

The Relationship between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease

Linlin Wang^{1*}, Zuoyuan Chen¹, Rui Zhang¹, Jiawei Tian², Xiaobing Lv³, Hui Xin^{1#}

¹Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Emergency, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Electrocardiographic, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 946179552@qq.com, #xinhuiqy@163.com

Received: Jun. 5th, 2020; accepted: Jun. 30th, 2020; published: Jul. 7th, 2020

Abstract

Objective: To explore the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2. **Methods:** Selected the patients who were first suspected coronary atherosclerotic heart disease in the Department of Cardiology of the affiliated Hospital of Qingdao University from November 2018 to November 2019. Totally 227 patients were included in the study, with the standard that coronary artery stenosis $\geq 50\%$ or not, the patients were divided into coronary artery disease group (160 cases) and control group (67 cases) according to coronary angiography. Besides, patients in coronary heart disease were divided into low score group (≤ 20), middle score group ($20 - \leq 40$) and high score group (>40) according to Gensini score to compare the level of Lp-PLA2 in different groups. **Results:** 1) Male, smoking, alcohol, decreased apoA, creatinine and Lp-PLA2 were risk factors for coronary heart disease. 2) The level of Lp-PLA2 was different among different groups ($P < 0.05$), except single and double branches group; 3) Multiple regression analysis showed that Lp-PLA2 was an independent risk factor for coronary heart disease; drinking and LDL were major influencing factors for Lp-PLA2. **Conclusion:** 1) Lp-PLA2 is an independent risk factor for coronary heart disease and is positively correlated with the severity of coronary heart disease; 2) Drinking and LDL are main influencing factors for Lp-PLA2.

Keywords

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2), Coronary Heart Disease (CAD), Gensini Score

*第一作者。

#通讯作者。

人血浆脂蛋白相关磷脂酶A2与冠心病的关系

王林林^{1*}, 陈作元¹, 张蕊¹, 田嘉伟², 吕晓冰³, 辛辉^{1#}

¹青岛大学附属医院心血管内科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院急诊内科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院心电图室, 山东 青岛

Email: 946179552@qq.com, #xinhuiqy@163.com

收稿日期: 2020年6月5日; 录用日期: 2020年6月30日; 发布日期: 2020年7月7日

摘要

目的: 研究人血浆脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2)与冠心病的关系。方法: 选取2018年11月至2019年11月期间在青岛大学附属医院心血管内科住院的首次确诊冠心病并行冠状动脉造影的患者共227例, 以冠状动脉造影为金标准, 将冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 的患者作为冠心病组(160例), 将冠状动脉狭窄 $< 50\%$ 的患者作为对照组(67例)。冠心病组又分为单支病变组、双支病变组和三支病变组, 同时采用Gensini评分将冠心病组患者分为低分组(≤ 20 分)、中分组($20 \sim \leq 40$)、高分组(> 40 分)。比较不同组间Lp-PLA2的差异。结果: 1) 男性、吸烟、饮酒、血apoA水平降低、肌酐及Lp-PLA2水平是冠心病的危险因素; 2) 不同病变支数分组间Lp-PLA2水平不同($P < 0.05$), 除单支与双支病变组比较外, 各组间均有差异($P < 0.05$); 3) 多元回归分析显示: Lp-PLA2是冠心病的独立危险因素; 饮酒和LDL是Lp-PLA2的主要相关因素。结论: 1) Lp-PLA2是冠心病的独立危险因素且与冠心病严重程度呈正相关; 2) 饮酒和LDL是Lp-PLA2的主要相关因素。

