

Lp-PLA2 基因多态性在心血管疾病中的功能分析

张佳佳 王缚鲲

(中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院检验科,河北 石家庄 050082)

【摘要】 心血管疾病因其流行性和高死亡率受到广泛关注。动脉粥样硬化的严重程度对心血管疾病的发展产生重要影响。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)作为血管炎症和动脉粥样硬化斑块易损性的生物标志物备受关注。在过去的 20 年中,人们通过基因水平对 Lp-PLA2 进行了大量研究,发现 62% 遗传因素可能影响 Lp-PLA2 活性变异,并且基因的多态性可能影响 Lp-PLA2 的功能,从而进一步影响相关疾病的进展。现探讨 Lp-PLA2 基因 V279F、A379V、I198T、R92H 的多态性与心血管疾病之间的关联性,以便更深入了解基因多态性对 Lp-PLA2 功能的影响。

【关键词】 脂蛋白相关磷脂酶 A2;心血管疾病;单核苷酸多态性

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.016

Functional Analysis of Lp-PLA2 Gene Polymorphisms in Cardiovascular Disease

ZHANG Jiajia, WANG Fukun

(Department of Laboratory, No. 980 Hospital of The Joint Logistics Support Force of The Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050082, Hebei, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease has received extensive attention due to its prevalence and high mortality. The severity of atherosclerosis has an important impact on the development of cardiovascular disease. Lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2) has attracted much attention as a biomarker of vascular inflammation and vulnerability to atherosclerotic plaque. In the past 20 years, people have conducted a large number of studies on Lp-PLA2 at the gene level, and found that 62% of the genetic factors may affect the variation of Lp-PLA2 activity, and the gene polymorphism may affect the function of Lp-PLA2, thus further affecting the progress of related diseases. This article is to explore the association between Lp-PLA2 gene V279F, A379V, I198T, R92H polymorphism and cardiovascular disease, so as to further understand the effect of gene polymorphism on Lp-PLA2 function.

【Keywords】 Lipoprotein-associated phospholipase A2; Cardiovascular disease; Single nucleotide polymorphism

心血管疾病因其广泛流行和高死亡率已成为重要的公共卫生问题,其中炎症在该疾病的进展过程中发挥关键作用。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是位于第 6 号染色体上 PLA2G7 基因编码的酶,也称为血小板活化因子乙酰水解酶,属于钙非依赖性脂肪酶的一种。它主要由巨噬细胞分泌,并与低密度脂蛋白和高密度脂蛋白形成复合物的形式循环于血液中^[1]。Lp-PLA2 通过调节血液中的脂质代谢来介导血管内部的炎症反应,是循环系统中与炎症相关的标志物之一。流行病学调查^[1-2]表明, Lp-PLA2 浓度或酶活性升高已被确定为心血管疾病概率增加的风险因素。许多研究评估了 Lp-PLA2 基因遗传变异对其表达水平和/或功能是否产生影响,并据此推断其可能对人类心血管疾病的发

病率及严重程度产生影响。在不同患者中,已对 Lp-PLA2 的遗传变异进行了广泛研究,包括它们对生理功能和疾病的影响。现详细阐述 4 个编码区的单核苷酸多态性 V279F、A379V、I198T、R92H,从基因频率、同源序列比对、酶活性以及与心血管疾病的相关性来提出新的见解,旨在更深入理解遗传变异如何影响 Lp-PLA2 的活性及功能。

1 等位基因频率

在公共数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中搜索编码 Lp-PLA2 基因多态性显示, V279F(rs76863441)在日本受试者中出现的频率最高,其次是中国和韩国受试者,但在美国白种受试者中不存在。Unno 等^[3]、Yamada 等^[4-5]的多项研究证实了 V279F 等位基因与日本受试者的动脉粥样硬化、心肌

梗死等血管疾病之间的相关性。A379V (rs1051931) 在东亚人群中出现频率最高,非洲人群出现的频率最低。Liu 等^[6]发现,在中国台湾患者中,A379V 多态性在早发性心肌梗死患者中更为普遍。I198T (rs1805018)在非洲人群中出现的频率最高,而在美国人群中则较低。Sutton 等^[7]发现 I198T 等位基因与心血管疾病多态性频率无关。R92H(rs1805017)在欧洲人群中出现频率最高,南亚人群中出现的频率最低。与健康受试者相比,R92H 等位基因似乎对冠状动脉疾病或心肌梗死患者的多态性频率没有影响^[7-8]。这些临床研究显示,在心血管疾病中,V279F 和 A379V 基因出现频率较高,而 I198T 和 R92H 似乎没有变化。

