

- [30] Jewell CW, Houck PD, Watson LE, et al. Enhanced external counterpulsation is a regenerative therapy[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2:111-121.
- [31] Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art. Net. -2 Trial)[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10):866-875.
- [32] Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS, et al. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(12):2090-2095.

- [33] Nichols WW, Estrada JC, Braith RW, et al. Enhanced external counterpulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(6):1208-1214.
- [34] Braith RW, Casey DP, Beck DT. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: a look behind the curtain[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2012, 40(3):145-152.

收稿日期:2015-12-24

心血管疾病治疗新目标:脂蛋白相关磷脂酶 A2

陈芡茹 综述 叶飞 审校

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院心血管内科,江苏 南京 210000)

【摘要】在冠状动脉粥样硬化病变的发展和转归中,炎症被认为是一种重要因素。虽然有研究证实多种炎症指标如超敏 C 反应蛋白和白介素等与冠状动脉斑块的易损性相关,但此类指标均为非特异性;人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 是一种由炎症细胞产生、存在于粥样硬化斑块中特有的蛋白酶,越来越多的证据表明, Lp-PLA2 对炎症的高特异性和低生物差异性使其成为评价斑块易损性的一个“理想指标”,其在血清中的增加与心血管事件密切相关。而且, Lp-PLA2 已被认为是一种动脉粥样硬化的特异性药物治疗中的靶向目标,可通过间接(他汀类药物、阿司匹林、 β 受体阻滞剂)或直接药物(Lp-PLA2 抑制剂 darapladib)降低血清 Lp-PLA2 水平进而改善冠心病患者的临床预后。现主要介绍各种药物降低血清 Lp-PLA2 水平的作用机理及临床研究进展。

【关键词】脂蛋白相关磷脂酶 A2;炎症;动脉粥样硬化;药物治疗

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Novel Therapeutic Target of Cardiovascular Disease: Lipoprotein Associated Phospholipase A2

CHEN Qianru, YE Fei

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Inflammation is clearly recognized as a central component in the development and progression of coronary atherosclerosis. Though many studies have demonstrated high sensitivity C-reactive protein and interleukin without specificity associated vulnerability of atherosclerotic plaque, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is an enzyme produced in atherosclerotic plaque by inflammatory cells. Increasing evidence has demonstrated Lp-PLA2 as a “ideal” marker for vulnerability of plaque as of its high specificity for inflammation and low biologic variability and Lp-PLA2 levels have shown a significant correlation with cardiovascular events. In addition, Lp-PLA2 has been considered as a special therapeutic target for atherosclerosis, which has been acted upon indirectly (statins, aspirin and β -blockers) and directly (Lp-PLA2 antagonists such as darapladib) to improve clinical outcomes. This review will provide an overview on mechanism and clinical progress of various drugs lowering Lp-PLA2 levels.

【Key words】 Lipoprotein-associated phospholipase A2; Inflammation; Atherosclerosis; Pharmacologic therapies

动脉粥样硬化是一种全身系统、多因素介导的疾病,主要表现为心脑血管的临床事件(如急性冠状动脉综合征、心肌梗死和脑血栓形成等)。炎症是促进动脉粥样硬化斑块形成、发展和由此促发心脑血管事

件等致命并发症的关键途径^[1],高风险易损斑块的特征是大的脂质坏死核心、大量炎症细胞聚集(巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞)和薄的纤维帽,而人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 高表达在脂质坏死

核心中,围绕在薄纤维帽和破裂斑块的巨噬细胞周围,被认为有促进斑块不稳定的潜在作用^[2]。大量证据表明 Lp-PLA2 是一种独立于传统心血管疾病危险因素如高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)之外的风险指标^[3]。流行病学研究也证明循环 Lp-PLA2 水平的升高可预测心肌梗死、脑卒中和心血管疾病死亡的风险增加;而且,冠心病患者的组织学检查发现这种酶在动脉粥样硬化斑块中高表达,并且使斑块有破裂倾向^[4],这些发现都支持 Lp-PLA2 作为一种心血管疾病的药物治疗作用靶点。

