

血浆 ①A 分泌型磷脂酶A2在心血管疾病及支架术后再狭窄中的作用

高应东, 陈雨欣 综述, 夏永祥 审校

(南京医科大学附属南京第一医院医学检验科, 江苏省南京市 210006)

[关键词] ①A 分泌型磷脂酶A2 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 冠状动脉支架植入术; 再狭窄

[摘要] 炎症因子在冠心病的发病机制中起着重要作用, 炎症反应在冠状动脉支架术中及术后再狭窄过程中扮演了重要角色。 ①A 分泌型磷脂酶A2作为一个急性时相反应蛋白, 能水解磷脂产生致炎因子前体物质, 可能在动脉粥样硬化发生发展过程中发挥重要作用, 是心血管疾病独立的风险预示因子。本文就 ①A 分泌型磷脂酶A2与冠状动脉支架术后再狭窄的关系作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

冠状动脉介入术成为临床上治疗冠心病的重要手段之一, 成功率高达90%以上。但是术后再狭窄严重影响了长期疗效。近年来, 冠状动脉支架植入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后再狭窄的相关性逐渐成为研究热点。血浆 ①A 分泌型磷脂酶A2(group ①A secretory phospholipase A2, ①A-sPLA_2)作为一个炎症因子, 在动脉粥样硬化发展过程中起了重要角色, 但其在冠状动脉支架术后再狭窄中的具体作用尚不清楚, 本文对其近年来研究进展进行综述。

1 ①A 分泌型磷脂酶A2在心血管疾病(包括动脉粥样硬化病理过程)中的作用

①A-sPLA_2 直接联系着激活肾素-血管紧张素系统和脂质过氧化反应^[1]。 ①A-sPLA_2 可以水解低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白中的磷脂。它将LDL转换成小颗粒致密的颗粒, 而这种颗粒与临床心血管疾病风险有关。另外, ①A-sPLA_2 也出现在血管壁上提示它可能在血管疾病中起的直接作用, 可能在局部促进动脉粥样硬化的发展, 而在非动脉粥样硬化血管里, ①A-sPLA_2 主要与平滑肌细胞有关^[2]。免疫组织化学研究^[3]已经检测到动脉粥样硬化斑块中的 ①A-sPLA_2 与巨噬细胞、坏死脂肪核心和细胞外血管蛋白多糖有关联。很多离体实验都证明通过 ①A-sPLA_2 生成了脂类介质, 而这些相关产物能够产生多种多样的致动脉粥样硬化性和致炎性的影响^[4-5]。高表达 ①A-sPLA_2 的转基因小鼠有显著的动脉粥样硬化的表型, 血浆中高密度脂蛋白含量减少从而导致载脂蛋白Aiv和胆固醇脂代谢的

增加^[6]。

国内外研究显示, 心血管疾病患者 ①A-sPLA_2 血浆浓度是增高的^[7-11], 高浓度的 ①A-sPLA_2 是一个独立危险因子和重要的预测因子。

Kiyotaka等^[8]检测了142例冠心病患者及93例对照组, 提示 ①A-sPLA_2 水平与C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平呈正相关, 冠心病组明显升高。通过2年随访发现, sPLA_2 水平较高者($> 2.46 \mu\text{g/L}$)的冠心病事件发生率也较高, 说明它可以作为冠心病患者冠状动脉事件的危险因子。随后一年, 该研究小组又报道对57例冠状动脉痉挛, 46例稳定型心绞痛病人和53例健康对照的血浆 sPLA_2 进行分析^[12], 结果发现高浓度的 ①A-sPLA_2 是冠状动脉痉挛的一个重要的危险因素, 而与其它危险因素如CRP等无关。同时, 他们发现冠状窦内和血管内血浆 ①A-sPLA_2 是有差别的。当在冠状动脉痉挛病人的冠状动脉内直接输注乙酰胆碱诱导动脉痉挛时, 释放到动脉循环中的 ①A-sPLA_2 浓度会增加, 但是对于健康人或者那些稳定型心绞痛病人, 即使输注乙酰胆碱或者是心肌缺血过程中 ①A-sPLA_2 浓度都几乎不变。因此, ①A-sPLA_2 浓度的升高是冠状动脉痉挛的一个重要因素, 可能反映了痉挛的冠状动脉中的炎症反应活动。Fichtlscherer等^[13]通过研究得出结论: ①A-sPLA_2 活性升高与冠心病患者内皮血管舒张功能受损相关联, 可以作为内皮功能障碍一个新的独立的预测因子。

