

脂蛋白相关磷脂酶 A2 在缺血性脑卒中中的作用

谢武 涂柳 陈道辉 伍瑶佳 李海鹏

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0123-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.030

脂蛋白相关磷脂酶 A2 是新型的血管特异性炎症标志物,炎症是动脉粥样硬化形成的病理基础,脂蛋白相关磷脂酶 A2 参与了动脉粥样斑块形成的发生、发展、不稳定性及破裂的各个阶段,是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素,其在缺血性脑卒中的作用做了大量研究。缺血性脑卒中致残率、病死率较高,是影响人类健康与生活质量的主要原因之一。缺血性脑卒中的常见病因为动脉粥样硬化,而炎症在动脉粥样硬化形成过程中起着本质作用^[1]。近年来有研究发现脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2,LP-PLA2)是新型的血管特异性炎症标志物^[2],并且其对预测动脉粥样硬化斑块易损性的敏感性高于 CRP。LP-PLA2 参与了动脉粥样斑块形成的发生、发展、不稳定性及破裂的各个阶段^[3],目前已成为心脑血管疾病研究的热点,且国内外大量研究表明 LP-PLA2 对急性脑卒中的发生与复发有预测作用,是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素^[4-5]。2015 年我国颁布了《脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用中国专家建议》推荐将 LP-PLA2 检测用于冠心病及缺血性脑卒中的危险预测^[6]。本研究回顾国内外 LP-PLA2 在缺血性脑卒中的作用的相关报道作一综述。

1 概述

1.1 LP-PLA2 的生物学特性

LP-PLA2 又名血小板活化因子(PAF)乙酰水解酶,由 441 个氨基酸组成的分子量为 45 kDA 的非 Ca^{2+} 依赖性蛋白质^[7],能催化 PAF 和氧化磷脂(oxPL) sn2 位点的酯键水解。血浆中绝大多数 LP-PLA2 与低密度脂蛋白(LDL)结合,少量与高密度脂蛋白(HDL)结合,因此 LP-PLA2 也被称作低密度相关血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)^[8]。LP-PLA2 由单核/巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生,主要表达于动脉粥样硬化斑块坏死中心和巨噬细胞富集区^[9]。LP-PLA2 能迅速降解氧化 LDL 中存在的极性磷脂,从而产生溶血磷脂酰胆碱(lysoPC)和氧化非酯化脂肪酸(ox-NEFAs),这些脂肪酸具有广泛的促炎和促凋亡作用^[10-11]。

有证据表明,这些促炎脂质在促进动脉粥样硬化斑块形成中起调节作用,导致坏死核心的形成,包括白细胞的募集

和活化^[12]、诱导凋亡^[13-14]、死细胞的清除功能受损^[15-16]以及巨噬细胞和单核细胞向动脉粥样硬化斑块的积极募集^[17],并且 LP-PLA2 产物(lysoPC 和 ox-NEFAs)可能在确定斑块不稳定性中起关键作用^[9],它能趋化炎症因子的运动,从而加重斑块炎症反应,同时还能使斑块的易损性提高,斑块破裂易损性提高往往会导致斑块产生破裂。这种趋化反应使得动脉粥样硬化斑块中的炎症细胞产生更多的 LP-PLA2,导致 LP-PLA2 上调和动脉粥样硬化进展的自我增强循环^[18]。

1.2 LP-PLA2 水平的检测

LP-PLA2 标本采集及贮存:血 LP-PLA2 相对稳定,生物变异性较小,标本采集要求不高,无需禁食,也无需固定体位和时间,但采血前 2h 需避免剧烈活动。LP-PLA2 标本检测可采用血清或肝素、枸橼酸钠、乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)等抗凝血浆^[19]。

