

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的研究

薛 一¹,孔莫维¹,高 宇²

(1.承德医学院,河北 承德 067000;

2.承德医学院附属医院内分泌科,河北 承德 067000)

摘要:在过去的几十年中,炎症在动脉粥样硬化发病机制中的作用一直是研究的热点。研究表明一些炎症标志物对冠心病(CHD)的首发和已确诊 CHD 患者疾病复发具有预测价值。在这些标记中,脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)最近受到了相当的关注。本文对 Lp-PLA2 作为 CHD 风险标志物和作为治疗靶点的潜在作用进行综述。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2;冠心病;动脉粥样硬化

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.12.017

文章编号:1006-1959(2019)12-0053-04

Research on Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease

XUE Yi¹,KONG Mo-wei¹,GAO Yu²

(1.Chengde Medical College,Chengde 067000,Hebei,China;

2.Department of Endocrinology,Affiliated Hospital of Chengde Medical College,Chengde 067000,Hebei,China)

Abstract:In the past few decades, the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis has been a hot topic of research. Studies have shown that some inflammatory markers have predictive value for the onset of coronary heart disease (CHD) and the recurrence of disease in patients with confirmed CHD. Among these markers, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) has recently received considerable attention. This review summarizes the potential role of Lp-PLA2 as a CHD risk marker and as a therapeutic target.

Key words:Lipoprotein-associated phospholipase A2;Coronary heart disease;Atherosclerosis

冠心病(coronary heart disease,CHD)是高、中收入国家人口死亡主要原因,其发病与多种危险因素有关^[1,2]。由于炎症在动脉粥样硬化斑块的形成和破裂中起着重要作用,一些炎症标志物已被视为心血管事件的预测性标志物。其中,脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2,Lp-PLA2)作为一种新型血管特异性炎症因子近期受到了相当的关注。无论是在一般人群中还是在已确诊 CHD 患者中,Lp-PLA2 含量和活性升高似乎与 CHD 的风险增加有关。然而,当 Lp-PLA2 的测定被纳入包括传统心血管危险因素的模型中时,其是否能更好的对 CHD 进行风险评估尚不明确。此外,在一些大型、随机、安慰剂对照试验中应用 Lp-PLA2 抑制剂对冠心病的影响不明显,以及遗传相关性研究的阴性结果表明,Lp-PLA2 可能不是动脉粥样硬化形成的一个因素。因此,Lp-PLA2 是否是预防冠心病的治疗靶点仍有待进一步证实。本文就 Lp-PLA2 的结构和功能、其与心血管事件的关系以及作为治疗靶点的潜在作用作一综述。

1 Lp-PLA2 的结构及其作用

Lp-PLA2 也被称为血小板活化因子(platelet-activating factor,PAF)乙酰水解酶,主要由巨噬细

胞、T 淋巴细胞和血小板产生,其编码的基因是位于第 6 染色体短臂中的 PLA267。此外,有研究发现携带 PLA267 基因 V279F 突变的健康人,其 Lp-PLA2 浓度降低、巨噬细胞凋亡增加^[3]。在血浆中,Lp-PLA2 的活性形式是与低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)及脂蛋白 a[Lp(a)]形成的复合物 LDL-Lp-PLA2、Lp(a)-Lp-PLA2。循环中 LDL-Lp-PLA2、Lp(a)-Lp-PLA2 等复合物经内皮损伤处进入血管壁,脂蛋白上的卵磷脂被氧化成氧化型卵磷脂,Lp-PLA2 随即将其水解生成溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,能刺激粘附因子和一些细胞因子的产生,进而产生多种致动脉粥样硬化作用,包括内皮细胞凋亡、内皮功能异常等。上述过程又可促进循环中的单核细胞由动脉向损伤的内膜聚集,衍生为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化型 LDL (oxidized low-density lipoprotein,ox-LDL)转化为泡沫细胞,进而形成动脉粥样硬化斑块。

目前已发现几种内源性 Lp-PLA2 活性抑制剂,临床前研究表明雌激素可抑制 Lp-PLA2 活性。还有研究表明男性 Lp-PLA2 活性高于女性,未接受激素替代疗法(HRT)的绝经后女性 Lp-PLA2 活性高于绝经前女性或绝经后接受激素替代治疗的女性^[4]。

2 Lp-PLA2 与 CHD 的观察性研究

观察性研究表明,Lp-PLA2 与 CHD 风险增加有关。在一项病例对照研究中发现^[5],即使在调整高敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平后,Lp-PLA2 活性与冠状动脉斑块之间存在明显的关系,同时发现 Lp-

基金项目:河北省教育厅在读研究生创新能力培养资助项目(编号: CXZZSS2018140)

