

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230529.1512.014\(2023-05-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230529.1512.014(2023-05-30))

血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平对冠心病及冠状动脉病变程度的诊断价值研究*

宋思育¹,何廉旗²,胡庆薇¹,贾晶晶¹,宋占春^{2△}

(1. 锦州医科大学抚顺市中心医院研究生培养基地,辽宁抚顺 113006;2. 辽宁省抚顺市中心医院心内科 113006)

[摘要] **目的** 研究血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)水平对冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)、冠状动脉病变程度的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2022 年 4 月因胸痛就诊于抚顺市中心医院并完善冠状动脉造影检查(CAG)的患者 113 例作为研究对象。根据 CAG 结果,将受试者分为 CHD 组($n=77$)和对照组($n=36$)。对 CHD 组行亚组分析,分为一支病变组($n=27$),两支病变组($n=18$)和三支病变组($n=32$),通过 Gensini 评分评估冠状动脉狭窄程度。检测受试者血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平。应用线性回归和 logistic 回归,分析其与 CHD、冠状动脉狭窄程度的相关因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线判断血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平对 CHD 的预测价值。**结果** CHD 组患者血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平明显高于对照组,且亚组水平由高到低依次为三支病变组、两支病变组、一支病变组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归结果显示,血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平是 CHD 的影响因素[比值比(OR)=12.188,95%置信区间(95%CI):2.088~71.158, $P=0.005$; $OR=10.005$,95%CI:1.878~53.296, $P=0.007$]。线性回归结果显示,甘油三酯(TG)、Lp-PLA2 和 ANGPTL8 是冠状动脉病变严重程度的影响因素($\beta=0.394$, $P<0.001$;CHD 患者血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平较非 CHD 者明显增高,两者与冠状动脉病变程度相关,两者联合可以作为 CHD 诊断的辅助手段($\beta=0.389$, $P<0.001$; $\beta=0.232$, $P=0.001$)。ROC 曲线结果显示,Lp-PLA2 联合 ANGPTL8 可以更好地辅助诊断 CHD($AUC=0.904$, $P<0.001$)。**结论** CHD 患者血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平较非 CHD 者明显增高,两者联合可以作为 CHD 诊断的辅助手段。

[关键词] 冠心病;冠状动脉病变支数;冠状动脉狭窄程度;脂蛋白相关磷脂酶 A2;血管生成素样蛋白 8;Gensini 评分

[中图分类号] R543 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2023)16-2459-06

Diagnostic value of serum Lp-PLA2 and ANGPTL8 levels on the degree of coronary heart disease and coronary artery disease*

SONG Siyu¹, HE Lianqi², HU Qingwei¹, JIA Jingjing¹, SONG Zhanchun^{2△}

(1. Postgraduate Training Base of Fushun Central Hospital, Jinzhou Medical University, Fushun, Liaoning 113006, China; 2. Department of Cardiology, Fushun Central Hospital, Fushun, Liaoning 113006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of the levels of serum lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) and angiotensin-like protein 8 (ANGPTL8) on the degree of coronary heart disease (CHD) and coronary artery disease. **Methods** From July 2021 to April 2022, a total of 113 patients who were admitted to Fushun Central Hospital due to chest pain and improved coronary angiography (CAG) were selected as the research objects. According to the CAG results, the subjects were divided into the CHD group ($n=77$) and the control group ($n=36$). The CHD group was divided into the one lesion group ($n=27$), the two lesions group ($n=18$) and the three lesions group ($n=32$) by subgroup analysis, and the degree of coronary artery stenosis was evaluated by Gensini score. Serum levels of Lp-PLA2 and ANGPTL8 were determined among all the subjects. Linear regression and logistic regression were used to analyze the related factors with CHD and coronary artery stenosis. The predictive value of serum Lp-PLA2 and ANGPTL8 levels for CHD was judged by

