

· Meta 分析 ·

妊娠相关蛋白 A 对急性冠脉综合征预后的评价

龙曼 陈爱华 邓敏峰 赖文文 梁艺海

【摘要】 目的 定量评价妊娠相关蛋白 A 对急性冠脉综合征患者未来不良心血管事件发生的预测作用。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、OVID、Web of Knowledge 和 Cochrane Library 数据库并手工检索相关参考文献。采用随机效应模型,RR 值为效应指标合并妊娠相关蛋白 A 在急性冠脉综合征预后的相关研究,进行亚组分析识别异质性的来源。**结果** 纳入 14 篇文献共 9413 例急性冠脉综合征患者,合并 RR 值及其 95%CI 为 1.97(1.49~2.60),提示妊娠相关蛋白 A 可预测急性冠脉综合征患者的预后。研究设计类型、风险效应指标值的选用及随访时间的长短是异质性的主要来源。**结论** 妊娠相关蛋白 A 是评价急性冠脉综合征患者预后的有效指标,即患者早期血浆妊娠相关蛋白 A 水平升高预示未来不良心血管事件发生的风险增加。

【关键词】 妊娠相关蛋白 A; 急性冠脉综合征; 预后; Meta 分析

Meta-analysis on the prognostic value of pregnancy-associated plasma protein-A in acute coronary syndrome LONG Man¹, CHEN Ai-hua¹, DENG Min-feng², LAI Wen-wen¹, LIANG Yi-hai¹. 1 Department of Cardiology, 2 Department of Neurosurgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: CHEN Ai-hua, Email: drchenaihua@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the overall prognostic effects of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in acute coronary syndrome (ACS) through a meta-analysis. **Methods** Literature was retrieved by formal searching of electronic databases (PubMed, EMBASE, OVID, Web of Knowledge, and the Cochrane Library) and by hand searching of reference lists of related articles. Random effects meta-analysis and relative risk were used to estimate the association between PAPP-A levels and adverse cardiovascular outcomes after ACS as well as preplanned subgroup analyses were conducted to identify the risk-subgroup interactions that could explain the between differences. **Results** A total of fourteen clinical trials were included in this Meta-analysis which involving 9413 patients. Pooled RR and their 95% confidence intervals (CIs) for all eligible studies was 1.97 (1.49~2.60), which indicated a prognostic value of PAPP-A in patients with ACS. Differences in study design, measurement of association and duration of follow-up were responsible for the differences in results across the studies. **Conclusion** Our results suggested that a higher early blood PAPP-A could moderately increase the long-term risk of adverse cardiovascular outcomes and might serve as a valuable prognostic predictor in patients with ACS.

【Key words】 Pregnancy-associated plasma protein-A; Acute coronary syndrome; Prognosis; Meta-analysis

急性冠脉综合征(ACS)由不稳定型心绞痛、急性非 ST 抬高型心肌梗死及急性 ST 抬高型心肌梗死组成,是死亡率及致残率最高的疾病^[1]。传统的危险因素及心肌损伤的标志物如 cTn 尚不能准确的评估 ACS 预后,而无传统危险因素或 cTn 阴性的 ACS 患者未来心血管不良事件发生的风险常被低估。

Lund 等^[2]统计发现 cTn 阴性患者在 6 个月发生死亡的风险为 5.9%,复发心肌梗死的风险约为 5.9%。因此大量研究致力于寻找新的可准确评估 ACS 患者预后的标志物。妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)是新发现的冠状动脉粥样斑块不稳定性的生物标志物之一。动物及人体解剖结果显示 PAPP-A 在破裂的斑块局部高表达^[3,4],ACS 患者血浆 PAPP-A 水平与稳定型冠心病及健康人群相比显著升高^[5,6]。然而,对于 PAPP-A 是否能预测 ACS 患者未来不良心血管事件

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.03.017

作者单位:510280 广州,南方医科大学附属珠江医院内科(龙曼、陈爱华、赖文文、梁艺海),神经外科(邓敏峰)

通信作者:陈爱华, Email: drchenaihua@126.com

的发生仍存在争议,有研究认为PAPP-A可预测ACS患者远期不良心血管事件^[7,8],而有的研究则得出相反结论^[9-11],认为PAPP-A不能预测ACS患者远期预后。为此本研究对PAPP-A在ACS患者预后中的预测作用进行相关文献的Meta分析,以定量评价PAPP-A对ACS预后的预测作用。

