

全身炎症反应标志物Lp-PLA2的研究进展

张 振, 李 飞

延安大学附属医院心内科, 陕西 延安

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月18日

摘 要

动脉粥样硬化及其表现即心血管疾病(CVD)仍是世界范围内发病率和死亡率最高的疾病。脂蛋白相关磷脂酶A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种新颖而独特的生物标志物,对血管炎症和动脉粥样硬化具有高度特异性。本篇文章对Lp-PLA2的研究进展进行了分析总结。

关键词

炎症反应, Lp-PLA2, 研究进展

Research Progress of Lp-PLA2: A Marker of Systemic Inflammatory Response

Zhen Zhang, Fei Li

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 18th, 2021

Abstract

Atherosclerosis and its manifestation, cardiovascular disease (CVD), remain the leading cause of morbidity and mortality in the world. Lp-pla2 (LP-PLA2) is a novel and unique biomarker with high specificity for vascular inflammation and atherosclerosis. This article reviews the research progress of LP-PLA2.

Keywords

Inflammatory Response, Lp-PLA2, The Research Progress

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

早在 1980 年 Farr [1] 等首次证实人血浆中存在一种酶, 可以强效催化促炎磷脂 PAF 的 sn-2 酯键水解, 从而减弱其生物活性, 并且可以被丝氨酸酯酶抑制剂显著抑制。随后该酶被命名为血小板活化因子乙酰水解酶或 PAF-AH (EC3.1.1.47), 为分子量大小为 45.4 kDa 的单体蛋白, 属于 PLA2 的 VIIA 亚家族, 来源于造血源细胞(如: 单核细胞/巨噬细胞、肝库普弗细胞、肥大细胞、血小板)。在血液中主要结合低密度脂蛋白而运输, 少部分结合高密度脂蛋白而运输(占酶总活性 < 20%)。血浆 PAF-AH 与其他 PLA2 不同, PAF-AH 特异作用于底物磷脂 sn-2 位置的短酰基(Cn < 6)。由于 PAF-AH 能够表现出磷脂酶 A2 的特性, 并通过与 LDL 和 HDL 结合在血液中循环, PAF-AH 也被 Tew 等[2]称为 Lp-PLA2。除了 Lp-PLA2 具有 PAF-AH 活性之外, 人血浆对氧磷酶 1 (PON1)、卵磷脂 - 胆固醇酰基转移酶(LCAT)也表现出 PAF-AH 样活性, 共同组成类似功能的催化活性池。

2. Lp-PLA2 与动脉粥样硬化

Lp-PLA2 有两种, 即循环系统中分泌的 Lp-PLA2 和动脉粥样硬化斑块内分泌的 Lp-PLA2。Lp-PLA2 主要由动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞产生后进入循环系统, 并转化为分泌的 Lp-PLA2 [3] [4]。生物学上, 分泌的 Lp-PLA2 主要与 LDL 的 ApoB 部分结合, 并将 LDL 水解成溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC)和花生四烯酸。而在动脉粥样硬化斑块中, Lp-PLA2 将 oxLDL 水解成 Lyso-PC 和氧化非酯化脂肪酸(oxNEFAs) [5]。Lp-PLA2 最初被认为是一种产生抗动脉粥样硬化的酶。Lp-PLA2 过表达的有效性已经在不同的动物模型中进行了验证。第一个记录 Lp-PLA2 的抗炎作用的研究是由 Tjoelker 等在 1995 年进行的[6]。此后, Morgan 和同事报道, 与对照组相比, 在心肌缺血再灌注损伤的兔中, 输注重组 Lp-PLA2 减少了白细胞浸润, 减少了心肌坏死[7]。在载脂蛋白 - 脂蛋白 E 缺乏的小鼠模型中, 人 Lp-PLA2 的腺病毒基因转移减少了巨噬细胞的浸润和活性氧的产生[8]。然而, 除了产生抗动脉粥样硬化的证据外, 从科学到临床范围的大量研究也一致表明, Lp-PLA2 不仅参与动脉硬化的发生和进展, 而且与斑块破裂和心血管事件的发生有关。例如, 在载脂蛋白 - 脂蛋白 E 缺乏的小鼠模型中, 减弱 Lp-PLA2 表达可显著改善炎症反应, 并阻止斑块形成[9]。在患有糖尿病和肝炎的猪模型中, 抑制 Lp-PLA2 活性可有效预防冠状动脉病变进展[10]。在 Woscops [11] 的临床试验中, 结果表明 Lp-PLA2 升高似乎是冠心病(CHD)的一个危险因素, 这强烈提示 Lp-PLA2 对动脉粥样硬化发生和 CV 风险评估的影响。

