

# 脂蛋白相关性磷脂酶 A2与缺血性心脑血管疾病 风险预测的研究进展

李娜综述, 高晓刚 审校  
(天津市环湖医院神经内科, 天津市 300060)

[关键词] 内科学; 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 心脑血管疾病; 脂蛋白; 炎症; 动脉粥样硬化; 危险因素

[摘要] 脂蛋白相关性磷脂酶 A2是磷脂酶 A超家族的成员, 一种可以水解磷脂的酶的家族。循环中的脂蛋白相关性磷脂酶 A2是一种主要由巨噬细胞产生的反映血管炎症的特异性标记物, 在低密度脂蛋白的氧化、促进动脉粥样硬化以及冠心病和卒中的形成等方面发挥重要作用。脂蛋白相关性磷脂酶 A2水平升高是预测冠心病和卒中风险的一种独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

脂类调节及其伴发的血管炎症反应历来是动脉粥样硬化性心脑血管病研究的热点之一<sup>[1]</sup>, 最近的研究表明, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 是一种炎症疾病, 炎症反应参与了 As发生的各个环节, 在动脉粥样斑块形成的起始、发展以及稳定性丧失和斑块破裂脱落过程中均起着重要的作用, 所以循环中的炎症标志物作为心血管危险预测的指标而引起了人们的关注<sup>[2]</sup>。脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2 Lp-PLA2) 是近年来引起广泛关注的一种与 As和缺血性心脑血管疾病密切相关的磷脂酶 A2超家族<sup>[3]</sup>、一种新的炎症标记物和一种独立危险因素。本文综述了流行病学和临床研究, 提供这种危险预测的生化标志物的潜在作用的证据, 进一步探讨 Lp-PLA2在动脉硬化性心脑血管疾病中的作用, 抑制 Lp-PLA2的活性对降低心脑血管病高危患者的发病率具有重要意义。

## 1 脂蛋白相关性磷脂酶 A2的生物学特征

### 1.1 脂蛋白相关性磷脂酶 A2的结构功能特点

脂蛋白相关性磷脂酶 A2是磷酸酯酶 A2超家族中的非钙离子依赖型磷酸酯酶, 最初发现其可以降解血小板活化因子, 曾被称为血小板活化因子乙酰水解酶。1995年首次被克隆, 其编码基因 (PLA2G7), 有 12 个外显子, 染色体定位于 6p21.2-12 由 441 个氨基酸残基组成的一种丝氨酸酯酶, 相对分子质量为  $50 \times 10^3$  (50 kDa)。Lp-PLA2以生物膜磷脂为天然底物优先作用于氧化磷脂 sn-2 位上短脂酰链中的酯键, 使水溶性强的磷脂产生游离脂肪酸和溶血磷脂参与磷脂的代谢。

### 1.2 脂蛋白相关性磷脂酶 A2的来源、调节及存在形式

循环中 Lp-PLA2主要来源于血细胞, 如单核细胞、巨噬

细胞、T淋巴细胞和肥大细胞受炎症刺激时少量分泌, 并受炎症介质的调节, 如  $\gamma$ -干扰素和脂多糖抑制其分泌, 血小板活化因子促进其分泌。联合应用原位杂交和免疫组织化学技术研究发现, 兔和人类动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞可表达更高水平的 Lp-PLA2 mRNA 和蛋白。人血浆中的 Lp-PLA2与脂蛋白颗粒结合的形式存在, 其中 2/3与低密度脂蛋白 (low density lipoprotein LDL) 结合, 主要是小而密的 LDL结合, 其中带负电荷的 LDL中的 Lp-PLA2含量和活性更高, 促进内皮细胞趋化因子释放, 促进炎症反应。1/3与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein HDL) 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein VLDL) 结合。Lp-PLA2与人类 HDL结合少的原因, 可能是由于人 Lp-PLA2氨基端的高度糖基化阻碍了其 HDL的结合<sup>[4]</sup>, 在啮齿类动物和兔子体内大多数 Lp-PLA2与 HDL结合。