作者简介:薛一(1988.6-),男,河北承德人,硕士研究生,医师,主要从事糖尿病脂代谢方向的研究

通讯作者:高宇(1973.3-),女,河北承德人,博士,主任医师,主要从事糖尿病脂代谢方向的研究

PLA2 与冠状动脉粥样硬化进展相关。一项关于冠状动脉粥样硬化研究显示^[6],在调整了性别、年龄后,患者组血清 Lp-PLA2 水平显著高于对照组 [(15.42±11.88)ng/ml vs (8.06±4.32)ng/ml], $P<0.001$;此外, Lp-PLA2 水平与斑块和病变动脉总数呈正相关 ($r=0.495, 0.621, P$ 均 <0.001);多元回归分析提示, Lp-PLA2 水平为疾病的独立危险因素。一项包括 12 项研究的 Meta 分析表明^[7], Lp-PLA2 活性或水平升高与 CHD 风险增加相关。

还有些研究也报告了 Lp-PLA2 含量或活性升高是冠心病的独立危险因素。我国一项研究 ($n=531$)表明:冠心病患者血浆 Lp-PLA2 水平明显高于对照组,其中急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者 Lp-PLA2 水平更高;多元 Logistic 回归显示, Lp-PLA2 含量与冠心病独立相关 ($OR=2.814, 95\%CI 1.519-5.214, P=0.001$)^[8]。我国另一项关于老年稳定性冠心病患者研究表明: Lp-PLA2 水平是影响老年稳定性冠心病患者心血管事件的独立影响因素 ($OR=3.012, 95\%CI 1.203-7.511, P=0.018$)^[9]。在包含 32 项前瞻性研究的 Meta 分析中, Lp-PLA2 的含量和活性均与 CHD 的风险增加独立相关^[10]。另一项包括 15 项研究的 Meta 分析表明: Lp-PLA2 活性或水平升高与心血管事件的风险增加独立相关,但与长期全因死亡率增加没有显著相关性^[11]。然而还有报告指出,当在 ACS 发生后立即测量 Lp-PLA2 活性和含量比急性期时(即 1 个月后)测量值所得的疾病再发风险相关性要低^[12]。一项研究提示($n=2538$):在调整传统风险因素后, Lp-PLA2 活性与心血管事件及死亡率相关^[13]。

也有关于 Lp-PLA2 与 CHD 严重程度的研究。我国一项关于已确诊冠心病患者的研究表明, Lp-PLA2 水平与冠心病的严重程度呈正相关,且 Lp-PLA2 与经典危险因素之间存在明显的正相关^[14]。我国另外两项研究也表明: Lp-PLA2 与冠状动脉病变程度相关^[15,16]。还有研究表明:冠心病各组血浆 Lp-PLA2 浓度均明显高于对照组 ($P<0.05$);不稳定型心绞痛(UAP)组和急性心肌梗死(AMI)组 Lp-PLA2 浓度明显高于稳定型心绞痛(SAP)组 ($P<0.05$), AMI 组血浆 Lp-PLA2 浓度明显高于 UAP 组 ($P<0.05$)^[17]。一项包括正冠状动脉粥样硬化和冠心病患者的研究 ($n=1000$)提示:冠心病患者 Lp-PLA2 水平较正常组及冠状动脉粥样硬化患者明显升高,且 Lp-PLA2 水平与病变程度呈正相关^[18]。但又有研究发现:血清 Lp-PLA2 水平与冠心病有关,但与冠脉狭窄程度无明显相关性^[19]。

也有针对不同人种的 Lp-PLA2 相关研究:非高

加索人群中, Lp-PLA2 水平的升高与 CHD 的风险增加有关^[20,21]; Lp-PLA2 水平与 CHD 的存在独立相关^[20]。一项多人种动脉粥样硬化研究中, Lp-PLA2 活性和含量均与 CHD 的发病率相关;且无论是白人、黑人、西班牙裔还是华裔其相关性相似^[21]。美国一项研究表明($n=11172$):白人的 Lp-PLA2 活性较高,且 Lp-PLA2 活性与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)事件独立相关^[22]。然而,也曾出现过无相关结果报道:一项社区动脉粥样硬化危险性研究表明,在 LDL-C 水平 >130 mg/dl 的受试者中 Lp-PLA2 水平升高与冠心病发病风险增加无相关性^[23]。同样,欧洲的两项研究结果分别表明 Lp-PLA2 活性、含量与冠心病发生无关^[24,25]。

Lp-PLA2 遗传学研究表明: PLA267 基因 V279F 为纯合子可导致完全缺乏 Lp-PLA2。一项关于 Lp-PLA2 基因的研究表明基因变异可降低 Lp-PLA2 活性^[26]。但也有其他研究报告了 Lp-PLA2 相关基因特别携带者中 CHD 的发病率增加^[27]。同时也有无关联报告。有研究表明:影响 Lp-PLA2 活性的 PLA67 基因多态性与 CHD 风险之间没有明显关联^[28];还有研究表明, Lp-PLA2 其 I198T 基因点突变与冠心病无明显关联^[29]。