Lp-PLA2 是一种由 441 种氨基酸组成的相对分子质量为 45 000 的蛋白质,其基因位点在染色体 6p21.2-12^[3]。它作为分泌型磷脂酶 A2 家族 VII (sPLA2-VII)和血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)而被认识,是属于 PLA2 超家族中的一种钙游离单体蛋白,由多种炎症细胞包括单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、肝 Kupffer 细胞及肥大细胞等分泌^[4]。临床上衡量 Lp-PLA2 水平分为含量与活性的测定,其中含量的测定主要量化血浆中的浓度,血浆浓度的测量被美国食品和药物管理局认可用来量化 Lp-PLA2,并被用作心血管疾病或缺血性卒中风险的评价指标;Lp-PLA2 的活性则通过放射性或热量法测量产物反应速率。一项 meta 分析从 14 项前瞻性研究中入选 20 549 例患者,其中 9 项研究主要测量 Lp-PLA2 的含量,5 项研究测量 Lp-PLA2 的活性,发现两种测量方法导致相似的评估结果,故 Lp-PLA2 可作为预测冠心病危险分层的指标^[5]。不像其他系统炎症指标如白介素(IL)-2、IL-6、hs-CRP 等可以由其他组织产生,Lp-PLA2 主要由动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和泡沫细胞产生,这使 Lp-PLA2 作为一种特异性炎症指标尤其是代表心血管疾病的血管炎症^[6]。Lp-PLA2 主要产生两种促炎症介质:溶血卵磷脂酰胆碱和氧化的非酯化脂肪酸,他们在动脉粥样硬化病变发展和坏死核心形成中起重要作用。有 meta 分析 32 项前瞻性研究入选 35 494 例稳定性冠心病患者,结果显示 Lp-PLA2 活性或含量每增加一个标准差,冠心病及缺血性卒中的危险比显著增加,并且 Lp-PLA2 的活性和含量相互关联($r=0.51$,95% *CI* 0.47~0.56)^[7]。也有超过 25 个前瞻性流行病学研究证明在多种人口中,Lp-PLA2 水平升高能预测心血管疾病事件^[8]。近几年,大量研究发现多种药物可降低血浆 Lp-PLA2 的水平,进而减少心血管事件的发生。因此,Lp-PLA2 可作为心血管疾病治疗的药物治疗靶向目标。现主要针对目前降低 Lp-PLA2 水平的靶向药物治疗进展做一阐述,这些药物主要包括他汀类药物、阿司匹林、 β 受体阻滞剂(beta-

blockers)、darapladib 等。

1 他汀类药物

他汀类药物是降低 LDL-C 最有效的药物,可以有效预防心血管事件和降低心血管疾病病死率。然而它还有除降脂之外的其他作用:他汀类药物可降低炎症指标,例如 hs-CRP 和 Lp-PLA2 等;其中炎症指标降低的幅度与血脂降低的幅度有关^[8]。LIPID 研究^[9]是目前规模最大、随访时间最长的评价 Lp-PLA2 活性与冠状动脉临床事件关联的研究,在使用普伐他汀 1 年后,Lp-PLA2 活性下降 16%,在各亚组水平(依据数值分组)都能观察到类似结果,且越高的基线水平组绝对获益越大;在校正危险因素后,Lp-PLA2 活性与冠心病终点事件独立相关,且 Lp-PLA2 的变化与临床事件的相关性及 LDL-C 的下降密切相关。PROBE 研究^[10]入选 153 例高胆固醇血症患者,被随机分为辛伐他汀 40 mg 组、辛伐他汀/依折麦布 10 mg/10 mg 组和瑞舒伐他汀 10 mg 组,随访 12 周后,氧化低密度脂蛋白、Lp-PLA2 的活性与含量在三组中均有下降,且在各亚组中无明显差别。然而,也有研究发现在服用他汀类药物降低 Lp-PLA2 水平后,仍不能有效预测临床不良事件,如 HPS 研究^[11]中辛伐他汀虽降低 Lp-PLA2 活性 25%,但辛伐他汀对心血管事件的影响与 Lp-PLA2 水平的变化不一致。JUPITER 研究^[12]显示瑞舒伐他汀降低 Lp-PLA2 活性达 33.2%,但经瑞舒伐他汀治疗的患者,血浆中 Lp-PLA2 不再能作为预测临床风险的因子,可能与他汀类药物对斑块中 Lp-PLA2 活性影响的不明确性有关,如果能实现斑块内 Lp-PLA2 降低,冠状动脉损伤的复杂性可能会被降低,坏死核心的进展可能会被有效阻止。MIRACL 研究^[13]入选 2 587 例急性冠状动脉综合征患者,被随机分为阿托伐他汀 80 mg 组和安慰剂组,分别检测基线 Lp-PLA2 水平和随访 16 周后的 Lp-PLA2 水平发现:与安慰剂组相比,阿托伐他汀组 Lp-PLA2 含量(-35.8% vs -6.2%)与活性(-24.3% vs 5.4%)均明显降低($P<0.001$)。最近发表的一项随机、双盲、多中心研究^[14],随机口服辛伐他汀 20 mg/d 和阿托伐他汀 10 mg/d 6 周后 $1.81 \text{ mmol/L} \leq \text{LDL-C} \leq 4.14 \text{ mmol/L}$ 的 358 例冠心病合并糖尿病患者,再随机分为辛伐他汀/依折麦布 20 mg/10 mg 组、辛伐他汀 40 mg 组、阿托伐他汀 20 mg 组和瑞舒伐他汀 10 mg 组,随访 6 周后发现辛伐他汀/依折麦布组血浆 Lp-PLA2 活性与高剂量他汀组[-28.0 nmol/(min·mL) vs -3.8 nmol/(min·mL), $P<0.05$]相比下降更明显,与瑞舒伐他汀组[-28.0 nmol/(min·mL) vs -18.6 nmol/(min·

