

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展

潘晨亮, 彭瑜, 张钺

(兰州大学第一医院心血管内科, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠心病; 基因多态性

[摘要] 脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是由炎性细胞产生并与低密度脂蛋白(LDL)结合,可水解氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)而产生炎症介质促进动脉粥样硬化。Lp-PLA2 编码基因 PLA2G7 的单核苷酸多态性与冠心病之间存在明显相关性。Lp-PLA2 作为新型的炎症标记物,与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,作为冠心病的一个独立危险因素逐渐被关注,Lp-PLA2 可能成为治疗冠心病的新靶点。本文就 Lp-PLA2 与冠心病的相关性研究新进展进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Progress of the Correlation Between Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease

PAN Chen-Liang, PENG Yu, and ZHANG Zheng

(Department of Cardiovascular, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein Associated Phospholipase A2; Coronary Heart Disease; Gene Polymorphism

[ABSTRACT] Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is an enzyme produced by inflammatory cells and attached to low density lipoprotein (LDL). Lp-PLA2 hydrolyzes the oxidized LDL and releases inflammatory mediator to promote atherosclerosis. There is a significant association between the single nucleotide polymorphisms in the PLA2G7 gene and coronary heart disease. Lp-PLA2 is a novel inflammatory biomarker and has close relationship with the propensity of atherosclerosis. Lp-PLA2 has received attention gradually as an independent risk predictor and may be a new therapeutic target of coronary heart disease. This paper reviewed the recent research in the correlation between Lp-PLA2 and coronary heart disease.

冠心病(coronary heart disease, CHD)是动脉粥样硬化导致器官病变常见的疾病,动脉粥样斑块是冠心病的重要病理基础,粥样斑块的形成和进展均有炎症介质的参与。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)作为一个新近研究的炎症介质,具有促进动脉粥样硬化的作用,与心血管事件的发生有密切相关,其基因多态性影响冠心病的易感性,可能成为冠心病发病的独立危险因素。控制血浆 Lp-PLA2 活性及含量可能成为冠心病治疗的潜在目标靶点。

1 Lp-PLA2 的来源及生物学活性

Lp-PLA2 又称血小板活化因子乙酰基水解酶

(platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH), 是磷脂酶超家族中的非钙离子依赖型磷脂酶 A2,其编码基因 PLA2G7 位于染色体 6p21.2-p12,有 12 个外显子,分子量为 45 kDa,由 441 个氨基酸组成。人血浆 Lp-PLA2 主要由成熟的巨噬细胞、泡沫细胞、T 淋巴细胞及肥大细胞等炎性细胞在粥样斑块及肝脏中产生^[1,2]。人体内循环中的 Lp-PLA2 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在,其中 2/3 与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)结合,1/3 与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)结合^[3]。故 Lp-PLA2 既有促动脉粥样硬化的作用,也有抗动脉粥样硬化的作用,但 Lp-PLA2 流行病学研究发现, Lp-PLA2 活性与 HDL 呈负相关。目前 Lp-PLA2 促动脉

[收稿日期] 2013-08-09

[作者简介] 潘晨亮,硕士研究生,研究方向为炎症因子与动脉粥样硬化,E-mail 为 pcl1986@163.com。彭瑜,博士,主治医师,研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 yupengccu@gmail.com。通讯作者张钺,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的介入与基础,E-mail 为 zhangccu@163.com。

粥样硬化作用的研究较多。结合在 LDL 上的 Lp-PLA2 随 LDL 被运送到血管壁上易受损伤的区域,水解氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),水解后产生致炎症反应及致动脉粥样硬化因子溶血卵磷脂(lysophosphatidylcholine, Lyso-PC)和氧化型游离脂肪酸(oxidized fatty acid, ox-FA)^[4,5],后两者是促炎介质。Lyso-PC 不仅能吸引炎性细胞及诱导趋化因子加重斑块炎症反应,而且还能增加斑块的易损性,而斑块破裂导致炎性细胞释放更多 Lp-PLA2^[5]。

