

## · 指南与共识 ·

## 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议

中国老年学学会心脑血管病专业委员会

中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会

动脉粥样硬化性心血管疾病是主要致死和致残原因。除血脂异常外,炎症和氧化应激也是动脉粥样硬化发生和发展的重要机制。目前,国内外指南均建议采用传统危险因素为基础模型预测动脉粥样硬化性心血管疾病的短期和长期风险<sup>[1-2]</sup>。但是,仅采用传统危险因素仍存在不足,例如危险因素相同的个体发生心血管病事件风险存在差异,某些不具备传统危险因素的患者仍然发生心血管病事件,接受足量他汀治疗的患者仍有残留风险等。生物标志物被认为是传统危险评估的重要补充手段。与 C-反应蛋白(CRP)不同,脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是具有血管特异性的炎症标志物,研究发现 Lp-PLA2 为冠心病和缺血性卒中的独立危险因素。新近美国食品药品监督管理局批准其用于预测冠心病和缺血性卒中风险。为了积极探索有临床应用价值的生物标志物,使临床医生更好理解并合理使用 Lp-PLA2,中国老年学学会心脑血管病专业委员会和中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会组织心血管内科、神经内科和检验科等相关领域专家,讨论并建议如下。

## 一、Lp-PLA2 的生物学特性

Lp-PLA2 是磷脂酶超家族中的亚型之一,也被称为是血小板活化因子乙酰水解酶,由血管内膜中的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞分泌。动脉粥样硬化斑块中 Lp-PLA2 表达上调<sup>[3]</sup>,并且在易损斑块纤维帽的巨噬细胞中强表达。Lp-PLA2 可水解氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)中的氧化磷脂,生成脂类促炎物质,如溶血卵磷脂和氧化游离脂肪酸,进而产生多种致动脉粥样硬化作用,包括内皮细胞凋亡和内皮功能异常,刺激黏附因子和细胞因子的产生。这些物质可通过趋化炎症细胞进一步产生自我强化的循环,生成更多促炎物质<sup>[4]</sup>。

释放到血液循环中的 Lp-PLA2 主要与富含载脂蛋白(Apo)B 的脂蛋白结合,低密度脂蛋白(LDL)占 80%,其余与高密度脂蛋白(HDL)、脂蛋白 a[Lp(a)]和极低密度脂蛋白(VLDL)结合<sup>[5]</sup>。在动脉粥样硬化性疾病患者中,Lp-PLA2 水平与 LDL 亚组分水平呈正相关<sup>[6]</sup>。

## 二、Lp-PLA2 的临床检测

## (一) Lp-PLA2 测定方法

可通过测定血清(浆) Lp-PLA2 活性及质量两种方式反映 Lp-PLA2 水平,临床上推荐测定血清 Lp-PLA2 质量,目前已有可供临床检测使用的商品化试剂盒。主要测定方法为发光免疫测定和酶联免疫吸附试验(ELISA),前者以上转发光免疫分析为代表,具有操作简单、结果稳定等特点;后者以双抗体夹心法为代表,重复性好,操作略显复杂,但作为高通量检测,可满足大样本检测需求。

Lp-PLA2 受生理变异很小,基本不受体位改变和日常活动的影响,故标本采集时无需固定体位和时间,无需空腹,但测定前 2 h 应避免剧烈运动。Lp-PLA2 检测样本可采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)、肝素、枸橼酸钠抗凝血浆或血清均可。抽血后尽快分离出血浆(清)并及时测定,标本 2℃~8℃可保存 1 周,-20℃可贮存 3 个月,-70℃可保存时间更长(最好用血清,可稳定保存 5 年以上)。