mL), $P > 0.05$] 相比无显著差异, 且各组 Lp-PLA2 活性的下降与 LDL-C 的下降密切相关。由于随访时间较短, 该实验并未说明 Lp-PLA2 与冠状动脉临床事件的关联性, 以上的结果将会对临床治疗提供指导作用。

2 阿司匹林

目前关于阿司匹林对 Lp-PLA2 影响的研究较少, 仅有一项研究明确表明, 阿司匹林可降低血清 Lp-PLA2 水平。PAF-AH, 即所谓的 Lp-PLA2, 是一种与炎症及动脉粥样硬化有关的酶。在 LURIC 研究^[15]中发现: 与男性相比, PAF-AH 活性在女性体内较低, 而且受到阿司匹林 (-6% , $P < 0.001$) 的影响, 该试验包含 181 例患者为对照组和 151 例患者为试验组。然而, 阿司匹林如何影响 Lp-PLA2 活性的可能机制至今仍不明确。

3 β 受体阻滞剂

近 10 年来, 大量的研究开展是为了降低由潜在炎症过程导致动脉粥样硬化形成所带来的风险。在启动导致动脉粥样硬化形成过程中的炎症反应的多种因素中, β_1 的高交感神经活性被认为是一种重要的因素^[16]。在颈动脉狭窄患者中抑制 β 肾上腺素系统所产生的层流模式已揭示了 β 受体阻滞剂关于颈动脉斑块发展的保护作用的一种机制^[17]。将 134 例颈动脉狭窄患者根据是否长期服用 β 受体阻滞剂分为两组, 得出结果: 长期口服 β 受体阻滞剂的患者有更低的 Lp-PLA2 水平 [Group A (0.752 ± 0.393) $\mu\text{g/g}$ vs Group B (0.644 ± 0.445) $\mu\text{g/g}$, $P = 0.049$], 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR) 也是一样 [Group A (0.044 ± 0.024) $\mu\text{g/g}$ vs Group B (0.036 ± 0.025) $\mu\text{g/g}$, $P = 0.028$]。Lp-PLA2 和 suPAR 明确相关 ($r = 0.637$, $P < 0.0001$)。以上所有结果是校正年龄、性别、高血压、冠状动脉疾病和他汀类药物治疗后所得出的, 并得出结论: 长期口服 β 受体阻滞剂患者的 Lp-PLA2 和 suPAR 水平降低对斑块炎症有保护作用^[18]。同样也有研究表明长期口服 β 受体阻滞剂可改善心功能, 减轻炎症反应, 减轻血液凝固和稳定内皮斑块^[19]。BIP 研究^[20]发现 β 受体阻滞剂可减少无论是否伴有肾脏疾病的冠心病患者冠状动脉事件 (急性心肌梗死和心源性猝死) 的发生, 该研究入选 3 075 例冠心病患者, 其中 568 例患者合并有慢性肾脏疾病 (CKD), 共有 1 185 例患者接受 β 受体阻滞剂治疗, 合并 CKD 的患者中有 245 例患者接受基线水平的 β 受体阻滞剂治疗, 平均随访 6.2 年, 观察的主要终点事件