3 达普拉缇和 CHD

达普拉缇(Darapladib)为 Lp-PLA2 高选择活性抑制剂,它具有相对长的半衰期(约 40 h),由 CYP3A 酶代谢,且主要通过粪便排泄。其作用不受 HDL-C、HDL-C 水平及他汀类药物影响,可以动脉粥样硬化斑块内 Lp-PLA2 的活性也随之降低^[30]。此外,达普拉缇还可以提高动脉粥样硬化斑块的稳定性^[30]。然而,在两个为评价达普拉缇对心血管事件的影响大型、随机、安慰剂对照试验却没有得出上述结论。达普拉缇组和安慰剂组的主要终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)发生率没有差异,且两组成部分的比率和全因死亡率也相似^[31]。

最近一项应用达普拉缇治疗稳定性心肌梗死患者的研究,随访 2.5 年后发现达普拉缇组和安慰剂组患者主要终点(即 CHD 死亡、发生心肌梗死及因心肌梗死急诊冠脉再通术)的发生率无差异,且两组的主要终点、次要终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)和全因死亡率也没有差异^[31]。从上述两项实验结果:提示 Lp-PLA2 很可能不是动脉粥样硬化的病因,而仅是心血管风险增加的一个标志^[31,32]。

综上所述, Lp-PLA2 含量和活性升高与 CHD 风险增加有关,然而 Lp-PLA2 抑制剂达普拉缇研究结果表明, Lp-PLA2 可能不是动脉粥样硬化的发病的主要因素,其是否能成为 CVD 的治疗的靶点有待

进一步证实。

参考文献:

- [1] Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(40): 2673–2674.
- [2] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146–e603.
- [3] Maeda T, Takeuchi K, Xiaoling P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 regulates macrophage apoptosis via the Akt and caspase-7 pathways [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(8): 839–853.
- [4] Liu J, Wang W, Qi Y, et al. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and the progression of subclinical atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(6): 532–542.
- [5] Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(3): 381–387.
- [6] Celik O, Ozturk D, Akin F, et al. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 and plaque burden composition in young adults [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(3): 266–271.
- [7] Li DZ, Wei W, Ran X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471(5): 38–45.
- [8] Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 159–169.
- [9] 范艳平, 卢经君, 唐静怡, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对老年稳定性冠心病患者心血管事件相关性的临床研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(3): 312–313.
- [10] Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: Collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1536–1544.
- [11] 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(12): 22–29.
- [12] Lind L, Simon T, Johansson L, et al. Circulating levels of secretory- and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(23): 2946–2954.
- [13] Benderly M, Sapir B, Kalter-Leibovici O, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3–4): 219–224.
- [14] Ge PC, Chen ZH, Pan RY, et al. Synergistic Effect of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Classical Risk Factors on Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5): 953–968.
- [15] 赵洁, 吴俊, 贾政, 等. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(3): 227–229.
- [16] 黄立纲, 王春燕, 刘炼华, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病严重程度的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(6): 425–429.
- [17] Cen JM, Cheng J, Xiong QY, et al. Study on the correlation between the concentration of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and coronary heart disease [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2015, 1(2): 105–109.
- [18] Li Y. Analysis of intima-media thickness of carotid artery and lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart diseases of different types [J]. *Technol Health Care*, 2015, 23(Suppl 1): S147–S150.
- [19] Ma CY, Xu ZY, Wang SP, et al. Change of Inflammatory Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(12): 1444–1449.
- [20] Ge PC, Chen ZH, Pan RY, et al. Synergistic effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 with classical risk factors on coronary heart disease: A multi-ethnic study in China [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5): 953–968.
- [21] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 176–182.
- [22] Pokharel Y, Sun WS, Polfus LM, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 activity, apolipoprotein C3 loss-of-function variants and cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 641–648.
- [23] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Circulation*, 2004, 109(7): 837–842.
- [24] Rana JS, Arsenault BJ, Després JP, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(3): 336–344.
- [25] Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, et al. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(7): 1331–1338.
- [26] Gregson JM, Freitag DF, Surendran P, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: Large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles [J]. *Eur J Pre Cardiol*, 2017, 24(5): 492–504.
- [27] Li L, Qi L, Lv N, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population [J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75(5): 605–611.

[28]Millwood IY,Bennett DA,Walters RG,et al.A genome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults [J].Int J Epidemiol,2016,45(5):1588-1599.

[29]岳志红,管广敏,贾玫,等.脂蛋白相关磷脂酶 A2 酶活性水平及其 I198T 基因多态性与冠心病的相关性研究[J].中华检验医学杂志,2013,36(2):156-160.

[30]Johnson JL,Shi Y,Snipes R,et al.Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A2 activity:A randomized,controlled trial[J].PLoS One,2014,9(2):e89034.

[31]White HD,Held C,Stewart R,et al.Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J].N Engl J Med,2014,370(18):1702-1711.

[32]O'Donoghue ML,Braunwald E,White HD,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):1006-1015.

收稿日期:2019-3-11;修回日期:2019-3-19

编辑/杨倩