

单支临界冠状动脉病变斑块性质的危险因素分析

王贤进¹, 王砚青², 陈群², 徐彧², 杨洋², 顾明², 许海华², 赵艳芳^{1,2}

摘要 目的 分析单支冠状动脉临界病变斑块构成及斑块负荷的影响因素。方法 192例经冠脉造影显示单支冠脉临界狭窄病变患者,分为稳定性心绞痛(SAP)组(104例)和不稳定性心绞痛(UA)组(88例),比较两组基线数据的差异;使用iMAP-IVUS测定病变最重处不同斑块的构成比例及斑块负荷等指标,采用单因素及多元线性回归分析各指标的相关预测因子。结果 ①与SAP组比较,UA组的病变血管有更高的外弹力膜面积、斑块面积、斑块负荷、坏死斑块百分比和较低的纤维斑块百分比;②在调整其他危险因素后,糖尿病、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是外弹力膜面积、斑块面积及斑块负荷的共同危险因素,而高密度脂蛋白胆固醇是斑块面积和斑块负荷的保护因素;Lp-PLA2与坏死斑块百分比呈正相关性,而与其他斑块成分百分比均呈负相关性;高血压与坏死斑块百分比呈正相关性,与纤维斑块百分比呈负相关性;同型半胱氨酸与坏死斑块百分比呈正相关性;LDL-C与钙化斑块百分比呈负相关性。结论 糖尿病、高血压、Lp-PLA2、同型半胱氨酸和胆固醇水平对冠脉斑块构成及斑块负荷有一定预测价值。

关键词 冠心病;脂蛋白相关磷脂酶A2;血管内超声;斑块性质

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)10-1540-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.028

冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)临床分型近年来趋于被分为急性冠脉综合征和稳定性冠脉病。即使冠脉造影显示轻度或临界病变(狭窄40%~70%)^[1]患者也不能避免心肌梗死等不良心血管事件的发生,可能与斑块易损性有一定相关性,不同性质斑块的构成比例对斑块易损性有一定预测价值,但斑块构成的影响因素还缺乏定论。研究^[2]显示脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-asso-

ciated phospholipase a2, Lp-PLA2)的活性及血浆浓度均与冠心病风险呈正相关性,因此中国心脑血管病专家共识建议:在传统危险因素评估的基础上,对无症状高危人群尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病危险人群中,可检测Lp-PLA2以进一步评估未来心血管疾病的发病风险^[3]。心血管传统危险因素和不良心血管事件之间存在复杂的关系,但关于传统危险因素和冠脉斑块性质之间的关系研究尚少,该研究旨在探讨Lp-PLA2及常见传统危险因素与冠状动脉临界病变血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)检测的斑块负荷及不同斑块构成百分比等指标的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 实验设计为单中心病例对照研究,选择2014年1月~2016年7月在解放军八一医院收治的符合纳入标准的冠心病患者。经冠脉造影显示原发单支冠脉临界狭窄病变的192例患者,其中男116例,女76例;年龄32~87(66.68±11.83)岁。

1.2 标准

1.2.1 诊断标准 依据中华医学会心血管病学分会制定的心绞痛共识分组,192例患者分为104例稳定性心绞痛(stable angina pectoris, SAP)和88例不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)两组。冠脉造影显示病变狭窄为40%~70%视为临界病变,适合IVUS检查。

1.2.2 纳入标准 ①受试者年龄>18周岁,受试者本人(或法定监护人)理解试验要求和治疗程序,在执行任何方案规定的检查或操作前,签署了书面知情同意书,研究得到解放军八一医院伦理委员会的批准;②冠脉造影提示临界病变,并已行IVUS检查。

1.2.3 排除标准 ①冠脉造影提示多支冠脉病变;②冠脉造影提示严重病变不需要IVUS评估,直接行支架植入术患者;③合并感染、严重的肝肾功能不全;④既往行支架植入治疗;⑤不能耐受及无意愿行冠脉造影及IVUS患者;⑥已知受试者对冠

