



Review

Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis



CrossMark

Dongze Li ^{a,1}, Lizhi Zhao ^{b,1}, Jing Yu ^{c,1}, Wei Zhang ^a, Rongsheng Du ^c, Xin Liu ^d, Ying Liu ^e, You Chen ^f, Rui Zeng ^c, Yu Cao ^a, Zhi Zeng ^a, Zhiwei Zhao ^{g,*}, Jiang Wu ^{g,*}

^a Department of Emergency Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

^b Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, China

^c Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

^d Department of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin, China

^e Department of Emergency Medicine, First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, China

^f Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, China

^g West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu, China

译：王楠 校对：奚苏静

综述与荟萃 (meta) 分析：脂蛋白相关磷脂酶A2与冠心病

1. 简介

冠心病 (CHD) 是全球首要的致死原因。对于高风险 CHD 患者的靶向治疗是目前的研究热点。由传统的风险因子组成的 Framingham 风险评分 (年龄、性别、血压、血清总胆固醇或低密度脂蛋白 LDL、高密度脂蛋白 HDL、抽烟和糖尿病) 可以用于评估大多数 CHD 事件的超额风险。然而, 这些风险因子并不能评估所有的超额风险, 在 CHD 死亡中, 胆固醇水平低于平均水平的患者比例占了 40%。因此, 为了更准确地进行风险评估, 引入新的风险因子迫在眉睫。生物标志物是系统性评估心血管疾病严重程度的理想选择。炎症和氧化应激在动脉硬化发展中起到了重要作用, 并且全程参与了斑块的形成、去稳定以及破裂。目前一些标志物如 CRP、IL-6、MPO、基质金属蛋白酶和中性粒细胞 / 淋巴细胞比值等已经被用于 CHD 风险评估。然而, 许多炎症标志物也参与了动脉粥样硬化的形成, 且发挥着不同病理学作用, 因此寻找一个参

与多种病理学机制的炎症标志物对于进一步提升 CHD 风险预测有深远意义。

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种血管特异性的炎症标志物。在免疫细胞和动脉粥样硬化患者的肥大细胞中高度表达。Lp-PLA2 可以水解斑块中的氧化磷脂, 从而产生大量的促炎症和促粥样硬化产物, 这些产物均与血管内皮功能紊乱、斑块炎症及斑块坏死核心形成等有关。此外, Lp-PLA2 可能还与氧化型 LDL 及动脉内膜炎症应答有关。由此可见, Lp-PLA2 参与了动脉粥样硬化的多个病理阶段, 是独立于传统风险因子的 CHD 结局预测极具潜力的标志物。

一项关于 Lp-PLA2 研究的荟萃分析数据显示, 通过中位数为 6 年的随访, 可发现 Lp-PLA2 的活性及质量浓度水平升高均会增加 CHD 风险, 但是对于中风无明显相关。此外还有联合研究对于 CVD 患者和普通人群同时进行研究以考察 Lp-PLA2 对于 CVD 的预测价值, 但是并没有对 Lp-PLA2 与 CHD 不良事件的相关性进行分析。越来越多的证据显示, Lp-PLA2 活性 / 质量浓度与 CHD 不良事件结局

独立相关。然而也有一些大样本量研究发现，Lp-PLA2 并非 CHD 患者死亡率及心血管事件的预测因子。因此，关于 Lp-PLA2 与 CHD 不良事件风险的关联仍然不能下定论。为了进一步阐明 Lp-PLA2 与 CHD 风险的关系，本文对相关前瞻性研究进行了荟萃分析，以评估 Lp-PLA2 与 CHD 患者全因死亡率和心血管事件风险的相关性。

2. 方法

整个分析基于以下步骤：检索与筛选、数据提取与质量评估、统计学分析。详细方案请参考原文。

3. 结果

如 Fig 1 所示，通过 2838 份摘要中最终选取了 15 篇前瞻性研究进行了系统性综述和荟萃分析。

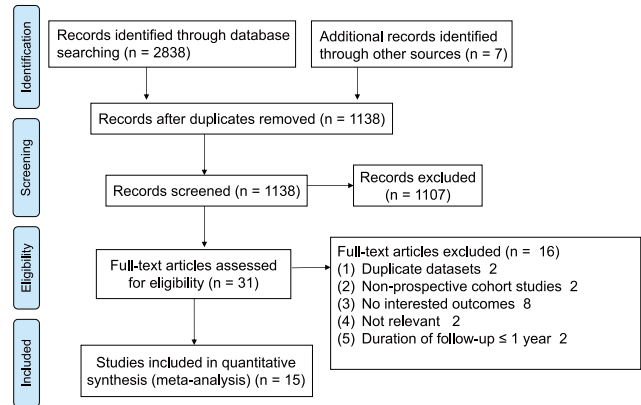


Fig. 1. Flowchart of study selection.

