

IMPROVE REVIEW

免疫学诊断篇
Immunological Diagnosis

二〇一八年七月刊
July, 2018

Article Reading Guidance
文献导读


Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p06

 Featured Article
文献精读 | p30

 Original Article Reading
文献原文 | p37

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

联合主编 朱勇 博士
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

专刊编辑 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 吴涛明
Audit editor Taoming Wu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室
Guangdong Enterprise Key Laboratory of
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDX, Inc.

联系方式 yxsc@improve-medical.com
Contact Us

 **陽普醫療**
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

本期文献导读关注心血管生物标志物—脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)。Lp-PLA2 作为一种指示动脉粥样硬化斑块稳定性的新型生物标志物, 近年来越来越受到临床实践的重视, 已经被多家权威心血管学术组织录入到心血管病风险指南当中, 在心血管病风险分层中与 cTn 等系列生物标志物协同发挥作用。

作者介绍：

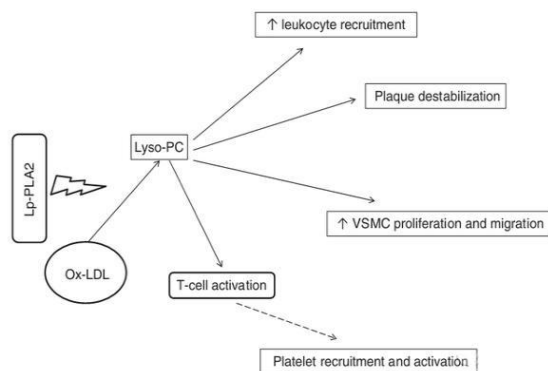
朱勇

第四军医大学医学学士、医学硕士、医学博士, 有多年医学免疫学教学和科研经历, 从事过疫苗制造和质量控制以及体外免疫学诊断试剂的研发工作。现任阳普医疗免疫学诊断产品线首席科学家。

邮件: zhuyong@improve-medical.com

Lp-PLA2 的生理病理学功能及其在临床实践中的应用

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是磷脂酶 A2 家族的成员之一, 具有促炎性磷脂代谢的作用, Lp-PLA2 也能产生促动脉粥样硬化作用的代谢产物, 如溶血性磷脂酰胆碱和氧化的游离脂肪酸。



一、Lp-PLA2 的性质和来源

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 也称为血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH), 其通过水解乙酰基使得血小板活化因子降解成无活性产物, 产生生物活性产物 LYSO-PAF 和

乙酸酯。Lp-PLA2 由 PLA2G7 基因编码, 含 441 个氨基酸残基, 分子量为 45kDa。

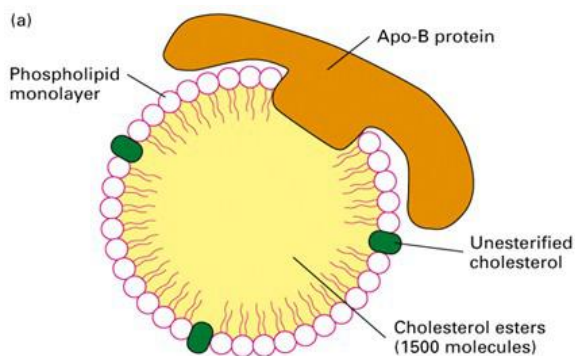
Lp-PLA2 主要由炎症细胞产生, 如巨噬细胞、单核细胞、肥大细胞以及活化的 T 淋巴细胞, 因此其本质上是一种炎症生物标志物。

二、Lp-PLA2 的病理生理学功能

Lp-PLA2 在血液循环中主要与低密度脂蛋白 (LDL) 结合在一起 (大约占总 Lp-PLA2 的三分之二), 只有不到 20% 的 Lp-PLA2 与高密度脂蛋白 (HDL) 结合在一起。

动脉粥样硬化的发生机理: 血液中含量升高的低密度脂蛋白 (LDL) 被氧化成“氧化的低密度脂蛋白” (ox-LDL), 后者能够附着在受损的血管内皮细胞上, 使得血管内皮细胞间隙加大, 然后穿过血管壁进入内皮下基质, ox-LDL 可刺激并募集血液循环中的单核细胞穿过血管壁进入内皮下, 在那里转化为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬 ox-LDL, 进一步变成泡沫细胞, 泡沫细胞变性坏死, 就在血管壁上形成了粥样硬化斑块。在斑块中浸润着炎症细胞, 存在持续的炎症反应。由于 Lp-PLA2 主要与 LDL 结合在一起, 因此动脉粥样硬化斑块中也含有大

量的 Lp-PLA2, Lp-PLA2 通过水解 LDL 中的氧化磷脂, 使得动脉粥样硬化斑块失去稳定性, 发生斑块出血、破裂甚至脱落, 从而引发一系列血管栓塞性心血管事件。因此目前业内的共识是 Lp-PLA2 参与了动脉粥样硬化的发展。



三、Lp-PLA2 的测量及其临床意义

(一) Lp-PLA2 活性和含量的测量

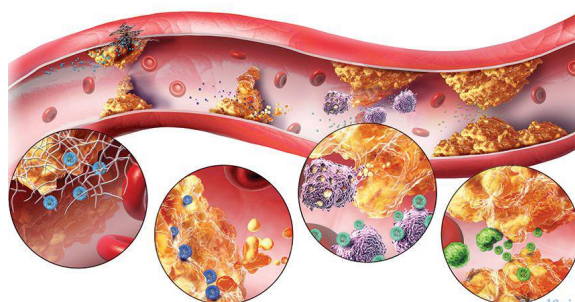
测量血液中的 Lp-PLA2 水平, 可以从两个维度进行: 浓度 (或含量) 和酶活性。尽管有研究认为酶活性的测定优于含量的测定, 理由是活性水平不易受样品处理和干扰物质的影响, 重复性更好, 在风险分层上的准确性更佳。但目前国际上关于 Lp-PLA2 的临床共识依然推荐检测 Lp-PLA2 的含量, 市面上多数商品化试剂盒测量的也是 Lp-PLA2 的含量。由于方法学的差异, 实验室应该根据各自的情况设定合理的 cutoff 值。

(二) 评估冠心病风险和中风风险

研究发现, Lp-PLA2 在不稳定动脉粥样硬化斑块中的含量远高于稳定性斑块, 动脉粥样硬化斑块破裂时, 其中的 Lp-PLA2 就会大量释放入血, 使得血液循环中的 Lp-PLA2 水平升高, 因此血液中 Lp-PLA2 的浓度一方面反映了动脉粥样硬化斑块的炎症情况, 另一方面也反映了动脉粥样硬化斑块的稳定性。因此检测血液中的 Lp-PLA2, 就能对血管栓塞性心血管事件的发生做出风险分层, 为有效预防心脑血管突发事件提供依据。多项前瞻性研究发现, Lp-PLA2 水平与冠心病和中风风险的增加呈正相关。

研究发现, 急性缺血性卒中患者在发病一年后的全因死亡率与患者血中的 Lp-PLA2 水平具有独立的相关性。接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 治疗的急性冠脉综合征 (ACS) 患者可通过检测患者的 Lp-PLA2 水平来预测全因死亡率和再住院风险。已知羧胺缺乏症患者脂质代谢发生改变而增加了心血管病风险, 亦可检测这些患者血中的 Lp-PLA2 水平来评估

此风险。糖尿病患者视网膜病变也是一种血管性疾病, 研究发现, 糖尿病患者血中较高的 Lp-PLA2 水平与患者死亡风险的增加和糖尿病视网膜病变的发生具有相关性, 并且糖尿病视网膜病变等级越高, Lp-PLA2 水平也越高。对于无症状颈动脉狭窄的患者, 可以通过检测患者血中的 Lp-PLA2 水平和全身炎症性生物标志物 (CRP、IL-4), 并联合超声检查来找出急需手术或血管内治疗来预防中风的个体。



四、Lp-PLA2 作为治疗靶点的探索

鉴于 Lp-PLA2 在动脉粥样硬化发展中的作用, 曾经使人们产生了是否可以利用 Lp-PLA2 作为动脉粥样硬化治疗靶点的想法。一种 Lp-PLA2 的抑制剂 darapladib 被用于临床研究, 共有 13026 名发生急性冠脉综合征 (ACS) 的患者接受了试验, 这些患者被随机分组, 分别给予 darapladib 或安慰剂, 治疗时间中位数为 2.5 年, 复合主要终点为心血管死亡、心肌梗塞或急性冠状动脉再造。但结果并未显示出 darapladib 能够改善主要终点和次要终点。由于研究还存在诸多缺陷, 尚需今后进一步研究证实。

五、Lp-PLA2 生物标志物适用人群

1. 具有中等和高风险心血管疾病的个体;
2. 患有冠状动脉疾病的个体;
3. 患有症状性颈动脉疾病、外周动脉疾病、腹主动脉瘤和糖尿病的个体;
4. 中风或中风风险较高的个体。



参考文献

1. Siddiqui MK, et al. Lp-PLA2 activity is associated with increased risk of diabetic retinopathy: a longitudinal disease progression study. 2018 Apr 6.
2. Yamaura S, et al. Novel enzymatic method for assaying Lp-PLA2 in serum. *Clin Chim Acta*. 2018;481:184-188.
3. Mattina A , et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity is increased in patients with definite familial hypercholesterolemia compared with other forms of hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28(5): 517-523.
4. Tibuakuu M , et al. Usefulness of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and C-Reactive Protein in Identifying High-Risk Smokers for Atherosclerotic Cardiovascular Disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(9):1056-1064.
5. Keleşoğlu M, et al. The relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 with cardiovascular risk factors in testosterone deficiency. *Turk J Urol*. 2018;44(2):103-108.
6. Jackisch L, et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids. *Diabetologia*. 2018;61(5):1155-1166.
7. Sofogianni A, et al. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(3):291-296.
8. Topbas C , et al. Measurement of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 by Use of 3 Different Methods: Exploration of Discordance between ELISA and Activity Assays. *Clin Chem*. 2018;64(4):697-704.
9. Hayek J, et al. Lactonase Activity and Lipoprotein-Phospholipase A2 as Possible Novel Serum Biomarkers for the Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and Rett Syndrome: Results from a Pilot Study. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:5694058.
10. Sairam SG, et al. The role of Lp-PLA2 and biochemistry parameters as potential biomarkers of coronary artery disease in Asian South-Indians: a case-control study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec;7(6):589-597.
11. Huang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low-density lipoprotein in young patients with acute coronary syndrome in China. *Sci Rep*. 2017 ; 7(1) : 16092.
12. Yang L, et al. The Prognostic Value of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in the Long-Term Care of Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Jan 1.
13. Cai R, et al. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Is Associated with Risk of Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Sci Rep*. 2017 ; 7(1) : 12311.
14. Han L, et al. Prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass for all-cause mortality and vascular events within one year after acute ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2017;266:1-7.
15. Güngör ZB, et al. Possible effects of lipoprotein-associated phospholipase A2 single-nucleotide polymorphisms on cardiovascular risk in patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Aug 17:1-9.
16. Štefanič P, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 as a marker of vulnerable atherosclerotic plaque in patients with internal carotid artery stenosis. *Georgian Med News*. 2017;267:27-34.
17. Chen D, et al. RBP4/Lp-PLA2/Netrin-1 signaling regulation of cognitive dysfunction in diabetic nephropathy complicated with silent cerebral infarction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(8) : 547-553.
18. Yang Y, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;160:40-45.
19. Kocak S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Turk J Emerg Med*. 2016 ; 17(2) : 56-60.
20. Li D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017;471:38-45.
21. Younus A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: A systematic review. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):328-337.
22. Acosta S, et al. Lp-PLA2 activity and mass for prediction of incident abdominal aortic aneurysms: A prospective longitudinal cohort study. *Atherosclerosis*. 2017; 262:14-18.
23. Yang L, et al. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):27-39.
24. Garg PK, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident peripheral arterial disease in a multi-ethnic cohort: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med*. 2017;22(1):5-12.
25. Garg PK, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident peripheral arterial disease in a multi-ethnic cohort: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med*. 2017 Feb;22(1):5-12.
26. Kim M, et al. The metabolites in peripheral blood mononuclear cells showed greater differences between patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes and healthy controls than those in plasma. *Diab Vasc Dis Res*. 2017 Mar;14(2):130-138.
27. Lin XH, et al. Influence of short-term intensive insulin therapy on plasma concentration of lipoprotein-associated phospholipase A(2) and secretory phospholipase A(2) in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017 Feb 1;56(2):127-129.
28. Ma M, et al. Correlations Between LP-PLA2 Gene Polymorphisms and Susceptibility and Severity of Acute Pancreatitis in a Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Apr;21(4):206-212.
29. Acharya NK, et al. Retinal pathology is associated with increased blood-retina barrier permeability in a diabetic and hypercholesterolaemic pig model: Beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor Darapladib. *Diab Vasc Dis Res*. 2017 May;14(3):200-213.

30. Wei L, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction. *Neuroreport*. 2017 Apr 12;28(6):325-330.
31. Li D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb;465:22-29.
32. Ge PC, et al. Synergistic Effect of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Classical Risk Factors on Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(5):953-968.
33. Wu X, et al. Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Level Is an Independent Predictor of High Thrombus Burden in Patients With Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J*. 2016 Dec 2;57(6):689-696.
34. Acar T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 can be a diagnostic marker in the early stage diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Turk J Med Sci*. 2016 Jan 5;46(1):120-5.
35. Wallentin L, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 21;5(6).
36. Arsenault BJ, et al. Emerging Cardiovascular Disease Biomarkers and Incident Diabetes Mellitus Risk in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease (from the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol*. 2016 Aug 15;118(4):494-8.
37. Garg PK, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Incident Peripheral Arterial Disease in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):750-6.
38. Mahmut A, et al. Circulating Lp-PLA2 is associated with high valvuloarterial impedance and low arterial compliance in patients with aortic valve bioprostheses. *Clin Chim Acta*. 2016 Apr 1;455:20-5.
39. Cheraghi A1, et al. Comparison of Serum LP-PLA2 Level and some Nutritional Factors between Well-Controlled and Poorly-Controlled Diabetic Patients. *Acta Med Iran*. 2015 Nov;53(11):690-6.
40. Kimak A1, et al. Lipids and lipoproteins and inflammatory markers in patients with chronic apical periodontitis. *Lipids Health Dis*. 2015 Dec 14;14:162.
41. Bonnefont-Rousselot D, Lp-PLA2, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques. *Ann Pharm Fr*. 2016 May;74(3):190-7.
42. Herbst SM, et al. LIS1-associated classic lissencephaly: A retrospective, multicenter survey of the epileptogenic phenotype and response to antiepileptic drugs. *Brain Dev*. 2016 Apr;38(4):399-406.
43. Li Y. Analysis of intima-media thickness of carotid artery and lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart diseases of different types. *Technol Health Care*. 2015;23 Suppl 1:S147-50.
44. Talmud PJ, et al. Deciphering the Causal Role of sPLA2s and Lp-PLA2 in Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2281-9.
45. Tonkin AM, et al. Biomarkers in stable coronary heart disease, their modulation and cardiovascular risk: The LIPID biomarker study. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:499-507.
46. Lin J, et al. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1585-91.
47. Wang Y, et al. Association of Lp-PLA2 Mass and Asymptomatic Intracranial and Extracranial Arterial Stenosis in Hypertension Patients. *PLoS One*. 2015 Jun 22;10(6).
48. Xu RX, et al. Relationship between plasma phospholipase A2 concentrations and lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2015 Jun 15;446:195-200.
49. Cai A, et al. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Feb 26;15:14.
50. Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015 Jan 26;2015:6.

小
巧
与
精
致
难
以
置
信
的
融
合



Immuno-Sign QT-200

干式荧光免疫定量检测平台



Article Abstract Collection

文献摘要

本期文献摘要版块聚焦于新型心肌生物标志物 Lp-PLA2，其主要作为动脉粥样斑块失稳定性标志物用于心血管疾病的诊断、预后和风险评估。

参考文献摘要翻译

1. Siddiqui MK, et al. Lp-PLA2 activity is associated with increased risk of diabetic retinopathy: a longitudinal disease progression study. 2018 Apr 6.

摘要

目的/假设：该研究的目的是检查脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 活性水平与糖尿病视网膜病变和视网膜病变等级变化之间的关系。

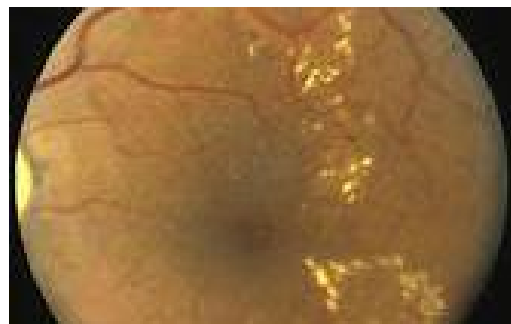
方法：这是一项队列研究，收集糖尿病参与者基线水平的血清，并常规收集糖尿病视网膜筛查数据。来自 GoDARTS (苏格兰泰赛德糖尿病审核和研究遗传学) 研究队列的 2 型糖尿病患者用于该研究。该队列由苏格兰泰赛德地区的苏格兰血统白人个体组成。在 3 年的随访期 (n = 1364) 中通过分层的 Lp-PLA2 活性水平 (四分位数) 对无疾病状态发展为糖尿病视网膜病变进行了研究，通过将死亡模型化为竞争性风险来进行生存分析。对于转换到更严重的等级也进行了相同的分析。

结果：具有最高四分位数 Lp-PLA2 活性的患者发生糖尿病视网膜病变的危险性是最低四分位数 Lp-PLA2 活性患者的 2.08 倍。Lp-PLA2 活性水平越高，则向所有等级转换的风险越大，二者具有显著相关性。具有最高四分位数 Lp-PLA2 活性的患者发生可观察 (或更严重) 和可参照 (或更严重) 的视网膜病变的危险性分别是最低四分位数 Lp-PLA2 水平患者的 2.82 倍和 1.87 倍。

结论/解释：较高的 Lp-PLA2 水平与死亡风险增加和糖

尿病视网膜病变的发生相关，并且与转变为更严重的糖尿病视网膜病变等级也有关。这些关联与计算的低密度脂蛋白胆固醇和其他传统的危险因素无关。此外，该生物标志物研究表明，测量 Lp-PLA2 的时间点越接近病情分析的时间点，关联性越好。

关键词：糖尿病并发症；电子病历；流行病学；血脂/脂蛋白；微血管疾病；视网膜病变



2. Yamaura S, et al. Novel enzymatic method for assaying Lp-PLA2 in serum. Clin Chim Acta. 2018;481:184-188.

摘要

背景：测量脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 可作为传统心血管危险因素的辅助手段，用于鉴别心血管事件风险较高的个体。这可以通过使用 ELISA 平台定量蛋白质浓度或通过使用血小板活化因子 (PAF) 类似物作为底物测量 Lp-PLA2 活性来进行。在此，开发了使用 1-O-

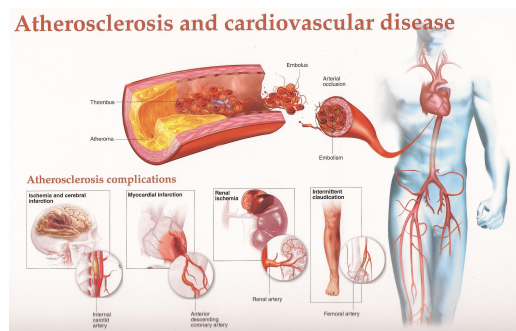
Hexadecyl-2-acetyl-rac-glycero-3-phosphocholine (rac C16PAF) 的 Lp-PLA2 酶活性测定方法。

方法：利用新发现的溶酶体特异性磷脂酶 D [溶血磷脂酶 D (LysoPLD)] 的底物特异性，Lp-PLA2 将 1-O-Hexadecyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (C16 PAF) 水解为 1-O-Hexadecyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine (LysoPAF)。LysoPLD 作用于 LysoPAF，用胆碱氧化酶检测水解释放出的胆碱。

结果：通过 Lp-PLA2 酶活性测定法测量的 Lp-PLA2 活性与两种化学 Lp-PLA2 活性测定法 (即 LpPLA2 FS 和 PLAC 测试法) 以及 ELISA 法测定结果进行对比的回归分析，获得以下相关系数：分别为 0.990、0.893 和 0.785 (n = 30)。

结论：这种 Lp-PLA2 酶活性测定与化学 Lp-PLA2 活性测定方法相比，其优点包括以下方面：(1) 仅需要两种试剂就能够使用一种校准品进行简单的两点线性校准；(2) 不需要使用血清中酯酶样活性的抑制剂。

关键词：1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine；酶学测定法；Lp-PLA2；溶血磷脂酶 D；PAF；PAF-AH



3. **Mattina A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity is increased in patients with definite familial hypercholesterolemia compared with other forms of hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(5): 517-523.**

摘要

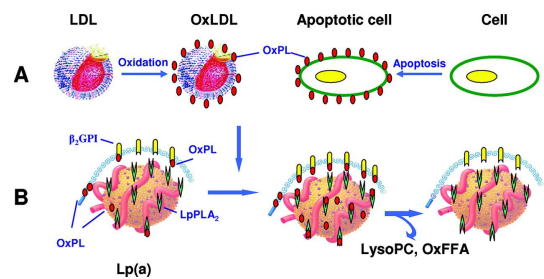
背景和目的：脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂) 在动脉粥样硬化发展中起关键作用。它被认为是心血管疾病 (CVD) 和斑块脆弱性风险增加的标志。家族性高胆固醇血症 (FH) 是一种遗传疾病，其特征在于血浆中低密度脂蛋白胆固醇水平升高和早期 CVD 发病率较高。我

们的目的是评估具有确定性 FH 和非确定性 FH 的高胆固醇血症患者人群中的 Lp-PLA₂ 活性的差异。

方法和结果：连续招募高胆固醇血症患者，依据荷兰血脂临床网络标准 ≥ 8 定义确定性 FH。所有患者均接受常规临床检查和生物学评估，并测量血液样本中的 Lp-PLA₂ 活性。469 例患者中，118 例为确定性 FH。确定性 FH 患者的 Lp-PLA₂ 活性显著高于非确定性 FH 患者 (206.5 ± 54.5 比 180.8 ± 48.4 nmol/min/mL, $p < 0.0001$)。Lp-PLA₂ 与总胆固醇、LDL-C 和载脂蛋白 B 呈正相关，与 HDL-C 和载脂蛋白 A-1 呈负相关。在多变量分析中，确切性 FH 诊断、LDL-C、HDL-C 和他汀治疗仍然与 Lp-PLA₂ 相关，但与收缩压无关。

结论：确定性 FH 患者的 Lp-PLA₂ 活性高于非确定性 FH 患者，且不依赖于 LDL-C 水平和他汀治疗。这些结果突出了高胆固醇血症患者中 FH 受试者的特定表型。随着 Lp-PLA₂ 活性增加，FH 患者表现出更严重的动脉粥样硬化，这可能导致更高的心血管风险。我们的研究结果强化了他汀类药物潜在的有益多效性作用，以及对 FH 患者进行适当识别和治疗的需求。

关键词：心血管疾病；心血管风险；家族性高胆固醇血症；脂蛋白相关磷脂酶 A₂；低密度脂蛋白；斑块脆弱性；他汀类药物治疗；血管炎症

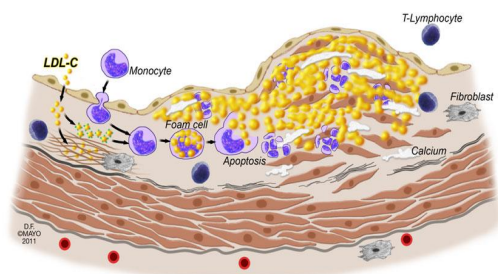


4. **Tibuakuu M, et al. Usefulness of Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Activity and C-Reactive Protein in Identifying High-Risk Smokers for Atherosclerotic Cardiovascular Disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2018;121(9):1056-1064.**

摘要

尽管吸烟是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的致病因素，但对其机制尚未完全了解。我们评估了吸烟和炎症标志物与 ASCVD 风险之间的联合关系。我们在访

问 (1996 至 1998 年) 中对 10506 名动脉粥样硬化风险社区参与者测试了自我报告的吸烟状态 (从未, 以前, 当前) 和强度 (包/天) 与脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 活性和高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 之间的交叉关联性。使用针对人口统计学和传统 ASCVD 风险因素调整的 Cox 危险模型, 我们检查了吸烟状况和强度与平均 17 年中判定的 ASCVD 事件 (n = 1745 例) 之间的关联, 并按 Lp-PLA2 和 hsCRP 水平进行分层。当前吸烟者中每日吸烟量较高者与 Lp-PLA2 和 hsCRP 水平升高呈线性相关。与从不吸烟者相比, 当前吸烟者 ASCVD 事件的风险比为 2.04 (95%CI 1.76~2.35)。在当前的吸烟者中, 1 包/天的 ASCVD 风险为 1.39 (1.10-1.76)。Lp-PLA2 活性 $\geq 253\text{nmol/min/mL}$ 和 hsCRP $> 3\text{mg/L}$ 均能确定当前吸烟者中 ASCVD 发生风险最高者, 二者的危险比相似。基于当前吸烟者的吸烟强度, hsCRP 的风险分层更好。在当前的吸烟者中, hsCRP 改进的 ASCVD 预测超越传统危险因素, 且优于 Lp-PLA2 (hsCRP 的 C-statistic 为 0.675, Lp-PLA2 则为 0.668, $p = 0.001$)。在这个长期随访的大型队列中, 我们发现吸烟强度与 Lp-PLA2 活性、hsCRP 及 ASCVD 事件之间存在剂量-反应关系。尽管 Lp-PLA2 活性和 hsCRP 分层都能确定当前吸烟者中的高风险人群, 但 hsCRP 可以对于未来发生 ASCVD 的风险进行更好的分层。



5. Keleşoğlu M, et al. The relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 with cardiovascular risk factors in testosterone deficiency. *Turk J Urol.* 2018;44(2):103-108.