LP-PLA2 的测定:LP-PLA2 测定方法有酶浓度法和酶活性法,浓度法中最常用的是酶联免疫吸附试验(ELISA)法,但因其精密度低,试剂开瓶后稳定性差,检测耗时长,工作效率低,目前已逐渐淘汰。酶活性法主要为连续检测法,检测原理是利用酶与底物活性位点的特异性识别,常见特异性底物有 1-肉豆蔻酰-2-(4-硝基苯基琥珀酰基)-sn-丙三基-3-磷酸胆碱以及 1-癸酰基-2-(4-硝基苯基戊二酰基)磷脂酰胆碱,与浓度法相比,酶活性法抗干扰能力更强,精密度更高,线性范围更宽,稳定性更佳,自动化程度高,整合入流水线检测效率高,故现在越来越推荐酶活性检测 LP-PLA2 水平。最近,用于测量 LP-PLA2 活性的试剂(diaDexus, San Francisco, CA)获得 FDA 批准,在评估 LP-PLA2 活性测定中发现,LP-PLA2 活性测定在 Cobas c501 平台上显示出准确和精确的性能特征,与先前的免疫测定相比,测定性能显著提高,在临床实践中允许采用 LP-PLA2 活性测定^[20]。

LP-PLA2 的参考区间:LP-PLA2 水平受性别和种族影响,就 ELISA 法而言,国外报道成人血清 LP-PLA2 参考区间男性为 131~376(平均 251) $\mu\text{g/L}$ (ng/mL),女性为 120~342(平均为 174) $\mu\text{g/L}$ (ELISA)。女性低于男性,可能与雌激素水平有关。建议 LP-PLA2 < 200 $\mu\text{g/L}$ 为正常水平,200~223 $\mu\text{g/L}$ 为中度升高,≥ 223 $\mu\text{g/L}$ 为升高。目前国内尚无大规模 LP-PLA2 水平人群研究及适合国人的参考区间报道。国内小规模研究提示 LP-PLA2 水平 < 175 $\mu\text{g/L}$ 为正常,如 > 175 $\mu\text{g/L}$ 提示心血管事件风险增加。据国外报道,酶活性法常用参考范围为女性 194~640 U/L(18~49 岁),208~698 U/L(50~88 岁),男性 230~728 U/L^[21]。

基金项目:科卫联合课题(编号为 2018JJ6005)

作者单位:423000 湖南省郴州市南华大学附属郴州医院(谢武 涂柳 陈道辉 伍瑶佳);郴州市第一人民医院神经内科[李海鹏 (通信作者,南方医科大学附属郴州医院)]

2 Lp-PLA2 基因多态性与缺血性脑卒中

近年来 LP-PLA2 基因多态性成为研究的重点,研究证明 LP-PLA2 基因多态性可能与冠心病和糖尿病的发生有关^[22-23]。PLA2G7 基因影响 Lp-PLA2 浓度和活性水平^[24],而 Lp-PLA2 作为动脉粥样硬化的炎性标志物,因此 LP-PLA2 基因多态性是否与缺血性脑卒中相关越来越受到关注。Hiramoto 等^[25]报道 Lp-PLA2 V279F 基因多态性是脑卒中的遗传危险因素。中国北方汉族人群 PLA2 G7 基因多态性与缺血性脑卒中的关系研究表明,A379V 的 VV + AV 基因型($OR = 1.47, 95\%CI = 1.07 \sim 2.02, P = 0.02$),AV 基因型($OR = 1.43, 95\%CI = 1.03 \sim 1.98, P = 0.03$),A379V 是缺血性脑卒中较强的影响因素^[26]。Li 和 Ye^[27]报道,Lp-PLA2 A379V 基因多态性与缺血性脑卒中显著相关,并且 CC 基因型是缺血性脑卒中的危险因素。Wang 等人发现了单核苷酸多态性(SNP)G994T^[28]。此外,日本研究者发现 Lp-PLA2 G994T 基因多态性可导致酶活性完全丧失。在进一步探讨 Lp-PLA2 G994T 基因变异对中国人群缺血性脑卒中发病机制的影响的研究中选取缺血性脑卒中的中国患者 348 例,健康对照组 260 例,进行 G994T 基因多态性基因分型,测定 Lp-PLA2 活性,结果显示 2 组的基因型分布存在显著差异,即使在调整了潜在混杂因素的影响后 GT 或 TT 基因型与缺血性卒中风险较高相关(GT 基因型: $OR = 1.26, 95\%CI = 1.00 \sim 2.20, P = 0.046$;TT 基因型: $OR = 2.51, 95\%CI = 1.02 \sim 5.91, P = 0.037$)。此外,缺血性脑卒中患者和携带 T 等位基因的对照组均表现出较低的 Lp-PLA2 活性和较高的 oxLDL 水平,结果表明 Lp-PLA2 G994T 基因多态性可能是中国人群缺血性脑卒中的独立危险因素(GG 为 52.18,8.66,GT 为 28.27,4.36,TT 为 1.17,0.71),对照组为 38.61,6.17,GT 为 18.23,3.58,TT 为 0.86,0.32)^[29]。由此可见,Lp-PLA2 基因多态性可能是缺血性脑卒中的遗传危险因素;同时发现不同地域的人群其作用的基因位点并不完全一致,未来可能还会有更多的基因位点被发现,这些都需要更多、更全面的研究去验证。

