

• 综 述 •

Lp-PLA2 水平在动脉粥样硬化中的意义及临床研究进展*

敖希瑾¹综述,宋耀鸿^{2△}审校

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 南京市中医院心血管内科, 江苏 南京 210022)

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是临床常见的血管炎症性疾病,是心脑血管病、血栓栓塞性疾病等的重要病理基础。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)作为一种血管炎症因子,血浆 Lp-PLA2 水平可反映 AS 斑块的稳定性和炎症的严重程度及疾病的预后等。该文对 Lp-PLA2 水平在 AS 中的意义及临床研究进展进行了综述。

[关键词] 动脉粥样硬化; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 血管炎症; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.15.018 **中图法分类号:**R543.5

文章编号:1009-5519(2023)15-2615-04

文献标识码:A

Significance and clinical research progress of Lp-PLA2 level in atherosclerosis*

AO Xijin¹, SONG Yaohong^{2△}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210022, China)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is a common vascular inflammatory disease in clinic, which is an important pathological basis for cardiovascular and cerebrovascular diseases, thromboembolic diseases and other diseases. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a kind of vascular inflammatory factor. The level of plasma Lp-PLA2 can reflect the stability of AS plaque, the severity of inflammation, and the prognosis of the disease. This article reviewed the significance of Lp-PLA2 level in AS and its clinical research progress.

[Key words] Atherosclerosis; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Vascular inflammation; Review

动脉粥样硬化(AS)是冠心病、脑卒中、下肢动脉硬化闭塞症等多种血管疾病的重要发病前因,血管炎症反应是 AS 发生、发展的重要环节。炎症细胞包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、免疫细胞等,AS 起始第一步即为内皮细胞损伤和功能障碍。炎症因子和氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)通过诱导内皮细胞活化,导致一些黏附分子表达上调,这些黏附分子会吸引白细胞迁移至动脉内膜,转化为泡沫细胞,而泡沫细胞的积累最终推动 AS 及斑块的形成^[1]。此外,黏附分子促使单核细胞进入内皮,在内皮细胞下活化的单核细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞的焦亡参与了 AS 斑块的增加^[2]。

脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)作为一项新型的血清炎症标志物,与其他传统非特异性标志物(如纤维蛋白原、C 反应蛋白等)比较,不易受高血压、血压、体重指数、感染、糖尿病、风湿病等因素的影响^[3],可反映 AS 斑块的稳定性和炎症的严重程度,具有早

期识别、高度特异性和检测简便等优点^[2]。现将 Lp-PLA2 的相关研究及对其水平影响的临床研究进展综述如下。

1 Lp-PLA2 简介与检测方法

Lp-PLA2 作为磷脂酶 A2 超家族中的一员,是炎症细胞在炎症反应过程中分泌的酶类物质,主要由巨噬细胞及 T 淋巴细胞分泌,其中约 70% 通过载脂蛋白 B 与 LDL 结合,一边随 LDL 运转至血管壁易损区使 LDL 被氧化为 OX-LDL,一边促使被活化的单核细胞在血管内膜下分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬 OX-LDL 后形成泡沫细胞,泡沫细胞的坏死构成动脉斑块的脂质核心。此外,Lp-PLA2 可水解 OX-LDL 生成溶血磷脂和游离的氧化脂肪酸,这 2 种致炎因子可上调黏附因子、细胞因子和 CD40 配体的表达水平^[4]。同时,下调内皮一氧化氮的合成和释放,增强细胞的氧化应激反应,促进内皮细胞凋亡^[5]。

目前,Lp-PLA2 的测定方法主要有酶活性测定及

* 基金项目:南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2020047)。

△ 通信作者,E-mail:sfy003@njucm.edu.cn。

酶联免疫吸附测定(ELISA)。当前阶段国内大多数研究采用 ELISA, 主要在于该法具备较好的重复性、可满足大样本检测需求等优点^[6]。国外相关研究对检测方法的选择与国内有所争议, 国外有学者认为, ELISA 检测到的主要是与高密度脂蛋白相关的 Lp-PLA2, 而酶活性法先将样本经特定的化学反应, 然后测定并计算吸光度变化, 可直接反应 Lp-PLA2 的活性水平, 较 ELISA 具有准确性强及不受样品存储条件影响等优势^[6]。不过 2 种方法测定的 Lp-PLA2 均被证明是心脑血管事件的强预测因子^[7]。