入选的15篇研究的信息如Table1和Table2所示，其中9篇为前瞻性研究，5篇为随机对照试验的次级研究，1篇巢式病例对照研究。8篇研究报道了30857例患者Lp-PLA2活性与CHD预后的关系；8篇研究报道了10878例患者

Lp-PLA2质量浓度与CHD不良事件的关系；11篇研究分析了Lp-PLA2与死亡率的相关性；9篇研究报道了Lp-PLA2与CHD患者主要不良心血管事件的关系。所有研究的随访时间中位数为1-7.2年。

Table 1
Summary of included studies.

Study	Design	Country	Patients size	Male	Baseline diseases	Sample	Assay
Woudstra, 2014 [24]	Prospective cohort study	The Netherlands	987	72.2	ACS	Plasma	Activity
Ikonomidis, 2014 [13]	Prospective cohort study	Greece	111	85.6	CHD	Serum	Mass
Arsenault, 2014 [20]	RCT substudy	Multiple countries	1506	79.9	CHD	Plasma	Mass
Winkler, 2007 [14]	Prospective cohort study	Germany	2513	89.5	CHD	Plasma	Activity
White, 2013 [15]	RCT substudy	Multiple countries	9014	83	ACS	Plasma	Activity
Sabatine, 2007 [16]	RCT substudy	Multiple countries	3766	81.1	CHD	Plasma	Mass
Packard, 2000 [21]	Nested case-control	Multiple countries	1140	100	CHD	Plasma	Activity
Oldgren, 2007 [22]	RCT substudy	Multiple countries	2266	67.8	ACS	Plasma	Mass
May 2006 [17]	Prospective cohort study	USA	1493	69.9	CHD	Plasma	Mass
Maiolino, 2012 [23]	Prospective cohort study	Italy	712	81.1	CHD	Plasma	Activity
Koenig, 2006 [18]	Prospective cohort study	Germany	1051	84.9	CHD	Plasma	Activity and mass
Gerber, 2006 [29]	Prospective cohort study	USA	181	58	ACS	Plasma	Mass
Corsetti, 2007 [27]	Prospective cohort study	USA	940	67.1	ACS	Plasma	Activity
Brilakis, 2004 [8]	Prospective cohort study	USA	504	62	CHD	Plasma	Mass
Wallentin, 2016 [28]	RCT substudy	Multiple countries	14,500	81.5	CHD	Plasma	Activity

RCT, randomized control trial; ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease.

Table 2
Summary of included studies (continued).

Study	Assay methods	Follow-up, y	Outcomes	Comparison	Quality
Woudstra, 2014 [24]	PLAC test	5	All-cause mortality	Lp-PLA2 classification (Q3:Q1)	9
Ikonomidis, 2014 [13]	PLAC test	3	Cardiovascular events	Lp-PLA2 classification (Q2:Q1)	8
Arsenault, 2014 [20]	PLAC test	4.9	Ccardiovascular events	1 unit	9
Winkler, 2007 [14]	Hitachi 912 autoanalyzer	5.5	Cardiovascular mortality	Lp-PLA2 classification (Q3:Q1)	9
White, 2013 [15]	PLAC test	6	All-cause mortality	Lp-PLA2 classification (Q4:Q1)	8
			Cardiovascular events and mortality		
Sabatine, 2007 [16]	PLAC test	4.8	Cardiovascular mortality	Lp-PLA2 classification (Q4:Q1)	9
Packard, 2000 [21]	manual ELISA kits	4.9	Cardiovascular events and mortality	1 SD	8
Oldgren, 2007 [22]	PLAC test	1	All-cause mortality	Log 1 unit	8
May 2006 [17]	PLAC test	6.7	Cardiovascular mortality	Lp-PLA2 classification (Q4:Q1)	8
Maiolino, 2012 [23]	PLAC test	7.2	Cardiovascular mortality	1 unit	9
Koenig, 2006 [18]	Manual ELISA	4	Cardiovascular events	Lp-PLA2 classification (Q3:Q1)	9
Gerber, 2006 [29]	Manual ELISA	1	All-cause mortality	Lp-PLA2 classification (Q3:Q1)	8
Corsetti, 2007 [27]	Manual ELISA	2	Cardiovascular events	Lp-PLA2 classification (Q2:Q1)	8
Brilakis, 2004 [8]	PLAC test	4	Cardiovascular events	1 SD	8
Wallentin, 2016 [28]	PLAC test	3.7	Cardiovascular events and mortality	Lp-PLA2 classification (Q4:Q1)	8

Lp-PLA2, lipoprotein-associated phospholipase A2; SD, standard deviation.