2 Lp-PLA2 的影响因素

Lp-PLA2 的活性除受炎症介质的调节外,还受其他因素影响。Casas 等^[6]研究发现较高水平的体质指数(body mass index, BMI)、血压、总胆固醇、LDL、载脂蛋白 B 及甘油三酯可增加 Lp-PLA2 活性,相反,Lp-PLA2 的活性与高密度脂蛋白及载脂蛋白 A I 呈负相关,而心血管危险因素纤维蛋白原及 C 反应蛋白与 Lp-PLA2 的活性关系不明确。Lee 等^[7]研究不同种族的健康老年人 Lp-PLA2 的含量及活性,发现 Lp-PLA2 的含量及活性在男性高于女性,在白种人最高,其次是西班牙人,美国黑人和亚洲人种最低。张绍艳等^[8]在研究老年人人群中血浆 Lp-PLA2 活性与其基因型、性别和年龄的关系中发现,血浆 Lp-PLA2 在 GG 基因型中活性最高,GT 次之,TT 最低;在 GG 和 GT 基因型中,男性 Lp-PLA2 活性显著高于女性,吸烟者酶活性显著高于不吸烟者;男性 Lp-PLA2 活性在 GG 基因型中随年龄升高,在 GT 基因型中随年龄降低。Lp-PLA2 活性也受许多心血管药物的影响^[9],他汀类调脂药、阿司匹林、 β 受体阻滞剂使 Lp-PLA2 活性下降,洋地黄类使 Lp-PLA2 活性轻度增加,血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子拮抗剂、降糖药则对 Lp-PLA2 活性无影响。氯吡格雷对 Lp-PLA2 活性的影响目前尚无大样本临床研究结果。

3 Lp-PLA2 基因多态性与冠心病的关系

炎症因子与冠心病密切相关,炎症因子的基因多态性影响冠心病的易感性,Lp-PLA2 是近年来研究较多的炎症因子,其基因多态性与冠心病的相关性研究成为热点。有研究表明 R92H、I198T、V279F 及 A379V 基因的多态性与冠心病的遗传易感性具

有相关^[10]。但这些基因多态性与冠心病的相关性研究结论不完全一致,这可能与种族及地域分布有关。

在亚洲人群中,Hou 等^[11]纳入中国汉族人群中 827 例冠心病患者的研究,对 PLA2G7 基因中的 7 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点:rs13210554、rs1421378、rs6935460、R92H、I198T、V279F 及 A379V 进行分析,结果显示 I198T 和 V279F 多态可以降低 Lp-PLA2 活性,但与冠心病发病无关,虽然 rs13210554 多态与 Lp-PLA2 活性无关,但单变量和多变量分析均提示该位点与心肌梗死间存在显著性关联。而在韩国的一项纳入 2890 例男性 PLA2G7 基因多态性的研究中,V279F 的变异可降低冠心病的发病风险^[12]。Zheng 等^[13]进行了一项关于 V279F 多态性与冠心病的 Meta 分析,该研究共包含 7 个病例对照研究,共纳入 3614 例冠心病患者和 4334 名健康对照者,结果显示 V279F 多态性可以促进冠心病的发展。徐敏等^[14]研究 Lp-PLA2 基因 R92H 多态性与中国汉族人群冠心病易感性的关系中发现,Lp-PLA2 基因 R92H 多态性与中国汉族人群冠心病相关,携带 RH、HH 基因型人群发生冠心病风险较高,且与更严重的冠状动脉病变有关。Li 等^[15]在另一项汉族人群中对 PLA2G7 基因多态性与冠状动脉病变进行了研究,结果显示 rs16874954 的 VF 和 FF 基因型在冠心病患者组出现频率明显较健康人参试者组高;rs1051931 虽在两组间出现频率无明显差异,但在冠心病患者组中 rs1051931 的 V379 等位基因在既往有心肌梗死的患者出现频率高于既往无心肌梗死病史患者。研究提示 rs16874954 突变与我国汉族人群冠心病之间存在明显相关性,而 rs1051931 的等位基因在冠心病患者中表达可能会增加心肌梗死的风险。Wang 等^[16]在 PLA2G7 基因多态性与冠心病风险的 Meta 分析中发现,14 个与 PLA2G7 基因和冠心病风险的相关研究主要集中在 A379V、V279F 和 R92H 三个多态性位点,其中 R92H 多态性与冠心病风险显著相关,其 OR 值为 1.31,联合分析 A379V 和 V279F 多态性显示总体与冠心病发生风险无关,OR 值分别为 0.99、1.09,但这三个基因多态性对冠心病发生风险的影响还有待于进一步研究。郑国华等^[17]在另外一项纳入 6718 例病例和 3824 例对照的 Meta 分析中,结果显示 Lp-PLA2 基因 A379V 位点 VV/AA 和 VA/AA 与冠心病关系的合并 OR 值分别为 0.98 和 0.98,均无统计学意义,按种族进行分组后,发现亚洲人群和欧洲人群 Lp-

PLA2 基因 A379V 位点 VV/AA 与冠心病易感性关系的合并 OR 值分别为 1.15 和 0.89,均无统计学意义;亚洲人群和欧洲人群 VA/AA 与冠心病易感性关系的合并 OR 值分别为 1.11 和 0.88,也没有统计学意义。研究未发现 Lp-PLA2 基因 A379V 多态性与冠心病易感性有关。