关键词

人血浆脂蛋白相关磷脂酶A2, 冠状动脉粥样硬化性心脏病, Gensini评分

Copyright © 2020 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. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CAD)又称冠心病, 是导致心脏性死亡的主要病因, 因其高患病率及高死亡率越来越受到研究者的关注, 临床发现冠心病的发病群体逐步呈现年轻化趋势, 如能早期对无症状患者进行冠心病风险筛查并对冠心病高风险患者给予个体化干预措施, 有望降低冠心病死亡率并改善预后。冠心病是由动脉粥样硬化引起的一种慢性疾病, 其发病机制较为复杂, 受遗传及其他多种因素的影响, 目前认为炎症反应和氧化应激是其主要发病机制[1] [2]。冠心病危险因素主要是血脂异常, 尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在动脉粥样斑块形成, 损伤冠状动脉血管内皮, 诱导炎症反应的过程中发挥重要作用, 因此针对冠心病的预防和治疗方案除血运重建外, 主要是调脂、抗血小板聚集治疗。此外, 年龄、性别、吸烟、合并糖尿病或高血压也会增加冠心病的发病率, 然而随着研究者们不断探索发现, 传统的风险评估似乎不能完全预测所有冠状动脉事件的

风险, 因为部分患者在无相关危险因素的情况下仍会罹患冠心病, 因此我们仍需进一步探索冠心病发病机制中其他的影响因素, 以期综合评估冠心病风险。传统的炎症指标如高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞等曾被用于冠心病的风险评估, 但是由于特异性不高, 且易受感染等多种因素的影响[3], 因此在冠心病风险评估中较为受限, 已逐渐被弃用。随着科技的进步, 新的实验室检查和影像学检查方法逐渐被开发, 如脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是近年来发现的特异性炎症标志物, 因其活性随时间变化不大, 不受机体感染因素的影响, 逐渐被应用于临床。

Lp-PLA2 是一种大小为 45 kDa 的非钙依赖性疏水蛋白, 隶属于磷脂酶超家族, 主要由巨噬细胞分泌, 在血液循环中以与低密度脂蛋白或高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)形成复合物的形式存在, 最早因可以水解血小板活化因子被发现, 又被命名为血小板活化因子乙酰水解酶[4]。Lp-PLA2 可以水解氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)产生有强烈致炎作用的活性产物, 主要是溶血磷脂酰胆碱和氧化型非酯化脂肪酸, 二者可以参与冠状动脉粥样硬化斑块的形成, 另外, Lp-PLA2 还可以通过水解氧化磷脂的丝氨酸干扰巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬清除作用, 从而导致炎症的发生[5] [6]。因此, Lp-PLA2 在一定程度上可以反映以血管内皮损伤为病理基础的疾病状态, 研究表明, Lp-PLA2 水平在冠心病患者明显高于正常对照组, 且与心血管事件风险增加有关[7] [8], 且血浆 Lp-PLA2 水平与冠心病心血管事件风险增加有关[7] [8] [9]。但众多研究结论并不一致, 在日本人群展开的一项研究显示, 调整传统风险因素后未能发现 Lp-PLA2 与冠心病患者心血管事件风险的明显关系[10]。

尽管美国心血管指南已将 Lp-PLA2 纳入成人无症状心血管风险分层的生物标志物[11], 但那些不同的研究结论仍不能被忽视, Lp-PLA2 与冠心病严重程度关系的研究证据尚有不足。另外, 关于 Lp-PLA2 的影响因素尚不明确, 人们猜测 Lp-PLA2 可能受血脂水平的影响, 动物实验证明血脂异常的小鼠经阿托伐他汀治疗后血浆 Lp-PLA2 水平明显降低, 临床研究也表明应用他汀类药物进行治疗的患者血浆 Lp-PLA2 活性降低[12] [13]。此外, 尚有研究提出雌激素、阿司匹林、 β 受体阻滞剂及代谢性疾病等可影响 Lp-PLA2 活性[4] [14] [15]。总体来说, 关于 Lp-PLA2 影响因素的研究较少, 仍需进一步探索。本研究希望明确 Lp-PLA2 与冠心病的关系并探索 Lp-PLA2 的影响因素, 旨在寻求一种新的预测冠心病风险及严重程度的早期无创检测手段。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象及分组