2 同源序列分析及蛋白功能预测

从 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 下载与 PLA2G7 基因相关的其他物种的同源序列,通过对氨基酸的保守性进行分析,发现 R92、A379 保守性较低,I198 保守性适度。相比之下,V279 具有较高的保守性,这些位置上的突变可能会影响酶的功能(图 1)。为了预测蛋白质功能是否受到影响,笔者使用了 Phyre2(基于蛋白质三级结构)和 SIFT(基于蛋白同源序列)在线预测工具。根据表 1 结果显示,V279F 突变对蛋白质功能产生有害影响,而 I198T、A379V 和 R92H 则属于良性突变。

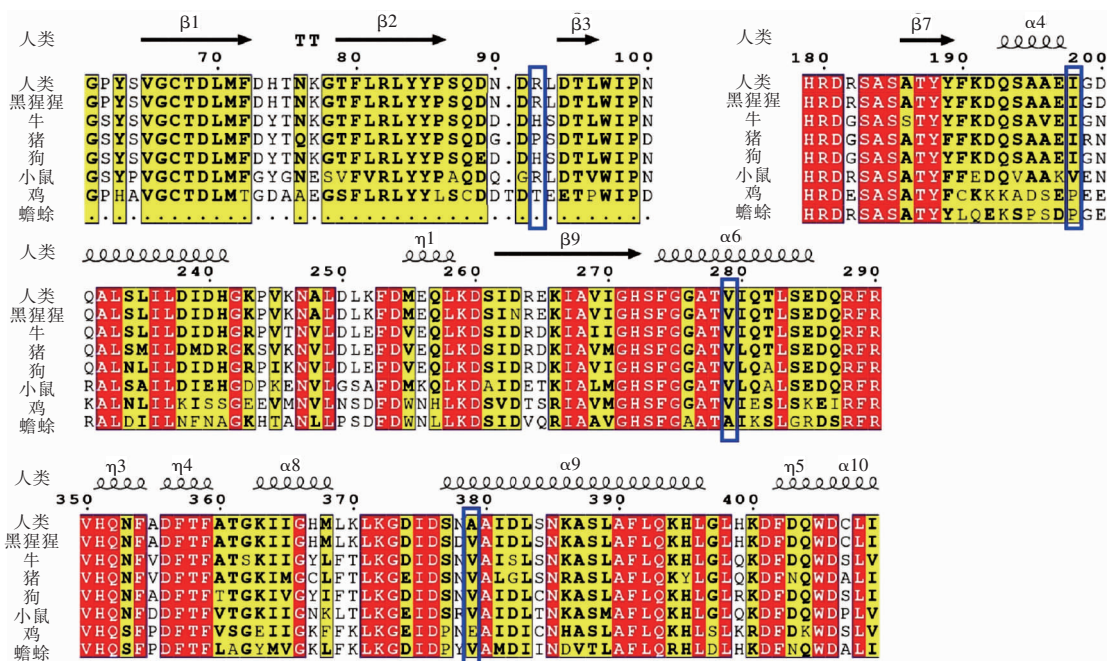


图 1 PLA2G7 的同源序列比较

表 1 PLA2G7 突变氨基酸的蛋白功能预测结果

突变氨基酸	Phyre2 预测		SIFT 预测	
	预测结果	分值/分	预测结果	分值/分
V279F	有害	1.00	有害	0.01
A379V	良性	0.00	良性	0.67
I198T	良性	0.01	良性	0.65
R92H	良性	0.00	良性	0.59

