

· 综 述 ·

Lp-PLA2与急性冠脉综合征

韩晓雨¹, 张晓云²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古医科大学附属医院 老年病区)

摘要: 脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2)是一种相对较新兴起的特定血管炎性介质,是心脏大血管疾病和代谢相关性疾病的相关生物学标记物,本文综述了近年来有关Lp-PLA2在急性冠脉综合征中的潜在作用的研究进展。

关键词: 脂蛋白相关磷脂酶A2;急性冠脉综合征

中图分类号:R54

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2020)02-0233-04

Lp-PLA2 WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

HAN Xiao-yu, ZHANG Xiao-yun

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a relatively new type of specific vascular inflammatory mediator and a biological marker of cardiac macrovascular disease and metabolic disease. This review summarizes the role of Lp-PLA2 in acute coronary syndrome and its research progress in recent years.

Key words: Lipoprotein-associated phospholipase A2; acute coronary syndrome

近些年来,积极寻找急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的潜在高风险因素及预测疾病严重程度的相关指标具有一定的临床价值。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种相对较新兴起的特定血管炎性介质,近年来逐渐为人们所熟悉,LP-PLA2是心脏大血管疾病和代谢相关性疾病(如急性冠脉综合征、缺血性脑卒中、2型糖尿病、高血压等)的相关生物学标记物,因此Lp-PLA2在血管炎性损伤的临床研究中,成为一个不容小觑的新方向。本文综述了近年来有关Lp-PLA2在急性冠脉综合征中的潜在作用的研究进展。

1 LP-PLA2的结构与催化特性

Lp-PLA2因具有水解血小板活化因子(PAF)并使其失活的作用而被称为血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)^[1]。PL-PLA2主要存在于血浆中,是 α/β 水解酶家族的一种45.4kDa单体酶,由441个氨基酸组成,是与钙离子无关的分泌蛋白。Gly-His-Ser-Phe-Gly是PL-PLA2与脂肪酶都具有的氨基酸序列,PL-PLA2还具有包含催化丝氨酸的残基和一个典型的丝氨酸、天冬氨酸和组氨酸水解酶三联体,故其催化机制与其他 α/β 水解酶类似^[2]。

已有研究发现Lp-PLA2具有稳定的脂肪酶、酯

收稿日期:2020-02-11;修回日期:2020-04-10

作者简介:韩晓雨(1992-),女,内蒙古医科大学2017级在读硕士研究生。

通讯作者:张晓云,主任医师,硕士研究生导师, E-mail: xiaoyun-223@163.com 内蒙古医科大学附属医院老年病区, 010050

酶及转乙酰酶活性^[3]。Lp-PLA2对磷脂底物 sn-2 位置的短酰基链(最多9个亚甲基)具有特异性,故除了可以水解血小板活化因子使其灭活外,还可以水解多种底物,特别是氧化磷脂(oxPL)。

2 Lp-PLA2的分泌

Lp-PLA2由单核/巨噬细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、血小板等骨髓源性炎症细胞生成并且分泌^[4]。除了细胞分化状态会影响Lp-PLA2的分泌外,几种外源性刺激(如血小板活化因子、脂肪酶、多种细胞因子和类固醇激素)也会对其分泌产生调节作用,此外转录控制机制也有助于外源性刺激调节Lp-PLA2的表达。

循环中的Lp-PLA2主要结合低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),约30%结合高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)等^[5]。脂蛋白代谢异常会显著影响Lp-PLA2水平、改变Lp-PLA2的分布,血脂异常引起Lp-PLA2水平变化的一个共同特征是载脂蛋白B和载脂蛋白I之间的酶活性的改变^[6]。