选择 2018 年 11 月至 2019 年 11 月在青岛大学附属医院心血管内科住院治疗的首次疑诊冠心病的患者, 入院后由一位以上经严格培训的有经验的介入医师采用标准 Judkin's 法[16]行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG), 经筛选符合条件的患者共 227 例。以 CAG 为金标准, 冠状动脉病变最严重处狭窄 $\geq 50\%$ 的患者为冠心病组, 冠状动脉无狭窄或最严重处狭窄 $< 50\%$ 的患者为对照组。同时将冠心病组分为三个亚组: 单支病变组(累及左前降支、左回旋支、右冠状动脉任一主血管) 49 例, 双支病变组(累及两支主血管或单独累及左主干) 56 例, 三支病变组(累及三支主血管或累及左主干和任一主血管) 55 例。此外根据 Gensini 评分[17]将冠心病组分为低分组(≤ 20 分) 51 例, 中分组($20 \sim 40$) 36 例, 高分组(> 40 分) 73 例。所有研究对象均签署知情同意书并通过医院伦理委员会的审查。

2.2. 排除标准

1) 治疗后的冠心病或长期服用他汀类药物、心肌炎、心肌病或瓣膜性心脏病、急慢性心力衰竭; 2) 急性脑梗死或精神疾病; 3) 严重肝肾功能损伤、呼吸衰竭; 4) 恶性肿瘤或血液系统疾病; 5) 感染性或传染性疾病; 6) 风湿免疫系统疾病等。

2.3. 资料采集

记录研究对象的入院时间、性别、年龄、烟酒史、体重指数(BMI)、既往史、个人史、服药史、入院后首次血压等基础资料,所有研究对象均在入院 24 小时内抽取空腹血,测定血常规、血凝常规、肝肾功能、血脂分析、空腹血糖、电解质、甲功、Lp-PLA2 等实验室指标,同时完善入院 24 小时内心电图、心脏超声检查。采集前臂静脉血 3 ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 Lp-PLA2,离心、保存及检测步骤严格按照试剂盒说明书操作。

2.4. 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用 t 检验,经方差齐性检验,如方差不齐则采用秩和检验;多组间的比较采用 ANOVA 方差分析,多样本比较采用 LSD- t 检验或 Tamhane's-T2 检验,相关性分析采用线性相关及多元回归分析。计数资料用绝对数表示,采用 χ^2 检验,相关性分析采用等级相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组基线资料比较

3.1.1. 对照组与冠心病组的比较

冠心病组男性、吸烟史、饮酒史占比较高;冠心病组肌酐、Lp-PLA2 水平、Gensini 评分均高于对照组,但 apoA 水平较对照组低, $P < 0.05$, 检验值见表 1。

Table 1. Comparison of basic data between control group and coronary heart disease group ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 对照组与冠心病组基础资料的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=67)	冠心病组(n=160)	χ^2 或 t	P
男性(例/%)	32/47.80	113/70.6	10.699	0.001
吸烟(例/%)	16/23.90	69/43.20	7.467	0.006
饮酒(例/%)	16/23.90	63/39.40	4.997	0.025
apoA (mmol·L ⁻¹)	1.4 \pm 0.33	1.31 \pm 0.27	2.288	0.023
肌酐(umol·L ⁻¹)	59.95 \pm 12.64	67.12 \pm 19.90	-2.724	0.007
Lp-PLA2 (ng·mL ⁻¹)	144.63 \pm 49.20	220.21 \pm 68.89	-9.318	0.000
Gensini 评分	2.00 \pm 2.35	41.09 \pm 30.15	-16.283	0.000

3.1.2. 不同病变支数分组的比较

不同病变支数组间男性占比、吸烟史占比及饮酒史有差异($P < 0.05$), 检验值见表 2; 多重比较显示双支病变组及三支病变组肌酐浓度较对照组高($t = 3.045, P < 0.05; t = 2.098, P < 0.05$), 但对照组、双支病变组及三支病变组肌酐水平较单支病变组均未见明显差异($P > 0.05$)。

3.2. 各亚组间 Lp-PLA2 水平的比较

单因素方差分析发现, 对照组与单支病变组、双支病变组及三支病变组 Lp-PLA2 水平有差异($F = 35.087, P < 0.05$)。多重比较显示对照组与单支、双支及三支病变组比较 Lp-PLA2 水平差异均有统计学意义(t 值分别为-3.609、-7.121、-10.780, $P < 0.05$), 单支与三支、双支与三支病变组比较差异有统计学意义。

义($t = -5.008, P < 0.05$; $-3.046, P < 0.05$), 但单支病变组与双支病变组间的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

