

• 综 述 •

脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 在缺血性脑卒中中的临床应用

王惠 马先军

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)06-0729-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.028

脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 是一种血管特异性炎性因子,与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,是当前心脑血管疾病研究的热点。本研究回顾国内外脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 在缺血性脑卒中方面的相关研究,探讨其对缺血性脑卒中的发病风险、病情严重程度及预后的预测价值,以指导脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 的临床应用。

动脉粥样硬化是缺血性脑卒中最主要的病理生理机制,关于缺血性脑卒中危险因素的研究围绕动脉粥样硬化的发生发展过程展开。血管炎症是动脉粥样硬化的发病机制和本质,在动脉粥样硬化性疾病的发生、发展、斑块稳定性丧失、破裂脱落过程中炎症起到了重要的作用,因此炎症标志物成为新近缺血性脑卒中危险因素的研究热点^[1]。脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lipoprotein-associated Phospholipase A₂, Lp-PLA₂) 与氧化应激反应、炎症及斑块的不稳定性有关,参与脑血管疾病的病理生理过程。本研究就 Lp-PLA₂ 与缺血性脑卒中的关系作一综述。

1 Lp-PLA₂ 的生物学特性

Lp-PLA₂ 是磷脂酶 A₂ 超家族的一员,具有促炎^[2] 和抗炎^[3] 的作用,在动脉粥样硬化形成的整个过程中都起了重要的作用。

最早在体外试验中发现了 Lp-PLA₂, 被称之为血小板活化因子乙酰水解酶^[4]。Lp-PLA₂ 能够水解血小板活化因子(Platelet activating factor, PAF) sn-2 位上的乙酰基,使其转变成 lyso- PAF 而失去活性,从而降低炎症和血栓形成的风险,因此认为 Lp-PLA₂ 具有抗炎和抗动脉硬化的功能。国外几项大型研究发现 Lp-PLA₂ 的生物活性与 HDL 呈明显负相关^[5-6]。国内对汉族人口的研究也表明 Lp-PLA₂ 与 HDL 呈负相关,与 LDL 呈正相关^[7]。Rallidis 等^[8] 发现与 HDL 结合的 Lp-PLA₂ 可稳定冠状动脉粥样斑块,降低患者心脏死亡风险。这些临床研究结果也均支持 Lp-PLA₂ 的抗动脉硬化作用,但具体机制尚不完全清楚。

后来 Lp-PLA₂ 的促炎作用逐渐被研究发现。循环中 Lp-PLA₂ 主要与低密度脂蛋白(LDL)结合^[9]。LDL 在血管

壁上生成氧化磷脂, Lp-PLA₂ 可以水解氧化磷脂 sn-2 位上的酯键,生成溶血磷脂酰胆碱及氧化型脂肪酸,两种重要的炎症应答中介物,刺激生成粘附因子和细胞因子,促进单核细胞向血管内膜聚集,形成巨噬细胞,吞噬氧化型低密度脂蛋白胆固醇形成泡沫细胞,诱导血管内皮细胞的凋亡、动脉粥样斑块形成、进展演变及稳定性的下降^[10-12]。几项大型的临床研究发现, Lp-PLA₂ 是心脑血管事件的独立预测因子,也同样支持 Lp-PLA₂ 具有促动脉粥样硬化的作用^[13-14]。Lp-PLA₂ 链接脂质代谢和炎症反应,由于其主要与 LDL 结合,其促动脉粥样硬化作用成为大家主要的关注点。