3 Lp-PLA2 抑制剂的相关研究进展

Lp-PLA2 是由动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞释放到循环中,巨噬细胞的减少对 Lp-PLA2 的形成具有显著的影响^[30]。他汀类药物显著降低了动脉粥样硬化病变中巨噬细胞的含量、脂质滞留和内膜与中膜的比值,但增加了平滑肌细胞的含量。因此,他汀类药物可显著降低血浆和动脉粥样硬化斑块的 Lp-PLA2 水平,减轻局部炎症反应,提高斑块稳定性^[31-35]。

Darapladib 是一种新型的、可逆的、选择性的口服 LP-PLA2 活性抑制剂,它可抑制活跃的丝氨酸残基,并且减少溶血卵磷脂酰胆碱的数量和巨噬细胞表面粘附因子的表达,从而成为抗动脉粥样硬化的研究热点。I 期临床实验研究表明不同剂量的 Darapladib 均可降低血清中 LP-PLA2 的活性^[36]。有研究表明,Darapladib 通过抑制斑块的浸润、迁移

和脱落以降低糖尿病和高胆固醇血症猪晚期冠状动脉粥样硬化的发生^[37]。随后 Serruys 的多中心、国际性研究纳入 330 例经冠脉造影证实的冠状动脉粥样硬化患者,随机分为对照组和 darapladib 160 mg/d 的实验组,12 个月后实验组患者血浆中的 LP-PLA2 活性较前下降了 59%,经血管内超声观察发现对照组即使予以最佳的标准治疗,斑块坏死中央区的面积仍继续扩张,而实验组斑块坏死中央区的扩大被抑制,血管内超声证实斑块面积无变化^[38]。该实验表明,LP-PLA2 抑制剂 darapladib 在抗动脉粥样硬化、稳定斑块中起着重要作用。Fenning 等通过建立糖尿病和高脂血症的猪模型,喂养 darapladib 一段时间后对比冠状动脉与腹主动脉粥样硬化斑块的变化,结果显示斑块在冠状动脉有所减小,而腹主动脉处的粥样斑块进展未被抑制,说明 darapladib 诱导的斑块面积减小具有血管特异性^[39]。White 的双眼、随机、对照试验中纳入 15828 例稳定性心绞痛患者进行了大规模的临床研究 STABILITY,实验组予以 darapladib 160 mg/d,对照组予以安慰剂处理,中位随访 3.7 年发现实验组主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死或脑卒中)发生率为 9.7%,与对照组 10.4% 没有统计学差异,但主要冠状动脉事件和总的冠状动脉事件发生率较对照组有明显下降^[40]。因此,得出 darapladib 不能显著降低稳定型冠心病患者心血管死亡、心肌梗死或脑卒中的主要复合终点事件风险。O'Donoghue 在涉及多个国家的随机、双眼、对照试验 SOLID-TIMI 52 的又一次大规模临床研究中纳入急性冠状动脉综合征患者 13026 例,中位随访时间 2.5 年,darapladib 组与安慰剂组比较,2 组的主要终点事件(冠心病死亡、心肌梗死或急性心肌梗死再灌注)发生率为 16.3% vs. 15.6% 无显著差异,次要终点事件发生率亦无显著差异,而且 darapladib 组出现更多的肾脏疾病不良事件,其机制尚不明确^[41]。两项临床实验得出结论,darapladib 虽然降低了 LP-PLA2 的活性,但不能显著降低心脑血管终点事件的发生率,对患者临床结局无明显获益,并且带来一定的副作用,因此该药物应用于临床还有待进一步研究。