2017-05-27 接收

基金项目:南京军区医药科研基金资助项目(编号:14ZD22)

作者单位:¹安徽医科大学解放军八一临床学院心内科,南京 210000

²南京中医药大学附属八一医院心内科,南京 210000

作者简介:王贤进,男,硕士研究生;

赵艳芳,女,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: yanfangz@sina.com

状动脉介入治疗相关药物(阿司匹林或氯吡格雷)过敏、无反应或并发消化道出血及其他有冠脉造影手术禁忌证的患者。

1.3 方法

1.3.1 病史采集 询问患者年龄、性别、高血压病史(病史 ≥ 1 年,不论血压控制情况)、糖尿病史(病史 ≥ 1 年,不论血糖控制情况)、吸烟(目前每天吸烟 ≥ 1 支,连续3个月以上)、既往用药情况[主要包括抗血小板聚集类、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin-converting-enzyme-inhibitor or angiotensin-receptor-antagonist, ACEI/ARB)、他汀类降脂药等可能对斑块有影响的药物,服药时间 ≥ 1 个月]。所有患者早晨空腹抽取肘静脉血采集血清标本,收集总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐、尿酸、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和 Lp-PLA2(采用比浊法检测 Lp-PLA2 血浆浓度)等数据。

1.3.2 冠状动脉造影和 IVUS 检查 常规选取桡动脉为介入路径行左右冠脉造影,左冠状动脉造影采用正头位、正足位、右前斜足位、右前斜头位、左前斜头位及蜘蛛位,右冠状动脉采用正头位和左前斜位,要求造影剂要完全充盈整个血管段,显影清晰,记录病变血管,入选单支血管临界病变并行 IVUS 检查,行冠状动脉造影及 IVUS 检查均由与课题无关的两名经验丰富的专业医师完成,后者使用美国波士顿科学公司生产的 iMAP-IVUS 对临界冠状动脉粥样硬化斑块进行分析。将长轴图像按照 2 mm 间距进行分割形成横截面,寻找病变狭窄最重处,手动描绘外弹力膜界面和管腔界面,计算外弹力膜横截面积(cross-sectional area of external elastic membrane, EEMCSA)、最小管腔面积(minimum lumen area, MLA)、斑块面积(斑块面积 = EEMCSA - MLA)、斑块负荷[斑块负荷(%) = 斑块面积/EEMCSA $\times 100\%$]、纤维斑块百分比(percentage of fibroplaque, FP%)、脂肪斑块百分比(percentage of fibrofatty, FF%)、坏死斑块百分比(percentage of necrotic core, NC%)、钙化斑块百分比(percentage of dense calcium, DC%)等指标。MLA $< 4 \text{ mm}^2$ 患者病变冠脉行支架植入术。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。定量资料:正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布时用中位数、四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述,定

性资料以频数、百分比描述。Lp-PLA2 及心血管病常见危险因素和冠脉斑块成分等指标关系采用单因素线性回归和多元线性回归方法进行分析,在多元线性回归方法中,将单因素线性回归中 $P < 0.10$ 的变量带入多元回归模型中分析,并使用逐步回归法筛选变量。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 共入选 192 例冠脉造影显示冠脉单支临界病变患者,询问患者心血管常见危险因素病史,收集生化指标及服药情况等基线资料,见表 1。与 SAP 组比较,UA 组有更多的糖尿病患者(54.55% vs 23.08%, $P < 0.01$)、更多的吸烟患者(43.18% vs 28.85%, $P = 0.039$)、更高的 Lp-PLA2 血浆浓度 [(271.40 \pm 58.53) $\mu\text{g/L}$ vs (188.24 \pm 58.95) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$]、更高的 Hcy 值 [(25.56 \pm 7.24) mmol/L vs (19.49 \pm 4.65) mmol/L , $P < 0.01$]和更高的 LDL-C 值 [(3.12 \pm 1.14) mmol/L vs (2.68 \pm 0.97) mmol/L , $P < 0.01$]。而 HDL-C 值在 UA 组偏低 [(1.12 \pm 0.27) mmol/L vs (0.99 \pm 0.29) mmol/L , $P < 0.01$]。两组在性别、高血压病史、年龄、三酰甘油及服药情况等比较差异无统计学意义。