2 Lp-PLA₂ 的水平和活性

目前国内外的研究并未统一 Lp-PLA₂ 的检测方法,检测其水平或是活性均有之。一项 meta 分析汇集了冠状动脉粥样硬化型心脏病相关的研究,其中有 16 项研究检测 Lp-PLA₂ 的水平,12 项检测 Lp-PLA₂ 的活性,6 项两者均检测^[15]。有研究分析了 32 项前瞻性研究,发现 Lp-PLA₂ 的活性与水平呈正相关,均能作为心血管事件的预测因素^[16]。Cucchiara 等^[17] 的研究也发现 Lp-PLA₂ 水平和活性均与急性 TIA 患者终点事件的发生相关,但仅 Lp-PLA₂ 活性可提供 ABCD2 以外的风险信息。因此,认为对于短暂性脑缺血患者, Lp-PLA₂ 活性也许更具预测价值。但是后来北曼哈顿研究却发现大动脉粥样硬化型脑卒中和 Lp-PLA₂ 的水平相关,而与 Lp-PLA₂ 活性无关^[14]。因此,目前的研究对于 Lp-PLA₂ 更有效的检测方法并未达成一致。由于水平测定相对简单、方便,易通过商业的标准测定法测得,临床上更喜欢测定 Lp-PLA₂ 的水平。美国 FDA 推荐酶联免疫吸附法检测 Lp-PLA₂ 的水平对心血管疾病高危患者进行危险分层^[18]。2015 年我国的专家共识也推荐检测 Lp-PLA₂ 水平预测心血管事件风险^[19]。如何检测 Lp-PLA₂ 有利于危险分层和临床管理,尚待进一步大型临床试验研究决定。

3 Lp-PLA₂ 对缺血性卒中的预测作用

基于 Lp-PLA₂ 的促动脉粥样硬化作用以及对心血管事件风险的预测价值,很多研究开始关注 Lp-PLA₂ 与同样以动脉粥样硬化为主要病理生理机制的缺血性脑卒中的关系。

Persson 等^[20] 的一项大样本前瞻性研究对被测试者随访 14 年,发现 Lp-PLA₂ 的水平与首发脑卒中相关,是缺血性脑卒中的独立危险因素。社区研究以年龄、性别、种族、吸

基金项目:南京医科大学江苏康达医药卫生发展研究院科研项目(2017NJMKUD023)

作者单位:222004 江苏连云港市南京中医药大学连云港附属医院神经内科

烟、收缩压、LDL-C、HDL-C、糖尿病、降压药、身高体重指数等传统危险因素预测5年后发生缺血性^[21]脑卒中的危险性,结果86%的参与者为低危,11%为中危,3%为高危。当加入超敏CRP、Lp-PLA₂及两者交互作用作为危险因素进行评估,则4%的参与者为低危,39%为中危,34%为高危^[21]。因此,超敏CRP和Lp-PLA₂可能是传统危险因素导致缺血性脑卒中发生的中介因素,在进行风险分层管理时应予以考虑。Lp-PLA₂研究合作组对32项前瞻性研究进行了荟萃分析发现,在心脑血管疾病的风险分析中Lp-PLA₂与传统危险因素同样重要,是缺血性脑卒中的独立预测指标^[16]。国内夏文翠等^[22]探讨Lp-PLA₂与缺血性脑卒中发生的相关性,从197篇文献中选取8项研究进行Meta分析,样本总量达46034例,但是结果发现无论Lp-PLA₂的水平还是活性均与缺血性脑卒中的发生无关。因此,认为Lp-PLA₂水平及活性不能预测缺血性脑卒中的发生。

Pilar Delgado等^[23]对脑卒中进行了TOAST病因分型,其中大动脉粥样硬化性脑卒中患者的Lp-PLA₂的水平和活性最高,而主动脉夹层等其它病因所致的脑卒中最低。NOMAS研究纳入了1946例无脑卒中的多种族人群,平均随访11年,发现Lp-PLA₂与未分型的全部缺血性脑卒中无关,按TOAST分型后大动脉粥样硬化型脑卒中的发病风险与Lp-PLA₂水平的升高呈正相关,而心源性脑卒中、小血管性脑卒中与Lp-PLA₂无相关性^[14]。这些研究证实Lp-PLA₂可用于识别大动脉粥样硬化狭窄导致的TIA或脑卒中。

另外,Lp-PLA₂与缺血性脑卒中的关系还存在种族差异。在欧洲白种人群中大动脉粥样硬化发生相对较多,研究发现Lp-PLA₂和全部缺血性脑卒中存在相关性^[24]。上述NOMAS研究纳入包括西班牙裔、非西班牙裔白人和非西班牙裔黑人的多种族人群,发现仅在非西班牙裔白人中Lp-PLA₂水平与大动脉粥样硬化型脑卒中有剂量效应^[14]。提示遗传因素在Lp-PLA₂与缺血性脑卒中的关系中可能起到中介作用,有待基因层面的基础研究进一步证实。