2 Lp-PLA2 的临床意义

2.1 Lp-PLA2 对动脉斑块的指导意义 Lp-PLA2 可反映动脉斑块稳定性强弱, 其血浆水平高低与斑块坏死核心体积及纤维帽厚度呈正相关^[6]。李晴晴等^[8]通过检测患者颈动脉超声及血浆 Lp-PLA2 水平得出结论, 不稳定斑块组患者 Lp-PLA2 水平明显高于稳定斑块组, 以血浆 Lp-PLA2 水平为 202.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为界限值评估斑块稳定性具有很好的灵敏度和特异度。AS 斑块中 Lp-PLA2 的高表达与斑块破裂相关, 因此, 可能代表潜在的血管炎症和斑块破裂^[9]。一项研究纳入了接受经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者 40 例, 在发病时和应用阿托伐他汀(20 mg 每天 1 次)6 个月后使用灰度血管内超声精确测定经皮冠状动脉介入治疗部位近端的斑块体积, 结果显示, 斑块体积在随访 6 个月时显著减少, Lp-PLA2 水平的变化与斑块体积的变化密切相关($r=0.496, P=0.001$)。认为 Lp-PLA2 水平可作为急性冠状动脉综合征患者斑块消退的一种新的替代标志物^[10]。

2.2 Lp-PLA2 对心血管疾病的指导意义 SYNTAX 评分可定量评估冠状动脉病变严重程度。朱学涛等^[11]纳入了 416 例冠心病患者进行冠状动脉造影后根据图像结果计算 SYNTAX 评分, 应用 Pearson 相关分析结果显示, 血 Lp-PLA2 水平与 SYNTAX 评分呈正相关($r=0.453, P<0.05$); 多元线性回归分析结果显示, 校正混杂因素后血 Lp-PLA2 水平仍与 SYNTAX 评分独立相关。Lp-PLA2 水平还可评估冠心病患者的预后。针对稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛(UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死患者的研究均得出高水平血浆 Lp-PLA2 患者在出院后不良心血管事件的发生率、支架再狭窄率显著高于低水平患者^[12-14]。Lp-PLA2 在心力衰竭中也具有重要的指导意义。有研究表明, 不同 NYHA 心功能分级慢性心力衰竭患者 Lp-PLA2 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示慢性心力衰竭患者血清 Lp-PLA2 水平与左心室重构有关, 机制在于其会诱导心肌细胞凋亡, 引发心肌缺血, 增加室壁僵硬

度, 使心肌主动压力衰减, 左心室压力-容积曲线上移, 增加左心室舒张末内径、左心房内径等, 进而影响心脏结构及左心室重构^[15]。有学者推荐, Lp-PLA2 $<200 \mu\text{g}/\text{L}$ 代表低心血管疾病风险, $200\sim 235 \mu\text{g}/\text{L}$ 代表临界高心血管疾病风险, $>235 \mu\text{g}/\text{L}$ 代表高心血管疾病风险^[16]。

3 西药调控 Lp-PLA2 水平的研究进展

目前, 并没有专门针对 Lp-PLA2 水平的抑制剂, 既往 Lp-PLA2 活性特异性抑制剂 Darapladib 在 III 期临床 STABILITY 研究中以失败告终。一些临床疗效观察试验对 Lp-PLA2 水平进行前后对比研究得出了一些有价值的结果。