表 1 入选患者基线资料

项目	SAP 组 (n=104)	UA 组 (n=88)	P 值
男性[n(%)]	57(54.81)	59(67.05)	0.085
高血压[n(%)]	66(63.46)	54(61.36)	0.765
糖尿病[n(%)]	24(23.08)	48(54.55)	0.000
吸烟[n(%)]	30(28.85)	38(43.18)	0.039
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.78 \pm 11.51	67.74 \pm 12.18	0.254
Lp-PLA2 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	188.24 \pm 58.95	271.40 \pm 58.53	0.000
三酰甘油(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	1.66 \pm 1.39	1.98 \pm 1.48	0.125
总胆固醇(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	4.26 \pm 1.10	4.58 \pm 1.28	0.062
LDL-C(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	2.68 \pm 0.97	3.12 \pm 1.14	0.004
HDL-C(mmol/L)	1.12 \pm 0.27	0.99 \pm 0.29	0.003
肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	75.39 \pm 23.61	80.80 \pm 20.93	0.098
尿酸($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	346.34 \pm 74.64	359.35 \pm 91.75	0.280
Hcy($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	19.49 \pm 4.65	25.56 \pm 7.24	0.000
服用药物[n(%)]			
阿司匹林或氯吡格雷	104(100.00)	88(100.00)	1.000
ACEI/ARB	53(50.96)	40(45.45)	0.447
他汀类药物	81(77.88)	62(70.45)	0.239

2.2 冠状动脉造影显示的临界病变血管及 iMAP-IVUS 检测的最重处斑块指标 冠脉造影显示两组病变血管分布及支架植入情况差异无统计学意义,

IVUS 数据显示与 SAP 组比较,UA 组的病变血管有更高的 EEMCSA [(12.54 ± 2.55) mm² vs (11.21 ± 2.44) mm², P < 0.01]、更高的斑块面积 [(8.54 ± 2.12) mm² vs (6.91 ± 1.86) mm², P < 0.01]、更重的斑块负荷 [(67.77 ± 8.29)% vs (61.58 ± 9.13)% , P < 0.05]、更高的 NC% [(15.54 ± 7.44)% vs (9.56 ± 3.86)% , P < 0.01]和较低的 FP% [(74.40 ± 9.47)% vs (77.89 ± 10.11)% , P < 0.05],FF% 与 DC% 在两组比较均差异无统计学意义,见表 2。

表 2 冠脉造影显示的病变血管分布及 iMAP-IVUS 检测的斑块指标

项目	SAP (n=104)	UA (n=88)	P 值
病变血管 [n(%)]			
前降支	51(49.14)	49(55.68)	0.359
右冠状动脉	32(30.77)	24(27.27)	0.595
回旋支	21(20.19)	15(17.05)	0.578
IVUS 数据			
EEMCSA (mm ² $\bar{x} \pm s$)	11.21 ± 2.44	12.54 ± 2.55	0.000
MLA (mm ² $\bar{x} \pm s$)	4.30 ± 1.42	4.00 ± 1.30	0.133
斑块面积 (mm ² $\bar{x} \pm s$)	6.91 ± 1.86	8.54 ± 2.12	0.000
斑块负荷 (% $\bar{x} \pm s$)	61.58 ± 9.13	67.77 ± 8.29	0.000
FP% (% $\bar{x} \pm s$)	77.89 ± 10.11	74.40 ± 9.47	0.015
FF% (% $\bar{x} \pm s$)	8.10 ± 8.44	6.49 ± 3.87	0.083
NC% (% $\bar{x} \pm s$)	9.56 ± 3.86	15.54 ± 7.44	0.000
DC% (% $\bar{x} \pm s$)	4.43 ± 3.49	3.66 ± 2.92	0.096
支架植入 [n(%)]	50(48.08)	47(53.41)	0.463

