

# 脂蛋白相关磷脂酶A2与冠状动脉粥样硬化性心脏病

辛权达 赵丽敏 赵兴胜

**【摘要】** 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与冠状动脉斑块稳定性相关, 已成为冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的独立预测因子。Lp-PLA2 可预测急性冠脉综合征 (ACS), 评估经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者的预后。虽然 Lp-PLA2 抑制剂达普拉啶 (Darapladib) III 期临床试验效果不佳, 但目前研究发现运动及他汀类药物能降低 Lp-PLA2 水平。该文介绍 Lp-PLA2 的性质和对冠心病相关的预测价值及目前降低 Lp-PLA2 的方法。

**【关键词】** 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 经皮冠状动脉介入术  
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.002

世界卫生组织的数据显示, 心血管疾病是世界人口最主要的死亡原因<sup>[1]</sup>, 其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的死亡率在心血管疾病中稳居第一。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与应激反应密切相关, 可促进动脉粥样硬化的形成, 是冠心病的独立危险因素<sup>[2]</sup>。

## 1 Lp-PLA2的性质

### 1.1 Lp-PLA2的生物学特性

Lp-PLA2 属于 PLA2 超家族, 由 441 个氨基酸残基组成, 是一种不依赖  $\text{Ca}^{2+}$  即可发挥作用的乙酰水解酶<sup>[3]</sup>。Lp-PLA2 可以特异性识别血小板活化因子 (PAF) Sn-2 位点上的磷脂酰胆碱, 因此早期也被称为血小板活化因子乙酰水解酶<sup>[4]</sup>。Lp-PLA2 主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、单核细胞以及动脉粥样硬化斑块中的肥大细胞产生, 小部分来源于肝脏、主动脉细胞、脂肪细胞<sup>[5]</sup>, 主要存在于易损斑块的坏死核心和纤维化帽内<sup>[6]</sup>。血浆中 70%~80% 的 Lp-PLA2 与低密度脂蛋白 (LDL) 结合, 20%~30% 与高密度脂蛋白 (HDL) 结合<sup>[7]</sup>。

### 1.2 Lp-PLA2对炎症反应的两面性

Lp-PLA2 在血浆中与 LDL 结合时, 可水解 LDL 表面的氧化磷脂, 生成促炎和促动脉硬化的 2 种副产物, 即溶血磷脂酰胆碱 (LysoPC) 和氧化

的非酯化脂肪酸 (oxNEFA)<sup>[8]</sup>。其中 LysoPC 以内皮细胞 (EC)、平滑肌细胞 (SMC)、单核/巨噬细胞、T 细胞和中性粒细胞为靶细胞, 影响细胞活力、炎症细胞去向及 EC<sup>[9]</sup> 和 SMC 的功能, 并诱导相关的氧化应激反应。除此之外, LysoPC 和 oxNEFA 还能上调黏附分子, 介导炎症反应的产生, 激活白细胞, 使其产生细胞因子白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 诱导平滑肌细胞向内膜迁移, 促进斑块内巨噬细胞坏死和凋亡<sup>[10]</sup>。

Lp-PLA2 还具有一定的抗炎作用。具体机制为: (1) Lp-PLA2 具有水解 PAF 中乙酰基的能力。PAF 能够刺激 LDL 氧化, 参与单核细胞分化为促炎巨噬细胞, 吞噬氧化的 LDL, 还可以促进泡沫细胞的形成和斑块的生长和破裂<sup>[11]</sup>。(2) Lp-PLA2 能够催化降解氧化磷脂 (oxPL)<sup>[12]</sup>。oxPL 是在正常生理或病理状态下产生的磷脂氧化产物, 在动脉粥样硬化的早期, oxPL 有助于免疫系统的激活, 而在后期, 它在血小板聚集和斑块破裂中发挥作用<sup>[13]</sup>。(3) 与血浆 HDL 结合的 Lp-PLA2 (HDL-Lp-PLA2) 能够抑制 HDL 介导的 LDL 氧化, 阻止其诱导的细胞激活<sup>[14]</sup>。对易发动脉粥样硬化小鼠静脉注射正常人类的 HDL-Lp-PLA2 后发现, 小鼠动脉壁中巨噬细胞和平滑肌细胞减少<sup>[15]</sup>, 证明其有降低动脉粥样硬化发生的作用。