注:Phyre2 分值接近 1 分表示有害,接近 0 分表示良性;SIFT 分值 >0.5 分表示良性,分值 <0.5 分表示有害。

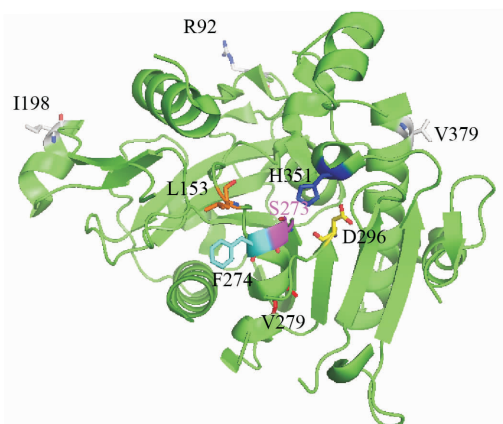
3 酶的活性分析

PLA2G7 属于磷脂酶 A2 超家族,是能水解磷脂底物 sn-2 位点上的酯键以产生脂肪酸和溶血磷脂的酶。该蛋白中 A47-I429 残基已经通过晶体结构学解析(PDB: 3D5E),确定了含有 383 个氨基酸残基的蛋白结构^[9]。该蛋白结构呈现典型的 α/β -水解酶折叠,具有 GXSG 脂肪酶的典型特征。活性位点由 Ser273、

His351 和 Asp296 组成的催化三联体。其中,Ser273 位于 α -螺旋的 N 端,Phe274 和 Leu153 稳定催化反应机制中的负电荷。另外两个催化三联体残基的位置恰当,可激活 Ser273 进行催化;Asp296 位于 β -折叠的 C 端,而 His351 位于 α -螺旋的 N 端(见图 2)。

Val279 残基靠近酶的活性位点,对蛋白的正确折叠及活性催化至关重要,突变为 Phe,侧链较小的缬氨酸被大的苯丙氨酸取代,导致折叠过程受阻并影响了酶的活性。分子研究^[10]表明,F279 重组蛋白失去了其活性,这会导致体内血浆 Lp-PLA2 的缺乏。在健康和患病人群中的基因研究^[11]发现,Lp-PLA2 缺乏会影响许多炎症性疾病的发病率及严重程度。Kruse 等^[12]的动力学研究显示,与重组的野生型蛋白相比,V379 突变蛋白表现出增强的分子活性,其 K_m 值高于野生型 2 倍,而 T198 突变的 K_m 值高于野生型 6 倍。此

外,这两个突变都降低了底物亲和力。H92 保持了与野生型相似的活性、 K_m 和 V_{max} 特征。



注:部分氨基酸位点用棒状表示。

图2 PLA2G7 蛋白部分结构模型

在临床研究中,关于 A379V 对血浆 Lp-PLA2 酶活性的影响存在争议。早期的冠心病研究^[13-14]发现,在欧洲人群中携带 A379 等位基因会显著增加酶活性。一项针对 72 657 例冠心病受试者进行的大规模研究^[15]发现,个体携带 V379 等位基因时,检测到的酶活性可降低 2.7%。Liu 等^[6]在中国台湾心肌梗死的受试者中发现 A379V 的催化活性降低。Qi 等^[16]对中国汉族人群的动脉粥样硬化的研究揭示了 A379V 多态性对酶的活性无统计学意义的影响。关于 I198T 变异对血浆 Lp-PLA2 水平的影响,目前尚无定论。Hoffmann 等^[17]在德国冠状动脉疾病的受试者中发现 T198 与酶的活性无关。一项欧洲的冠状动脉钙化的研究^[18]也支持了这个结论。然而,在中国动脉粥样硬化队列中进行的一项研究^[17]发现 T198 会导致酶的活性降低。Hou 等^[8]对 827 例中国冠心病患者进行的研究表明,携带 T198 基因型的受试者显示出显著降低的酶活性水平。Sutton 等^[7]报道了携带 T198 基因型的受试者主动脉中酶表达下降的趋势。至于 R92H 对血浆 Lp-PLA2 活性的影响也存在不确定性。Qi 等^[16]在中国人群动脉粥样硬化的研究中揭示了 R92H 与酶活性之间无统计学意义上的显著差异。但是,在一项欧洲前瞻性队列冠状动脉研究^[19]中,确定了 H92 增加了该酶的活性。此外,在一项荟萃分析^[13]中证实了 R92H 与 Lp-PLA2 活性呈负相关趋势。在一项大规模心血管药物遗传学研究中,Yeo 等^[20]观察到 R92H 与 Lp-PLA2 活性略有降低有关。德国心血管健康研究中心对 3 234 例冠状动脉造影的受试者进行检测发现,携带 H92 等位基因的受试者中血浆酶活性适度降低^[17]。中国和欧洲受试者的研究^[8,21]表明,在血浆中携带 H92 基因对酶活性没有影响。