是急性心肌梗死和心源性猝死。发现每组患者 (β -blockers-/CKD-, β -blockers +/CKD-, β -blockers-/CKD + 和 β -blockers +/CKD +) 发生心源性猝死或心肌梗死的比率分别为 25.6、21.9、34.6 和 27.5。与 β -blockers-/CKD- 组的患者相比, β -blockers +/CKD- 组校正后的风险比为 0.87 (90% CI 0.71 ~ 1.06), β -blockers-/CKD + 组为 1.35 (90% CI 1.05 ~ 1.73), β -blockers +/CKD + 组为 1.06 (90% CI 0.76 ~ 1.46); 但 β 受体阻滞剂是否通过直接降低血浆 Lp-PLA2 水平进而降低冠心病患者冠状动脉事件的发生率, 该研究未明确指出。

4 Darapladib

Darapladib 是新型的选择性 Lp-PLA2 活性抑制剂。它可抑制活跃的丝氨酸残基尤其是降低 Lp-PLA2 活性, 并且减少溶血卵磷脂酰胆碱的数量和巨噬细胞及 T 淋巴细胞功能相关的基因表达, 从而缩小斑块及坏死核心的面积。最近大量的数据研究支持 darapladib 通过降低 Lp-PLA2 的活性而成为抗动脉粥样硬化的靶向治疗药物^[21]。在临床预试验中, darapladib 通过缩小斑块的坏死核心面积来减轻冠状动脉粥样硬化, 进而验证了血管炎症在导致心肌梗死和脑卒中的斑块发展中起着重要作用^[22]。I 和 II 期试验也显示了 darapladib 降低 Lp-PLA2 活性的剂量依赖性, 同时对 hs-CRP 和 IL-6 的水平轻微降低, 而对血脂水平无明显影响^[23]。日本进行了一项对 107 例血脂异常接受他汀类药物治疗的患者进行的为期 4 周、多中心、随机、双盲、安慰剂、平行分组和 darapladib 剂量排列的试验。患者被随机分为安慰剂组 ($n = 25$), darapladib 40 mg ($n = 28$), 80 mg ($n = 28$) 或 160 mg ($n = 26$) 组; 所有的 darapladib 剂量组对 Lp-PLA2 产生持久的剂量依赖性抑制作用为 49%、58% 和 67% ($P < 0.001$), 这种抑制作用在 1 周后达到稳定水平, 可得出结论: darapladib 对血脂异常患者产生持久的抑制 Lp-PLA2 活性的作用^[24]。Serrys 等^[25]也报道了一个国际性、多中心、随机对照的 IBIS-2 试验的结果: 冠状动脉疾病患者被给予最佳的标准治疗后, 斑块坏死核心仍继续扩大, 而给予 darapladib 治疗后能阻止冠状动脉斑块坏死核心面积的增加; 但血管内超声下测量的斑块体积并无明显变化。近期观察选择性 Lp-PLA2 活性抑制剂对稳定性冠心病患者影响的大型临床研究 STABILITY^[26]也公布了其结果, 该项研究入选 15 828 例稳定性冠心病患者, 随机分为治疗组 ($n = 7 924$, darapladib 160 mg/d) 和对照组 ($n = 7 904$), 主要终点事件是心血管死亡、心肌梗死或脑卒中, 平均

