

## · 论著 ·

## 扩张型心肌病患者心功能与Lp-PLA2表达水平的关系及最佳诊断阈值探讨

郭 阳<sup>1,\*</sup> 丁守坤<sup>2</sup>

1.安钢职工总医院心内一科 (河南 安阳 455000)

2.河南省人民医院心内一科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨扩张型心肌病(DCM)患者心功能与脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)表达水平的关系及最佳诊断阈值。方法 择取2018年11月至2020年11月经绵阳市中心医院心内科收治的86例DCM患者为观察组,同期选取健康无心脏疾病患者43例为对照组,观察组根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级分作 I~II 级组、III~IV 级组,收集两组人口学资料、心功能指标、Lp-PLA2 表达水平,运用Pearman分析Lp-PLA2 表达水平与心功能指标相关性,并以受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)探讨最佳诊断阈值。结果 观察组Lp-PLA2 表达水平相比于对照组更高( $P<0.05$ );除性别、年龄、BMI外,III~IV 级组LVEF、FS水平均较 I~II 级组更低,LVEDD、Lp-PLA2 水平均更高( $P<0.05$ );经Pearman相关性分析,Lp-PLA2 表达水平与LVEF、LVEDD、FS存在相关性,与LVEF、FS呈负相关( $r_1=-0.613$ ,  $r_2=-0.498$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),与LVEDD呈正相关( $r=0.536$ ,  $P<0.05$ );经ROC曲线显示,Lp-PLA2 表达水平检测DCM发生时AUC值为0.751,对应最佳截断值为183.25 $\mu\text{g/L}$ ,此时,敏感度、特异度均较高,分别为75.58%、88.37%。结论 扩张型心肌病患者Lp-PLA2 呈高表达水平,且心功能分级越高,表达水平越高,与LVEF、LVEDD、FS等主要心功能指标存在相关性,最佳诊断阈值为183.25 $\mu\text{g/L}$ ,以此来评估DCM发生具有较高诊断价值。

【关键词】扩张型心肌病;脂蛋白相关磷脂酶 A2;心功能;诊断阈值

【中图分类号】R563.3; R542.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.02.016

## Relationship between Cardiac Function and Lp-PLA2 Expression Level and Discussion on the Optimal Diagnostic Threshold in Patients with Dilated Cardiomyopathy

GUO Yang<sup>1,\*</sup>, DING Shou-kun<sup>2</sup>.

1.The First Department of Cardiology, Angang General Hospital for Workers, Anyang 455000, Henan Province, China

2.The First Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between cardiac function and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) expression in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and the optimal diagnostic threshold. **Methods** 86 patients with DCM who were admitted to the department of cardiology of Mianyang Central Hospital between November 2018 and November 2020 were selected as the observation group, and 43 healthy patients without heart disease were included as the control group. The patients in the observation group were divided into I~II group and III~IV group according to the New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification. The demographic data, cardiac function indicators and Lp-PLA2 expression level of the two groups were collected, and Pearman analysis was used to analyze the correlation between Lp-PLA2 expression level and cardiac function indicators. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to explore the optimal diagnostic threshold. **Results** The expression level of Lp-PLA2 in the observation group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). In addition to gender, age and BMI, the LVEF and FS of the III~IV group were lower than those of the I~II group, while the LVEDD and Lp-PLA2 were higher ( $P<0.05$ ). Pearman correlation analysis showed that Lp-PLA2 expression level was correlated with LVEF, LVEDD and FS, and was negatively correlated with LVEF and FS ( $r_1=-0.613$ ,  $r_2=-0.498$ , all  $P<0.05$ ), and was positively correlated with LVEDD ( $r=0.536$ ,  $P<0.05$ ). ROC curve showed that the AUC value of Lp-PLA2 expression level in detecting the occurrence of DCM was 0.751, and the corresponding optimal cut-off value was 183.25 $\mu\text{g/L}$ , and the sensitivity and specificity were both higher at 75.58% and 88.37% respectively. **Conclusion** Lp-PLA2 is highly expressed among patients with dilated cardiomyopathy, and the higher the cardiac function classification, the higher the expression level. Lp-PLA2 is correlated with major cardiac function indicators such as LVEF, LVEDD, and FS, and the optimal diagnostic threshold is 183.25 $\mu\text{g/L}$ , which is of high diagnostic value to evaluate the occurrence of DCM.