* 基金项目:辽宁省抚顺市“抚顺英才计划”青年拔尖人才项目(FSYC202007002)。 作者简介:宋思育(1996—),住院医师,硕士,主要从事心血管疾病方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:szcelszcl@163.com。

the receiver's operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum Lp-PLA2 and ANGPTL8 in the CHD group were higher than those in the control group ($P < 0.001$), and the subgroups were the three lesion group, the two lesion group and the one lesion group from high to low, with statistical significance ($P < 0.05$). The results of multivariate logistic regression showed that Lp-PLA2 and ANGPTL8 levels were influencing factors for CHD ($OR = 12.188, 95\% CI: 2.088 - 71.158, P = 0.005; OR = 10.005, 95\% CI: 1.878 - 53.296, P = 0.007$). The results of linear regression showed that ANGPTL8, Lp-PLA2 and triglyceride (TG) were influencing factors of the severity of coronary atherosclerosis ($\beta = 0.394, P < 0.001; \beta = 0.389, P < 0.001; \beta = 0.232, P = 0.001$). The ROC curve found that Lp-PLA2 combined with ANGPTL8 could better predict CHD ($AUC = 0.904, P < 0.001$). **Conclusion** The levels of serum Lp-PLA2 and ANGPTL8 in patients with CHD are significantly higher than those without CHD. The combination of them can be used as an auxiliary means for the diagnosis of CHD.

[Key words] coronary heart disease; number of coronary artery lesions; degree of coronary artery stenosis; lipoprotein phospholipase A2; angiotensin-like protein 8; Gensini score

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病 (coronary heart disease, CHD), 其发病率、致死率高, 是造成我国居民疾病负担和死亡的首要病因^[1]。目前, 我国心血管病死亡患者占城乡居民总死亡患者比例的首位, 其中农村为 46.66%, 城市为 43.81%^[2]。CHD 发生主要是冠状动脉内膜下形成粥样硬化斑块, 致使管腔狭窄或阻塞, 最终导致心肌损伤或坏死。粥样硬化斑块从形成、发展到破裂, 均与炎症反应相关, 多种血管特异性的炎症细胞因子参与其中。近年来, 多项研究表明脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein phospholipase A2, Lp-PLA2) 和血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin-like protein 8, ANGPTL8) 可引起血管内皮细胞功能障碍和一系列氧化应激反应, 促进动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 形成^[3-4], 最终导致 CHD 的发生、发展。研究发现, ANGPTL8 的表达与糖脂代谢、肥胖、炎症等均相关^[5], 与甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 关系密切^[6-7]。然而, 关于 ANGPTL8 与脂代谢^[8] 及糖代谢^[9] 的关系仍有争议。Lp-PLA2 与血脂水平、AS^[10-11] 和糖代谢亦密切相关^[12-13]。本研究探讨血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平对 CHD、冠状动脉病变程度的诊断价值, 将为 CHD 的诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2022 年 4 月因胸痛就诊于抚顺市中心医院并行冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 检查的患者共 113 例, 平均年龄为 (61.42 ± 9.15) 岁, 男 54 例, 女 59 例。CHD 的诊断标准符合稳定性 CHD 诊断与治疗指南^[14]。排除标准: (1) 年龄 > 80 岁; (2) 既往有心肌梗死、严重心脏瓣膜病、心力衰竭、经皮冠状动脉介入或冠状动脉搭桥术史; (3) 存在严重脏器功能衰竭; (4) 存在严重感染

性疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤; (5) 存在甲状腺功能异常; (6) 入院前 6 个月内服用降脂药物; (7) 存在糖尿病。本研究通过抚顺市中心医院伦理委员会批准 (XS2021017), 所有受试者均签署知情同意书。根据 CAG 结果, 将受试者分为 CHD 组 (至少 1 支冠状动脉管腔狭窄 ≥ 50%) 和对照组 (每支冠状动脉管腔狭窄均 < 50%)。对 CHD 组行亚组分析, 将 CHD 组分为一支病变组 ($n = 27$)、两支病变组 ($n = 18$) 和三支病变组 ($n = 32$)。

