

脂蛋白相关磷脂酶A₂与冠心病的相关性研究进展

黄亚非*, 吴 梅

(云南新昆华医院, 云南 昆明 650101)

【摘要】脂蛋白相关磷脂酶A₂ (Lp-PLA₂) 可以结合低密度脂蛋白 (LDL), 催化LDL形成低密度脂蛋白氧化卵磷脂 (OxLDL), 产生氧化性游离脂肪酸 (OxFA) 和溶血磷脂酰胆碱 (Ly-soPC), Lyso-PC与ox-FA都是促炎介质, 两者能加重血管内壁的炎症反应, 产生不稳定的斑块, 最终导致动脉粥样硬化的形成。大量的研究已证实Lp-PLA₂是导致冠心病的独立危险因素, 其水平升高可以独立预测主要心血管事件的发生风险。Darapladib是一种选择性很强的Lp-PLA₂抑制剂, 科研人员试图通过口服Darapladib来降低冠心病发病风险, 但临床实验尚未成功。

【关键词】脂蛋白相关磷脂酶A₂ (Lp-PLA₂); 炎症; 冠心病; Darapladib

【中图分类号】TF131, R541.4

【文献标识码】A

【文章编号】ISSN.2095-6681.2019.18.5.02

DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.18.003

The research progress on correlation between lipoprotein-associated phospholipase A₂ and coronary heart disease

HUANG Ya-fei*, WU Mei

(Yunnan New Kunhua Hospital, Yunnan Kunming 650101, China)

【Abstract】Lipoprotein-associated phospholipase A₂(Lp-PLA₂) can bind low-density lipoprotein (LDL), catalyze LDL to form low-density lipoprotein oxidized lecithin (OxLDL) and produce oxidative free fatty acids (OxFA) and lysophosphatidyl choline (Ly-soPC). Both Lyso-PC and ox-FA are pro-inflammatory mediators, which can aggravate the inflammatory response of the blood vessel wall and produce unstable plaques that eventually lead to the formation of atherosclerosis. A large number of studies have confirmed that Lp-PLA₂ is an independent risk factor for coronary heart disease, and its elevated level can independently predict the risk of major cardiovascular events. Darapladib is a highly selective Lp-PLA₂ inhibitor. Researchers have tried to reduce the risk of coronary heart disease by oral Darapladib, but clinical trials have not yet been successful.

【Key words】Lipoprotein-associated phospholipase A₂; Inflammation; Coronary heart disease; Darapladib

冠心病 (coronary heart disease, CHD), 是一种冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或阻塞, 致使心肌细胞缺血、坏死的心脏疾病^[1]。随着冠心病的发病率和致死率日益增高, 冠心病的发病原因和预防措施也得到广泛关注。研究人员在The Lancet公布了最新临床数据, 证实炎症反应^[2]参与了动脉粥样斑块的稳定性丧失、纤维斑块的破裂、出血、斑块的钙化、形成附壁血栓等多个环节, 尤其是导致动脉粥样硬化的复合病变, 是引发冠心病的原因。

脂蛋白相关磷脂酶A₂ (Lp-PLA₂) 已成为动脉粥样硬化 (AS) 相关性最高的新标记物, 能直接准确的反应血管内炎症的程度, 并且可以作为一个动态指标^[2]。美国心血管指南将Lp-PLA₂纳入评估无症状的成人心血管风险分层的指标当中, 进行Lp-PLA₂活性水平的检测可以进一步评估心脑血管疾病的风险^[3]。

1 Lp-PLA₂结构与功能

Lp-PLA₂主要由巨噬细胞、T淋巴细胞、肥大细胞等炎性细胞分泌, 它是一种钙离子非依赖性的分泌蛋白, 是磷脂酶A₂家族的一员^[4-5]。在血浆中, Lp-PLA₂以复合物的活性形式存在于循环中, 与低密度脂蛋白 (LDL), 高密度脂蛋白 (HDL) 和极少量的Lp (a) 相结合, 但Lp-PLA₂更优先与小而致密的LDL颗粒结合, 在炎性介质的调控下, 参与动脉粥样硬化斑块的形成^[6]。Mayer成员等^[7]相关研究指出,