3 Lp-PLA2与急性冠脉综合征的关联

ACS是一组以动脉粥样硬化不稳定斑块破裂致冠状动脉内血栓形成为其主要的病理基础的急性心肌缺血引起的临床综合征。ACS病人发生急性冠脉事件的一个关键因素正是不稳定斑块的破裂,斑块的稳定性取决于其纤维膜的薄厚、脂质池的大小、炎症反应、血流动力学变化等。相当数量的研究发现,Lp-PLA2具有促炎症和促氧化作用,可以激活并维持动脉粥样硬化过程,还与内皮功能障碍、斑块易感性有关,并与动脉粥样硬化斑块内的炎症有关^[7]。

3.1 Lp-PLA2与动脉粥样硬化斑块稳定性

Lp-PLA2的生物学功能目前尚未达成确切的共识,结合HDL-C的Lp-PLA2具备拮抗动脉血管粥样硬化的作用,然而结合LDL-C的Lp-PLA2则具备截然相反的作用。Lp-PLA2水解oxPL产生两个可以促进炎症发展的因子,溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC)和氧化的游离脂肪酸(FA)可破坏血管内皮功能的稳定性,推进动脉粥样硬化斑块形成;此外,这两种物质可以反馈刺激大吞噬细胞分泌大量Lp-PLA2,推进稳定斑块向不稳定斑块发展,进而发生心血管

不良事件^[8]。有研究尸检因突发冠心病而死亡的患者,发现含有Lp-PLA2的斑块容易破碎,且Lp-PLA2染色的强度与斑块易损性呈正相关,具有剂量依赖性,证明随着斑块的发展,斑块组织中的Lp-PLA2表达逐步增加^[9]。此外,局部炎症产生的Lp-PLA2还可以刺激粥样硬化斑块释放基质金属蛋白酶,后者可降解纤维帽的胶原基质,进一步加速稳定斑块发展为不稳定斑块^[10]。还有研究发现ACS病人Lp-PLA2水平的连续改变与冠状动脉斑块的变化之间存在显著的关联,相对比LDL-C水平改变,Lp-PLA2水平的百分比变化与斑块体积的百分比变化有着更为密切的关联性,因此认为Lp-PLA2水平可以作为一个新的替代标记物来预测ACS病人斑块的回归^[11]。李振洲等学者选择了185例于门诊检测二维超声发现颈动脉粥样硬化的病人作为研究对象,通过超声结果描述的斑块形态、大小等特征将其分为两组,稳定斑块组与不稳定斑块组,同时检测所有研究对象血浆Lp-PLA2水平,结果发现稳定斑块组的Lp-PLA2水平明显低于不稳定斑块组,这一实验表明血浆Lp-PLA2过度表达是颈动脉粥样硬化斑块稳定性的独立危险因素^[12]。国内外许多发现表明Lp-PLA2具有破坏斑块稳定性的作用,对早期识别高风险心脑血管疾病的人群以及降低其死亡率具有举足轻重的意义。

然而,也有研究表明Lp-PLA2还具有拮抗动脉粥样硬化作用。一项对动物展开的实验说明结合HDL-C的Lp-PLA2的过量表达具有延缓动脉硬化发展的作用^[13]。Lp-PLA2催化PAF水解产生没有生物活性的溶血-血小板活化因子,从而减少血管炎症反应和血栓的形成。另外,Lp-PLA2还可以下调人体的免疫原性,保护细胞免受自身免疫侵害^[14]。但是血浆中的Lp-PLA2仅小部分与HDL-C结合,故目前临床对其抗动脉粥样硬化作用的研究相对较少^[5]。

3.2 Lp-PLA2的预测价值

ACS病人在临床表现、危险分层及临床预后等多个方面均不尽相同,存在相对明显的差异性,因此,及早的对病人进行危险分层,并根据危险程度的不同选择适宜不同个体的治疗方案。Mockel等研究将429例可疑诊断ACS的病人作为研究对象,所有病人均在适当的情况下即时检测了肌钙蛋白和早期冠状动脉造影,且通过酶联免疫法测定了生化标志物(Lp-PLA2、NT-proBNP、hs-CRP),采用分类回归树(CART)和logistic回归技术,确定生化标记物

