

综述

脂蛋白相关磷脂酶 A2 在急性冠状动脉综合征中的研究进展

任怡稚、朱灏、樊仲国、高亚立综述, 田乃亮审校

摘要 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 由炎症细胞产生, 可以水解氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 产生炎症介质促进动脉粥样硬化。Lp-PLA2 存在于不稳定斑块以及破裂斑块中, 与急性冠状动脉综合征的发病机制有关。Lp-PLA2 作为心血管事件的独立预测因子而受到广泛关注。Darapladib 是一种特异性 Lp-PLA2 抑制剂, 其 III 期临床试验已完成, 结果对于以粥样硬化炎症成份为新型治疗靶点的探索提出了新的挑战。

关键词 综述; 急性冠状动脉综合征; 磷脂酶类

急性冠状动脉综合征 (ACS) 主要发病机制是动脉粥样硬化斑块破裂, 继发血栓导致急性心肌供血减少, 是冠状动脉粥样硬化进展的临床表现^[1]。相关研究表明急性缺血事件的发生与动脉粥样硬化的狭窄程度有关, 但更加取决于斑块自身的特征, 如炎症反应累及的范围、纤维帽的厚度以及炎症因子在斑块中的表达^[2]。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 作为一种血管特异性炎症因子与动脉粥样硬化斑块形成、心血管事件发生等相关。Darapladib 是一种特异性 Lp-PLA2 抑制剂, 其 III 期临床试验已完成, 结果对于以粥样硬化炎症成份为新型治疗靶点的探索提出了新的挑战。

1 Lp-PLA2 的生物学特性

1.1 Lp-PLA2 与动脉粥样硬化

Lp-PLA2 亦被称为血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH), 是磷脂酶 A2 (PLA2) 超家族成员。Lp-PLA2 由进入血管内膜的单核细胞、巨噬细胞、泡沫细胞等分泌, 是一种血管特异性的炎症指标^[3]。Lp-PLA2 可以水解在低密度脂蛋白 (LDL) 表面的磷脂甘油支架 sn-2 位上的乙酰基, 生成溶血磷脂 (lysoPC) 和游离的氧化脂肪酸 (oxFA), 这两种较强的致炎和致动脉粥样硬化因子通过上调黏附因子、细胞因子和 CD40 配体的表达水平, 削弱内皮依赖的血管扩张功能, 同时刺激巨噬细胞的增殖和炎症细胞的趋化, 并产生金属蛋白酶, 最终导致粥样硬化斑块的形成和动脉壁的特性改变^[4]。同时, 被 Lp-PLA2 水解后的 LDL 更易被氧化为氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 进而被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 从而产生更多的 Lp-PLA2 释放入血液循环, 重复上述过程。

1.2 Lp-PLA2 与血脂代谢

Lp-PLA2 是血脂代谢与炎症反应的交叉点。一些研究表明 Lp-PLA2 在动脉粥样硬化中的作用与其血清载体有关^[5]。Lp-PLA2 在血清中与脂蛋白结合, 因此被称为脂蛋白相关磷脂酶。在血脂正常的人群中, 约三分之二的 Lp-PLA2 通过载脂蛋白 B 与 LDL 结合, 三分之一通过其他载脂蛋白与高密度脂蛋白 (HDL) 结合, 形成的 HDL-Lp-PLA2 具有抗动脉粥样硬化作用^[6], 然而与 HDL 结合的 Lp-PLA2 酶活性仅为总活

性的 4.9%^[7]。因此在血脂正常的人群中, 仅有极少的与 HDL 结合的 Lp-PLA2 酶具有抗动脉粥样硬化作用。在血脂异常的人群中, Lp-PLA2 在 LDL 与 HDL 的分布不同。当血清中的脂蛋白 a [Lp(a)] 大于 30 mg/dl 时, Lp-PLA2 在 LDL 与 HDL 中的分布可被影响, 同时大部分的 Lp-PLA2 将与 Lp(a) 结合。有研究表明, 将 Lp-PLA2 加入心血管病风险评估, 在血脂异常的患者中获益更大^[8]。