1.2 方法

收集所有受试者资料, 如性别、年龄、吸烟史、体重指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、丙氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、天门冬氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、肌酐、尿酸、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、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)、TC、TG、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA1) 等。

入院第 2 天, 所有受试者采集空腹静脉血并送至检验科, 行常规生化指标的检测。同时, 另取肘静脉血 5 mL 于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清置于 EP 管中, 于 -80 °C 保存。分别采用干式免疫荧光定量法和酶联免疫吸附法检测血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。Lp-PLA2 检测试剂盒购于中国上海凯璟生物科技公司 (货号 CG01C05S-50), ANGPTL8 检测试剂盒购于中国武汉优尔生科技公司 (货号 SEW803Hu)。采用 2019 年 Gensini 评分方法, 由 2 名经验丰富的内科介入医

师,根据 Seldinger 法建立桡动脉通路,以目测法判定冠状动脉狭窄部位、程度及侧支循环情况,对冠状动脉病变程度进行评价^[15]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 *M(Q1,Q3)* 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-wallis *H* 秩和检验。若多组间比较差异有统计学意义,则通过 Bonferroni 法进行两两比较。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用线性回归和 logistic 回归,分析诊断 CHD 及冠状动脉狭窄程度的相关因素。采用 logistic 回归分析

时,因不同指标量纲差异较大,将连续性变量进行 Z-score 转化。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线判断血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平对 CHD 的预测价值。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHD 组和对照组临床资料和血清 Lp-PLA2、ANGPTL8 水平比较

各组患者在性别、肝功能、肾功能等方面比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。CHD 组吸烟率、血清 TC、TG、LDL-C、apoB、Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平明显高于对照组,apoA1 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 各组患者临床资料和血清 Lp-PLA2、ANGPTL8 水平比较