国内有报道^[10]通过测定血浆中 ①A-sPLA_2 浓度及高敏C反应蛋白(hs-CRP)含量, 应用回归分析发现在冠心病的众多危险因子中, ①A-sPLA_2 是冠心病最重要的危险因子, 而且它在血浆中的浓度显著低于hs-CRP, 血浆中微小的变化就能检测出来, 所以, 它可能是一个比CRP更重要的预测因子。于路等^[11]通过对173例冠心病患者及89例非冠心病患者研究认为, 冠心病患者 ①A-sPLA_2 浓度明显升高, 其水平可能与冠状动脉内的斑块稳定相关, 并在一定程度上可反映出冠心病的炎症状态。

[收稿日期] 2009-06-11 [修回日期] 2009-08-11

[作者简介] 高应东, 硕士, 主管技师, 讲师, 研究方向为生化诊断, 联系电话为025-52271422, E-mail为lgdyd@126.com。陈雨欣, 现在美国哈佛大学攻读硕士学位, E-mail为irishlab@gmail.com。夏永祥, 主任技师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为临床检验学及微生物与免疫学, E-mail为xyx518@21cn.com。

2 ①A 分泌型磷脂酶 A2在炎症反应中的作用

分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2 sPLA2) 是炎症刺激时数量增多的一类蛋白家族。sPLA2可以在 sn-2 位置上水解磷脂生成磷脂酶 B 和游离脂肪酸^[14],而这些是一系列致炎性和致动脉粥样脂质介质的前体,比如白三烯、二十烷酸、血小板活化因子等物质^[15]。这个家族中,在炎症和动脉粥样硬化形成中作用研究较为透彻的是血浆 ①A-sPLA2。血浆 ①A-sPLA2在血清中含量很低,但是在多种炎症过程和全身性免疫疾病中急剧增高^[16]。

近年来的研究提示 ①A-sPLA2是一个急性时相反应蛋白,它参与了部分全身或局部的急性时相反应,在心血管疾病中也被认为是一个重要炎症介质^[17]。①A-sPLA2由血管平滑肌细胞合成,尽管一些特定的细胞因子似乎与平滑肌细胞所分泌的细胞因子种类不同,但是体外血管平滑细胞合成 ①A-sPLA2需要一系列致炎细胞因子诱导^[18]。感染和炎症时,①A-sPLA2的循环水平急剧增高。

体外试验表明^[19], ①A-sPLA2能诱导单核细胞的分化,并能增加其黏附与迁移能力,这也许暗示了 ①A-sPLA2一个新的功能:它是联系固有免疫与适应性免疫的一个介质,而动脉粥样硬化作为一种炎症性病理过程,①A-sPLA2可能起了重要作用。

3 炎症在术后再狭窄的可能作用机制

目前,血管再狭窄 (restenosis, Rs) 已经成为影响血管修复术长期疗效的一个重要限制因素。人们对再狭窄的机制研究越来越深入,同时也发现,冠状动脉支架的广泛应用也导致了一个更加剧烈和长期的炎症状态^[20]。炎症是血管修复术后必经的一个过程,而炎症细胞(白细胞、单核细胞和巨噬细胞)在调节血管损伤后内膜增生以及血管成形术和支架置入术后血管再狭窄中起重要作用。

血管再狭窄并不是一个动脉粥样硬化的加速过程,而是一个特殊的短期内的病理生理过程。有证据表明白细胞在粥样硬化和血管再狭窄中起到了核心作用。组织病理研究^[21]表明白细胞,特别是单核细胞,已经被证实出现在粥样硬化斑块的各个发展阶段,从脂肪条纹到成熟的粥样斑块。但是由于很难得到标本,因此无法观察到的类似的现象是否也存在于人类血管再狭窄。Fab 等^[22]对支架放置手术 90 天后的病理学分析发现血管中央的损伤程度、炎症和血管再狭窄有着紧密的联系。由于获得人类血管再狭窄组织的标本很难,很多研究者开始为血管修复术后的炎症反应寻找一些系统标志物,比如 CD11b、中性黏附分子 L 选择素、CRP、①A-sPLA2等。

Korotaeva 等^[23]分别测定了 24 例患者冠状动脉造影前、造影后 1、3、6 天及 6 个月的血清浓度,有 13 例患者发生血管再狭窄,其血清浓度显著升高并持续至造影后第 6 天。作者认为,冠状动脉造影后 PLA2 浓度升高可以预测血管内再狭窄的发生,sPLA2 不仅是一个炎症标志物,而且它直接参与了再狭窄的进展。