**Keywords:** Dilated Cardiomyopathy; Lipoprotein-Associated Phospholipase A2; Cardiac Function; Diagnostic Threshold

扩张性心肌病(DCM)是以心腔扩大、心肌功能减退为主要特征的心血管疾病,随诊断技术提高,该类疾病发生率呈逐年递升趋势<sup>[1]</sup>。由于DCM早期缺乏特异性表现,经首次确诊后近80%伴有心力衰竭,而心力衰竭是导致心源性猝死的危险因素,这亦是导致DCM患者死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。故及早明确DCM发生具有重要意义。而目前诸多证据表明DCM往往伴有冠状动脉微血管异常,与之相关的脂质异常亦受到关注,蒙应东等<sup>[3]</sup>便证实了DCM患者血脂水平存在差异。此

外,有研究还指出脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)可与机体氧化型低密度脂蛋白结合生成溶血卵磷脂和氧化脂肪酸,由而导致了动脉粥样硬化斑块形成、恶化及破裂,进而促进DCM的发生及进展<sup>[4]</sup>。基于此,本研究旨在深入探讨DCM与Lp-PLA2表达水平之间的联系,作报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 择取2018年11月至2020年11月经安钢职工总

【第一作者】郭 阳,男,主治医师,主要研究方向:心内科疾病。E-mail: guoyang19850106@126.com

【通讯作者】郭 阳

院收治的86例DCM患者为观察组,同期选取健康无心脏疾病患者43例为对照组,观察组根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级<sup>[5]</sup>分作I~II级组、III~IV级组。其中,对照组:男24例,女19例,年龄:48~75岁,平均年龄(61.35±8.36)岁;体质量(BMI)20.32~26.38kg/m<sup>2</sup>平均BMI(24.56±1.29)kg/m<sup>2</sup>;观察组:男47例,女39例,年龄:49~76岁,平均年龄(61.72±8.25)岁;BMI 20.45~26.43kg/m<sup>2</sup>,平均BMI(24.37±1.21)kg/m<sup>2</sup>。以上两组性别、年龄及BMI等基线资料呈均一性,具有可比性( $P>0.05$ )。

纳入标准:符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》中有关标准<sup>[6]</sup>,经超声心电图作心功能初步判断,后经心脏MRI成像显示左室射血分数(LVEF)<45%、左室舒张末期内径(LVEDD)(男>55mm,女>50mm)、左室短轴缩短率(FS)<25%;年龄40~80岁;研究申请经本院审查执行,纳入受试者均已知悉同意;排除标准:合并肥厚型等心肌病;缺血性、酒精性等心肌病;肝肾功能严重不全;肺源性、先天性、瓣膜性等心脏病;伴发恶性肿瘤。

## 1.2 方法

1.2.1 人口学资料收集 经电子病历系统收集患者人口学资料,包括年龄、性别、BMI等。

1.2.2 心功能指标统计 采用自德国Siemens公司购入的Trio Tim 3.0T MR仪器,体线圈(4通道)、脊柱线圈(6通道),作定位扫描获得左室二腔、四腔心长轴及短轴位图像,采用电左室短轴电影扫描,参数设置:回波时间(TE)1.68ms、重复时间(TR)3.4ms、翻转角度(FA)50°,层厚8mm,视野(FOV)320mm×320mm,范围覆盖心尖至心底,扫描6~8层,一心动周期采集25帧电影图像。并采用相位敏感反转回复快速梯度回波序列扫描作延时强化,将扫描获得图像传输至配套工作站(EWS)作后处理分析,利用Argus软件测量短轴电影图像,经手工及半自动软件描述左心室内膜轮廓等,从而获得LVEF、LVEDD及FS,测量三次取平均值。

1.2.3 Lp-PLA2表达水平测定 患者均于清晨空腹状态下抽取肘部静脉血5mL,置于抗凝管内作离心处理,相关参数:室温,3000r/min,时间30min,取上层血浆置于-80℃冰箱内储存以备检测。标本均一次性采集并统一检测,可降低批量检测时干扰及测量误差,均采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定,仪器购自上海精密仪器仪表有限公司的DNM 9602型酶标分析仪,试剂盒则自北京博奥森有限公司购得。由专人严格按照使用说明实施操作。

1.3 统计学方法 研究数据经整合后使用SPSS 22.0软件作处理分析,计数资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验,计量资料以“%”表示,行 $\chi^2$ 检验,并行Pearman分析Lp-PLA2表达水平与心功能指标相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组Lp-PLA2表达水平比较 观察组Lp-PLA2表达水平相较于对照组更高( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组Lp-PLA2表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | Lp-PLA2( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-----------|----------------------------|
| 对照组(n=43) | 89.23±10.08                |
| 观察组(n=86) | 225.31±18.45               |
| t         | 45.061                     |
| P         | 0.000                      |