2 Lp-PLA2 在 ACS 发病机制中的作用

近十年来一些研究发现斑块破裂是 60%~70% 急性冠状动脉事件发生的重要原因。但传统危险因素如血脂水平、心脏影像学检查等并不能直接反应斑块的破裂倾向, 因此寻找能够识别斑块易损性的生物学指标是目前心血管领域研究的热点。Kolodgie 等^[9]对心源性猝死患者的冠状动脉节段进行 Lp-PLA2 免疫定位分析, 结果显示: Lp-PLA2 在进展病理性内膜增生、纤维斑块等早期斑块中很难检测到, 而在易损斑块和破裂斑块等进展期斑块中表达显著, 其中破裂斑块中表达最强, 主要集中在坏死核以及巨噬细胞周围。同时作者发现与早期斑块相比, 巨噬细胞程序性凋亡在易损斑块和破裂斑块中更显著, 而 Lp-PLA2 在凋亡的巨噬细胞中存在表达, 提示 Lp-PLA2 及其产物可能诱导巨噬细胞凋亡。通过这些研究结果可推测 Lp-PLA2 在斑块不稳定性进展中发挥潜在推动作用。此后有大量临床研究, 通过血管内超声 (IVUS) 虚拟组织学检查和光学相干断层扫描技术 (OCT) 检查在活体组织中对上述观点加以验证。

朱雁洲等^[10]分析 ACS、稳定型冠心病及非冠心病患者的 Lp-PLA2 水平及其 IVUS 检出的组织学特征, 结果发现 Lp-PLA2 水平与动脉粥样斑块坏死核心的体积呈正相关, 同时与 IVUS 确定的斑块易损指标相关。由此推测 Lp-PLA2 水平可能成为易损斑块的替代指标。Liu 等^[11]发现斑块破裂组与斑块非破裂组相比, Lp-PLA2 水平存在显著差异, 通过回归分析在纳入吸烟、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等指标后提示 Lp-PLA2 水平为斑块破裂的独立预测因子 (风险比为 1.11, 95% 可信区间: 1.04~1.19)。有关研究进一步检测 Lp-PLA2 水

作者单位: 210006 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京医院 心血管内科

作者简介: 任怡稚 硕士研究生 主要从事心血管内科学研究 Email: xz418804381@163.com 通讯作者: 田乃亮 Email: tiannailiang@163.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 01-0093-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.01.022

平以及 OCT 显示的纤维帽厚度, 结果发现 Lp-PLA2 水平不仅与斑块坏死核心的体积相关, 同时与纤维帽厚度显著相关 ($r=-0.56$, $P=0.006$)^[12]。这一结论结合先前 Kolodgie 等的研究结果, 即 Lp-PLA2 在薄纤维帽、坏死核及凋亡的巨噬细胞中高表达, 可推测 Lp-PLA2 在薄纤维帽斑块向破裂斑块进展中起到推动作用。另外在糖尿病及高脂血症猪模型中发现 Darapladib 可以明显减缓斑块的进展^[13]。在 II 期临床试验中, Darapladib 可以明显减少坏死核的大小, 以上研究结果均为 Lp-PLA2 在斑块稳定性中的作用提供有力证据。因此, Lp-PLA2 与 ACS 发病机制有关, 有望成为增加斑块稳定性的干预靶点^[14]。