## (二) Lp-PLA2 的参考区间

Lp-PLA2 水平受性别和种族影响<sup>[7-8]</sup>,国外报道成人血清 Lp-PLA2 参考区间男性为 131~376(平均 251) μg/L (ng/ml),女性为 120~342(平均 174) μg/L (ELISA)。女性低于男性,可能与雌激素水平有关,正在接受激素替代治疗的女性 Lp-PLA2 水平较低<sup>[9]</sup>,但其差别尚不足以影响参考区间。建议 Lp-PLA2 < 200 μg/L 为正常水平,200~223 μg/L 为中度升高,≥223 μg/L 为明显升高<sup>[3]</sup>。目前国内尚无大规模 Lp-PLA2 水平人群研究及适合国人的参考区间报道,建议各实验室建立自己的参考区间。

国内小规模研究提示 Lp-PLA2 水平  $< 175 \mu\text{g/L}$  为正常, 如  $> 175 \mu\text{g/L}$  提示心血管事件风险增加<sup>[10]</sup>。

### (三) Lp-PLA2 与冠心病的研究证据

研究提示随着 Lp-PLA2 水平升高, 冠心病和卒中风险增加, 尤其是老年人和无症状的动脉粥样硬化疾病人群。32 项前瞻性研究包括 79 036 患者的荟萃分析纳入了无血管性疾病、稳定性血管疾病和急性血管疾病 30 d 的患者<sup>[11]</sup>, 结果显示 Lp-PLA2 水平与冠心病和血管性死亡呈线性对数相关。校正常规危险因素后, Lp-PLA2 水平对冠心病、缺血性卒中、血管性死亡、非血管性死亡的风险比分别为 1.11 (1.07 ~ 1.16)、1.14 (1.02 ~ 1.27)、1.13 (1.05 ~ 1.22) 和 1.10 (1.03 ~ 1.18)。

1. 无症状高危人群: Lp-PLA2 对不同性别预测冠心病的价值不同。WOSCOPS 研究入选 6 000 例血脂异常的男性, 该研究的巢式病例对照分析显示<sup>[12]</sup>, 校正已知心血管危险因素和其他炎症指标后, Lp-PLA2 水平升高的患者发生心血管病事件的 RR 为 1.18 (95% CI 1.05 ~ 1.33), Lp-PLA2 水平在最高四分位数的患者冠心病风险增加 2 倍。单因素分析显示 CRP、白细胞计数、纤维蛋白原和 Lp-PLA2 水平均与心脏事件危险相关, 但是 CRP 和白细胞计数仅在最高水平与事件相关, 而各不同水平 Lp-PLA2 均与心脏事件相关。但以女性为研究对象的 WHS 研究<sup>[13]</sup>发现 Lp-PLA2 水平与 LDL-C 相关 ( $r=0.51$ ), 接受雌激素替代治疗者最低。校正其他危险因素后, Lp-PLA2 水平不能预测心血管事件 (冠心病、非致死性心肌梗死和卒中), 但 hs-CRP 水平与事件相关。这可能与患者接受雌激素替代治疗相关。

Lp-PLA2 水平可预测健康中年人群冠心病的风险。ARIC 研究<sup>[14]</sup>入选了 12 819 名健康中年人, 经过 6 年随访, 608 例发生冠心病事件患者 Lp-PLA2 和 CRP 水平均高于对照组, Lp-PLA2 最高四分位数患者危险比为 1.78 (95% CI 1.33 ~ 2.38), LDL-C 水平较低 ( $< 3.38 \text{ mmol/L}$ ) 患者的 Lp-PLA2 和 CRP 水平均与冠心病事件相关, 二者同时升高者风险最高。

Lp-PLA2 是老年人冠心病风险的独立预测因子。Rancho Bernardo 研究对无冠心病史的 1 077 名老年社区居民随访 16 年, 与最低四分位数相比, 较高 Lp-PLA2 水平预测冠心病风险的危险比分别为 1.66、1.80 和 1.89 ( $P$  均  $< 0.05$ )。校正 CRP 与其他冠心病风险因素后差异仍有统计学意义<sup>[15]</sup>。

