

ALP 与冠状动脉斑块稳定性的相关性分析*

任永奎¹ 王帅¹ 吕海辰¹ 李新生¹ 尹达¹ 刘鹏¹

[摘要] 目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者中血清碱性磷酸酶(ALP)水平与血管内超声(IVUS)检测的斑块形态及钙化的相关性。方法:回顾性分析2017年1月—2018年12月行IVUS检查的ACS患者的影像学资料,排除既往PCI病史、癌症和肝脏疾病患者后,234例患者纳入本研究。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估ALP预测钙化能力,并进行相关性分析。通过三分位法将患者分为高ALP(>80 IU/L)组、中ALP(68~80 IU/L)组和低ALP(<68 IU/L)组,观察不同水平ALP与钙化特征和斑块形态之间的相关性。结果:ROC曲线显示ALP预测钙化的AUC面积是0.65($P<0.001$);相关性分析提示ALP与斑块负荷(PB)相关($r_s=0.38$, $P<0.001$);高ALP组点状钙化、最小管腔面积(MLA) ≤ 4.0 mm²及PB>70%较中、低ALP组明显增高($P<0.05$),但薄层纤维帽(TCFA)和钙化长度在不同ALP组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:ALP>80 IU/L与点状钙化、PB、MLA的相关性较强,提示高ALP可能与斑块稳定性相关。

[关键词] 血管内超声;碱性磷酸酶;血管钙化

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.011

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Correlation analysis between ALP and coronary plaque stability

REN Yongkui WANG Shuai LV Haichen LI Xinsheng YIN Da LIU Peng

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China)

Corresponding author: LIU Peng, E-mail: liupeng840720@126.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum alkaline phosphatase (ALP) level and plaque morphology and calcification detected by intravascular ultrasound (IVUS) in acute coronary syndrome (ACS) patients. **Method:** The imaging data of ACS patients who underwent intravascular ultrasound (IVUS) examination from January 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed. Patients with History of PCI, cancer, and liver disease were excluded, and 234 patients were included in this study. The receiver operating characteristic (ROC) was used to evaluate the predictive calcification ability and correlation analysis of ALP. Then ALP was divided into high ALP (>80 IU/L) group, medium ALP (68—80 IU/L) group and low ALP (<68 IU/L) group by the tertiles method, and to observe the correlation between different levels of ALP and calcification characteristics and plaque morphology. **Result:** The ROC curve showed that the AUC area of ALP predicted calcification was 0.65 ($P<0.001$). Correlation analysis indicated that there was a significant correlation between ALP and Plaque burden (PB) ($r_s=0.38$, $P<0.05$). Spotty calcification, Minimum lumen area (MLA) 4.0 mm² and PB>70% in the high ALP group were significantly higher than those in the middle ALP and low ALP group ($P<0.05$). However, TCFA and calcification length were not statistically significant in different ALP groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The correlation between ALP>80 IU/L and spotty calcification, PB and MLA is strong, suggesting that high ALP may be related to plaque stability.

Key words intravascular ultrasound; alkaline phosphatase; vascular calcification

我国冠心病发病率和病死率呈明显上升趋势,已成为威胁人类和生存健康的重大疾病^[1]。研究已证实冠状动脉钙化和心血管风险事件相关^[2],且

点状钙化与斑块稳定性明显相关^[3]。血管内超声(IVUS)是一种可以判断斑块形态以及明确钙化特征的影像学技术,有研究证实斑块负荷(PB)>70%、最小管腔面积(MLA ≤ 4.0 mm²)、薄层纤维帽(TCFA)和斑块稳定性明确相关^[4],探索新的反映斑块稳定性标记物有重要的临床意义。

* 基金项目:大连市医学科学研究计划项目(No:1912019)

¹大连医科大学附属第一医院心血管内科(辽宁大连,116011)

通信作者:刘鹏, E-mail: liupeng840720@126.com

[20] Wang Y, Kuro-o M, Sun Z. Klotho gene delivery suppresses Nox2 expression and attenuates oxidative stress in rat aortic smooth muscle cells via the cAMP-PKA pathway[J]. Aging Cell, 2012, 11(3): 410-417.

[21] Bartke A. Long-lived Klotho mice: new insights into the roles of IGF-1 and insulin in aging[J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(2): 33-35.

