

## 综述

## 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A-2 在冠状动脉疾病中应用新进展

吕雪莹综述, 张瑶审校

**摘要** 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A-2 (LP-PLA2) 是近期研究较热的冠心病的风险预测因子。LP-PLA2 介导的细胞因子可刺激基质金属蛋白酶的表达, 进而使斑块变得脆弱、不稳定, 发生破裂、出血, 形成血栓, 引起急性心肌梗死事件的发生。近年来多项研究表明, LP-PLA2 是动脉粥样硬化事件发生的危险因子和预测因子, 与动脉粥样硬化程度存在相关性。目前国内外研究发现在易损斑块内 LP-PLA2 浓度升高, 在稳定斑块内其浓度无改变, 因此, 血浆 LP-PLA2 可作为易损斑块的重要生物标记物, 且随着冠状动脉(冠脉)病变支数增加, LP-PLA2 水平逐步升高。针对其研究具有重要临床意义。本文综述近年来血浆 LP-PLA2 在冠脉病变中应用新进展, 旨在为临床提供参考。

**关键词** 综述; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠状动脉疾病

冠状动脉(冠脉)粥样硬化的发生与发展是慢性炎症过程, 慢性炎症是增加冠脉病变的风险因素。近年来, 大量研究表明血液中炎症因子水平与冠心病发展密切相关。血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 是一种新的炎症标志物, 在冠脉粥样硬化形成中起重要作用。

### 1 LP-PLA2 的生物学特性

LP-PLA2 又称为血小板活化因子乙酰水解酶, 其编码基因 PLA2G7 是 1995 年首次被克隆, 有 12 个外显子, 定位于染色体 6p12.2-p12。LP-PLA2 由 441 个氨基酸残基构成, 相对分子量 45.5KDa<sup>[1]</sup>, 是磷脂酶超家族中的亚型之一, 也是钙离子依赖的磷脂酶。LP-PLA2 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)颗粒上的载脂蛋白 B (apoB-100) 的 C 端结合, 这也是称它为脂蛋白相关磷脂酶的原因。LP-PLA2 包括两类, 一类是在循环中的分泌型 LP-PLA2, 另一类是存在动脉粥样斑块中的 LP-PLA2。动脉粥样硬化斑块中的 LP-PLA2 由血管内膜中的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞分泌, 随后进入循环系统, 迅速转变为分泌型 LP-PLA2。LP-PLA2 在动脉粥样硬化斑块中表达上调<sup>[2]</sup>并且强表达于易损斑块和破裂斑块的坏死核心区和周围巨噬细胞中。

### 2 LP-PLA2 与冠心病研究进展

#### 2.1 LP-PLA2 与斑块稳定性的关系

机体中 LP-PLA2 主要与脂蛋白颗粒结合, 80% 与低密度脂蛋白(LDL)结合, 其余 20% 与极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白(HDL)结合。LP-PLA2 与 LDL 结合时酶活性较高, 而与 HDL 结合时活性明显降低。LP-PLA2 与氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)具有很强的亲和力, 它水解 oxLDL 产生溶血卵磷脂和氧化脂肪酸, 在内膜下溶血磷脂酰胆碱的和氧化脂肪酸累积形成斑块脂质核心, 这两类物质是更强的炎性介质, 能刺激细胞因子和黏附因子、表皮生长因子和血小板源性生长因子的产生, 成为单核细胞的化学诱导物, 损伤内皮, 从而促进单核细胞由管腔向内膜聚集, 衍生为巨噬细胞, 随后

巨噬细胞吞噬 oxLDL 变成泡沫细胞, 形成动脉粥样硬化斑块<sup>[3]</sup>。同时, LP-PLA2 介导的细胞因子可刺激基质金属蛋白酶的表达, 该蛋白酶能作用于基底膜, 调节细胞核细胞间联系, 通过降解纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质, 使斑块变得脆弱、不稳定, 发生破裂、出血, 形成血栓, 引起急性心肌梗死事件的发生<sup>[4]</sup>。此外, LP-PLA2 还有介导局部炎症反应、损伤血管内皮的作用<sup>[5]</sup>, 受损的内皮细胞保护性机制破坏, 为进一步加强局部炎症反应和促进新斑块形成创造了条件。