项目	对照组 (<i>n</i> =36)	CHD 组 (<i>n</i> =77)	CHD 亚组			<i>F/Z/χ²</i>	<i>P^d</i>
			一支病变组 (<i>n</i> =27)	两支病变组 (<i>n</i> =18)	三支病变组 (<i>n</i> =32)		
年龄(岁)*	62.06±10.16	61.12±8.70	58.00±10.83	61.28±6.12	63.66±7.17 ^b	3.287	0.043
性别(<i>n/n</i> ,男/女)	14/22	40/37	15/12	11/7	14/18	2.588	0.274
BMI(kg/m ²) [#]	24.45(23.31,26.84)	24.41(23.31,26.17)	25.18(23.44,26.30)	24.41(23.14,25.91)	23.67(20.22,26.34)	1.470	0.479
吸烟史[<i>n</i> (%)]	4(11.1)	39(50.6) ^a	13(48.1)	9(50.0)	17(53.1)	0.149	0.928
高血压病史[<i>n</i> (%)]	24(66.7)	49(63.6)	18(66.7)	8(44.4)	23(71.9)	3.911	0.142
SBP(mmHg)*	145.25±23.18	142.84±18.33	143.07±19.03	147.83±18.11	139.84±17.78	1.101	0.338
DBP(mmHg)*	84.47±16.53	85.18±9.43	85.11±9.27	89.06±8.75	83.06±9.51	2.415	0.096
ALT(U/L)*	21.61±7.37	22.00±7.08	20.93±5.07	21.17±8.74	23.38±7.49	1.040	0.358
AST(U/L)*	23.89±5.29	22.06±4.78	22.04±5.58	21.22±4.32	22.56±4.37	0.446	0.642
肌酐(μmol/L)*	64.43±20.25	68.27±15.38	64.47±14.06	74.84±15.82	67.78±15.46	2.588	0.082
FBG(mmol/L)*	5.33±0.57	5.51±0.56	5.55±0.62	5.67±0.51	5.38±0.53	1.722	0.186
尿酸(μmol/L)*	304.28±79.56	321.75±78.43	283.93±69.60	373.11±67.06 ^b	324.78±75.93	8.388	0.001
TC(mmol/L) [#]	4.69(4.32,4.97)	5.32(4.29,6.34) ^a	5.65(4.54,6.41)	5.07(4.38,5.68)	4.85(3.79,6.15)	4.550	0.103
TG(mmol/L) [#]	1.49(0.95,2.09)	2.32(1.68,3.32) ^a	1.66(1.28,2.49)	2.25(1.77,3.45)	2.88(2.18,3.64) ^b	20.302	<0.001
HDL-C(mmol/L) [#]	1.19(0.97,1.61)	1.09(0.90,1.27)	1.08(0.92,1.24)	1.12(0.95,1.23)	1.10(0.86,1.32)	0.067	0.967
LDL-C(mmol/L) [#]	2.56(2.35,3.03)	2.99(2.64,3.85) ^a	2.80(2.35,3.35)	3.13(2.70,3.84)	3.84(2.95,4.21) ^b	20.045	<0.001
apoA1(mmol/L)*	1.69±0.79	1.39±0.27 ^a	1.35±0.32	1.36±0.14	1.44±0.28	1.848	0.397
apoB(mmol/L) [#]	0.90(0.74,1.14)	0.99(0.88,1.52) ^a	0.78(0.68,0.97)	1.05(0.95,1.57) ^b	1.48(0.99,1.67) ^b	35.509	<0.001
FIB(g/L)*	3.18±0.65	3.12±0.53	3.18±0.53	2.83±0.40	3.23±0.54	3.930	0.024
CRP[mg/L]	1.87(0.86,2.97)	2.97(1.11,5.14)	3.21(1.15,5.89)	3.07(0.79,5.28)	2.28(1.10,4.78)	1.018	0.601
Lp-PLA2(ng/mL) [#]	19.96(9.27,22.89)	44.76(25.00,59.30) ^a	21.43(16.39,34.61)	44.06(30.84,51.32) ^b	61.15(54.95,65.99) ^{bc}	49.902	<0.001
ANGPTL8(pg/mL)*	340.32±42.34	497.79±117.91 ^a	407.67±94.98	495.30±101.21 ^b	575.24±87.34 ^{bc}	23.593	<0.001
Gensini 评分(分) [#]	—	42.00(15.50,66.00)	13.00(5.00,36.00)	42.00(16.75,52.00)	65.50(41.25,124.00) ^{bc}	32.176	<0.001

^a:*P* < 0.05,与对照组比较;^b:*P* < 0.05,与一支病变组比较;^c:*P* < 0.05,与两支病变组比较;^d:*P* 为 Bonferroni 调整后数值;—:无此项;*:以 $\bar{x} \pm s$ 表示;[#]:以 *M(Q1,Q3)* 表示。

2.2 不同 CHD 亚组临床资料和血清 Lp-PLA2、ANGPTL8 水平比较

3 个亚组患者在年龄、尿酸、TG、LDL-C、apoB、Gensini 评分、Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经过两两比较,血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 在各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),即三支和两支病变组血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平均明显高于一支病变组,且三支病变组的这两项指标明显高于两支病变组,见表 1。

2.3 多因素 logistic 回归分析影响 CHD 的因素

以是否有 CHD 为因变量,以年龄、BMI、吸烟史、高血压病史、ALT、AST、肌酐、尿酸、FIB、CRP、FBG、LDL-C、TG、HDL-C、TC、apoB、apoA1 为自变量,应用向后条件法,进行多因素 logistic 回归模型分析。结果显示,血清 Lp-PLA2、ANGPTL8、LDL-C 和 TG 是 CHD 发生的影响因素($P < 0.05$),见表 2。

2.4 CHD 患者以 Gensini 评分为因变量的多元线性回归结果

以 Gensini 评分为因变量,以病变支数亚组中差异有统计学意义的指标为自变量,行逐步多元线性回归分析。结果显示,TG、Lp-PLA2 和 ANGPTL8 是冠状动脉病变严重程度的相关因子($P < 0.05$),见表 3。