在欧洲人群中,Song 等^[18]在 2000 例欧洲参试者的 Lp-PLA2 编码基因 PLA2G7 的研究中发现了几个罕见丧失功能的突变,其中在 PLA2G7 基因中,亚洲人群中很常见的 V279F 等位基因,在欧洲人群中却没有观察到。诸多研究结果显示 Lp-PLA2 活性增高可增加冠心病发病风险,而 PLA2G7 多态性与 Lp-PLA2 活性有相关性,Casas 等^[6]在一项纳入 10494 例冠心病患者和 15624 例健康人群的 Meta 分析中,欧洲人群中 PLA2G7 基因、Lp-PLA2 活性及冠心病三者之间相关,通过分析 7 种常见 SNP 位点:rs1051931 (A379V)、rs974670、rs1421378、rs1805017 (R92H)、rs9381475、rs10948300 及 rs2216465,发现 rs1051931 (A379V)多态与 Lp-PLA2 活性正相关,而 rs1421378、rs1805017 (R92H)及 rs2216465 多态与 Lp-PLA2 活性呈负相关,rs974670、rs9381475 及 rs10948300 多态则与 Lp-PLA2 活性无关。研究还包括 rs1051931 (A379V)在内的 7 个 SNP 位点与冠心病发病风险无相关性。Hoffmann 等^[19]研究 Lp-PLA2 基因多态性与心血管疾病之间的关系,结果显示 92H 与血浆 Lp-PLA2 活性降低有关,而 379V 与血浆 Lp-PLA2 活性升高有关,但是在高加索人群中尚不能确定这些突变体或单体型与心血管疾病存在关联。

此外,杜克大学对 Lp-PLA2 基因做了较全面的分析,研究结果表明 92R 和 379V 等位基因在冠心病组中分布升高,调整传统冠心病危险因素后,R92H、A379V 这两个基因多态性位点均与冠心病风险独立相关^[20]。Lp-PLA2 基因多态性与冠心病发病风险两者间的关联尚需进一步证实。

4 Lp-PLA2 血浆水平与冠心病的关系

动脉粥样硬化是冠心病发生的基础,炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生、发展和斑块的破裂以及继发的心血管事件过程。Lp-PLA2 作为新型炎症标志物,国内外诸多研究显示 Lp-PLA2 独立于传统危险因子及炎症标志物,可能用于预测冠心病患者未来发生心血管事件的风险。

Kolodgie 等^[21]研究显示,Lp-PLA2 在巨噬细胞高聚集区的凋亡细胞中存在表达,同时与早期斑块

相比,巨噬细胞程序性凋亡在薄纤维粥样斑块帽和破裂斑块中更显著,提示 Lp-PLA2 在易损斑块和破裂斑块的坏死核心区及周围巨噬细胞中存在强表达,同时在稳定斑块中相对难以检测到,可推测 Lp-PLA2 有潜在的促进斑块不稳定性作用。Thompson 等^[22]在 32 项前瞻性研究中,涉及 79036 例参试者的 Meta 分析结果显示 Lp-PLA2 活性和血浆中的浓度与冠心病发病危险相关。Schmidt 等^[23]对 291 例患者行冠状动脉造影并按结果进行分类,按照冠状动脉病变程度分 0 支、1 支、2 支及 3 支血管病变组,结果显示三支血管病变组 Lp-PLA2 水平明显升高,在调整了血脂、年龄和 BMI 后组间 Lp-PLA2 水平仍具有显著差异。Maiolino 等^[24]在一项前瞻性队列研究中纳入 712 例高加索冠心病患者,平均随访 7.2 年,在 Lp-PLA2 活性偏高组患者生存率明显低于 Lp-PLA2 活性较低组患者,提示 Lp-PLA2 活性与冠心病患者预后相关。在美国成人治疗组Ⅲ(ATPⅢ)、美国心脏协会(AHA)、疾病控制中心(CDC)的指南中,Lp-PLA2 被推荐用于辅助传统危险因素评估冠心病的风险^[25]。

Rallidis 等^[26]检测 447 例稳定型心绞痛患者总血浆 Lp-PLA2 及与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)结合的 Lp-PLA2 (HDL-Lp-PLA2)的含量和活性,平均随访 34 个月,在校正传统的冠心病危险因素后,发现总血浆 Lp-PLA2 含量和活性可以预测心源性死亡的发生;HDL-Lp-PLA2 的含量及活性可降低冠心病患者稳定期心源性死亡的风险。提示血浆 Lp-PLA2 可以作为稳定型心绞痛患者心源性死亡风险的预测因素,且独立于传统的心血管危险因素。而 Cook 等^[27]研究多种族女性 Lp-PLA2 与心血管事件发生之间的关系,结果提示心血管事件发生风险与 Lp-PLA2 含量有关,而与 Lp-PLA2 活性无关。