3. Lp-PLA2 基因多态性和冠心病

Lp-PLA2 的活性和质量在不同种族之间是不同的, 而位于 6p21-p12 染色体上的 Lp-PLA2 编码基因 (PLA2G7) 的变异是导致这一现象的主要原因。此外, 许多关于 PLA2G7 单核苷酸多态性(SNP)的研究表明, 不同种族中相似变异的生物学功能完全相反[12] [13] [14]。例如, 在中国汉族人群中发现 V279F 变异(PLA2G7, rs16874954)和 CVD 之间存在显著关联, 表明罕见等位基因 F 的携带者增加了心血管事件的风险[15], 这与 Yamada [16]和 Shimokata [17]报道的日本人一致。然而, 在韩国人群中, V279F 变异导致了一个出乎意料相反的结果[18]。Ninio E.和同事报道了 A379V 变型(PLA2G7, rs1051931), 其中丙氨酸被缬氨酸取代, 导致 Lp-PLA2 功能改变, 从而增强抗动脉粥样硬化作用[19]。有趣的是, 在

Liu 和同事进行的研究中[20], 结果是相当矛盾的。他们发现, 在中国台湾汉族人群中, A379V 变异与 Lp-PLA2 活性和冠状动脉粥样硬化的严重程度显著相关。最近, 一项包括 12 项研究的荟萃分析显示[21], 在欧洲血统的人群中, 在 7 个 SNPs 中, A379V 变异与 Lp-PLA2 活性的关联最强, 然而, PLA2G7 变异与心血管风险标志物、冠状动脉粥样硬化或冠心病之间没有显著相关性。据我们所知, 不同研究之间的这些差异可能至少部分归因于以下机制。首先, 这是种族的主要差异。其次, 每个研究之间的受试者的临床特征并不总是具有可比性, 因此, 与相同的 PLA2G7 变异相关的结果可能相当相反。第三, 研究对象间 PLA2G7 变异频率的不同也可能是导致差异的原因。最后但并非最不重要的是, 除 PLA2G7 本身以外的遗传变异也可能影响 Lp-PLA2 的活性或质量。Lp-PLA2 被认为是动脉粥样硬化一级或二级预防的风险标志物。即使在对传统危险因素进行多变量调整后, Lp-PLA2 水平升高也与心血管事件风险增加有关。目前, 在成人治疗小组 III (ATP III)指南中, Lp-PLA2 已被推荐作为评估未来 CV 风险的传统危险因素的辅助因素。尽管 darapladib (最先进的 Lp-PLA2 抑制剂)未能降低两项大型 III 期临床试验的主要终点事件的发生率, 但 Lp-PLA2 的研究尚未终止。在一项对老年高血压患者的研究中发现, Lp-PLA2 水平高于健康志愿者, 其水平随血压升高而升高, 可能与血压水平越高动脉粥样硬化风险越大冠状动脉病变越严重有关, 符合以往研究结果[22]。更引人注目的是, 最近的临床和临床前研究显示, Lp-PLA2 抑制对糖尿病、肿瘤及一些其他疾病显示出很好的治疗效果。这一证据表明, Lp-PLA2 是一个可靠的生物标志物, 而不是心血管疾病的因果危险因素, 但这一观点仍有待证实[23]。关于 Lp-PLA2 的研究还在继续。