由于 Lp-PLA2 主要与 LDL 结合, 调脂药物对 Lp-PLA2 影响较大, 他汀类药物能显著降低 Lp-PLA2 血浆水平<sup>[16]</sup>。PRINCE 研究<sup>[17]</sup>显示氟伐他汀治疗 12 周后, 与安慰剂比较, 治疗组 Lp-PLA2 含量下降 22.1%; Lp-PLA2 含量变化与 LDL-C 水平变化呈中等程度正相关。而非诺贝特可提高 HDL 相关的 Lp-PLA2<sup>[18]</sup>。他汀治疗可影响 Lp-PLA2 的预测价值。JUPITOR 研究<sup>[19]</sup>发现在随机治疗前测定的 Lp-PLA2 水平与 LDL-C 水平中等程度相关, 瑞舒伐他汀组 Lp-PLA2 水平分别下降 33%, LDL-C 下降 48.7%。安慰剂组患者 Lp-PLA2 水平与心血管事件相关, 而他汀治疗组患者 Lp-PLA2 水平不能预测心血管病事件风险。

2. 稳定性冠心病: Lp-PLA2 水平可预测冠心病患者心血管事件复发风险。PEACE 研究<sup>[20]</sup>入选了 3 766 例稳定性冠心病患者, 随访 4.8 年后, 随着 Lp-PLA2 水平升高, 复合心血管病事件 (心血管死亡、心肌梗死、冠状动脉血运重建术、心绞痛住院或卒中) 发生率明显升高; 且 Lp-PLA2 水平是非致死性心血管病事件的独立危险因素。Brilakis 等<sup>[21]</sup>研究中 504 例接受冠状动脉造影患者的 Lp-PLA2 水平与病变程度相关, 且 Lp-PLA2 升高与心血管事件的高发生率相关。Ludwigshafen 危险和心血管健康研究<sup>[22]</sup>显示, 2 454 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者的 Lp-PLA2 水平与 LDL-C、ApoB 水平和非 HDL-C 水平高度相关, 而与 hs-CRP 和纤维蛋白原无关。此外, Lp-PLA2 水平与冠心病严重程度和病变支数相关。在未经他汀治疗患者中, Lp-PLA2 水平与冠心病风险明确相关。

3. 急性冠状动脉综合征 (ACS): 动脉粥样硬化斑块破裂是导致急性血栓事件的主要机制, Lp-PLA2 是导致斑块易损性增加的重要原因。对一组颈动脉内膜剥脱术患者研究显示, 发生心血管事件患者的颈动脉斑块中 Lp-PLA2 水平较高<sup>[23]</sup>。侏雁洲等<sup>[24]</sup>分析 ACS、稳定性冠心病及非冠心病者 hs-CRP、Lp-PLA2 和血管内超声组织学特征, 结果 hs-CRP 和 Lp-PLA2 水平均与粥样斑块组织坏死的面积大小呈正相关。支持 Lp-PLA2 是易损斑块的炎症标志物。

ACS 急性期患者 Lp-PLA2 水平与预后相关性研究结果并不一致。PROVE-IT TIMI22 研究亚组分析<sup>[25]</sup>发现急性期后 30 d 测定的 Lp-PLA2 是独立于 LDL-C 和 CRP 的预后指标。一项社区急性心肌梗死患者的研究<sup>[26]</sup>提示急性期测定的 Lp-PLA2 与

1 年死亡率相关,提示 Lp-PLA2 可能不受急性炎症事件的影响,而是血管炎症的特异性指标。

但来自 2 项急性心肌梗死患者的前瞻性研究 (FRISC II 和 GUSTO IV)<sup>[27]</sup> 后续分析显示,尽管 ACS 患者 Lp-PLA2 水平较健康对照组高,但与已知的危险因素相关性较弱,且与 ACS 患者事件复发无关。同样, MIRACLE 研究<sup>[28]</sup> 中 ACS 患者入选时基线测定的 Lp-PLA2 水平与主要终点事件无关。同时发现,阿托伐他汀明显降低 Lp-PLA2 水平,可溶性 PLA2 与死亡相关。