Table 2. Comparison of basic data between different lesion groups ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 不同病变支数组间的基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

	对照(n = 67)	单支(n = 49)	双支(n = 56)	三支(n = 55)	F 或 χ^2	P
肌酐($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	59.95 ± 12.64	64.24 ± 12.62	69.91 ± 25.40	66.85 ± 18.76	3.345	0.020
Lp-PLA2 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	144.63 ± 49.20	187.41 ± 71.52	217.36 ± 61.80	252.34 ± 59.19	35.087	0.000
Gensini 评分	2.00 ± 2.35	15.78 ± 13.57	42.09 ± 24.61	62.64 ± 29.00	109.199	0.000
男性(例/%)	32/47.76	31/63.27	42/75.00	40/72.73	12.419	0.006
吸烟(例/%)	16/23.88	19/38.78	30/53.57	20/36.36	8.610	0.035
饮酒(例/%)	16/23.88	18/36.73	26/46.43	19/34.55	26.834	0.000

Table 3. Lp-PLA2 and Gensini Score in different lesions of coronary artery

表 3. Lp-PLA2、Gensini 评分与冠脉病变支数的关系

组别	n	Lp-PLA2 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Gensini 评分
对照	67	144.63 ± 49.20	2.00 ± 2.35
单支	49	187.41 ± 71.52	15.78 ± 13.57
双支	56	217.36 ± 61.80	42.09 ± 24.61
三支	55	252.34 ± 59.19	62.64 ± 29.00
F		35.087	109.199
P		0.000	0.000

不同 Gensini 评分组间 Lp-PLA2 不同($F = 109.199, P < 0.05$), 见表 4。多重检验显示中分组、高分组 Lp-PLA2 水平高于对照组(t 分别为 6.508、15.056, $P < 0.05$), 低分组与中分组、低分组与高分组、中分组与高分组比较 Lp-PLA2 水平均有差异(t 分别为 -3.671、-10.278、-7.493, $P < 0.05$); 但对照组与低分组 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义。

Table 4. Lp-PLA2 in different Gensini score groups

表 4. Lp-PLA2 与不同 Gensini 评分组间的关系

分组	n	Lp-PLA2 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	67	144.63 ± 49.20
低分组	51	163.24 ± 61.13
中分组	36	203.09 ± 40.06
高分组	73	268.46 ± 47.96
F		80.525
P		0.000

3.3. 冠心病、Lp-PLA2 与各变量间的关系

相关性分析显示: 1) 男性、吸烟、饮酒、血 apoA 水平降低、肌酐及 Lp-PLA2 水平升高是冠心病的危险因素, 见表 5。2) 男性、吸烟、Lp-PLA2 与冠状动脉病变支数正相关($P < 0.05$), 相关系数分别为 0.214、0.135、0.565, 见表 6。3) Lp-PLA2 的影响因素有吸烟、饮酒、胆固醇及低密度脂蛋白, 见表 7。4) 多元回归分析显示: Lp-PLA2 是冠心病的独立危险因素(表 8), 饮酒和低密度脂蛋白是 Lp-PLA2 的主要相关因素(表 9)。

Table 5. Factors affecting coronary heart disease

表 5. 冠心病的影响因素

变量	相关系数	<i>P</i>
性别	-0.217	0.001
吸烟	0.181	0.006
饮酒	0.148	0.025
apoA	-0.151	0.023
肌酐	0.179	0.007
Lp-PLA2	0.477	0.000

Table 6. Factors affecting the lesion of coronary artery

表 6. 病变支数的影响因素

变量	相关系数	<i>P</i>
性别	-0.214	0.001
吸烟	0.135	0.043
Gensini 评分	0.767	0.000
Lp-PLA2	0.565	0.000

Table 7. Factors affecting Lp-PLA2

表 7. Lp-PLA2 的影响因素

变量	相关系数	<i>P</i>
吸烟	0.161	0.015
饮酒	0.211	0.001
胆固醇	0.253	0.000
LDL	0.306	0.000

Table 8. Multiple regression analysis of influencing factors of coronary heart disease