资料与方法

按照观察性流行病学研究Meta分析的相关指南进行资料收集及分析,并遵守流行病学研究报告规范^[12]。

1. 文献检索及纳入和排除标准:电子检索PubMed、EMBASE、OVID、Web of Knowledge 和 Cochrane Library,检索时间为数据库起始时间截至2012年9月。检索关键词为“pregnancy-associated plasma protein-A”、“acute coronary syndrome”、“myocardial infarction”、“myocardial ischemia”、“ST segment elevation”、“unstable angina”。浏览文献中所附参考文献,手工检索补充相关文献中所引用的研究。文献纳入标准:①队列研究或者随机对照试验的二次研究;②随访时间≥1个月;③研究对象为确诊ACS患者及以急性胸痛入院可疑ACS患者;④结局指标为死亡及因心绞痛再次入院、再次行血管重建和非致死性心肌梗死;⑤文献中提供了PAPP-A对ACS患者预后关联的风险效应指标(*HR*、*RR*或*OR*值)及其95%*CI*;⑥在胸痛症状出现后72 h内采集PAPP-A检测样本。排除标准:①数据不全,不能提取所需数据的研究;②样本量<50人的研究。当多个文献涉及同一个研究人群的重复报道,仅纳入样本量最大或随访时间最长的研究。

2. 数据提取和文献质量评价:由两名评价员单独筛选文献并提取相关数据,当意见不一致时由另一名评价员复审后选取。记录文献第一作者姓名、发表年限、研究设计类型、来源的国家、样本量大小、研究人群的平均年龄、随访时间、结局指标、PAPP-A检测样本是否受到肝素影响、未调整及多因素调整后风险效应值及其95%*CI*、可获取的多个可调整因素。对纳入文献的质量评价采用非随机对照研究Newcastle-Ottawa Scale(NOS)质量评分标准^[13]。

3. 统计学分析:为保证评估的稳定性、使资料接近正态分布,对原文中的PAPP-A与ACS预后关联的风险效应指标值进行自然对数转换。Meta合并选择随机效应模型,以*RR*值为总的效应指标。当文献存在异质性时,使用随机效应模型更为准确;当不

存在明显异质性时,随机效应模型与固定效应模型具有相似的结果。采用Cochran *Q*方法和*I*²指数进行异质性检验,*I*²指数为25%、50%、75%时考虑存在轻度、中度、较大的异质性^[14]。行敏感性分析,观察从Meta分析中逐个剔除单个临床试验研究对总体分析结果的影响。并根据研究设计类型(队列或随机对照研究)、国家(欧洲或非欧洲)、随访时间长短(>1年或<1年)、平均年龄(>65岁或<65岁)、PAPP-A检测是否受到肝素影响(无影响或可能存在影响)、风险效应指标的不同(*HR*、*RR*或*OR*值)、是否对多因素进行调整(调整后或未调整)进行亚组分析以探索可能的异质性来源。采用漏斗图及Begg和Egger提出的秩相关法或线性回归法进行发表偏倚的识别和评估。所有统计学指标均为双侧,*P*<0.05为差异有统计学意义。采用Revman 5.1及Stata 10.0软件进行数据处理与分析。

结 果

1. 文献选取:图1为文献选取流程。共纳入14篇文献^[2,7-11,15-22]。文献8中涉及已确诊非ST抬高型ACS和急诊室内以急性胸痛入院可疑ACS两类人群,由于前一人群与文献21中研究人群重叠,仅提取急性胸痛人群中PAPP-A与ACS预后的相关数据;文献19中研究中测量了总的PAPP-A及游离型PAPP-A与ACS预后的关系,但因总的PAPP-A对ACS预测作用的*HR*值及95%*CI*无法计算,仅提取游离型PAPP-A相关数据;文献18中未直接提供PAPP-A与终点事件相关的*RR*值,提取的*RR*值是根据不同PAPP-A水平组出现死亡、非致死性心肌梗死及再次进行血管重建的人数计算获得。