LP-PLA2 在不稳定斑块中强表达, 在稳定斑块中少有表达。一项研究<sup>[6]</sup>证实行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病患者, 术后 1 个月测定 LP-PLA2 水平较术前明显下降, 考虑为患者术后冠脉不稳定斑块消失, 炎症因子下降导致血浆 LP-PLA2 分泌减少。既往一项对 107 例冠心病患者行冠脉造影和血管内超声检查研究<sup>[7]</sup>检测所有患者的血浆 LP-PLA2 水平, 分析血浆 LP-PLA2 水平与血管内超声检查指标(包括纤维帽厚度、偏心指数、重构指数)的相关性, 结果显示: 稳定斑块组和不稳定斑块组的血清 LP-PLA2 水平明显高于无斑块组, 血清 LP-PLA2 与斑块纤维帽厚度无相关性, 但与偏心指数和重构指数呈正相关。朱雁洲等<sup>[8]</sup>分析急性冠脉综合征(ACS)、稳定性冠心病及非冠心病者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、LP-PLA2 和血管内超声组织学特征, 结果显示血浆 LP-PLA2 水平与粥样斑块组织坏死的面积大小呈正相关, 并支持 LP-PLA2 是易损斑块的炎症标志物。血浆中的 LP-PLA2 水平与粥样斑块中 LP-PLA2 具有较好的相关性, 因此检测血浆中 LP-PLA2 水平能够准确反映粥样斑块中炎症反映和氧化应激程度。

#### 2.2 LP-PLA2 与冠心病的研究证据

对 LP-PLA2 的标志物作用的研究曾有争议, 既具有促动脉粥样硬化作用, 又具有抗动脉粥样硬化作用, 而且目前尚未完全证实。LP-PLA2 的抗动脉粥样硬化作用被证据证实它在 LDL 生物活性氧化磷脂(OxPLs)的酶分解代谢及血小板

作者单位: 150000 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院 心内科

作者简介: 吕雪莹 硕士研究生 主要从事急性冠脉综合征发病机制研究 Email:479601881@qq.com 通讯作者: 张瑶 Email:yaozhang\_grace@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0190-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.018

活化因子 (PAF) 的降解中起重要作用。然而, 更多的近期证据表明 OxPLs 的抗炎作用, 作为 LP-PLA2 的产物可能通过 OxPLs 的水解产生促炎作用。

大量文献及研究证实不同人群之间 LP-PLA2 水平和心血管疾病的风险有相关性。在老年人和无症状的动脉粥样硬化人群中, 随着 LP-PLA2 水平升高, 冠心病和卒中风险增加<sup>[9]</sup>。同样, LP-PLA2 水平可预测健康中年人群冠心病的风险, LDL-C 水平较低 (< 3.38 mm/L) 患者的 LP-PLA2 与冠心病事件相关, 当 LP-PLA2 与 C 反应蛋白 (CRP) 二者同时升高者中年人群冠心病风险最高<sup>[10]</sup>。既往一项研究通过收集 1 077 名无冠心病史的老年社区居民并随访 16 年, 证实血浆 LP-PLA2 是老年人冠心病风险的独立预测因子<sup>[11]</sup>。血浆 LP-PLA2 水平在心肌梗死中同样具有重要意义, 一项社区急性心肌梗死患者的研究<sup>[12]</sup>提示急性期测定的血浆 LP-PLA2 与 1 年死亡率相关, 提示血浆 LP-PLA2 可能不受急性炎症事件的影响, 而是血管炎症的特异性指标。

血浆 LP-PLA2 水平在 ACS 早期阶段变化极快, ACS 患者血浆 LP-PLA2 水平在入院前三天内逐渐下降, 随后保持稳定。研究表明 ACS 患者血浆 LP-PLA2 水平的动态变化是以起始 LP-PLA2 高水平为前提的。LP-PLA2 水平的变化与 LDL 水平明显相关, 以上数据都间接支持 LP-PLA2 在 ACS 中发挥作用的假说。