2.3 单因素及多元线性回归分析斑块各指标的预测因素 单因素回归分析显示,与 EEMCSA 相关的预测因子包括糖尿病、Lp-PLA2、三酰甘油、总胆固醇和 LDL-C;与斑块面积及斑块负荷相关的共同预测因子包括糖尿病、Lp-PLA2、三酰甘油、总胆固醇、LDL-C、HDL-C 和他汀药物服用史;Hcy 是斑块负荷的相关因子,FP% 的相关因子为 Lp-PLA2,FF% 的相关因子包括高血压和 ACEI/ARB 服用史,与 NC% 相关的因子包括高血压、Hcy 和 Lp-PLA2;DC% 的相关因子包括 Lp-PLA2、总胆固醇、三酰甘油和 LDL-C,见表 3。

将单因素回归分析中 P < 0.10 的变量带入到多元回归分析中,并使用逐步回归法筛选变量,显示 EEMCSA 的危险因子包括糖尿病、Lp-PLA2 和 LDL-C;斑块面积的危险因子包括糖尿病、Lp-PLA2 和 LDL-C,而 HDL-C 是其保护因子;斑块负荷的危险因子包括糖尿病、Lp-PLA2 和 LDL-C, HDL-C 是其保护因子;斑块构成比的多因素回归分析显示 Lp-PLA2 与 NC% 呈正相关性,而与其他斑块百分比均

呈负相关性;高血压和 Hcy 与 NC% 呈正相关性,高血压与 FF% 呈负相关性;LDL-C 与 DC% 呈负相关性。见表 4。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化易损斑块的特征除薄层纤维帽的存在外,还包括:较高的坏死核心与钙化斑块比、较高斑块负荷(≥70%)、重构指数(≥1.05)和平均坏死核心面积(≥0.4 mm²)等,表明具有以上斑块特征的冠心病患者不良心血管事件发生率较高^[4-6],因此在易损斑块破裂前早期识别并加强药物干预或介入治疗,是降低心脑血管不良心血管事件的有效途径。灰阶 IVUS 与常规冠脉造影比较,能够提供冠状动脉斑块更深入的信息,但无法准确区分各斑块组织成分,对斑块性质描述缺乏特异性,为解决这一短板问题,研究者^[7-9]在灰阶 IVUS 基础上,对原来的射频超声信号采用新的后处理技术,进而能够客观准确地对斑块成分进行定性和定量分析,不同的处理技术衍生不同类型的 IVUS,目前在临床上使用的主要包括虚拟组织学 IVUS (VH-IVUS),背向散射 IVUS (IB-IVUS) 和本文使用的 iMAP-IVUS。

本研究显示糖尿病患者冠状动脉具有较高的斑块负荷和斑块面积,提示糖尿病可加速病变斑块的进展,可能与血糖异常导致的血管内皮功能障碍、血小板聚集增强以及血栓形成后不易溶解有关^[10]。高血压与坏死斑块百分比呈正相关性,提示罹患高血压病可能更易发生冠脉斑块脱落,尚有研究^[11]提示急性心肌梗死患者合并高血压患者更易并发间隔穿孔。因此控制血压、血糖达标对预防冠心病不良事件的发生具有重要意义。