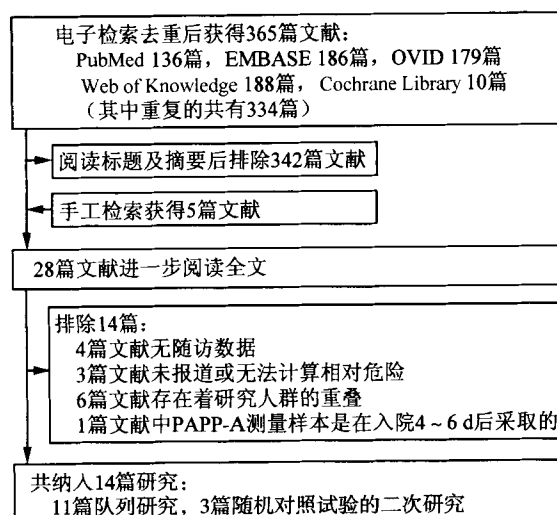


图1 文献选取流程

2. 纳入文献特征和质量评价:表 1 显示纳入研究的基本特征。共 9413 例 ACS 患者,平均年龄 52~70 岁,随访时间 1~47 个月。11 篇为队列研究,3 篇为随机对照试验的二次研究。8 篇来自欧洲,3 篇来自美国,2 篇来自中国,1 篇来自加拿大。以 *HR*、*RR* 值为风险效应指标的研究各 6 篇,*OR* 值为风险效应指标的研究有 2 篇。7 篇研究报道了对未调整的效应值及经多因素调整后的效应值。6 篇研究中 PAPP-A 测量样本未受到肝素影响。表 2 显示纳入研究的质量评分(3~9 分),而文中纳入研究的质量均>5 分,提示纳入研究质量较好。图 2 为 PAPP-A 在 ACS 患者预后评价总效应的森林图。合并 *RR* 值及 95% *CI* 为 1.97(1.49~2.60, *P*<0.0001),提示 PAPP-A 可预测 ACS 患者不良预后。在 ACS 患者中,早期 PAPP-A 升高人群未来发生死亡、心肌梗死、因心绞痛再次入院、再次进行血管重建及非致死

性心肌梗死的相对风险是低水平 PAPP-A 人群的 1.97 倍。*I*² 为 70 % 提示各研究间具有较大的异质性。然而,表 3 显示逐个剔除单个临床试验研究后,合并 *RR* 值及 95% *CI* 在 1.84(1.41~2.41)至 2.10(1.60~2.76)之间,*P* 值均<0.0005,说明单个研究对总体分析结果无显著影响,总体效应具有良好的稳定性。

3. PAPP-A 在 ACS 患者预测作用的亚组分析:表 4 显示 PAPP-A 在不同亚组中对 ACS 预测作用。在以 *RR* 值为风险效应指标的研究亚组中 PAPP-A 不能预测 ACS 预后,其合并 *RR* 值及 95% *CI* 为 1.88(0.69~5.16);而其他亚组合并结果显示,PAPP-A 均可预测 ACS 患者预后。PAPP-A 在欧洲及非欧洲国家 ACS 人群中具有类似的预测作用(*RR* 值 1.79 *vs.* 2.26, *P*=0.44);PAPP-A 在平均年龄>65 岁及<65 岁人群中具有类似的预测作用(*RR* 值 2.26 *vs.* 1.89,