2.5 血清 Lp-PLA2、ANGPTL8 和 LDL-C 单独和联合对 CHD 的预测价值

血清 ANGPTL8 和 Lp-PLA2 单独预测 CHD 的价值优于 LDL-C,其 AUC 分别为 0.871(95%CI: 0.795~0.927)、0.869(95%CI: 0.793~0.925)、0.742(95%CI: 0.651~0.819)。ANGPTL8 和 Lp-PLA2 两者联合预测 CHD 的 AUC 为 0.904(95%CI: 0.834~0.951)。三者联合的 AUC 为 0.939(95%CI: 0.878~0.975),优于单独预测价值,见图 1。

表 2 多因素 logistic 回归分析影响 CHD 的因素

项目	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
TG	1.258	0.629	4.006	3.519	1.027~12.066	0.045
LDL-C	1.091	0.543	4.045	2.978	1.028~8.627	0.044
Lp-PLA2	2.500	0.900	7.715	12.188	2.088~71.158	0.005
ANGPTL8	2.303	0.853	7.282	10.005	1.878~53.296	0.007

连续性数据已经过 Z-score 转换;95%CI:95%置信区间;OR:比值比。

表 3 CHD 患者以 Gensini 评分为因变量的多元线性回归结果

项目	B	SE	标准化 B	t	P	95%CI	容忍度
TG	8.348	2.325	0.232	3.591	0.001	3.715~12.981	0.618
Lp-PLA2	0.891	0.190	0.389	4.697	<0.001	0.513~1.269	0.375
ANGPTL8	0.142	0.031	0.394	4.615	<0.001	0.081~0.203	0.352

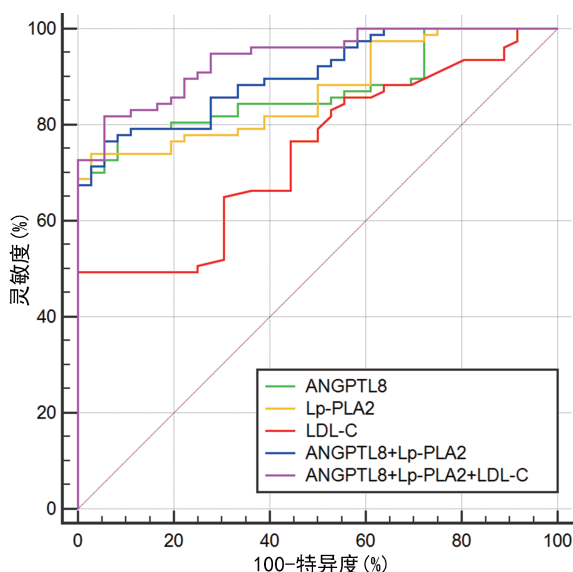


图 1 血清 Lp-PLA2、ANGPTL8 和 LDL-C 单独和联合预测 CHD 的 ROC 曲线

3 讨论

CHD 在我国的发生率高、致死率高、治疗费用高,严重危害人们的生命健康。在多种炎症细胞和炎症因子的参与下,血管壁内膜产生粥样硬化斑块,最终导致心肌缺血或坏死^[16-17]。由于炎症反应参与 CHD 发生、发展的每个阶段,所以早期完善相关炎症细胞因子检测,可评估 CHD 的发生风险和预测冠状动脉病变的严重程度,从而可能为 CHD 的诊疗提供帮助^[18]。

Lp-PLA2 是血小板活性因子乙酰水解酶,属于磷脂酶超家族中的一个亚型。无论是稳定性斑块还是不稳定性斑块,其中的巨噬细胞和淋巴细胞均可产生 Lp-PLA2。Lp-PLA2 可进入循环系统,以与脂蛋白结合的形式存在,其中约 70% 通过 apoB100 与 LDL-C 结合,另约 30% 通过 apoA1 与 HDL-C 结合,极少部分与极低密度脂蛋白结合^[19]。Lp-PLA2 可激活机体