### 2.3 LP-PLA2 与冠脉病变严重程度关系

血浆 LP-PLA2 的水平能反应冠脉病变的严重程度, 即病变支数的数量和管腔狭窄弥散程度<sup>[13]</sup>。在稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛组, 血浆 LP-PLA2 的水平均明显升高, 冠心病患者血浆 LP-PLA2 水平较非冠心病者明显升高, ACS 患者血浆 LP-PLA2 水平明显高于稳定型心绞痛, 且与血管病变程度相关, 多支病变组明显高于双支病变和单支病变者。随着病变支数增加, 血浆 LP-PLA2 水平逐步升高<sup>[14]</sup>。血浆 LP-PLA2 水平受不同冠心病类型累及冠脉病变部位、数目和单支冠脉病变程度差异有关。临床可根据血浆 LP-PLA2 水平对择期冠脉造影患者进行更具针对性的术前干预和治疗。最新研究也证实血浆 LP-PLA2 水平与支架置入后再狭窄呈正相关<sup>[15]</sup>。

### 2.4 LP-PLA2 与冠心病预后

既往有相关研究表明 LP-PLA2 对 ACS 长期预后并没有预测意义<sup>[16]</sup>。但近期研究证实血浆 LP-PLA2 水平的高低与 ACS 患者的短期预后有关<sup>[17]</sup>。血浆 LP-PLA2 对稳定的血管疾病或稳定性 ACS 具有预测作用, 在 ST 段抬高型急性心肌梗死 (STEMI) 患者未行 PCI 前与血浆 LP-PLA2 具有相关性。然而, 在 STEMI 急性期得到血浆 LP-PLA2 活性水平与长期的临床终点 (包括死亡、心肌梗死、卒中或靶血管血运重建) 不具有相关性。曾有一项对 74 例接受冠脉造影检查的研究, 通过 1 年随访, 表明血浆 LP-PLA2 水平升高, 不仅可以判定再发急性心肌梗死 (AMI)、恶性心律失常、难治性心力衰竭等次级心血管发生率高, 而且与其死亡关系密切, 血浆 LP-PLA2  $\geq 276$  ng/ml 可能提示 AMI 患者预后不良<sup>[18]</sup>。但 Sabatine 等<sup>[19]</sup>研究了 ACS 患者 PLA2、LP-PLA2 作为危险预测标记物与心血管事件的关系, 得出基线 LP-PLA2 水平 (包括质量与活性) 与死亡等主要终点无相关性, 没有得出血浆 LP-PLA2 的预测作用。血浆 LP-PLA2 对 ACS 患者死亡预后尚有待进

一步确切证实。

### 2.5 调脂药物对 LP-PLA2 的影响

他汀类药物是 3- 羟基 3- 甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 作为常规治疗冠心病的药物, 大量的临床试验证实他汀类具有独立于降脂作用之外的多重作用, 包括抗炎、稳定斑块、改善血管内皮、抑制血管平滑肌的增殖, 抑制血栓等作用。调脂药物主要通过降低 LDL-C 水平, 从而降低 LP-PLA2 的血浆浓度, 进而抑制内皮细胞重塑和增殖, 抑制炎症反应, 从而稳定斑块。既往也有相关研究<sup>[20]</sup>证明, 在 ACS 发生的 3 天内, 血浆 LP-PLA2 水平急剧变化, 但其随后的变化与 LDL-C 水平相关。一项研究<sup>[21]</sup>表明在 30 天内, 在高剂量他汀类治疗后 LP-PLA2 活性显著降低。郭敏等<sup>[22]</sup>证实 oxLDL 刺激可以明显增加 LP-PLA2 转录水平及蛋白水平的表达, 而给予阿托伐他汀共刺激后可以明显抑制 oxLDL 诱导的 LP-PLA2 及炎症因子的表达, 此效应呈浓度依赖性。在人的单核细胞源性巨噬细胞中证实, 阿托伐他汀可以抑制 oxLDL 诱导的新型炎症因子 LP-PLA2 表达而起到调节免疫反应及稳定斑块的作用<sup>[23]</sup>。普伐他汀可减少 LP-PLA2 表达, 减少泡沫细胞的沉积, 从而使斑块更趋于稳定, 并且这些作用均与其降脂作用无关。在未经他汀治疗患者中, 血浆 LP-PLA2 水平与冠心病风险明确相关。曾有一项对 40 例 ACS 患者 PCI 术后的研究, 对非罪犯血管内斑块行血管内超声检测, 给予他汀类药物治疗后 6 个月后, 发现血浆 LP-PLA2 水平下降与斑块体积缩小明显相关, 提示 LP-PLA2 可作为 ACS 患者血管斑块缩小的血清标志物<sup>[24]</sup>。