表 1 纳入研究 14 篇文献的基本特征

文献	设计类型	国家	样本量(n)	平均年龄(岁)	随访时间(月)	PAPP-A 临界值	检测方法	受肝素影响	结局指标	风险效应值及其 95%CI	调整因素
[2]队列		芬兰	136	66	6	2.9 mIU/L	免疫荧光法	是	心血管病死亡/非致死性心肌梗死/再行血管重建	<i>RR</i> =4.6(1.8~11.8) ^c <i>RR</i> =3.7(1.6~8.9) ^d	1~6,8,25
[7]随机对照试验 ^a		美国	3782	-	12	6.0 μIU/ml	ELISA	是	心血管病死亡/心肌梗死	<i>HR</i> =1.37(1.07~1.75) ^c <i>HR</i> =1.63(1.29~2.05) ^d	1~7,9~14,16
[8]队列		德国	626	61	1	7.0 mIU/L	电化学免疫发光法	否	死亡/心肌梗死	<i>OR</i> =3.08(1.85~5.02) ^c <i>OR</i> =3.19(1.90~5.37) ^d	1~5,7,10~12
[9]随机对照试验 ^a		美国	1090	61.6	12	0.79 mIU/L	BTA 酶免疫法	-	死亡/心肌梗死/中风	<i>HR</i> =1.50(0.90~2.50) ^c <i>HR</i> =1.53(0.91~2.55) ^d	2,3~5,16,17,32~35
[10]队列		英国	555	62	12	12.4 ng/ml	-	否	死亡/心肌梗死	<i>OR</i> =1.1(0.6~2.2) ^d	未调整
[11]队列		瑞士	398	64	27	4.9 mIU/L	电化学免疫发光法	否	死亡	<i>HR</i> =0.64(0.30~1.36) ^c <i>HR</i> =1.29(0.68~2.46) ^d	2~8,11~13,15,18
[15]队列		丹麦	415	67	40 ^b	4.0 mIU/L	ELISA	否	死亡/非致死性心肌梗死	<i>HR</i> =1.85(1.17~2.93) ^c	3~6,8,26~31
[16]队列		加拿大	320	64	12	1.62 mIU/L	ELISA	是	死亡	<i>HR</i> =2.15(1.0~4.63) ^c <i>HR</i> =2.96(1.38~6.35) ^d	1,2,11
[17]队列		美国	346	57	1	0.22 mIU/L	ELISA	-	死亡/心肌梗死/再行血管重建	<i>RR</i> =4.7(2.2~9.8) ^d	未调整
[18]队列		中国	184	61	6	12.51 mIU/L	BTA 酶免疫法	-	死亡/非致死性心肌梗死/靶血管再建	<i>RR</i> =2.76(1.72~4.44) ^d	未调整
[19]队列		芬兰	267	70	12	1.74 mIU/L	免疫荧光法	否	死亡/非致死性心肌梗死	<i>RR</i> =2.0(1.0~4.1) ^c	1,2,5,8,23
[20]队列		中国	129	52	20.3±5.2 ^b	11.33 mIU/L	超敏 ELISA	否	心血管病死亡/非致死性心肌梗死/再行血管重建/再次入院	<i>RR</i> =4.1(1.0~16.2) ^c	-
[21]随机对照试验 ^a		荷兰	1090	62	47 ^c	12.6 mIU/L	电化学免疫发光法	是	死亡/非致死性心肌梗死	<i>HR</i> =1.1(0.8~1.6) ^c <i>HR</i> =1.4(1.1~1.9) ^d	1~6,11~13,19~25,30
[22]队列		挪威	75	-	6	7.8 mIU/L	-	-	死亡/非致死性心肌梗死/再次入院	<i>RR</i> =3.84(1.46~10.1) ^c	-

注:^a随机对照试验的二次研究;^b随访的中位时间或 $\bar{x}\pm s$;^c多因素调整后结果;^d未调整前结果;调整因素:1=性别,2=年龄,3=高血压,4=血脂异常,5=糖尿病,6=吸烟,7=既往冠心病史,8=既往心肌梗死病史,9=严重心绞痛,10=心电图 ST 段偏离,11=肌钙蛋白,12=C 反应蛋白,13=髓过氧化物酶,14=脑钠肽,15=髓相关蛋白-8/14,16=阿司匹林,17=种族,18=肾衰病史,19=白介素-10,20=胎盘生长因子,21=可溶性的 CD₄₀ 配体,22=左心室射血分数,23=入院心电图 T 波改变,24=周围血管疾病,25=心衰病史,26=肌酸激酶同工酶,27=血红蛋白,28=血肌酐,29=中风病史,30=血管重建病史,31=入院心电图显示非窦性心律,32=血管紧张素转化酶抑制剂,33=钙拮抗剂,34=他汀类药物,35=体重

表2 纳入研究 14 篇文献的 NOS 质量评分

文献	人群选择的 代表性	暴露及非暴露 组可比性	结局指标的 评价	总分
[2]	2	2	1	5
[7]	4	1	2	7
[8]	3	1	2	6
[9]	4	1	2	7
[10]	3	1	2	6
[11]	3	1	2	6
[15]	3	1	2	6
[16]	3	2	2	7
[17]	3	1	2	6
[18]	2	1	2	5
[19]	3	2	2	7
[20]	2	2	2	6
[21]	4	1	2	7

注:文献[22]以摘要形式发表,无法进行质量评价

表3 单个研究对总效应的影响

文献	删除单个研究后的 RR 值(95%CI)	文献	删除单个研究后的 RR 值(95%CI)
[2]	1.87(1.42 ~ 2.47)	[16]	1.94(1.45 ~ 2.59)
[7]	2.07(1.51 ~ 2.84)	[17]	1.84(1.41 ~ 2.41)
[8]	1.88(1.42 ~ 2.50)	[18]	1.90(1.42 ~ 2.54)
[9]	2.03(1.50 ~ 2.74)	[19]	1.97(1.47 ~ 2.65)
[10]	1.92(1.45 ~ 2.55)	[20]	2.06(1.54 ~ 2.76)
[11]	2.10(1.60 ~ 2.76)	[21]	2.09(1.56 ~ 2.80)
[15]	1.99(1.47 ~ 2.70)	[22]	1.90(1.43 ~ 2.52)