Lp-PLA₂的活性不仅性别、年龄、种族、环境因素有关, 还与肥胖、吸烟、低密度脂蛋白 (LDL)、载脂蛋白B、糖尿病、代谢综合征等因素有关。

2 Lp-PLA₂导致冠心病的发病机制

血清Lp-PLA₂水平升高导致动脉粥样硬化的理论机制概括为以下几方面: Lp-PLA₂可以结合低密度脂蛋白 (LDL) 并催化LDL形成低密度脂蛋白氧化卵磷脂 (OxLDL)^[8]。OxLDL具有细胞毒性, 可以明显抑制内皮细胞的扩张性, 增加内皮细胞的通透性, 抑制前列环素 (PGI₂) 的产生, 促进的血小板的粘附聚集, 导致血管内壁的严重增加。OxLDL也是一种极强的单核细胞移动抑制剂, 它阻止巨噬细胞从动脉内膜向血浆方向的游走性, 使巨噬细胞对脂质的摄取增加, 形成大量的泡沫细胞, 堆积形成脂质条纹乃至脂质斑块, 从而导致动脉粥样硬化。Lp-PLA₂催化oxLDL产生氧化性游离脂肪酸 (OxFA) 和溶血磷脂酰胆碱 (Ly-soPC), Lyso-PC与ox-FA都是促炎介质, 两者吸引炎性细胞, 使更多的炎性因子聚集此处加重斑块炎症反应, 产生的斑块极易受损、破裂, 从而释放更多的Lp-PLA₂^[9], 产生了炎症的级联反应, 这种恶性循环最终导致了心血管管的狭窄、堵塞。

3 Lp-PLA₂与冠心病

许多研究者做了大量的实验证明Lp-PLA₂与冠心病具

通信作者: 黄亚非, 医师, 本科, E-mail: 421576096@qq.com

有相关性。唐兰等^[10]研究结果表明血清Lp-PLA₂水平的高低与冠脉病变的程度呈正相关。沙翔等^[11]证实了Lp-PLA₂水平不仅是冠心病的独立危险因素,也能够提示动脉冠状动脉的严重程度。齐新艳^[12]等研究人员对已确诊急性心肌梗死(AMI)的患者测定了血清Lp-PLA₂,结果提示AMI患者中血清Lp-PLA₂水平与患者的心功能具有一定的相关性,血清中Lp-PLA₂水平与左室射血分数的结果呈负相关。Iribarren C等人的研究实验结果显示高Lp-PLA₂水平与冠状动脉斑块有显著的关系^[13],此外,Lp-PLA₂被证明与冠状动脉硬化的进展有相关性。

然而,有研究者发现血清Lp-PLA₂可能是冠心病的炎症相关因子,但与冠状动脉病变的严重程度无关^[14]。Kolodgie等研究者发现Lp-PLA₂在早期病变的斑块中无法检测出。另外,与研究对象在不同的生活环境、测定的时间窗差异以及发生急性冠状动脉综合征后的Lp-PLA₂水平出现了动态的变化等这些因素有关。患者的单纯测一次血清Lp-PLA₂水平并不具有代表性,应对患者血清Lp-PLA₂水平进行一个长期的随访比较有意义。

4 Lp-PLA₂抑制剂

在LpPLA₂抑制剂最新研究进展中,Darapladib被认为是除他汀类药以外的另一种LpPLA₂抑制剂,但Darapladib是否可以有效的预防冠心病,仍需进一步证实。在最新的一项I期临床试验中,科研人员将受试者分为口服Darapladib与口服安慰剂的两组,结果显示口服Darapladib组较口服安慰剂组的血清Lp-PLA₂浓度水平降低了59%,而口服安慰剂组受试者的动脉粥样硬化斑块大小评估较口服Darapladib组有明显的上升趋势^[15]。但STABILITY在III期临床研究中,得出了口服Darapladib并不能显著的降低冠状动脉心血管事件的发生率^[16]。O Donoghue也在III期临床研究中证明,口服Darapladib药物并不能降低冠心病患者心血管事件发生概率的风险^[17]。以上两项III期临床实验结果表明,口服Darapladib药物只是降低了血清Lp-PLA₂浓度水平,却不能有效的降低主要心血管终点事件的发生率。因此,目前Darapladib作为预防冠心病临床用药实验尚未成功。