(收稿日期:2019-07-24; 修回日期:2020-01-03)

碱性磷酸酶(ALP)是一种在碱性条件下催化磷酸基团水解和转移的金属蛋白酶-9,已证明是血管钙化病理生理焦磷酸途径中的一个促进因子。近来一些研究认为ALP能预测冠心病支架术后患者的远期不良事件,且ALP与钙化可能存在相关^[5]。但是其与斑块稳定性和钙化特征的关系尚不清楚。既往研究通过血管造影诊断斑块及钙化的能力较差,不能判断钙化的具体特征^[6],而IVUS诊断钙化的敏感度为90%,特异度为100%,能精确判断斑块形态及钙化。本研究利用IVUS评估冠状动脉钙化和斑块形态,分析不同水平的ALP与钙化特征及斑块形态的相关性。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2017年1月—2018年12月因急性冠状动脉综合征(acute coronary system, ACS)入住我院的患者,行冠状动脉造影和IVUS检查的患者328例,采集患者一般信息、心血管危险因素、血液生化指标等。其中ACS包括不稳定型心绞痛(UA)、ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死(除外急性心肌梗死行急诊PCI者)。心血管危险因素包括年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、既往心肌梗死等。血液生化指标于入院第2天,采集患者的肝功能、肾功能等指标。排除标准:肝病及癌症史等可能影响血清ALP水平的患者(10例);入院后缺乏血清ALP指标的患者(6例);排除罪犯血管既往PCI病史及影像数据信息不全的患者(78例)。最终234患者纳入本研究,本研究经过我院伦理委员会批准。

1.2 冠状动脉造影资料

冠状动脉造影术前至少12h口服阿司匹林300mg和(或)氯吡格雷负荷剂量300mg,年龄>75岁及肾小球滤过率(eGFR) $\leq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 者,术前12h内同时给予水化治疗,经股动脉或桡动脉穿刺,植入6F/7F动脉鞘管,经动脉鞘管给予普通肝素100IU/kg,维持全血活化凝血时间 $\geq 300 \text{ s}$ 。采用GE INNOVA 3100、GE INNOVA 2000数字剪影心血管造影系统,行左、右冠状动脉标准体位造影。在涉及需要行PCI治疗时,均按目前标准指南进行PCI程序,并且植入的支架类型和需要使用的药物均由操作者决定。

1.3 IVUS影像定性和定量分析

在充分抗凝以及冠状动脉内注射硝酸甘油后将Atlantis SR Pro 40Hz冠状动脉超声导管(3.5F $\times 135 \text{ mm}$, Boston Scientific公司)送入病变血管,再超过病变远端10mm位置自动回撤,回撤速度为0.5mm/s。所有IVUS影像资料以光盘形式保

存,并由2名介入医师在不知道患者临床资料及造影结果的情况下使用(QIvus iMap Basic Viewer 3.0)、RadiAnt DICOM Viewer(64-bit)等软件进行独立阅读分析。

IVUS定义钙化病变为强回声伴后方声影,根据最大钙化角度分为 $\leq 90^\circ$ (点状钙化)、 $91^\circ \sim 180^\circ$ 、 $181^\circ \sim 270^\circ$ 、 $271^\circ \sim 360^\circ$ 钙化。同时测出罪犯血管病变的斑块特征:MLA、PB及TCFA;浅层钙化定义为钙化声影前缘出现在斑块厚度的内侧1/2;深层钙化定义为钙化声影前缘出现在斑块厚度的外侧1/2;若二者均有则为混合型钙化^[7-8]。病变血管参考段定义为同一血管病变近端或者远端最大管腔部位(通常距病变10mm且无主要分支),并不一定是斑块最少部位^[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,通过三分位法将患者分为高ALP($> 80 \text{ IU/L}$)组、中ALP($68 \sim 80 \text{ IU/L}$)组和低ALP($< 68 \text{ IU/L}$)组;计量资料中符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),非正态分布采用中位数或四分位数表示,采用秩和检验;计数资料以例数和%表示,采用 χ^2 检验或Fisher检验;Spearman相关系数用于评价非正态分布或者分类资料的关系强度;受试者工作特征(ROC)曲线评价ALP对钙化的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料的比较