摘要

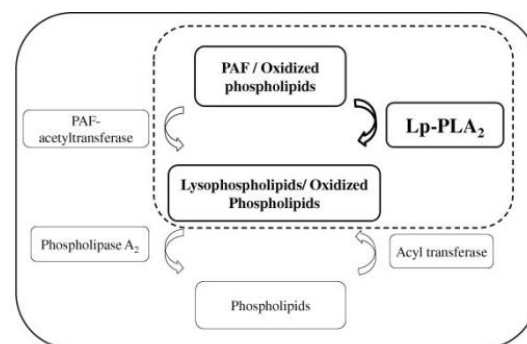
目的: 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 由于其具有水解磷脂和促炎性产物释放的功能, 在动脉粥样硬化炎症过程中发挥作用, 被认为是血管风险的新型生物标志物。在本研究中, 我们旨在探讨 Lp-PLA2 的改变及其与睾酮缺乏患者中其他心血管危险因素的关系。

材料与方法: 40 名年龄在 18-50 岁之间的性腺发育不良男性和 30 名健康男性被纳入本研究。对所有受试者进行身高体重、腰臀围、体重指数 (BMI) 血压和体脂肪的测量。同时测量血糖、白蛋白、总胆固醇、HDL-胆固醇、LDL-胆固醇、甘油三酯、高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、apo-A1、apo-B、纤维蛋白原、胰岛素、总睾酮、性激素结合球蛋白 (SHBG)、小致密低密度脂蛋白 (sd-LDL)、对氧磷酶 1、氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 和 Lp-PLA2。计算游离和生物可利用的睾酮水平。数据管理采用统计程序 SAS 版本 9.2 进行。使用方差分析 (ANOVA)、Kruskal-Wallis 检验、Wilcoxon 检验、相关性分析和卡方分析进行统计学评估。P 值 < 0.05 被认为具有显著的统计学意义。

结果: 在性腺功能减退症患者中, Lp-PLA2 水平的显著增加与动脉粥样硬化的危险因素相伴随, 如总胆固醇、apo-B、sd-LDL、体重、BMI、体脂百分比的增加和对氧磷酶 1 水平的降低。尽管差异并不显著, 但与对照组相比, 性腺机能减退患者的 ox-LDL、hs-CRP、甘油三酯、LDL-胆固醇水平同样升高。与睾酮水平最低的继发性性腺机能减退组相比, Lp-PLA2 的平均水平最高。

结论: 我们的研究表明, 睾酮缺乏症通过其对脂质代谢的影响增加心血管风险, Lp-PLA2 可用于评估这种风险。

关键词: 心血管系统; 性腺功能低下; 磷脂酶 A2



6. Jackisch L, et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids. *Diabetologia.* 2018;61(5):1155-1166.

摘要

目的/假设: 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种循环巨噬细胞衍生因子, 随肥胖而增加, 并导致心血管

疾病 (CVD) 的高风险。尽管如此,它在脂肪组织和脂肪细胞中的作用还不清楚。因此,本研究的目的是阐明 Lp-PLA2 在不同脂肪组织库和 2 型糖尿病中的表达,并确定肥胖和 2 型糖尿病的标志物是否与循环 Lp-PLA2 相关。最终目的是在体外脂肪细胞模型中评估胆固醇对细胞 Lp-PLA2 的作用。

方法:分析来自瘦组 (44.4±6.2 岁; BMI 22.15±1.8kg/m², n = 23), 超重组 (年龄 45.4±12.3 岁; BMI 26.99±1.5kg/m², n = 24), 肥胖组 (年龄 49.0±9.1 岁; BMI 33.74±3.3kg/m², n = 32) 和 2 型糖尿病妇女 (年龄 53.0±6.13 岁; BMI 35.08±8.6 kg/m², n = 35) 的人体测量和生物化学差异,作为一项已获伦理学批准研究的一部分。在脂肪组织样品中评估 PLA2 及其同种型的基因和蛋白质表达,进行血清分析以评估循环 Lp-PLA2 及其与心脏代谢风险标志物的关联。使用人类脂肪细胞模型 Chub-S7 来研究 Lp-PLA2 在脂肪细胞内的变化。



结果:微阵列分析显示肥胖能影响 Lp-PLA2 和钙非依赖性 PLA2 (iPLA2) 异构体 ($p < 0.05$)。还观察到 2 型糖尿病状态显著改变腹部皮下 (AbdSc) Lp-PLA2 的基因和蛋白质水平 ($p < 0.01$),但对网膜和脂肪组织没有影响。此外,循环 Lp-PLA2 和代谢标志物的多变量逐步回归分析显示,非糖尿病个体中 Lp-PLA2 的最大预测因子是 LDL-胆固醇 ($p = 0.004$)。此外,在 2 型糖尿病患者中,氧化型低密度脂蛋白 (oxLDL)、三酰甘油和 HDL-胆固醇是重要的预测因子,占方差的 59.7% ($p < 0.001$)。随后的体外研究通过 mRNA 表达、蛋白水平和免疫化学证实了人类脂肪细胞是 Lp-PLA2 的来源。进一步的体外实验表明,用 LDL-胆固醇或 oxLDL 处理能导致 Lp-PLA2 的显著上调,而抑制 Lp-PLA2 则使 oxLDL 的产生减少 19.8% ($p < 0.05$)。

结论/解释:我们的研究表明脂肪组织和脂肪细胞是 Lp-PLA2 的活性来源,通过脂肪库和代谢状态进行差异调节。此外,循环 Lp-PLA2 的水平似乎受到 2 型糖尿病不良脂质谱的影响,这可能部分通过调节脂肪细胞中的 LDL-胆固醇和 oxLDL 的代谢而发挥作用。

关键词:脂肪组织;炎症;血脂;脂蛋白相关磷脂酶 A2;低密度脂蛋白;肥胖;氧化低密度脂蛋白;2 型糖尿病

7. Sofogianni A, et al. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease. *Curr Pharm Des.* 2018;24(3):291-296.

摘要

在过去的几十年中,炎症在动脉粥样硬化发病机制中的作用一直是深入研究的主题。一些炎症标志物显示对无冠状动脉心脏病 (CHD) 患者首次发生冠状动脉事件以及 CHD 患者复发冠状动脉事件的预测价值。在这些标记物中,脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 最近受到相当的关注。在本综述中,讨论了 Lp-PLA2 作为 CHD 风险标志物和作为治疗靶点的潜在作用。升高的 Lp-PLA2 的质量和活性似乎与普通人群和 CHD 患者发生冠心病的风险增加有关。但是,将 Lp-PLA2 测量纳入包含传统心血管危险因素模型后,是否改善了风险判断尚不清楚。此外,两项大型随机安慰剂对照试验发现 Darapladib (一种有效的选择性 Lp-PLA2 抑制剂) 对 CHD 事件没有影响。基因关联研究大部分为阴性结果,表明 Lp-PLA2 不太可能是动脉粥样硬化的致病因素。因此,Lp-PLA2 是否可以作为预防冠心病的治疗靶点值得怀疑。

关键词:冠心病;动脉粥样硬化;darapladib;炎症;脂蛋白相关磷脂酶 A2;心肌梗塞。



8. **Topbas C, et al. Measurement of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 by Use of 3 Different Methods: Exploration of Discordance between ELISA and Activity Assays. Clin Chem. 2018;64(4):697-704.**

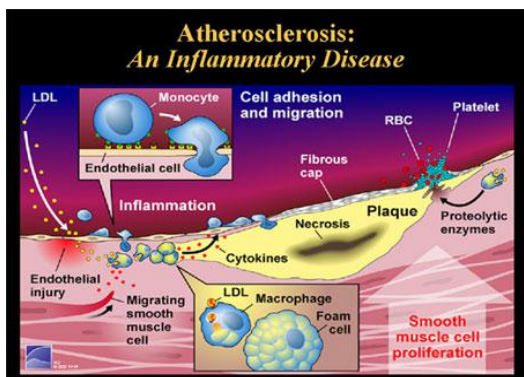
摘要

背景：脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种与炎症相关的酶，被用作心血管疾病风险的生物标志物。已显示 Lp-PLA2 的浓度和活性在临床上是相关的。然而，通过标准的基于 ELISA 的免疫测定法测量的 Lp-PLA2 的血清浓度与该酶的活性之间存在不一致，从而导致根据不同测定形式来进行风险分类也存在实质性的不一致。

方法：我们开发了 2 种基于 LC-MS/MS 的检测方法来量化血清 Lp-PLA2 活性（多重反应监测产物）和浓度[稳定的同位素标准品和抗肽抗体免疫亲和力捕获 (SISCAPA)]，我们比较了它们与商品化比色活性和免疫测定浓度方法所得结果的关联性。通过免疫沉淀和蛋白质印迹分析评估 Lp-PLA2 与脂蛋白之间的结合以及所选去垢剂分离 Lp-PLA2 的效果。

结果：通过定量 SISCAPA-质谱法测量的血清 Lp-PLA2 浓度显著高于通常通过免疫测定法测量的浓度并改进了与 Lp-PLA2 活性的一致性。使用去垢剂从脂蛋白复合物中解离出 Lp-PLA2，显著增加了免疫测定法检测到的蛋白量并且改善了与活性测量结果的一致性。

结论：通过 LC-MS/MS 方法对 Lp-PLA2 浓度和活性进行定量分析，对已经充分证明的 Lp-PLA2 浓度（通过免疫测定确定）和活性之间不一致的问题提供了关键性的洞察。通过免疫测定定量检测 Lp-PLA2 看来受到 Lp-PLA2 与脂蛋白相互作用的强烈抑制。这些结果说明了定量 LC-MS/MS 测量 Lp-PLA2 浓度（通过 SISCAPA）和活性（通过直接产物检测）的优点。



9. **Hayek J, et al. Lactonase Activity and Lipoprotein-Phospholipase A2 as Possible Novel Serum Biomarkers for the Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and Rett Syndrome: Results from a Pilot Study. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:5694058.**

摘要

Rett 综合症 (RTT) 和自闭症谱系障碍 (ASDs) 不仅仅是脑功能障碍的表现，也反映了生理/代谢稳态的紊乱。因此，这两种疾病似乎都与对于氧化还原失衡、炎症和污染所产生的毒性产物的易感性增加有关，并且系统性解毒剂的受损可能在这些有害过程的恶化中发挥作用。为了检验这一假设，测量了 79 名 ASD 和 95 名 RTT 患者血清中两种机理相关的血基酶：对氧磷酶-1 (芳基酯酶、对氧磷酶和乳酸内酯酶) 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 的活性，并与 77 名对照对比。与对照和 RTT 相比，乳酸内酯酶和 Lp-PLA2 显示出类似的趋势，其特征在于 ASD 中两种活性的水平显著降低（所有配对比较， $p < 0.001$ ）。值得注意的是，ROC 曲线分析显示乳酸内酯酶，特别是 Lp-PLA2，能够区分 ASD 和对照（乳酸内酯酶：AUC = 0.660；Lp-PLA2：AUC = 0.780），也能区分女性 ASD 和 RTT 患者（乳酸内酯酶：AUC = 0.714；Lp-PLA2：AUC = 0.881）。这些结果表明乳酸内酯酶，特别是 Lp-PLA2 的活性，可能作为新的 ASD 候选生物标志物。

10. **Sairam SG, et al. The role of Lp-PLA2 and biochemistry parameters as potential biomarkers of coronary artery disease in Asian South-Indians: a case-control study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec;7(6):589-597.**

摘要

背景：冠状动脉疾病 (CAD) 是全球死亡和残疾的主要原因。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种新的炎症生物标志物，并且显示与 CAD 相关。它在亚洲印度人口中的重要性尚不清楚。我们试图在亚洲南印度人中有症状的 CAD 患者与健康对照者中比较动脉粥样硬化相关的各种生物标志物与 Lp-PLA2 可能的关联性。

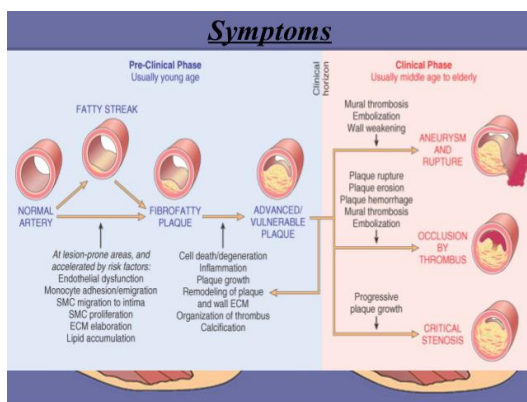
方法：我们在南印度人口的三个中心进行了代表性病例对照研究。共有 100 名发生急性冠脉综合征 (ACS) 的 CAD 患者，100 名年龄和性别匹配的健康对照，对其中

有完整数据的 166 名受试者或 83 对患者-对照进行统计分析。分别使用 PLAC 测试和 PLAC 活性测试 (diaDexus Inc, San Francisco, CA, USA) 测量 Lp-PLA2 浓度和活性, 使用标准试剂盒测量所有其他参数。

结果: 我们招募了 200 名受试者 (平均年龄 50.7 ± 9.6 岁, 男性 87.5%)。CAD 组共有 83 位受试者 (平均年龄 51 ± 8.9 岁, 男性 85%) 完成了研究, 对照组共有 83 名受试者 (平均年龄 50 ± 8.9 岁, 男性 86.5%) 完成了研究。在 CAD 组中, Lp-PLA2 浓度与 TC ($\rho = 0.19, p = 0.02$)、非 HDL-C ($\rho = 0.20, p = 0.02$)、Lp-PLA2 活性 ($\rho = 0.27, p = 0.001$) 和 Lp (a) ($r = 0.25, p = 0.02$) 呈现正相关。Lp-PLA2 活性与 TC ($\rho = 0.28, p = 0.001$)、LDL-C ($\rho = 0.30, p < 0.001$)、非 HDL-C ($\rho = 0.35, p < 0.001$)、ApoB ($\rho = 0.35, p < 0.001$) 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关 ($\rho = -0.24, p = 0.004$)。Cox 比例风险模型显示 Lp-PLA2 浓度 ($\beta = 0.006, SE = 0.002, p = 0.009$) 与 CAD 事件呈正相关, 而 ApoA1 呈负相关 ($\beta = -0.06, SE = 0.02, p = 0.001$)。ROC 分析显示 Lp-PLA2 浓度的最高四分位数曲线下面积 (AUC) 为 0.80 (95% CI, 0.65-0.9; $p < 0.001$), cutoff 值 $> 427 \text{ ng/mL}$, ApoA1 的 AUC 为 0.78 (95% CI, 0.70-0.85; $p < 0.001$), cutoff 值 $\leq 129.6 \text{ mg/dL}$, 此时灵敏度和特异度达到最佳平衡。

结论: 在这个研究人群中, 发现循环血浆 Lp-PLA2 在 CAD 组中升高。ApoA1 与 CAD 风险呈负相关, Lp-PLA2 浓度与 CAD 风险呈正相关。最高四分位数的 Lp-PLA2 浓度具有最好的诊断效用。我们的研究结果支持 Lp-PLA2 可能是亚洲印度人 CAD 潜在风险标记的假设。

关键词: 急性冠脉综合征 (ACS); 亚洲印度人; Lp-PLA2; 生物标志物; 冠状动脉疾病 (CAD)



11. Huang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low-density lipoprotein in young patients with acute coronary syndrome in China. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 16092.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 被认为是急性冠脉综合征 (ACS) 的危险因素, 但这仍然存在争议。本研究调查了 Lp-PLA2 在中国年轻 ACS 患者中的作用。共纳入 228 例年龄 ≤ 55 岁的 ACS 患者和 237 例年龄匹配的对照者。通过夹心 ELISA 测量 Lp-PLA2 和氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平。Lp-PLA2 水平与吸烟、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和 ox-LDL 水平显著相关 (所有 $p < 0.05$)。多变量逻辑回归分析显示, 在年轻患者中, 男性 (OR = 3.25, 95% CI = 1.26-8.38)、吸烟 (OR = 3.50, 95% CI = 1.75-7.0)、甘油三酯 (OR = 1.76, 95% CI = 1.08-2.87)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) (OR = 2.11, 95% CI = 1.14-3.90) 和 ox-LDL (OR = 2.98, 95% CI = 1.72-5.1) 与 ACS 风险均独立相关。当调整传统危险因素包括年龄、性别、糖尿病、高血压、吸烟、TC、LDL-C、甘油三酯和 hs-CRP 后, Lp-PLA2 与年轻患者的 ACS 风险显示出相关性 (OR = 1.98, 95% CI = 1.10-3.56)。进一步调整 ox-LDL 水平后, Lp-PLA2 与 ACS 之间的关联变得不显著 (OR = 1.69, 95% CI = 0.90-3.17)。Lp-PLA2 是氧化应激和炎症的标志物, 而不是中国年轻患者发生 ACS 的独立危险因素。

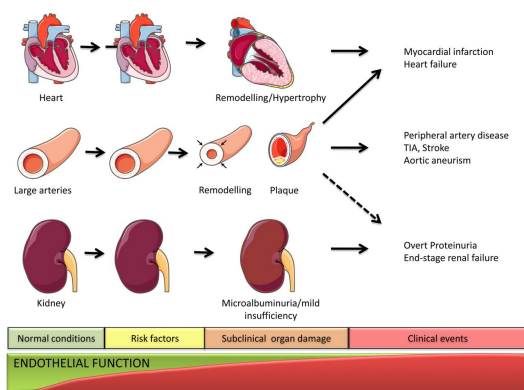
12. Yang L, et al. The Prognostic Value of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in the Long-Term Care of Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Jan 1.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是心血管疾病的独立危险因素。因此, 来自全球许多国家的研究显示, 接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者中 Lp-PLA2 与心血管事件之间存在关联, 但该关联尚未在中国人中得到证实。本研究的目的是评估 Lp-PLA2 作为预测中国进行 PCI 治疗的 ACS 患者长期预后的有用指标。2013 年 9 月至 2015 年 1 月, 共有 651 例经过 PCI 治疗的患者被分为两组: 高 Lp-PLA2 组 (262 例, Lp-PLA2 $> 138 \text{ nmol/L}$) 和低 Lp-PLA2 组

($n = 389$, $Lp-PLA2 \leq 138 \text{ nmol/L}$)。终点是全因死亡率和再住院率。中位随访时间为 24 个月。多变量分析显示, 高 $Lp-PLA2$ 是全因死亡率和再住院率的独立预测因子 (危险比 1.429, 95%CI: 1.411~1.448; $p < 0.05$)。 $Lp-PLA2$ 对于预测接受 PCI 治疗的 ACS 患者的全因死亡率和再住院率 (AUC: 0.858, 95%CI: 0.819-0.898; $p < 0.05$) 具有很好的准确性, 与 GRACE 评分有相关性 ($r = 0.525$, $p < 0.05$)。这项研究提供的证据表明, $Lp-PLA2$ 可以预测接受 PCI 治疗的 ACS 患者的全因死亡率和再住院风险。

关键词: GRACE 评分; 急性冠状动脉综合征; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 预后

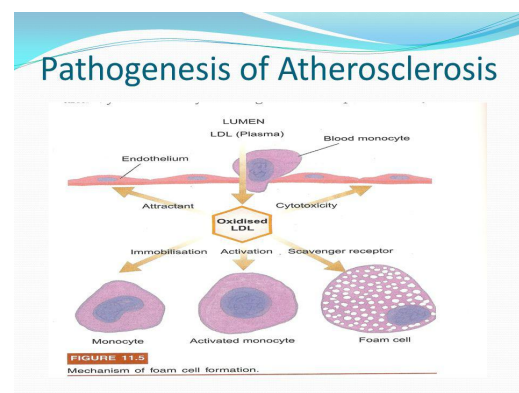


13. Cai R, et al. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Is Associated with Risk of Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 12311.

摘要

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种轻度慢性炎症性疾病, 其与认知功能下降的发病有关。我们旨在评估炎症标志物与 T2DM 中轻度认知损害 (MCI) 风险之间的关联。这项对 140 名糖尿病患者的研究涉及 71 名 MCI 和 69 名对照者。进行临床参数测量、神经心理学测试以及高敏 C 反应蛋白 (hsCRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 ($Lp-PLA2$) 的质量和活性的测定。结果显示, MCI 组的血浆 hsCRP、IL-6、 $Lp-PLA2$ 质量和活性显著高于对照组。在 T2DM 患者中, 蒙特利尔认知评估 (MoCA) 评分与教育水平和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c) 呈正相关, 但与年龄、糖化血红蛋白、内膜中层厚度 (IMT)、hsCRP、IL-6 和 $Lp-PLA2$ 质量和活性呈负相关。相关性分析显示, 血浆 $Lp-PLA2$ 质量和活性与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和 IMT 呈正相关,

但与 MoCA 评分呈负相关。多变量逻辑回归分析显示 hsCRP、 $Lp-PLA2$ 质量、 $Lp-PLA2$ 活性和 HDL-c 降低是独立危险因素, 增加了 T2DM 患者发生 MCI 的可能性。总之, 血浆 $Lp-PLA2$ 和 hsCRP 与 T2DM 患者发生 MCI 的风险有关。



14. Han L, et al. Prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass for all-cause mortality and vascular events within one year after acute ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2017;266:1-7.

摘要

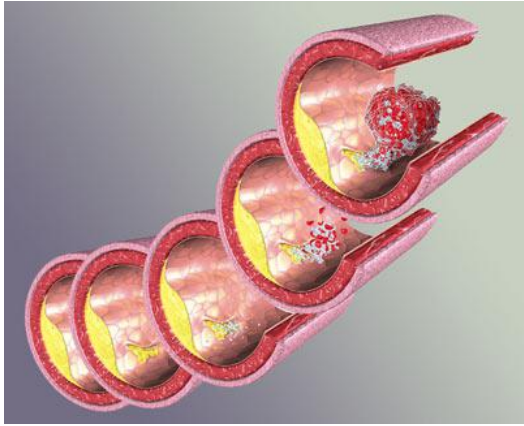
背景和目的: 我们进行了一项关于脂蛋白相关磷脂酶 A2 ($Lp-PLA2$) 含量对急性缺血性卒中后一年内的全因死亡率和血管事件长期预后价值的前瞻性研究。

方法: 我们对参加中国急性缺血性卒中抗高血压临床试验的 3401 名参与者进行了 $Lp-PLA2$ 含量的测定。主要结局是全因死亡率。建立 Cox 比例风险比 (HRs) 和 95% 置信区间 (95% CIs) 以评估基线 $Lp-PLA2$ 含量与模型 1、模型 2 和模型 3 中变量调整后的结局之间的独立关联性 [进一步调整低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)]。

结果: 总体而言, 3278 名患者完成了随访, 其间发生了 188 例全因死亡事件。Kaplan-Meier 生存曲线显示随着 $Lp-PLA2$ 含量四分位数的增加, 全因死亡率累计发病率增加 ($\log\text{-rank } p = 0.018$)。在模型 1、模型 2 和模型 3 中分别调整共变量后, 与最低四分位数 $Lp-PLA2$ 含量相比, 最高四分位数 $Lp-PLA2$ 含量的患者发生全因死亡的 HR (95%CI) 分别为 1.89 (1.22~2.91)、2.16 (1.31~3.55) 和 2.17 (1.32~3.58)。此外, 具有最高四分位数 $Lp-PLA2$ 含量同时 LDL-C 也较高的患者发生全因死亡

的风险最高 (HR 为 1.81 ; 95%CI 为 1.05 ~ 3.11 ; $p = 0.032$)。

结论 : 升高的 Lp-PLA2 含量与急性缺血性卒中后一年内的全因死亡具有相关性, 且不依赖于其他危险因素。



15. **Güngör ZB, et al. Possible effects of lipoprotein-associated phospholipase A2 single-nucleotide polymorphisms on cardiovascular risk in patients with preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Aug 17:1-9.**

摘要

目的 : 脂蛋白脂酶相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是与心血管疾病 (CVD) 相关的血管炎症标志物。先兆子痫 (PE) 妇女血管炎症增高, 晚期患 CVD 的风险更高。我们假设血管炎症相关的遗传变异会增加 PE 患者未来发生心血管疾病的风险。为了验证这一假设, 我们研究了先兆子痫患者的 PLA2G7 基因多态性、Lp-PLA2 含量、活性、指数和其他心血管危险因素。

方法 : 共有 200 名孕妇被纳入研究。我们对 PE 组进行分层 : 早期 (28.7±3.0 周) 和晚期 (36.0±1.4 周)。早期 PE 和晚期 PE 组血清 Lp-PLA2 含量显著高于对照组 ($p = 0.000$)。Lp-PLA2 指数、Hs-C 反应蛋白 (CRP)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、钙卫蛋白和 PTX3 水平在早期和晚期 PE 较高 ($p = 0.000$)。PLA2G7 rs1805017 ($r = -0.228, p < 0.05$) 和 rs9381475 ($r = 0.216, p < 0.05$) 的核苷酸突变与早期 PE 组的 Lp-PLA2 含量相关。Logistic 回归分析显示, Lp-PLA2 含量是 rs1805017 和 rs9381475 突变携带者发生早期 PE 的独立危险因素。

结论 : Lp-PLA2 基因变异与血管炎症标志物可能与未来

发生心血管事件有关。

关键词 : Lp-PLA2 SNP ; Lp-PLA2 含量 ; PTX3 ; 先兆子痫 ; 血管炎症

16. **Štefanič P, Et Al. Lipoprotein Associated Phospholipase A2 As A Marker Of Vulnerable Atherosclerotic Plaque In Patients With Internal Carotid Artery Stenosis. Georgian Med News. 2017;267:27-34.**

摘要

本研究的目的是比较有症状和无症状颈内动脉狭窄 (ICA) 患者的炎症血管标志物浓度和动脉粥样硬化斑块的形态结构。该研究在 70 例血流动力学显著狭窄的 ICA 患者中进行, 其中 40 例 (57%) 为无症状患者, 30 例 (43%) 为有症状患者, 其中 20 例 (66%) 患有中风, 10 例 (33%) 有短暂缺血性发作 (TIA)。所有患者均被需要进行颈动脉内膜切除术来预防中风的发生。所有患者在手术前的清晨都要接受血液生化检测 (T-Chol、LDL、HDL、TG、纤维蛋白原、CRP 以及特异性标志物 IL-4 和 Lp-PLA2)。有症状患者测得风 T-Chol、LDL、HDL、CRP 和纤维蛋白原浓度最高, 但与无症状患者相比没有显著差异 ($p > 0.05$)。而 IL-4 ($p < 0.001$) 和 Lp-PLA2 存在显著差异 ($p < 0.001$)。当评价软斑块和钙化斑块患者示踪指标浓度时, TG ($p < 0.05$)、CRP ($p < 0.01$)、IL-4 ($p < 0.001$) 和 Lp-PLA2 ($p < 0.001$) 呈现显著差异。本文发现软斑块患者具有较高浓度的 Lp-PLA2。可以利用浓度升高的 Lp-PLA2 和全身炎症标志物 (CRP、IL-4) 联合超声检查来找出急需手术或血管内治疗来预防中风的无症状患者。

17. **Chen D, et al. RBP4/Lp-PLA2/Netrin-1 signaling regulation of cognitive dysfunction in diabetic nephropathy complicated with silent cerebral infarction. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017;125(8): 547-553.**

摘要

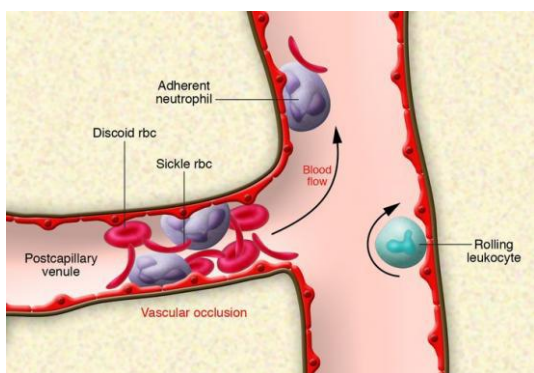
目的 : 研究糖尿病肾病无症状性脑梗死 (SCI) 患者 RBP4/Lp-PLA2/Netrin-1 信号通路对认知功能障碍的调节作用。