氧化反应,加快内皮细胞结构和功能破坏,促进炎症细胞浸润和 AS 形成^[4]。

ANGPTL8 被称为“促代谢因子”,是主要表达于肝脏和脂肪组织的一种分泌型蛋白。ANGPTL8 与促进能量储存的过程(如调节餐后脂质运输、脂肪和糖原合成等)正相关,与促进能量消耗的过程负相关,同时与炎症、癌症,以及肥胖、甲状腺功能减退等代谢综合征也密切相关^[5,20]。研究人员认为,ANGPTL8 通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)活性调节 TG^[6,18,21]。一项 meta 分析发现,LPL 编码区的常见和罕见破坏性突变均与 TG 水平独立相关^[22]。ANGPTL8 蛋白截断变体(protein-truncating variant, PTV)携带者的 TC、TG、LDL-C 和更高的 HDL-C 水平总体上均有所改善,其发生 2 型糖尿病和 CHD 的风险均低于非携带者^[7]。研究发现,ANGPTL8 通过激活 ERK 通路,促进大鼠主动脉血管平滑肌细胞表型转化和增殖迁移,为促进 AS 提供了新的证据^[23]。JIAO 等^[24]发现,ANGPTL8 在人和小鼠 AS 病变中的表达增加,过度表达会促进 AS 发展,而敲除 ANGPTL8 基因可预防 AS。也有研究发现,ANGPTL8 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路参与癌症进展^[20],通过负反馈调节核因子- κ B(NF- κ B)通路控制炎症和自身免疫反应^[25]。

本研究发现,CHD 组患者血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平明显高于对照组,且两项指标随着冠状动脉病变支数和 Gensini 评分的增加而逐渐增高,提示 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 可能与 CHD 及冠状动脉病变程度相关。一项 meta 分析发现,较高的 Lp-PLA2 活性与长期心血管事件的风险增加独立相关,可将其用于对 CHD 高危患者进行危险分层^[26]。FADAEI 等^[27]发现,CHD 患者血清 ANGPTL8 水平也明显增高,其升高与 TG 和细胞间黏附分子-1 独立相关。有研究报道,血脂参数可以解释部分心血管发病风险,在降低了 LDL-C 等血脂参数后,仍存在心血管残余风险^[28],提示血脂参数在预测 CHD 发生方面可能存在不足。本研究结果显示,Lp-PLA2 和 ANGPTL8 升高的患者发生 CHD 的风险较高,两者联合可作为 CHD 诊断的辅助手段。

本研究采用 2019 年最新 Gensini 评分方法,此方法考虑了冠状动脉狭窄程度、狭窄部位及侧支循环这 3 个方面,同时对冠状动脉左、右优势型采取不同的积分策略。此外,本研究排除了接受降脂治疗和糖尿病患者。降脂药物不仅降低了血脂水平,也可能干扰了糖脂之间的代谢,从而干扰 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 的表达。排除这部分患者,可以较好地反映血脂、Lp-PLA2 和 ANGPTL8 的自然表达水平,探究其与 CHD 和冠状动脉病变程度的关系。本研究为单中心研究,样本量较少,且未能明确 Lp-PLA2、ANGPTL8

与 CHD 和冠状动脉病变程度的因果关系,未来可通过多中心、大样本量研究进一步在分子机制上探讨两者与 CHD 的关系。同时,可以随访 CHD 患者血清 Lp-PLA2、ANGPTL8 水平和长期心血管不良事件,探讨两者与 CHD 预后的相关性。

综上所述,CHD 患者血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平较非 CHD 者明显增高,联合检测可以作为 CHD 诊断的辅助手段。