NOMAS 研究<sup>[29]</sup> 连续检测心肌梗死前后 Lp-PLA2 水平变化,与 hs-CRP 上升的趋势不同, Lp-PLA2 水平在急性期后呈逐渐下降趋势(每年 5%),由梗死前的平均 233 ng/ml 下降至平均 153.9 ng/ml, Lp-PLA2 含量受 LDL-C 水平的影响。加拿大的一项研究<sup>[30]</sup> 观察 ACS 急性期(48 h)含量  $[(143.13 \pm 60.88) \text{ ng/ml}]$  明显高于恢复期(12 周)  $[(88.74 \pm 39.12) \text{ ng/ml}]$ , 而稳定性冠心病  $[(121.72 \pm 31.11) \text{ ng/ml}]$  也较 ACS 恢复期高。

综上,ACS 患者 Lp-PLA2 水平与心血管病事件相关性结果并非一致,可能与 ACS 事件后 Lp-PLA2 的动态变化有关。其他原因还包括:人种不同导致 Lp-PLA2 基因多态性差异,测定时间窗不同,测定方法不同,不同研究的基线 Lp-PLA2 水平差别较大。

#### (四) Lp-PLA2 与卒中的研究证据

Lp-PLA2 水平与首次卒中风险相关。Rotterdam 亚组研究<sup>[31]</sup> 入选 1 822 名社区居民,平均随访 6.4 年,校正传统危险因子和 hs-CRP 后, Lp-PLA2 水平最高四分位数者的缺血性卒中风险为最低四分位数者的 2 倍。ARIC 研究<sup>[14]</sup> 也证实即使经过 hs-CRP 等危险因素调整, Lp-PLA2 水平最高四分位数者的卒中风险为最低者的 2 倍。针对老年高危人群的 PROSPER 研究<sup>[32]</sup> 发现基线测定的 Lp-PLA2 水平与血管事件呈中等程度相关,但是与卒中事件无关。与 Lp-PLA2 水平最低四分位数患者比较,最高四分位患者风险增加(活性测定  $HR = 1.25$ , 95%  $CI$  1.02 ~ 1.54;质量测定  $HR = 1.39$ , 95%  $CI$  1.14 ~ 1.70)。

此外, Lp-PLA2 水平还可预测卒中复发的风险。急性缺血性卒中发生后 Lp-PLA2 水平急剧降低,由卒中前平均 210 ng/ml 下降到 169.4 ng/ml。如卒中后 Lp-PLA2 水平仍高,预示卒中复发和心血管事件风险增加<sup>[29]</sup>。Kara 等<sup>[33]</sup> 检测 102 例急性卒中和 98 例非卒中患者的 hs-CRP 水平和 Lp-PLA2 水平,

并通过磁共振成像估算病灶的体积。发现缺血病灶体积越大,hs-CRP 水平和 Lp-PLA2 水平越高。一项美国研究发现,急性短暂性脑缺血发作(TIA) ( $n = 167$ ) 患者 Lp-PLA2 水平升高,均与动脉粥样硬化病因学相关,而 Lp-PLA2 与早期复发性卒中或死亡相关<sup>[34]</sup>。一项西班牙 TIA 患者的研究也报告了类似的结果,即 Lp-PLA2 与大血管疾病相关,也与 7 ~ 30 d 内的早期复发性脑血管事件相关<sup>[35]</sup>。中国卒中二级预防研究的亚组分析提示, Lp-PLA2 水平可预测轻型卒中患者 3 个月主要终点和卒中复发<sup>[36]</sup>。