4. Lp-PLA2 与糖尿病微血管病

糖尿病微血管病变的发病机制与多方面因素有关, 近几年来研究发现炎症反应、炎症因子在糖尿病微血管病变的发生发展过程中扮演重要角色。DR 是指糖尿病患者合并发生的因微循环异常所引起的一组视网膜病变, DR 患者根据眼底表现分为非增生性糖尿病性视网膜病变(NPDR)和增生性糖尿病性视网膜病变(PDR)。NPDR 的眼底表现包括视网膜静脉扩张、微血管瘤、深层和浅层出血、硬性渗出、棉絮斑等。由于血-视网膜屏障的破坏, 血浆成分向视网膜组织渗漏, 导致视网膜水肿, 当水肿发生于黄斑部时, 则引起中心视力下降。2 型糖尿病及 PDR 患者存在高水平炎症反应, 炎症反应与糖尿病及其血管并发症的发生及发展有密切关系, 在 2 型糖尿病并发的微血管病变中, 炎症反应是近年来 PDR 研究的热点[24][25][26]。最近的一项流行病学研究表明, 糖尿病 PDR 患者的血浆 Lp-PLA2 的活性高于健康个体和糖尿病 NPDR 患者。此外, Lp-PLA2 的增加与 DR 的严重程度相关[27]。糖尿病合并肾脏病发病机制中多元醇通路, 蛋白激酶 C 系统, 氧化应激, 非酶糖基化学说占很大程度, 炎症反应也有一定作用, 炎症反应可引发机体氧化应激, 使 LDL 氧化为 OX-LDL, 后者可直接损伤血管内皮细胞。糖尿病肾脏病是糖尿病重要微血管并发症之一, 也是糖尿病患者主要死因之一。多项临床研究都证明, Lp-PLA2 水平与糖尿病紧密相关。李婷婷[28]研究发现, 高 Lp-PLA2 水平与 DKD 呈正相关, 是糖尿病肾脏病的危险因素, 与 T2DM 患者糖尿病肾脏病的发生和发展有关, 检测 Lp-PLA2 水平有助于糖尿病肾脏病的早期诊断和早期预防。同样, 武仪[29]的研究显示, Lp-PLA2 是微量白蛋白/肌酐的独立危险因素, 且随 T2DM 患者糖尿病肾脏病的进展呈逐渐上升趋势。Lp-PLA2 可能参与糖尿病肾脏病的发生发展过程, 为预测、诊断及治疗糖尿病肾脏病提供新思路。张伟亚等人[30]的研究同样也提示, Lp-PLA2 和 Cys-C 水平均可反映糖尿病肾脏病肾损伤程度。Lp-PLA2 在糖尿病肾脏病早期明显升高, 是早期糖尿病肾脏病的独立危险因素。Lp-PLA2 和 Cys-C 联合检测可提高糖尿病肾脏病诊断效能, 为早期诊断糖尿病肾脏病提供新方法。糖尿病足患者、糖尿病无并发症患者和健康体检者的 Lp-PLA2。结果显示, 糖尿病足患者的 Lp-PLA2 水平明显高于糖尿病非并发症患者和健康体检者($P < 0.05$) [31]。

5. Lp-PLA2 与肿瘤

Lp-PLA2 在很多种肿瘤患者病灶中的表达含量较健康组织升高。与此同时, 和来源于乳腺、肺等的原发肿瘤组织比较, 具有侵袭性及转移性的病变组织中 PLA2G7 的含量是显著升高的[32]。在 Stafforini 学者的文章中讨论了 Lp-PLA2 表达及功能变化相关的一些生物学效应。通过 Lp-PLA2 抑制剂抑制该酶的活性, 发现了该酶可能参与了肿瘤病变进展的许多方面, 如肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移和血管生成[33]。Vainioet 等[34]发现 PLA2G7 在多数临床前列腺肿瘤中表达含量升高, 并与 ERG 表达呈正相关($r = 0.66, P < .001$), ERG 这种基因可能在前列腺癌的发生发展过程扮演重要角色。进一步的实验研究证实, 通过抑制 PLA2G7 的表达发现了 Lp-PLA2 在前列腺癌细胞中具有抗增殖、促凋亡和抗迁移作用, 并且抑制 PLA2G7 联合他汀类药物对肿瘤具有协同抗增殖的效果[35]。之外 Xu 等学者[36]证实, 在 PLA2G7 被敲除的 ApcMin/+小鼠中, 肠息肉病以及结肠肿瘤的发生受到了明显的抑制作用。这些实验研究证实 Lp-PLA2 在结肠肿瘤发生中起因果作用, 而通过抑制 Lp-PLA2 可能是一种新的肠道恶性肿瘤治疗手段。接下来需要更多的研究对 Lp-PLA2 在癌症进展中的作用进行更深入的阐述。