LP-PLA2 在动脉粥样硬化形成及进展中发挥着重要作用,动脉粥样硬化的发生和发展机制过程错综复杂,与多种因素有关,darapladib 单纯阻断某一特定靶点,临床治疗的总体效果则被削弱,III 期临床试验的失败对于动脉粥样硬化治疗靶点的探索提出了新的挑战。期待对 darapladib 有更深入的研究,为心脑血管病的治疗提供更多的策略。

4 Lp-PLA2 对缺血性脑卒中的预测

大量研究表明,Lp-PLA2 已成为心血管疾病独立的危险因素,而动脉粥样硬化、动脉炎性趋化是心脑血管病的共同基础。Lp-PLA2 独立于传统危险因素,其反应的敏感性、准确性强于 CRP、IL-6 等。Lp-PLA2 是否能更准确地预测缺血性脑卒中的发生与复发,成为了近几年来诸多学者的关注重点。

既往已有多项研究,美国一项纳入急性 TIA 患者,并检测急性期的 Lp-PLA2 水平的研究(n5167)发现,Lp-PLA2 浓度和活性的升高是大血管病变的病因,并且 Lp-PLA2 活

性与早期脑卒中的复发或死亡有关^[42]。在西班牙的一个急性 TIA 队列中也有类似的发现, Lp-PLA2 活性与大血管疾病和 7~30 d 内早期脑血管事件复发有关^[43]。Lp-PLA2 联合组在 32 项独立前瞻性研究中对 79,036 例参与者进行的联合分析显示, Lp-PLA2 浓度与活性均与脑卒中和心肌梗死风险的持续增加有关^[45]。我国的 CHANCE 亚组研究亦表明, 每增加 $30 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ Lp-PLA2 活性水平, 90 d 内脑卒中复发风险增加 7%^[44]。这些研究提示, Lp-PLA2 对缺血性脑卒中的发生与早期复发可能有预测作用, 且其水平与风险的增加呈正相关。

大量研究在近期进一步开展, 一项研究共招募 328 例住院患者, 其中 179 例急性脑梗死 (ACI) 和 149 例非 ACI 对照, ACI 患者血清 Lp-PLA2 水平明显高于非 ACI; ACI 复发患者血清 Lp-PLA2 水平明显高于非复发组。急性卒中中治疗组和非 ACI 对照组大动脉粥样硬化亚型中血清 Lp-PLA2 水平最高; 大动脉粥样硬化组及心源性栓塞组的 Lp-PLA2 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义; 小血管闭塞组与对照组无统计学意义。该研究证实, 在中国人群中高水平的 Lp-PLA2 可能是缺血性脑卒中的危险因素, 血清 Lp-PLA2 水平可能是 ACI 复发的预测因素^[45]。另一项评估 Lp-PLA2 水平 (浓度和活性) 与短暂性脑缺血发作 (TIA) 和/或首次缺血性脑卒中患者复发性血管事件的关系以及与普通人群脑卒中的关系的研究结果显示, TIA 和/或第 1 次缺血组的复发性血管事件 (467 例) 的汇总 $RR = 2.24 (95\% CI = 1.33 \sim 3.78)$, 而一般人群脑卒中 (1604 例) 的汇总 $RR = 1.47 (95\% CI = 1.10 \sim 1.97)$ 。在一般人群中 Lp-PLA2 浓度和活性水平与脑卒中风险的汇总 RR 分别为 $1.69 (95\% CI = 1.03 \sim 2.79)$ 和 $1.28 (95\% CI = 0.88 \sim 1.85)$ 。在 TIA 和首次缺血性脑卒中患者中升高的 Lp-PLA2 活性水平与复发性血管事件有关, 并且在一般人群中升高的 Lp-PLA2 水平与脑卒中风险相关^[46]。研究者在 PubMed, Embase 和 Cochrane 图书馆数据库搜索 2016 年 6 月之前发布的前瞻性队列研究, 调查了人群中 Lp-PLA2 与冠心病和缺血性脑卒中风险之间的关系, 得出较高的 Lp-PLA2 浓度和活性与冠心病和缺血性脑卒中风险增加有关^[47]。