### 3 LP-PLA2 最新临床研究进展

#### 3.1 血浆 LP-PLA2 水平与脉搏波传导速度相关性

脉搏波传导速度 (PWV) 是反映脉搏波由近端动脉沿管壁向远端动脉传播的速率指标, 具有敏感性高和特异性好的优点, 近年来已逐渐应用于早期动脉粥样硬化性疾病的筛查。在高血压和糖尿病等疾病状态下, 动脉内皮细胞功能异常, 导致动脉弹性下降, PWV 值升高<sup>[25]</sup>。血浆 LP-PLA2 水平升高可以刺激转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等促纤维重构的因子表达, 以致动脉中层弹力纤维膜的破坏或异常增生, 从而影响血管的弹性和传导。既往一项对 168 例非心脑血管疾病患者的研究<sup>[26]</sup>, 测定血浆 LP-PLA2 升高, 其 PWV 值也明显升高, 证实血浆 LP-PLA2 水平升高是大动脉弹性下降的独立危险因素。

#### 3.2 LP-PLA2 抑制剂有望成为冠心病治疗新靶点

美国葛兰素克 (Glaxo Smith Kline, GSK) 公司研发出的 LP-PLA2 特异性抑制剂 SB-480848 (后命名为 Darapladib)<sup>[27]</sup>能有效降低血浆 LP-PLA2 的含量和活性, 它的药物半衰期接近 126 h, Darapladib 的代谢主要通过肝脏细胞色素 P450, 它可抑制活跃的丝氨酸残基从而降低 LP-PLA2 活性, 并且减少溶血卵磷脂酰胆碱的数量和巨噬细胞及 T 淋巴细胞功能相关的基因表达, 从而阻止了脂质核心坏死区域的扩大, 减少易损斑块的面积。临床研究发现 Darapladib 可以同时减低血浆和动脉斑块内 LP-PLA2 的活性。在他汀治疗的前提下, 每天规律服用 160 mg 的 Darapladib 治疗 12 周能平均抑制 LP-PLA2 活性达 66%。Darapladib 还降低总胆固醇、LDL 和 hs-CRP 的浓度, 减少心肌细胞凋亡。一项研究入选 13 026 例 ACS 住院患者<sup>[28]</sup>, 随机分为 Darapladib 组和安慰剂组, 平均

随访 2.5 年,观察的主要终点事件是死亡、心肌梗死或急性缺血再灌注,次要终点事件是心血管疾病死亡、心肌梗死或脑卒中,两组在心血管疾病死亡、心肌梗死或脑卒中的复合事件风险无显著差异,两组发生次要终点事件或全因死亡的概率无差异,而与安慰剂组相比,Darapladib 组有更多的肾脏疾病不良事件的发生。在 II 期临床试验阶段,这个药物出现一系列副作用,包括腹泻、味觉障碍和特殊气味(如排泄物、尿液、呼吸、皮肤),无其他副作用。目前该药已通过 III 期临床试验,就 STABILITY 与 SOLID-TIMI52 这两项 III 期临床试验的结果而言,Darapladib 的前景不容乐观,但不能就此下结论,GSK 公司并未给出最后的结论,对 Darapladib 的研究和临床应用还有更大的空间,需要我们去进一步研究。

### 3.3 LP-PLA2 界值

血浆中 LP-PLA2 是由血管壁内炎症细胞所分泌,由于循环中 LP-PLA2 具有较好生物学稳定性,因此,检测血浆中 LP-PLA2 水平能够准确反映血管壁内炎症反应程度。血浆中 LP-PLA2 水平与动脉粥样斑块炎症反应、氧化应激程度呈正相关。推荐血浆中 LP-PLA2 水平大于 200 ng/ml 作为诊断 LP-PLA2 升高的界值,200~223 ng/ml 为中度升高, $\geq 223$  ng/ml 为明显升高<sup>[29]</sup>。