本文提示 LDL-C 是病变最重处血管外弹力膜面积、斑块面积和斑块负荷的独立危险预测因子,而与钙化斑块百分比呈负相关性,提示 LDL-C 增高可能会增加易损斑块比例,但与病变坏死斑块百分比未见明显相关性,分析可能与样本量较少、患者使用他汀类药物种类及时间不均有关。HDL-C 是斑块面积和斑块负荷的保护因子,探讨如何提高患者 HDL-C 水平具有重要临床研究价值。ACEI/ARB 药物因其在降压的同时,还具有保护肾脏、减少蛋白尿、降低心衰死亡率及阻止甚至逆转左心室及血管重构而广泛用于临床中,但其应用对冠状动脉斑块成分及斑块负荷的影响在本研究中未见明显获益,尚需进一步研究。

表3 单变量回归分析各因素与斑块指标关系

变量	β 值(95% CI)						
	EEMCSA	斑块面积	斑块负荷	FP%	FF%	NC%	DC%
男性	0.397 (-0.351~1.145)	0.324 (-0.298~0.946)	0.668 (-2.034~3.370)	0.249 (-2.656~3.154)	-0.293 (-2.269~1.682)	0.314 (-1.582~2.209)	-0.378 (-1.327~0.571)
高血压	0.494 (-0.260~1.249)	0.315 (-0.313~0.944)	0.467 (-2.264~3.197)	0.462 (-2.472~3.396)	-2.531 (-4.494~-0.568)	2.008 (0.115~3.902)	0.064 (-0.896~1.024)
糖尿病	1.474 (0.746~2.202)	1.921 (1.354~2.488)	7.511 (5.000~10.022)	2.049 (-0.871~4.969)	-1.935 (-3.912~0.042)	0.585 (-1.328~2.498)	-0.585 (-1.542~0.371)
吸烟	0.513 (-0.251~1.276)	0.397 (-0.238~1.032)	0.835 (-1.927~3.597)	-0.667 (-2.302~3.636)	-1.458 (-3.468~0.552)	1.231 (-0.700~3.161)	-0.498 (-1.468~0.471)
年龄	0.009 (-0.023~0.040)	0.012 (-0.014~0.038)	0.045 (-0.067~0.157)	-0.057 (-0.177~0.063)	-0.005 (-0.087~0.077)	0.057 (-0.021~0.135)	0.005 (-0.034~0.045)
Lp-PLA2	0.011 (0.006~0.016)	0.012 (0.008~0.016)	0.038 (0.020~0.056)	-0.030 (-0.049~-0.011)	-0.004 (-0.018~0.009)	0.045 (0.034~0.056)	-0.010 (-0.017~-0.004)
总胆固醇	0.611 (0.315~0.907)	0.579 (0.336~0.822)	1.394 (0.299~2.489)	0.645 (-0.547~1.837)	-0.392 (-1.203~0.419)	0.170 (-0.610~0.950)	-0.415 (-0.802~-0.029)
三酰甘油	0.304 (0.051~0.557)	0.376 (0.169~0.582)	1.412 (0.509~2.315)	0.584 (-0.407~1.575)	-0.269 (-0.945~0.406)	0.067 (-0.582~0.716)	-0.351 (-0.673~-0.030)
LDL-C	0.810 (0.487~1.132)	0.783 (-0.521~1.045)	2.009 (0.808~3.210)	1.005 (-0.315~2.324)	-0.660 (-1.558~0.237)	0.232 (-0.633~1.098)	-0.564 (-0.990~-0.137)
HDL-C	-1.190 (-2.450~0.070)	-1.835 (-2.859~-0.811)	-9.266 (-13.654~-4.879)	1.098 (-3.824~6.019)	-0.607 (-3.956~2.741)	-1.734 (-4.938~1.470)	1.147 (-0.456~2.750)
肌酐	0.003 (-0.013~0.020)	0.003 (-0.010~0.017)	0.017 (-0.042~0.075)	0.030 (-0.033~0.093)	-0.033 (-0.076~0.009)	0.006 (-0.035~0.048)	0.001 (-0.020~0.021)
尿酸	0.003 (-0.001~0.008)	0.002 (-0.002~0.006)	-0.002 (-0.018~0.014)	0.006 (-0.011~0.024)	-0.001 (-0.012~0.011)	-0.006 (-0.017~0.006)	0.000 (-0.006~0.005)
Hey	0.005 (-0.050~0.060)	0.030 (-0.015~0.076)	0.241 (0.046~0.436)	-0.082 (-0.295~0.130)	-0.096 (-0.241~0.048)	0.200 (0.064~0.336)	-0.012 (-0.082~0.058)
他汀类药物	-0.760 (-1.595~0.074)	-0.881 (-1.569~-0.193)	-3.140 (-6.139~-0.140)	-1.488 (-4.740~1.763)	0.691 (-1.524~2.905)	-0.256 (-2.382~1.870)	0.894 (-0.165~1.952)
ACEI/ARB	0.336 (-0.396~1.069)	0.035 (-0.576~0.645)	-1.350 (-3.989~1.289)	1.756 (-1.076~4.588)	-2.057 (-3.968~-0.145)	0.524 (-1.330~2.377)	-0.183 (-1.113~0.747)