方法 : 纳入新诊断糖尿病肾病患者 100 例。根据放射学资料将患者分为 SCI 组和 NSCI 组。评估认知功能障碍

的程度。ELISA 法测定血清 RBP4 浓度，Western Blot 法检测 Lp-PLA2 和 Netrin-1 的蛋白表达。

结果：与 NSCI 组相比，SCI 组患者认知功能受损，RBP4 浓度、Lp-PLA2 及 Netrin-1 的表达增加 ($p < 0.05$)。RBP4 浓度与 SCI 患者的认知功能障碍呈正相关。此外，上述指标之间存在回归关系。

结论：RBP4 可作为糖尿病肾病并发 SCI 的预测因子，且与认知功能障碍呈正相关。RBP4/Lp-PLA2/Netrin-1 通路激活可能是糖尿病肾病并发 SCI 的发生机制之一。



18. Yang Y, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;160:40-45.

摘要

目的：循环炎症标志物如超敏 C-反应蛋白 (hsCRP) 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 被认为是脑血管疾病和心脏血管疾病的预测指标。然而，hsCRP 和 Lp-PLA2 在前循环脑梗塞 (ACI) 中的作用尚不清楚。

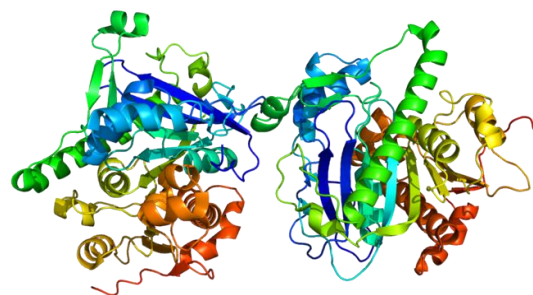
患者和方法：我们纳入了 100 例急性前循环脑梗塞患者 (AaCI 组) 和 50 例非梗死患者 (对照组)。彩色多普勒超声检测颈动脉。受试者根据颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 和颈动脉粥样硬化斑块的稳定程度分组。测量相应组的 hsCRP 和 Lp-PLA2 水平，并分析关联性。

结果：hsCRP 和 Lp-PLA2 水平是 AaCI 的危险因素。随着颈动脉 IMT 和斑块不稳定程度的增加，hsCRP 和 Lp-PLA2 的水平呈上升趋势。斑块形成组 hsCRP 和 Lp-PLA2 水平显著高于 IMT 正常组 (分别为 $p = 0.002$ 和 $p = 0.001$)。易损斑块组 hsCRP 和 Lp-PLA2 水平明显高于混合斑块组和稳定斑块组 ($p = 0.003$, hsCRP 组

$p < 0.001$, Lp-PLA2 组 $p < 0.001$)。Lp-PLA2 最终被纳入动脉粥样硬化斑块模型 (OR = 1.019, 95% 置信区间 (CI) : 1.003-1.035, $p = 0.020$) 和脆性斑块模型 (OR = 1.041, 95% CI : 1.017-1.065, $p = 0.001$) 进行多因素逻辑回归分析。Lp-PLA2 水平对动脉粥样硬化斑块的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.746 (95% CI : 0.628-0.865, $p < 0.001$)。Lp-PLA2 水平的最佳 cutoff 值为 267.5ng/mL, 其诊断动脉粥样硬化斑块的敏感性和特异性分别为 70.8% 和 67.1%。

结论：目前的研究表明，hsCRP 和 Lp-PLA2 是 AaCI 的危险因素。hsCRP 和 Lp-PLA2 升高与颈动脉斑块形成有关。单因素和多因素 logistic 回归分析提示 Lp-PLA2 升高是颈动脉斑块及其脆性的独立危险因素。

关键词：急性前循环脑梗塞；颈动脉粥样硬化斑块；Lp-PLA2；斑块脆性；C 反应蛋白



19. Kocak S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Turk J Emerg Med.* 2016; 17(2): 56-60.

摘要

背景：该研究检查了前往急诊就医的急性冠脉综合征 (ACS) 或急性缺血性中风 (AIS) 患者的 Lp-PLA2 活性及其诊断价值。

方法：该前瞻性研究包括连续的年龄 > 18 岁的男性和女性患者，这些患者于 2009 年 11 月至 2010 年 1 月期间因 ACS 或 AIS 前来我们的急诊科就医。诊断为 ACS 和 AIS 的患者立即采集其血液样品。基于 ROC 曲线、灵敏度、特异性、预测值、似然比和准确率确定 Lp-PLA2 的诊断价值。

结果：总共有 34 名 ACS 患者和 32 名 AIS 患者纳入研

究, 对照组包括 35 名患者。ACS 组和 AIS 组的 Lp-PLA2 酶活性显著低于对照组 (分别为 26.7 ± 13.8 、 31.4 ± 13.6 和 41.4 ± 8.1 nmol/min/mL; $p < 0.0001$, $p = 0.022$)。ACS 组曲线下面积 (AUC) 为 0.825 (95% CI: 0.722 ~ 0.929), 最佳 Lp-PLA2 cutoff 值为 31.4 nmol/min/mL 时的敏感性为 71%, 特异性为 91%, 而 AIS 组 AUC 为 0.768 (95% CI: 0.652 ~ 0.884), 最佳 Lp-PLA2 cutoff 值为 38.1 nmol/min/mL 时的敏感性为 75%, 特异性为 74%。

结论: 早期 ACS 和 AIS Lp-PLA2 酶活性均显著降低。获得的统计数据表明 Lp-PLA2 酶活性降低可用于诊断目的。

关键词: 急诊医学; 缺血; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

20. Li D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017;471:38-45.

摘要

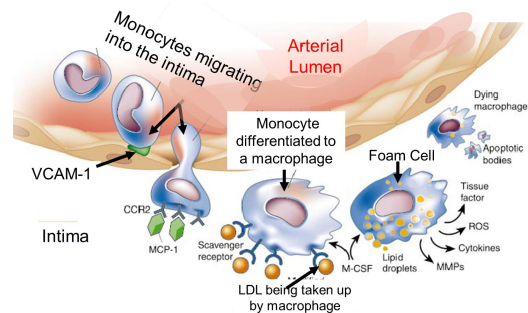
背景: 本研究调查了普通人群中脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与冠心病 (CHD) 和缺血性中风 (IS) 风险之间的关联。

方法: 从 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆数据库搜索 2016 年 6 月前发表的前瞻性队列研究。根据 Lp-PLA2 活性或含量, 建立冠状动脉疾病和内分泌疾病的 95% 可信区间 (CI) 的多变量校正风险比 (HR), 将这些数据汇集起来并用随机效应建模加权。

结果: 纳入了 12 项关于 Lp-PLA2 活性或含量与 CHD 和 IS 长期风险的研究。最高 Lp-PLA2 部分与最低 Lp-PLA2 部分相比较, 发生 CHD 和 IS 的组合风险比分别为 1.46 (95% CI: 1.20 ~ 1.78, $p < 0.001$) 和 1.58 (95% CI: 1.21 ~ 2.07, $p = 0.001$)。除了对冠心病患者之外, Lp-PLA2 的活性和含量呈现出相同的模式。Lp-PLA2 活性每增加一个标准差 (SD), 冠心病风险增加 12% (HR: 1.12, 95% CI: 1.05 ~ 1.22, $p = 0.002$); 但 Lp-PLA2 活性增加 1 个 SD 与 IS 之间没有关联。Lp-PLA2 含量与 CHD 风险相关 (HR: 1.02-1.24, 95% CI: 1.02 ~ 1.24, $p = 0.021$)。Lp-PLA2 质量增加 1 个 SD 与 IS 风险无关。

结论: 更高的 Lp-PLA2 活性或含量与 CHD 和 IS 风险增加有关; 然而, 需要额外很好地设计试验来确认这种关联。

关键词: 冠心病; 缺血性中风; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; Meta 分析



21. Younus A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2017;11(2):328-337.

摘要

背景: 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种具有促炎特性的酶, 并与亚临床心血管疾病 (CVD) 相关。

目的: Lp-PLA2 和亚临床 CVD 之间的关系仍不清楚。本系统综述的目的是澄清这种关系。

方法: 使用 Ovid 和 PubMed 对 MEDLINE 数据库进行了广泛的文献检索。在最初搜索的 444 篇文章中, 有 13 篇符合纳入和排除标准, 并被纳入本综述。

结果: 在纳入的 13 项研究中, 6 项研究了 Lp-PLA2 与冠状动脉钙化之间的关系, 其中 3 项显示出显著的相关性。2 项研究检测了 Lp-PLA2 和内皮功能障碍之间的关系, 其中 1 项报道了具有显著关系。5 项研究调查了 Lp-PLA2 与颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 的关联, 其中 3 项研究报道具有显著关系。

结论: 该综述显示了 Lp-PLA2 与亚临床疾病之间的可变关联。这一发现对公共卫生和临床实践的未来具有广泛的影响。未来的研究需要澄清 Lp-PLA2 在指导治疗中的作用, 以及是否涉及斑块不稳定性, 这将成为风险预测的有用工具。

关键词: LP-PLA2; 脂蛋白; 亚临床

22. Acosta S, et al. Lp-PLA2 activity and mass for prediction of incident abdominal aortic aneurysms: A prospective longitudinal cohort study. *Atherosclerosis*. 2017; 262:14-18.

摘要

背景和目标：腹主动脉瘤（AAA）的发病机制与动脉粥样硬化有几个共同的途径。由于需要非常大的队列和很长的随访时间，AAA 的前瞻性临床血浆生物标志物研究受到阻碍。

方法：我们分析了来自马尔默饮食和癌症研究（n = 5551；1991-94）心血管队列的前瞻性纵向队列中年个体。随访期间对发生伴随 AAA 的患者测定其血浆生物标志物脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2 活性和含量）、神经降压素前体和 C-反应蛋白，随访期间，测量发生 AAA 的患者的常规危险因素的水平，并与没有诊断为 AAA 的患者进行比较。受试者随访至 2013 年 12 月 31 日。多变量分析用 Cox 比例风险模型中每个相应的对数转换的血浆生物标志物的每个标准偏差增量的风险比（HR）表示。

结果：在 20.7 年的中位随访期内，AAA 的累积发病率为 1.5%（男性 2.9%，女性 0.5%）。总体而言，有 84 人发生伴随 AAA，其中 22 人（26.2%）进行了手术，16 人（19.0%）发生破裂。发生伴随 AAA 患者的平均年龄为 59.7 岁，平均 14 年后被诊断为 AAA。当调整年龄、性别、吸烟、体重指数、高血压和糖尿病后，Lp-PLA2 活性（HR 1.40；95% CI 1.15-1.72）和 Lp-PLA2 含量（HR 1.23；95% CI 1.00-1.51）均与伴随 AAA 独立相关。

结论：血浆生物标志物 Lp-PLA2 的活性和含量是伴随 AAA 的风险标志，这意味着 AAA 是一种与动脉粥样硬化血栓相关的疾病。

关键词：腹主动脉瘤；流行病学；伴随 AAA；脂蛋白相关磷脂酶；血浆生物标志物



23. Yang L, et al. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):27-39.

摘要

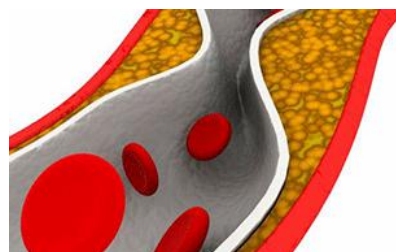
目的：评估中国患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2；已知的释放炎症介质以促进动脉粥样硬化的酶）与冠心病（CHD）之间的关系。

方法：这项观察性代表性研究纳入了一组患者，这些患者通过冠状动脉造影评估，分为冠心病患者和冠状动脉造影正常的患者（对照组）。收集了几个生化指标的数据。通过酶联免疫吸附测定法测量血浆 Lp-PLA2 浓度。采用单因素和多因素 logistic 回归分析 Lp-PLA2 浓度与冠心病之间的关联。

结果：共纳入 531 例患者，其中冠心病 391 例，冠状动脉造影正常者 140 例（对照组）。与对照组相比，CHD 患者血浆 Lp-PLA2 浓度显著增高（中位数分别为 251 μg/L 和 219 μg/L），特别是急性心肌梗塞和稳定型心绞痛患者（249 μg/L 和 266 μg/L）。多变量分析显示 Lp-PLA2 ≥ 292 μg/L（整个队列的上四分位数）与 CHD 独立相关（比值比 2.814，95% 置信区间 1.519，5.214）。

结论：中国患者血浆 Lp-PLA2 浓度与 CHD 独立相关。

关键词：脂蛋白相关磷脂酶 A2；动脉粥样硬化；冠心病



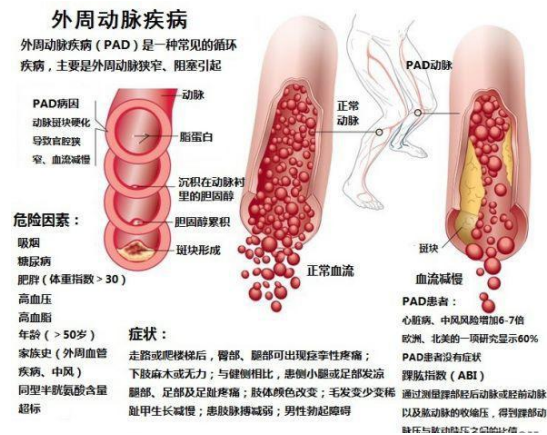
24. Garg PK, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident peripheral arterial disease in a multi-ethnic cohort: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med*. 2017;22(1):5-12.

摘要

支持脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）水平升高与偶发性外周动脉疾病（PAD）之间存在关系的前瞻性研究是有限的。我们在没有临床心血管疾病的多种族群体中评

估了 Lp-PLA2 与偶发性 PAD 之间的关联。在 PAD 发展过程（中位随访 = 9.3 年）中，共对 4622 名参与者测量了 Lp-PLA2 含量和 Lp-PLA2 活性，并对 0.9 和 1.4 之间的踝臂指数（ABI）进行了追踪，定义为 $ABI \approx 0.9$ ，从基线下降到 ≈ 0.15 。随访期间发生了 158 起偶发性 PAD。在校正的逻辑回归模型中，Lp-PLA2 活性和含量两者的更高的标准偏差并不增加发生 PAD 的风险[比值比，（95% 置信区间）]：Lp-PLA2 活性为 0.92（0.66 ~ 1.27）和含量 1.06（0.85 ~ 1.34）。另外，种族也没有发现显著的相互作用：对于 Lp-PLA2 活性， $p = 0.43$ ；对于 Lp-PLA2 质量， $p = 0.55$ 。我们没有发现 Lp-PLA2 与偶发性 PAD 之间存在关联的证据。

关键词：踝臂指数；炎症；脂蛋白相关磷脂酶 A2；外周动脉疾病（PAD）



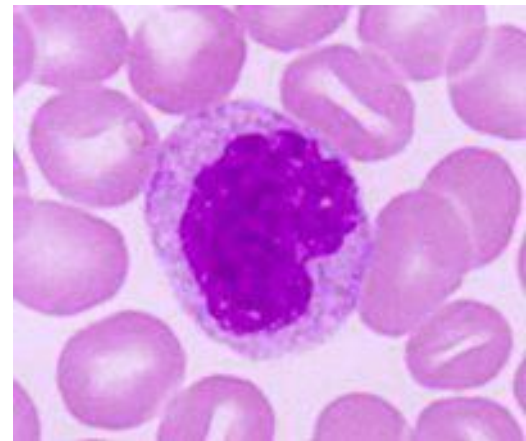
25. Garg PK, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident peripheral arterial disease in a multi-ethnic cohort: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med.* 2017 Feb;22(1):5-12.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）的升高与外周动脉疾病（PAD）之间关系的前瞻性研究是有限的。我们评估了在没有临床心血管疾病的多个群体中 Lp-PLA2 与 PAD 发生的关联。在 PAD 发生过程（中位随访 = 9.3 年）中，共有 4622 名参与者测量了 Lp-PLA2 质量和 Lp-PLA2 活性以及 0.9 ~ 1.4 之间的踝臂指数（ABI），定义为 $ABI \approx 0.9$ ，从基线下降到 ≈ 0.15 。随访期间发生了 158 起 PAD 事件。在校正的逻辑回归模型中，Lp-PLA2 活性和质量两者的每个较高标准偏差不赋予发生 PAD 的风险增加[比值比，（95% 置信区间）]：Lp-

PLA2 活性为 0.92（0.66-1.27）和质量 1.06（0.85-1.34）。另外，根据种族没有发现显著的相互作用：对于 Lp-PLA2 活性， $p = 0.43$ ，对于 Lp-PLA2 质量， $p = 0.55$ 。我们没有发现 Lp-PLA2 与 PAD 之间存在关联的证据。

关键词：踝臂指数；炎症；脂蛋白相关磷脂酶 A2；外周动脉疾病（PAD）



26. Kim M, et al. The metabolites in peripheral blood mononuclear cells showed greater differences between patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes and healthy controls than those in plasma. *Diab Vasc Dis Res.* 2017 Mar;14(2):130-138.

摘要

确定空腹血糖受损或 2 型糖尿病患者的外周血单核细胞和血浆代谢物与健康对照之间的差异。总共纳入 65 名空腹血糖异常或 2 型糖尿病患者（年龄在 30-70 岁）和 65 名非肥胖性别匹配的健康对照者，并对空腹外周血单个核细胞和血浆代谢组进行分析。糖尿病或空腹血糖受损患者较对照组显示较高的循环和外周血单核细胞脂蛋白磷脂酶 A2 活性，高敏 C-反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 。与对照组相比，空腹血糖受损或糖尿病受试者显示 11 种外周血单核细胞代谢物增加：六种氨基酸（缬氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸），1-焦谷氨酸，两种含棕榈酰胺的脂肪酸酰胺和油酰胺和两种溶血磷脂酰胆碱。在空腹血糖受损或糖尿病患者中，外周血单个核细胞脂蛋白磷脂酶 A2 与外周血单个核细胞溶血磷脂酰胆碱和循环炎症标志物，包括肿瘤坏死因子- α ，高敏 C 反应蛋白和脂蛋白磷脂酶 A2 活性呈正相关。在患者和健康对照之间的血浆代谢物中，我

们观察到仅三种氨基酸（脯氨酸，缬氨酸和亮氨酸）显着增加，而仅五种溶血磷脂酰胆碱降低。这项研究表明空腹血糖或糖尿病患者的外周血单核细胞代谢组与正常对照相比有显着差异。这些差异大于血浆代谢组中观察到的差异。这些数据表明外周血单核细胞作为更好地理解糖尿病炎症病理生理学的有用工具。

关键词：外周血单个核细胞；氨基酸；脂蛋白磷脂酶 A2；溶血磷脂酰胆碱；代谢产物



27. Lin XH, et al. Influence of short-term intensive insulin therapy on plasma concentration of lipoprotein-associated phospholipase A(2) and secretory phospholipase A(2) in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017 Feb 1;56(2):127-129.

摘要

本研究旨在探讨短期强化胰岛素治疗对脂蛋白相关磷脂酶 A (2) (Lp-PLA (2)) 和分泌型磷脂酶 A (2) (sPLA) 血浆浓度的影响及其临床意义在新诊断的 2 型糖尿病 (T2DM) 中的表达。招募了 90 名新诊断的 T2DM 患者，并接受持续皮下胰岛素输注 (CSII) 约 2 周。CSII 后，sPLA (2) 水平 [173.78 (80.95, 278.09) $\mu\text{g/L}$] 较之前 [219.33 (130.03, 337.30) $\mu\text{g/L}$] 显着降低， $p < 0.01$ ，而无统计学显着变化在 Lp-PLA (2) 级别观察。相关分析显示，CSII 后 Lp-PLA (2) 和 sPLA (2) 的变化与胰岛素抵抗 (HOMA-IR) 稳态模型评估的变化均呈正相关 ($r = 0.537, 0.493$ ，均 $p < 0.05$)。CSII 后 Lp-PLA (2) 和 sPLA (2) 水平降低可能有助于保护患者免受糖尿病性大血管病变的影响。试用注册中国临床试验注册中心，ChiCTR-TRC-10001618。

关键词：2 型糖尿病；磷脂酶 A (2)

28. a M, et al. Correlations Between LP-PLA2 Gene Polymorphisms and Susceptibility and Severity of Acute Pancreatitis in a Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Apr;21(4):206-212.

摘要

目的：该病例对照研究探讨了 LP-PLA2 基因多态性 (A379V, V279F 和 R92H) 与中国人群急性胰腺炎 (AP) 的易感性和严重程度之间的相关性。

材料和方法：2013 年 10 月至 2015 年 10 月，选择 94 例 AP 患者作为病例组。根据急性生理学和慢性健康评估 (APACHE) II 评分标准，将 AP 患者分为轻度 AP 组 (46 例) 和重度 AP 组 (SAP 组) 48 例。48 名 SAP 患者被进一步分为多器官功能障碍综合征 (MODS) 组 ($n = 42$) 和 SAP 无 MODS 组 ($n = 6$) 的 SAP。同时选择在研究医院接受体格检查的 96 名健康受试者作为对照组。通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 水平。PCR-RFLP 技术检测 LP-PLA2 基因 A379V (rs1051931)，V279F (rs16874954) 和 R92H (rs13989) 多态性。

结果：AP 组与对照组 LP-PLA2 基因多态性频率存在显着差异。V279F-AA + AC 基因型和 R92H-AA + AG 基因型在 AP 组中的分布高于对照组，而 SAP 组和 SAP 组和 MODS 组分布高于 MAP 组和 SAP 组 MODS 组 (均 $p < 0.05$)。由 A379V, V279F 和 R92H 形成的 G-C-A, G-A-G 和 G-C-G 单倍体可能与 AP 易感性相关。LP-PLA2 基因多态性可能影响血清 LP-PLA2 水平，而 V279F-A 等位基因，R92H-A 等位基因，血清 LP-PLA2 水平和血清淀粉酶可能是 AP 的独立危险因素 (均 $p < 0.05$)。

结论：这些结果表明，LP-PLA2 基因多态性 V279F 和 R92H 可能与 AP 的易感性和严重程度相关。

关键词：A379V；LP-PLA2；R92H；V279F；急性胰腺炎易感性；基因多态性；严重



29. Acharya NK, et al. Retinal pathology is associated with increased blood-retina barrier permeability in a diabetic and hypercholesterolaemic pig model: Beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor Darapladib. *Diab Vasc Dis Res.* 2017 May;14(3):200-213.

摘要:

使用猪糖尿病和高胆固醇血症模型，我们先前表明，糖尿病和高胆固醇血症与大脑皮质中血脑屏障通透性的慢性增加相关，导致免疫球蛋白 G 的选择性结合和淀粉样蛋白- β 1-42 的沉积在锥体神经元。用 Darapladib (GlaxoSmithKline, SB480848) (一种脂蛋白相关磷脂酶 A2 的抑制剂) 治疗减轻了这些影响。在这里，研究慢性糖尿病和高胆固醇血症对猪视网膜的影响揭示了血液-视网膜屏障的渗透性相应增加，并且血浆成分泄漏到视网膜中，视网膜结构的改变，选择性 IgG 与神经元的结合神经节细胞层，由于细胞损失引起的视网膜层变薄和 Müller 细胞中增加的胶质纤维酸性蛋白质表达，所有这些都通过用 Darapladib 处理而减少。这些发现表明，慢性糖尿病和高胆固醇血症诱导增加的血液-视网膜屏障通透性，这可能与改变血-视网膜屏障相关紧密连接蛋白，紧密连接蛋白和闭合蛋白的表达相关联，导致与糖尿病性视网膜病变一致的视网膜结构改变。此外，结果表明，具有血管消炎性质的药物，如达拉普达可能对与血管异常密切相关的眼部疾病有益，如糖尿病性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性。

关键词：血-视网膜屏障；血管；血脑屏障；胆固醇；紧密连接蛋白 5；糖尿病；内皮细胞；脂蛋白相关磷脂酶-A2；视网膜；紧密连接



30. Wei L, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction. *Neuroreport.* 2017 Apr 12;28(6):325-330.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平与动脉粥样硬化相关疾病之间存在很强相关性。这项研究的目的是调查 Lp-PLA2 在缺血性卒中中的作用，并进一步提供测量 Lp-PLA2 有助于预测卒中发生和复发风险的临床证据。共招募了 328 例住院患者，其中包括 179 例急性脑梗塞 (ACI) 和 149 例非 ACI 对照。ACI 中 Lp-PLA2 的血清水平显著高于非 ACI。ACI 复发患者血清 Lp-PLA2 水平明显高于非复发患者。在大动脉粥样硬化亚型中 Lp-PLA2 的血清水平在 Org 10172 在急性卒中治疗和非 ACI 对照试验的亚型中最高。大动脉粥样硬化组和心源性栓塞组 Lp-PLA2 水平明显高于对照组。小血管闭塞组与对照组之间无统计学差异。本研究证实 Lp-PLA2 水平升高可能是中国人群中缺血性卒中的危险因素。血清 Lp-PLA2 水平可能是 ACI 复发的预测因素。

31. Li D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017 Feb;465:22-29.

摘要

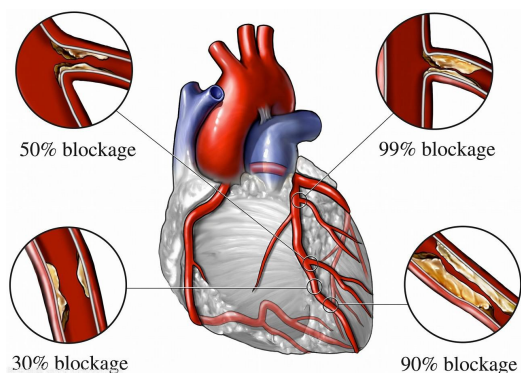
背景：脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与冠心病 (CHD) 患者不良结局之间的风险关联尚不清楚。meta 分析的目的是调查 Lp-PLA2 与 CHD 预后之间的关系。

方法：PubMed 和 Embase 在 2016 年 6 月之前进行了前瞻性研究。根据 Lp-PLA2 活性或肿块大小，对不良结局风险进行 95% 置信区间 (CI) 的多变量校正风险比 (HR) 使用通用的反方差和随机效应建模进行提取，汇总和称重。

结果：包括 30857 名参与者的 15 项研究。总体而言，较高的 Lp-PLA2 活性或质量与长期全因死亡率的风险增加没有显著相关。然而，较高的 Lp-PLA2 活性或质量与长期心血管事件风险增加独立相关，心血管事件合并率为 1.55 (95% CI, 1.08-2.23; $p = 0.018$) 和 1.62 (95% CI, 1.09-2.41; $p = 0.017$)。在没有接受抑制 Lp-PLA2 治疗的稳定性 CHD 患者中观察到 Lp-PLA2 预测心血管事件的预后价值。

结论：更大的 Lp-PLA2 活性或肿块与 CHD 患者的心血管事件独立相关，特别是在没有接受抑制 Lp-PLA2 治疗的稳定性 CHD 患者中。

关键词：心血管事件；冠状动脉心脏疾病；脂蛋白相关磷脂酶 A2；Meta 分析；死亡



32. Ge PC, et al. Synergistic Effect of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Classical Risk Factors on Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(5):953-968.