3 Lp-PLA2 的基因多态性与 ACS

Lp-PLA2 编码基因 PLA2G7 位于染色体 6p21.2-p12, 有 12 个外显子, 分子量为 45 kDa, 由 441 个氨基酸组成。最近一项荟萃分析显示高加索人群与拉美裔美国人、非洲裔美国人相比, Lp-PLA2 活性更强, 这表明 Lp-PLA2 活性可能受其基因型的影响^[15]。Lee 等^[16]研究不同种族的健康老年人 Lp-PLA2 的含量及活性在男性高于女性。张绍艳等^[17]发现血浆 Lp-PLA2 在 GG 基因型中活性最高, GT 次之, TT 最低; 在 GG 和 GT 基因型中, 吸烟者酶活性显著高于不吸烟者; 男性 Lp-PLA2 活性在 GG 基因型中随年龄升高, 在 GT 基因型中随年龄降低。

相关研究表明在 Lp-PLA2 基因研究分析中 Ala379Val 基因多态位点与冠心病的严重程度及急性心肌梗死发生风险有关^[18]。另一项最新发布的队列研究表明 Arg92His 与 Lp-PLA2 活性有关, 增加 1.75 倍的急性心肌梗死发生风险^[19]。但 2015 年 Polfus 等^[20]在新英格兰医学杂志上发表的基因学研究发现, 编码 Lp-PLA2 的 PLA2G7 基因功能缺失突变对 Lp-PLA2 活性有较大的影响, 但变异基因与冠心病发病率或心血管死亡率并无相关性。造成上述差异的原因可能包括: 不同研究人群的基因多态性、研究人群样本量不同以及研究终点选取的差异性。

4 Lp-PLA2 与 ACS 的预后

在 PROVE IT-TIMI 2 研究中 O'Donoghue 等^[21]对 ACS 患者检测基线 Lp-PLA2 水平以及使用他汀治疗 30 天后的 Lp-PLA2 水平, 结果发现: 基线 Lp-PLA2 水平与心血管事件发生无显著关系, 而在 ACS 30 天后发现检测到的高 Lp-PLA2 水平组 (45.3~105.2 nmol/ml) 与心血管事件的发生显著相关。回归分析在纳入心血管传统危险因素、治疗方案、LDL 水平等因素后, 高 Lp-PLA2 水平仍然与心血管事件发生显著相关 (风险比=1.33, 95% 可信区间为 1.01~1.74), 提示急性期的 Lp-PLA2 水平不能作为 ACS 危险分层的指标, 而在非急性期的 Lp-PLA2 水平是心血管事件的独立预测因子。

在 LIPID 研究中 White 等^[22]对 ACS 患者予以一年他汀治疗后 Lp-PLA2 的下降幅度在调整其它 23 个危险因素后, 仍与最终心血管事件发生显著相关 ($P<0.001$), 由此提示 Lp-PLA2 的下降幅度可作为心血管事件发生的独立预测因子。

在 THROMBO 研究中, 检测无糖尿病心肌梗死后患者的 Lp-PLA2 水平, 结果显示 Lp-PLA2 水平是无糖尿病心肌梗死后患者再发心血管事件的独立预测因子 (风险比为 1.90, 95% 可信区间为 1.31~2.75)^[23]。

但是 Oldgren 等^[24]进行的一项回顾性研究纳入来自

FRISC-II 研究和 GUSTO-IV-ACS I 研究中的 ACS 患者, 检测基线 Lp-PLA2 浓度结果显示在 FRISC-II 研究中, 1 年后死亡率在低、中、高 Lp-PLA2 水平组间无显著差异 (4.2% vs 4.2% vs 4.8%, $P=0.8$); 在 GUSTO-IV-ACS I 研究中, 一年后死亡率在低、中、高 Lp-PLA2 水平组间无显著差异 (7.0% vs 8.3% vs 9.6%, $P=0.5$)。因此作者认为 Lp-PLA2 作为预测 ACS 患者的心血管预后的指标仍有待验证。

在 JUPITER 研究中入选无冠心病及糖尿病患者检测基线以及 1 年后的 Lp-PLA2 水平, 结果显示安慰剂组升高的 Lp-PLA2 活性与 1 年后心血管事件发生有关 ($P=0.04$), 但是瑞舒伐他汀 20 mg 组 Lp-PLA2 活性与 1 年后心血管事件发生不再相关。因此作者认为 Lp-PLA2 水平在使用他汀治疗人群中无预测作用^[25]。