表 8. 冠心病影响因素的多元回归分析

	非标准化系数		标准系数	<i>t</i>	显著性
	<i>B</i>	标准错误	β		
性别	-0.111	0.07	-0.117	-1.578	0.116
吸烟史	0.082	0.074	0.087	1.108	0.269
饮酒史	-0.086	0.077	-0.089	-1.108	0.269
apoA	-0.074	0.095	-0.047	-0.781	0.435
肌酐	0.002	0.002	0.096	1.523	0.129
Lp-PLA2	0.003	0.000	0.456	7.702	0.000

Table 9. Multilpe regression analysis of major related factors of Lp-PLA2
表 9. Lp-PLA2 与主要相关因素的多元回归分析

	非标准化系数		标准系数	<i>t</i>	显著性
	<i>B</i>	标准错误	β		
吸烟史	7.072	12.298	0.047	0.575	0.566
饮酒史	28.881	12.477	0.190	2.315	0.022
胆固醇	-8.100	10.225	-0.118	-0.792	0.429
LDL	35.917	12.662	0.423	2.837	0.005

4. 讨论

冠心病是世界范围内死亡和功能损害的主要原因，炎症反应和氧化应激在动脉粥样硬化发病机制中扮演着重要角色，动脉粥样硬化血栓形成过程中涉及多种炎症标志物，如 hs-CRP、白细胞介素-6、基质金属蛋白酶、髓过氧化物酶和中性粒细胞/淋巴细胞比值等，这些因子分别参与不同的病理生理过程，如果能找到一个存在于多种病理生理过程共同通路上的特异标记物，通过检测该标记物水平可能会提高冠心病的风险预测水平。Lp-PLA2 是在动脉粥样硬化斑块形成中由炎性细胞合成的一种酶，通过与 LDL、HDL 结合进入血液循环，其活性产物溶血磷脂酰胆碱可以诱导氧化应激和免疫反应，导致内皮功能障碍，促进动脉粥样硬化斑块坏死核心的形成。由此可见，Lp-PLA2 可能介导动脉内膜炎症反应与 LDL 颗粒氧化修饰，因此，Lp-PLA2 可能是筛查冠心病的一个特异性指标。一项前瞻性队列研究表明，在普通人群中，高水平 Lp-PLA2 与心血管疾病风险增加相关[18]，另外，关于 Lp-PLA2 的荟萃分析显示，Lp-PLA2 活性和质量水平升高会增加冠心病的风险[19]。

4.1. 冠心病的危险因素

冠心病的发生是多种影响因素共同作用的结果，本研究纳入的基础资料包括性别、年龄、体重指数、烟酒史、高血压病史、糖尿病史、血脂、血糖、电解质、肾功能、Lp-PLA2，经相关性分析发现，男性、吸烟、饮酒、血 apoA 水平降低、肌酐及 Lp-PLA2 水平升高是冠心病的危险因素，相关系数分别为 0.217、0.181、0.148、0.151、0.179、0.477，显著性水平均为 $P < 0.05$ ，由此可见 Lp-PLA2 水平与冠心病呈显著正相关，相关系数为 0.477。进一步多元回归分析显示，Lp-PLA2 是冠心病的独立危险因素，这一结果与我国另外两项研究结果相似[20] [21]。

本研究根据冠状动脉造影结果对冠状动脉病变程度按照累及主要血管支数分为三个亚组，并根据 Gensini 评分对冠状动脉病变程度进行分层。结果显示，性别、吸烟、Lp-PLA2 对冠状动脉病变支数及 Gensini 评分均有相关性(相关系数见表 5 和表 7)，因此，在该层面我们认为性别、吸烟和 Lp-PLA2 与冠状动脉病变程度有一定相关性。

4.2. Lp-PLA2 与冠心病的关系

按照冠心病组与正常对照组、不同病变支数与对照组、不同 Gensini 评分分层与对照组分别对组间 Lp-PLA2 水平比较，结果见表 1 和表 3。由表中可见，冠心病组 Lp-PLA2 水平较正常对照组明显升高。单、双、三支病变组分别与对照组相比，Lp-PLA2 水平均显著升高， $P < 0.05$ ，各亚组间两两比较，除单支与双支病变组间差异无统计学意义外，其余比较均有差异($P < 0.05$)。Lp-PLA2 与冠脉病变支数及 Gensini 评分显著正相关，多重比较显示，Gensini 评分中分组、高分组较对照组 Lp-PLA2 水平均显著升高，但对对照组与低分组的 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)，此外，低分组、中分组及高分组间