$P=0.57$);不论是否使用肝素,PAPP-A 对 ACS 患者均具有相似预测作用(RR 值 2.18 vs. 1.71, $P=0.43$)。PAPP-A 对 ACS 患者预测作用不受传统的危险因素影响,多因素调整后合并 RR 值与调整前的合并 RR 值相比并无显著降低(RR 值 1.86 vs. 1.66, $P=0.61$),PAPP-A 是 ACS 预后的独立预测因子。但随着随访时间的延长,PAPP-A 对 ACS 患者预后的预

测作用减弱($P<0.000\ 01$)。亚组分析显示,研究间异质性主要来源于随访时间的长短、研究设计类型及风险效应指标值的选用。

4. 发表偏倚:采用 Begg 和 Egger 提出的秩相关法或线性回归法对纳入的 14 篇文献进行发表偏倚的识别和评估。Begg 检验 $Z=1.31$, $P=0.189$, Egger 检验 $t=2.10$, $P=0.058$ 。提示不存在明显发表偏倚。漏斗图(图 3)显示纳入 14 篇研究分布形状为上窄下宽,基本对称,呈倒漏斗形,不存在明显的发表偏倚。

讨 论

PAPP-A 主要由胎盘的合体滋养层产生,人体血管平滑肌细胞、细胞外基质、单核细胞和血管内皮细胞中均有 PAPP-A 表达^[23]。PAPP-A 是一种与胰岛素样生长因子(IGFs)相关的金属整合蛋白酶,在血清中以结合嗜酸性主要碱性蛋白前体的异源四聚体(即 PAPP/proMBP 复合体)的形式存在。PAPP-A 是 IGF-I 的特异性激活剂,可通过特异性的裂解胰岛素生长因子结合蛋白-4(IGFBP-4)释放 IGF-I,使 IGF-I 与其受体结合发挥生物学效应。PAPP-A 参与动脉粥样硬化的机制与 IGF 轴相关^[24]。IGF-I 可诱导血管平滑肌细胞的增殖和迁移,促进巨噬细胞对低密度脂蛋白胆固醇的摄取,对粥样硬化斑块局部细胞因子及炎性介质的释放起重要作用。此外,PAPP-A 属于金属蛋白酶超家族,已经证实斑块内单核巨噬和泡沫细胞能合成和分泌基质金属蛋白酶,可通过降解纤维帽,促进斑块破裂。PAPP-A 可通过 IGF-I 轴,以及与其他炎症细胞、炎症因子相互影响,促进动脉粥样硬化斑块发展、斑块不稳定以及斑块