6. Lp-PLA2 与其他疾病

除了 Lp-PLA2 对传统心血管疾病的影响外, 其作用还被确定用于以 CVD 为并发症的各种疾病。最新一项研究表明, Lp-PLA2 是一种潜在的慢性肾脏病合并颈动脉粥样硬化狭窄预后和诊断生物标志物[37]。Lp-PLA2 是影响下肢动脉硬化闭塞症(ASO)发生的危险因素, 且随着其血浆浓度的升高, 下肢动脉硬化闭塞的程度加重, 血浆 Lp-PLA2 可作为评估 ASO 的早期检测指标[38]。Lp-PLA2 水平在 HIV 感染患者中异常高, 并在基于抗逆转录病毒治疗或蛋白酶抑制剂的治疗后进一步升高[39]。此外, Lp-PLA2 与 HIV 相关 CVD 的一些危险因素相关, 如颈动脉内膜中膜厚度(cIMT)和 CAC219。此外, 对牙周病患者治疗可显著降低 Lp-PLA2 水平, 可能导致全身炎症反应的下调, 最有可能降低 CVD 发展的风险[40] [41]。此外, 在流行病学研究中证实, 血浆 Lp-PLA2 水平与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)之间存在正相关和负相关, 而 Lp-PLA2 似乎保护受试者免受 NAFLD 的发生和进展[42] [43]。对于某些疾病, 如 Rett 综合征和自闭症谱系障碍(ASDs)与健康对照组相比, Lp-PLA2 仅与 ASDs 患者呈显著的负相关, 从而被确定为一种新的血清生物标志物, 用于鉴别诊断[44]。在患有阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和肥胖患者中, Lp-PLA2 水平的升高可能会对内皮完整性产生不利影响, 而 OSA 治疗后内皮完整性会升高。因此, 血浆 Lp-PLA2 活性水平可能为肥胖或 OSA 存在下, 动脉粥样硬化和血管功能障碍的儿童提供一个可靠的动脉粥样硬化风险生物标志物[45]。类似地, 血浆 Lp-PLA2 活性在抗磷脂抗体患者中主要呈上调状态, 提示 Lp-PLA2 可作为抗磷脂综合征患者的危险炎症因子[46]。在一项类风湿关节炎(RA)患者队列研究中, 基线 Lp-PLA2 质量与疾病严重程度和亚临床动脉粥样硬化(包括基线和随访时的 IMT 和血流介导扩张)显著相关[47]。此外, 一项前瞻性纵向队列研究确定血浆 Lp-PLA2 活性和质量与腹主动脉瘤(AAA)发生风险独立显著相关[48]。Lp-PLA2 可以作为颈动脉事件风险预测因子, 也与脑梗死的发生及病情严重程度相关[49] [50]。Lp-PLA2 与这些疾病之间的某些关系相继被发现, 然而还需要进一步的研究来更深入地了解这种关联。

7. 总结

综上所述, 基于目前的基础和临床研究结果, Lp-PLA2 似乎是一种有价值的生物标志物, 可以更好地鉴别中、高 CV 风险的患者。尽管加强了干预措施, 但大多数患者仍有较高的残余 CV 风险, Lp-PLA2 可以识别易破裂斑块和评估未来 CV 风险。此外, Lp-PLA2 与心血管疾病以外疾病的相关性逐渐被人们发现, 它的更多临床价值等待研究人员继续探索。