2.2 观察组中I~II级组、III~IV级组相关指标比较 除性别、年龄、BMI外,III~IV级组LVEF、FS水平均较I~II级组更

表2 观察组中I~II级组、III~IV级组相关指标比较

| 指标                         | I~II级组(n=31) | III~IV级组(n=55) | t/ $\chi^2$ | P     |
|----------------------------|--------------|----------------|-------------|-------|
| 性别(男/女)(例)                 | 17/14        | 30/25          | 0.001       | 0.979 |
| 年龄(岁)                      | 60.71±7.36   | 62.34±8.43     | 0.900       | 0.371 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )    | 24.13±1.13   | 24.55±1.28     | 1.522       | 0.132 |
| LVEF(%)                    | 36.72±7.12   | 25.37±5.89     | 7.950       | 0.000 |
| LVEDD(mm)                  | 58.18±3.25   | 69.21±4.36     | 12.281      | 0.000 |
| FS(%)                      | 18.03±2.71   | 13.25±1.18     | 11.347      | 0.000 |
| Lp-PLA2( $\mu\text{g/L}$ ) | 156.48±13.26 | 242.32±23.14   | 18.945      | 0.000 |

低,LVEDD、Lp-PLA2水平均更高( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 Lp-PLA2表达水平与心功能指标相关性 经Pearman相关性分析,Lp-PLA2表达水平与LVEF、LVEDD、FS存在相关性,与LVEF、FS呈负相关( $r_1=-0.613$ ,  $r_2=-0.498$ ,  $P<0.05$ ),

表3 Lp-PLA2表达水平与心功能指标相关性

| 指标    | Lp-PLA2 |        |
|-------|---------|--------|
|       | r       | P      |
| LVEF  | -0.613  | <0.001 |
| LVEDD | 0.536   | 0.003  |
| FS    | -0.498  | 0.012  |

与LVEDD呈正相关( $r=0.536$ ,  $P<0.05$ ),见表3。

2.4 Lp-PLA2表达水平检测DCM发生ROC曲线 经ROC曲线显示,Lp-PLA2表达水平检测DCM发生时AUC值为0.751,对应最佳截断值为183.25 $\mu\text{g/L}$ ,此时,敏感度、特异度均较高,

表4 Lp-PLA2表达水平检测DCM发生ROC曲线

| 检测      | ROC曲线 |             |       | 最佳截断值  | 敏感度(%) | 特异度(%) |
|---------|-------|-------------|-------|--------|--------|--------|
|         | AUC   | 95%CI       | P     |        |        |        |
| Lp-PLA2 | 0.751 | 0.672~0.830 | 0.000 | 183.25 | 75.58  | 88.37  |

分别为75.58%、88.37%,见表4。

## 3 讨论

DCM可分原发性及激发性,但无论哪种类型DCM均表现为心力衰竭等病理特点<sup>[7]</sup>。由于目前DCM检出多伴有心力衰竭,此时应用诸如 $\beta$ 受体阻滞剂等药物治疗、心脏移植、心率转复除颤仪等器械植入治疗可有效缓解临床症状,延长生

存期。但总体预后不佳,5年生存率仅为50%,10年生存率约25%<sup>[8]</sup>。故寻求一种可行特异性标志物能够准确预测DCM的发生和进展具有重要意义,有利于治疗指导实施进而改善预后。

因炎症反应可参与心血管疾病发生、进展,由宁宏洁等<sup>[9]</sup>指出Lp-PLA2可通过激活磷脂酶提高脂肪酸代谢调控作用,且Lp-PLA2过度表达可抑制脂肪酸转运至线粒体速率,导致脂肪酸堆积引发氧化应激反应,加剧心肌细胞损伤。且据Vittos等<sup>[10]</sup>观点,Lp-PLA2特异性较高,且生物变异低,相比于超敏C反应蛋白(hs-CRP)等炎症标志物更具优势。故监测Lp-PLA2表达水平可能对DCM疾病预测及心功能评估有重要价值。兹本文旨在探讨DCM与Lp-PLA2表达水平之间的联系,分析Lp-PLA2表达水平与DCM心功能指标的相关性,并进一步探讨Lp-PLA2检测DCM发生的最佳诊断阈值。本研究通过设置随机对照研究,结果显示,观察组Lp-PLA2表达水平高于对照组。可见DCM患者机体Lp-PLA2水平呈高表达,这与肖芸等<sup>[11]</sup>证实肺心病患者Lp-PLA2表达异常有一定相似性。而为保证NYHA心功能分级的准确性,本院考虑到目前适用超声心电图空间分辨率较低,且受声窗限制及医师观察主观性差异等缺点<sup>[12]</sup>,仅使用超声心电图作心功能初步评估,并进一步采用具有高空间分辨率、可重复测量等优点的心脏MRI成像明确心功能分级,本研究结果显示,DCM患者心功能III~IV级Lp-PLA2表达水平高于I~II级。提示Lp-PLA2表达水平可对DCM心功能程度进行预测。这与郑志君等<sup>[13]</sup>研究中Lp-PLA2可在一定程度上反映冠心病病变水平及心功能程度有一定相似性。由于MYHA心功能分级仍存在医师主观性差异,为明确Lp-PLA2表达水平与DCM心功能的关系,本文监测心功能诸如LVEF、LVEDD、FS等常用指标,经Pearman相关性分析结果显示,Lp-PLA2表达水平与LVEF、LVEDD、FS具有相关性,以LVEF相关性最强, $r=-0.613$ 。这与张颖雪等<sup>[14]</sup>通过22例DCM患者分析血浆氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)与LVEF、LVEDD、FS相关性分别为-0.829、0.629、-0.623,有一定相关性,而NT-proBNP作为现今明确心功能特异性指标,Lp-PLA2表达水平与心功能指标相关性虽不及NT-proBNP,但对DCM心功能预测仍具有较高价值。由此,本研究利用ROC工作曲线探讨DCM发生的最佳诊断阈值,发现Lp-PLA2达183.25 $\mu\text{g/L}$ 时,AUC值最大,为0.751,与此同时,敏感度、特异度均高于75%,尤以特异度趋近90%。提示将Lp-PLA2用于DCM常规指标检验中,有助于