表4 多元线性回归分析各因素与斑块指标关系(逐步回归法)

项目	β 值(95% CI)	P 值
EEMCSA		
糖尿病	1.033(0.336~1.730)	0.004
Lp-PLA2	0.008(0.003~0.013)	0.001
LDL-C	0.696(0.388~1.003)	0.000
斑块面积		
糖尿病	1.355(0.838~1.871)	0.000
Lp-PLA2	0.007(0.004~0.011)	0.000
LDL-C	0.691(0.465~0.917)	0.000
HDL-C	-1.187(-2.049~-0.324)	0.007
斑块负荷		
糖尿病	5.524(3.037~8.011)	0.000
Lp-PLA2	0.019(0.002~0.036)	0.025
HDL-C	-6.777(-10.928~-2.626)	0.002
LDL-C	1.763(0.675~2.851)	0.002
FP%		
Lp-PLA2	-0.030(-0.049~-0.011)	0.003
FF%		
高血压	-2.531(-4.494~-0.568)	0.012
NC%		
Lp-PLA2	0.043(0.032~0.055)	0.000
高血压	1.840(0.211~3.470)	0.027
Hey	0.125(0.006~0.245)	0.040
DC%		
Lp-PLA2	-0.009(-0.016~-0.003)	0.001
LDL-C	-0.482(-0.904~-0.059)	0.026

Hey 为一种含硫氨基酸,其血液浓度升高不仅影响受累冠脉的病变程度,同时增加冠心病的死亡率^[12]。不过也有研究^[13]显示终生体内中等的 Hey 水平升高与冠心病之间的相关性微弱,本文提示 Hey 是坏死斑块百分比的危险预测因素,提示高 Hey 冠心病患者斑块成分可能趋于不稳定。Lp-PLA2 作为冠心病独立危险因子已逐渐广泛用于临床,然而关于 Lp-PLA2 抑制剂 Darapladib 的两项三期临床试验,STABILITY^[14]和 SOLID-TIMI52^[15]试验均没有达到临床主要终点,即在减低 Lp-PLA2 的同时没有减低心血管死亡等整体风险,提示 Lp-PLA2 作为冠心病风险预测因子的临床意义更大。

本研究不足之处:① 样本量太少,抽样误差偏大,检验效能易出现不足;② 使用 IVUS 测量的斑块指标局限于狭窄最重处,缺乏病变血管长度,斑块总体积及平均斑块面积等空间三维指标,不能反映整个病变血管的严重程度;③ 研究的血管仅限于单支冠脉临界病变,对有多支血管病变及病变较重者缺乏统计数据;④ IVUS 对斑块性质的检测识别