参考文献

- [1] Farr, R.S., Cox, C.P., Wardlow, M.L., *et al.* (1980) Preliminary Studies of an Acid-Labile Factor (ALF) in Human Sera That Inactivates Platelet-Activating Factor (PAF). *Clinical Immunology & Immunopathology*, **15**, 318-330. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(80\)90044-6](https://doi.org/10.1016/0090-1229(80)90044-6)
- [2] Tew, D.G., Southan, C., Rice, S.Q.J., *et al.* (1996) Purification, Properties, Sequencing, and Cloning of a Lipoprotein-Associated, Serine-Dependent Phospholipase Involved in the Oxidative Modification of Low-Density Lipoproteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **16**, 591. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.4.591>
- [3] Corson, M.A., Jones, P.H. and Davidson, M.H. (2008) Review of the Evidence for the Clinical Utility of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as a Cardiovascular Risk Marker. *American Journal of Cardiology*, **101**, S41-S50. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.018>
- [4] Lavi, S., McConnell, J.P., Rihal, C.S., *et al.* (2007) Local Production of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Lysophosphatidylcholine in the Coronary Circulation: Association with Early Coronary Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation*, **115**, 2715-2721. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671420>
- [5] Ridker, P.M., Cushman, M., Stampfer, M.J., *et al.* (1997) Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *New England Journal of Medicine*, **336**, 973-979. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>
- [6] Tjoelker, L.W., Wilder, C., Eberhardt, C., *et al.* (1995) Anti-Inflammatory Properties of a Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase. *Nature*, **374**, 549-553. <https://doi.org/10.1038/374549a0>
- [7] Morgan, E.N., Boyle, E.M., Yun, W., *et al.* (1999) Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase Prevents Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Circulation*, **100**, 365-368. https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.suppl_2.II-365
- [8] Theilmeyer, G., De Geest, B., Van Veldhoven, P.P., *et al.* (2000) HDL-Associated PAF-AH Reduces Endothelial Adhesiveness in apoE^{-/-}Mice. *The FASEB Journal*, **14**, 2032-2039. <https://doi.org/10.1096/fj.99-1029com>
- [9] Wang, W., Zhang, J., Wu, W., *et al.* (2011) Inhibition of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Ameliorates Inflammation and Decreases Atherosclerotic Plaque Formation in ApoE-Deficient Mice. *PLoS ONE*, **6**, e23425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023425>
- [10] Wilensky, R.L., Shi, Y.I., Mohler, E.R., *et al.* (2008) Inhibition of Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Reduces Complex Coronary Atherosclerotic Plaque Development. *Nature Medicine*, **14**, 1059-1066. <https://doi.org/10.1038/nm.1870>
- [11] Packard, C.J., O'Reilly, D.S.J., Caslake, M.J., *et al.* (2000) Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ as an Independent Predictor of Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, **343**, 1148-1155. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431603>
- [12] Hoffmann, M.M., Winkler, K., Renner, W., *et al.* (2009) Genetic Variants and Haplotypes of Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Their Influence on Cardiovascular Disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **7**, 41-48. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03216.x>
- [13] Hou, L., Chen, S., Yu, H., *et al.* (2009) Associations of PLA2G7 Gene Polymorphisms with Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Coronary Heart Disease in a Chinese Han Population: The Beijing Atherosclerosis Study. *Human Genetics*, **125**, 11-20. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0587-4>
- [14] Abuzeid, A.M., Hawe, E., Humphries, S.E. and Talmud, P.J. (2003) Association between the Ala379Val Variant of the Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Risk of Myocardial Infarction in the North and South of Europe. *Atherosclerosis*, **168**, 283-288. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00086-8)
- [15] Li, L., Qi, L., Lv, N., *et al.* (2011) Association between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population. *Annals of Human Genetics*, **75**, 605-611. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00666.x>
- [16] Yamada, Y., Ichihara, S., Fujimura, T., *et al.* (1998) Identification of the G994→T Missense Mutation in Exon 9 of the Plasma Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase Gene as an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease in Japanese Men. *Metabolism*, **47**, 177-181. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(98\)90216-5](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(98)90216-5)
- [17] Shimokata, K., Yamada, Y., Kondo, T., *et al.* (2004) Association of Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Individuals with or without Nonfamilial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **172**, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.09.019>
- [18] Yangsoo, J., Yoen, K.O., Jeong, K.S., *et al.* (2006) The Val279Phe Variant of the Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Gene Is Associated with Catalytic Activities and Cardiovascular Disease in Korean Men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 3521-3527. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0116>
- [19] Ewa, N., David, T., Jean-Luc, C., *et al.* (2004) Platelet-Activating Factor-Acetylhydrolase and PAF-Receptor Gene