DCM的及早检出,且通过Lp-PLA2表达水平差异,还可进一步评判DCM心功能程度,从而确定DCM病情程度,可为进一步治疗指导提供重要依据。这与刘敏华等<sup>[15]</sup>发现血清白蛋白水平有助于预测扩张型心肌病患者心功能衰竭程度及猝死风险等研究思路相类似。

综上所述,扩张型心肌病患者Lp-PLA2呈高表达水平,且心功能分级越高,表达水平越高,与LVEF、LVEDD、FS等主要心功能指标存在相关性,最佳诊断阈值为183.25 $\mu\text{g/L}$ ,以此来评估DCM发生具有较高诊断价值。

## 参考文献

- [1] 许有凡,黄文平,张相杰,等.比索诺尔联合福辛普利治疗扩张型心肌病合并室性心律失常临床研究[J].罕少疾病杂志,2018,25(4):19-21,33.
- [2] 黄妹丹,张文燕,何凤珍,等.扩张型心肌病患者心功能的相关因素分析[J].右江民族医学院学报,2019,41(2):131-134.
- [3] 蒙应东,陈海燕,陈英丽,等.扩张型心肌病与缺血性心脏病患者的血糖、血脂水平比较及其与心功能的关系[J].广东医科大学学报,2017,35(1):38-40.
- [4] 肖芸,何凤屏,张宏华,等.肺源性心脏病患者血浆Lp-PLA2的表达及与右心室功能的关系[J].吉林医学,2017,38(6):1086-1087.
- [5] Bredy C,Ministeri M,Kempny A,et al.New york heart association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J].Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes,2018 Jan 1;4(1):51-58.
- [6] 中华医学会心血管病学分会.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J].临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
- [7] 陈泽芳,尹建国,黄志航,等.慢性心力衰竭患者脂蛋白相关磷脂酶A2与超敏钙肌蛋白T、心功能的相关性[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(3):308-311.
- [8] 郝正阳,张彦周.脂蛋白相关磷脂酶A2与扩张型心肌病的关系[J].河南医学研究,2021,30(11):1960-1962.
- [9] 宁宏洁,赵育洁,牛思泉,等.非ST段抬高型心肌梗死患者LP-PLA2、Hcy、CK-MB水平及与心功能相关性研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(5):379-381.
- [10] Vittos O,Toana B,Vittos A.Biomarkers and their involvement in the early diagnosis of right ventricular dysfunction in type 2 Diabetes Mellitus[J].J Med life,2012;5(1):74-78.
- [11] 肖芸,何凤屏,张宏华,等.肺心病血浆Lp-PLA2表达的临床意义[J].现代诊断与治疗,2017,28(8):1521-1522.
- [12] 文凌仪,郭应坤,杨志刚,等.3.0T MRI评价扩张型心肌病患者左心结构及功能的关系[J].放射学实践,2014(6):618-621.
- [13] 郑志君,王晓蕊,苗昌荣,等.冠心病患者血浆心肌营养素-1、胃饥饿素、脂蛋白相关磷脂酶A2水平与心功能的关系[J].中国心血管病研究,2018,16(10):904-907.
- [14] 张颖雪,赵新湘.扩张型心肌病左心结构功能心脏磁共振评价与NT-proBNP相关性研究[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(6):404-408.
- [15] 刘敏华,高攀.血清白蛋白水平对扩张型心肌病患者心功能衰竭程度及猝死风险的预测价值[J].实用临床医药杂志,2020,24(22):24-27.

(收稿日期:2021-06-25)