在临床研究中,除了已确定 V279F 突变具有酶失活作用外,对于该酶的其他突变的影响存在争议,这可能是由于不同患者体内微环境的变化而导致了 Lp-PLA2 的生理功能受到影响。

4 与心血管疾病的相关性分析

在日本人群中,约 4% 的个体广泛存在 V279F 基因突变,并导致血浆中 Lp-PLA2 酶活性缺失^[22]。对这种功能丧失突变进行详细研究并获得的所有临床数据表明,V279F 基因突变与动脉粥样硬化之间呈显著正相关,可能增加患心血管疾病的风险^[23]。然而,在中国的几项研究中发现 V279F 多态性与心血管疾病无关,而韩国的两项研究发现 F279 能降低动脉粥样硬化的风险。虽然 V279F 基因突变导致血浆中 Lp-PLA2 水平的显著降低是明显可见的事实,但由于目前主要集中在亚洲人群中进行调查研究,并未明确阐明 V279F 与心血管疾病之间是否存在关联。尽管已经对不同患者进行了 A379V 多态性方面的研究与调查,但所得到的结果却不一致,因此需要进一步地开展更多相关研究以阐明这种遗传变异是否与预防后期心血管疾病的风险及其结果相关联。根据大部分研究显示,I198T 和 R92H 基因突变可能增加心血管疾病的风险,然而,由于相关研究数量有限,不能一概而论。最近进行的荟萃分析^[24]发现 V279F 和 R92H 基因突变与临床动脉粥样硬化的风险增加有关,而 A379V、I198T 则没有显著关联。因此,对 Lp-PLA2 基因的多态性进行更深入、更全面的研究是必要的,以此来阐明其在心血管疾病中的作用。见表 2^[25-33]。

5 总结

在过去几十年中,心血管疾病的筛查、诊疗、预防取得显著进展。然而,它仍然是全球高发病率的疾病和死亡的主要原因,其发生与动脉粥样硬化的严重程度密切相关。动脉粥样硬化是一种慢性血管炎症,在心血管疾病发病之前就已经存在数十年^[34]。Lp-PLA2 通过水解氧化低密度脂蛋白来释放促炎介质(溶血磷脂和氧化脂肪酸),它可以预测心血管事件与动脉粥样硬化斑块的易损性^[35]。遗传学研究^[36]表明,约 62% 的 Lp-PLA2 活性变异是由遗传因素引起的。

研究讨论 PLA2G7 基因多态性与心血管疾病之间的关联,这也是 Lp-PLA2 参与最广泛的领域。Lp-PLA2 基因频率在特定患者中更常见,例如 V279F 在日本人群中出现频率更高。V279 位于活性位点 Ser273 和 Asp296 残基之间,该区域对酶的正确折叠起着至关重要的作用,该突变致使酶的活性丧失^[37]。临床研究发现 F279 对酶的活性和心血管疾病的相关性方面存在不一致的结果,可能是由于 F279 虽然使酶的