一组首次发生卒中的患者研究<sup>[37]</sup> 提示 Lp-PLA2 浓度最高四分位数的患者相较于浓度最低四分位数患者,卒中复发风险增大(校正风险比 2.08, 95%  $CI$  1.04 ~ 4.18),卒中复发、心肌梗死、血管性死亡事件风险增大(校正风险比 1.86, 95%  $CI$  1.01 ~ 3.42)。而同时测定的 hs-CRP 水平与卒中严重程度和死亡风险相关。与其他原因引起的卒中不同,动脉粥样硬化狭窄相关的卒中和 TIA 复发风险显著较高<sup>[38]</sup>。因此, Lp-PLA2 作为不稳定粥样硬化斑块的标志物,可识别动脉粥样硬化狭窄为主要机制导致的 TIA 和卒中事件, Lp-PLA2 水平较高代表疾病复发风险较高。

#### 三、临床应用建议

危险因素协作组发表的荟萃分析纳入 37 项前瞻性队列研究的 165 544 例患者,结果显示在传统临床危险因素和总胆固醇及 HDL-C 基础上,增加 Lp-PLA2 可轻微提高预测模型的效力;如根据美国国家胆固醇教育计划的成人治疗专家组 III (NCEP-ATP III) 的危险分层,增加 Lp-PLA2 测定后,使 2.7% 的患者危险分层上升到高危而需要他汀治疗<sup>[39]</sup>。

美国心脏病学会基金会 (ACCF)/美国心脏协会 (AHA) 2010 年无症状成人心血管风险评估指南<sup>[2]</sup> 建议:可考虑对中等风险的无症状成人进行 Lp-PLA2 检测以进一步评估心血管事件的风险(推荐级别 II b)。2013 年 ACCF/AHA 心血管危险评估指南<sup>[40]</sup> 建议:无症状的一级预防患者,经过危险评估后仍然不能确定是否需要治疗的患者可考虑采用新标志物评估。2011 年 AHA/美国卒中协会卒中一级预防指南<sup>[41]</sup> 建议:检测炎症指标如 hs-CRP 或 Lp-PLA2 可以识别卒中高风险患者(推荐级别 II b, 证据水平 B)。欧洲心脏病学会 2012 年心血管疾病预防临床实践指南<sup>[42]</sup> 建议:急性动脉粥样硬化血栓形成事件复发高风险患者可检测 Lp-PLA2 以进



一步评估复发风险(推荐级别Ⅱb,证据水平B)。

基于上述研究证据和国际指南的建议,推荐以下人群可检测 Lp-PLA2 水平以预测心血管病事件风险:(1)无症状高危人群的筛查:尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病中等危险的人群,在传统危险因素评估的基础上,可检测 Lp-PLA2 以进一步评估未来心血管疾病的风险。(2)已接受他汀治疗且胆固醇水平控制较好的患者,Lp-PLA2 水平可提高心血管病事件风险预测价值。(3)发生急性血栓事件的患者,包括 ACS 和动脉粥样硬化性缺血性卒中患者,Lp-PLA2 有助于远期风险评估,如与 hs-CRP 联合检测可提高预测价值。

执笔者(按姓氏拼音排序):孙艺红,鄢盛恺

专家组成员(按姓氏拼音排序):丛玉隆(解放军总医院),胡大一(北京大学人民医院),康熙雄(首都医科大学附属北京天坛医院),胡敏(中南大学湘雅二医院),李建军(中国医学科学院阜外心血管病医院),刘金来(中山大学附属第三医院),刘梅颜(首都医科大学附属北京安贞医院),孙艺红(北京大学人民医院),王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院),鄢盛恺(中日友好医院),张真路(武汉亚洲心脏病医院)