他汀类药物作为预防心血管疾病的一线治疗药物, 可通过抑制血管内皮炎症反应、稳定斑块从而改善血管内皮功能障碍, 防止 AS 的进展。他汀类药物影响患者 Lp-PLA2 水平主要是通过降低 LDL-C 水平实现的, 以改善 UA 患者的预后, 降低不良心血管事件发生率^[6]。ZHENG 等^[17]以高脂、高胆固醇饮食成功建立血脂异常大鼠模型 40 只, 应用阿托伐他汀高剂量[20 mg/(kg·d)]和低剂量[5 mg/(kg·d)]治疗 2 周后 Pearson 相关分析结果显示, 高剂量阿托伐他汀组大鼠血浆 Lp-PLA2 水平明显降低, 且一氧化氮上调、C 反应蛋白、Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1(ROCK1)降低更为显著, 机制可能与 ROCK1 表达的衰减呈剂量依赖性有关。然而, 李亚男等^[18]对瑞舒伐他汀和阿托伐他汀进行对照试验发现, 瑞舒伐他汀组患者治疗后 LDL-C、总胆固醇、甘油三酯、血浆 Lp-PLA2 水平均低于阿托伐他汀组, 高密度脂蛋白胆固醇水平高于阿托伐他汀组。认为原因是瑞舒伐他汀相较于其他的他汀类药物对胆固醇合成阻断的选择性更高。

周广志等^[19]模拟急性心肌梗死(AMI)大鼠模型的研究表明, AMI 组大鼠心肌梗死区可见典型的损伤, 包括大量心肌细胞出现肿胀, 细胞核严重破裂, 心肌纤维出现断裂和间质充血严重, 有大量的炎症细胞渗入梗死区周围组织, 而进行沙库巴曲缬沙坦干预的模型组大鼠心肌组织情况比 AMI 组明显改善, Lp-PLA2 和超敏 C 反应蛋白水平均显著降低, 反映沙库巴曲缬沙坦可显著降低大鼠血清炎症因子的表达, 减少炎症细胞的渗入。

4 中医药通过调控 Lp-PLA2 水平治疗 AS 的研究进展

4.1 AS 的中医研究现状 AS 在中医学中可根据其表现归属于“脉痹”“血痹”“胸痹”“眩晕”等。其病理特点以气血阴阳亏虚为本, 痰浊、血瘀、气滞、邪毒为标, 可涉及多个部位及脏腑发病^[20]。脾胃为后天之本, 脾主运化, 若脾胃受损, 运化失司, 水液代谢失调,

则易导致痰浊积聚, 脉络不通; 且气血生化乏源, 气虚不能行血, 无力推动血液运行, 血液运行输布迟缓, 形成病理产物瘀血, 阻滞经脉。《动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识》将 AS 分为痰瘀互结、气阴两虚、气虚血瘀、气滞血瘀 4 种证型, 治疗方法包括健脾化浊、益气行血、补肾活血等。

4.2 中医药调控 Lp-PLA2 水平的研究进展 一些中医药在治疗 AS 的过程中伴随着 Lp-PLA2 水平的下调可达到改善 AS 并发症、延缓 AS 进展的目的。可能意味着可通过中医药调控 Lp-PLA2 水平, 从而改善血管炎症反应而干预 AS 过程。

4.2.1 中药复方制剂 一项脑卒中后患者的临床试验结果显示, 观察组在对照组应用奥拉西坦胶囊治疗基础上口服心脑宁胶囊, 2 组患者治疗 3 个月后美国国立卫生院卒中量表(NHSS)评分、中医证候积分、Lp-PLA2 水平均较治疗前降低, 脑源性神经营养因子(BDNF)较治疗前升高, 且观察组患者治疗后 Lp-PLA2 水平、NHSS 评分、中医证候积分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P > 0.05$)。考虑原因可能是心脑宁胶囊能清除氧自由基、调节神经递质、修复血管、恢复血管弹性、预防血栓形成等^[21]。李耀征等^[22]研究提示, 阿托伐他汀联合复方丹参滴丸可改善 AP 患者血脂代谢, 抑制炎症反应, 增强心脏功能。观察组在对照组使用阿托伐他汀的基础上给予复方丹参滴丸每次 10 粒, 每天 3 次, 连续治疗 1 个月后观察组患者血清 Lp-PLA2、可溶性白细胞分化抗原 40 配体、C 反应蛋白、白细胞介素-6 均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P > 0.05$)。此外, 显著下调血清 Lp-PLA2 水平的还有丹参酮 II A 磺酸钠和比索洛尔治疗冠心病心绞痛患者的随机对照研究^[23]。机制为丹参酮 II A 磺酸钠是经磺化形成的水溶性物质, 可清除氧自由基、改善泵血功能、对抗心肌缺氧缺血及再灌注损伤, 同时, 近年来临床研究表明, 丹参酮具有良好的调脂和改善血液流变性的能力^[24]。