4 ①A 分泌型磷脂酶 A2通过炎症反应在冠状动脉支架植入术后再狭窄中的可能作用

动脉支架植入的术后再狭窄几乎都是由支架内部的新生内膜导致。PCI 人为导致动脉斑块破裂,随后斑块内的致动脉粥样脂质释放,包括血浆凝血酶原激活抑制物-1、黏附分子、细胞因子、生长因子和氧自由基等。细胞因子和生长因子等会诱导平滑肌细胞增生并转移到内皮下层,这也是球囊血管成形术后冠状动脉再狭窄的重要病理因素之一。PCI 后一系列炎症分子比如 sPLA2、CRP 和其他心肌酶类分子在动脉粥样硬化和 PCI 术后再狭窄的形成中有着重要的临床意义。PCI 术后由于血管斑块的损伤,sPLA2 首先迅速增高;之后 CRP 和其它心肌损伤指标也会变化。动脉粥样硬化血管内大量存在白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等,能诱导平滑肌细胞分泌 sPLA2,因此 sPLA2 在动脉粥样进程的炎症和免疫过程中起了重要的作用。

由于组织标本的获取困难,人血管再狭窄研究通常受到限制。因此间接观察局部的病理生理过程成为主要方式。Liu 等^[24]测定了 247 例接受 PCI 治疗的冠状动脉疾病病人和 100 例健康对照的血浆中 ①A-sPLA2,以此观察它的浓度变化以及 CRP 和心肌损伤标志物(肌酸激酶、肌酸激酶-MB、肌钙蛋白-T)的含量。研究发现,冠状动脉造影后血浆中 CRP 和 ①A-sPLA2 含量没有改变。但 PCI 后循环 ①A-sPLA2 水平立即升高,可能由于动脉粥样硬化斑块的机械性损伤所致。相比 CRP 和 ①A-sPLA2 的基线水平,PCI 术后 ①A-sPLA2 升高的水平似乎是更为重要的炎症和动脉事件的标志物,PCI 后高浓度的 ①A-sPLA2 ($> 4.5 \mu\text{g/L}$) 可能导致血管壁上广泛的炎症进程。2 年的随访也证实 PCI 后 ①A-sPLA2 的增高是随后心血管事件的独立危险因素之一。

Korotaeva 等^[25]研究了 ①A-sPLA2 在 PCI 后再狭窄进程中的作用。方法是对 49 例病人即将 PCI 手术之前、术后第 1 ~ 7 天和第 180 天的血清中 ①A-sPLA2 进行酶质量和酶活性的测定。PCI 术前,血清 ①A-sPLA2 几乎相同(基线水平, $1.51 \pm 0.3 \mu\text{g/L}$),而随后发展到 RA 组(19 例)和无 RA 组(30 例)没有任何不同。PCI 后第一天,49 例病人血清 ①A-sPLA2 浓度都有不同程度的增加。RA 组的 19 例病人,①A-sPLA2 增加更明显 ($3.8 \pm 0.9 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$) 而且有显著意义的高水平 ①A-sPLA2 一直延续到第 6 天。然而第 1 天后其它无 RA 组 30 例病人血清 ①A-sPLA2 含量仅有轻微增加 ($2.3 \pm 0.8 \mu\text{g/L}$),接下来慢慢下降达到基线水平 ($1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/L}$)。值得注意的是,5 例无 RA 病人也呈现出 ①A-sPLA2 浓度的显著增加。术后 6 个月 ①A-sPLA2 水平都和基线水平相当。另外 RA 组和无 RA 组病人在 PCI 术前血清 ①A-sPLA2 的催化活性分别是 $10.31 \pm 1.66 \text{ U/L}$ 和 $8.92 \pm 1.31 \text{ U/L}$,并且术后前 3 天没有显著变化。从第 4 天起 RA 组病人 ①A-sPLA2 催化活性出现增加,而到第 6 天达到统计学意义 ($P < 0.05$)。而在整个研究过程中 30 例无 RA 病人 ①A-sPLA2 催化活性几乎没有改变 ($P < 0.05$)。这些数据表明 PCI 术后血清 ①A-sPLA2 的酶质量升高水平与冠状动脉支架再狭窄发展密切相关,同时作者还提示 ①A-sPLA2 可能

参与了 LDL 动脉粥样样性修饰。

5 展望

大量的基础和临床研究发现, 冠状动脉支架术后再狭窄主要是由于血管平滑肌细胞过度增殖和凋亡不足所致, 也与内皮细胞损伤、血栓形成及炎症等因素有关^[26]。虽然对 \textcircled{A} -sPLA2 与血管成形术后新内膜增生和血管再狭窄的关系尚不十分清楚, 但临床及实验室的一些数据已支持血浆中高浓度 \textcircled{A} -sPLA2 可能是发生血管再狭窄的重要的预测因子之一。研究者可以通过构建 \textcircled{A} -sPLA2 转基因小鼠或者是基因敲除小鼠的动物模型, 从而深入研究 \textcircled{A} -sPLA2 在 PCI 术后血管再狭窄所起的作用及其在临床中预后价值。