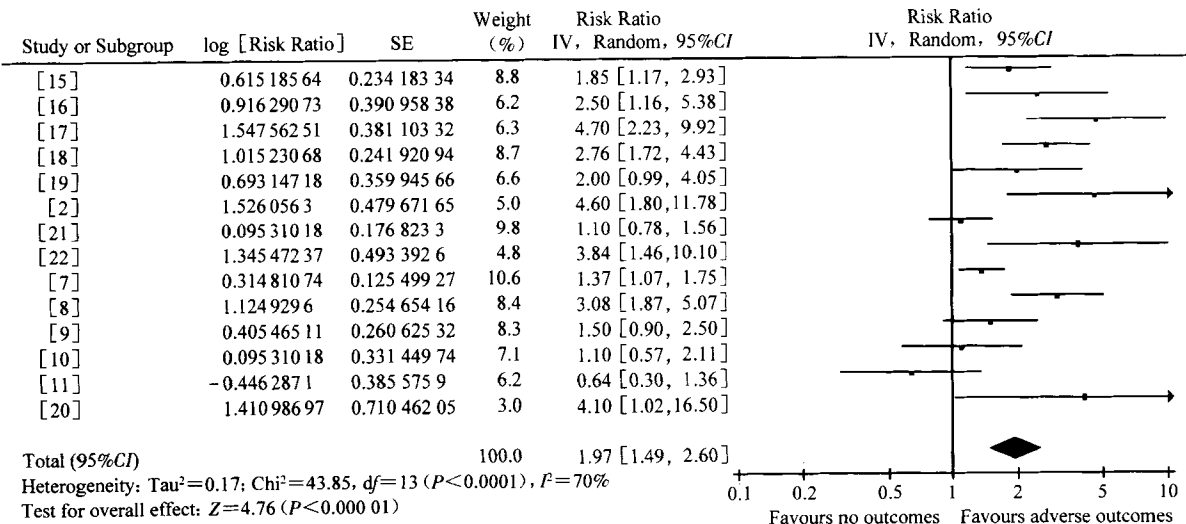


图2 PAPP-A 对 ACS 预测总效应的森林图分析

表 4 根据研究变量进行亚组分析的合并 RR 值及其 95%CI

亚组分类	文献	样本量 (n)	RR 值(95%CI)	组间异质性 P 值
随访时间长短				<0.000 01
>1 年	[7,9-11,15,16,19-21]	8046	1.42(1.13 ~ 1.79)	
<1 年	[2,8,17,18,22]	1367	3.33(2.51 ~ 4.42)	
研究设计类型				0.003
随机对照试验	[7,9,21]	5962	1.30(1.08 ~ 1.57)	
队列研究	[2,8,10,11,15-20,22]	3451	2.32(1.66 ~ 3.26)	
选用效用指标				0.0002
HR 值	[7,9,11,15,16,21]	7095	1.36(1.06 ~ 1.77)	
RR 值	[2,17-20,22]	1137	3.15(2.33 ~ 4.26)	
OR 值	[8,10]	1181	1.88(0.69 ~ 5.16)	
国家				0.44
欧洲国家	[2,8,10,11,15,19,21,22]	3562	1.79(1.18 ~ 2.71)	
非欧洲国家	[7,9,16-18,20]	5851	2.26(1.48 ~ 3.44)	
平均年龄(岁)				0.57
>65	[2,15,19]	818	2.26(1.42 ~ 3.61)	
<65	[8-11,16-18,20,21]	4738	1.89(1.26 ~ 2.84)	
调整因素				0.61
调整后	[2,7-9,11,16,21]	7442	1.66(1.14 ~ 2.41)	
未调整	[2,7-9,11,16,21]	7442	1.86(1.43 ~ 2.43)	
PAPP-A 检测受肝素影响				0.43
无	[8,10,11,15,19,20]	2390	1.71(1.06 ~ 2.75)	
可能有	[2,7,9,16-18,21,22]	7023	2.18(1.50 ~ 3.16)	

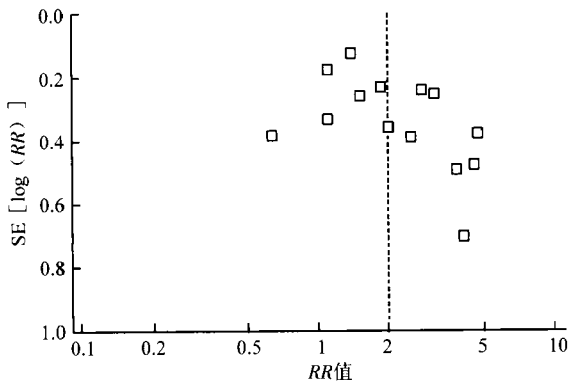


图 3 纳入研究的 14 篇文献漏斗图分析

破裂。

动物及人体研究发现肝素治疗会影响血中 PAPP-A 水平,使用肝素后 PAPP-A 水平显著增加^[25,26]。ACS 患者血中 PAPP-A 样本采取是否受到肝素的影响将对评价 PAPP-A 在 ACS 患者中预后作用产生干扰。McCann 等^[10]、Schaub 等^[11]使用未受肝素影响的 PAPP-A 样本判断 ACS 预后,发现 PAPP-A 不能预测 ACS 患者预后。对 PAPP-A 未受肝素影响进行亚组分析,发现在使用肝素之前测定的 PAPP-A 仍能预测 ACS 患者的长期预后。不论 ACS 患者测量 PAPP-A 前是否使用肝素,PAPP-A 均具有预测价值(但临床还是推荐在使用肝素前采血检测 PAPP-A)。