高ALP($> 80 \text{ IU/L}$)组、中ALP($68 \sim 80 \text{ IU/L}$)组和低ALP($< 68 \text{ IU/L}$)组性别、年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史、疾病诊断、既往心肌梗死病史、eGFR与左室射血分数(LVEF)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在UA患者中,低ALP组患者比例较高ALP组明显增高($P < 0.05$);在NSTEMI患者中,高ALP组患者比例较低ALP组明显增高($P < 0.05$);在STEMI患者中,虽然以中、高ALP组患者为主,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 相关性分析及ROC曲线

ALP与各因素间的相关性结果显示,ALP与钙化长度($r_s = 0.21, P = 0.002$)、MLA($r_s = -0.24, P < 0.001$)、PB($r_s = 0.378, P < 0.001$)均相关。进一步进行相关系数比较,ALP与PB相关性最强($r_s = 0.378; -0.24, P < 0.001$);ALP与eGFR($r_s = 0.009, P = 0.899$)、LDL-C($r_s = 0.078, P = 0.260$)无明显相关性($P > 0.05$)。ALP单独诊断冠状动脉血管有无钙化的ROC曲线面积

表 1 根据 ALP 分组的基线人口统计和临床资料

Table 1 Baseline demographic, clinical data according to tertiles of alkaline phosphatase levels 例(%), $\bar{x} \pm s$

指标	ALP 分组			P 值
	低 ALP 组(78 例)	中 ALP 组(82 例)	高 ALP 组(74 例)	
年龄/岁	63.0±8.9	59.0±11.0	60.0±8.4	0.059
男	68(87.2)	62(75.6)	54(73.0)	0.073
高血压	50(64.1)	40(48.8)	48(64.9)	0.066
糖尿病	24(30.8)	25(30.5)	28(37.8)	0.551
LDL-C	8(10.2)	18(21.9)	12(16.2)	0.106
吸烟史	34(43.6)	34(41.5)	24(32.4)	0.329
既往心肌梗死史	24(30.0)	12(14.6)	18(24.3)	0.051
疾病诊断				
UA	62(79.5)	46(56.1)	38(51.4)	0.002
NSTEMI	10(12.8)	22(26.8)	24(32.4)	0.014
STEMI	6(7.7)	14(17.1)	12(16.2)	0.168
eGFR/[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	101.0±31.1	100.0±22.7	97.0±25.7	0.297
LVEF/%	55.0±7.0	57.0±5.1	57.0±7.0	0.093

(AUC) 为 0.65 (95% CI: 0.575 ~ 0.726, $P < 0.001$), 见图 1。

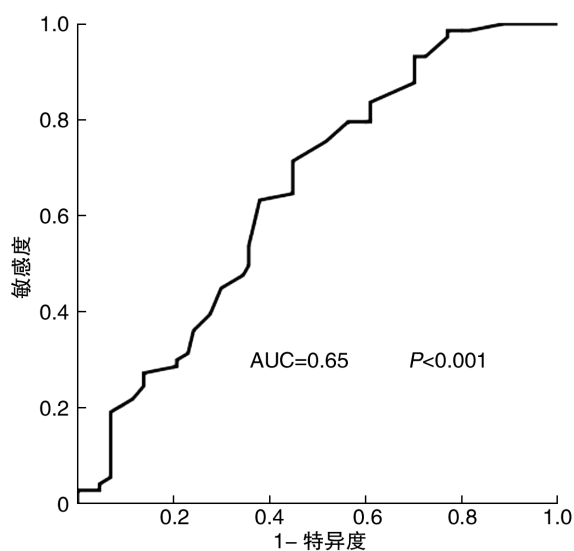


图 1 ALP 预测钙化能力的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of ALP in predicting calcification capacity

2.3 造影及 IVUS 资料

3 组患者中造影发现的罪犯血管的差异无统计学意义 ($P=0.129$), CAG 检测的钙化率是 37.6%, IVUS 检测钙化率是 63.6%; 整体浅层钙化、深层钙化和混合钙化的比例为 36.7% : 11.5% : 15.8%, 整体 $\leq 90^\circ$ 、 $91^\circ \sim 180^\circ$ 、 $181^\circ \sim 270^\circ$ 、 $271^\circ \sim 360^\circ$ 钙化比为 33.3% : 14.9% : 6.8% : 8.5%; 高 ALP 组血管钙化比例, 深层钙化和点状钙化较中 ALP 组和低 ALP 组明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 高 ALP 组 MLA $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ 及 PB $>$

70% 与中、低 ALP 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同水平 ALP 组中钙化长度、TCFA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