### 1.3 Lp-PLA2与冠心病相关的基因多态性

2021 年, Ma 等<sup>[16]</sup> 采用聚合酶链反应 (PCR) 和直接 DNA 测序技术分别对 Lp-PLA2 基因的

基金项目: 国家自然科学基金 (82060081)

作者单位: 010110 呼和浩特, 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院 (辛权达, 赵丽敏); 010017 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院心内科 (赵兴胜)

通信作者: 赵兴胜, E-mail: zhaoxs2181@163.com

V279F、V379A 和 R92H 的 3 个位点进行研究,证实冠心病患者与对照组 R92H 频率的差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),而其余 2 个基因位点频率的差异则无统计学意义。但既往研究认为,韩国人群中 *Lp-PLA2* 基因的 V279F 位点对冠心病的发展具有保护作用<sup>[17]</sup>,V379A 位点可能与中国北方人群缺血性卒中的发生密切相关<sup>[18]</sup>。

#### 1.4 *Lp-PLA2*与动脉斑块稳定性的关系

*Lp-PLA2* 参加动脉粥样硬化的发展,并与斑块稳定性相关,被认为是冠心病的独立危险因素。我国 1 项研究对患者颈动脉进行彩色多普勒超声检查,将颈动脉内膜厚度大于 1.5 mm 的患者设为斑块形成组,根据斑块形态、回声强度及纤维帽厚度等进一步将患者分为易损斑块组、稳定斑块组和混合斑块组。去除混杂因素后发现,*Lp-PLA2* 与斑块易损性显著相关,且诊断动脉粥样硬化的特异性和敏感性较高<sup>[19]</sup>。

随着腔内影像学的发展,临床可以通过血管内超声 (IVUS) 判断冠状动脉内斑块形态,这进一步证实 *Lp-PLA2* 与冠心病患者斑块形态之间的关系。胡蓉等<sup>[20]</sup>应用 IVUS 对行冠状动脉造影患者的冠状动脉斑块进行分组,结果显示易损斑块组 *Lp-PLA2* 水平高于稳定斑块组和对照组,说明 *Lp-PLA2* 水平与斑块的稳定性呈负相关,临床上联合检测 *Lp-PLA2* 与超敏 C 反应蛋白可更好识别易损斑块。

由于 *Lp-PLA2* 与斑块稳定性存在较强的关联,斑块破裂时往往伴随心脑血管不良事件的发生,因此可将其作为脑卒中、冠心病患者的筛查指标。

## 2 *Lp-PLA2*对冠心病的预测作用

### 2.1 *Lp-PLA2*对急性冠脉综合征 (ACS) 的预测作用

临床上 ACS 包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 及不稳定性心绞痛 (UA),其中斑块破裂是 ACS 发生的主要原因。Wei 等<sup>[21]</sup>发现急性 STEMI 患者 *Lp-PLA2* 水平明显高于正常冠状动脉组 (236.38  $\mu\text{g/L}$  对 156.54  $\mu\text{g/L}$ )。Yang 等<sup>[22]</sup>选取 180 例 ACS 患者 (实验组) 与 60 名健康者 (对照组),实验组又分为 UA 组、NSTEMI 组和 STEMI 组 3 个亚组,结果发现所有亚组的 *Lp-PLA2* 水平均高于对照组,*Lp-PLA2* 水平与患者 Gensini 评分及冠状动脉病变数量呈正相关。

除与健康人群比较之外,有研究发现 ACS 患者 *Lp-PLA2* 水平显著高于稳定性冠心病患者,这与斑块稳定性有关,*Lp-PLA2* 对早期 ACS 的诊断具有很高的预测价值<sup>[23]</sup>。

### 2.2 *Lp-PLA2*对社区健康老年人心血管事件的预测作用

Wang 等<sup>[24]</sup>通过问卷调查研究了 1 257 名无冠心病且年龄大于 55 岁的社区居民,检测其静脉血 *Lp-PLA2* 水平后分组,随访 5 年观察居民的心血管事件发生率,生存曲线证实高水平 *Lp-PLA2* 能够增加居民心肌梗死、心血管死亡事件的发生率。同时该研究在应用 Cox 回归分析调整了冠心病的危险因素和颈动脉粥样硬化状态后发现,高 *Lp-PLA2* 组和 *Lp-PLA2* 正常组出现心肌梗死和心血管死亡事件的风险比分别为 1.9 和 1.78。因此对老年人进行常规的 *Lp-PLA2* 检查并早期进行干预,可以降低其心血管事件发生风险。