另有研究评估了 Lp-PLA2 浓度与初始严重程度的关系, 收集了 488 例首发缺血性脑卒中并在 24 h 内发病的患者, 测量了 Lp-PLA2 浓度, 脑卒中的严重程度通过美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评估, 并在中位数二分法的 Lp-PLA2 类别之间进行了比较, 多变量 logistic 回归分析发现 Lp-PLA2 水平与入院 NIHSS 相关 ($r = 0.268, P < 0.001$)。Logistic 回归分析显示 Lp-PLA2 类别 ($OR = 2.37, 95\% CI = 1.44 \sim 3.90, P < 0.001$) 和每 100 ng/mL 水平 ($OR = 1.69, 95\% CI = 1.35 \sim 2.11, P < 0.001$) 均与严重程度独立相关。Lp-PLA2 类别和其他独立危险因素水平的增加均增加了曲线下面积 (从类别的 $0.676 \sim 0.718$ 和水平的 0.734)。Lp-PLA2 与缺血性脑卒中患者的入院严重程度独立相关, 这意味着 Lp-PLA2 对于预防严重卒中中具有潜在的预测价值^[48]。

虽然亦有报道, Lp-PLA2 浓度和活性与缺血性脑卒中

无关^[49], 但大量研究数据支持 Lp-PLA2 是缺血性脑卒中的独立危险因素, 在脑缺血卒中中发生与脑卒中后早期具有较高的浓度与活性对卒中中发生的预测与再次复发的提前预判均有参考价值, 且 Lp-PLA2 活性对预测更准确, 相关性更强。

5 结束语

Lp-PLA2 是新型的血管特异性炎症标志物, 在动脉粥样硬化的形成中起着重要作用, 是缺血性脑卒中的独立危险因素, 对缺血性脑卒中发生与复发的预测有一定的指导作用, 对急性缺血性脑卒中的严重程度与危险分层亦有一定的参考价值, 其与其他方面的关联如进展性脑卒中、认知功能障碍等需要更多的实验支持。Lp-PLA2 酶活性相比浓度对缺血性脑卒中的预测更准确, 目前用于测量 Lp-PLA2 活性的试剂 (diaDexus, San Francisco, CA) 已获得 FDA 批准, 理论上可推广于临床, 期待我国大规模的 Lp-PLA2 水平研究, 制定准确的参考区间。PLA2G7 基因影响 Lp-PLA2 浓度和活性水平, 构成了缺血性脑卒中的一个危险因素, 对于少见疾病的筛查可起到补充作用, 然而目前各基因位点作用的研究结果并不完全一致, 同样也期待多人群、跨地区的大型研究进一步明确机制。darapladib 是动脉粥样硬化的治疗靶点, 虽然 III 期临床试验并没有降低主要终点事件, 但降低了 Lp-PLA2 的活性, 其潜在价值的挖掘可能需要研究者们设计更加精密的实验。期待更多、更深层次的研究, 深入了解 Lp-PLA2, 统一标准, 为患者提供更优的临床决策。

参 考 文 献

- [1] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in atherosclerosis-Biology, epidemiology, and possible therapeutic target[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 923-931.
- [2] Jellinger P, Smith D, Mehta A, et al. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis: executive summary [J]. *Endocrine Practice*, 2012, 18(2): 269-293.
- [3] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A(2) and endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa) [J]. *Vasc Med*, 2011, 16(4): 247-252.
- [4] Anping C, Dongdan Z, Ruofeng Q, 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.
- [5] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9725): 1536-1544.
- [6] 中国老年学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 [J]. *中华医学信息导报*, 2015, 30(21): 9.
- [7] Burke JE, Dennis EA. Phospholipase a2 biochemistry [J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2009, 23(1): 49-59.