活性丧失,但不会显著影响与底物水解的能力。其他突变体 V379、T189、H92 对酶活性和心血管相关疾病影响的研究也有不同结论,除了基因多态性还要考虑

是否会受到脂蛋白等因素影响。此外,Lp-PLA2 容易被氧化失活,这些多态性增加了对氧化失活的敏感性^[38]。

表 2 PLA2G7 基因多态性在心血管疾病中的相关性分析

突变氨基酸	作者(年)	国家	临床状态	样本量(例)	与疾病关联性
V279F	Jang 等 ^[25] (2006)	韩国	心血管疾病	1 202	降低风险
	Jang 等 ^[26] (2011)	韩国	冠状动脉疾病	2 890	降低风险
	Hou 等 ^[8] (2009)	中国	冠心病	827	不相关
	Liu 等 ^[27] (2014)	中国	缺血性卒中	772	不相关
	Zheng 等 ^[28] (2014)	中国	冠心病	570	不相关
	Hong 等 ^[29] (2015)	中国	冠心病	736	正相关
	Ma ^[30] (2016)	中国	缺血性卒中	745	不相关
	Millwood 等 ^[31] (2016)	中国	心血管疾病	91 428	不相关
A379V	Ninio 等 ^[21] (2004)	德国和法国	冠心病	1 318	降低风险
	Liu 等 ^[6] (2006)	中国台湾	心肌梗死	400	增加风险
	Jang 等 ^[25] (2006)	韩国	心血管疾病	1 202	不相关
	Sutton 等 ^[7] (2008)	美国	冠心病	4 027	增加风险
	Miwa 等 ^[32] (2009)	日本	颈动脉斑块	953	不相关
	Liu 等 ^[27] (2014)	中国	缺血性卒中	772	增加风险
	Zheng 等 ^[28] (2014)	中国	冠心病	570	不相关
	Wu 等 ^[33] (2020)	中国	颈动脉斑块	516	增加风险
I198T	Sutton 等 ^[7] (2008)	美国	冠心病	4 027	增加风险
	Miwa 等 ^[32] (2009)	日本	颈动脉斑块	953	增加风险
	Hou 等 ^[8] (2009)	中国	心肌梗死	512	不相关
	Zheng 等 ^[28] (2014)	中国	冠心病	570	增加风险
	Hong 等 ^[29] (2015)	中国	冠心病	736	增加风险
R92H	Sutton 等 ^[7] (2008)	美国	冠心病	4 027	增加风险
	Zheng 等 ^[28] (2014)	中国	冠心病	570	增加风险
	Hong 等 ^[29] (2015)	中国	冠心病	736	增加风险
	Ma ^[30] (2016)	中国	缺血性卒中	746	增加风险

众所周知,脂蛋白的氧化与动脉粥样硬化有关,Lp-PLA2 参与动脉粥样硬化和相关慢性炎症细胞(即单核细胞/巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞)的产生和分泌,并参与短链氧化磷脂的代谢^[39]。研究^[40]发现,降血脂药,尤其是他汀类药物,可以降低血浆 Lp-PLA2 的水平和活性,改善血脂状况。这表明 Lp-PLA2 可能是降脂治疗的重要靶点,可降低动脉粥样硬化的炎症反应和斑块易损性。darapladib 是 Lp-PLA2 活性的一种抑制剂,在动物模型和人类中的研究^[40]表明,它可以有效且安全地降低血浆和动脉粥样硬化斑块中的 Lp-PLA2 活性。一项药物遗传学研究^[41]表明,尽管 Lp-PLA2 基因的遗传变异对 darapladib 治疗和耐受性的影响有限,但基因的多态性对药物遗传学的影响仍是值得关注的焦点。目前研究的 Lp-PLA2 抑制剂对心血管疾病的疗效,应充分考虑到基因多态性对蛋白功能的影响,以便开发更有效和/或有选择性的 Lp-

PLA2 抑制剂。

Lp-PLA2 在基因多态性研究领域取得了显著进展,但仍需要更全面、有力的研究来解决不一致的结果。此外,在心血管疾病中进行的研究也可以应用于其他疾病,或许会揭示 Lp-PLA2 基因多态性对某些疾病产生意想不到的影响。

参 考 文 献

[1] Koenig W, Khuseynova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(1): 85-92.

[2] Persson M, Nilsson JA, Nelson JJ, et al. The epidemiology of Lp-PLA(2): distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190(2): 388-396.

[3] Unno N, Sakaguchi T, Nakamura T, et al. A single nucleotide polymorphism in the plasma PAF acetylhydrolase gene and risk of atherosclerosis in Japanese patients with peripheral artery occlusive disease[J]. *J Surg Res*, 2006, 134(1): 36-43.