- Haplotypes in Relation to Future Cardiovascular Event in Patients with Coronary Artery Disease. *Human Molecular Genetics*, **13**, 1341-1351. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh145>
- [20] Liu, P.Y., Li, Y.H., Wu, H.L., *et al.* (2006) Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase A379V (Exon 11) Gene Polymorphism Is an Independent and Functional Risk Factor for Premature Myocardial Infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 1023-1028. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01895.x>
- [21] Casas, J.P., Ninio, E., Panayiotou, A., *et al.* (2010) PLA2G7 Genotype, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and Coronary Heart Disease Risk in 10494 Cases and 15624 Controls of European Ancestry. *Circulation*, **121**, 2284-2293. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923383>
- [22] 殷宇岗, 吕磊, 杨春. 老年高血压患者脂蛋白相关磷脂酶 A2、胰高血糖素样肽-1、血清淀粉样蛋白 A 表达水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(12): 1191-1194.
- [23] Wallentin, L., Held, C., Armstrong, P.W., *et al.* (2016) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e003407.
- [24] Kaur, C., Foulds, W.S. and Ling, E.A. (2008) Blood-Retinal Barrier in Hypoxic Ischaemic Conditions: Basic Concepts, Clinical Features and Management. *Progress in Retinal & Eye Research*, **27**, 622-647. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.09.003>
- [25] Hall, A.P. (2006) Review of the Pericyte during Angiogenesis and Its Role in Cancer and Diabetic Retinopathy. *Toxicologic Pathology*, **34**, 763-775. <https://doi.org/10.1080/01926230600936290>
- [26] Camera, A., Hopps, E. and Caimi, G. (2007) Diabetic Microangiopathy: Physiopathological, Clinical and Therapeutic Aspects. *Minerva Endocrinologica*, **32**, 209-229.
- [27] Moschos, M.M., Pantazis, P., Gatzoufas, Z., *et al.* (2016) Association between Platelet Activating Factor Acetylhydrolase and Diabetic Retinopathy: Does Inflammation Affect the Retinal Status? *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **122**, 69-72. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2016.01.001>
- [28] 李婷婷. Lp-PLA2 与 2 型糖尿病肾脏疾病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- [29] 武仪. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与 2 型糖尿病患者肾病分期的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [30] 张伟亚, 卢宇, 张青青, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和胱抑素 C 对糖尿病肾脏疾病早期诊断应用价值的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(8): 601-605.
- [31] 吴炎, 张睿, 黄冰, 廖淑萍. 糖尿病足患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2、D-二聚体和纤维蛋白原水平变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(14): 2175-2177.
- [32] Lehtinen, L., Vainio, P., Wikman, H., *et al.* (2017) PLA2G7 Associates with Hormone Receptor Negativity in Clinical Breast Cancer Samples and Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition in Cultured Breast Cancer Cells. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, **3**, 123-138. <https://doi.org/10.1002/cjp2.69>
- [33] Stafforini, D.M. (2015) Diverse Functions of Plasma PAF-AH in Tumorigenesis. *Enzymes*, **38**, 157-179. <https://doi.org/10.1016/bs.enz.2015.09.005>
- [34] Vainio, P., Gupta, S., Ketola, K., *et al.* (2011) Arachidonic Acid Pathway Members PLA2G7, HPGD, EPHX2, and CYP4F8 Identified as Putative Novel Therapeutic Targets in Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*, **178**, 525-536. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.002>
- [35] Vainio, P., Lehtinen, L., Mirtti, T., *et al.* (2011) Phospholipase PLA2G7, Associated with Aggressive Prostate Cancer, Promotes Prostate Cancer Cell Migration and Invasion and Is Inhibited by Statins. *Oncotarget*, **2**, 1176. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.397>
- [36] Xu, C., Reichert, E.C., Nakano, T., *et al.* (2013) Deficiency of Phospholipase A2 Group 7 Decreases Intestinal Polyposis and Colon Tumorigenesis in Apc(Min/+) Mice. *Cancer Research*, **73**, 2806-2816. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2374>
- [37] Qu, H., Zhang, G., Pan, J., *et al.* (2021) Evaluation of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as a Prognostic Biomarker in Chronic Kidney Disease. *Clinical Laboratory*, 67-68. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.201114>
- [38] 穆妮热·约麦尔, 周志强, 周友翔, 吴成稳, 李飞, 梁晓丹, 康海涵. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与下肢动脉硬化闭塞症严重程度的相关性分析[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 705-709.
- [39] Grinspoon, S. (2018) Novel Mechanisms and Anti-Inflammatory Strategies to Reduce Cardiovascular Risk in Human Immunodeficiency Virus. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, **129**, 140-154.
- [40] Losche, W., Marshal, G.J., Apatzidou, D.A., *et al.* (2005) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Plasma Lipids in Patients with Destructive Periodontal Disease. *Journal of Clinical Periodontology*, **32**, 640-644.