### 2.3 *Lp-PLA2*水平对经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者预后的预测作用

PCI 因其创伤小、并发症少的优势成为治疗冠心病的常用方案。研究发现,*Lp-PLA2* 可以预测 PCI 患者的预后。国内 1 项研究对 651 例 PCI 患者随访 2 年,多因素回归分析示,高水平 *Lp-PLA2* 是 PCI 患者全因死亡率和再住院率的独立预测因子<sup>[25]</sup>。

国内另 1 项 3 年随访研究指出,高水平 *Lp-PLA2* 能够增加 PCI 患者支架内再狭窄率及主要不良心血管事件风险<sup>[26]</sup>。该研究定义高 *Lp-PLA2* 的临界值为 223  $\mu\text{g/L}$ ,认为当 *Lp-PLA2* 超过此值时,社区老年人出现心血管事件的概率会大大提高。

## 3 降低*Lp-PLA2*的方法

达普拉啉 (Darapladib) 是选择性 *Lp-PLA2* 可逆抑制剂,能够降低血浆内 *Lp-PLA2* 水平,暂缓冠状动脉斑块坏死核心的进展<sup>[27]</sup>,但其 III 期临床试验 (STABILITY) 没有达到预期结果。该试验纳入 15 828 例稳定性冠心病患者,分为 Darapladib 药物实验组和安慰剂对照组,中位随访时间为 3.7 年,主要终点为心源性死亡、心肌梗死、卒中的复合终点,结果发现实验组与对照组主要终点发生率的差异无统计学意义<sup>[28]</sup>。另 1 项前瞻性临床试验指出,Darapladib 虽然能够显著降低 *Lp-PLA2* 活性,但不能改善冠心病患者冠状动脉的内皮功能。因此,目前普遍认为 Darapladib 并不能作为高 *Lp-PLA2* 冠心病患者的治疗药物<sup>[29]</sup>。

低剂量他汀类药物联合依折麦布能够增加斑块纤维帽厚度,降低 Lp-PLA2 水平,增加易损斑块的稳定性<sup>[30]</sup>。日本的 1 项研究发现,人枯草溶菌素转化酶 9 抑制剂联合阿托伐他汀能够降低高脂血症人群中 Lp-PLA2 水平,但具体机制尚不明确<sup>[31]</sup>。

除药物外,适当运动也可降低 Lp-PLA2。6 min 步行实验与最大耗氧量相关,可用于确定运动处方的强度。有研究指出,PCI 患者在 6 min 步行实验指导下进行 12 周的运动康复,Lp-PLA2 水平下降<sup>[32]</sup>。

#### 4 小结

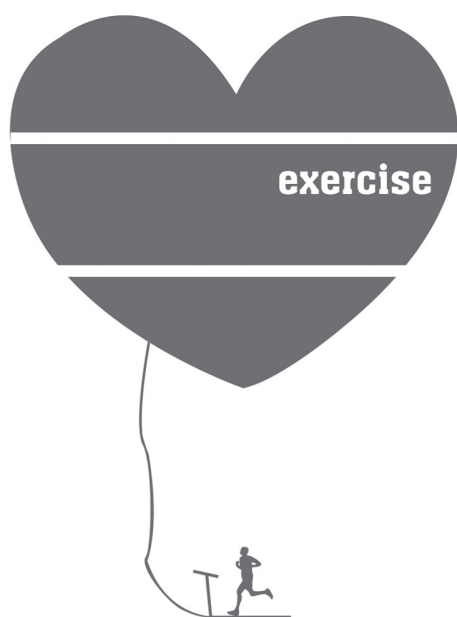
Lp-PLA2 与冠状动脉斑块稳定性和冠脉病变程度密切相关,对 ACS 的诊断具有很高的预测价值,可作为健康老年人出现不良心血管事件的预测指标,也能够作为评估 PCI 术后患者预后情况、支架再狭窄事件的独立预测因子。