- [8] Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound to LDL and HDL[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(40):6256-6269.
- [9] Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11):2523-2529.
- [10] Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein (a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A₂ in atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(10):2094-2099.
- [11] Chauffe RJ, Wilensky RL, Mohler IE. Recent developments with Lipoprotein-Associated phospholipase a(2) inhibitors[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(1):43-47.
- [12] Shi Y, Zhang P, Zhang LF, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in leukocyte activation and inflammatory responses[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(1):54-62.
- [13] Carpenter KL, Challis IR, Arends MJ. Mildly oxidised LDL induces more macrophage death than moderately oxidised LDL: roles of peroxidation, lipoprotein-associated phospholipase A₂ and PPARgamma[J]. *FEBS Lett*, 2003, 553(1):145-150.
- [14] Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage[J]. *Circulation*, 2009, 119(13):1795-1804.
- [15] Perez R, Balboa MA, Balsinde J. Involvement of group VIA calcium-independent phospholipase A(2) in macrophage engulfment of Hydrogen peroxide-treated U937 cells[J]. *Journal of Immunology*, 2006, 176(4):2555-2561.
- [16] Aprahamian T, Rifkin I, Bonegio A, et al. Impaired clearance of apoptotic cells promotes synergy between atherogenesis and autoimmune disease[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2004, 199(8):1121-1131.
- [17] Quinn M, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(8):2805-2809.
- [18] Gonçalves I, Edsfieldt A, Ko NY, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA₂-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6):1505-1512.
- [19] Ghosh M, Tucker DE, Burchett S, et al. Properties of the group 1V phospholipase A₂ family[J]. *Prog Lipid Res*, 2006, 45(6):487-510.
- [20] Donato LJ, Meeusen JW, Callanan H, et al. Advantages of the lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity assay[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(1/2):172-175.
- [21] Feng LM, Feng GF, Chen Y. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in healthy Chinese Han adult serum[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(1):6.
- [22] Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ gene V279F polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(6):4089-4099.
- [23] Nelson TL, Biggs ML, Kizer JR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and future risk of type 2 diabetes: results from the Cardiovascular Health Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1695-1701.
- [24] Qi Y, Zhao D, Jia Z, et al. A previously unreported impact of a PLA₂G7 gene polymorphism on the plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and mass[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):37465.
- [25] M Hiramoto, H Yoshida, T Imaizumi, et al. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (val1279 → phe) is a genetic risk factor for stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28(12):2417-2420.
- [26] Liu X, Zhu RX, Tian YL, et al. Association of PLA₂G7 gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(6):404-408.
- [27] S Li, Y Ye. Correlations of Lp-PLA₂ activity and gene polymorphism with ischemic cerebral stroke[J]. *Lab Med*, 2016, 31(10):869-873.
- [28] Wang T, Karino K, et al. Effects of G994T in the Lp-PLA₂ gene on the plasma oxidized LDL level and carotid Intima-Media thickness in Japanese: the shimane study[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(7):742-747.
- [29] Ni J, Gu H, Hu WH, et al. Association of Lp-PLA₂ G994T gene polymorphism with risk of ischemic stroke in Chinese population[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(12):e21999.
- [30] Croons V, De Meyer I, Houten SM, et al. Effect of statins on the viability of macrophages and smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(3):269-275.
- [31] McConnell JP, Hoefner DM. Lipoprotein-associated phospholipase A₂[J]. *Clin Lab Med*, 2006, 26(3):679-697.
- [32] Qiao Z, Ren J, Chen H. Simvastatin reduces expression and activity of lipoprotein-associated phospholipase a(2) in the aorta of hypercholesterolaemic atherosclerotic rabbits[J]. *Journal of International Medical Research*, 2009, 37(4):1029-1037.
- [33] Pedersen MW, Koenig W, Christensen JH, et al. The effect of Marine n-3 fatty acids in different doses on plasma concentrations of Lp-PLA(2) in healthy adults[J]. *Eur J Nutr*, 2009, 48(1):1-5.
- [34] Macphee CH, Nelson JJ, Zalewski A. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ as a target of therapy [review][J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(4):442-446.
- [35] Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou MA, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A(2)[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(10):2236-2243.
- [36] Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(17):1632-1641.
- [37] Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ reduces complex coronary atherosclerotic plaque development[J]. *Nat Med*, 2008, 14(10):1059-1066.
- [38] Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman PA, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque[J]. *Circulation*, 2008, 118(11):1172-1182.