### 1.3 脂蛋白相关性磷脂酶 A2活性的影响因素

循环中 Lp-PLA2活性与多种因素有关: (1) 最重要的是血浆总胆固醇、LDL-C/HDL-C 比值对该酶活性有显著影响, 可明显提高其活性, 甘油三酯也能起到一定的活化作用 ( $r=0.24$ ); HDL则能较显著地降低活性 ( $r=-0.23$ ), 有研究认为 HDL对 Lp-PLA2活性的抑制作用更强 ( $r=-0.37$ )。ox-LDL/LDL 比值越高, Lp-PLA2活性越低<sup>[5]</sup>; (2) 与年龄呈正相关 ( $r=0.11$ ), 在女性中年龄因素较之男性更加突出 ( $r=0.15/r=0.06$ )。同时与性别相关, Blake等<sup>[6]</sup>建立了一个前瞻性巢式病例对照研究表明: 女性 Lp-PLA2活性低于男性, 男性明显高于女性, 这与女性心血管危险因素较少、雌激素水平有关, 因为正在接受激素替代治疗的女性 Lp-PLA2水平较低; (3) 与其浓度相关 ( $r=0.57, P<0.0001$ ), 且当浓度较高时, 酶活性的变异性有明显的增大趋势; (4) 与吸烟、受教育时间长短、罹患过心脏病或中风/糖尿病/高血压与否以及肥胖等因素也存在关联<sup>[7,8]</sup>; (5) 人种、他汀类药物和雌激素使用等也是新的影响因素。研究认为糖尿病与 Lp-PLA2水平无关, 而女性 Lp-PLA2活性则与超敏 C 反应蛋白有关<sup>[9]</sup>; (6) 基因单核苷酸多态性是酶活性的影响因素之

[收稿日期] 2008-11-05 [修回日期] 2008-12-10

[作者简介] 李娜, 副主任医师, 研究方向为心脑血管疾病的防治, 联系电话为 022-23354950 转 2252, Email为 xueeping@koemmerling.com.cn 高晓刚, 主治医师, 研究方向为心脑血管疾病的防治, Email为 Gxg\_t@Yao.com.cn

一。9号外显子上的 Val279Phe C994<sup>[7-10]</sup>和11号外显子上的 Ala379Val的变化都对该酶活性有较大影响。研究者应用最大似然方差分析方案的方法分析狒狒13号染色体上PHA3和PHA20两个数量性状遗传位点(quantitative trait locus QTL)的基因多态性,发现对应于人类2p24-3p23.2上的QTL,其多态性也对人血清Lp-PLA2活性有明显影响<sup>[11]</sup>; (7) Lp-PLA2活性还受心血管药物影响<sup>[12]</sup>: 降脂药、阿司匹林、R受体阻滞剂使其活性下降,洋地黄使其活性轻度增加,而血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子拮抗剂、降糖药对Lp-PLA2活性无明显影响。

## 2 脂蛋白相关性磷脂酶A2的促动脉粥样硬化作用

越来越多的证据表明炎症在AS中起着重要的作用,粥样斑块形成的开始、过程和最终破裂均有炎症介质的参与<sup>[13]</sup>。炎症反应是AS形成的重要机制之一<sup>[14]</sup>。炎症反应中的重要环节包括炎症因子、单核细胞、血小板和血管内皮肿瘤坏死因子和白细胞介素1 $\beta$ 是重要的早期炎症因子。Lp-PLA2参与动脉硬化可能机制为: 促进粥样斑块形成,通过水解低密度脂蛋白的产物溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine LysoPC)和氧化脂肪酸(oxidized fatty acid ox-FA),引起单核细胞向血管内膜聚集,衍生为泡沫细胞最终形成粥样斑块; ④介导局部炎症反应,根据动脉内膜中Lp-PLA2与炎症介质的正反馈回路理论Lp-PLA2由活化的内膜粒细胞(主要是巨噬细胞)分泌,在此部位,Lp-PLA2将氧化型低密度脂蛋白(oxidative LDL, ox-LDL)水解成lyso-PC和ox-FA, Lp-PLA2反应性产物经代谢产生炎症介质,如血小板源生长因子、白细胞介素及白三烯类炎症因子,而这些促动脉硬化作用的产物再进一步活化粒细胞,导致产生更多Lp-PLA2,最终导致循环血液粘稠和促炎物质的持续正调节,从而促进了粥样斑块的进展和稳定性的减弱<sup>[15]</sup>,二者相互联系、相互促进,从而形成了一个由Lp-PLA2介导的炎症信号传导通路。④损伤血管内皮,由于Lp-PLA2对氧化脂蛋白代谢增强,局部氧化压力升高,引起血管内皮细胞受损、功能失调,使其保护性机制破坏,并且为进一步加强局部炎症反应及促进新斑块形成创造了条件。内皮功能紊乱被认为是AS的始发事件。最近Yang等<sup>[16]</sup>用测定冠状动脉血流和冠状动脉直径对乙酰胆碱的反应评估内皮功能的方法,结果证实Lp-PLA2与冠状动脉内皮功能独立相关,是内皮功能紊乱的强预测因子,进一步明确Lp-PLA2在AS中的作用机制。加强斑块不稳定化,Lp-PLA2介导的细胞因子可引起斑块表达基质金属蛋白酶,后者可降解斑块的纤维帽和胶原基质,促使斑块不稳定化和冠状动脉事件的发生。循环中约70% Lp-PLA2与低密度脂蛋白结合,其血浆浓度与低密度脂蛋白水平呈正相关,两者均为冠状动脉病变的危险因素。