两两比较 Lp-PLA2 水平均有差异($P < 0.05$)。进一步多元回归分析显示性别和 Lp-PLA2 是病变支数及 Gensini 评分的危险因素。

我国一项针对急性心肌梗死患者的研究发现, Lp-PLA2 水平在发生急性心肌梗死时升高, 且以 ST 段抬高型心肌梗死组升高最为明显[22]。动脉粥样硬化斑块破裂是急性冠脉综合征的发病基础, 既往有研究者通过免疫定位分析发现 Lp-PLA2 在坏死核及巨噬细胞周围表达水平较高, 从而推测 Lp-PLA2 与斑块不稳定性有关, 这一观点也在后续通过应用新兴技术进一步研究中得到了验证[23]。我国一项回顾性研究也通过血管内超声检查发现了 Lp-PLA2 与易损斑块的相关性[24]。但是本研究纳入的冠心病患者包括稳定型心绞痛 11 例, 不稳定型心绞痛 129 例, 急性心肌梗死 20 例, 两两比较未能发现不同类型冠心病患者 Lp-PLA2 水平存在明显差异($P < 0.05$), 由于该研究选择初次疑诊冠心病的患者作为研究对象, 在一定程度上排除了较多稳定性冠心病患者, 同时组间样本量差距过大可能在一定程度上降低检验效能, 因此需要扩大样本量进一步探索 Lp-PLA2 与冠状动脉粥样硬化斑块不稳定性之间的关系。

4.3. Lp-PLA2 的相关因素

既往的研究结果提示多种细胞因子和外源性因素可以影响 Lp-PLA2 水平[25] [26] [27], 目前较多的研究集中在 LDL 水平和性别对 Lp-PLA2 的影响上, 本研究发现 LDL 及饮酒是 Lp-PLA2 的影响因素。Lp-PLA2 是氧化型低密度脂蛋白水解的产物, 并以 Lp-PLA2-LDL 复合物形式存在, 因此血浆 LDL 水平可能与 Lp-PLA2 水平有关[28]。董乐等人[29]的研究发现 Lp-PLA2 与 LDL 水平正相关, 并且国内外均有研究证明降脂治疗可以降低血 Lp-PLA2 水平[30] [31], 侧面证明了 Lp-PLA2 与 LDL 的相关性。他汀类药物是一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 广泛用于血脂异常和冠心病的治疗, 目前广泛用于血脂异常和冠心病的治疗, 其作用机制为降低血浆 LDL 水平, 同时具有抗炎、抗氧化及内皮保护功能, 他汀类药物降低 Lp-PLA2 水平的机制可能与抑制 ROCK1 (Rho 相关激酶 1) 的表达有关, 且呈剂量依赖性[13] [32]。因此, 我们认为他汀类药物可能通过调节血脂影响 Lp-PLA2 水平, 而临床采用 Lp-PLA2 预测冠心病预后时需充分考虑降脂药物的协同作用。本研究通过多元回归分析显示 Lp-PLA2 的主要相关因素为 LDL, 这一结果也验证了以上研究结论。

临床发现绝经前女性冠心病发病率较低, 可能与雌激素是心血管的保护性因素有关, 但是雌激素对 Lp-PLA2 是否有影响尚无明确定论。有动物实验发现雌激素对 Lp-PLA2 水平有一定影响[4], 国外有研究发现男性患者血浆 Lp-PLA2 水平高于女性患者[33], 可能与雌激素的对心血管的保护作用有关, 但这一结论仍有争议, 因此仍需进一步探索性别对 Lp-PLA2 的影响。另外, 还有报道称年龄、吸烟、载脂蛋白、代谢性疾病[15]等对 Lp-PLA2 也有一定影响, 但目前关于以上研究的结果较少, 尚缺乏大规模研究进一步证实。