摘要

目的：我们评估了脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与经典危险因素联合预测冠心病 (CHD) 的协同作用，并证实了 Lp-PLA2 用于预测冠心病患者冠状动脉狭窄病变的诊断价值。

方法：从 11 个种族的 911 个连续成年受试者 (662 名男性和 249 名女性) 获得血液样品。使用市售的比浊免疫测定法 (TIA) 检测 Lp-PLA2 血浆水平。使用冠状动脉造影证实患者的 CHD，并使用 Gensini 评分系统评估冠状动脉粥样硬化的严重程度。

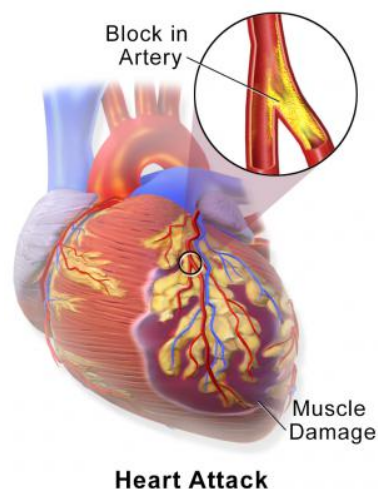
结果：进行二分类逻辑回归分析 Lp-PLA2 和其他危险因素之间的关系。多变量 logistic 回归分析显示 Lp-PLA2 水平与 CHD 显著相关 (OR, 1.882; 95%CI, 1.369 ~ 2.587, $p = 0.000$)。Lp-PLA2 受试者工作特征曲线下面积为 0.589 (95%CI, 0.549 ~ 0.629, $p = 0.000$)。还研究了 Lp-PLA2 与其他危险因素之间的协同作用。归因于 Lp-PLA2 与年龄相互作用的 CHD 比例高达 64%。

结论：人血浆中 Lp-PLA2 水平与冠心病严重程度呈正相关，Lp-PLA2 与经典危险因素在冠心病预测中存在明显的正相关。

33. Wu X, et al. Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Level Is an Independent Predictor of High Thrombus Burden in Patients With Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2016 Dec 2;57(6):689-696.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是斑块破裂和动脉粥样硬化血栓形成事件的独立危险因素。然而，ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者血清 Lp-PLA2 水平与血栓负荷之间的关系仍不清楚。我们连续入选了 351 例接受初次经皮冠状动脉介入治疗 (STP) 的 STEMI 患者。患者被分配到高血栓负荷 (HTB) 组 ($n = 230$) 和低血栓负荷 (LTB) 组 ($n = 121$)。基线数据是在住院期间记录的。测量血浆 Lp-PLA2 浓度，冠状动脉造影结果和院内死亡率。血浆 Lp-PLA2 水平与 pPCI 前血栓负荷评分 (TBS) 高度相关，并且发现它是 STEMI 患者 HTB 的显著独立预测因子 ($p < 0.05$)。此外，HTBS 患者 TBS，心肌梗死校正溶栓 (TIMI) 帧数 (cTFC) 和血浆 Lp-PLA2 水平明显高于 LTB 患者 ($p < 0.05$)。同时，HTB 患者的 TIMI 血流分级 (TFG) 和 TIMI 心肌灌注分级 (TMPG) 显著低于 LTB 患者 ($p < 0.05$)。此外，pPCI 前的血浆 Lp-PLA2 水平与 pPCI 前的 TFG 以及 pPCI 后的 TBS，cTFC 和 TMPG 之间的相关性均为中等 ($p < 0.05$)。然而，pPCI 与 TFG，TBS，cTFC 和 TMPG 之间的血浆 Lp-PLA2 水平之间的相关性很低 ($p < 0.05$)。这些结果表明，pPCI 之前的血浆 Lp-PLA2 水平是 STEMI 患者 HTB 的独立预测因子，导致适度地预测肇事动脉的血流和心肌灌注。



34. Acar T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 can be a diagnostic marker in the early stage diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Turk J Med Sci.* 2016 Jan 5;46(1):120-5.

摘要

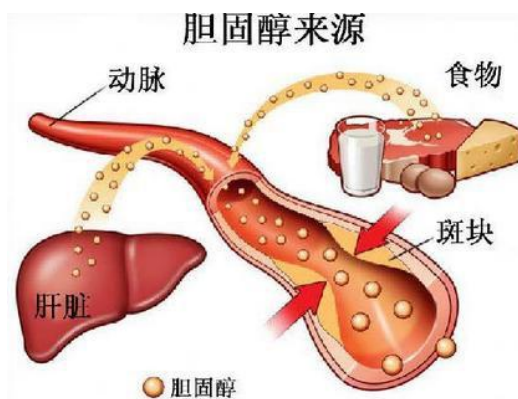
背景/目的：本实验研究的目的是研究脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 在早期诊断急性肠系膜缺血 (AMI) 中的作用。

材料和方法：本研究中将 27 只新西兰兔随机分为 3 组。在第 0、1、3 和 6 小时从各组获得血液样本。使用从所有组抽取的血液样本，研究 Lp-PLA2 和 C-反应蛋白 (CRP) 参数。

结果：在缺血组中第 1 小时 ($p < 0.05$) (缺血 1 小时；Lp-PLA2, $p = 0.003$) Lp-PLA2 和 CRP 的水平均显著升高。在对照组，Lp-PLA2 和 CRP 的水平在第 3 小时开始升高 ($p < 0.05$) (第 3 小时；Lp-PLA2, $p = 0.011$)。在局部缺血 6 小时，ROC 曲线下面积为 100%，63.91ng/mL 的截断值显示 Lp-PLA2 的灵敏度为 88%，特异性为 100%。

结论：这些发现显示了血清 Lp-PLA2 和 CRP 水平在 AMI 早期诊断中的作用。因此，需要进一步的研究来描述 Lp-PLA2 在 AMI 早期诊断中的作用。

关键词：急性肠系膜缺血；C-反应蛋白；实验研究；脂蛋白相关磷脂酶-A2



35. Wallentin L, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 21;5(6).

摘要

背景：在选择性 Lp-PLA2 抑制剂 darapladib 治疗前和治疗期间，我们评估了稳定型冠心病患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 的活性与结局以及 darapladib 在 STABILITY 试验中的作用。

方法和结果：在基线时测定血浆 Lp-PLA2 活性 ($n = 14500$)；1 个月 ($n = 13709$)；在 3、6 和 18 个月时连续 ($n = 100$)；并到治疗结束。调整的 Cox 回归模型评估了 Lp-PLA2 活性水平与结果之间的关联。在基线时，中位 Lp-PLA2 水平为 172.4 μ mol/min 每升 (四分位间距为 143.1-204.2 μ mol/min 每升)。比较最高和最低的 Lp-PLA2 四分位组，主要复合终点 (心血管死亡，心肌梗死或中风) 的风险比为 1.50 (95%CI 1.23-1.82)，1.95 (95%CI 1.29-2.93) 住院治疗心衰，心血管死亡 1.42 (1.07-1.89)，心肌梗死 1.37 (1.03-1.81)，调整基线特征，标准实验室变量和其他预后生物标志物。用 darapladib 治疗导致 Lp-PLA2 中值活性持续下降约 65%。治疗后 Lp-PLA2 活性或 Lp-PLA2 活性变化与结局之间没有相关性，基线和治疗后 Lp-PLA2 活性或 Lp-PLA2 活性水平的变化以及 darapladib 对结局的影响之间没有显著的相互作用。

结论：虽然高 Lp-PLA2 活性与心血管事件风险增加相关，但无论基线水平或变化幅度如何，Lp-PLA2 活性药理学降低约~65%都不能显著降低稳定性冠心病患者的心血管的 Lp-PLA2 活性。

关键词：动脉粥样硬化；冠心病；炎症；脂蛋白；心肌梗塞

36. Arsenault BJ, et al. Emerging Cardiovascular Disease Biomarkers and Incident Diabetes Mellitus Risk in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease (from the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol.* 2016 Aug 15;118(4):494-8.

摘要

与心血管疾病风险相关的生物标志物是否也能预测糖尿病 (DM) 尚不清楚。我们的目标是确定一组与心血管疾病风险相关的 18 种生物标志物是否也能预测他汀类药物治疗的冠心病患者 (CAD) 发生 DM 事件。新靶点治疗 (TNT) 研究是一项随机试验，比较了高剂量 (80mg) 和低剂量 (10 mg) 阿托伐他汀对冠心病事件

二级预防的疗效。在随机抽样 1424 例 TNT 患者的血浆，检测标准脂质的空腹血浆水平，在阿托伐他汀 10mg 治疗 8 周后，获得 18 种新发 CAD 危险生物标志物。在排除基线 DM 患者 (n = 253) 后，101 名患者在中位随访 4.9 年期间出现 DM。DM 事件患者总脂联素和高分子量脂蛋白水平低，脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)，可溶性晚期糖基化终产物反应，与维生素 D 相比，无 DM 事件。相比之下，DM 患者的胰岛素，可溶性 CD40 配体和可溶性细胞间粘附分子-1 水平高于无糖尿病患者。血浆 C 反应蛋白、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、脂蛋白 (a)、单核细胞趋化蛋白-1、基质金属蛋白酶-9、髓过氧化物酶、新喋呤、前 B 型利尿钠肽的 N-末端片段、骨桥蛋白和可溶性血管细胞粘附分子-1 在有和没有 DM 事件的患者中相当。多因素调整后，总体和高分子量脂联素以及 Lp-PLA2 与 DM 事件呈负相关。这项研究的结果表明，血浆脂联素和一些新兴的 CAD 风险生物标志物，如脂联素和 Lp-PLA2，可能有助于预测他汀类药物稳定型 CAD 患者的 DM 事件。

37. Garg PK, et al, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Incident Peripheral Arterial Disease in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Apr;36(4):750-6.

摘要

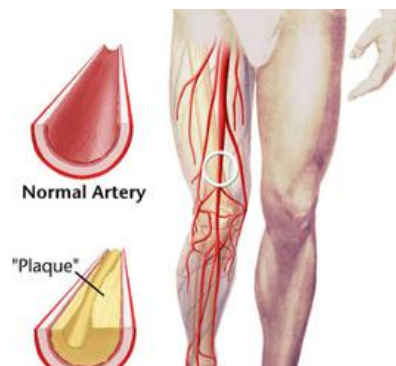
目的：虽然之前的研究报道升高的脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 与偶发性心血管疾病之间的关系，但 Lp-PLA2 与偶发性外周动脉疾病 (PAD) 的前瞻性关联尚未研究。我们调查了 Lp-PLA2 质量和活动与发展临床 PAD 和低踝臂指数 (ABI) 的风险之间的关联。

方法和结果：在心血管健康研究参与者中，在 1989 年至 1990 年间招募 5888 名年龄 ≥ 65 岁的成年人，在 4537 名没有基线 PAD 的个体中测量了 Lp-PLA2 的质量和活性。临床 PAD，在 2011 年被定义为腿动脉血管再生或诊断性跛行。事件低 ABI 定义为 ABI < 0.9，下降 ≥ 0.15，评估了 3537 名基线时 ABI > 0.9 的患者和第二次 ABI 测量在 3 或 6 年后。对人口统计学、胆固醇、吸烟、合并症和 C-反应蛋白进行分析。Lp-PLA2 质量的每个标准偏差增量 (117ng/mL) 与发生临床 PAD 的风险 (风险比 1.28; 95% 置信区间 1.13, 1.45) 和事件低 ABI (比值比 1.16; 95% 置信度间隔 1.00, 1.33) 具有相关性。Lp-PLA2 活性的标准偏差增量结果

(13nmol/min/mL) 1.50) 与临床 PAD (危险比 1.24; 95% 可信区间 1.07-1.44) 和低 ABI (比值比 1.28; 95% 可信区间 1.09) 相似。

结论：更高的 Lp-PLA2 质量和活性与事件临床 PAD 和低 ABI 的发展相关。未来的研究需要确定药物抑制 Lp-PLA2 是否降低 PAD 的发生率。

关键词：踝臂指数; 流行病学; 炎症; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 外周动脉疾病



38. Mahmut A, et al. Circulating Lp-PLA2 is associated with high valvuloarterial impedance and low arterial compliance in patients with aortic valve bioprostheses. *Clin Chim Acta.* 2016 Apr 1;455:20-5.

摘要

背景：我们以前报道，血浆 Lp-PLA2 与主动脉瓣疾病进展和生物假体退化有关。全身动脉顺应性低和瓣膜动脉阻抗高 ($Z(Va)$) 是主动脉瓣疾病患者生存差的预测因子。然而，AVR 后高 $Z(va)$ 的发病率在很大程度上是未知的，并且 Lp-PLA2 是否可以预测 $Z(va)$ 尚未被记录。我们调查了接受主动脉瓣置换术 (AVR) 的患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 质量和活性与瓣膜血管动脉阻抗 ($Z(va)$) 之间的关系，该指标是全身 LV 血液动力负荷的指标。

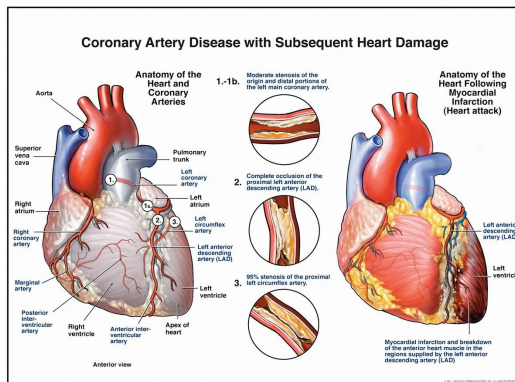
方法：共有 195 例主动脉生物瓣膜患者接受 AVR 后 8 ± 3.4 年的超声心动图评估人工主动脉瓣功能。测量 Lp-PLA2 质量和活性。

结果：在这组患者中，平均 $Z(va)$ 升高 ($5.73 \pm 1.21 \text{ mm Hg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)。单变量分析中，Lp-PLA2 质量 ($p = 0.003$) 和 Lp-PLA2 活性 ($p = 0.046$) 与 $Z(va)$ 相关。在调整包括年龄、性别、临床

危险因素、抗高血压药物、体重指数和假体大小在内的协变量后, Lp-PLA2 肿块与高 Z (va) ($\geq 4.5\text{mm Hg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) (OR: 1.29, 95%CI: 1.10-1.53; $p = 0.005$), 与全身动脉顺应性呈负相关 ($\beta = -0.01$, SEM = 0.003; $p = 0.003$)。

结论: 作为血流动力学负荷过高的指标 Z (va) 的增加在 AVR 提出 8 年后开始流行, 并且认为该指标与循环 Lp-PLA2 相关。

关键词: 动脉顺应性; 生物假体; 钙化主动脉瓣疾病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; LP-PLA2; 瓣膜动脉阻抗



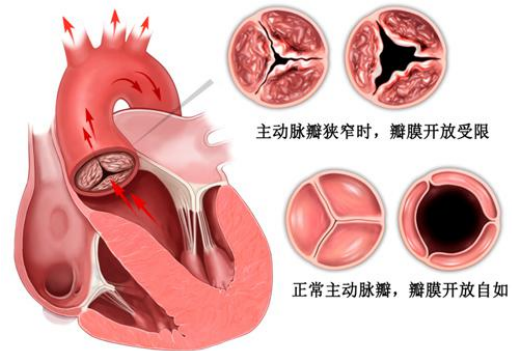
39. Cheraghi A1, et al. Comparison of Serum LP-PLA2 Level and some Nutritional Factors between Well-Controlled and Poorly-Controlled Diabetic Patients. Acta Med Iran. 2015 Nov;53(11):690-6.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 由炎症细胞产生, 与 LDL 和其他脂蛋白结合, 并水解 LDL 中的氧化磷脂。2 型糖尿病是糖尿病最常见的形式, 一些研究显示脂蛋白相关磷脂酶 A2 质量和活性与高胰岛素抵抗和糖尿病患病率人群心血管疾病 (CVD) 发病率的相关性。这项研究是针对德黑兰糖尿病协会的 80 位糖尿病患者的横断面描述性和分析性研究。基于 HbA1c 将患者分成两组 (控制良好和控制不佳)。使用个人信息、人体测量评估 (包括身高、体重、腰围和臀围) 和半定量 147 项 FFQ 并采集静脉血样。血浆分离后, 血液样本用于 FBS、HbA1c 和 LP-PLA2 测量。独立样本 T 检验用于比较手段。数据分析显示, 在两个研究组中, 体重和 WHR (腰臀比) 平均值有显著差异, 食物摄入量 (能量、碳水化合物、蛋白质、微量营养素百分比和一些微量营养素) 也有统计学差异。FBS、HbA1c 和 LP-PLA2

的平均值在两组之间有统计学差异 ($p < 0.001$)。这项研究表明, 与控制良好的糖尿病患者相比, 控制不佳的患者 LP-PLA2 升高, 这可能暗示了一些有助于调节这种酶的营养因子。

关键词: LP-PLA2; 营养; 控制不佳的糖尿病; 控制良好的糖尿病



40. Kimak A1, et al. Lipids and lipoproteins and inflammatory markers in patients with chronic apical periodontitis. Lipids Health Dis. 2015 Dec 14;14:162.

摘要

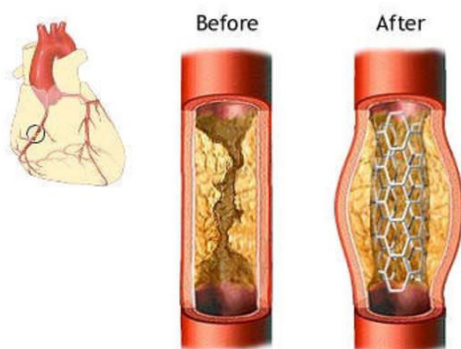
背景: 由于慢性根尖周炎 (CAP) 似乎是冠心病的一个危险因素, 本研究的目的是确定 CAP 病变大小与炎症标志物 (hsCRP, IL-6, TNF- α) 之间的关系, 和 CAP 患者血清中的脂质和脂蛋白 (LpPLA2, apoA1, apoB 水平) 的关系。

方法: 所研究的患者 ($n = 43$) 分为两组: 50 岁以下和 50 岁以上的患者, 以及年龄最大, CAP 病变最大的独立亚组。载脂蛋白 A1 (apoA1) 高于 150mg/dL 和低于 150mg/dL 被用作患者分组的重要标准。使用柯达数字成像系统软件测量 CAP 病变大小。对照组由无 CAP 的临床健康志愿者 ($n = 20$) 组成。使用西门子分析仪 (德国), apoA1, apoB 测量血脂, 使用卫生保健诊断产品 (Siemens GmbH, 德国) 和 IL-6、TNF- α 和 LpPLA2 测定试剂盒 (ELISA 和 R & D Systems 通过免疫比浊法测定 hsCRP 水平)。

结果: 研究结果表明, 在 CAP 患者及其年龄增加的患者中, CAP 病灶大小, 炎症标志物浓度和 LpPLA2 质量增加。在 apoA1 $150 \leq \text{mg/dL}$ 患者中, CAP 病变大小与 LpPLA2 质量之间以及 CAP 病变大小与 TG 水平之间的

相关性显示，富含胆固醇的脂蛋白中致动脉粥样硬化 apoB 含丰富甘油三酯脂蛋白和 TC 的 TG 增加。低 apoAI 和高 LpPLA2 水平的患者可能具有牙源性疾病和动脉粥样硬化以及冠心病发展的高风险。

结论：我们发现 apoAI 水平与 CAP 病变大小呈正相关，LpPLA2 水平与 CAP 病灶大小呈负相关。结果表明，HDL 颗粒中的 apoAI 和 LpPLA2 具有抗炎作用，并且可共同限制具有较高 apoAI 水平的患者的 CAP 病变大小。关于受试者中脂蛋白颗粒分布的文献数据仍然不足，因此这个问题需要进一步研究。



41. Bonnefont-Rousselot D, Lp-PLA2, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques. *Ann Pharm Fr.* 2016 May;74(3):190-7.

摘要

慢性炎症参与动脉粥样硬化斑块发展的各个阶段。在新出现的动脉粥样硬化的生物标志物中，脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)，以前称为 PAF- 乙酰水解酶 (McIntyre 等，2009)，水解低密度脂蛋白 (LDL) 的氧化短链磷脂，从而释放促炎介质 (溶血磷脂和氧化脂肪酸)。Lp-PLA2 由单核细胞/巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生，主要与 LDL 有关 (Gazi 等，2005)，主要表达于动脉粥样硬化斑块的坏死中心和富含巨噬细胞的区域 (Kolodgie 等，2006)。它将对心血管 (CV) 事件与动脉粥样硬化斑块易感性有关的预测作用。在评估 CV 风险时，已经提出测定 Lp-PLA2，以确保对靶向治疗的中等风险人群进行更好的分层 (Davidson et al，2008)。它的致动脉粥样硬化作用表明，抑制其活性可以确保与降胆固醇药物组合的更好的血管保护作用。尽管如此，在日常临床实践中 Lp-PLA2 还不是一个完全有效的标记，特别是因为使用 Lp-PLA2 抑制剂 (darapladib) 的

研究 (稳定性调查等，2014 ; O'Donoghue 等，2014) 没有显示出任何冠状动脉事件的减少。Lp-PLA2 可能在斑块炎症和发育中具有位点特异性作用 (Fenning 等，2015)。高 Lp-PLA2 活性可以反映对动脉粥样硬化的促炎症应激特征的反应 (Marathe 等，2014)。本研究旨在阐明 Lp-PLA2 参与动脉粥样硬化的病理生理过程，并评估其作为 CV 事件发生的生物标志物和作为治疗目标的兴趣。

关键词：动脉粥样硬化；生物标志物；脂蛋白相关磷脂酶 A2；磷脂酶 A2



42. Herbst SM, et al. LIS1-associated classic lissencephaly: A retrospective, multicenter survey of the epileptogenic phenotype and response to antiepileptic drugs. *Brain Dev.* 2016 Apr;38(4):399-406.

摘要

背景：LIS1 相关经典平脑症患者通常在第一年内出现严重的精神运动迟滞和耐药性癫痫。

目标：分析 LIS1 相关经典平脑症癫痫发作表型和抗癫痫治疗反应。

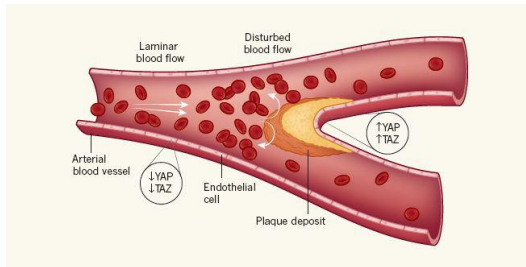
方法：在 16 个研究中心对 22 名患者 (8 个月至 24 岁) 的遗传和放射学证实 LIS1 相关经典平脑症的回顾性评估。

结果：我们队列中的所有患者都开展了耐药性癫痫。在生命的头六个月内发作的癫痫发作占 82%，最常见的是婴儿痉挛。在婴儿期后期，癫痫表型变得更加可变，并包括不同形式的局灶性癫痫发作，并且一般强直性阵挛性癫痫发作为主要类型。拉莫三嗪和丙戊酸被评为最成功的，在 88-100% 的患者中有良好或部分缓解率。在家庭调查中，两者的评估结果均明显好于左乙拉西坦

($p < 0.05$) 和硫唑嘌呤 ($p < 0.01$)，并优于左乙拉西坦，sulthiame ($p < 0.05$) 和托吡酯 ($p < 0.01$)。苯巴比妥和氨基烯酸在 62-83% 的患者中获得良好或部分反应。

结论：我们的研究表明，LIS1 相关性平脑症患者可能从拉莫三嗪，丙戊酸，氨基烯酸或苯巴比妥中获益最多。

关键词：脑畸形；癫痫；基因型-表型关系；LIS1；无脑回畸形；治疗



43. Li Y. Analysis of intima-media thickness of carotid artery and lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart diseases of different types. *Technol Health Care*. 2015;23 Suppl 1:S147-50.

摘要

目的：分析不同类型冠心病患者颈动脉和脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 的内膜中层厚度 (IMT)。

方法：选择 1000 例可疑冠心病患者行颈动脉超声检查，冠状动脉 CT 和 Lp-PLA2，分为正常组，冠状动脉粥样硬化组和冠心病组。

结果：IMT 和 Lp-PLA2 在正常组，冠状动脉粥样硬化组和冠心病组之间差异有统计学意义。IMT 和 Lp-PLA2 呈正相关。冠心病越差，IMT 或 Lp-PLA2 值越高。

结论：IMT 和 Lp-PLA2 与冠状动脉狭窄密切相关。IMT 和 Lp-PLA2 对冠心病的严重程度有一定的预测价值。两者的结合可以改善冠心病的无创诊断。

关键词：IMT；LP-PLA2；冠状动脉心脏疾病

44. Talmud PJ, et al. Deciphering the Causal Role of sPLA2s and Lp-PLA2 in Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2281-9.

摘要

在过去的 10 至 15 年中，动物和人体观察研究发现促炎性分泌磷脂酶 A2-IIA 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平升高是冠心病的潜在危险因素。然而，孟德尔随机化是一种检测生物标志物因果关系的遗传工具，以及这些酶抑制剂 (varespladib 和 darapladib) 的 III 期随机对照试验结果表明，升高的水平不可能是冠心病的原因，抑制几乎没有或没有临床效用。孟德尔随机化和临床试验结果的一致性表明，对于这两种药物以及未来其他新型生物标志物，在启动昂贵的 III 期随机对照试验之前，通过基因研究 (如孟德尔随机化) 验证潜在治疗靶点可能会增加效率并抵消药物开发的高风险，从而有助于发现新的治疗药物并减轻药物开发的昂贵成本。

关键词：孟德尔随机化；darapladib；分泌性磷脂酶-IIA；varespladib



45. Tonkin AM, et al. Biomarkers in stable coronary heart disease, their modulation and cardiovascular risk: The LIPID biomarker study. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:499-507.