具有虚拟性 缺乏与实体组织分析比较的大样本研究证据,在临床上使用时应注意其局限性。总之,本研究提示在单支冠脉临界病变中,糖尿病、高血压、Hcy、Lp-PLA2 和胆固醇水平对冠脉斑块构成及斑块负荷有一定预测价值。在临床评估相关因素对冠心病斑块性质的预测时,应考虑到各临床指标反应的可能侧重点后再做整体分析。

参考文献

- [1] Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(8): 839-48.
- [2] Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1536-44.
- [3] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(10): 843-7.
- [4] Murray S W, Stables R H, Garcia-Garcia H M, et al. Construction and validation of a plaque discrimination score from the anatomical and histological differences in coronary atherosclerosis: the Liverpool IVUS-V-HEART (intra vascular ultrasound-virtual-histology evaluation of atherosclerosis requiring treatment) study [J]. *Eurointervention* 2014, 10(7): 815-23.
- [5] Stone G W, Maehara A, Lansky A J, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med* 2011, 364(3): 226-35.
- [6] Cheng J M, Garcia-Garcia H M, de Boer S P, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Eur Heart J* 2014, 35(10): 639-47.
- [7] Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al. *In vivo* quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings [J]. *Circulation*, 2002, 105(21): 2487-92.
- [8] Nair A, Kuban B D, Tuzcu E M, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis [J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2200-6.
- [9] Sathyanarayana S, Carlier S, Li W, et al. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals [J]. *EuroIntervention* 2009, 5(1): 133-9.
- [10] Sobel B E. Effects of glycemic control and other determinants on vascular disease in type 2 diabetes [J]. *Am J Med*, 2002, 113 Suppl 6A: 12S-22S.
- [11] 何进舟, 忘爱玲, 郭杰, 等. 急性心肌梗死并发室间隔穿孔的临床分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(12): 1828-30.
- [12] Waskiewicz A, Sygnowska E, Broda G, et al. Homocysteine concentration and the risk of death in the adult Polish population [J]. *Kardiol Pol*, 2012, 70(9): 897-902.
- [13] Clarke R, Bennett D A, Parish S. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias [J]. *PLoS Med* 2012, 9(2): e1001177.
- [14] White H D, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med* 2014, 370(18): 1702-11.
- [15] O'Donoghue M L, Braunwald E, White H D, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10): 1006-15.

Analysis of the risk factors of plaque quality in single critical coronary artery and intermediate coronary lesions

Wang Xianjin¹, Wang Yanqing², Chen Qun², et al

(¹Dept of Cardiology, The Eighty-first Hospital of PLA Affiliated to Anhui Medical University, Nanjing 210000; ²Dept of Cardiology, The Eighty-first Hospital of PLA Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000)

Abstract Objective To investigate the risk factors of plaque burden and atherosclerotic tissue types in single-vessel and intermediate coronary lesions. **Methods** 192 patients with single vessel and intermediate coronary lesions identified by angiography were enrolled in this study and divided into two groups: stable angina pectoris (SAP) and unstable angina (UA). Using iMAP-IVUS, plaque burden and the percentages of different tissue types in the most severe stenotic lesions were measured. Single and multiple linear regression analysis were used to analyze the related factors of the above indexes. **Results** Compared to SAP group, UA group had higher values of areas of plaque and media and vascular external elastic membrane, plaque burden and necrosis percentage, while with lower values of calcified plaque percentage. After adjustment for other risk factors, diabetes, Lp-PLA2 and LDL-C were the

网络出版时间: 2017-7-29 12:01 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170729.1200.029.html>

食管鳞癌中 SHANK2 基因断裂及其临床意义

周菲^{1,2}, 史志周², 商利², 宫婷², 徐昕², 蔡岩², 王学文¹, 张钰², 王明荣², 郝佳洁², 贾雪梅¹

摘要 目的 研究 SHANK2 基因在食管鳞癌中的断裂情况及其与食管鳞癌患者预后的相关性。方法 利用微阵列比较基因组杂交(array-CGH)技术分析 SHANK2 基因在 59 例食管鳞癌中的断裂情况,利用荧光原位杂交(FISH)技术在 124 例食管鳞癌中进行验证,进一步分析该基因断裂与食管鳞癌患者临床病理参数的相关性及其与预后的关系。结果