尽管有不同的研究结果,但目前大多数研究支持Lp-PLA₂对缺血性脑卒中的发生有预测作用,可结合传统危险因素,参与缺血性脑卒中的危险分层。

4 Lp-PLA₂对缺血性脑卒中复发的预测作用

早在2009年多项研究提出Lp-PLA₂与缺血性脑卒中的复发相关。一项前瞻性研究纳入急性TIA患者为研究对象,测定患者Lp-PLA₂的质量和活性,发现其与大血管病导致的TIA相关,同时发现Lp-PLA₂的活性与早期脑卒中复发相关,Lp-PLA₂的活性似乎提供了TIA患者ABCD2评分以外的预后信息^[17]。另一项前瞻性研究对467例40岁以上首发脑梗死患者评价随访了4年,有80例患者梗死再发,Lp-PLA₂活性最高四分位数者脑梗死再发的风险较最低四分位数者显著升高^[25]。Andreu等^[26]对缺血性脑卒中患者平均随访23个月,发现只有Lp-PLA₂对血管事件再发有独立预测作用。西班牙的一项TIA队列研究中也发现,Lp-PLA₂的活性和大血管病变相关,是30d内TIA或脑卒中再

发的独立预测因素^[27]。Elkind等^[28]研究证实,若血浆Lp-PLA₂于急性缺血性脑卒中发生后仍处于高水平,则预示脑卒中复发的风险增加。我国CHANCE研究的亚组研究纳入了3201例急性TIA或者轻型脑卒中患者为研究对象,随访90d,发现Lp-PLA₂的活性每增加30nmol·min⁻¹·mL⁻¹,复发风险就会增加7%,证实Lp-PLA₂的活性可以预测急性TIA或轻型脑卒中患者3个月主要终点时间和脑卒中的复发^[29]。

由此可见,Lp-PLA₂不仅能够预测缺血性脑卒中事件的发生,Lp-PLA₂的高水平和高活性还代表血管性事件复发的高风险。

5 Lp-PLA₂对缺血性脑卒中急性期病情的进展恶化的预测作用

Kara等^[30]选取发病24h内就诊的200例患者,发现102例急性缺血性脑卒中患者相比98例非急性缺血性脑卒中患者Lp-PLA₂活性增高,且与神经系统功能缺损程度和脑梗死体积呈正相关,Lp-PLA₂活性可能有助于快速诊断和预测脑梗死体积,判断病情的严重程度。国内研究也认为急性脑梗死患者Lp-PLA₂水平与神经功能缺损程度呈正相关,可成为缺血性脑卒中病情严重程度的评价指标^[31]。

有研究^[32]借助血管内超声探讨Lp-PLA₂与斑块易损性的关系,同样也证实Lp-PLA₂在动脉粥样硬化形成过程中释放进入血液循环,与斑块活动性和易损性相关。Liu等^[33]对亚临床动脉粥样硬化进行研究,发现男性患者Lp-PLA₂活性和颈动脉斑块进展、最大内中膜厚度增加呈正相关。多项研究表明,Lp-PLA₂介导了多种炎症病理损害,与动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关,是引发粥样硬化斑块形成破裂的关键因素^[13,34]。冯文清等^[35]以脑梗死患者为研究对象,Logistics回归分析发现Lp-PLA₂是颈动脉粥样硬化斑块稳定性的独立危险因素。另一项研究采用头颈CTA检查414例无脑卒中的高血压病患者的颅内外动脉狭窄情况,发现Lp-PLA₂和颅内动脉狭窄、颅内外动脉并发狭窄相关^[36]。仅颅内动脉狭窄者,Lp-PLA₂水平越高,狭窄越重,但并没有发现Lp-PLA₂与单纯颅外动脉狭窄相关。