## 3 脂蛋白相关性磷脂酶A2相关流行病学研究

最近几个较大的流行病学和临床前瞻性研究均发现,血

浆Lp-PLA2浓度或活性升高是冠心病事件和缺血性脑卒中的独立危险因素。

Ballantyne等<sup>[17]</sup>对Lp-PLA2和C反应蛋白水平与传统危险因素进行了评价以探讨其与缺血性卒中的关系。应用比例风险模型,对社区动脉硬化风险(atherosclerosis risk in communities ARIC)研究中包括12762例健康受试者的前瞻性病例队列进行分析(观察期为6年)。研究结果显示,在校正性别、种族和年龄后,194例卒中病例的平均Lp-PLA2和CRP水平显著高于766例非卒中病例,而低密度脂蛋白胆固醇水平差异无显著性。在校正年龄、性别和种族后,Lp-PLA2和C反应蛋白水平均与缺血性卒中显著相关:与Lp-PLA2水平最低的患者相比,水平最高的1/3患者的风险比为2.23与C反应蛋白水平<1mg/L者相比,>3mg/L者的风险比为2.70。在包括吸烟、收缩期高血压、脂质水平和糖尿病的模型中,Lp-PLA2和C反应蛋白水平在最高级别中的风险比分别为1.91(95% CI为1.15~3.18  $P=0.01$ )和1.87(95% CI为1.13~3.10  $P=0.02$ )。在校正传统危险因素后,Lp-PLA2和C反应蛋白同时处于高水平的个体,相比两者都低的个体对中风有极显著的危险度增加(大约是8倍),Ballantyne等得出结论,在识别缺血性卒中风险增加的中年患者方面,Lp-PLA2和C反应蛋白水平可能是传统危险因素补充。

Oei<sup>[18]</sup>的前瞻性病例队列研究,目的是评估7983例 $\geq 55$ 岁的鹿特丹市郊居民慢性致残疾病的发生率和危险因素与冠心病事件及缺血性卒中发生率的关系。平均随访7.2年,有308例发生冠心病;平均随访6.4年,有110例缺血性脑卒中。Cox风险比例回归模型分析,调整传统危险因素和高敏C反应蛋白后,位于Lp-PLA2活性最高四分位数者与最低四分位数者相比,发生冠心病事件及缺血性卒中的风险显著增加,首次证明了Lp-PLA2是缺血性卒中新的独立预测指标。

文献[19]以467例初次发生缺血性卒中的患者为研究对象,评估高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reaction protein, hsCRP)和Lp-PLA2水平是否可预测卒中复发、其他血管事件和死亡危险。结果显示hsCRP与Lp-PLA2水平之间呈弱相关性( $r=0.09$   $P=0.045$ ); hsCRP水平与卒中严重程度相关,而Lp-PLA2水平则与卒中严重程度无关;经年龄、性别、吸烟和hsCRP水平等因素校正后,Lp-PLA2水平为最高四分位数者的卒中复发危险为最低四分位数者的2.8倍,其复合转归(包括卒中复发、心肌梗死和心脑血管疾病死亡)危险为后者的1.86倍;经混杂因素校正后,hsCRP水平与卒中复发和复合转归危险均无关,但与死亡危险相关,hsCRP水平为最高四分位数者的死亡危险为最低四分位数者的2.11倍。研究提示对于首次发生缺血性卒中的患者,hsCRP水平与卒中严重程度和死亡危险相关,而Lp-PLA2可很好地预测卒中复发危险。

Kolodgi等<sup>[20]</sup>采用特殊的分子克隆抗体技术检测Lp-PLA2的表达,利用末端脱氧核苷酸转移酶的DNA末端标记技术鉴别细胞程序性凋亡。对收集25例急性冠状动脉综合