对MACE事件相对预测能力,结果证明Lp-PLA2可以作为ACS病人危险分层的独立标志物,并且证实其是比hsCRP更有效的风险标志物^[15]。Prasad等的临床流行病学和病例对照研究也表明Lp-PLA2水平升高可预测未来的心血管事件^[16]。牛丹丹等研究选取310例病人为研究对象,其中260例为确诊非ST段抬高型心肌梗死的病人,另外50例为冠脉造影排除冠心病的患者,所有研究对象均检验Lp-PLA2水平及AT-Ⅲ活性,将非ST段抬高型心肌梗死患者根据GRACE评分分组,分析比较每组病人血浆Lp-PLA2水平、AT-Ⅲ活性与GRACE评分的关联,并且随访非ST段抬高型心肌梗死患者出院后3mo内发生的MACE事件,结果证实非ST段抬高型心肌梗死的Lp-PLA2水平比非冠心病组的显而易见的升高,且GRACE评分危险分层越危险组的Lp-PLA2表达水平越高,因此实验表明Lp-PLA2可顶替GRACE评分对非ST段抬高型心肌梗死病人进行危险分层,并可以预先评估MACE事件的发生^[17]。

3.3 新的治疗目标

Lp-PLA2是一种新兴的心血管生物标志物和潜在的治疗靶点,且对血管炎症的特异性较高。近年来有研究表明抑制Lp-PLA2的分泌可以减少磷脂氧化并且激发动脉粥样硬化的粘附分子的表达。根据临床数据显示,服用他汀一类药物可以使Lp-PLA2表达水平下降。Ridker等^[18]研究结果表明服用瑞舒伐他汀组的病人机体Lp-PLA2表达水平下降了33.8%,其活性下降33.2%,而服用安慰剂组的病人机体的Lp-PLA2水平下降了11.7%,活性活性下降了1.7%,实验组与对照组之间差异较为显著。近年来临床研究还开发了主要针对Lp-PLA2活性的抑制剂,例如达拉帕地布(Darapladib),其实质上是一种高选择性复合物,主要结合Lp-PLA2的丝氨酸残端而发挥作用,可以下调血液循环及动脉粥样硬化斑块中Lp-PLA2的表达水平^[19]。也有研究证实达拉帕地布不但可以使溶血磷脂酰胆碱水平下降,还能够抑制巨噬细胞和T淋巴细胞功能相关基因的表达,同时使猪冠脉模型中硬化斑块坏死核心区的数量下降^[20]。此外,Serruys等人的研究结果表明达拉帕地布还可以遏制斑块坏死核心体积的扩大^[21]。

尽管Lp-PLA2可以促进血管炎症的发生、引起血管内皮功能紊乱、加速心血管疾病的进展,但也有试验证实达拉帕地布与心血管死亡、心肌梗死无关,进而表明长期抑制Lp-PLA2的表达及遏制其活

性,并不能降低MACE事件的发生,也不能降低患有冠心病人群的死亡率^[22]。可见Lp-PLA2抑制剂是否可以作为新的治疗目标而应用于临床还存在争议。

4 小结

中国心血管疾病的发病率及死亡率呈现上升态势,越来越能够引起人们的恐慌与注意,已成为重大的公共卫生问题,防治心血管病刻不容缓。目前临床上对动脉粥样硬化斑块形成的机制及其相关危险因素的研究还未十分透彻,国内外许多学者仍竭尽全力的对此进行研究。如果通过研究可以发现能够预测ACS病人冠状动脉病变的严重程度及危险分层的标志物,则可以指导临床医师选择更加合理有效的个体化治疗措施,进而减少MACE事件的发生。

Lp-PLA2作为近年来新的心血管疾病标志物,虽然得到了大量的动物实验及临床流行病学的证据撑持,但对于Lp-PLA2的风险预测价值、是否作为治疗靶点仍存在不同的争论,对于有关质疑,需要更多的研究进一步深入分析。