摘要

目的：在稳定型冠心病 (CHD) 患者中，我们旨在评估 1. 反映血流动力学、微小坏死、炎症、凝血、脂质、神经体液活性和肾功能的生物标志物的预后能力；2. 这些生物标志物浓度在 12 个月内的变化是否影响随后的冠心病风险；3. 普伐他汀是否改变了生物标志物浓度的变化并且这影响了未来事件的发生风险。

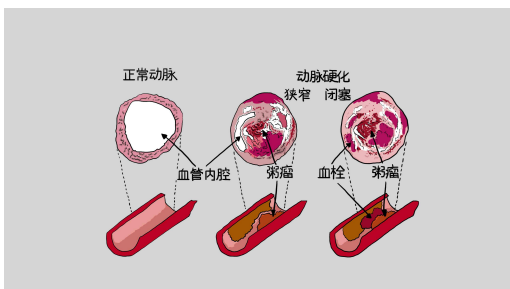
方法：在 LIPID 研究中，9014 例患者在急性冠脉综合征后 3~36 个月随机分为普伐他汀 40 mg 或安慰剂组。在基线 (n = 7863) 和 12 个月后 (n = 6434) 检测 8 种生物标志物。

结果：在中位数为 6.0 (IQR 5.5-6.5) 年随访期间，发生

了 1100 例 CHD 相关死亡和非致死性心肌梗死，在 12 个月的生物标志物测量后发生了 694 例。基线 BNP、CRP、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、D-二聚体，中区前肾上腺髓质素和敏感的肌钙蛋白 I 预测复发性 CHD 事件。在多变量模型中，敏感的肌钙蛋白、BNP 和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与结局关联最强（趋势 $p < 0.001$ ）。通过纳入敏感肌钙蛋白 I（净重分类改善（NRI）5.5%； $p = 0.003$ ）、BNP（4.3%； $p = 0.02$ ）、MI 值（NRI 7.0%； $p < 0.001$ ）。在具有意义的分析中，在生物标志物中敏感肌钙蛋白 I [T3/T1 为 HR 1.32（1.03-1.70）] BNP [Q4/Q1 的 HR 1.37（1.10-1.69）] 和 Lp-PLA2 [HR 1.52（1.16-1.97）] 改善了 CHD 风险预测。

结论：基线水平和敏感肌钙蛋白 I 和 BNP 的变化可能有助于指导二级预防治疗的强度。

关键词：生物标志物；冠状动脉心脏疾病；风险评估；他汀治疗



46. Lin J, et al. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1585-91.

摘要

目的：为了确定急性期测定的脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）与 TIA 或小卒中患者复发性血管事件的短期风险之间的关联性。

方法：我们在入选 CHANCE 试验（急性非致残性脑血管事件高危患者中的氯吡格雷）的 3201 名受试者中测量了 Lp-PLA2 活性（Lp-PLA2-A）。伴有 TIA 或轻度卒中的参与者在症状发作后 24 小时内入组，并随机接受单一或双重抗血小板治疗。在目前的分析中，主要终点被定义为缺血性卒中，心肌梗死或 90 天内死亡的复合终点。

结果：复合终点发生在 3021 名参与者中的 299 人（9.9%）。人群平均 Lp-PLA2-A 水平为

209±59nmol/min/mL（95%置信区间[CI] 207-211）。年龄较大，男性和目前吸烟与较高的 Lp-PLA2-A 水平相关。Lp-PLA2-A 与主要终点显著相关（调整后的危险比为 1.07, 95%CI 为 1.01-1.13，每增加 30nmol/min/mL）。仅观察到缺血性中风的结果类似。低密度脂蛋白胆固醇的调整减弱了 Lp-PLA2-A 和主要终点之间的关联（调整后的危险比为 1.04，95%CI 为 0.97-1.11，每增加 30nmol/min/mL）。

结论：急性期较高水平的 Lp-PLA2-A 与复发性血管事件的短期风险增加相关。

47. Wang Y, et al. Association of Lp-PLA2 Mass and Asymptomatic Intracranial and Extracranial Arterial Stenosis in Hypertension Patients. *PLoS One*. 2015 Jun 22;10(6).

摘要

背景和目的：颅内动脉狭窄（ICAS）是亚洲人缺血性中风的常见原因，而白人往往有更多的颅外病变。大量工作将脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）与缺血性中风联系起来。然而，很少有研究关注 Lp-PLA2 与无症状 ICAS 或颅外动脉狭窄（ECAS）的关系。Wehereby 试图探索中国人群中无卒中高血压患者 Lp-PLA2 与 ICAS，ECAS 及并发狭窄的关系。

方法：所有受试者均通过计算机断层造影（CTA）评估 ICAS 和 ECAS 的存在和严重程度，将整个大脑覆盖至主动脉弓水平。通过酶联免疫测定法测量 Lp-PLA2 质量。通过多因素 logistic 回归分析 Lp-PLA2 与血管狭窄的关系。

结果：在 414 名受试者中，163 名（39.4%）没有 ICAS 或 ECAS，63 名（仅 15.2%）仅有 ECAS，111 名（26.8%）仅 ICAS 和 77 名（18.6%）同时存在额外颅内狭窄。Lp-PLA2 质量与孤立性 ICAS（OR：2.3；95%CI：1.14-4.64）和并发狭窄（OR：3.93；95%CI：1.62-9.51）显著相关，但与分离的 ECAS 无关：1.54；95%CI：0.68-3.48）。无论 ECAS 如何，Lp-PLA2 肿块也与中度至重度 ICAS 相关。此外，Lp-PLA2 质量较高的患者表现出更严重的 ICAS 并有更多的颅内动脉病变。

结论：本研究揭示了中国人群中无卒中高血压患者中 Lp-PLA2 质量与 ICAS 的关系。进一步的长期研究有助于阐明 Lp-PLA2 对无症状 ICAS 的具体影响。

48. Xu RX, et al. Relationship between plasma phospholipase A2 concentrations and lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2015 Jun 15;446:195-200.

摘要

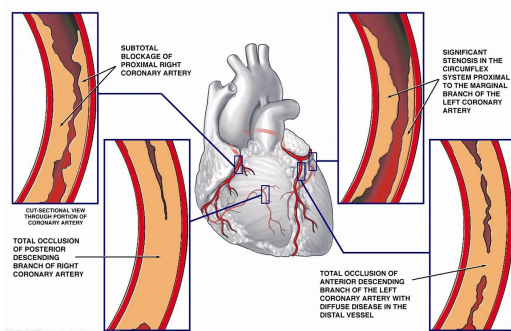
背景：已经显示脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 浓度升高和致动脉粥样硬化脂蛋白亚段分别反映了不利的心血管风险。然而，尚未评估 Lp-PLA2 与冠心病患者 (CAD) 患者脂蛋白亚组分之间的相关性。

方法：共有 324 名未接受降脂药物治疗的连续受试者入组 (血管造影证实的 CAD : n = 253 ; 非 CAD : n = 71)。使用 ELISA 测量血浆 Lp-PLA2 浓度。通过 Lipoprint 系统测定低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 的分支。

结果：CAD 患者血浆 Lp-PLA2 浓度高于无 CAD 患者 (153.61±78.73 比 131.41±65.49 ng/ml , $p = 0.028$)。单因素相关分析显示 Lp-PLA2 浓度与各 LDL 亚组分中，小 HDL 亚组的胆固醇浓度呈正相关，而与 LDL 粒径和 HDL-C 浓度呈负相关在 CAD 组中。然而，在非 CAD 组中未观察到类似的结果。此外，对 CAD 患者进行多变量回归分析，结果显示血浆 Lp-PLA2 浓度与每种低密度脂蛋白亚组分的胆固醇浓度独立相关 [大型低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) : $\beta = 0.263$, $p < 0.001$; 中间 LDL-C : $\beta = 0.327$, $p < 0.001$; 小 LDL-C : $\beta = 0.135$, $p = 0.033$] 和小 HDL-C ($\beta = 0.133$, $p = 0.034$)。

结论：Lp-PLA2 浓度与所有 LDL 亚组分和小 HDL 亚组分呈正相关，提示 Lp-PLA2 与 CAD 状态下脂蛋白亚组分表型之间的相互作用。

关键词：冠状动脉疾病；高密度脂蛋白亚级分；脂蛋白相关磷脂酶 A2；低密度脂蛋白亚级分

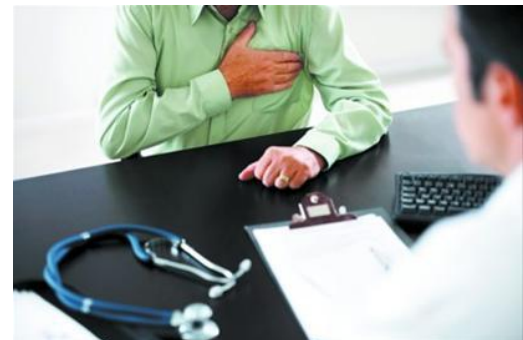


49. Cai A, et al, Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Feb 26;15:14.

摘要

背景：脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 在动脉粥样硬化中起着复杂和不利的的作用。目前的研究是调查增加的血浆 Lp-PLA2 水平是否与冠状动脉疾病 (CAD) 的严重程度独立相关。

方法：共有 781 人参加并进行冠状动脉造影 (CAG) 以确定冠状动脉狭窄的数量。根据临床表现、心电图、心脏生物标志物和 CAG 结果，将参与者分为对照组 (除外 CAD) 稳定型心绞痛 (SA)、不稳定型心绞痛 (UA) 和急性心肌梗死 (AMI) 组。记录基线特征，进行统计分析以评估 Lp-PLA2 水平和 CAD 严重程度之间的关系。



结果：对照组、SA、UA 和 AMI 组的 Lp-PLA2 血浆水平分别为 7.38 (3.33-9.26) $\mu\text{g/L}$ 、5.94 (2.89-8.55) $\mu\text{g/L}$ 、8.56 (5.34-11.95) $\mu\text{g/L}$ 和 8.68 (5.56- 13.27) $\mu\text{g/L}$ ($p < 0.001$)。经校正年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白 A (apoA) 和他汀类药物，Lp-PLA2 水平 (OR) 为 1.055 (AMI 组与对照组，95% 置信区间 (CI) 1.021-1.090 , $p < 0.05$) 仍与 CAD 严重程度独立相关。此外，还评估了 Lp-PLA2 水平与狭窄冠状动脉数量之间的关系。对照组，单支和多支血管狭窄组的 Lp-PLA2 水平分别为 7.38 (3.33-9.26) $\mu\text{g/L}$ 、7.80 (4.05-10.76) $\mu\text{g/L}$ 和 8.29 (5.18-11.76) $\mu\text{g/L}$ (P 趋势 < 0.001)。在校正了年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、LDL-C 和 HDL-C、apoA 和他汀类药物后，Lp-PLA2 水平与冠状动脉狭窄数目独立相关，

OR 值为 1.053 (多支血管狭窄组与对照组, 95% CI 1.025-1.069, $p < 0.05$)。

结论: Lp-PLA2 水平升高与 CAD 严重程度独立相关, Lp-PLA2 水平可用于区分心血管事件风险增加的患者。

50. Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. Glob Cardiol Sci Pract. 2015 Jan 26;2015:6.

摘要

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种具有几种促炎特性的酶, 已被假定为参与动脉粥样硬化和斑块易感性的发病机制。已证实 Lp-PLA2 活性是冠心病 (CHD) 和缺血性中风的独立预测因子。然而, 最近有报道称 PLA2G7 基因 (编码 Lp-PLA2) 功能缺失的携带者没有比非携带者更低的 CHD 风险。通过启动 Darapladib 治疗稳定动脉粥样硬化斑块 (稳定性), 以及使用 Darapladib 稳定斑块-心肌梗死溶栓 52 (SOLID-TIMI 52) 研究是进行的两项 III 期随机安慰剂对照临床试验

评估 Lp-PLA2 抑制剂 (darapladib) 在最佳药物治疗背景下对稳定型 CHD 和急性冠脉综合征患者的临床疗效和安全性。在两项研究中, 与安慰剂相比, darapladib 未能降低严重冠状动脉事件的风险。此外, 与安慰剂相比, 达拉帕地与显著较高的药物停用率和不良反应, 例如尿液和恶臭粪便, 尿液和皮肤相关。这些数据表明, Lp-PLA2 可能是血管炎症的生物标志物, 而不是心血管 (CV) 疾病的因果途径。它也挑战了抑制 Lp-PLA2 在冠心病患者中值得采用的观点。正在等待针对炎症的替代治疗, 以减少心血管疾病患者的残余风险。





Immu-Sign QT-200

干式荧光免疫定量检测平台

智能便捷：7寸彩色触屏，内置电池

简单便利：外接条形码，内置热敏打印机

准确高效：重复性精密度高，检查水平可达pg级

功能众多：支持多种标志物检测

高通量运行：三个独立通道，检测速度高达720个检测/小时

数据管理功能强大：立数据自动存档达到十万条以上，轻松连接

HIS和LIS系统，支持WIFI连接



脂蛋白相关的磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是磷脂酶 A2 家族的成员之一, 在促炎性磷脂代谢中发挥关键作用, 其本质上也是一种炎症标志物, 与动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关。而动脉粥样硬化斑块的出血和破裂会导致血栓栓塞, 引发一系列致命性心血管事件。目前 Lp-PLA2 已经成为临床认可的动脉粥样硬化斑块稳定性的指征, 作为重要的心血管风险分层生物标志物之一, 被主要的科学学会列入到无症状成年患者风险分层的生物标志物谱当中。

Lp-PLA2 在动脉粥样硬化并发症预后中的作用

摘要

晚期动脉粥样硬化在临床上常常表现为斑块出血和/或破裂, 导致血栓形成, 从而突然阻断血液供应。因此, 识别能够在临床前期指示斑块失稳定性的生物标志物就成为心血管研究的主要目标。对脂蛋白相关的磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 作为指示斑块失稳定性的生物标志物的研究结果大有希望。Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 家族的成员之一, 在促炎性磷脂代谢中发挥关键作用, 如氧化的低密度脂蛋白; Lp-PLA2 也能产生促动脉粥样硬化作用的代谢产物, 如溶血性磷脂酰胆碱和氧化的游离脂肪酸。我们对以往支持将 Lp-PLA2 活性用于预测心血管事件的实验研究和临床研究进行了综述。最后, 我们不仅考量了 Lp-PLA2 的活性和含量, 也关注了 Lp-PLA2 基因变异及其与发生冠状动脉病 (CAD)、中风、以及心血管死亡率的相关性。基于这些证据, 主要的科学学会已经将测量 Lp-PLA2 活性加入到一系列生物标志物指南当中, 用于具有中等心血管事件风险的成年无症状性患者的风险分层。最近发表的两项关于 Lp-PLA2 抑制剂 darapladib 的主要临床研究似乎对 Lp-PLA2 的致病机制提出了挑战, 在此一并进行讨论。

原文出处: World J Cardiol 2015; 7(10): 609-620

作者: Maiolino G, et al.

关键词: Lp-PLA2; 动脉粥样硬化; 冠状动脉病; 心肌梗塞; 预后

核心提示: Lp-PLA2 是很有希望的动脉粥样硬化斑块失稳定性的新标志物, 其在促炎性磷脂的代谢和产生促动脉粥样硬化代谢产物中发挥关键作用。这篇综述聚焦于支持将 Lp-PLA2 用于预测心血管事件的实验研究和临床研究, 不仅考虑了 Lp-PLA2 的活性和含量, 而且也考虑了 Lp-PLA2 基因的变异。基于现有的证据, 主要的科学学会已经将测量 Lp-PLA2 活性加入到一系列待检生物标志物指南当中, 用于具有中等心血管事件风险的成年无症状性患者的风险分层。

引言

内皮细胞暴露于损伤性刺激物, 如吸烟、动脉高压、糖尿病、血脂异常, 可诱导内皮细胞的质变, 综合定义为“内皮活

化”, 并且现在被假定为动脉粥样硬化形成的最早期事件之一。“活化”的内皮表达粘附分子和趋化物质, 增加了对大分子的通透性, 并随之发生内皮下细胞外基质成分的改变, 导致低密度脂蛋白 (LDLs), 尤其是那些更小更致密、具有更强

的促动脉粥样硬化作用的 LDLs，穿过血管壁，陷入并停留在内膜下部位，并在那里发生氧化。氧化的 LDLs 可诱导血管内的单核细胞募集并促使其分化为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬氧化的 LDLs 后变成泡沫细胞，从而形成动脉粥样硬化损害的典型特征。

当动脉血管狭窄阻碍了血流和氧气在需求增加时的供应（例如，运动或消化），或者当不稳定的斑块发生出血和/或破裂，导致血栓形成时，动脉粥样硬化就会显现出临床症状，

导致疼痛开始出现（视受累部位不同，出现心绞痛、腹痛或间歇性跛行）。

几项研究显示，造成急性缺血事件的动脉血栓形成并不严格地与动脉粥样硬化斑块的狭窄相关，而是与斑块的性质有关，更准确地说，与炎症的范围、纤维帽的变薄、炎症因子以及降解纤维帽的金属蛋白酶的表达有关。这解释了为什么在临床上仅有轻微病损的动脉粥样硬化患者会出现急性灾难性事件。

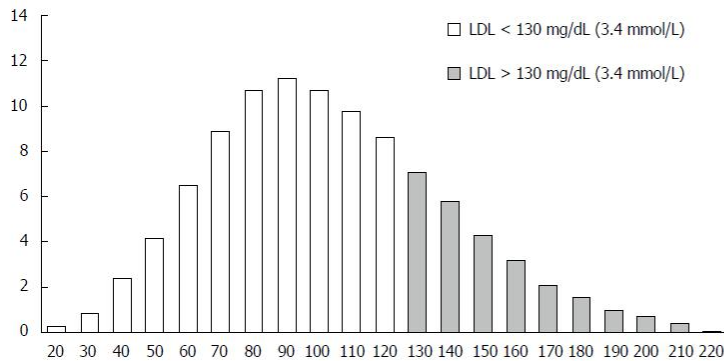
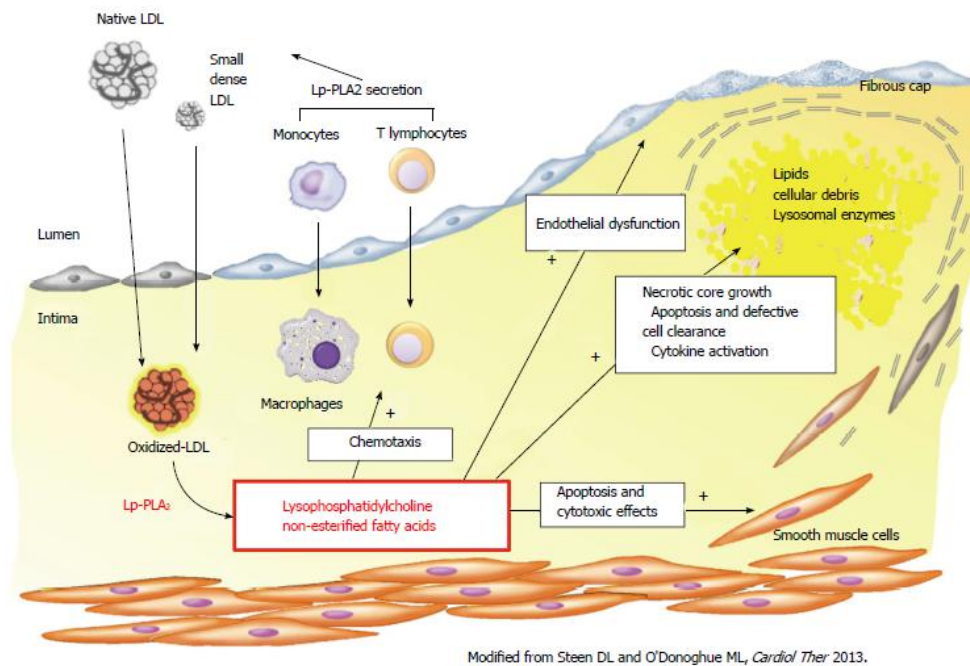


Figure 1 Low-density lipoprotein cholesterol levels on admission in patients with acute coronary syndrome^[74]. LDL: Low-density lipoprotein.



Modified from Steen DL and O'Donoghue ML, *Cardiol Ther* 2013.

Figure 2 Pathogenic role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis development. LDL: Low-density lipoprotein; Lp-PLA2: Lipoprotein-associated phospholipase A2.

找到能够改善心血管事件预测的循环标志物是目前心血管学的前沿课题。CRP 和胆固醇水平尽管是研究最多的标志物，但只有相当小的预测价值：例如，在 Framingham 心脏研究中，通过 26 年的追踪观察，与那些没有发生任何心血管疾病的人相比，大多数发展为缺血性心脏病的患者却有着“正常”的总胆固醇水平。

在采用指南研究数据库的 GET 研究中，包含了 541 家美国医院中 231, 896 位被诊断为急性冠状动脉综合征（ACS）的入院患者，其中 136905（59%）位患者在入院时检测了血脂水平，有 21.1% 服用了降胆固醇药物。平均的血脂水平是：LDL 胆固醇 104.0mg/dL（2.17mmol/L）、HDL 胆固醇 39.7mg/dL（1.03mmol/L）、甘油三酯 161mg/dL（1.82mmol/L）。根据这项研究，大约半数因 ACS 入院的患者具有正常范围的 LDL 胆固醇水平（图 1）。这些数据提供了强有力的证据，即迫切需要进行临床和实验室研究，来发现新的指示斑块即将失稳定性的生物标志物。在该领域研究中，鼓舞人心的结果来自于磷脂酶 A2 家族成员——Lp-PLA2 的研究，Lp-PLA2 在促炎性磷脂代谢（诸如氧化的 LDLs）和产生促动脉粥样硬化代谢物（例如磷脂酰胆碱和氧化的游离脂肪酸）中发挥关键作用（图 2）。

Lp-PLA2 在动脉粥样硬化中的作用

Lp-PLA2 是一种钙依赖性脂酶，主要由单核细胞和巨噬细胞产生，可以催化在 LDLs 表面的磷脂底物 sn-2 酰基链的水解，释放磷脂酰胆碱和氧化的脂肪酸。后者已被证实可通过刺激内皮细胞表达粘附分子和细胞因子，诱导单核细胞和巨噬细胞的趋化，促使这些细胞进入动脉管壁的内膜下部位，来触发炎症级联反应。

磷脂酰胆碱和氧化的脂肪酸在内膜下部位的聚集导致了斑块脂“核心”的发展。而且，一旦巨噬细胞摄入这些物质，会促使巨噬细胞变成泡沫细胞。另外，磷脂酰胆碱通过活化内皮细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶以及诱导内皮细胞一氧化氮合成酶（eNOS）的解离来诱导反应性氧的产生，如超氧化物。通过后一种机制，酶变成了超氧化物和过氧化硝酸盐的产生者，导致形成动脉粥样硬化和斑块失稳定性，携带 eNOS 基因多样性的 CAD 患者的心血管事件死亡率增加就证明了这一点，因为这种基因多样性患者 eNOS 的表达和反应性氧的产生是增多的。

综上所述，实验证据表明由于 Lp-PLA2 的促炎症作用和促氧化作用，其在动脉粥样硬化的发病过程中起到了关键作用。

Lp-PLA2 分泌及其在血流中的循环

造血细胞（单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞、血小板）和肝脏细胞（枯否氏细胞）产生 Lp-PLA2，然而，Lp-PLA2 的合成及释放入血发生在单核细胞受到炎症介质刺激活化，从而成熟为巨噬细胞的过程中。

在血流中，三分之二的 Lp-PLA2 结合在 LDLs 上，三分之一结合在 HDLs 上。需要强调的是，在 LDLs 水平正常的情况下，血浆中和 HDL 相关的 Lp-PLA2 总活性仅占该酶总活性的 4.9%。

血浆超离心能够从脂蛋白上部分分离 Lp-PLA2，表明 Lp-PLA2 和脂蛋白的结合包括可分离和不可分离两种形式。这两种形式的转换可能是体内调节 Lp-PLA2 活性的机制之一。Lp-PLA2 与 HDL 和 LDL 的结合受到翻译后化学修饰的控制：特定氨基酸残基的糖基化减少了 Lp-PLA2 与脂蛋白的结合，尽管这些修饰看起来并不影响细胞分泌这种酶。

谈到 Lp-PLA2 与载脂蛋白的关系，B100 在 Lp-PLA2 与 LDLs 的结合中起到关键作用，特别是其碳末端与 Lp-PLA2 的 Tyr-205、Trp-115 和 Leu-116 相互作用，少数情况下还会与 Met-117 相互作用。尽管事实上 Lp-PLA2 优先与最致密和带负电荷最多的 LDLs 相结合，但即使在后者中也仅仅只有 1% 的颗粒含有 Lp-PLA2。如前所述，循环血浆中仅有三分之一的 Lp-PLA2 与 HDLs 结合，多种氨基酸残基以及酶的碳水化合物成分似乎在 Lp-PLA2 与 HDL 载脂蛋白 A-I 的结合中发挥关键作用。

最后，当血浆中脂蛋白含量 ≥ 30 mg/dL 时，可检测到与脂蛋白结合的 Lp-PLA2。载脂蛋白 B100 在二者的结合中扮演主要角色。

血浆 Lp-PLA2 的测定

早先开发了特异性检测方法测定血浆 Lp-PLA2 的含量和酶活性。血浆 Lp-PLA2 含量测定方法由于缺乏显著的优越性，而且在患者风险分层上比酶活性测定方法的准确性差，因而被放弃了。Lp-PLA2 活性测定采用酶的底物，如 2-Tio-PAF，这种底物的降解会释放出游离巯基团，可以通过分光光度法检测到。

Lp-PLA2 的基因检测

鉴于 Lp-PLA2 检测的预后价值，产生了一个问题，酶的水平 and 活性是否能够在基因水平检测（“自然”）或者能够受环境因素影响而改变（“培育”）。根据一项研究和最近的 meta 分析，较之于西班牙-葡萄牙人和非洲-美国人，高加索人具有

更高的 Lp-PLA2 活性水平,提示 Lp-PLA2 受到基因影响。而且,女性 Lp-PLA2 活性比男性低 10%,可能是由于女性体内具有更高水平的雌激素所致,雌激素能下调 Lp-PLA2 的活性并降低 LDL-胆固醇。来自于双胞胎的研究给出了可遗传的结论。实际上,基因完全相同的同卵双胞胎血浆 Lp-PLA2 水平差异远小于只有一半基因相同的双卵双胞胎,显示大约 62% 的 Lp-PLA2 活性水平的变异受到基因控制。

Lp-PLA2 基因 (PLA2G7) 位于染色体 6p21.2-12, 包含 12 个外显子。Lp-PLA2 的 cDNA 于 1995 年克隆成功,含有 1 个编辑 441 个氨基酸前体的开放读框 (ORF), 这个前体进一步剪切为 45.4kDa 的成熟蛋白。PLA2G7 基因具有非同义多样性特征,能够引起酶活性的降低或丢失。

关于这些突变的功能相关性的第一个证据要回溯到对于 5 个血液循环中缺乏 Lp-PLA2 的日本人家族的研究,这些家族成员在 PLA2G7 基因的第 9 个外显子上具有 Val279Phe 多样性,表现为常染色体隐性遗传。这种变异使邻近 Ser-273 和 Asp-296 的 1 个氨基酸发生改变,影响到肽段的折叠,从而导致 Lp-PLA2 成熟蛋白酶活性的缺失。

Val279Phe 多样性与动脉粥样硬化、中风、扩张型心肌病相关联。然而,这些早期证据产生于人们相信 Lp-PLA2 具有抗动脉粥样硬化作用的时期,并没有得到随后的研究证实,事实上,结果是恰恰相反的。因此,仍不清楚 Lp-PLA2 的活性缺失是促进还是拮抗动脉粥样硬化,也不清楚这些仅仅为亚洲人种的基因变异携带者是否遗传了一种补偿机制,能够不可预测地改变最终的临床表型。

其他多样性随后在高加索人种得到确认: Arg92His (外显子 4)、Ile198Thr (外显子 7)、Ala379Val (外显子 11)。特别是 Ile198Thr 变异邻近 LDLs 结合位点的 Tyr205 残基,这个位置可能降低 Lp-PLA2 与底物结合的亲和力,因而对观察到的酶活性下降也就作出了解释。另一个多样性是 Ala379Val,它靠近酯酶催化位点 (Hys-351),提示可能影响酶活性。

Ala379Val 和 Arg92His 变异与 CAD 的相关性已经得到证实,但仅前者与台湾人群动脉粥样硬化的严重程度有关系,并且在两个病例控制研究与急性心肌梗塞 (AMI) 相关。在其他研究中,这种相关性既没有得到证实也没有被否定。最近两项包含超过 10000 个欧洲血统患者的 meta 分析未能展示 PLA2G7 基因多样性和 CAD 风险之间存在任何相关性。这些结果以及 meta 分析是有偏颇的,受到混杂因子的影响: (1) 仅有少数研究采用了比病例控制更为可靠的前瞻性队列研究设计; (2) 未能对可能的混杂因子自始至终采用多变量分析进行调整。因此,尽管他们的研究包含了大量的患者,但得到的结果可能并不是结论性的。

最近发表的前瞻性队列研究采用了合适的前瞻性队列设计,并且对可能的混杂因子的影响给予了最大的关注。结果显示 Arg92His 同时与高水平的 Lp-PLA2 活性以及 AMI 相对风险 1.75 倍的增加具有相关性 (图 3)。因此,高水平 Lp-PLA2 活性的基因倾向似乎意味着对急性冠状动脉事件的易感性。

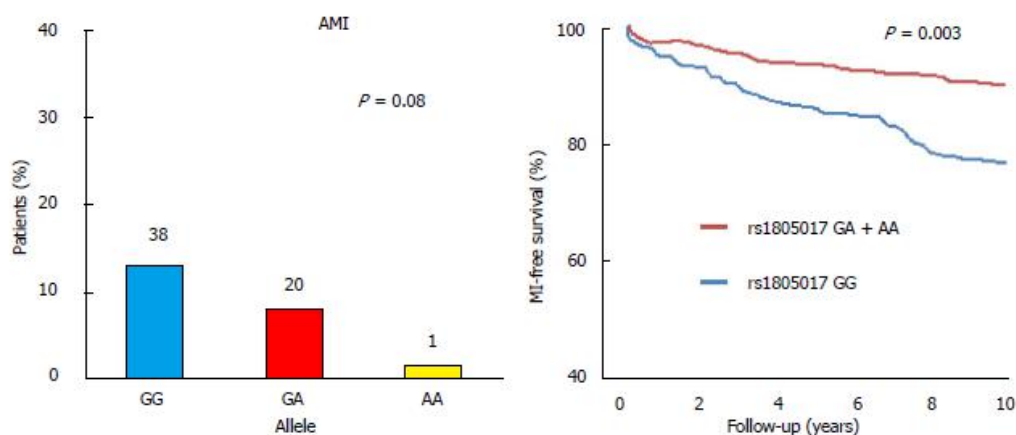


Figure 3 Increased number of acute myocardial infarction depending on the variant gene Arg92His. A: The patients with variant gene GG (Arg92) have a greater number of infarcts compared to the other two variants; B: The Kaplan-Meier curve shows a lower survival free from acute myocardial infarction in patients with variant GG (Arg92). AMI: Acute myocardial infarction.