[参考文献]

- [1] Divchev D, Schieffer B. The secretory phospholipase A2 group IIA: a missing link between inflammation, activated renin-angiotensin system, and atherogenesis [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4 (3): 597-604
- [2] Romano M, Romano E, Björkenud S, et al. Ultrastructural localization of secretory type II phospholipase A2 in atherosclerotic and nonatherosclerotic regions of human arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (4): 519-525
- [3] Nijneijer R, Meuwissen M, Krijnen PA, et al. Secretory type \textcircled{A} phospholipase A2 in culprit coronary lesions is associated with myocardial infarction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38 (4): 205-210
- [4] Tiege UJ, Pratico D, Ding T, et al. Macrophage-specific expression of group IIA sPLA2 results in accelerated atherogenesis by increasing oxidative stress [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46 (8): 1604-614
- [5] Grass DS, Felkner RH, Chiang MY, et al. Expression of human group \textcircled{A} PLA2 in transgenic mice results in epidermal hyperplasia in the absence of inflammatory infiltrate [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97 (10): 2233-241
- [6] Ivandic B, Castellani LW, Wang XP, et al. Role of group \textcircled{A} secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group \textcircled{A} phospholipase A2 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19 (5): 1284-290
- [7] Niessen HW, Krijnen PA, Visser CA, et al. Type \textcircled{A} secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: a mediator in atherosclerosis and ischemic damage to cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 60 (1): 68-77
- [8] Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, et al. Circulating levels of secretory type \textcircled{A} phospholipase A2 predict coronary events in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1999, 100 (12): 1280-284
- [9] Porela P, Pukki K, Voipio-Pulkki LM, et al. Level of circulating phospholipase A2 in prediction of the prognosis of patients with suspected myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95 (5): 413-417
- [10] 高应东, 夏永祥, 张瑞生, 等. 血浆 \textcircled{A} 分泌型磷脂酶 A2 与冠心病相关性研究 [J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8 (6): 1275-277
- [11] 于路, 姜文兵, 傅国胜, 等. 冠心病患者分泌型磷脂酶 A2 的变化及其与高敏 C 反应蛋白的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (10): 884-886
- [12] Kugiyama K, Ota Y, Kawano H, et al. Increase in plasma levels of secretory type \textcircled{A} phospholipase A2 in patients with coronary spastic angina [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47 (1): 159-165
- [13] Fichtlscherer S, Kaszkin M, Breuer S, et al. Elevated secretory non-pancreatic type \textcircled{A} phospholipase A2 serum activity is associated with impaired endothelial vasodilator function in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 106 (5): 511-517
- [14] Chait A, Han CY, Oram JF, et al. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46 (3): 389-403
- [15] Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A2 enzymes: classification and characterization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1488 (1-2): 1-19
- [16] 周秀萍, 高应东, 彭怀燕. \textcircled{A} 分泌型磷脂酶 A2 与心血管疾病 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13 (2): 239-241
- [17] Pruzanski W, Vadas P, Browning J. Secretory non-pancreatic group \textcircled{A} phospholipase A2: role in physiologic and inflammatory processes [J]. *J Lipid Mediat*, 1993, 8 (3): 161-167
- [18] Hurt-Camejo E, Camejo G, Peilot H, et al. Phospholipase A2 in vascular disease [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (4): 298-304
- [19] Ibeas E, Fuentes L, Martín R, et al. Secreted phospholipase A2 type \textcircled{A} as a mediator connecting innate and adaptive immunity: new role in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81 (1): 54-63
- [20] Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (11): 1769-776
- [21] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (2): 115-126
- [22] Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans [J]. *Circulation*, 2002, 105 (25): 2974-980
- [23] Korotaeva AA, Provatorov SI, Samoilova EV, et al. Serum level of secretory phospholipase A2 (sPLA2) as a predictor of restenosis after coronary angioplasty [J]. *Ter Arkh*, 2002, 74 (4): 12-15
- [24] Liu PY, Li YH, Tsai WC, et al. Prognostic value and the changes of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24 (20): 1824-832
- [25] Korotaeva AA, Samoilova EV, Kaminsky AI, et al. The catalytically active secretory phospholipase A2 type \textcircled{A} is involved in restenosis development after PTCA in human coronary arteries and generation of atherogenic LDL [J]. *Mol Cell Biochem*, 2005, 270 (1-2): 107-113
- [26] 杨俊娟, 罗奕龙, 高炜, 等. 血红素氧合酶 1 基因多态性与冠状动脉支架术后再狭窄相关 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13 (1): 91-93

(此文编辑 李小玲)