征死亡患者的 30 个冠状动脉节段根据损伤形态学分类为: 病理性内膜增厚、纤维粥样斑块、薄纤维粥样斑块帽 (纤维帽厚度  $< 65 \mu\text{m}$ ) 和破裂病变进行 Lp-PLA2 的免疫定位。在早期斑块中, Lp-PLA2 染色不存在或最低限度被检测到。相反, 薄纤维粥样斑块帽和破裂斑块的坏核心区及周围巨噬细胞 (包括纤维帽中的巨噬细胞) 中 Lp-PLA2 大量表达。添加双重标记研究显示, Lp-PLA2 在巨噬细胞高聚集区的凋亡细胞中存在表达, 同时与早期斑块相比, 巨噬细胞程序性凋亡在薄纤维粥样斑块帽和破裂斑块中更显著。由此可以得知, Lp-PLA2 在易损斑块和破裂斑块的坏死核心区及周围巨噬细胞中存在强表达, 同时在稳定斑块中相对难以检测到, 提示 Lp-PLA2 潜在的促进斑块不稳定性作用。

刘甲兴<sup>[21]</sup>对 180 例可疑冠心病患者进行冠状动脉造影, 以病变支数和 Gensini 积分评价冠状动脉病变严重程度, 根据造影结果分为冠心病组 (112 例) 与对照组 (68 例)。冠心病患者再分别根据临床类型、冠状动脉病变支数、Gensini 积分进行分组。所有患者在造影前均测定血浆 Lp-PLA2 活性、白细胞、hsCRP、血脂、血压和体重指数等指标, 同时采集年龄、性别、吸烟史、高血压病史及糖尿病史等资料。用协方差方法对各亚组 Lp-PLA2 活性、白细胞和 hsCRP 进行比较, 并计算 Lp-PLA2 活性与白细胞、hsCRP 及冠心病传统危险因素的相关系数。结果显示冠心病患者血浆 Lp-PLA2 活性显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), Lp-PLA2 活性在稳定型心绞痛和急性冠状动脉综合征患者间无显著差别; Lp-PLA2 活性随着冠状动脉病变支数和 Gensini 积分的增加而升高。血浆 Lp-PLA2 活性与总胆固醇、LDLC 呈明显正相关, 与 HDLC 呈负相关, 与白细胞微弱相关, 与 hsCRP 无相关。这说明血浆 Lp-PLA2 活性能反映冠状动脉粥样硬化病变的严重程度, 与冠状动脉病变稳定性无关。

于路<sup>[22]</sup>对经冠状动脉造影明确诊断的 262 例患者, 其中急性冠状动脉综合征 110 例, 稳定型冠心病 (SCHD) 63 例, 正常患者 89 例, 分别测定 PLA2、白细胞介素 8 (IL-8)、hsCRP 和溶血磷脂酸 (LPA) 水平, 并进行 Logistic 回归分析。结果显示, 冠心病患者 sPLA2 以及 LPA 均明显高于对照组, 其中急性冠状动脉综合征组的 PLA2、IL-8 也明显高于 SCHD 组。且三者存在正相关, 这说明 PLA2 可能与 IL-8 共同参与冠心病的炎症发展过程, 并与下游相关产物 LPA 进一步加速其发展, 提示 PLA2 升高是冠心病的独立危险因素之一。Yang 等<sup>[16]</sup>则研究了 172 例无显著冠状动脉病变患者 (狭窄  $< 30\%$ ) 的冠状动脉内皮功能。内皮功能以冠状动脉血流改变和冠状动脉直径对冠状动脉内乙酰胆碱的反应为评价标准。测量血浆 Lp-PLA2 的浓度, 并将患者分成三个等级, 第二和第三等级的患者冠状动脉血流明显降低, 且心外膜冠状动脉对乙酰胆碱反应性收缩显著性增强。冠状动脉内皮功能异常的患者与内皮功能正常患者相比, 其血浆 Lp-PLA2 浓度显著升高。可以得出, Lp-PLA2 是预测冠状动脉内皮功能异常的独立指标。