进展性脑卒中相关因素的国内外各项研究发现,缺血性脑卒中发病时病情的严重程度、病灶的体积、斑块不稳定性、颅内动脉狭窄均与进展性脑卒中发生有关^[37]。Lp-PLA₂亦与这些因素密切相关,可能作为进展性脑卒中的标记物,预测进展性脑卒中的发生,而目前这方面的研究较少。潘杨等^[38]检测了148例急性轻型缺血性脑卒中患者血浆Lp-PLA₂水平,多因素Cox回归分析发现Lp-PLA₂(>200ng/mL)是轻型脑缺血卒中早期神经功能恶化复合终点事件的预测因素。我们的研究以急性脑梗死患者为研究对象,选取与大动脉粥样硬化型脑梗死患者病情进展显著相关的因素(血浆Hcy、Lp-PLA₂及入院时神经功能评分)作为自变量,进行多因素分析,同样发现Lp-PLA₂对脑卒中进展有预测作用,且较之其他因素其预测作用最大^[39]。上述研究均提示Lp-PLA₂可能对缺血性脑卒中急性期患者的病情变化评估具有潜在的预测作用。

Lp-PLA₂ 作为不稳定粥样硬化斑块的标志物,与斑块的破裂、动脉狭窄密切相关,可能能够预测与斑块不稳定、颅内外动脉狭窄密切相关的进展性卒中。目前相关研究较少,此预测作用及其相关机制均有待进一步研究证实。

Lp-PLA₂ 作为一种新型的血管内特异性炎症因子,参与促进动脉粥样硬化的发生发展、斑块稳定性丧失及破裂,与脑血管事件发生的风险密切相关。通过检测血浆 Lp-PLA₂ 的水平及活性,结合传统危险因素,为脑卒中的发病、进展风险的评估、诊疗方案的制定及再发风险的评估提供了新的视角。美国^[40]和欧洲^[41]相关指南已推荐 Lp-PLA₂ 作为缺血性脑卒中的 1 个独立风险预测因子。中国也在 2015 年达成专家共识,建议检测 Lp-PLA₂ 水平作为一项新的参数,在传统危险因素基础上进一步评估心脑血管患者的危险分层^[19];另一方面,Lp-PLA₂ 或许对缺血性脑卒中患者急性期病情进展的可能性也存在潜在预测作用,能提示病情预后,指导临床治疗。总之,Lp-PLA₂ 在预测和治疗缺血性脑卒中方面具有广阔的应用前景。当然,诸如 Lp-PLA₂ 的检测方法,Lp-PLA₂ 在缺血性脑卒中发病过程中究竟是一种生物标志物还是其病因之一,Lp-PLA₂ 的抑制剂对缺血性脑卒中的防治是否有效等问题尚有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(28):4266-4288.
- [2] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment[J]. *Dis Markers*, 2013, 34(5): 323-331.
- [3] Holzer M, Wolf P, Inzinger M, et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(3):635-642.
- [4] Stafforini DM, McIntyre TM, Carter ME, et al. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(9):4215-4222.
- [5] Brilakis 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]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(1):110-115.
- [6] Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, et al. PLA2G7 genotype, Lipoprotein-Associated phospholipase a(2) activity, and coronary heart disease risk in 10 494 cases and 15 624 controls of European ancestry[J]. *Circulation*, 2010, 121(21):2274-2284.
- [7] Feng LM, Feng GF, Chen Y. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 in healthy Chinese Han adult serum[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(6):6.
- [8] Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis JA, et al. Lipoprotein-Associated phospholipase a(2) bound on High-Density lipoprotein is associated with lower risk for cardiac death in stable coronary artery disease patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2053-2060.
- [9] Li SB, Yang F, Jing L, et al. Correlation between plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and peripheral arterial disease[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5):1451-1455.
- [10] Sasabe N, Keyamura Y, Obama T, et al. Time course-changes in phosphatidylcholine profile during oxidative modification of low-density lipoprotein[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(13): 48.
- [11] Maiolino G, Lenzini L, Pedon L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) single-nucleotide polymorphisms and cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2015, 16(1, SI):29-36.
- [12] Yadav R, Liu Y, Kwok S, et al. Effect of Extended-Release niacin on High-Density lipoprotein (HDL) functionality, lipoprotein metabolism, and mediators of vascular inflammation in Statin-Treated patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e001508.
- [13] Gu X, Hou JB, Yang S, et al. Is lipoprotein-associated phospholipase A2 activity correlated with fibrous-cap thickness and plaque volume in patients with acute coronary syndrome? [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(1):10-15.
- [14] Katan M, Moon YP, Paik MC, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with atherosclerotic stroke risk: the Northern Manhattan Study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e83393.
- [15] Madjid M, Ali M, Willerson JT. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature[J]. *Tex Heart Inst J*, 2010, 37(1):25-39.
- [16] Thompson A, Gao P, Jimth G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9725):1536-1544.
- [17] Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA[J]. *Stroke*, 2009, 40(7):2332-2336.
- [18] Gorelick PB. Lipoprotein-Associated phospholipase a2 and risk of stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12A):S34-S40.
- [19] 中国老年学会心脑血管病专业委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议(2015)[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(10):843-847.
- [20] Persson M, Berglund G, Nelson JJ, et al. Lp-PLA2 activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke: a population-based cohort study from Malmö, Sweden [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(1):191-198.
- [21] Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Stroke*, 2009, 40(2):376-381.
- [22] 夏文翠, 胡中扬, 宋治. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血性脑卒中相关性的 Meta 分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(2):208-214.
- [23] Delgado P, Chacón P, Penalba A, et al. Temporal profile and prognostic value of Lp-PLA2 mass and activity in the acute stroke setting[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2):532-536.
- [24] Oei HH, Van Der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2005, 111(5):570-575.