参考文献

- [1] Sedat Kocak, Birsan Ertekin, Abdullah Sadik Girisgin, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke[J]. Turkish Journal of Emergency Medicine, 2017; 17: 56-60
- [2] Timothy R. Smith, Edward A. Dennis, Phospholipase A2, Encyclopedia of Biological Chemistry. 2004(3); 297-300
- [3] D.M. Stafforini, J.R. Sheller, T.S. Blackwell, A. Sapirstein, F. E. Yull, T.M. McIntyre, J.V. Bonventre, S.M. Prescott, L.J. Roberts, Release of free F2-isoprostanes from esterified phospholipids is catalyzed by intracellular and plasma platelet activating factor acetylhydrolases, J. Biol. Chem. 2006 (281): 4616-4623
- [4] Arun Bahadur Gurung, Atanu Bhattacharjee. Met117 oxidation leads to enhanced flexibility of cardiovascular biomarker-lipoprotein-associated phospholipase A2 and reduced substrate binding affinity with platelet-activating factor[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018; 112: 831-840
- [5] Cao J, Hsu Y-H, Li S, et al. Structural basis of specific interactions of Lp-PLA2 with HDL revealed by hydrogen deuterium exchange mass spectrometry[J]. J. Biol. Chem. 2019; 294(12): 4181-4191

- rium exchange mass spectrometry[J]. Lipid Res, 2013;54(1): 127–33
- [6] V. Tsimihodimos, A. Kakafika, A.P. Tambaki, E. Bairaktari, M.J. Chapman, M. Elisaf, A.D. Tselepis, Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity as associated with apoB-containing lipoproteins, J. Lipid Res., 2003; 44: 927–934
- [7] A. Mattina, D. Rosenbaum, R. Bittar, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is increased in patients with definite familial hypercholesterolemia compared with other forms of hypercholesterolemia[J]. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2018; 8: 517–523
- [8] Otto Mayer Jr, Jitka Seidlerová, Jiří Vaněk, et al. The association between uncarboxylated matrix Gla protein and lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. Maturitas, 2015; 80: 82–88
- [9] Kolodgie F, Burke A, Skoriya K, 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] Khuseynova N, Imhof A, Rothenbacher D, et al. Association between LP-PLA2 and coronary artery disease: focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis[J]. Atherosclerosis, 2005; 182(1):181–188
- [11] Tomotaka Dohi, Katsumi Miyauchi, Shinya Okazaki, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2011; 219: 907–912
- [12] 李振洲, 邵玉凤, 陈胜华, 等. 颈动脉斑块稳定性超声评估与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019; 30(3): 166–173
- [13] Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease [J]. Curr Opin Lipidol, 2003; 14 (4):347–352
- [14] Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. Glob Cardiol Sci Pract, 2015; 6
- [15] Mockel M, Muller R, Vollert J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: the North Württemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). Clin Res Cardiol, 2007; 96:604
- [16] M. Prasad, M. Reriani, S. Khosla, M. Gossel, R. Lennon, R. Gulati, et al., Coronary microvascular endothelial dysfunction is an independent predictor of development of osteoporosis in postmenopausal women, Vasc. Health Risk Manag, 2014; 10:533–538
- [17] 牛丹丹, 李文华, 郑迪, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平和抗凝血酶 III 活性对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者危险分层及近期风险评估的应用价值[J]. 中国循环杂志, 2017; 32(12):1167–1171
- [18] Ridker PM, Macfadyen JC, Wolfert RL, et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial[J]. Clin Chem, 2012; 58(5):877
- [19] Aikaterini Nikolaou, Maroula G. Kokotou, et al. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2[J]. BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2019; 1864: 941–956
- [20] Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER3rd, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. Nat Med, 2008; 14: 1059–1066
- [21] Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. Circulation, 2008; 118:1172–82
- [22] Megha Prasad, Ryan Lennon, Gregory W. Barsness, et al. Chronic inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 does not improve coronary endothelial function: A prospective, randomized-controlled trial[J]. International Journal of Cardiology, 2018; 253: 7–13