- <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00725.x>
- [41] Beck, J.D., Elter, J.R., Heiss, G., *et al.* (2001) Relationship of Periodontal Disease to Carotid Artery Intima-Media Wall Thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **21**, 1816-1822. <https://doi.org/10.1161/hq1101.097803>
- [42] Colak, Y., Senates, E., Ozturk, O., *et al.* (2012) Association of Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Level with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **10**, 103-109. <https://doi.org/10.1089/met.2011.0111>
- [43] Liu, Z., Li, H., Zheng, Y., *et al.* (2018) Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Result from the APAC Study. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 10127. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28494-8>
- [44] Hayek, J., Cervellati, I., Pecorelli, A. and Valacchi, G. (2017) Lactonase Activity and Lipoprotein-Phospholipase A2 as Possible Novel Serum Biomarkers for the Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and Rett Syndrome: Results from a Pilot Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 5694058. <https://doi.org/10.1155/2017/5694058>
- [45] Kheirandish-Gozal, L., Philby, M.F., Qiao, Z., *et al.* (2017) Endothelial Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Plasma Activity Levels. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004923. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004923>
- [46] Fabris, M., Cifu, A., Pistis, C., *et al.* (2017) Exploring the Plasmatic Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase Activity in Patients with Anti-Phospholipid Antibodies. *Autoimmunity Highlights*, **8**, 5. <https://doi.org/10.1007/s13317-017-0092-7>
- [47] Sodergren, A., Karp, K., Bengtsson, C., *et al.* (2015) Is Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 a Link between Inflammation and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis? *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 673018. <https://doi.org/10.1155/2015/673018>
- [48] Acosta, S., Taimour, S., Gottsater, A., *et al.* (2017) Lp-PLA2 Activity and Mass for Prediction of Incident Abdominal Aortic Aneurysms: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Atherosclerosis*, **262**, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.014>
- [49] Epps, K.C. and Wilensky, R.L. (2011) Lp-PLA₂—A Novel Risk Factor for High-Risk Coronary and Carotid Artery Disease. *Journal of Internal Medicine*, **269**, 94-106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02297.x>
- [50] 蒋洋波, 王权, 季敏, 姜文, 郑锡凤, 王文玥, 高伟. 血清可溶性 CD40 配体、脂蛋白相关的磷脂酶 A2 水平与老年急性脑梗死的相关性[J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 1-5[2021-11-12].