随访 3.7 年,治疗组中 769 例以及对照组中 819 例患者发生了主要终点事件,两组之间在个体主要终点事件和全因死亡风险无统计学差异(9.7% vs 10.4%, $P=0.20$)。但与对照组相比,治疗组显著降低了主要冠状动脉事件发生率(9.3% vs 10.3%, 风险比 0.90, 95% CI 0.82 ~ 1.00, $P=0.045$)和总体冠状动脉事件(14.6% vs 16.1%, 风险比 0.91, 95% CI 0.84 ~ 0.98, $P=0.02$)。并得出结论:在稳定性冠心病患者中, darapladib 并不能显著降低心血管死亡、心肌梗死及脑卒中的主要复合终点事件风险。另一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的大型临床研究 SOLID-TIMI 52^[27]也得出相似的结果,该研究入选了 13 026 例因急性冠状动脉综合征(ST 段抬高型或非 ST 段抬高型心肌梗死)住院的患者,他们被随机分为 darapladib(160 mg)组和安慰剂组,平均随访 2.5 年,观察的主要终点事件是冠心病死亡、心肌梗死或急性心肌梗死再灌注,次要终点事件是心血管疾病死亡、心肌梗死或脑卒中。Darapladib 组的主要终点事件发生率为 16.3%, 安慰剂组为 15.6% (HR 1.00, 95% CI 0.91 ~ 1.09, $P=0.93$)。两组在心血管疾病死亡、心肌梗死或脑卒中的复合事件风险无显著差异(15.0% vs 15.0%, HR 0.99, 95% CI 0.90 ~ 1.09, $P=0.78$)。两组发生次要终点事件或全因死亡的概率无差异(7.3% vs 7.1%, HR 0.94, 95% CI 0.82 ~ 1.08, $P=0.40$)。而且与安慰剂组相比, daraplaib 组有更多的肾脏疾病不良事件发生,然而它的机制和临床意义仍不明确。

正如关于炎症指标实用性的 ATP III 临床指南^[28]所说, Lp-PLA2 是作为血管炎症的诊断性指标而被推荐的,其更能识别出那些高危人群进而从强化治疗中获益。传统的风险指标如血脂水平和冠状动脉造影均未能直接评估出斑块是否有破裂倾向或薄的纤维帽。相反,高水平的 Lp-PLA2 至少可表明斑块炎症和内皮紊乱,进而降低 Lp-PLA2 的治疗需加强。以上所介绍的几种药物均能降低血浆 Lp-PLA2 水平进而降低心血管事件的发生;但目前还需更多的研究来进一步证明 Lp-PLA2 在诊断和药物靶向治疗中的作用。例如, Lp-PLA2 是否能作为预测未来心血管疾病风险的生物学指标? Lp-PLA2 在与心血管疾病有关的动脉粥样硬化形成过程中其潜在的病理学和分子学机制是什么? 同时,目前关于 Lp-PLA2 的临床药物研究结果是否在所有人群中均有相关性? 因此 Lp-PLA2 的基因多态性的影响应该在不同种族人口中被研究。但根据最近两项大型临床研究的结果,降低血清 Lp-

PLA2 水平是否能有效改善冠心病患者的预后? 更多的临床研究需要去证明 Lp-PLA2 的靶向药物治疗对心血管疾病患者的预后有明显的改善,进而为广大冠心病患者带来获益。

[参 考 文 献]

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420: 868-874.
- [2] 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: 2523-2529.
- [3] Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase[J]. *Nature*, 1995, 374: 549-553.
- [4] Wilensky RL, Hamamdizic D. The molecular basis of vulnerable plaque: potential therapeutic role for immunomodulation[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22: 545-551.
- [5] Garza CA, Montori VM, Mcconelli JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82: 159-165.
- [6] Hakken T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 2909-2917.
- [7] 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: 1536-1544.
- [8] Braun TL, Davidson MH. Lp-PLA2: a new target for statin therapy[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12: 29-33.
- [9] White HD, Simes J, Stewart RA, et al. 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]. *J Am Heart Assoc*, 2013 2(5): e000360.
- [10] Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, et al. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(1): 8-14.
- [11] Heart Protection Study Collaborative Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass in relation to vascular disease and nonvascular mortality[J]. *J Intern Med*, 2010, 268: 348-358.
- [12] 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: 877-886.
- [13] 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.
- [14] Le NA, Tomassini JE, Tershakovec AM, et al. Effect of Switching From Statin Monotherapy to Ezetimibe/Simvastatin Combination Therapy Compared With Other Intensified Lipid-Lowering Strategies on Lipoprotein Subclasses in Diabetic Patients With Symptomatic Cardiovascular Disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(10): e001675.
- [15] 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: 980-987.
- [16] Banfi C, Cavalca V, Veglia F, et al. Neurohormonal activation is associated with