### 4 小结

LP-PL2 主要来源于斑块的炎症细胞和循环血流中,通过降解 oxLDL 产生促动脉粥样硬化作用的溶血卵磷脂和促进血栓形成的氧化脂肪酸这两类物质,导致内皮功能障碍,形成泡沫细胞,扩大坏死的脂质核心,削弱纤维帽,导致急性缺血性事件发生。因此,推测血浆 LP-PLA2 浓度升高可能导致冠脉狭窄进展和加速动脉粥样硬化斑块破裂。由于其对动脉粥样硬化发生发展的独特影响<sup>[30]</sup>,血浆 LP-PLA2 已成为一种新的、有前途的心血管疾病风险评估的生物标志物,来源于临床和基础研究的数据表明,血浆 LP-PLA2 下降是有益于延缓动脉粥样硬化进展和减少心血管事件的发生<sup>[31]</sup>。近年来国内外数据表明,血浆 LP-PLA2 浓度增加不仅与血管狭窄有关,同时也预示着心血管事件的高风险。因此,早期对血浆 LP-PLA2 测量,能更准确、方便、快速预测冠脉事件风险及冠脉病变程度。同时,血浆 LP-PLA2 检测也是对血管造影的补充,可以检测到非常小的医学成像不可见的斑块。对于不能进行冠脉造影的基层医院,通过对血浆 LP-PLA2 的检测,结合临床情况可以更早期地对冠心病高危患者进行筛选,以便早期判断、早期治疗。

### 参考文献

- [1] Sudhir K. Clinical review: Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 3100-3105.
- [2] Khuseyinova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A(2) fit in?. *Mol Diagn Ther*, 2007, 11: 203-217.
- [3] Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2899-2909.
- [4] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endoc Pract*, 2012, 18 Suppl: 1-78.
- [5] Ghosh M, Tucker DE, Burchett SA, et al. Properties of the Group IV phospholipase A2 family. *Prog Lipid Res*, 2006, 45: 487-510.
- [6] 陈锦峰,徐新,马绍椿,等.急性冠脉综合征患者 LP-PLA2 与 MMP-9 血浆水平及临床意义. *广东医学*, 2011, 32: 1263-1266.
- [7] Ferri N, Corsini A. [Role of secreted and lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk]. *G Ital Cardio (Rome)*, 2014, 15: 664-669.
- [8] 朱雁洲,陈良龙,罗育坤,等.脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 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.
- [9] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*, 2010, 375: 1536-1544.
- [10] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H. 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. *Circulation*, 2004, 109: 837-842.
- [11] Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 913-919.
- [12] Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2517-2522.
- [13] Muller O, Ntalianis A, Wijns W, et al. Association of biomarkers of lipid modification with functional and morphological indices of coronary stenosis severity in stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 536-544.
- [14] 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, 2699: 355-358.
- [15] 陈杰民,兰军,涂昌,等. Lp-PLA2 对冠状动脉介入术后再狭窄的预测价值. *浙江临床医学*, 2016, 18: 37-38.
- [16] Wouldst P, Damman P, Kuijt WJ, et al. Admission lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is not associated with long-term clinical outcomes after ST-Segment elevation myocardial infarction. *Plos One*, 2014, 9: e96251-e96251.
- [17] 花颖.急性冠脉综合征患者 Lp-PLA2 水平对短期心血管不良预后的影响. *南通大学学报:医学版*, 2015, 35: 190-193.
- [18] 夏国志,姚晓伟,王军奎,等.脂蛋白相关磷脂酶 A2 对急性心肌梗死预后的预测价值. *陕西医学杂志*, 2011, 40: 420-422.
- [19] Sabatine MS, Morrow DA, O'Donoghue M, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 2463-2469.
- [20] Ostadal P, Vondrakova D, Kruger A, et al. Alteration in lipoprotein-associated phospholipase A2 levels during acute coronary syndrome and its relationship to standard biomarkers. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 153.
- [21] Jeppesen MH, Ainsworth MA. Telephone reminders reduced the non-attendance rate in a gastroenterology outpatient clinic. *Dan Med J*, 2015, 62: A5083.
- [22] 郭敏,闫蕊,史宏涛,等.阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者外周血单核细胞源性巨噬细胞脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13: 578-580.