关于全因死亡率研究, 9 篇研究报道了全因死亡率结局, 其中 5 篇展示了 Lp-PLA2 活性与致死率的关系; 4 篇展示了 Lp-PLA2 质量浓度与致死率的关系。如 Fig2 所示, 最高活性的 Lp-PLA2 与最低活性的 Lp-PLA2 风险比 (HR) 为 1.05; 最高质量浓度的 Lp-PLA2 与最低质量浓度的 Lp-PLA2 相比, 风险比为 2.43。以上荟萃分析结果均存在异质性。一项研究显示, Lp-PLA2 活性每升高 1 个标准差或 1 个活力单位, 致死率风险将会分别升高 18% 和 1%。而另一项研究显示, Lp-PLA2 活性每升高一个 log 单位, 与死亡率无明显相关。

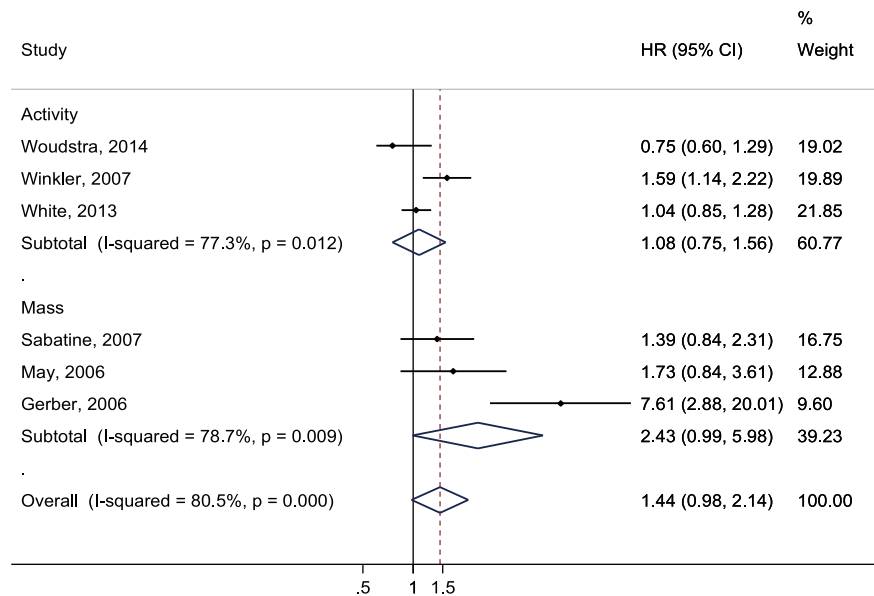


Fig. 2. Forest plot (random-effects model) of lipoprotein-associated phospholipase A2 (lowest vs highest category) and all-cause mortality.

关于心血管事件发生率研究, 8 篇研究报道了 Lp-PLA2 与心血管事件的相关性, 其中 4 篇报道了 Lp-PLA2 活性和质量浓度的关系; 5 篇报道了 Lp-PLA2 活性与心血管事件的关系。如 Fig 3 所示, 相比于 Lp-PLA2 活性最低值, 总风险比为 1.55, 存在异质性; 相比于 Lp-PLA2 质量浓度最低值, 总风险比为 1.62, 无明显异质性。其中一篇研究显示, Lp-PLA2 质量浓度每升高 1SD, 心血管

事件的风险概率将会提高 30%, 而另一篇研究的结果不支持该关联。

7 篇研究报道了 Lp-PLA2 对于心血管致死率的预后价值, 其中有 5 篇结果显示 Lp-PLA2 活性与心血管致死率之间存在相关性, 但也有 2 篇研究显示 Lp-PLA2 质量浓度与心血管致死率无相关性。