- increased levels of plasma matrix metalloproteinase-2 in human heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:481-488.
- [17] Spence JD. Effects of antihypertensive drugs on flow disturbances: nifedipine, captopril, and metoprolol evaluated by quantitative spectral analysis of Doppler flow patterns in patients with carotid stenosis [J]. *Clin Invest Med*, 1994, 17: 319-325.
- [18] Asciutto G, Edsfieldt A, Dias NV, et al. Treatment with beta-blockers is associated with lower levels of Lp-PLA2 and suPAR in carotid plaques [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(6):438-443.
- [19] Hanss R, Bein B. Organ protection in cardiac risk patients—rational of perioperative beta-adrenoceptor-antagonists and statins [J]. *AINS*, 2010, 45(4):246-252.
- [20] Chonchol M, Benderly M, Goldbourt U. Beta-blockers for coronary heart disease in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7):2274-2279.
- [21] Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Phospholipase A2 inhibitors [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20:327-332.
- [22] Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER 3rd, et al. Inhibition of lipoprotein associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development [J]. *Nat Med*, 2008, 14:1059-1066.
- [23] Wilensky RL, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20:415-420.
- [24] Daida H, Iwase T, Yagi S, et al. Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe [J]. *Circ J*, 2013, 77(6):1518-1525.
- [25] 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, 118:1172-1182.
- [26] The stability investigators, White HD, Held C, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1702-1711.
- [27] O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10):1006-1015.
- [28] 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, 101:51F-57F.

收稿日期:2015-10-12 修回日期:2015-12-28

冠状动脉临界病变的评价及治疗

申倩南 综述 刘俊 审校

(大连医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁 大连 116000)

【摘要】 冠状动脉临界病变指的是冠状动脉造影显示冠状动脉的狭窄程度为 30% ~ 69%, 在临床上临界病变的发生率远高于显著病变, 大约为其 20 倍; 另外, 部分临界病变是导致急性冠状动脉综合征的罪犯血管, 故判断和评估其功能对决策治疗有重要的临床意义。虽然冠状动脉造影仍为诊断冠心病的金标准, 然而冠状动脉造影只是对狭窄血管进行解剖性评价, 不能对病变处进行病理生理及功能性评价。目前对冠状动脉临界病变的主要检查方法有: 负荷超声心动图、多层螺旋 CT、CT 血管造影确定血流储备分数、放射性核素心肌灌注显像和心脏核磁共振等, 这些都为无创性检测手段, 冠状动脉血流储备、血流储备分数、光学相干断层扫描技术、血管内超声等有创性检测手段也受到广泛关注。现就冠状动脉临界病变的无创及有创性评价以及治疗做一综述。

【关键词】 无创性检查; 血流储备; 血流储备分数; 血管内超声; 光学相干断层扫描技术

【中图分类号】 R543.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Assessment and Therapy of Intermediate Coronary Lesions

SHEN Qiannan, LIU Jun

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

【Abstract】 The intermediate coronary lesion on angiography is defined as a luminal narrowing with a diameter stenosis of 30% to 69%. The incidence of the intermediate stenosis is 20 times than the serious stenosis. Many intermediate coronary lesions develop to acute coronary syndrome, and appears as a dilemma for cardiologists. The degree of stenosis seen on coronary angiography is considered to be the golden standard by which to assess the severity of coronary artery disease. However it can't predict functional information of the lesions. Some noninvasive techniques such as SE, MSCT, FFRCT, MPI, CMR and much more, have attracted widespread attention. In the catheterization la-

作者简介: 申倩南(1990—), 在职硕士, 主要从事冠心病研究。Email: shenqiannanqq@163.com

通信作者: 刘俊(1961—), 主任医师, 主要从事冠心病、高血压、心力衰竭及心肌病等心血管疾病的临床研究。Email: dalianliujun@med-mail.com.cn