5 Lp-PLA2 抑制剂的相关研究

降低 Lp-PLA2 水平可能是目前预防和治疗冠心病的突破点。目前临床常用他汀类药物通过改善血管内皮功能减轻动脉内膜的慢性炎症反应,起到阻止斑块增大和稳定斑块作用。Ridker 等^[28]在一项关于 Lp-PLA2 的析因分析中,纳入 17802 例口服瑞舒伐他汀和安慰剂患者的对比实验中发现,瑞舒伐他汀组 Lp-PLA2 含量降低 33.8%,其活性降低 33.2%,安慰剂组分别降低 11.7% 及 1.7%,两组间

比较有显著差异性。Kuvin 等^[29]给予冠状动脉病变稳定的患者使用烟酸,观察 Lp-PLA2 和 C 反应蛋白的变化,结果发现使用烟酸 3 个月后,Lp-PLA2 和 C 反应蛋白的水平分别降低 20% 和 15%。Rosenson 等^[30]观察高脂血症患者服用非诺贝特后 Lp-PLA2 的变化,发现非洛贝特可以降低空腹 Lp-PLA2 含量。因此降脂类药物、烟酸可以降低 Lp-PLA2 水平,但其机制需要进一步的研究。

近年被研究较多的 Lp-PLA2 抑制剂是 Darapladib,其主要作用是减少循环中及动脉粥样斑块受损区的 Lp-PLA2 水平。Serruys 等^[31]在一项 Lp-PLA2 抑制剂临床试验中比较口服 Lp-PLA2 抑制剂和安慰剂 12 个月后动脉粥样斑块形状和血浆高敏 C 反应蛋白水平。结果发现口服 Lp-PLA2 抑制剂患者较服用安慰剂患者血清 Lp-PLA2 水平下降了 59%,服用抑制剂患者 12 个月后斑块形状和血浆高敏 C 反应蛋白水平与服用前无差异。Darapladib 可阻止坏死斑块核心扩张,而安慰剂组表明斑块核心坏死增加。Hu 等^[32]利用低密度脂蛋白受体缺陷小鼠研究 Lp-PLA2 抑制剂的效果,给予高脂饲养小鼠 17 周后导致动脉粥样硬化,随机分成两组,实验组给予口服 Darapladib,对照组给予盐水,6 周后 Darapladib 组 C 反应蛋白和 Lp-PLA2 水平显著降低,并且从主动脉弓到腹主动脉内膜的斑块区域较少。提示 Darapladib 可降低 Lp-PLA2 水平且减少粥样斑块形成。对 Lp-PLA2 抑制剂 Darapladib 的新近研究,目前有 STABILITY^[33]和 SOLID-TIMI52^[34]这两项大型的三期临床试验尚在进行,SOLID-TIMI52 试验主要研究急性冠状动脉综合征患者在住院 30 天内使用 Darapladib 和安慰剂组比较,STABILITY 试验主要针对慢性心脏病患者使用 Darapladib 和安慰剂组比较,两组试验的终点都是复合的主要不良心血管事件(包括心源性死亡、非致死性心肌梗死及非致死性卒中)。这两项临床试验的研究目的主要是评价使用药物减少 Lp-PLA2 水平是否可以预防心血管事件的发生。Wang 等^[35]在利用咪唑或三唑类药物的衍生物研究新的 Lp-PLA2 合成酶抑制剂,研究发现,咪唑或三唑类药物的衍生物作为 Lp-PLA2 抑制剂的活性低于 Darapladib,但在研究中产生的副产品季铵盐具有较高的效价,其中化合物 22C 在体内外的实验中都与 Darapladib 性质相似。Lp-PLA2 抑制剂的临床价值尚需进一步验证。

6 小 结

PLA2G7 基因多态性影响 Lp-PLA2 的表达和生

物学功能,已有部分报道表明,部分突变位点可以使冠心病的发病风险增加,但多个单核苷酸多态性位点对冠心病发病风险的影响研究证据尚不充分。目前越来越多的证据表明,Lp-PLA2 具有促动脉粥样硬化的作用,是动脉粥样硬化的炎症标记物,可能用于预测冠心病的发病风险和冠状动脉病变的严重程度。检测血浆 Lp-PLA2 水平可能会为诊断及预防冠心病提供一定的证据,控制血浆 Lp-PLA2 水平可能为冠心病的治疗提供更多的策略。