Garza 等<sup>[23]</sup>调查了联机文献分析与检索系统、Cochrane 信息库和已发表文章的参考文献, 以及会晤了未公布研究结

果的专家, 把有效的研究成果分类并随访或行病例对照研究, 依据血浆 Lp-PLA2 水平对心血管疾病进行危险分层, 然后应用随机性效应荟萃分析研究 Lp-PLA2 与心血管危险因素的相关性, 指导预先计划的亚群分析来鉴定危险亚组的交互作用。调查结果表明, Lp-PLA2 与心血管疾病显著相关, 其危险分层在调整传统心血管危险因素后未受明显影响。测量 Lp-PLA2 可用于指导心血管危险分层。另外, 为使心血管事件发生的危险程度降低, Lp-PLA2 可能可作为潜在的治疗靶点。Lavi 等<sup>[24]</sup>对冠状动脉粥样硬化早期冠状动脉局部进行了探索性研究。对 15 例轻度冠状动脉粥样硬化患者和 15 例对照组患者行冠状动脉造影以及血管内超声, 并提取冠状动脉左主干和冠状窦的血液以测定 Lp-PLA2、lyso-PC 和 CRP。结果显示, 两组的血流动力学参数、血脂、CRP、大动脉 Lp-PLA2 水平相近; As 早期主要表现为冠状循环中产生 Lp-PLA2 随之产生的溶血卵磷脂与冠状循环内皮功能紊乱相关, 反映了 Lp-PLA2 在人体局部血管炎症与 As 中的作用机制。

这一系列不同地区大样本, 包括不同年龄层次及不同血脂水平的调查研究, Lp-PLA2 水平与心脑血管危险性关系具有一致性, 使 Lp-PLA2 在临床心脑血管事件中的潜在作用引人注目。

#### 4 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 抑制剂种类及抗动脉粥样硬化作用

Lp-PLA2 抑制剂主要有人工合成的单环  $\beta$  内酰胺类、嘧啶酮类及其衍生物、天然微生物来源的化合物以及最近的脂肪的衍生物类抑制剂: (1) 单环  $\beta$  内酰胺类抑制剂是 tv-Pla2 的高度专一性抑制剂, 主要有 SB-216477 及其两个对映体 SB-219389 和  $\alpha$ -21939 以及 SB-222657, 其原理是通过诱导 Lp-PLA2 类似于  $\beta$  内酰胺酶水解该类抑制物的单环  $\beta$  内酰胺环以及通过共价修饰 Lp-PLA2 的活性位点来达到抑制 Lp-PLA2 的活性。(2) 嘧啶酮类抑制剂通过可逆的非共价形式竞争性地抑制 Lp-PI Lp-PIA2 来实现其对 Lp-PLA2 的高选择性抑制。SB-43549、SB-48084 等都属于该类药物。(3) 微生物的化合物类抑制剂如 SB-253514、SB-315021 是从荧光假单胞菌 DSM 11579 产生的代谢物中分离出来的。推测可能是由于其氨基甲酸烯醇化作用而作为一种酰化剂起效。(4) 一种脂肪的衍生物 (E), 在体外实验中与 SB-381320 相比, 其半抑制浓度更低<sup>[25]</sup>。在此基础上, 通过减少亲脂性取代基的方法, 又得到了抑制性活性更强的另一种脂肪的衍生物, 该物质的半抑制浓度较之前又有较大的下降<sup>[26]</sup>, 表现出很好的应用前景, 但在体内的作用效果仍在研究之中。越来越多的证据表明 Lp-PLA2 抑制剂的抗 As 作用, Lp-PLA2 特异性抑制剂的研制和应用逐渐发展起来。作为一种区别于传统的降脂策略的新的治疗方法, 以 Lp-PLA2 作为治疗靶位的研究有着广阔的前景<sup>[27]</sup>。健康志愿者口服 PLA2 抑制剂后, Lp-PLA2 活性呈剂量依赖性降低, 甚至降低超过 95%。行颈动脉内膜切除术的患者, 应用 Lp-PLA2 抑制剂 480848 2 周后血浆和斑块组织内的 Lp-PLA2 活性呈剂量依赖性抑制, 酶