## 参 考 文 献

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [2] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(25): e50-e103.
- [3] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18 Suppl 1: 1-78.
- [4] Sudhir K. Clinical review: Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3100-3105.
- [5] Ghosh M, Tucker DE, Burchett SA, et al. Properties of the Group IV phospholipase A2 family [J]. *Prog Lipid Res*, 2006, 45(6): 487-510.
- [6] Xu RX, Zhang Y, Li XL, et al. Relationship between plasma phospholipase A2 concentrations and lipoprotein subfractions in patients with stable coronary artery disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 446: 195-200.
- [7] 贾张蓉,赵冬,齐珏,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性水平的性别差异与心血管病危险因素的关系 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11): 962-967.
- [8] Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(1): 110-115.
- [9] Gregson J, Stirraddell-Farrant HA, Doobaree IU, et al. Variation of lipoprotein associated phospholipase A2 across demographic characteristics and cardiovascular risk factors: a systematic review of the literature [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(1): 11-21.
- [10] 宋冬林,李春华,王晓东. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在汉族人群中的分布特点及对冠心病的诊断价值 [J]. 武警医学院学报, 2012, 21(4): 241-244.
- [11] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1536-1544.
- [12] Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1148-1155.
- [13] Blake GJ, Dada N, Fox JC, et al. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(5): 1302-1306.
- [14] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. 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 [J]. *Circulation*, 2004, 109(7): 837-842.
- [15] Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(9): 913-919.
- [16] Davidson MH. Clinical significance of statin pleiotropic effects: hypotheses versus evidence [J]. *Circulation*, 2005, 111(18): 2280-2281.
- [17] Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, et al. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A2 levels [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 182(1): 193-198.
- [18] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(21): 2479-2484.
- [19] Ridker PM, MacFadyen JC, 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.
- [20] Sabatine MS, Morrow DA, O'Donoghue M, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2463-2469.
- [21] Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(2): 137-144.
- [22] 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.
- [23] Herrmann J, Mannheim D, Wohlert C, et al. Expression of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in carotid artery plaques predicts long-term cardiac outcome [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(23): 2930-2938.
- [24] 侏雁洲,陈良龙,罗育坤,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与血管内超声虚拟组织学斑块特征的关系及临床意义 [J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(4): 287-290.

- [25] O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. 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 [J]. *Circulation*, 2006, 113(14):1745-1752.
- [26] Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11):2517-2522.
- [27] Oldgren J, James SK, Sieghahn A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(6):699-704.
- [28] Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, et al. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2012, 125(6):757-766.
- [29] Elkind MS, Leon V, Moon YP, et al. High-sensitivity C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 stability before and after stroke and myocardial infarction [J]. *Stroke*, 2009, 40(10):3233-3237.
- [30] Jabor B, Choi H, Ruel I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome: relationship with low-density lipoprotein cholesterol [J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12):1679-1686.
- [31] Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke; the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2005, 111(5):570-575.
- [32] Caslake MJ, Packard CJ, Robertson M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), inflammatory biomarkers, and risk of cardiovascular disease in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk ( PROSPER ) [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1):28-34.
- [33] Kara H, Akinci M, Degirmenci S, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10:1451-1457.
- [34] Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA [J]. *Stroke*, 2009, 40(7):2332-2336.
- [35] Delgado P, Chacón P, Penalba A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity is associated with large-artery atherosclerotic etiology and recurrent stroke in TIA patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2):150-158.
- [36] Lin J, Zheng H, Cucchiara BL, et al. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke [J/OL]. *Neurology*, 2015 [2015-08-28]. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00006114-9000000000-96232&PDF=y>. [published online ahead of print August 26, 2015].
- [37] Elkind MS, Tai W, Coates K, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(19):2073-2080.
- [38] Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke; results of the prospective CATCH study [J]. *Stroke*, 2012, 43(4):1013-1017.
- [39] Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction [J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2499-2506.
- [40] Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A):2886.
- [41] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42(2):517-584.
- [42] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. *Int J Behav Med*, 2012, 19(4):403-488.

(收稿日期:2015-07-13)

(本文编辑:干岭)