[4] Yamada Y, Yoshida H, Ichihara S, et al. Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity and PAF-AH genotype,

- age, and atherosclerosis in a Japanese population[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150(1):209-216.
- [5] Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, et al. Identification of the G994--> T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men[J]. *Metabolism*, 1998, 47(2):177-181.
- [6] Liu PY, Li YH, Wu HL, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(5):1023-1028.
- [7] 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):1318-1328.
- [8] 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.
- [9] Samanta U, Bahnson BJ. Crystal structure of human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: structural implication to lipoprotein binding and catalysis [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(46):31617-31624.
- [10] Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(12):2784-2791.
- [11] Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2) [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(1):73-83.
- [12] Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, et al. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytic activities and are associated with atopy and asthma[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(5):1522-1530.
- [13] 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):2284-2293.
- [14] Grallert H, Dupuis J, Bis JC, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2):238-251.
- [15] Gregson JM, Freitag DF, Surendran P, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA₂ as a therapeutic target; large-scale study of five functional Lp-PLA₂-lowering alleles [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(5):492-504.
- [16] Qi Y, Zhao D, Jia Z, et al. A previously unreported impact of a PLA2G7 gene polymorphism on the plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37465.
- [17] 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.
- [18] Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in inflammation and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8):764-772.
- [19] Maiolino G, Lenzini L, Pedon L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ single-nucleotide polymorphisms and cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(1):29-36.
- [20] Yeo A, Li L, Warren L, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of baseline risk factors, pharmacodynamic, efficacy and tolerability endpoints from two large global cardiovascular outcomes trials for darapladib [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0182115.
- [21] Ninio E, Tregouet D, Carrier JL, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13):1341-1351.
- [22] Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, et al. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children[J]. *J Clin Invest*, 1988, 82(6):1983-1991.
- [23] Karasawa K. Naturally occurring missense mutation in plasma PAF-AH among the Japanese population[J]. *Enzymes*, 2015, 38:117-143.
- [24] Santoso A, Maulana R, Alzahra F, et al. Associations between four types of single-nucleotide polymorphisms in PLA2G7 gene and clinical atherosclerosis: a meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7(6):122-133.
- [25] Jang Y, Kim OY, Koh SJ, et al. The Val279Phe variant of the lipoprotein-associated phospholipase A2 gene is associated with catalytic activities and cardiovascular disease in Korean men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3521-3527.
- [26] Jang Y, Waterworth D, Lee JE, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA₂ is protective from coronary artery disease in South Korean males[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18208.
- [27] Liu X, Zhu RX, Tian YL, et al. Association of PLA2G7 gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(6):404-408.
- [28] Zheng GH, Xiong SQ, Chen HY, et al. Associations of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) gene polymorphisms with circulating PAF-AH levels and risk of coronary heart disease or blood stasis syndrome in the Chinese Han population[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11):7141-7151.
- [29] Hong M, Zhang M, Lu X. Nonsynonymous polymorphisms in PLA2G7 gene are associated with the risk of coronary heart disease in a southern Chinese population[J]. *Mamm Genome*, 2015, 26(3-4):191-199.
- [30] Ma Y. Associations of platelet-activating factor acetylhydrolase gene polymorphisms with risk of ischemic stroke [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(2):246-250.
- [31] Millwood IY, Bennett DA, Walters RG, et al. A phenome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(5):1588-1599.
- [32] Miwa Y, Kamide K, Takiuchi S, et al. Association of PLA2G7 polymorphisms with carotid atherosclerosis in hypertensive Japanese[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(12):1112-1118.
- [33] Wu C, Zhou T, Zhou Y, et al. Association of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and A379V gene polymorphisms with carotid plaques [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(3):131-137.
- [34] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment [J]. *Dis Markers*, 2013, 34(5):323-331.
- [35] Bonnefont-Rousselot D. [Lp-PLA₂, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques] [J]. *Ann Pharm Fr*, 2016, 74(3):190-197.
- [36] Guerra R, Zhao B, Mooser V, et al. Determinants of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: heritability and relationship to plasma lipoproteins [J]. *J Lipid Res*, 1997, 38(11):2281-2288.
- [37] Karasawa K, Harada A, Satoh N, et al. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH) [J]. *Prog Lipid Res*, 2003, 42(2):93-114.
- [38] Stafforini DM. Functional consequences of mutations and polymorphisms in the coding region of the PAF acetylhydrolase (PAF-AH) gene [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2009, 2(3):94-117.
- [39] Braun LT, Davidson MH. Lp-PLA₂: a new target for statin therapy [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(1):29-33.
- [40] Tselepis AF, Rizzo M, Goudevenos IA. Therapeutic modulation of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(33):3656-3661.
- [41] Yeo A, Li L, Warren L, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of baseline risk factors, pharmacodynamic, efficacy and tolerability endpoints from two large global cardiovascular outcomes trials for darapladib [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0182115.