Array-CGH 结果显示,SHANK2 基因在食管鳞癌中的断裂频率为 16.9% (10/59)。FISH 验证结果显示,其断裂频率为 15.3% (19/124)。对全部 183 例肿瘤检测的情况进行临床病理参数相关性分析,结果显示 SHANK2 基因断裂与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移等均无显著相关性。但是,Kaplan-Meier 生存分析结果表明,SHANK2 基因断裂患者的总生存显著低于未断裂病例($P=0.009$)。进一步通过 Cox 回归分析显示,SHANK2 基因断裂为一个独立的预后因素($P=0.039$, $HR=3.021$, 95% $CI: 1.055 \sim 8.648$)。结论 SHANK2 基因断裂可能作为食管鳞癌患者预后判断的分子标志物。

关键词 食管鳞癌; SHANK2 基因断裂; 预后

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)10-1545-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.029

食管癌是人类常见的恶性肿瘤之一。我国食管癌的主要类型为食管鳞癌,位于恶性肿瘤死亡率的第四位^[1]。患者总体 5 年生存率为 15%~25%^[2]。因此,鉴定与食管鳞癌中的常见分子改变,可能为肿瘤的诊断及患者预后判断提供重要支持。11q13 区段在食管鳞癌中存在高频扩增^[3],同时该区域也是一个高频断裂区^[4]。在前期工作中,该研究在 11q13 区段中检测到众多的断裂点,并显示 SHANK2 基因在食管鳞癌细胞系 KYSE180 中发生断裂^[5]。SHANK2 是新近发现的一类骨架蛋白,为突触后致密物质蛋白质家族成员之一,参与突触后致密物质的形成,并调节膜蛋白招募与膜蛋白内化^[6]。Rinaldi et al^[7] 研究发现 SHANK2 可通过 ERK1/2 信号通路活化调控神经元分化。目前 SHANK2 的研究主要集中在神经系统领域^[8],在食管鳞癌中少见报道,对其预后判断价值的评估更是罕见。该文研究了食管鳞癌原发肿瘤中 SHANK2 基因的断裂频率,进一步分析了该基因断裂与临床病理参数的相关性,探讨了 SHANK2 基因断裂在食管鳞癌患者预后判断中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集中国医学科学院肿瘤医院 183 例食管鳞癌标本。标本均经病理学诊断为食管

2017-04-13 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81520108023、81330052);北京市自然科学基金(编号:7151008)

作者单位:¹安徽医科大学组织胚胎学教研室,合肥 230032;

²国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,分子肿瘤学国家重点实验室,北京 100021

作者简介:周菲,女,硕士研究生;

郝佳洁,女,博士,副研究员,责任作者,E-mail: hjj8173@126.com;

贾雪梅,女,硕士,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: jiaxueme@126.com

common risk factors of plaque burden and cross-sectional areas of plaque and media and vascular external elastic membrane, HDL-C was the protective factor of plaque burden and area of plaque and media. Lp-PLA2 was a strong predictor of necrosis percentage, but with a negative correlation with other plaque tissues percentages. Hypertension was positively correlated with the percentage of necrotic plaque, and it was negatively correlated with the percentage of fibrous tissue. Homocysteine was positively correlated with plaque burden and percentage of necrotic plaque. LDL-C was negatively correlated with the percentage of calcified plaque. **Conclusion** Diabetes, hypertension, homocysteine, Lp-PLA2 and cholesterol levels have some predictive value for coronary plaque formation and plaque burden.

Key words coronary heart disease; lipoprotein-associated phospholipase A2; intravascular ultrasound; vulnerable plaque