#### 参 考 文 献

- [1] Şahin B, İlğün G. Risk factors of deaths related to cardiovascular diseases in World Health Organization (WHO) member countries[J]. Health Soc Care Community, 2022, 30(1):73-80.
- [2] Dimitroglou Y, Sakalidis A, Mavroudis A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary artery disease[J]. Curr Top Med Chem, 2022, 22(28):2344-2354.
- [3] Tselepis AD, John CM. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase[J]. Atheroscler Suppl, 2002, 3(4):57-68.
- [4] Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids, 2009, 1791(5):327-338.
- [5] Jackisch L, Kumsaiyai W, Moore JD, et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids[J]. Diabetologia, 2018, 61(5):1155-1166.
- [6] Santoso A, Heriansyah T, Rohman MS. Phospholipase A2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases: is there any spacious room to prove the causation?[J]. Curr Cardiol Rev, 2020, 16(1):3-10.
- [7] Dennis EA, Cao J, Hsu YH, et al. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention[J]. Chem Rev, 2011, 111(10):6130-6185.
- [8] Cai AP, Li G, Chen JY, et al. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15:14.
- [9] Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Qiao ZH, et al. Endothelial

- dysfunction in children with obstructive sleep apnea is associated with elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 plasma activity levels[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(2): e004923.
- [10] English CJ, Mayr HL, Lohning AE, et al. The association between dietary patterns and the novel inflammatory markers platelet-activating factor and lipoprotein-associated phospholipase A2: a systematic review[J]. Nutr Rev, 2022, 80(6):1371-1391.
- [11] Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, et al. Forty years since the structural elucidation of platelet-activating factor (PAF): historical, current, and future research perspectives[J]. Molecules, 2019, 24(23):4414.
- [12] Pantazi D, Tellis C, Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in atherosclerotic cardiovascular disease: an update[J]. Biofactors, 2022, 48(6):1257-1270.
- [13] Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(11A):9-17.
- [14] Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) bound to LDL and HDL[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(40):6256-6269.
- [15] Quarck R, De GB, Stengel D, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of human platelet-activating factor-acetylhydrolase prevents injury-induced neointima formation and reduces spontaneous atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circulation, 2001, 103(20):2495-2500.
- [16] Ma S, Ding L, Cai M, et al. Association Lp-PLA2 gene polymorphisms with coronary heart disease[J]. Dis Markers, 2022, 2022:9775699.
- [17] Jang Y, Waterworth D, Lee JE, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA<sub>2</sub> is protective from coronary artery disease in South Korean males[J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18208.
- [18] Liu X, Zhu RX, Tian YL, et al. Association of PLA2G7 gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population[J]. Clin Biochem, 2014, 47(6):404-408.
- [19] Yang Y, Xue T, Zhu J, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 160:40-45.
- [20] 胡蓉, 方先松, 江丽霞, 等. 冠心病患者血清 Lp-PLA2 及 hs-CRP 水平与冠状动脉粥样硬化易损斑块的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1):74-75.
- [21] Wei P, Zong B, Liu XK, et al. The relationship between the level of serum ESM-1 and Lp-PLA2 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(1):179-183.
- [22] Yang FM, Ma LP, Zhang LL, et al. Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified

- albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study[J]. Heart Vessels, 2019, 34(10):1608-1614.
- [23] Li J, Zhou Z, Niu X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiac disease: a potential early biomarker of unstable coronary artery disease[J]. Clin Lab, 2019, 66(5):190719.
- [24] Wang CX, Fang XH, Hua Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China[J]. Angiology, 2018, 69(1):49-58.
- [25] Yang LJ, Wang H, Zhang YD, et al. The prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the long-term care of patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(5):822-827.
- [26] Sheng GH, Zhou J, Zhang C, et al. Relationship between Lp-PLA2 and in-stent restenosis after coronary stenting: a 3-year follow-up study[J]. Scott Med J, 2021, 66(4):178-185.
- [27] Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque[J]. Circulation, 2008, 118(11):1172-1182.
- [28] Investigators S, White HD, Held C, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18):1702-1711.
- [29] Prasad M, Lennon R, Barsness GW, et al. Chronic inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 does not improve coronary endothelial function: a prospective, randomized-controlled trial[J]. Int J Cardiol, 2018, 253:7-13.
- [30] Meng PN, Yin DL, Lu WQ, et al. Intensive statin versus low-dose statin+ezetimibe treatment for fibrous cap thickness of coronary vulnerable plaques[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(20):2415-2421.
- [31] Racherla S, Arora R. Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy[J]. Am J Ther, 2012, 19(2):115-120.
- [32] Liu XY, Zhou WM, Fan WM, et al. The benefit of exercise rehabilitation guided by 6-minute walk test on lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective randomized controlled study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1):177.
- (收稿:2023-01-02 修回:2023-02-17)  
(本文编辑:洪玮)



运动演绎精彩

健康成就未来