活性可降低 80%。Lp-PLA2抑制剂的开发和应用,将可能成为动脉硬化性心脑血管疾病治疗的一个新方向。

## 5 结语

目前实验研究及流行病学研究结果揭示了 Lp-PLA2生成多种促炎产物,参与从动脉粥样斑块形成到斑块不稳定的各个阶段,具有促进炎症反应作用,可能成为新的心脑血管事件独立预测因子。血浆 Lp-PLA2测量是一个有价值的方法,可用于鉴别或预测具有心脑血管疾病高风险事件的个体。Lp-PLA2抑制剂正在研制中,运用于临床尚需进一步研究,可能成为抗动脉硬化性心脑血管疾病高危人群的一级和二级预防的新的治疗靶点。今后对 Lp-PLA2的许多生物学作用及在动脉硬化中的机制尚需进一步研究明确,尚有许多问题亟需解决。不同 Lp-PLA2基因多态性的临床意义需要进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25** (5): 923-931.
- [2] 刘建辉, 张春妮. 脂蛋白相关磷脂酶 A2与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; **16** (7): 569-571.
- [3] Macphee CH, Nelson J, Zalewski A. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target [J]. *Curr Opin Pharmacol* 2006; **6** (2): 154-161.
- [4] Vinson A, Mahaney MC, Cox LA, et al. A pleiotropic QTL on 2p influences serum Lp-PLA2 activity and LDL cholesterol concentration in a baboon model for the genetics of atherosclerosis risk factors [J]. *Arteriosclerosis* 2008; **196** (2): 667-673.
- [5] Wootton PTE, Stephens JW, Hure SJ, et al. Lp-PLA2 activity and PLA2G7 A379V genotype in patients with diabetes mellitus [J]. *Arteriosclerosis* 2006; **189** (1): 149-156.
- [6] Blake GJ, Dada N, Fox JG, et al. A prospective evaluation of lipoprotein-associated-phospholipase A2 levels and the risk of future cardiovascular events in women [J]. *J Am Cardiol Coll* 2001; **38** (5): 1320-306.
- [7] 张绍艳, 王滨有. 老年人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2活性与其基因型、性别和年龄的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007; **15** (11): 854-856.
- [8] Persson M, Nilsson Jan-Ake, Nelson JJ, et al. The epidemiology of Lp-PLA2 Distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort [J]. *Arteriosclerosis* 2007; **190** (2): 388-396.
- [9] Brilak ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: Observations from the Dallas Heart Study [J]. *Arteriosclerosis* 2008; **199** (1): 110-115.
- [10] Zhang SY, Shibata H, Karino K, et al. Comprehensive evaluation of genetic and environmental factors influencing the plasma lipoprotein-phospholipase A2 activity in a Japanese population [J]. *Hypertens Res* 2007; **30** (5): 402-409.
- [11] Vinson A, Mahaney MC, Cox LA, et al. A pleiotropic QTL on 2p influences serum Lp-PLA2 activity and LDL cholesterol concentration in a baboon model for the genetics of atherosclerosis risk factors [J]. *Arteriosclerosis* 2008; **196** (2): 667-673.
- [12] Winker W, Winkemann BR, Schanagl H, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. *Circulation* 2005; **11** (8): 980-987.
- [13] 刘甲兴, 郑兴. 脂蛋白相关磷脂酶 A2与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006; **14** (3): 274-276.
- [14] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005; **13** (3): 249-353.
- [15] Macphee CH, Nelson J, Zalewski A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a target of therapy [J]. *Curr Opin Lipidol* 2005; **16** (4): 442-446.
- [16] Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26** (1): 106-111.
- [17] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Circulation* 2004; **109** (7): 837-842.
- [18] Oei HH, van der Meer M, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke [J]. *Circulation* 2005; **111** (5): 570-575.
- [19] The Lp-PLA2 Studies Collaboration, Ballantyne C, Cushman M, et al. Collaborative meta-analysis of individual participant data from observational studies of Lp-PLA2 and cardiovascular diseases [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; **14** (1): 3-11.
- [20] Kolodziej FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the arterial progression of human coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26** (11): 2523-2529.
- [21] 刘甲兴, 郑兴. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2活性能反应冠状动脉粥样硬化病变程度 [J]. *第二军医大学学报*, 2006; **27** (4): 391-395.
- [22] 于路, 姜文兵. 冠心病患者分泌型磷脂酶 A2的变化及其与白细胞介素 8 溶血磷脂酸的关系 [J]. *中华心血管病杂志*, 2006; **34** (9): 812-815.
- [23] Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review [J]. *Mayo Clin Proceed* 2007; **82** (2): 159-165.
- [24] Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation* 2007; **115** (21): 2715-2721.
- [25] Jeng TS, Kim MJ, Yu H, et al. (E)-Phenyl and heteroaryl-substituted O-berzoyl- (or acyl) oximes as lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; **15** (5): 1525-1527.
- [26] Jeong HJ, Park YD, Park HY, et al. Potent inhibitors of lipoprotein-associated phospholipase A2: Benzaldehyde o-heterocycle-4-carboxyl oxime [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; **16** (21): 5576-5579.
- [27] Macphee CH, Nelson J, Zalewski R. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target [J]. *Current Opin Pharmacol* 2006; **6** (2): 153.

(此文编辑 李玲玲)