存在相关性。患者冠状动脉斑块偏心指数与血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度呈正相关关系($P<0.05$),但斑块面积与血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度间的相关性无统计学意义($P>0.05$),表明血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度与斑块不良预后相关的因素偏心指数间存在显著相关性。

综上所述,本实验证实血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度与冠状动脉斑块性质有关,通过双源CT血管造影技术观察冠状动脉粥样硬化斑块,并检测患者血清MMP-9、PAF及Lp-PLA2浓度,可以对患者的病情和预后进行评估。

参考文献:

- [1] 郑聪毅,王增武,陈祚,等.我国新疆和西藏地区居民体重指数及腰围与10年冠心病发病风险关系的研究[J].中国循环杂志,2017,32(z1):4-5.
Zheng C Y, Wang Z W, Chen Z, et al. Study on the relationship between body mass index and waist circumference and the risk of coronary heart disease in Xinjiang and Tibet[J]. Chinese Journal of Circulation, 2017, 32(z1): 4-5.
- [2] Hajar R. Diabetes as “coronary artery disease risk equivalent”: a historical perspective[J]. Heart Views, 2017, 18(1): 34-37.
- [3] Wang L, Li H C, Zhou J, et al. Correlation between GP78 gene polymorphism and coronary atherosclerotic heart disease [J]. Hellenic Journal of Cardiology, 2017, 59 (1): S10996617300106.
- [4] Pfleiderer T, Marwan M, Schepis T, et al. Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography[J]. Atherosclerosis, 2010, 211 (2): 437-444.
- [5] Andreuzzi E, Colladel R, Pellicani R, et al. The angiostatic molecule Multimerin 2 is processed by MMP-9 to allow sprouting angiogenesis[J]. Matrix Biology Journal of the International Society for Matrix Biology, 2017, 64: S0945053X17301099.
- [6] Stafforini D M, Tjoelker L W. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase[J]. Journal of Biological Chemistry, 1987, 262(9): 4215-4222.
- [7] Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J]. Journal of International Medical Research, 2017, 45 (1): 030006051667814.
- [8] Gregson J M, Freitag D F, Surendran P, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2017, 24(5): 492-504.
- [9] 颜红兵.美国冠心病诊断与治疗指南[M].北京:中国环境科学出版社,2006.
Yan H B. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in the United States [M]. Beijing: China Environmental Science Press, 2006.
- [10] Gervaise A, Esperabevignau F, Pernin M, et al. Evaluation of the knowledge of physicians prescribing CT examinations on the radiation protection of patients[J]. Journal de Radiologie, 2011, 92(7-8): 681-687.
- [11] Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2009, 54(1): 49-57.
- [12] Puchner S B, Liu T, Mayrhofer T, et al. High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(7): 684-692.
- [13] 罗焕,高律萍,陈红,等.双源CT血管造影对脑梗死患者动脉粥样硬化斑块的诊断价值[J].实用心脑肺血管病杂志,2017,(7):126-127.
Luo H, Gao L P, Chen H, et al. Diagnostic value of dual-source CT angiography in atherosclerotic plaque in patients with cerebral infarction[J]. Journal of Practical Cardio-cerebral Pulmonary Vascular Disease, 2017, (7): 126-127.
- [14] Kondratiuk I, Łęski S, Urbańska M, et al. GSK-3β and MMP-9 cooperate in the control of dendritic spine morphology [J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54(1): 200-211.
- [15] Müller H W, Haught C A, McNatt J M, et al. Measurement of platelet-activating factor in a canine model of coronary thrombosis and in endarterectomy samples from patients with advanced coronary artery disease[J]. Circulation Research, 1995, 77(1): 54-63.
- [16] Dada N, Kim N W, Wolfert R L. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease[J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2002, 2(1): 17-22.
- [17] 周光妍,于波.冠状动脉易损斑块形成机制研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,(2):153-155.
Zhou G Y, Yu B. Progress in the mechanism of coronary plaque formation[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases, 2018, (2): 153-155.