研究间存在分歧的原因可能有以下几个方面: (1) 研究人群不同, 如 Lp-PLA2 升高的糖尿病患者有更大心血管死亡及急性心肌梗死发生风险, 相对危险度为 1.75 (95% 可信区间: 1.05~2.92)^[26], 因此是否纳入糖尿病人群各研究并不一致; 在 JUPITER 研究中入选人群为无冠心病及糖尿病并且血脂正常的健康人群, 目前大量证据显示 Lp-PLA2 的预测价值主要体现在已经患有冠心病或处于中、高危的人群, 同时在使用他汀后血脂水平及 Lp-PLA2 水平进一步下降, 更加削弱了其预测作用。(2) 对于 ACS 的定义不同, 有的纳入不稳定性心绞痛, 有的仅包含急性心肌梗死或仅包含急性 ST 段抬高型心肌梗死、急性非 ST 段抬高型心肌梗死其中之一。(3) 检测效能不同, 在各研究间 Lp-PLA2 的平均水平差异很大, 使其分析前的稳定性受到质疑。同时, 检测 Lp-PLA2 浓度与活性不同, 检测活性可能优于检测浓度。(4) Lp-PLA2 检测时间窗不同, 有研究发现急性心肌梗死组与非冠心病对照组或稳定性心绞痛组相比的基线 Lp-PLA2 水平并无明显差异, 甚至低于对照组水平^[27]。急性期 Lp-PLA2 与 LDL 一样在急性期被抑制, 有研究表明 Lp-PLA2 在急性冠脉综合征发生的数小时至数周可能被抑制, 因此不能起到预测预后的作用。在 Oldgren 等的回顾性研究中, 患者的 Lp-PLA2 的采样时间从症状发生起至症状发后 84 h 不等 ($P<0.01$), 在此基础上的 Lp-PLA2 分组可能会影响 Lp-PLA2 对心血管事件的预测结果。

5 Lp-PLA2 及其抑制剂与 ACS 的治疗

目前在 ACS 标准化治疗中, 有大量数据显示他汀治疗可以明显降低 Lp-PLA2 水平。他汀类药物对于 Lp-PLA2 水平的影响与 LDL-C 的降低有关。CTT 研究的结果显示他汀的治疗效果, 除了用降低 LDL 胆固醇水平来解释以外, 依然存在空间。同时他汀降低 Lp-PLA2 的程度并不能单纯用 LDL 胆固醇的下降来解释, 这预示着 Lp-PLA2 有望成为他汀抗炎效果的评价指标。

Darapladib 是一种口服 Lp-PLA2 抑制剂。其主要药理作用为减少溶血磷脂的含量和在巨噬细胞表面黏附因子的表达。在 II 期临床试验中, Darapladib 表现出了较强的炎症抑制作用。研究表明, Darapladib 降低 Lp-PLA2 的作用是剂量依赖性的, 这种作用独立于脂蛋白水平及他汀类治疗策略。高剂量的 Darapladib 联合他汀治疗, 具有更明显的抗炎作用, 并且未见不良反应^[28]。在 III 期临床试验, STABILITY 研究中未能达到其心血管死亡的主要终点, 但在次要终点中减少了

主要冠状动脉事件(风险比为 0.9, 95% 可信区间, 0.82~1.00; $P=0.045$) 以及总体冠状动脉事件的发生(风险比为 0.1, 95% 可信区间, 0.84~0.98; $P=0.02$)^[29]。在 SOLID-TIMI52 研究中立足于 ACS 人群, 同样主要终点未见明显差异。出现以上结果的可能原因包括: 研究对象大部分接受了他汀治疗, 他汀类药物降低了 Lp-PLA2 的水平。同时研究没有选取 Lp-PLA2 基线水平较高的患者、耐受他汀类药物的患者以及有高水平氧化应激的患者, 以上两种原因均导致 Darapladib 底物不足, 抗炎作用受到限制。因此不能排除以上人群从这种药物获益。