Lp-PLA2 活性和心血管疾病

第一篇显示血浆 Lp-PLA2 水平升高与心血管事件之间存在相关性的研究来自于西苏格兰冠心病预防研究 (WOSCOPS)，随后其他不同的队列研究证实了 Lp-PLA2 是心血管事件的预测指征，但是在包含健康女性人群的大型女性健康研究中却得出了相反的结果。在健康人群的三项临床研究展示了 Lp-PLA2 的预后作用。在 ARIC 研究中包含了两种性别的大量健康对象，发现那些同时具有低 LDL-胆固醇 ($< 130\text{mg/dL}$) 和高水平 Lp-PLA2 水平的人比低水平 Lp-PLA2 的人增加了患缺血性心脏病的相对风险。JUPITER 研究也显示高水平 Lp-PLA2 活性 (第四四分位数) 的病人比低水平 Lp-PLA2 活性 (第一四分位数) 的病人发生心血管事件的相对风险增加了 2 倍多。Bruneck 研究也报道具有第三四分位数 Lp-PLA2 活性的人群比只有第一四分位数的人群发生心血管事件的相对风险更高。

Lp-PLA2 活性也可以作为高心血管风险患者发生心血管事件的预测指征：在 MDCS 研究中包含了健康人群，那些具有代谢综合征和高 Lp-PLA2 活性的人发生心血管事件的相对风险达 1.97。对包含糖尿病患者的 HPFS 和 NHS 两项研究的

联合分析显示，具有高活性 Lp-PLA2 的患者发生心血管事件和 AMI 的相对风险为 1.75。

Lp-PLA2 预测心血管事件的作用在心血管疾病患者中也得到了证实。VA-HIT 研究包含了缺血性心脏病患者，发现 Lp-PLA2 活性水平的增加与心血管事件更高的相对风险和死亡风险具有相关性。在 LIPID 研究中也获得了相似的结果，这项研究发现在具有 ACS 病史的患者中高活性 Lp-PLA2 与更高的心血管死亡率相关。另一项包含 1051 名受到 CAD 影响的患者，结果显示 Lp-PLA2 活性能预测心血管事件的风险。在一项称为 GENICA 的关于 CAD 患者的大型队列研究中，我们展示了高活性 Lp-PLA2 能够预测心血管病死亡率和 AMI (图 4)。

因为发现 Lp-PLA2 酶活性和淋巴-单核细胞活化存在直接联系，所以循环 Lp-PLA2 活性水平可能是系统炎症的指征。这些数据进一步被针对 CAD 患者的研究所证实，该研究显示 Lp-PLA2 酶活性和 CAD 风险存在相关性。

一项囊括所有关于 Lp-PLA2 前瞻性研究、包含了 79036 名患者的 Meta 分析显示了 Lp-PLA2 活性和含量与 CAD、中风以及心血管死亡率之间的关系。

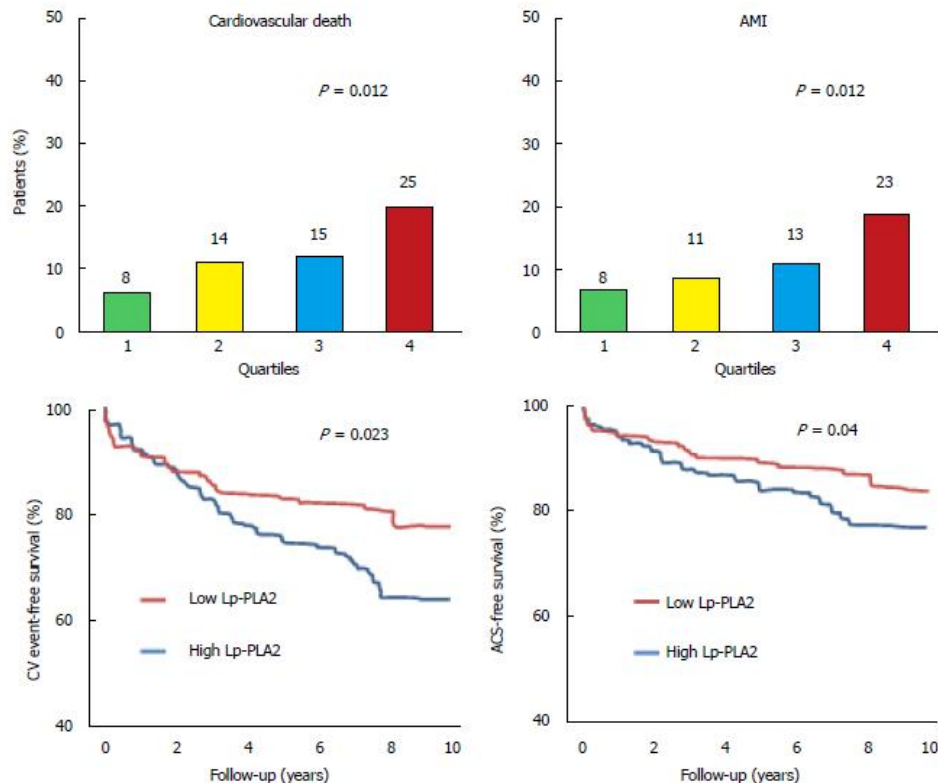


Figure 4 The Kaplan-Meier curves underline a greater survival free from cardiovascular events (death, acute myocardial infarction) in patients with lower lipoprotein-associated phospholipase A2 activity. AMI: Acute myocardial infarction; ACS: Acute coronary syndrome; CV: Cardiovascular.

Lp-PLA₂ 及其指南

基于上述证据,包括欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)、美国心脏联合会(AHA)和美国内分泌学会(ASE)在内的四家主要国际学会组织,将Lp-PLA₂活性检测纳入到对无症状成年患者风险分层有用的生物标志物当

中。Lp-PLA₂在中等心血管风险患者(>2 risk factors)和高风险患者的应用特别有优势,这些患者体内Lp-PLA₂活性水平的升高应作为降血脂治疗的指导,使LDL-胆固醇的目标靶值分别达到小于130mg/dL(<3.3mmol/L)或小于100mg/dL(<2.5mmol/L)来作为基本预防措施(图5)。

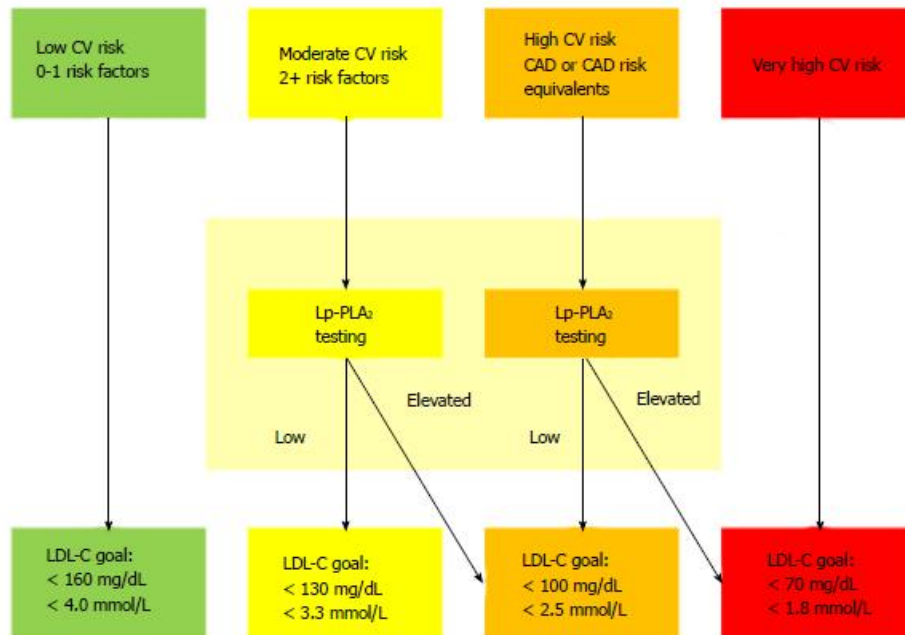


Figure 5 Relevance of measuring of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for risk stratification in adult patients with moderate cardiovascular risk (> 2 risk factors) or higher⁸⁰. Lp-PLA₂: Lipoprotein-associated phospholipase A2; LDL: Low-density lipoprotein; CAD: Coronary artery disease; CV: Cardiovascular.

降低 Lp-PLA₂ 水平的治疗策略

由于血浆中Lp-PLA₂主要与LDLs相连,因此定位于降低LDL胆固醇的治疗策略可能有希望降低Lp-PLA₂水平。相应地,发现几种降胆固醇治疗,如他汀类、贝特类、依泽麦布、欧米伽-3脂肪酸,都能降低血浆Lp-PLA₂活性。然而,仍不清楚因降血脂治疗而降低Lp-PLA₂活性是否能达到降低死亡率和心血管事件发生率,并且这种益处是否可解释为是由于血浆脂质的下降、Lp-PLA₂活性水平的下降、或者二者皆有。这个假说已经在LIPID研究(对缺血性疾病使用普伐他汀长期干预)中得到了检验,在该项双盲多中心研究中给9014名CAD患者随机使用安慰剂或普伐他汀,对多种生物标志物,如胆固醇分型和Lp-PLA₂活性水平,先进行“基线”检测,治疗1年后再次进行检测,发现无论是与基线水平还是与安慰剂组水平相比,Lp-PLA₂活性(50nmol/min/mL, $P < 0.001$)都有下降。与之前的研究相似,基线水平的Lp-PLA₂活性能预测包括心血管事件风险、CAD死亡率、AMI以及总

死亡率的风险;而在多变量分析调整后,Lp-PLA₂活性的基线值仅可预测CAD的死亡率。关键发现是,治疗1年后比较第一四分位数和第四四分位数的Lp-PLA₂水平,发现低水平的Lp-PLA₂预测到的主要CAD事件更少(风险比0.65, 95%CI: 0.50-0.86; $p = 0.002$)、预测到的主要心血管事件(心血管死亡、更少的非致死性AMI或中风,风险比0.70, 95%CI: 0.55-0.89; $p = 0.003$)更少、预测到的累加心血管事件(主要心血管事件、不稳定性心绞痛、血管再造,风险比0.70, 95%CI: 0.59-0.83; $p < 0.001$)也更少。即使将23个风险因子考虑在内进行调整,Lp-PLA₂活性的预后价值仍保持不变。因此作者得出结论,即使用他汀类治疗期间Lp-PLA₂的下降与LDL胆固醇的下降具有同样或更大的预测价值:普伐他汀治疗效果的59%被解释为Lp-PLA₂水平的下降。然而,该研究未能验证循环Lp-PLA₂的下降是否与进入动脉粥样硬化斑块的酶活性减少具有相关性,后者如果得到证实,将能够对观察到的心血管事件做出解释。

测试 Lp-PLA2 抑制剂效果的随机控制临床研究

从糖尿病和血脂异常猪模型的研究中得到一点信息：一种 Lp-PLA2 抑制剂 darapladib 能降低冠状动脉斑块中的溶血磷脂酰胆碱水平，同时能减少斑块中巨噬细胞浸润和斑块坏死核心。进一步地，在关于人的 IBIS-2 研究中，darapladib 降低了 Lp-PLA2 活性，也减少了冠状动脉斑块的坏死核心。最近发表了两项关于 darapladib 抑制 Lp-PLA2 活性的药理作用能否减少稳定性和不稳定性 CAD 心血管事件发生的随机研究，这两项研究分别是 STABILITY 和 SOLID-TIMI 52。

STABILITY 研究对 15828 名稳定性 CAD 患者进行了随机分组，分别给予 darapladib 或安慰剂治疗，治疗持续中位数为 3.7 年，复合主要终点为心血管死亡、心肌梗塞、或中风。该项研究未能提供主要终点，并且不能展现 darapladib 对于主要终点每一个因素或总死亡率带来的益处。然而，它展现了 Lp-PLA2 抑制的好处，即 darapladib 降低了主要心血管事件和总心血管事件的发生率。

SOLID-TIMI 52 研究纳入了 13026 名在过去 30 天内发生 ACS 的患者，这些患者被随机分组，分别给予 darapladib 或安慰剂，治疗时间中位数为 2.5 年，复合主要终点为心血管死亡、心肌梗塞或急性冠状动脉再造。结果并未显示出 darapladib 对主要终点和次要终点有任何益处。

这些令人失望的结果看起来挑战了 Lp-PLA2 在动脉粥样硬化和斑块失稳定性方面的致病性作用。然而，考虑到大量数据展示出 Lp-PLA2 对心血管事件的预测作用，人们可能有这样的争论，即血浆中 Lp-PLA2 活性仅仅是预后指标而不是致病因素。另一个可能性是临床研究中高比例的药物使用不连续性（STABILITY 中有 20%，SOLID TIMI 52 中有 17%），最终导致失去了挑战 darapladib 能有效降低心血管事件这一假说的统计学意义。如果这是事实，另一种可能性需要被测试，即能促进疗效的更耐受的拮抗剂。进一步地，选择标准未包括

Lp-PLA2 的阈值水平，而众所周知心血管事件的风险恰恰依赖于 Lp-PLA2 水平。而且使用的药物依从性评估方法，例如药片计数，常常低估了真实的依从性。这些研究都没有报告 darapladib 治疗后的 Lp-PLA2 水平，也没有检验治疗有效性和患者依从性，而这些是缺失的重要信息。

目前，从已有数据来看，有可能做出 darapladib 治疗是无效的推测。考虑到大量的证据表明 Lp-PLA2 有预后价值以及在已完成的临床研究中缺失了重要的信息，有可能认为 Lp-PLA2 是疾病的标志物，但并无致病作用，或者研究另一个更有效的通过新药物抑制 Lp-PLA2 活性的方法。

结论

综上所述，强有力的证据表明，Lp-PLA2 高活性水平可预测普通人群心血管事件的风险，也能预测代谢性综合征、糖尿病、冠心病患者的心血管事件风险。除了降 LDL-胆固醇之外，还有很多降胆固醇治疗方法能降低循环 Lp-PLA2 水平。而且，普伐他汀治疗后的 Lp-PLA2 水平是心血管风险和冠心病事件的标志物，甚至比 LDL-胆固醇指标更好。现有证据支持在临床实践中测量血浆 Lp-PLA2 活性是有用的心血管风险分层指标，特别是对那些具有中等风险和高风险的患者。这些患者的 Lp-PLA2 活性水平应该促使医生追求两个目标：（1）更有效的 LDL-胆固醇治疗；（2）使 Lp-PLA2 水平恢复正常（图 5）。鉴于此，将 Lp-PLA2 测量作为此类患者的风险标志物纳入了科学学会的指南中。

到目前为止，两项大型随机临床研究未能证实 Lp-PLA2 可以作为治疗靶标的作用。然而，由于研究内在的缺陷，仍不清楚这些结果是由于 Lp-PLA2 仅仅是一个心血管事件的标志物但没有致病作用，还是由于在研究中的药物缺乏有效性。需要进一步的研究来解决这个困境。

Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications

Giuseppe Maiolino, Valeria Bisogni, Giacomo Rossitto, Gian Paolo Rossi

Giuseppe Maiolino, Valeria Bisogni, Giacomo Rossitto, Gian Paolo Rossi, Department of Medicine - DIMED, Hypertension Clinic, University of Padua, 35128 Padova, Italy

Author contributions: All authors contributed to this paper.

Supported by FORICA (the FOundation for Advanced Research in Hypertension and Cardiovascular diseases, www.forica.it).

Conflict-of-interest statement: None.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Correspondence to: Gian Paolo Rossi, MD, FACC, FAHA, Professor, Department of Medicine - DIMED, Hypertension Clinic, University of Padua, Via Giustiniani, 2, 35128 Padova, Italy. gianpaolo.rossi@unipd.it
Telephone: +39-049-8212279
Fax: +39-049-8217873

Received: February 24, 2015

Peer-review started: February 26, 2015

First decision: May 18, 2015

Revised: August 19, 2015

Accepted: September 25, 2015

Article in press: September 28, 2015

Published online: October 26, 2015

Abstract

Atherosclerosis manifests itself clinically at advanced stages when plaques undergo hemorrhage and/or rupture with superimposed thrombosis, thus abruptly stopping blood supply. Identification of markers of plaque

destabilization at a pre-clinical stage is, therefore, a major goal of cardiovascular research. Promising results along this line were provided by studies investigating the lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), a member of phospholipase A2 proteins family that plays a key role in the metabolism of pro-inflammatory phospholipids, as oxidized low-density lipoproteins, and in the generation of pro-atherogenic metabolites, including lysophosphatidylcholine and oxidized free fatty acids. We herein review the experimental and clinical studies supporting use of Lp-PLA2 activity for predicting cardiovascular events. To his end we considered not only Lp-PLA2 activity and mass, but also *Lp-PLA2* gene variations and their association with incident coronary artery disease, stroke, and cardiovascular mortality. Based on these evidences the major scientific societies have included in their guidelines the measurement of Lp-PLA2 activity among the biomarkers that are useful in risk stratification of adult asymptomatic patients at intermediate cardiovascular risk. The results of two recently published major clinical trials with the Lp-PLA2 inhibitor darapladib, which seem to challenge the pathogenic role of Lp-PLA2, will also be discussed.

Key words: Lipoprotein-associated phospholipase A2; Atherosclerosis; Coronary artery disease; Myocardial infarction; Prognosis

© **The Author(s) 2015.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a promising new marker of atherosclerotic plaque destabilization, which plays a key role in the metabolism of pro-inflammatory phospholipids and in the generation of pro-atherogenic metabolites. This review focuses on the experimental and clinical studies supporting use of Lp-PLA2 for predicting cardiovascular events considering not only Lp-PLA2 activity and mass, but also *Lp-PLA2* gene variations. Based on current evidences the major scientific

societies have included Lp-PLA2 activity measurement in their guidelines among the biomarkers that are useful in risk stratification of adult asymptomatic patients at intermediate cardiovascular risk.

Maiolino G, Bisogni V, Rossitto G, Rossi GP. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications. *World J Cardiol* 2015; 7(10): 609-620 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v7/i10/609.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v7.i10.609>

INTRODUCTION

Exposure of endothelial cells to damaging stimuli, as smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia can induce qualitative changes that are collectively defined as “endothelial activation”, and are currently postulated regarded as one of the earliest events in atherogenesis^[1]. An “activated” endothelium expresses adhesion molecules and chemotactic substances, increases its permeability to macromolecules with ensuing variation of the sub-endothelial extracellular matrix composition. As a result, low-density lipoproteins (LDLs), particularly those that are smaller and denser and therefore more pro-atherogenic, penetrate the vessel wall and remain trapped in the sub-intimal space, where they undergo oxidative changes. Oxidized LDLs induce recruitment of monocytes by vascular cells and promote their differentiation into macrophages^[2]. The latter internalize oxidized LDLs and become foam cells^[3], the distinctive feature of the atherosclerotic lesions.

Atherosclerosis manifests itself clinically either when the arterial vessel stenosis prevents the increase of blood flow and oxygen supply during augmented demand (e.g., exercise or digestion) causing the onset of pain (angina pectoris, abdominis or claudication intermittens, depending on the segments involved), or when an unstable plaque undergoes hemorrhage and/or rupture with superimposed thrombosis.

Several studies showed that athero-thrombosis, which is responsible for acute ischemic events, does not correlate strictly with the degree of atherosclerotic plaque narrowing^[4,5], but rather with the plaque features, and, more specifically, with the extent of inflammation, thinning of the fibrous cap, and expression of inflammatory cytokines and metalloproteinases that degrade the fibrous cap^[6,7]. This explains why the atherosclerotic disease might manifest clinically with acute catastrophic events even in patients with apparently mild lesions.

Identification of circulating markers that can be useful to improve the prediction of cardiovascular events is akin the current frontiers of Cardiology. C-reactive protein and cholesterol levels, despite being among the most studied biomarkers^[8,9], bear a rather small predictive value: for example, in the Framingham

Heart Study most of the patients who developed ischemic heart disease during twenty-six years follow-up had “normal” total cholesterol levels comparable to those not developing any cardiovascular disease^[10].

In the Get with the Guidelines study database^[11], which included 231896 patients admitted to 541 United States hospitals with a diagnosis of acute coronary syndrome, 136905 (59%) subjects had the lipid levels determined at admission and 21.1% of them were treated with cholesterol-lowering drugs. The average lipid profile was: LDL cholesterol 104.9 mg/dL (2.17 mmol/L), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol 39.7 mg/dL (1.03 mmol/L), and triglycerides 161 mg/dL (1.82 mmol/L). According to this study about half of the patients admitted to the hospital with an acute coronary syndrome had LDL cholesterol levels in the normal range (Figure 1)^[11]. These data provide compelling evidence for the urgent need to perform clinical and laboratory research to identify new biomarkers of imminent plaque destabilization. Along this line, encouraging results were provided by studies investigating the lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), a member of phospholipase A2 proteins family that plays a crucial role in the metabolism of pro-inflammatory phospholipids, such as oxidized LDLs, and in the generation of pro-atherogenic metabolites, such as lysophosphatidylcholine and oxidized free fatty acids (Figure 2).

ROLE OF LP-PLA2 IN ATHEROSCLEROSIS

Lp-PLA2 is a calcium-independent lipase mainly produced by monocytes and macrophages^[12], which catalyze the hydrolysis of the sn-2 acyl chain of the phospholipid substrate^[13] on the surface of LDLs^[14], releasing lysophosphatidylcholine and oxidized fatty acids. The latter are well-established triggers of the inflammatory cascade^[14-16], via stimulation of endothelial cells expression of adhesion molecules and cytokines, induction of chemotaxis of monocytes and leucocytes, and promotion of their entry in the sub-intimal space of the arterial walls.

The accumulation of lysophosphatidylcholine and oxidized fatty acids in the sub-intimal space contributes to the development of the plaque lipid “core”. Moreover, these substrates once taken up by macrophages promote their conversion into foam cells^[17]. In addition, lysophosphatidylcholine induces the production of reactive oxygen species, such as superoxide, by activating the endothelial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and by inducing the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) “uncoupling”^[18,19]. Through the latter mechanism the enzyme becomes a superoxide and peroxy-nitrite producer, thus contributing to atherogenesis and plaque destabilization, as corroborated by the increased cardiovascular mortality found in coronary artery disease patients carrying an eNOS gene polymorphism that implies enhanced eNOS

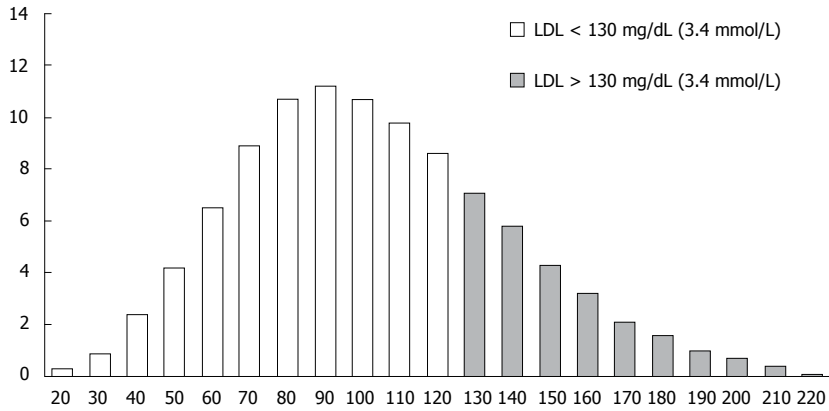
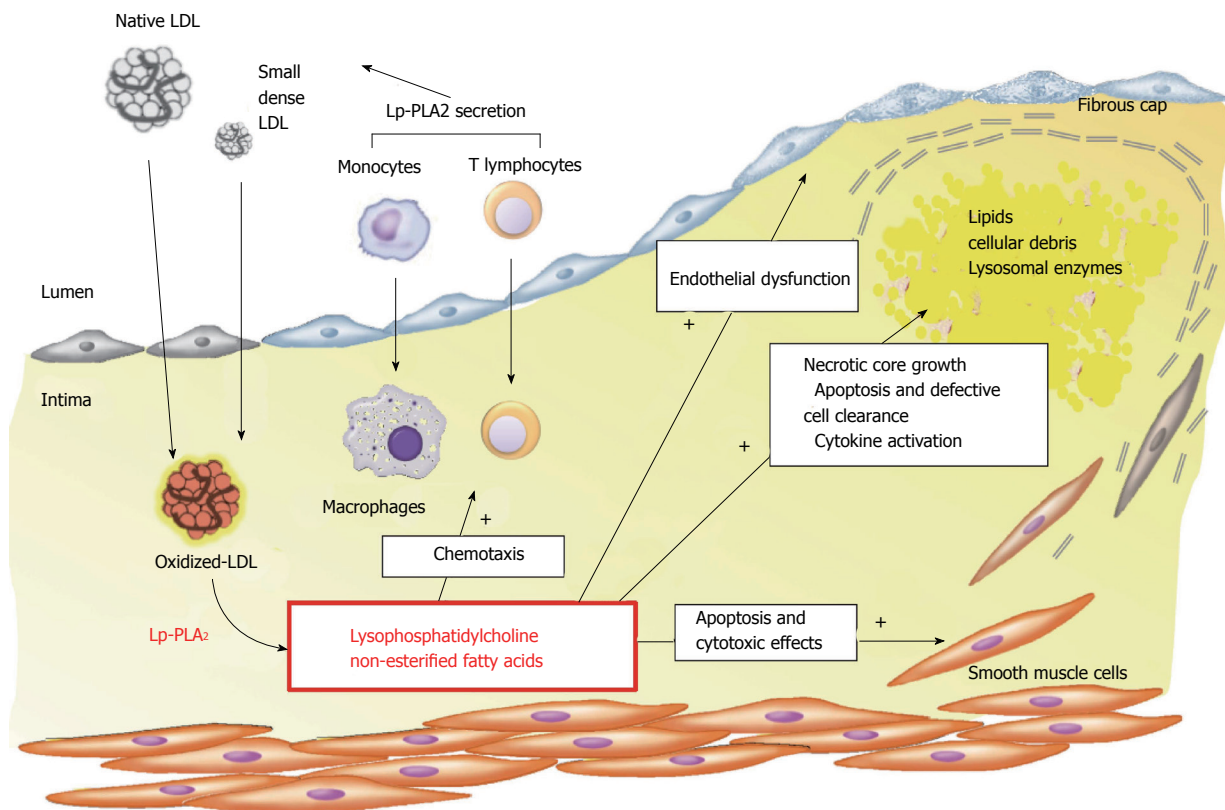


Figure 1 Low-density lipoprotein cholesterol levels on admission in patients with acute coronary syndrome^[74]. LDL: Low-density lipoprotein.