尽管 PAPP-A 可预测 ACS 预后,但对于其能否成为评价 ACS 预后最优且成本效益最好的预测指标仍存在较大争议。研究报道 C 反应蛋白^[27]、脂蛋白相关磷脂酶 A2^[28]等新型的炎症标志物均可预测 ACS 患者预后,与 cTnt、CK-MB、ECG 等临床简单易测量的指标相比,新型指标在测量方法、临界值确定尚无统一标准。但 PAPP-A 作为 ACS 预后判定的新型指标之一,可识别出传统指标不能识别的部分高风险人群,与 cTnt、CK-MB、ECG 等联合检测,将更准确高效。

目前关于 PAPP-A 在 ACS 预测作用均来自于观察性研究,相当程度混杂干扰因素,仍有待于设计严谨的前瞻性、随机、对照临床试验的验证。然而,由于 PAPP-A 水平并不能人为控制,相

关研究仍停留在队列研究或病例对照研究观察的基础上。因此,对于 PAPP-A 在 ACS 预测作用的 Meta 分析研究是目前最有力的证据。本研究的优点是纳入的文献质量较高,敏感性分析显示结果具有良好的稳定性。但因仅纳入英文文献,且纳入研究的 ACS 患者样本数少,故存在一定局限性。

综上所述,在 ACS 患者中,PAPP-A 水平升高人群未来发生死亡、心血管病死亡及因心绞痛再次入院、再次行血管重建、非致死性心肌梗死等不良心血管事件风险增加。PAPP-A 可预测 ACS 患者预后,且其预测作用独立于血压、血脂、血糖、吸烟等传统的危险因素,是有效的预测因子之一。

参 考 文 献

[1] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clin Chem, 2007, 53: 552-574.

[2] Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation, 2003, 108(16): 1924-1926.

[3] Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(3):335-341.
- [4] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001, 345:1022-1029.
- [5] Liu P, Yan J, Gong J, et al. Positive correlation between pregnancy-associated plasma protein-A level and OX40 ligand expression in patients with acute coronary syndromes. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(3):193-197.
- [6] Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, et al. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as an early marker for the diagnosis of acute coronary syndrome. *Indian Heart*, 2012, 64(2):141-145.
- [7] Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-A and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(4):332-338.
- [8] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(2):229-237.
- [9] Dosh K, Berger PB, Marso S, et al. Relationship between baseline inflammatory markers, antiplatelet therapy, and adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: an analysis from the clopidogrel for the reduction of events during observation trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(6):503-512.
- [10] McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am J Cardiol*, 2009, 103(1):22-28.
- [11] Schaub N, Reichlin T, Meune C, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 2012, 58(1):246-256.
- [12] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 2009, 339:b2535.
- [13] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Health Research Institute, 1999.
- [14] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327(7414):557-560.
- [15] Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome. *Clin Biochem*, 2010, 43(10-11):851-857.
- [16] Kavsak PA, Wang X, Henderson M, et al. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain. *Clin Biochem*, 2009, 42(10-11):1012-1018.
- [17] Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, et al. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta*, 2004, 348(1-2):163-169.
- [18] Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al. Association between plasma pregnancy-associated plasma protein A and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Circ J*, 2008, 72(5):729-733.
- [19] Lund J, Wittfooth S, Qin QP, et al. Free vs total pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a predictor of 1-year outcome in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2010, 56(7):1158-1165.
- [20] Mei WY, Du ZM, Zhao Q, et al. Pregnancy-associated plasma protein predicts outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart Lung*, 2011, 40(3):e78-83.
- [21] Oemrawsingh RM, Lenderink T, Akkerhuis KM, et al. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart*, 2011, 97(13):1061-1066.
- [22] Postadzhiyan AS, Velinov H, Velchev V, et al. Clinical value of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2010, Suppl. 12:F61.
- [23] Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:3149-3153.
- [24] Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS, et al. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*, 2000, 86:125-130.
- [25] Terti R, Wittfooth S, Porela P, et al. Intravenous administration of low molecular weight and unfractionated heparin elicits a rapid increase in serum pregnancy-associated plasma protein A. *Clin Chem*, 2009, 55:1214-1217.
- [26] Terkelsen CJ, Oxvig C, Nørgaard BL, et al. Temporal course of pregnancy-associated plasma protein-A in angioplasty-treated ST-elevation myocardial infarction patients and potential significance of concomitant heparin administration. *Am J Cardiol*, 2009, 103:29-35.
- [27] He LP, Tang XY, Ling WH, et al. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*, 2010, 96:339-346.
- [28] Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(2):159-165.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:张林东)