- [23] Racherla S, Arora R. Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy. *Am J Ther*, 2012, 19: 115-120.
- [24] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 907-912.
- [25] Shi N, Chen SY. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation. *J Biomed Res*, 2014, 28: 40-46.
- [26] 杨成林, 郑忠爱, 雷黎明, 等. 血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与脉搏波传导速度相关性临床研究. *新医学*, 2014, 45: 663-666.
- [27] Zhang J, Xu DL, Liu XB, et al. Darapladib, a Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor, Reduces Rho Kinase Activity in Atherosclerosis. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 321-327.
- [28] O' Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI52 randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312: 1006-1015.
- [29] Dai ZY, Huang DY, Zhou CY. Effects of partial tonsillectomy on the immune functions of children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome at early stage. *Genet Mol Res*, 2014, 13: 3895-3902.
- [30] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers*, 2013, 34: 323-331.
- [31] Daida H, Iwase T, Yagi S, et al. Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe. *Circ J*, 2013, 77: 1518-1525.
- (收稿日期: 2016-06-13)  
(编辑: 曹洪红)

## 综述

### 血小板功能检测对冠心病患者抗血小板治疗出血事件的预测价值

徐娜综述, 袁晋青审校

**摘要** 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后抗血小板治疗是预防主要不良心脏事件的有效措施, 但抗血小板治疗过程中的血小板反应多样性对抗栓治疗的有效性和安全性产生了影响。多项研究证实血小板高反应性是 PCI 后发生血栓事件的预测因子, 且相关指南推荐在部分高危患者中行血小板功能检测以指导个体化抗栓治疗。但血小板功能检测与出血事件的相关性研究相对缺乏, 且不同研究结果不一致。本文将对血小板功能检测与 PCI 后出血事件相关性的最新研究文献进行综述, 以期为后续相关研究及个体化抗栓治疗提供参考。

**关键词** 综述; 血小板功能试验; 抗血小板聚集; 并发症

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是预防缺血事件的有效治疗措施, 在临床上得到广泛应用, 但同一种抗血小板药物所产生的抗血小板效应却有所不同, 这一现象被称为血小板反应多样性 (VPR) [1, 2]。抗血小板治疗后血小板高反应性 (HPR) 者, 体内血小板聚集抑制率下降, 可能会发生支架内血栓、心肌梗死和缺血性脑卒中等缺血事件。血小板低反应性 (LPR) 者, 体内血小板聚集抑制率升高, 可能引发胃肠道出血, 出血性脑卒中等高出血风险 [3]。研究表明影响 VPR 的因素包括: 遗传因素 (CYP 基因多样性, GPIa 基因多样性, P2Y<sub>12</sub> 基因多样性), 临床因素 (依从性差、剂量不足、吸收差、药物间相互作用等) 及细胞因素 (环氧酶 -1 抑制不充分, 环氧酶 -2 mRNA 过度表达, 血小板更新加速, CYP3A 代谢活性减低等) 三个方面, 上述因素共同作用影响 VPR [4]。

多项研究及荟萃分析证实血小板功能检测 (PFTs) 可直接评价抗血小板药物疗效。过去十年间, 众多研究证实血小板高反应性 (HPR) 与 PCI 后血栓事件 (特别是支架内血栓) 具有强相关性, 可用于预测临床缺血事件的发生 [3, 5, 6], 但 VPR 与出血事件的研究却相对较少, 尤其是针对血小板低反应性的个体化治疗更为缺乏, 主要原因是我们往往过多关注抗栓治疗的有效性, 而将出血事件的安全性当作不可避免的并发症, 且出血并发症的研究的确存在很多困难 [7]。近年来, 部分观察性研究显示血小板低反应性 (LPR) 与出血事件的发生具有一定相关性, 且提出了 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂抗栓治疗的血小板反应性 (PR) 治疗窗 [8-13]。但亦有部分大规模研究如 POPULAR 研究 [14] 发现血小板功能检测与 PCI 后出血事件无关, 更有研究发现血小板高反应性 (HPR) 与出血事件相关 [15]。本文将对近年来血小板功能检测与 PCI 后出血事件相关性的

基金项目: 国家自然科学基金 (81470486)

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科

作者简介: 徐娜 住院医师 硕士研究生 主要从事冠心病研究 Email: 1060768475@qq.com 通讯作者: 袁晋青 Email: jpyuan29007@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0193-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.019