Modified from Steen DL and O'Donoghue ML, *Cardiol Ther* 2013.

Figure 2 Pathogenic role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis development. LDL: Low-density lipoprotein; Lp-PLA2: Lipoprotein-associated phospholipase A2.

expression and reactive oxygen species generation^[20].

In summary, experimental evidences indicate that due to its pro-inflammatory and pro-oxidative effects Lp-PLA2 plays a key role in the pathogenesis of atherosclerosis.

LP-PLA2 SECRETION AND CIRCULATION IN THE BLOOD-STREAM

Hematopoietic (monocytes, macrophages, lymphocytes, mastocytes, and platelets) and hepatic cells (Kupffer's cells)

produce Lp-PLA2; however, its synthesis and release in the circulation occur with monocytes maturation into macrophages^[21] alongside activation by inflammatory mediators^[22].

In the bloodstream Lp-PLA₂ circulates by two-thirds bound to the LDLs and by one third to HDLs^[23,24]. It is, however, worth highlighting that with normal LDL-levels the total plasma Lp-PLA₂ activity associated with HDL accounts for only 4.9% of the total enzyme activity^[25].

Plasma ultracentrifugation leads to partial separation

of Lp-PLA2 from the lipoproteins, thus indicating that there is a dissociable and a non-dissociable form of the enzyme^[26]. The transition between them might be one of the mechanisms regulating the activity of Lp-PLA2 *in vivo*. The association with HDL and LDL is controlled by post-translational chemical modifications: Glycosylation of specific residues decreases the association of Lp-PLA2 and lipoproteins, even though these changes do not seem to influence the enzyme secretion by the cells^[27].

As regards the relationship of Lp-PLA2 with apolipoproteins, B100 plays a key role in the association of Lp-PLA2 with LDLs, especially its carboxyl terminus, which interacts with the Lp-PLA2 residues Tyr-205, Trp-115, and Leu-116 and, to lesser extent, with the Met-117^[28]. In spite of the fact that Lp-PLA2 preferentially associates with the most dense and electronegative LDLs fractions, even among the latter only 1% of the particles contain Lp-PLA2^[29-31]. As mentioned, only one third of Lp-PLA2 circulates in plasma with HDLs. Multiple amino-acid residues, as well as the carbohydrate content of the enzyme, appear to play a crucial role for its association with HDL apolipoprotein A-I^[27,32].

Finally, when plasma lipoprotein(a) concentrations are ≥ 30 mg/dL detectable amounts of Lp-PLA2 are associated with this lipoprotein. A major role for its attachment is played by apolipoprotein B-100^[33].

PLASMA LP-PLA2 DETERMINATION

Originally specific tests were developed to determine the Lp-PLA2 plasma concentration (mass) and enzymatic activity. The plasma mass assays were thereafter abandoned due to lack of significant advantages and lower accuracy in patients' risk stratification than enzymatic activity assays. The assessment of Lp-PLA2 activity exploits enzymatic substrates, such as 2 Tio-PAF, whose degradation releases free thiol groups, which are detectable by spectrophotometric reading.

GENETIC DETERMINANTS OF LP-PLA2 ACTIVITY

The prognostic relevance of Lp-PLA2 measurement raised the question whether the enzyme levels and activity are genetically determined ("nature") or influenced by environmental factors ("nurture"). According to one study and a recent meta-analysis Caucasians carry higher Lp-PLA2 activity levels than Hispanics and African-Americans, suggesting that Lp-PLA2 is genetically influenced^[34,35]. Moreover, Lp-PLA2 activity was reported to be 10% lower in females compared to males, possibly due to higher estrogen levels in the former, which down-regulate Lp-PLA2 activity and decrease LDL-cholesterol^[34,35]. A conclusive demonstration of heritability was provided by twins' studies. In fact, genetically identical monozygotic twins showed differences in their plasma levels of Lp-PLA2 much smaller than dizygotic twins, who share only

half of their genes, thus showing that about 62% of the variance of Lp-PLA2 activity levels is under genetic control^[36].

The *Lp-PLA2* gene (*PLA2G7*) is located in chromosome 6p21.2 to 12 and entails 12 exons. Its cDNA was cloned in 1995^[37] and comprises an open reading frame codifying a precursor of 441 amino acids that is cleaved into a 45.4 kDa mature protein^[38]. The *PLA2G7* gene is characterized by non-synonymous polymorphisms that could cause reduction or loss of the enzymatic activity.

The first evidence of the functional relevance of these mutations dates back to the identification of five Japanese families with absent circulating Lp-PLA2, an autosomal recessive trait^[39] linked to a Val279Phe polymorphism on the exon 9^[40]. This variant causes the absence of Lp-PLA2 enzymatic activity because of an amino acid change in proximity of Ser-273 and Asp-296 that is responsible of folding and, thus, functioning of the mature protein.

The Val279Phe polymorphism was associated to atherosclerosis^[41,42], stroke^[43], and dilated cardiomyopathy^[44]. However, these early evidences, which have been produced when Lp-PLA2 was believed to be anti-atherogenic, were not confirmed by subsequent studies that, in fact, showed just opposite results^[45]. Thus, it remains unclear whether the lack of Lp-PLA2 activity is pro- or anti-atherogenic and if carriers of this genetic variant, who are exclusively Asian, could have inherited compensatory mechanisms that change unpredictably the final clinical phenotype.

Other polymorphisms were thereafter identified in Caucasians^[46,47]: Arg92His (exon 4), Ile198Thr (exon 7), Ala379Val (exon 11). In particular, the Ile198Thr variation is located near the Tyr205 residue, a binding site for LDLs, in a position that might decrease the affinity for the substrate, thus explaining the observed reduction of enzymatic activity^[46]. Another polymorphism, the Ala379Val, is located near the residue belonging to the catalytic triad of lipase (Hys-351), suggesting that it could influence the enzymatic activity^[48].

Ala379Val and Arg92His variants have been associated with coronary artery disease (CAD)^[49], but only the former correlated with the severity of atherosclerosis in a Taiwanese population^[50] and to acute myocardial infarction in two case-control studies^[49,50]. In other studies this association was neither confirmed^[51] nor denied^[52,53]. Two recent meta-analyses^[54,55], which included more than 10000 patients of European ancestry, failed to demonstrate any association between the *PLA2G7* gene polymorphisms and CAD risk. These studies, as well as the meta-analyses that included them, were biased and affected by confounding factors, in that: (1) only a minority of studies used a prospective cohort study design, which is more reliable compared to case-control studies; and (2) the adjustment for potential confounders by multivariate analysis was not consistently performed. Therefore, likely their results

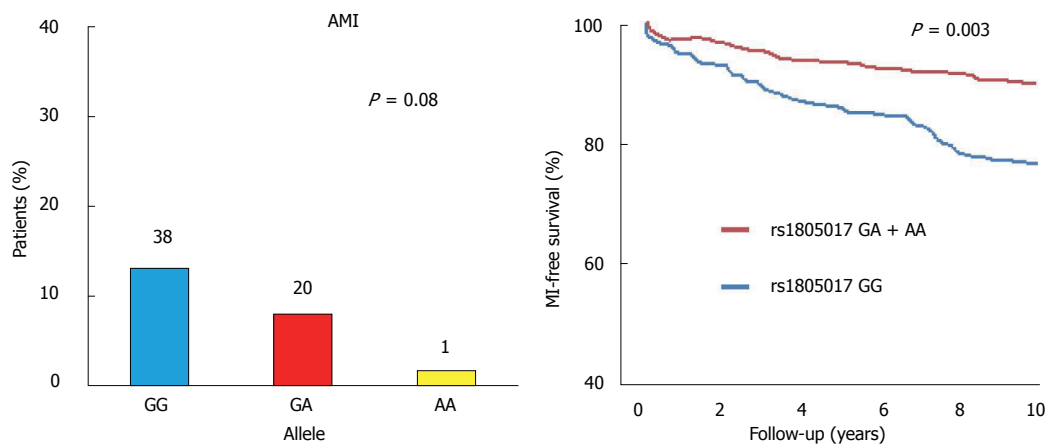


Figure 3 Increased number of acute myocardial infarction depending on the variant gene Arg92His. A: The patients with variant gene GG (Arg92) have a greater number of infarcts compared to the other two variants; B: The Kaplan-Meier curve shows a lower survival free from acute myocardial infarction in patients with variant GG (Arg92). AMI: Acute myocardial infarction.

could not be considered conclusive even despite the large number of patients analyzed.

A recently published prospective cohort study performed with an appropriate prospective cohort design and an utmost care to the role of potential confounders, showed that Arg92His is associated to both high levels of Lp-PLA2 activity, and a 1.75-fold increase of relative risk of acute myocardial infarction (Figure 3)^[56]. Hence, it would appear that genetic predisposition to high Lp-PLA2 activity translates into increased susceptibility to acute coronary events.

LP-PLA2 ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR DISEASE

The first study showing an association between elevated Lp-PLA2 plasma levels and cardiovascular events was the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)^[57]. Other studies thereafter confirmed Lp-PLA2 to be a predictor of cardiovascular events in different cohorts^[58-66], but the large Women Health Study^[67], which enrolled a healthy female population, found just an opposite association. In apparently healthy populations, three trials demonstrated the Lp-PLA2 prognostic role. In the ARIC study, which enrolled a large cohort of healthy subjects of both genders, those with low LDL cholesterol (< 130 mg/dL) and high Lp-PLA2 levels had an increased relative risk of ischemic heart disease [HR 2.08, 95% confidence interval (CI): 1.20-3.62] compared to those with low levels of Lp-PLA2^[68]. The JUPITER trial also showed that patients with high Lp-PLA2 activity (fourth quartile) had a more than two-fold increased relative risk (HR 2.15, 95%CI: 1.13-4.08) of developing cardiovascular events than those with low activity (first quartile)^[69]. Finally, the Bruneck study also reported that the population in the third tertile of Lp-PLA2 activity had a higher relative risk of incident cardiovascular events (HR 2.2, 95%CI:

1.1-4.8) compared to those in the first tertile^[70].

Lp-PLA2 activity might predict the occurrence of events also in patients at high cardiovascular risk: in the MDCS study, which enrolled healthy subjects, those with metabolic syndrome and high Lp-PLA2 activity had a 1.97 (95%CI: 1.34-2.90) relative risk of cardiovascular events^[71]. The combined analysis of two studies, HPFS and NHS, including patients with diabetes mellitus, showed that those with a high Lp-PLA2 activity had a 1.75 (95%CI: 1.05-2.92) relative risk of cardiovascular mortality and AMI^[72].

The ability of Lp-PLA2 to predict cardiovascular events was also confirmed in subjects with cardiovascular disease. The VA-HIT study, which included patients with ischemic heart disease, the increase of Lp-PLA2 activity levels was associated with a higher relative risk of cardiovascular events (HR 1.17, 95%CI: 1.04-1.32) and death (HR 1.23, 95%CI: 1.01-1.50)^[73]. Similar results were obtained in the LIPID trial that entailed subjects with history of acute coronary syndrome in whom Lp-PLA2 activity was associated to a higher risk of cardiovascular mortality (HR 1.32, 95%CI: 1.00-1.75)^[74]. Another study that included 1051 patients affected by CAD showed that Lp-PLA2 activity predicted the risk of cardiovascular events (HR 2.40, 95%CI: 1.35-4.29)^[63]. Finally, in a large cohort of subjects with CAD of the GENICA Study, we demonstrated that a high Lp-PLA2 activity level predicted both cardiovascular mortality (HR 1.01, 95%CI: 1.00-1.02) and acute myocardial infarction (HR 1.01, 95%CI: 1.00-1.02) (Figure 4)^[75].

Circulating Lp-PLA2 activity levels could be an index of systemic inflammation as suggested by the finding of a direct link between Lp-PLA2 enzymatic activity and activation of lympho-monocytic cells^[76]. These data were confirmed by studies on CAD patients (Rotterdam Study and Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) that demonstrated an association

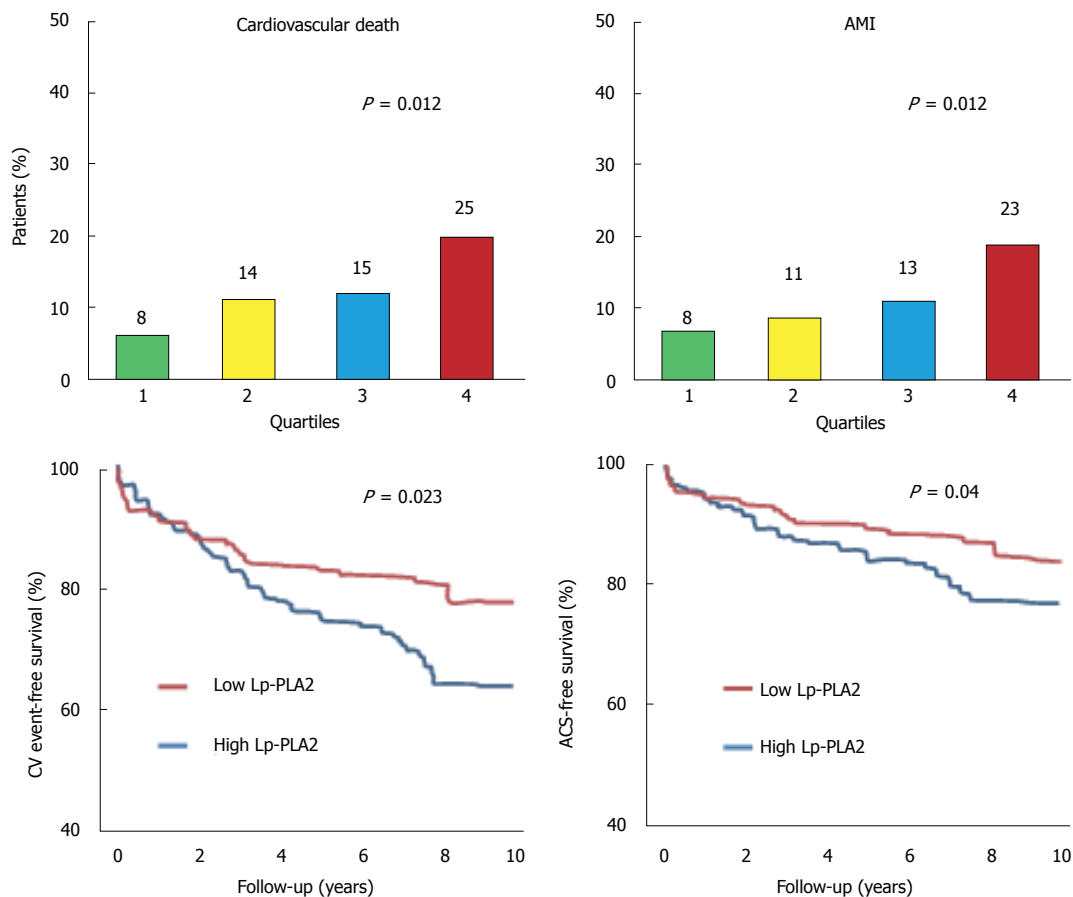


Figure 4 The Kaplan-Meier curves underline a greater survival free from cardiovascular events (death, acute myocardial infarction) in patients with lower lipoprotein-associated phospholipase A2 activity. AMI: Acute myocardial infarction; ACS: Acute coronary syndrome; CV: Cardiovascular.

between Lp-PLA2 enzymatic activity and CAD risk^[77,78].

A meta-analysis that included all prospective studies conducted on Lp-PLA2 including a total of 79036 patients showed a relationship between Lp-PLA2 activity and mass and incidence of CAD, stroke, and cardiovascular mortality^[79].

LP-PLA2 AND GUIDELINES

Based on these evidences, the guidelines of four major international societies, including the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology, the American Heart Association, and the American Society of Endocrinology, included the Lp-PLA2 activity measurement among the biomarkers that are useful for risk stratification of asymptomatic adult patients. The use of this marker is particularly advantageous in patients at moderate cardiovascular risk (> 2 risk factors) and in those at high-risk in whom an increase of Lp-PLA2 activity levels should guide the lipid-lowering treatment to reach a target LDL-cholesterol lower than, respectively, 130 mg/dL (< 3.3 mmol/L) or 100 mg/dL (< 2.5 mmol/L) in primary prevention^[80] (Figure 5).

THERAPEUTIC STRATEGY TO REDUCE LP-PLA2 LEVELS

As the majority of plasma Lp-PLA2 is linked to LDLs, a therapeutic strategy aimed at decreasing LDL cholesterol levels could be expected to reduce Lp-PLA2 activity. Accordingly, several cholesterol-lowering treatments, such as statins^[66,74,81,82], fibrates^[81,83], ezetimibe^[81], and omega-3 fatty acids^[84], were found to reduce plasma Lp-PLA2 activity. However, it remained unclear whether the reduction of Lp-PLA2 activity with a lipid-lowering treatment translates into a lower mortality and cardiovascular event rate, and if these benefits could be explained by the reduction of plasma lipids, of Lp-PLA2 activity levels, or of both. This hypothesis has been tested in the LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) study, a double blind multicenter trial that randomized to placebo or pravastatin 9014 patients with CAD^[74]. The levels of many biomarkers, such as cholesterol fractions and Lp-PLA2 activity were determined at “baseline” and after one year of treatment. The study showed that after one-year follow-up, the statins group

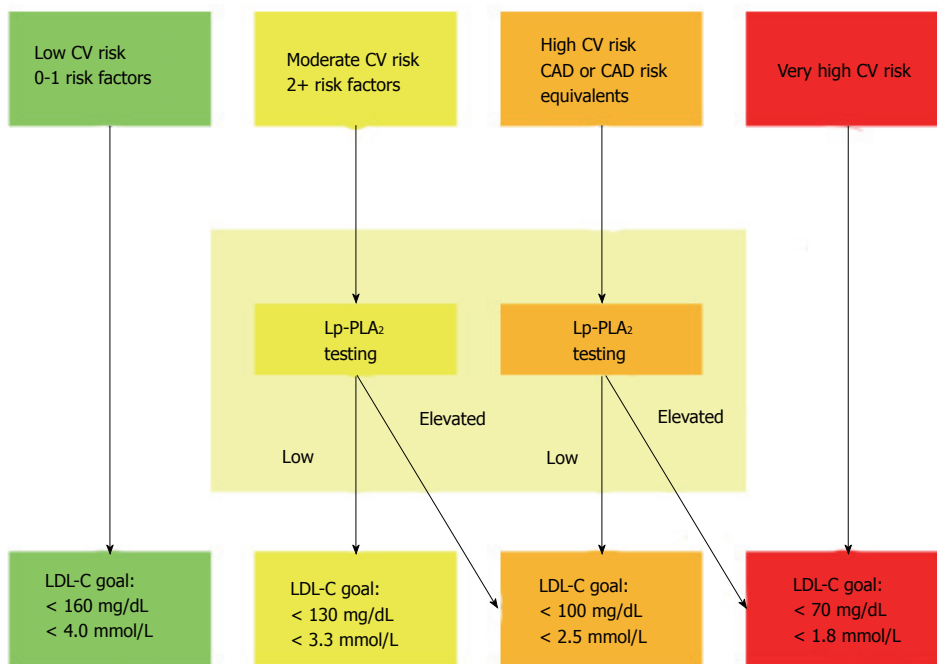


Figure 5 Relevance of measuring of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for risk stratification in adult patients with moderate cardiovascular risk (> 2 risk factors) or higher^[80]. Lp-PLA2: Lipoprotein-associated phospholipase A2; LDL: Low-density lipoprotein; CAD: Coronary artery disease; CV: Cardiovascular.

had a reduction Lp-PLA2 activity (50 nmol/min per milliliter, $P < 0.001$) compared to both baseline values and to the placebo group. Similarly to previous studies, the “baseline” values of Lp-PLA2 activity predicted the risk of cardiovascular events, including CAD mortality and acute myocardial infarction, and total mortality; after adjustment at multivariate analysis, the baseline values of Lp-PLA2 activity predicted only CAD mortality. The key finding was that after one year of treatment low Lp-PLA2 levels predicted less major CAD events (HR 0.65, 95%CI: 0.50-0.86, $P = 0.002$), less major cardiovascular events (cardiovascular death, less non fatal acute myocardial infarction or stroke, HR 0.70, 95%CI: 0.55-0.89, $P = 0.003$), and less cumulative cardiovascular events (major cardiovascular events, unstable angina, revascularization, HR 0.70, 95%CI: 0.59-0.83; $P < 0.001$), comparing the first with the fourth quartile of Lp-PLA2 levels. These prognostic value persisted unaltered after adjustment for twenty-three risk factors at enrolling, which led the authors to conclude that the reduction of Lp-PLA2 during treatment with statin was as predictive, or even more predictive, than the decrease of LDL cholesterol^[74]: about 59% of the beneficial effects of pravastatin were explained by a decrease of Lp-PLA2 values. This study could not, however, verify whether the reduction of circulating Lp-PLA2 was associated with a decrease of the enzyme activity into the atherosclerotic plaque, a data that, if confirmed, could explain the observed decrease of events.

RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS TESTING THE EFFICACY OF LP-PLA2 INHIBITORS

This piece of information was, however, obtained, in diabetic and dyslipidemic pigs: darapladib, a Lp-PLA2 inhibitor, reduced the lysophosphatidylcholine levels in coronary artery plaques and decreased macrophage infiltration and necrotic “core” in the plaques^[85]. Moreover, in the IBIS-2 study in humans, darapladib decreased the Lp-PLA2 activity and the necrotic “core” in coronary plaques^[85]. Two randomized trials were conducted to test whether pharmacological inhibition of Lp-PLA2 with darapladib reduces cardiovascular events in stable and unstable CAD and were recently published, the STABILITY^[86] and the SOLID-TIMI 52^[87].

The STABILITY trial randomized 15828 patients with stable CAD to receive darapladib or placebo for a median period of 3.7 years with a composite primary end-point of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke^[86]. The trial fell short of proving its primary end-point and could not demonstrate any beneficial effect of darapladib on each individual component of the primary end-point, or on the overall mortality. However, it demonstrated a beneficial effect of Lp-PLA2 inhibition in that darapladib reduced the rate of major coronary events and total coronary events.

The SOLID-TIMI 52 trial enrolled 13026 patients with an acute coronary syndrome in the last 30 d

before randomization to darapladib or placebo for a median period of 2.5 years with a composite primary end-point of cardiovascular death, myocardial infarction or urgent coronary artery revascularization^[87]. The results did not demonstrate any beneficial effect of darapladib on any of the either primary or secondary endpoints.

These disappointing results might seem to challenge the pathogenic role of Lp-PLA2 in atherosclerosis and plaque destabilization. However, considering the wealth of data demonstrating that Lp-PLA2 predicts cardiovascular events, one could argue that the plasma activity of Lp-PLA2 is only a prognostic marker and does not play a causative role. Another possibility is that the trials, due to the high rate of drug discontinuation (20% in the STABILITY trial and 17% in the SOLID TIMI 52), ultimately lacked the statistical power to challenge the hypothesis that darapladib is efficacious in reducing cardiovascular events. If this was the case the possibility that another, possibly better tolerated, antagonist could improve outcomes needs to be tested. Furthermore, the selection criteria did not include a threshold Lp-PLA₂ level, whereas it is well known that the risk of cardiovascular events is dependent on the Lp-PLA2 levels. Moreover, the drug adherence assessment used, *e.g.*, pill count, is well known to underestimate the true therapeutic compliance^[88]. The absence of any report of the Lp-PLA2 levels reached after darapladib administration, testing the therapy efficacy and the patients' compliance, is a missing crucial piece of information in these trials.

At present, from the available data it is possible to speculate that darapladib is not an efficacious therapy. Considering the extensive proof of the Lp-PLA2 prognostic value and the crucial information missing in the completed trials, it is possible to hypothesize that Lp-PLA2 is a marker of disease and does not have a pathogenic role, or that another more efficacious way to inhibit Lp-PLA2 activity by means of new drugs should be investigated.

CONCLUSION

In summary, compelling evidence indicate that high Lp-PLA2 activity levels predict an increased risk of cardiovascular events in the general population, as well as in patients with metabolic syndrome, diabetes, and coronary heart disease^[63,68-75]. Many cholesterol-lowering medications besides decreasing LDL-cholesterol lower circulating Lp-PLA2 levels. Moreover, the Lp-PLA2 levels achieved with pravastatin treatment is a marker of cardiovascular risk and coronary events, even better than the LDL cholesterol level^[74]. The available evidences support the usefulness of the measurement of plasma Lp-PLA2 activity in the clinical practice to stratify the cardiovascular risk, especially in patients at intermediate or high risk. In these subjects Lp-PLA2 activity levels should prompt the physician to pursue

two aims: (1) a more aggressive LDL-cholesterol treatment; and (2) the normalization of Lp-PLA2 levels (Figure 5). For this reason, the scientific societies guidelines introduced the measurement of Lp-PLA2 as a marker of risk in these categories of patients.