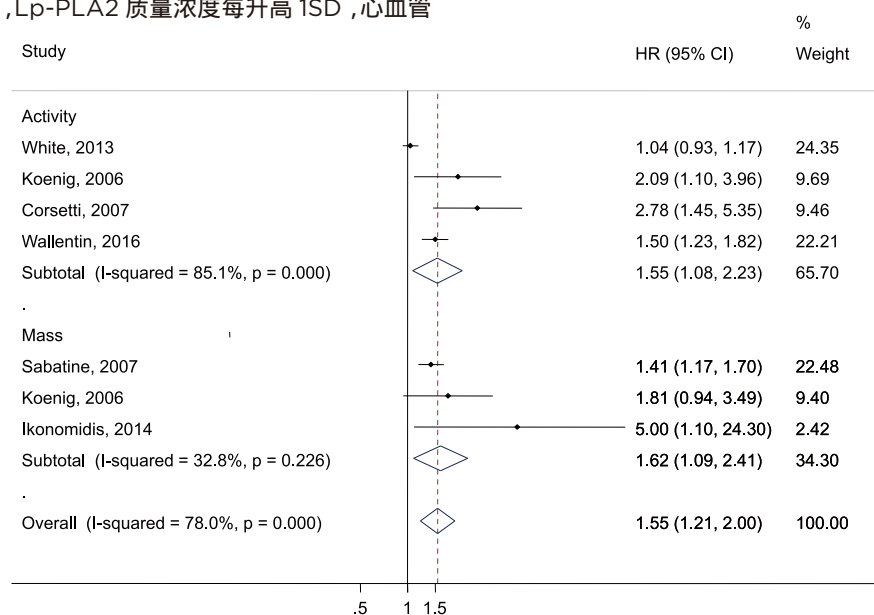


Fig. 3. Forest plot (random-effects model) of lipoprotein-associated phospholipase A2 (lowest vs highest category) and cardiovascular events.

子群分析结果显示,在不同的子群中(区域、样本量、随访时间等)高 Lp-PLA2 活性水平并非与长期全因死亡率独立相关。在全自动检测平台的子群中,Lp-PLA2 水平也并非与全因死亡风险独立相关。其中有一项研究显示,高 Lp-PLA2 活性水平是 CHD 患者全因死亡的预测因子,但是与 ACS 患者无相关性。在样本量小于 1000 的子群中,结果显示 Lp-PLA2 活性或质量浓度对于 ACS 患者存在预测价值,但是在不同区域和不同随访时间的子群中却没有发现这种相关性。此外,在平均随访期小于 5 年的 CHD 患者子群中,Lp-PLA2 水平与心血管事件长期死亡率独立相关。而在全自动检测平台的子群中,Lp-PLA2 水平则与心血管事件风险无相关性。

4. 启示与讨论

通过对 15 篇前瞻性研究进行荟萃分析可以发现,Lp-PLA2 与 CHD 患者长期心血管事件独立相关。然而尚没有足够的证据支撑 Lp-PLA2 是 CHD 患者长期全因死亡的独立预测因子。另外,在 ACS 子群和多中心子群(大多患者均接受了他汀类药物治疗)中,与最低水平 Lp-PLA2 相比,最高水平的 Lp-PLA2 并没有显著提高心血管事件风险。说明 Lp-PLA2 可能是稳定 CHD 患者或没有接受 Lp-PLA2 抑制治疗患者更好的预测因子。

关于 Lp-PLA2 与 CHD 患者不良事件结局风险的持续相关性的研究越来越多。然而一些基于大样本量的研究却得出了一些不一致的结果。通过对长期进行普伐他汀介入治疗的缺血性疾病患者进行分析研究发现,Lp-PLA2 活性与 CHD 事件正相关,但是当对 23 个基线因子校正后,在 9014 例 MI 或不稳定性心绞痛患者 6 年随访数据中却没有发现类似的相关性。而另一项研究则显示,Lp-PLA2 活性可独立预测 5 年心脏致死率,并可以根据超敏 CRP 浓度预测 CHD 患者的心脏死亡。此外还有数据显示,在 3766 例 CHD 患者中 Lp-PLA2 可独立预测非致命性心血管不良事件,但 Lp-PLA2 质量浓度却与心血管死亡无相关性。根据现有数据的荟萃分析结果显示,Lp-PLA2 活性/质量不适用于 CHD 高危患者分层。