5. 结论

1) 性别及 Lp-PLA2 水平是冠心病的主要影响因素, 多元回归分析显示 Lp-PLA2 是冠心病的独立危险因素。2) 男性、吸烟、Lp-PLA2 与冠状动脉病变支数相关, 其中 Lp-PLA2 与病变支数的相关系数为 0.565。3) 多元回归分析显示饮酒史和 LDL 是 Lp-PLA2 的重要相关因素。

6. 不足与展望

本研究证实了 Lp-PLA2 能够预测冠心病风险并与冠状动脉病变支数相关, 此前较多研究发现 Lp-PLA2 与冠状动脉易损斑块有关, 但通过对本研究纳入的研究人群进行统计学分析未发现这一相关性, 可能与样本量偏少有关, 因此需扩大样本量进一步探索。另外, 本研究还发现饮酒对 Lp-PLA2 有影响,

这在既往的报道中较为少见,但是由于未对饮酒时间或摄入酒精量进一步量化,而且饮酒在男性群体中更为普遍,所以需要排除性别本身对于 Lp-PLA2 的影响,因此,为进一步明确饮酒与 Lp-PLA2 的关系,还需更多的研究证据支持。总体而言,较多研究证据表明 Lp-PLA2 与冠心病的发生正相关,早期检测 Lp-PLA2 有助于指导临床决策,对高危患者尽早干预治疗,从而降低冠心病患者心血管事件的风险,有助于改善预后,如能找到一种可以抑制血浆 Lp-PLA2 的特异性药物,有望降低冠心病的发病率。

基金项目

临床心血管支架材料的腐蚀失效机理及对人体组织细胞的影响(ZD-7)。

参考文献

- [1] Libby, P. (2005) Act Local, Act Global: Inflammation and the Multiplicity of “Vulnerable” Coronary Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1600-1602. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.058>
- [2] Jr., G.D., Lloydjones, D.M., Bennett, G., et al. (2014) 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 2886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.606>
- [3] Holst-Albrechtsen, S., Kjaergaard, M., Huynh, A.N., et al. (2013) Can Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Be Used as a Predictor of Long-Term Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome? *Current Cardiology Reviews*, **9**, 310-315. <https://doi.org/10.2174/1573403X09666131202143349>
- [4] Huang, F., Wang, K. and Shen, J. (2020) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: The Story Continues. *Medicinal Research Reviews*, **40**, 79-134. <https://doi.org/10.1002/med.21597>
- [5] Yang, L., Cong, H.L., Wang, S.F., et al. (2017) AMP-Activated Protein Kinase Mediates the Effects of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 on Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 1622-1629. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4142>
- [6] Colley, K.J., Wolfert, R.L. and Cobble, M.E. (2011) Lipoprotein Associated Phospholipase A(2): Role in Atherosclerosis and Utility as a Biomarker for Cardiovascular Risk. *EPMA Journal*, **2**, 27-38. <https://doi.org/10.1007/s13167-011-0063-4>
- [7] Kleber, M.E., Siekmeier, R., Delgado, G., et al. (2015) C-Reactive Protein and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Smokers and Nonsmokers of the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **832**, 15-23. https://doi.org/10.1007/5584_2014_6
- [8] Donato, L.J., Meeusen, J.W., Callanan, H., et al. (2016) Advantages of the Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Assay. *Clinical Biochemistry*, **49**, 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.09.002>
- [9] Yang, L., Wang, H., Zhang, Y., et al. (2018) The Prognostic Value of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in the Long-Term Care of Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 822-827. <https://doi.org/10.1177/1076029617737837>
- [10] Ueshima, H., Kadowaki, T., Hisamatsu, T., et al. (2016) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is Related to Risk of Subclinical Atherosclerosis But Is Not Supported by Mendelian Randomization Analysis in a General Japanese Population. *Atherosclerosis*, **246**, 141-147.
- [11] Greenland, P., Alpert, J.S., Beller, G.A., et al. (2010) 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **56**, e50-e103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.001>
- [12] 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[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5): 578-580.
- [13] Zheng, D., Cai, A., Xu, R., et al. (2018) Effects and Potential Mechanism of Atorvastatin Treatment on Lp-PLA2 in Rats with Dyslipidemia. *Archives of Medical Science*, **14**, 629-634. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69494>
- [14] 范艳平, 李海滨, 谭清武, 等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠状动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(6): 110-113.
- [15] De Stefano, A., Mannucci, L., Tamburi, F., et al. (2019) Lp-PLA2, a New Biomarker of Vascular Disorders in Metabolic Diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **33**, Article ID: 2058738419827154. <https://doi.org/10.1177/2058738419827154>
- [16] Cowley, M.J. (2005) Tribute to a Legend in Invasive/Interventional Cardiology Melvin P. Judkins, M.D. (1922-85).

- Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **64**, 259-261. <https://doi.org/10.1002/ccd.20279>
- [17] Gensini, G.G. (1983) A More Meaningful Scoring System for Determining the Severity of Coronary Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*, **51**, 606. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(83\)80105-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(83)80105-2)
- [18] Pokharel, Y., Sun, W., Polfus, L.M., *et al.* (2015) Lipoprotein Associated Phospholipase A2 Activity, Apolipoprotein C3 Loss-of-Function Variants and Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*, **241**, 641-648. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.033>
- [19] Li, D., Wei, W., Ran, X., *et al.* (2017) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **471**, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.017>
- [20] 孟心国, 陈魁. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠心病冠脉血管病变数量的关系分析[J]. 医学与哲学(B), 2016, 37(6): 37-40.
- [21] 罗艳婷, 彭隆, 董睿敏, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平与冠状动脉病变的关系研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(9): 1520-1524.
- [22] 宋温婷, 李秀, 王丹丹, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 对急性心肌梗死患者住院预后的影响[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(2): 107-110.
- [23] Gu, X., Hou, J., Yang, S., *et al.* (2014) Is Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Correlated with Fibrous-Cap Thickness and Plaque Volume in Patients with Acute Coronary Syndrome? *Coronary Artery Disease*, **25**, 10-15. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000041>
- [24] 武丽娜, 李新华, 柴芳芳, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉斑块特征相关分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(4): 287-291.
- [25] Schliefssteiner, C., Hirschmugl, B., Kopp, S., *et al.* (2017) Maternal Gestational Diabetes Mellitus Increases Placental and Foetal Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Which Might Exert Protective Functions against Oxidative Stress. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12628. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13051-6>
- [26] Han, X., Wang, T., Zhang, J., *et al.* (2015) Apolipoprotein CIII Regulates Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Expression via the MAPK and NFkappaB Pathways. *Biology Open*, **4**, 661-665. <https://doi.org/10.1242/bio.201410900>
- [27] Jackisch, L., Kumsaiyai, W., Moore, J.D., *et al.* (2018) Differential Expression of Lp-PLA2 in Obesity and Type 2 Diabetes and the Influence of Lipids. *Diabetologia*, **61**, 1155-1166. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4558-6>
- [28] Silva, I.T., Almeida-Pititto, B. and Ferreira, S.R. (2015) Reassessing Lipid Metabolism and Its Potentialities in the Prediction of Cardiovascular Risk. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **59**, 171-180. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000031>
- [29] 董乐. 血清脂蛋白磷脂酶 A2 的浓度水平与急性冠脉综合征的关系[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [30] 杨丽, 刘寅, 刘婷, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响[J]. 天津医药, 2012, 40(2): 156-158.
- [31] Rosenson, R.S. and Hurt-Camejo, E. (2012) Phospholipase A2 Enzymes and the Risk of Atherosclerosis. *European Heart Journal*, **33**, 2899-2909. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs148>
- [32] Sawada, N. and Liao, J.K. (2014) Rho/Rho-Associated Coiled-Coil Forming Kinase Pathway as Therapeutic Targets for Statins in Atherosclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, **20**, 1251-1267. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5524>
- [33] Mayer, O.J., Seidlerova, J., Wohlfart, P., *et al.* (2013) Distribution of Lipoprotein Associated Phospholipase A2 in Czech Population and Its Interaction with Conventional Cardiovascular Risk. *Vnitřní Lékařství*, **59**, 344-351.