参考文献

- [1] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中华预防医学杂志,2019,34(1):13-35.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究,2021,19(7):582-590.
- [3] NIKI H, KISHIMOTO Y, IBE S, et al. Associations between plasma betatrophin levels and coronary and peripheral artery disease [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(6): 573-581.
- [4] FRAS Z, TRSAN J, BANACH M. On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management [J]. Arch Med Sci, 2021, 17(4): 954.
- [5] SIDDIQA A, CIRILLO E, TAREEN S H K, et al. Visualizing the regulatory role of Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in glucose and lipid metabolic pathways [J]. Genomics, 2017, 109(5/6): 408-418.
- [6] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(1): 13-35.
- [7] HELKKULA P, KIISKINEN T, HAVULINNA A S, et al. ANGPTL8 protein-truncating variant associated with lower serum triglycerides and risk of coronary disease [J]. PLoS Genet, 2021, 17(4): e1009501.
- [8] DEWEY F E, GUSAROVA V, O' DUSHLA I N E C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2016, 374(12): 1123-1133.
- [9] FU Z, ABOU-SAMRA A B, ZHANG R. A lipasin/ANGPTL8 monoclonal antibody lowers mouse serum triglycerides involving increased postprandial activity of the cardiac lipoprotein lipase [J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 1-9.

- [10] MOUROUZIS K, SIASOS G, OIKONOMOU E, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels, endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):1-9.
- [11] HERIANSYAH T, NAFISATUZZAMRUDAH N, AINI F N, et al. Reduction in vasa vasorum angiogenesis by lp-PLA2 selective inhibitor through the HIF-1 α and VEGF expression under dyslipidemic conditions in atherosclerosis pathogenesis[J]. *Cardiovascular*, 2018, 16(2):114-119.
- [12] WANG G H, JIN J, LIU Y Q, et al. The changes of Lp-PLA2 in patients with gestational diabetes and its clinical significance [J]. *Medicine*, 2021, 100(30):e26786.
- [13] 陈霏, 张秋艺, 陈学婷. 妊娠糖尿病患者血清 LP-PLA2 及炎症因子水平变化与 HOMA-IR、糖脂代谢指标的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(13):1426-1429.
- [14] 王斌, 李毅, 韩雅玲. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694.
- [15] RAMPIDIS G P, BENETOS G, BENZ D C, et al. A guide for Gensini Score calculation[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287:181-183.
- [16] 周琦, 柯玲, 阮科, 等. 系统炎症因子预测老年冠心病 PCI 术后主要不良心脑血管事件的价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(2):118-123.
- [17] WIRTZ P H, KANEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(11):1-10.
- [18] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165.
- [19] ZHUO S, YUAN C. Association with lipids or detergents is essential for preservation of the active structure of lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. *Chem Phys Lipids*, 2019, 225:104814.
- [20] NAVAEIAN M, ASADIAN S, AHMADPOUR Y H, et al. ANGPTL8 roles in proliferation, metabolic diseases, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, and signaling pathways [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(4):3719-3731.
- [21] 郭晓芳, 陈静静, 陈霞. 老年患者冠心病治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(11):2189-2193.
- [22] KHERA A V, WON H H, PELOSO G M, et al. Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2017, 317(9):937-946.
- [23] 孙秋菊, 焦晓璐, 于华惠, 等. 血管生成素样蛋白 8 促进大鼠主动脉血管平滑肌细胞表型转化[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(5):745-751.
- [24] JIAO X, YANG Y, LI L, et al. Angiopoietin-like protein 8 accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 307:63-71.
- [25] ABU-FARHA M, CHERIAN P, QADDOUMI M G, et al. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):1-9.
- [26] LI D, ZHAO L, YU J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465:22-29.
- [27] FADAEI R, SHATERI H, DISTEFANO J K, et al. Higher circulating levels of ANGPTL8 are associated with body mass index, triglycerides, and endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 469(1):29-39.
- [28] ARSENAULT B J, BOEKHOLDT S M, KASTELEIN J J. Lipid parameter for measuring risk of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(4):197-206.

(收稿日期:2022-12-06 修回日期:2023-05-11)

(编辑:张芃捷)