4.2.2 中药汤剂 枳实薤白桂枝汤是中医治疗胸痹病的名方, 方中瓜蒌化痰除痹为君药; 枳实行气化痰, 桂枝温阳散寒, 薤白宽胸开痹, 制半夏燥湿化痰、散结消肿, 共为臣药。袁泉英等^[25]在枳实薤白桂枝汤中加入丹参活血化痰, 葛根解肌散寒, 合为佐药, 以炙甘草调和诸药, 选取痰浊痹阻型不稳定型心绞痛患者口服枳实薤白桂枝汤(瓜蒌 10 g、桂枝 10 g、枳实 15 g、薤白 15 g、丹参 15 g、葛根 15 g、制半夏 15 g、炙甘草 3 g)。胸部闷痛加大薤白、瓜蒌, 予赤石脂 10 g; 刺痛者加红花 10 g, 连续治疗 2 周后采用 ELISA 测定患者 Lp-PLA2、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平均显著降低。韩景波等^[26]针对痰浊型难治性冠心病患者在西医常规治疗的基础上加用化痰开痹汤(茯

苓 15 g、桂枝 12 g、白术 12 g、甘草 6 g、泽泻 9 g、生姜 9 g、荷叶 6 g、石菖蒲 9 g、法半夏 9 g、肉苁蓉 9 g、瓜蒌皮 10 g、薤白 15 g、山楂 9 g、黄芪 10 g), 2 组患者治疗后 Lp-PLA2、单核细胞趋化蛋白-1、sICAM-1 均较治疗前显著改善, 且治疗组较对照组改善明显。下肢动脉硬化闭塞症是除冠状动脉及脑动脉外最为常见的周围血管疾病, 有研究表明, 大黄蛰虫丸对 Lp-PLA2 具有抑制作用; 与动脉(髂-股动脉)粥样硬化模型组大鼠比较, 大黄蛰虫丸各剂量组特别是高剂量组大鼠血小板活化因子(PAF)、Lp-PLA2 蛋白表达均明显降低, 表明大黄蛰虫丸基于早期抑制 PAF/Lp-PLA2 通道的激活, 从而遏制各类炎症因子的激活, 降低血管壁损伤, 抗 AS^[27]。

5 小结与展望

AS 作为可累及全身动脉的病理基础, 干预其进展尤为重要。Lp-PLA2 作为新型血清炎症标志物, 在反映动脉斑块稳定程度、冠状动脉病变严重程度及预后等方面均具有重要价值, 临床现有研究中一些他汀类调脂药物、降压抑制心室重构药物被发现可降低血浆 Lp-PLA2 水平, 使用这些药物者或可从中获益。中医药作为祖国文化的“瑰宝”, 经典方剂、自拟方剂、一些研发的中成药在治疗心脑血管疾病、改善患者症状的同时也具有降低血浆 Lp-PLA2 水平的作用, 从而可能改善患者预后。因此, 未来可进一步深入研究 Lp-PLA2, 从而为 AS 预防和治疗提供更多帮助。

参考文献

- [1] 李琼, 张兴锋, 叶丹, 等. 雌激素对冠心病炎症进展的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12):1909-1912.
- [2] 李文松, 张润峰. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(1):85-88.
- [3] MA C Y, XU Z Y, WANG S P, et al. Change of inflammatory factors in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(12):1444-1449.
- [4] 于波心, 张亚杰, 王佳贺. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(8):1394-1396.
- [5] 李铁威, 丛祥凤, 陈曦. 心血管疾病生物标志物: 脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4):410-413.
- [6] 张先蒙, 谢骏, 张福娅. Lp-PLA2 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(3):136-138.
- [7] ZHUO S Q, WOLFERT R L, YUAN C. Bio-