6 总结与展望

Lp-PLA2 在动脉粥样硬化斑块形成及进展中发挥重要作用, 与 ACS 的发病机制有关。有大量研究证实 Lp-PLA2 为 ACS 后再发心血管事件的独立预测因子。动脉粥样硬化的炎症过程错综复杂, 阻断某一特定的靶点的效果则被削弱。Lp-PLA2 抑制剂 III 期临床试验的失败对于以动脉粥样硬化炎症成份为新型治疗靶点的探索提出了新的挑战。

参考文献

- [1] Abbate R, Cioni G, Ricci I, et al. Thrombosis and acute coronary syndrome. *Thromb Res*, 2012, 129: 235-240.
- [2] Maiolino G, Bisogni V, Rossitto G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications. *World J Cardiol*, 2015, 7: 609-620.
- [3] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 923-931.
- [4] Ikonomidis I, Kadoglou NN, Tritakis V, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 34-41.
- [5] Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791: 327-338.
- [6] 徐瑞霞, 李莎, 郭远林, 等. 高密度脂蛋白颗粒与稳定型冠心病的相关性研究. *中国循环杂志*, 2013, 28: 352-355.
- [7] Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem*, 2005, 51: 2264-2273.
- [8] Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 23-33.
- [9] Kolodgie FD, Burke AP, Skoriya KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2523-2529.
- [10] 朱雁洲, 陈良龙, 罗育坤, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与血管内超声虚拟组织学斑块特征的关系及临床意义. *临床心血管病杂志*, 2010, 26: 287-290.
- [11] Liu CF, Qin L, Ren JY, et al. Elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 2469-2473.
- [12] Gu X, Hou J, Yang S, et al. Is lipoprotein-associated phospholipase A2 activity correlated with fibrous-cap thickness and plaque volume in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*, 2014, 25: 10-15.
- [13] Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med*, 2008, 14: 1059-1066.
- [14] Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*, 2008, 118: 1172-1182.
- [15] Gregson J, Stirnadel-Farrant HA, Doobaree IU, et al. Variation of lipoprotein associated phospholipase A2 across demographic characteristics and cardiovascular risk factors: a systematic review of the literature. *Atherosclerosis*, 2012, 225: 11-21.
- [16] Lee KK, Fortmann SP, Varady A, et al. Racial variation in lipoprotein-associated phospholipase A₂ in older adults. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011, 11: 38.
- [17] 张绍艳, 王滨有. 老年人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性与其基因型、性别和年龄的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 17: 854-856.
- [18] Liu PY, Li YH, Wu HL, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 1023-1028.
- [19] Maiolino G, Lenzini L, Pedon L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 single-nucleotide polymorphisms and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16: 29-36.
- [20] Polfus LM, Gibbs RA, Boerwinkle E. Coronary heart disease and genetic variants with low phospholipase A2 activity. *N Engl J Med*, 2015, 372: 295-296.
- [21] O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation*, 2006, 113: 1745-1752.
- [22] White HD, Simes J, Stewart RA, et al. Changes in lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effect of pravastatin: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: 360.
- [23] Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, et al. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem*, 2006, 52: 1331-1338.
- [24] Oldgren J, James SK, Siegbahn A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J*, 2007, 28: 699-704.
- [25] Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Clin Chem*, 2012, 58: 877-886.
- [26] Hatoum IJ, Hu FB, Nelson JJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and incident coronary heart disease among men and women with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2010, 59: 1239-1243.
- [27] 何晨, 唐晓芳, 袁晋青, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉病变的关系. *中国循环杂志*, 2011, 26: 355-358.
- [28] Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1632-1641.
- [29] White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1702-1711.

(收稿日期: 2016-05-10)

(编辑: 梅平)