3 讨论

ALP 不仅存在于人体肝肾和骨骼, 而且在胎盘和肠道中广泛存在, 其血清水平的检测主要用于骨组织疾病、胆道阻塞性疾病的诊断及评价淋巴瘤情况^[10]。所以本研究排除标准除外以上可能导致 ALP 升高的疾病。同样, 排除了既往 PCI 患者, 因为其可能影响对钙化的判断; ALP 是血管钙化形成的关键因子, 但是在临床研究中 ALP 是否和血管钙化相关尚不十分清楚。近期有临床研究指出, ALP 与钙化有一定的相关性, 但是该研究人群主要是稳定性冠心病人群, 且该研究主要是通过造影确认钙化, 由于冠状动脉造影提示钙化的敏感度较低, 对一些钙化结节或者点状钙化等无法分辨, 而这些钙化特征往往又是斑块稳定性的重要标志^[5]。IVUS 判断钙化的敏感度为 90%, 特异度为 100%, 而且能准确提供钙化角度、钙化长度、浅层钙化和深层钙化等数据, 是目前判断钙化的“金标准”。本研究中, CAG 钙化检出率约为 37.6%, IVUS 钙化检出率约为 63.6%, 符合既往的研究报道^[6]。本研究发现 ALP 诊断钙化能力的 AUC 为 0.65, 进一步采用三分位分组显示 ALP 越高, 血管钙化率、深层钙化和点状钙化方面越明显, 但钙化长度在 3 组间也无明显差异, 其具体机制仍需要进一步的研究去验证。肾功不全患者往往伴随着严重的血管钙化, 本研究发现, 不同 ALP 组间 eGFR 水平差异无统计学意义, 且相关性分析也无统计学意义, 故 ALP 对钙化的判断不受 eGFR 水平影响; 炎症因子也可能参与钙化的形成, 故炎症因子可能是研究中

表 2 根据 ALP 分组的造影和 IVUS 资料

Table 2 Angiography and IVUS data according to tertiles of alkaline phosphatase levels

例(%), $\bar{x} \pm s$

指标	ALP 分组			P 值
	<68 IU/L(78 例)	68~80 IU/L(82 例)	>80 IU/L(74 例)	
罪犯血管				0.129
LM	8(10.2)	7(8.5)	10(13.5)	
LAD	43(55.1)	58(70.7)	42(56.7)	
LCX	8(10.3)	9(10.9)	12(16.2)	
RCA	19(24.3)	8(9.7)	10(13.5)	
CAG 提示钙化	26(33.3)	32(39.0)	30(40.5)	0.622
IVUS 提示钙化	42(53.8)	52(63.4)	55(74.3)	0.032
IVUS 钙化分类				
浅层钙化	29(37.1)	29(35.4)	28(37.8)	0.954
深层钙化	3(3.8)	10(12.2)	14(18.9)	0.014
混合钙化	10(12.8)	13(15.8)	14(18.9)	0.588
IVUS 钙化长度/mm	7.3±12.4	6.5±8.4	9.0±10.7	0.314
斑块钙化角度				
0°	36(46.1)	30(36.5)	19(25.6)	0.032
1°~90°	23(29.4)	22(26.8)	33(44.6)	0.043
91°~180°	5(7.7)	22(26.8)	8(10.8)	0.001
181°~270°	6(7.7)	6(7.3)	4(5.4)	0.836
271°~360°	8(10.2)	2(2.4)	10(13.5)	0.038
斑块形态学				
MLA≤4.0 mm ²	42(53.8)	64(78.0)	52(70.2)	0.001
PB>70%	50(64.1)	68(82.9)	66(89.1)	0.000
TCFA	10(12.8)	18(21.9)	14(18.9)	0.312