- chemical differences in the mass and activity tests of lipoprotein-associated phospholipase A2 explain the discordance in results between the two assay methods[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(18):1209-1215.
- [8] 李晴晴, 杨斌. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与颈动脉超声斑块稳定性的相关性[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(5):519-523.
- [9] JENSEN M K, BERTOIA M L, CAHILL L E, et al. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(11):659-672.
- [10] 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[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2):907-912.
- [11] 朱学涛, 胡泽平, 冯静. 冠心病患者血脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂蛋白(a)与 SYNTAX 评分的相关性[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(10):1650-1655.
- [12] 颜文华, 李新华. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化严重程度的相关性分析[J]. *医药论坛杂志*, 2019, 40(2):38-41.
- [13] LIU H M, YAO Y, WANG Y, et al. Association between high sensitivity C reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: A cross sectional study[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10):5145-5150.
- [14] COOK N R, PAYNTER N P, MANSON J E, et al. Clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular disease prediction in a multiethnic cohort of women[J]. *Clin Chem*, 2012, 59(8):1352-1363.
- [15] 刘成林. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、生长分化因子-15 水平与慢性心力衰竭患者左心室重构的相关性[J]. *包头医学*, 2022, 46(2):33-34.
- [16] CORSON M A, JONES P H, DAVIDSON M H. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12A):41F-50F.
- [17] ZHENG D, CAI A, XU R, et al. Effects and potential mechanism of atorvastatin treatment on Lp-PLA2 in rats with dyslipidemia[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(3):629-634.
- [18] 李亚男, 张玲, 石贤武. 瑞舒伐他汀治疗高胆固醇血症的效果及对患者血脂指标、Lp-PLA2 和生活质量的影响[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(19):54-58.
- [19] 周广志, 刘爱军, 张永林, 等. 沙库巴曲缬沙坦对急性心梗大鼠心功能及脂蛋白相关磷脂酶 A2 表达水平的影响[J]. *遵义医科大学学报*, 2021, 44(6):699-704.
- [20] 李西云, 郭迎树. 中医药治疗动脉粥样硬化研究进展[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(27):5180-5183.
- [21] 章晓富, 赵鑫, 殷亚萍, 等. 心脑宁胶囊联合奥拉西坦对脑卒中后症状的改善及对 Lp-PLA2、BDNF 水平的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(13):4-7.
- [22] 李耀征, 白保强, 马向阳, 等. 复方丹参滴丸对老年冠心病心绞痛 sCD40L、Lp-PLA2 水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2):317-320.
- [23] 王大刚. 丹参酮 II A 磺酸钠和比索洛尔治疗冠心病心绞痛的效果及对血清 PAI-1、Lp-PLA2 的影响[J]. *河北医药*, 2020, 42(5):655-658.
- [24] QIN W W, WANG L, JIAO Z, et al. Lower clearance of sodium tanshinone II A sulfonate in coronary heart disease patients and the effect of total bilirubin: A population pharmacokinetics analysis[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(3):218-226.
- [25] 袁泉英, 甘翔, 鲍火庚, 等. 枳实薤白桂枝汤对冠心病不稳定型心绞痛痰浊痹阻型患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(11):6893-6897.
- [26] 韩景波, 陈卿倩, 吕艳杭, 等. 化痰开痹汤对痰浊型难治性冠心病心绞痛患者疗效及 Lp-PLA2、MCP-1、sICAM-1 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(10):2327-2331.
- [27] 吕勃川, 赵钢, 张百亮, 等. 大黄蛰虫丸对下肢动脉硬化闭塞症模型大鼠血脂、ET-1、IL-6 及 PAF/LP/PLA2 信号通路的影响[J]. *中医药信息*, 2022, 39(8):44-49.

(收稿日期:2022-11-19 修回日期:2023-03-18)