5 总结

大量的研究结果证实了Lp-PLA₂与冠心病具有一定的相关性,尽管Lp-PLA₂导致冠心病的机制尚未完全得到认可,

但Lp-PLA₂的发现及研究为冠心病的病理机理又开辟了一个新的方向。Darapladib在I期临床的病理分析中却是得到认可的,但在最新的III期临床用药研究却是失败的。当然,我们不能通过失败的实验直接否定Lp-PLA₂在冠心病疾病发展中的预测价值。

参考文献

- [1] 冠心病合理用药指南[J].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(06):19-108.
- [2] 李瑾.脂蛋白相关磷脂酶A₂与异常杓型血压昼夜节律的相关性研究[D].西安医学院,2017.
- [3] 王惠.脂蛋白相关磷脂酶A₂在缺血性脑卒中的临床应用[J].卒中与神经疾病,2018,25(06):729-732.
- [4] 国家自然科学基金委员会生命科学部2018年度青年科学基金项目[J].生命科学,2018,30(12):1356-1420.
- [5] 王亚飞.脂蛋白相关磷脂酶A₂与动脉粥样硬化性血栓性脑梗死的关系[D].郑州大学,2018.
- [6] 邝唯铭.冠心病血瘀证、痰浊证与磷脂酶A₂、冠脉病变的相关性研究[D].广州中医药大学,2018.
- [7] Otto Mayer.脂蛋白相关磷脂酶A₂、糖化血红蛋白水平与糖尿病患者冠脉病变程度的相关性分析[J].European Journal of Internal Medicine,2014,25(6).
- [8] 陆梦丽.脂蛋白相关磷脂酶A₂检测方法及其临床应用进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(18):2313-2316.
- [9] 孟心国.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[D].郑州大学,2016.
- [10] 唐兰.血清脂蛋白相关磷脂酶A₂水平与冠心病的相关性分析[D].南华大学,2018.
- [11] 沙翔.血清脂蛋白相关磷脂酶A₂水平与冠脉病变的稳定性及严重程度的关系[D].东南大学,2016.
- [12] 齐新艳.急性心肌梗死后血浆脂蛋白相关性磷脂酶A₂水平与心功能相关性研究[J].检验医学与临床,2014,11(23):3324-3325.
- [13] 李薪.脂蛋白相关磷脂酶A₂在2型糖尿病患者中的检测意义[D].西安医学院,2018.
- [14] 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].河北医科大学,2018.
- [15] 杜钧.低密度脂蛋白胆固醇正常的冠心病患者危险因素评估[D].重庆医科大学,2016.

本文编辑:赵小龙

(上接第4页)

- 病患者疾病认知能力及临床疗效的影响[J].山西医药杂志,2015,23(24):2963-2965.
- [2] 唐先翠,顾汉勇,顾琛,等.综合护理干预对椎动脉型颈椎病针灸治疗患者疗效及复发的影响[J].中国保健营养,2016,26(13):362.
 - [3] 魏倩,马丁,赵昕.浅谈对进行保守治疗的颈椎病患者实施综合护理干预的临床效果[J].当代医药论丛,2014,25(20):105-106.

- [4] 陈荣珍,李露茜,罗艳霞.中医护理联合健康教育对颈椎病患者护理效果的影响分析[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(18):132-133.
- [5] 黄志玲,王玉翠,杨雪红,等.综合性围手术期护理对于脊髓型颈椎病患者护理效果评价[J].中国社区医师,2017,33(16):143-144.

本文编辑:赵小龙