在症状发作后的 84 小时内,Lp-PLA2 水平并不会受时间影响,这提示 Lp-PLA2 与其他炎症标志物相比无急相升高特性。Lp-PLA2 与总胆固醇和 LDL 密切相关,但与年龄、其他 ACS 风险标志物(IL-6、TnT、NT-proBNP、甘油三酯等)及 CHD 严重性无相关性,这可能与 Lp-PLA2 不能完整反应病理生理学过程和急相阶段 CHD 或 MI 的严重性有关。本研究中,未有数据显示 Lp-PLA2 可用于预测 ACS 不良事件。此外有数据显示,较高 Lp-PLA2 活性水平并不能对高 NT-proBNP、CRP 和多标志物风险评分的 STEMI 患者进行分层。因此可以推断,Lp-PLA2 活性在致病过程中可能与

NT-proBNP 和 CRP 互补。Lp-PLA2 活性与 CHD 患者血脂代谢(总胆固醇、甘油三酯、HDL-C 和 LDL-C)无相关。当 CRP 浓度小于 3 或者 3-10mg/L 时,较高的 Lp-PLA2 活性水平在 CHD 患者长期死亡率方面具有预测价值,但是当 CRP 浓度高于 10mg/L 时,较高活性水平的 Lp-PLA2 则与致死率无相关性。通过对传统风险因子进行校正后,Lp-PLA2 活性水平仍然是 CHD 独立预测因子。因此基于传统风险因子,Lp-PLA2 活性可以对高危 CHD 患者进行再分类,同时 Lp-PLA2 检测还能对包含其他标志物的多变量模型提供更多信息。

Lp-PLA2 在人体内生物学功能仍然没有被研究透彻。目前发现,Lp-PLA2 在动脉粥样硬化病变中高度表达,会使 LDL 中的氧化磷脂中的脂肪酸水解释放溶血卵磷脂和氧化型非酯化脂肪酸,这两种潜在的促炎物质会参与动脉硬化斑块的形成。Lp-PLA2 是一种乙酰水解酶,靶点为血小板激活因子(具有促炎症和促血栓特性)。因此对于动脉硬化,Lp-PLA2 可能会通过抑制血小板激活因子从而起到保护作用。另外,通过对日本人群分析发现,Lp-PLA2 缺乏与动脉硬化及心血管事件风险上升相关,进一步证明了 Lp-PLA2 的保护作用。尽管 Lp-PLA2 是一种血管特异性标志物,但是由于其在促进和抑制炎症反应中均起到了重要作用,可能会一定程度上限制其作为 CHD 标志物。

通过子群分析研究发现,在手动 ELISA 平台中,Lp-PLA2 活性与心血管事件相关,并无异质性。在自动检测平台中,Lp-PLA2 活性预测心血管事件的结果却存在很大的异质性,而 Lp-PLA2 质量浓度在预测全因死亡率和心血管事件方面却无异质性。这可能部分归因于试剂间差异,由于样本量较小,因此该假设仍需要进一步证实。

Lp-PLA2 活性可能是 CHD 非常有潜力的靶点,他汀类药物可降低 Lp-PLA2 活性。数据显示,80mg/d 剂量的阿托伐他汀与 30 天 Lp-PLA2 活性下降 20% 相关,而当普伐他汀剂量为 40mg/d,Lp-PLA2 活性则会升高 3.6%。辛伐他汀会使 Lp-PLA2 活性下降 25%,但是辛伐他汀对于血管疾病结局的影响与 Lp-PLA2 活性水平关系不大。Lp-PLA2 活性与心血管事件风险相关,但是 Lp-PLA2 活性在罗素伐他汀治疗的情况下并无风险预测价值,尽管罗素伐他汀会使 Lp-PLA2 活性降低 33.2%。他汀类药物是否能够降低斑块中 Lp-PLA2 活性尚不明确,斑块中 Lp-PLA2 活性降低可能会促进斑块稳定并控制坏死核心的发展。根据本研究中多中心子群分析的结果,Lp-PLA2 活性/质量不能用于 CHD 患者长期死亡率和心血管事件,可能是由于大多数患者均接受了他汀类药物治疗。此外,达普拉缬是一种可逆的 Lp-PLA2 抑制剂,可以降低溶血卵磷脂浓度从而减少斑块的坏死核心。研究发现,达普拉缬可降低稳定性 CHD 患者主要心血管事件的发生率,但是不能降低心血管死亡、心梗和中风

等风险。

因此通过本文的荟萃研究可以发现，Lp-PLA2 活性 / 质量是 CHD 患者心血管事件的独立预测因子，尤其针对于稳定性 CHD 或没有接受 Lp-PLA2 抑制剂治疗的患者；同时也是未来二级冠状预防的潜力靶点。然而 Lp-PLA2 活性 / 质量与 CHD 患者长期全因死亡率的关系仍有待进一步确认。