The role of Lp-PLA2 as a therapeutic target has been disproven by two large randomized clinical trials thus far. However, due to their intrinsic limitations, it remains unclear if these results depended on the Lp-PLA2 being only a marker of cardiovascular events devoid of a pathogenic role, or on the lack of efficacy of the drug tested in these trials. Further studies are needed to resolve this dilemma.

REFERENCES

- 1 **Libby P**, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; **473**: 317-325 [PMID: 21593864 DOI: 10.1038/nature10146]
- 2 **Navab M**, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**: 831-842 [PMID: 8673557]
- 3 **Henriksen T**, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 6499-6503 [PMID: 6273873]
- 4 **Ambrose JA**, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm Dahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 56-62 [PMID: 3379219]
- 5 **Little WC**, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; **78**: 1157-1166 [PMID: 3180375]
- 6 **Virmani R**, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1262-1275 [PMID: 10807742]
- 7 **Stone GW**, Machara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; **364**: 226-235 [PMID: 21247313 DOI: 10.1056/NEJMoa1002358]
- 8 **Ridker PM**. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004; **148**: S19-S26 [PMID: 15211329 DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.028]
- 9 **Ridker PM**. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004; **2**: 4-9 [PMID: 15539969]
- 10 **Castelli WP**. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; **124** Suppl: S1-S9 [PMID: 8831910]
- 11 **Sachdeva A**, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC, Dai D, Hernandez A, Fonarow GC. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; **157**: 111-117.e2 [PMID: 19081406 DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.010]
- 12 **Asano K**, Okamoto S, Fukunaga K, Shiomi T, Mori T, Iwata M, Ikeda Y, Yamaguchi K. Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem Biophys Res*

- Commun* 1999; **261**: 511-514 [PMID: 10425216 DOI: 10.1006/bbrc.1999.1066]
- 13 **Burke JE**, Dennis EA. Phospholipase A2 biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; **23**: 49-59 [PMID: 18931897 DOI: 10.1007/s10557-008-6132-9]
 - 14 **MacPhee CH**, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, Leake DS, Milliner KJ, Patterson RA, Suckling KE, Tew DG, Hickey DM. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999; **338** (Pt 2): 479-487 [PMID: 10024526]
 - 15 **Kume N**, Cybulsky MI, Gimbrone MA. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; **90**: 1138-1144 [PMID: 1381720 DOI: 10.1172/JCI115932]
 - 16 **Kohno M**, Yokokawa K, Yasunari K, Minami M, Kano H, Hanehira T, Yoshikawa J. Induction by lysophosphatidylcholine, a major phospholipid component of atherogenic lipoproteins, of human coronary artery smooth muscle cell migration. *Circulation* 1998; **98**: 353-359 [PMID: 9711941]
 - 17 **Macphee CH**. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001; **1**: 121-125 [PMID: 11714085]
 - 18 **Kugiyama K**, Sugiyama S, Ogata N, Oka H, Doi H, Ota Y, Yasue H. Burst production of superoxide anion in human endothelial cells by lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 1999; **143**: 201-204 [PMID: 10208496]
 - 19 **Fleming I**, Mohamed A, Galle J, Turchanowa L, Brandes RP, Fisslthaler B, Busse R. Oxidized low-density lipoprotein increases superoxide production by endothelial nitric oxide synthase by inhibiting PKC α . *Cardiovasc Res* 2005; **65**: 897-906 [PMID: 15721870 DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.11.003]
 - 20 **Rossi GP**, Maiolino G, Zanchetta M, Sticchi D, Pedon L, Cesari M, Montemurro D, De Toni R, Zavattiero S, Pessina AC. The T(-786)C endothelial nitric oxide synthase genotype predicts cardiovascular mortality in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1166-1174 [PMID: 16979000 DOI: 10.1016/j.jacc.2006.05.046]
 - 21 **Elstad MR**, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelet-activating factor acetylhydrolase increases during macrophage differentiation. A novel mechanism that regulates accumulation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1989; **264**: 8467-8470 [PMID: 2722780]
 - 22 **Cao Y**, Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998; **273**: 4012-4020 [PMID: 9461591]
 - 23 **McCall MR**, La Belle M, Forte TM, Krauss RM, Takanami Y, Tribble DL. Dissociable and nondissociable forms of platelet-activating factor acetylhydrolase in human plasma LDL: implications for LDL oxidative susceptibility. *Biochim Biophys Acta* 1999; **1437**: 23-36 [PMID: 9931415]
 - 24 **Stafforini DM**, McIntyre TM, Carter ME, Prescott SM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1987; **262**: 4215-4222 [PMID: 3549727]
 - 25 **Gazi I**, Lourida ES, Filippatos T, Tsimihodimos V, Elisaf M, Tselepis AD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005; **51**: 2264-2273 [PMID: 16223884]
 - 26 **Tselepis AD**, Dentan C, Karabina SA, Chapman MJ, Ninio E. PAF-degrading acetylhydrolase is preferentially associated with dense LDL and VHDL-1 in human plasma. Catalytic characteristics and relation to the monocyte-derived enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 1764-1773 [PMID: 7583554]
 - 27 **Tselepis AD**, Karabina SA, Stengel D, Piédagnel R, Chapman MJ, Ninio E. N-linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J Lipid Res* 2001; **42**: 1645-1654 [PMID: 11590221]
 - 28 **Stafforini DM**, Tjoelker LW, McCormick SP, Vaitkus D, McIntyre TM, Gray PW, Young SG, Prescott SM. Molecular basis of the interaction between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase and low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1999; **274**: 7018-7024 [PMID: 10066756]
 - 29 **Gaubatz JW**, Gillard BK, Massey JB, Hoogeveen RC, Huang M, Lloyd EE, Raya JL, Yang CY, Pownall HJ. Dynamics of dense electronegative low density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *J Lipid Res* 2007; **48**: 348-357 [PMID: 17102149]
 - 30 **Bancells C**, Benítez S, Villegas S, Jorba O, Ordóñez-Llanos J, Sánchez-Quesada JL. Novel phospholipolytic activities associated with electronegative low-density lipoprotein are involved in increased self-aggregation. *Biochemistry* 2008; **47**: 8186-8194 [PMID: 18605697 DOI: 10.1021/bi800537h]
 - 31 **Stafforini DM**, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. The platelet-activating factor acetylhydrolase from human plasma prevents oxidative modification of low-density lipoprotein. *Trans Assoc Am Physicians* 1992; **105**: 44-63 [PMID: 1309005]
 - 32 **Cao J**, Hsu YH, Li S, Woods VL, Dennis EA. Structural basis of specific interactions of Lp-PLA2 with HDL revealed by hydrogen deuterium exchange mass spectrometry. *J Lipid Res* 2013; **54**: 127-133 [PMID: 23089916 DOI: 10.1194/jlr.M030221]
 - 33 **Karabina SA**, Elisaf MC, Goudevenos J, Siamopoulos KC, Sideris D, Tselepis AD. PAF-acetylhydrolase activity of Lp(a) before and during Cu(2+)-induced oxidative modification in vitro. *Atherosclerosis* 1996; **125**: 121-134 [PMID: 8831934]
 - 34 **Brilakis ES**, Khera A, McGuire DK, See R, Banerjee S, Murphy SA, de Lemos JA. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2008; **199**: 110-115 [PMID: 18061193]
 - 35 **Gregson J**, Stimadel-Farrant HA, Doobaree IU, Koro C. Variation of lipoprotein associated phospholipase A2 across demographic characteristics and cardiovascular risk factors: a systematic review of the literature. *Atherosclerosis* 2012; **225**: 11-21 [PMID: 22784637 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.020]
 - 36 **Lenzini L**, Antezza K, Caroccia B, Wolfert RL, Szczech R, Cesari M, Narkiewicz K, Williams CJ, Rossi GP. A twin study of heritability of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) mass and activity. *Atherosclerosis* 2009; **205**: 181-185 [PMID: 19110247 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.045]
 - 37 **Tjoelker LW**, Eberhardt C, Unger J, Trong HL, Zimmerman GA, McIntyre TM, Stafforini DM, Prescott SM, Gray PW. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad. *J Biol Chem* 1995; **270**: 25481-25487 [PMID: 7592717]
 - 38 **Tselepis AD**, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002; **3**: 57-68 [PMID: 12573364]
 - 39 **Miwa M**, Miyake T, Yamanaka T, Sugatani J, Suzuki Y, Sakata S, Araki Y, Matsumoto M. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest* 1988; **82**: 1983-1991 [PMID: 3198761 DOI: 10.1172/JCI113818]
 - 40 **Stafforini DM**, Satoh K, Atkinson DL, Tjoelker LW, Eberhardt C, Yoshida H, Imaizumi T, Takamatsu S, Zimmerman GA, McIntyre TM, Gray PW, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 1996; **97**: 2784-2791 [PMID: 8675689 DOI: 10.1172/JCI118733]
 - 41 **Yamada Y**, Yoshida H, Ichihara S, Imaizumi T, Satoh K, Yokota M. Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a Japanese population. *Atherosclerosis* 2000; **150**: 209-216 [PMID: 10781653]
 - 42 **Yamada Y**, Ichihara S, Fujimura T, Yokota M. Identification of the G994-& gt; T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism* 1998; **47**:

- 177-181 [PMID: 9472966]
- 43 **Hiramoto M**, Yoshida H, Imaizumi T, Yoshimizu N, Satoh K. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279-& gt; Phe) is a genetic risk factor for stroke. *Stroke* 1997; **28**: 2417-2420 [PMID: 9412624]
- 44 **Ichihara S**, Yamada Y, Yokota M. Association of a G994-& gt; T missense mutation in the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene with genetic susceptibility to nonfamilial dilated cardiomyopathy in Japanese. *Circulation* 1998; **98**: 1881-1885 [PMID: 9799208]
- 45 **Jang Y**, Kim OY, Koh SJ, Chae JS, Ko YG, Kim JY, Cho H, Jeong TS, Lee WS, Ordovas JM, Lee JH. The Val279Phe variant of the lipoprotein-associated phospholipase A2 gene is associated with catalytic activities and cardiovascular disease in Korean men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3521-3527 [PMID: 16787988 DOI: 10.1210/jc.2006-0116]
- 46 **Kruse S**, Mao XQ, Heinzmann A, Blattmann S, Roberts MH, Braun S, Gao PS, Forster J, Kuehr J, Hopkin JM, Shirakawa T, Deichmann KA. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytic activities and are associated with atopy and asthma. *Am J Hum Genet* 2000; **66**: 1522-1530 [PMID: 10733466 DOI: 10.1086/302901]
- 47 **Bell R**, Collier DA, Rice SQ, Roberts GW, MacPhee CH, Kerwin RW, Price J, Gloger IS. Systematic screening of the LDL-PLA2 gene for polymorphic variants and case-control analysis in schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **241**: 630-635 [PMID: 9434759 DOI: 10.1006/bbrc.1997.7741]
- 48 **Karasawa K**, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Prog Lipid Res* 2003; **42**: 93-114 [PMID: 12547653]
- 49 **Sutton BS**, Crosslin DR, Shah SH, Nelson SC, Bassil A, Hale AB, Haynes C, Goldschmidt-Clermont PJ, Vance JM, Seo D, Kraus WE, Gregory SG, Hauser ER. Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase (PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets. *Hum Mol Genet* 2008; **17**: 1318-1328 [PMID: 18204052 DOI: 10.1093/hmg/ddn020]
- 50 **Liu PY**, Li YH, Wu HL, Chao TH, Tsai LM, Lin LJ, Shi GY, Chen JH. Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 1023-1028 [PMID: 16689754 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01895.x]
- 51 **De Caterina R**, Talmud PJ, Merlini PA, Foco L, Pastorino R, Alshuler D, Mauri F, Peyvandi F, Lina D, Kathiresan S, Bernardinelli L, Ardissino D. Strong association of the APOA5-1131T& gt; C gene variant and early-onset acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2011; **214**: 397-403 [PMID: 21130994 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.011]
- 52 **Abuzeid AM**, Hawe E, Humphries SE, Talmud PJ. Association between the Ala379Val variant of the lipoprotein associated phospholipase A2 and risk of myocardial infarction in the north and south of Europe. *Atherosclerosis* 2003; **168**: 283-288 [PMID: 12801611]
- 53 **Wootton PT**, Stephens JW, Hurel SJ, Durand H, Cooper J, Ninio E, Humphries SE, Talmud PJ. Lp-PLA2 activity and PLA2G7 A379V genotype in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2006; **189**: 149-156 [PMID: 16438975 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.12.009]
- 54 **Grallert H**, Dupuis J, Bis JC, Dehghan A, Barbalic M, Baumert J, Lu C, Smith NL, Uitterlinden AG, Roberts R, Khuseynova N, Schnabel RB, Rice KM, Rivadeneira F, Hoogeveen RC, Fontes JD, Meisinger C, Keane JF, Lemaitre R, Aulchenko YS, Vasan RS, Ellis S, Hazen SL, van Duijn CM, Nelson JJ, März W, Schunkert H, McPherson RM, Stirrnel-Farrant HA, Psaty BM, Gieger C, Siscovick D, Hofman A, Illig T, Cushman M, Yamamoto JF, Rotter JI, Larson MG, Stewart AF, Boerwinkle E, Witteman JC, Tracy RP, Koenig W, Benjamin EJ, Ballantyne CM. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *Eur Heart J* 2012; **33**: 238-251 [PMID: 22003152 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr372]
- 55 **Casas JP**, Ninio E, Panayiotou A, Palmen J, Cooper JA, Ricketts SL, Sofat R, Nicolaides AN, Corsetti JP, Fowkes FG, Tzoulaki I, Kumari M, Brunner EJ, Kivimaki M, Marmot MG, Hoffmann MM, Winkler K, März W, Ye S, Stirrnel HA, Boekholdt SM, Khaw KT, Humphries SE, Sandhu MS, Hingorani AD, Talmud PJ. PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10 494 cases and 15 624 controls of European Ancestry. *Circulation* 2010; **121**: 2284-2293 [PMID: 20479152 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923383]
- 56 **Maiolino G**, Lenzini L, Pedon L, Cesari M, Seccia TM, Frigo AC, Rossitto G, Carocchia B, Rossi GP. Lipoprotein-associated phospholipase A2 single-nucleotide polymorphisms and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015; **16**: 29-36 [PMID: 24732951 DOI: 10.2459/JCM.000000000000057]
- 57 **Packard CJ**, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphee CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1148-1155 [PMID: 11036120 DOI: 10.1056/NEJM200010193431603]
- 58 **Kizer JR**, Umans JG, Zhu J, Devereux RB, Wolfert RL, Lee ET, Howard BV. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) mass and activity and risk of cardiovascular disease in a population with high prevalences of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2012; **35**: 840-847 [PMID: 22338104 DOI: 10.2337/dc11-1639]
- 59 **Cook NR**, Paynter NP, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, Wassertheil-Smoller S, Ridker PM. Clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A for cardiovascular disease prediction in a multiethnic cohort of women. *Clin Chem* 2012; **58**: 1352-1363 [PMID: 22859728 DOI: 10.1373/clinchem.2012.188870]
- 60 **Brilakis ES**, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J* 2005; **26**: 137-144 [PMID: 15618069 DOI: 10.1093/eurheartj/ehi010]
- 61 **May HT**, Horne BD, Anderson JL, Wolfert RL, Muhlestein JB, Renlund DG, Clarke JL, Kolek MJ, Bair TL, Pearson RR, Sudhir K, Carlquist JF. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006; **152**: 997-1003 [PMID: 17070179 DOI: 10.1016/j.ahj.2006.01.011]
- 62 **Winkler K**, Hoffmann MM, Winkelmann BR, Friedrich I, Schäfer G, Seelhorst U, Wellnitz B, Wieland H, Boehm BO, März W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year cardiac mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *Clin Chem* 2007; **53**: 1440-1447 [PMID: 17573419 DOI: 10.1373/clinchem.2007.086298]
- 63 **Koenig W**, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**: 1586-1593 [PMID: 16627803 DOI: 10.1161/01.ATV.0000222983.73369.e8]
- 64 **Sabatine MS**, Morrow DA, O'Donoghue M, Jablonksi KA, Rice MM, Solomon S, Rosenberg Y, Domanski MJ, Hsia J. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 2463-2469 [PMID: 17766330 DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151670]
- 65 **Gerber Y**, McConnell JP, Jaffe AS, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. *Arterioscler Thromb Vasc*

- Biol* 2006; **26**: 2517-2522 [PMID: 16902161 DOI: 10.1161/01.ATV.0000240406.89440.0c]
- 66 **O'Donoghue M**, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006; **113**: 1745-1752 [PMID: 16537575 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.612630]
- 67 **Blake GJ**, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1302-1306 [PMID: 11691499]
- 68 **Ballantyne CM**, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR. 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. *Circulation* 2004; **109**: 837-842 [PMID: 14757686 DOI: 10.1161/01.CIR.0000116763.91992.F1]
- 69 **Ridker PM**, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Clin Chem* 2012; **58**: 877-886 [PMID: 22419750 DOI: 10.1373/clinchem.2011.180281]
- 70 **Tsimikas S**, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, Witztum JL, Wiedermann CJ, Xu Q, Kiechl S. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J* 2009; **30**: 107-115 [PMID: 19019993 DOI: 10.1093/eurheartj/ehn502]
- 71 **Persson M**, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 1411-1416 [PMID: 17431184]
- 72 **Hatoum IJ**, Hu FB, Nelson JJ, Rimm EB. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and incident coronary heart disease among men and women with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010; **59**: 1239-1243 [PMID: 20185811 DOI: 10.2337/db09-0730]
- 73 **Robins SJ**, Collins D, Nelson JJ, Bloomfield HE, Asztalos BF. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 1172-1178 [PMID: 18356553 DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160739]
- 74 **White HD**, Simes J, Stewart RA, Blankenberg S, Barnes EH, Marschner IC, Thompson P, West M, Zeller T, Colquhoun DM, Nestel P, Keech AC, Sullivan DR, Hunt D, Tonkin A. Changes in lipoprotein-Associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effect of pravastatin: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**: e000360 [PMID: 24152981 DOI: 10.1161/JAHA.113.000360]
- 75 **Maiolino G**, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Wolfert RL, Barisa M, Pagliani L, Rossitto G, Seccia TM, Zanchetta M, Rossi GP. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts cardiovascular events in high risk coronary artery disease patients. *PLoS One* 2012; **7**: e48171 [PMID: 23118945 DOI: 10.1371/journal.pone.0048171]
- 76 **Tanaseanu C**, Moldoveanu E, Kosaka T, Tanaseanu S, Neagu M, Popescu LM. The significance of human platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with chronic stable angina. *Eur J Intern Med* 2004; **15**: 291-297 [PMID: 15450986 DOI: 10.1016/j.ejim.2004.06.002]
- 77 **Winkler K**, Winkelmann BR, Scharnagl H, Hoffmann MM, Grawitz AB, Nauck M, Böhm BO, März W. 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. *Circulation* 2005; **111**: 980-987 [PMID: 15710755 DOI: 10.1161/01.CIR.0000156457.35971.C8]
- 78 **Oei HH**, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MM, Witteman JC. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005; **111**: 570-575 [PMID: 15699277 DOI: 10.1161/01.CIR.0000154553.12214.CD]
- 79 **Thompson A**, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Ballantyne C, Cannon CP, Criqui M, Cushman M, Hofman A, Packard C, Thompson SG, Collins R, Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**: 1536-1544 [PMID: 20435228 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60319-4]
- 80 **Davidson MH**, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, Lerman A, McConnell JP, Weintraub HS. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 51F-57F [PMID: 18549872 DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.019]
- 81 **Saougos VG**, Tambaki AP, Kalogirou M, Kostapanos M, Gazi IF, Wolfert RL, Elisaf M, Tselepis AD. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 2236-2243 [PMID: 17656665]
- 82 **Ryu SK**, Mallat Z, Benessiano J, Tedgui A, Olsson AG, Bao W, Schwartz GG, Tsimikas S. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2012; **125**: 757-766 [PMID: 22230483 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063487]
- 83 **Filippatos TD**, Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf MS, Tselepis AD, Kiortsis DN. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; **193**: 428-437 [PMID: 16911813]
- 84 **Agouridis AP**, Tsimihodimos V, Filippatos TD, Dimitriou AA, Tellis CC, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Tselepis AD. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011; **12**: 2605-2611 [PMID: 21714585 DOI: 10.1517/14656566.2011.591383]
- 85 **Wilensky RL**, Shi Y, Mohler ER, Hamamdizic D, Burgert ME, Li J, Postle A, Fenning RS, Bollinger JG, Hoffman BE, Pelchovitz DJ, Yang J, Mirabile RC, Webb CL, Zhang L, Zhang P, Gelb MH, Walker MC, Zalewski A, Macphee CH. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med* 2008; **14**: 1059-1066 [PMID: 18806801 DOI: 10.1038/nm.1870]
- 86 **White HD**, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, Davies RY, Budaj A, Harrington RA, Steg PG, Ardissino D, Armstrong PW, Avezum A, Aylward PE, Bryce A, Chen H, Chen MF, Corbalan R, Dalby AJ, Danchin N, De Winter RJ, Denchev S, Diaz R, Elisaf M, Flather MD, Goudev AR, Granger CB, Grinfeld L, Hochman JS, Husted S, Kim HS, Koenig W, Linhart A, Lonn E, López-Sendón J, Manolis AJ, Mohler ER, Nicolau JC, Pais P, Parkhomenko A, Pedersen TR, Pella D, Ramos-Corrales MA, Ruda M, Sereg M, Siddique S, Sinnaeve P, Smith P, Sritara P, Swart HP, Sy RG, Teramoto T, Tse HF, Watson D, Weaver WD, Weiss R, Viigimaa M, Vinereanu D, Zhu J, Cannon CP, Wallentin L. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1702-1711 [PMID: 24678955 DOI: 10.1056/NEJMoal315878]
- 87 **O'Donoghue ML**, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, Hochman JS, Bode C, Maggioni AP, Im K, Shannon JB, Davies RY, Murphy SA, Crugnale SE, Wiviott SD, Bonaca MP, Watson DF, Weaver WD, Serruys PW, Cannon CP, Steen DL. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial.

jama.2014.11061]
88 **Burnier M**, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J.

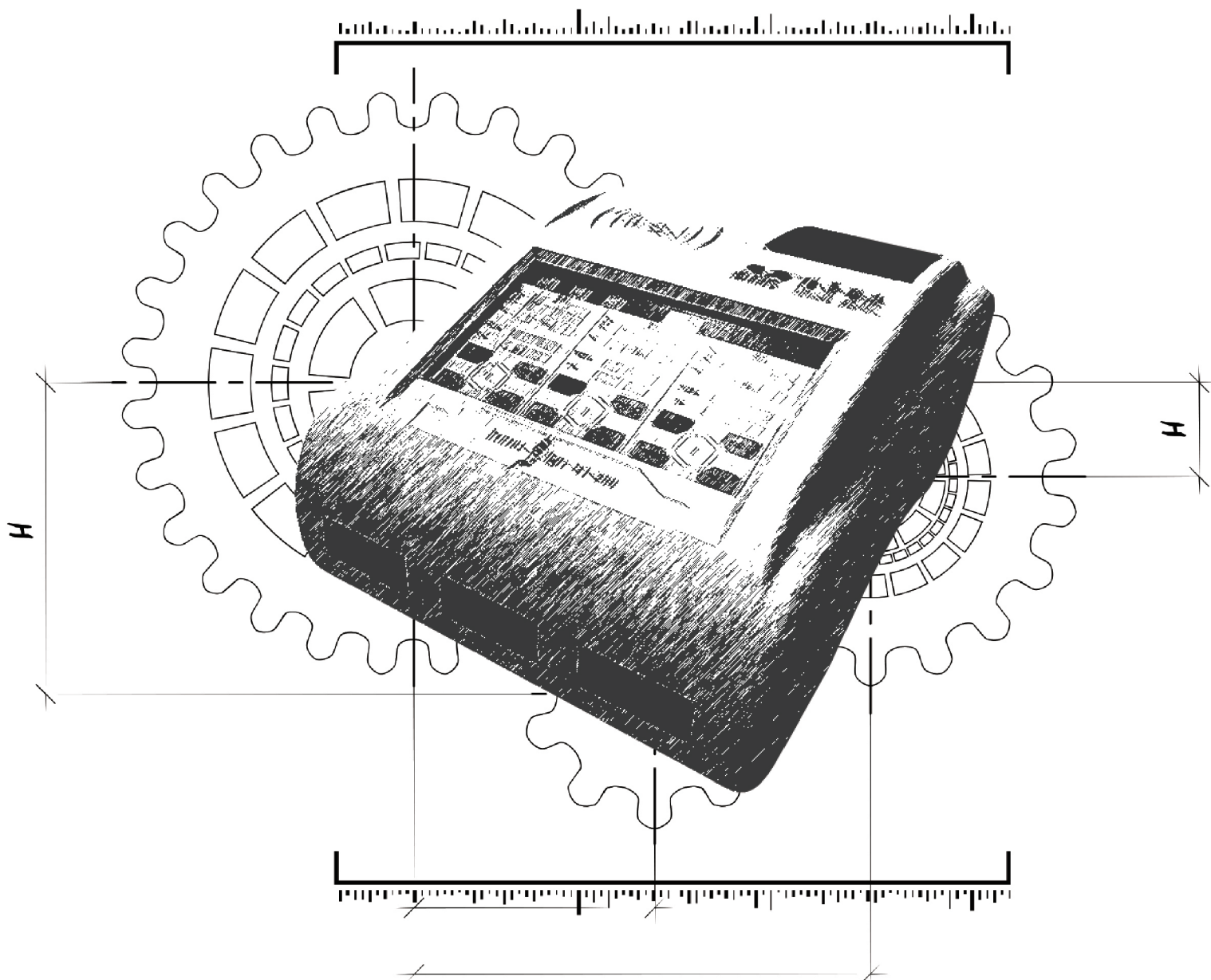
hypertension. *Hypertension* 2013; **62**: 218-225 [PMID: 23753412
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687]

P- Reviewer: Cheng TH, Masaki T, Pallottini V, Schoenhagen P
S- Editor: Ji FF **L- Editor:** A **E- Editor:** Lu YJ



Immu-Sign QT-200

干式荧光免疫定量检测平台



我们追求毫厘，
成就您的极致体验

广州阳普医疗科技股份有限公司出版
仅供医疗专业人士使用。
本刊所转载及翻译文章，版权属原作者及
阳普医疗所有，请勿用于其他用途！

IMPROVE REVIEW



广州阳普医疗科技股份有限公司
GuangZhou Improve Medical Instruments Co.,LTD.

广州市经济技术开发区科学城开源大道102号
No.102 Kaiyuan Avenue, Science City, Guangzhou Economic & Technological
Development District, Guangzhou, China
Tel: +86 20-3231-2678
Fax: +86 20-3201-6465
Website: www.improve-medical.com
PC:510530