- [25] Elkind MS, Tai WL, Coates K, et al. Lipoprotein-Associated phospholipase a(2) activity and risk of recurrent stroke[J]. Cerebrovascular Diseases, 2009, 27(1): 42-50.
- [26] Massot A, Pegri D, Penalba A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 testing usefulness among patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease[J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 181-187.
- [27] Delgado P, Chacón P, Penalba A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity is associated with large-artery atherosclerotic etiology and recurrent stroke in TIA patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 33(2): 150-158.
- [28] Elkind MS, Leon V, Moon YP, et al. High-sensitivity C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 stability before and after stroke and myocardial infarction [J]. Stroke, 2009, 40(10): 3233-3237.
- [29] Lin JX, Zheng HW, Cucchiara BL, et al. Association of Lp-PLA(2)-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke[J]. Neurology, 2015, 85(18): 1585-1591.
- [30] Kara H, Akinci M, Degirmenci S, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 1451-1457.
- [31] 郭荷娜, 王妮, 王倩, 等. 急性脑梗死患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与病情轻重关系的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(18): 2666-2667, 2670.
- [32] Liu YS, Hu XB, Li HZ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with characteristics of vulnerable coronary atherosclerotic plaques[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(6): 914-922.
- [33] Liu J, Wang W, Qi YE, et al. Association between the Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and the Progression of Subclinical Atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(6): 532-542.
- [34] Colley KJ, Wolfert RL, Cobble ME. Lipoprotein associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk[J]. EPMA J, 2011, 2(1): 27-38.
- [35] 冯文清, 石彦彦, 吴保鑫, 等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 和脑梗死患者颈动脉斑块稳定性之间的关联[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 25-27.
- [36] Wang Y, Zhang J, Qian Y, et al. Association of Lp-PLA2 mass and asymptomatic intracranial and extracranial arterial stenosis in hypertension patients [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130473.
- [37] 王惠, 董万利, 马先军, 等. 影响进展性卒中的相关因素分析[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2014, 8(1): 51-54.
- [38] 潘杨, 张丽. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与轻型缺血性卒中早期神经功能恶化风险分层的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(8): 991-994.
- [39] 王惠, 马先军, 董万利, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 对大动脉粥样硬化型脑梗死病情进展的预测价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(7): 407-410.
- [40] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(2): 517-584.
- [41] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)[J]. Int J Behav Med, 2012, 19(4): 403-488.