的混杂因素,但是既往已有研究指出 ALP 与 CRP 无明显相关性^[5,11],故本研究中 ALP 与钙化的相关也独立于炎症因素。

冠状动脉斑块破裂继发血栓形成导致冠状动脉急性闭塞是急性冠状动脉事件(心源性猝死和非致命性心肌梗死)的病理基础。然而,研究显示超过 70%的急性心肌梗死患者其发病前的冠状动脉狭窄程度<50%^[12],近年来有研究利用 IVUS 对非罪犯病变研究发现:PB>70%、MLA≤4 mm² 和 TCFA 是导致不良冠状动脉事件的 3 个独立预测因子,其中前 2 项预测能力最强,而且这些因子存在累加效应^[4,13],于是利用腔内影像研究斑块稳定性及预后价值成为当前冠心病研究领域的热点^[14-15]。本研究发现 ALP 和 PB、MLA 明显相关,提示 ALP 和斑块稳定性相关,但是本研究未发现 ALP 和 TCFA 相关,可能与 IVUS 的判断 TCFA 的准确度有关。血管钙化与斑块稳定性也密切相关,有报道点状钙化在急性心肌梗死患者中明显高于稳定型心绞痛患者,提示点状钙化可能与斑块稳定性相关^[3]。本研究也证实了这一点,但是本研究进一步发现 ALP 越高,点状钙化比例也越高,考虑机制是 ALP 可能与点状钙化的形成有关。无论是否点状钙化,钙化本身也是心血管疾病预后

不良事件的预测因子^[17-18],考虑机制一可能是钙化抑制了破损血管内皮的修复^[16],机制二是钙化限制了支架扩张导致支架贴壁不良^[19-20]。

本研究是回顾性研究,存在一定的局限性,不能完全除外一些混杂因素,如未能检测维生素 D、促红细胞生成素、甲状旁腺激素等可能影响 ALP 水平的因素,但是严格执行了纳入和排除标准,尽量减少试验偏移。

综上所述,本研究发现 ALP 和 PB、MLA、点状钙化等斑块稳定性指标密切相关,提示了 ALP 可能和斑块稳定性相关。ALP 可以作为潜在的生物标记物预测钙化特征及斑块稳定性,未来 ALP 联合 CRP 或者新的生物标记物可能更能增加对钙化和斑块稳定性的预测能力。

参考文献

- [1] 中国心血管病预防指南写作组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(1):10-25.
- [2] Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study[J]. Circulation, 2004, 110(22): 3424-3429.
- [3] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or eth-

- nic groups[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1336—1345.
- [4] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 226—235.
- [5] Park JB, Kang DY, Yang HM, et al. Serum alkaline phosphatase is a predictor of mortality, myocardial infarction, or stent thrombosis after implantation of coronary drug-eluting stent[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(12): 920—931.
- [6] 王伟民, 霍勇, 葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 2(22): 69—73.
- [7] Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 269—278.
- [8] Demirkiran A, Cakir O, Atici A, et al. Influence of coronary calcification patterns on hemodynamic outcome of coronary stenoses and remodeling[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(7): 606—613.
- [9] 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识专家组. 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识(2018)[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(5): 344—351.
- [10] Sharma U, Pal D, Prasad R, Prasad. Alkaline phosphatase: an overview[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 269—278.
- [11] Oh P C, Lee K, Kim TH, et al. Prognostic impact of alkaline phosphatase measured at time of presentation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171914.
- [12] Yun KH, Mintz GS, Farhat N, et al. Relation between angiographic lesion severity, vulnerable plaque morphology and future adverse cardiac events (from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree study)[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(4): 471—477.
- [13] Schuurman AS, Vroegindewey MM, Kardys I, et al. Prognostic Value of Intravascular Ultrasound in Patients With Coronary Artery Disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2003—2011.
- [14] 马智会, 朱永武. 冠状动脉血管内超声钙化特征联合血清 miRNA-1、miRNA-208b 对 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后冠状动脉再狭窄的预测价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(9): 795—800.
- [15] 顾晶晶, 向述天, 宋兵利, 等. 冠状动脉易损斑块的 CT 定量纹理分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(9): 790—795.
- [16] Avogaro A, Fadini GP. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2015, 5(5): 343—352.
- [17] Yamamoto M. Vascular Calcification-Pathological Mechanism and Clinical Application-Vascular calcification as a clinical manifestation of bone-vascular axis[J]. *Clin Calcium*, 2015, 25(5): 655—660.
- [18] Yiu KH, Wang S, Mok MY, et al. Role of circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis with coronary calcification[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(3): 529—535.
- [19] Moussa I, Ellis SG, Jones M, et al. Impact of coronary culprit lesion calcium in patients undergoing paclitaxel-eluting stent implantation (a TAXUS-IV sub study)[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(9): 1242—1247.
- [20] Kawaguchi R, Tsurugaya H, Hoshizaki H, et al. Impact of lesion calcification on clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in real-world patients[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2008, 9(1): 2—8.

(收稿日期:2019-05-05; 修回日期:2020-01-01)