[参考文献]

- [1] Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19 (12): 2 909-917.
- [2] Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A (2) in inflammation and atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (8): 764-772.
- [3] McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (9): 6.
- [4] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (5): 923-931.
- [5] Goncalves I, Edsfieldt A, Ko NY, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (6): 1 505-512.
- [6] Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, et al. PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10 494 cases and 15 624 controls of European Ancestry [J]. *Circulation*, 2010, 121 (21): 2 284-293.
- [7] Lee KK, Fortmann SP, Varady A, et al. Racial variation in lipoprotein-associated phospholipase A(2) in older adults [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011, 11: 38.
- [8] 张绍艳, 王滨有. 老年人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性与其基因型、性别和年龄的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (11): 854-856.
- [9] Winkler K, Winkelmann BR, Scharnagl H, et al. 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 [J]. *Circulation*, 2005, 111 (8): 980-987.
- [10] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53 (9): 1 767-782.
- [11] Hou L, Chen S, Yu H, et al. Associations of PLA2G7 gene polymorphisms with plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and coronary heart disease in a Chinese Han population: the Beijing atherosclerosis study [J]. *Hum Genet*, 2009, 125 (1):

- 11-20.
- [12] Jang Y, Waterworth D, Lee JE, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA(2) is protective from coronary artery disease in South Korean males[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6 (4): e18208.
 - [13] Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 gene V279F polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38 (6): 4 089-099.
 - [14] 徐敏, 孙建辉, 罗光华, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 基因 R92H 多态性与汉族人群冠心病易感性的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (12): 965-968.
 - [15] Li L, Qi L, Lv N, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75 (5): 605-611.
 - [16] Wang Q, Hao Y, Mo X, et al. PLA2G7 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2010, 126 (6): 498-503.
 - [17] 郑国华, 熊尚全, 湛海英, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 基因 A379V 多态性与冠心病关系的 Meta 分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (3): 239-244.
 - [18] Song K, Nelson MR, Aponte J, et al. Sequencing of Lp-PLA2-encoding PLA2G7 gene in 2000 Europeans reveals several rare loss-of-function mutations[J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12 (5): 425-431.
 - [19] Hoffmann MM, Winkler K, Renner W, et al. Genetic variants and haplotypes of lipoprotein associated phospholipase A2 and their influence on cardiovascular disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study)[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (1): 41-48.
 - [20] Sutton BS, Crosslin DR, Shah SH, et al. Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase (PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17 (9): 1 318-328.
 - [21] Kolodgie FD, Burke AP, Skoriya KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (11): 2 523-529.
 - [22] Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375 (9725): 1 536-544.
 - [23] Schmidt EB, Koenig W, Khuseynova N, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 concentrations in plasma are associated with the extent of coronary artery disease and correlate to adipose tissue levels of marine n-3 fatty acids[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196 (1): 420-424.
 - [24] Maiolino G, Pedon L, Cesari M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts cardiovascular events in high risk coronary artery disease patients[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7 (10): 31.
 - [25] Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (12A): 19.
 - [26] Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) bound on high-density lipoprotein is associated with lower risk for cardiac death in stable coronary artery disease patients: a 3-year follow-up[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (20): 2 053-060.
 - [27] Cook NR, Paynter NP, Manson JE, et al. Clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A(2) for cardiovascular disease prediction in a multiethnic cohort of women[J]. *Clin Chem*, 2012, 58 (9): 1 352-363.
 - [28] Ridker PM, Macfadyen JG, Wolfert RL, et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A(2) mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Clin Chem*, 2012, 58 (5): 877-886.
 - [29] Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98 (6): 743-745.
 - [30] Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome[J]. *Am Heart J*, 2008, 155 (3): 31.
 - [31] Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque[J]. *Circulation*, 2008, 118 (11): 1 172-182.
 - [32] Hu MM, Zhang J, Wang WY, et al. The inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 exerts beneficial effects against atherosclerosis in LDLR-deficient mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32 (10): 1 253-258.
 - [33] White H, Held C, Stewart R, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (S Tabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease[J]. *Am Heart J*, 2010, 160 (4): 655-661.
 - [34] O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Study design and rationale for the stabilization of plaques using darapladib-thrombolysis in myocardial infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2011, 162 (4): 613-619.
 - [35] Wang K, Xu W, Liu Y, et al. Design and synthesis of imidazole and triazole derivatives as Lp-PLA(2) inhibitors and the unexpected discovery of highly potent quaternary ammonium salts[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23 (5): 1 187-192.

(此文编辑 文玉珊)