

分泌型磷脂酶 A₂ 特性及临床应用概况

古力娜尔·依明¹综述,热阳古力·努尔麦麦提²审校(1. 新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院检验科 844000; 2. 新疆维吾尔自治区喀什地区结核病医院检验科 844000)

【关键词】 冠心病; 分泌型磷脂酶 A₂-II A

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 16. 054 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)16-2311-02

冠心病(CAD)是严重危害人类健康的重大疾病之一。随着对冠状动脉粥样硬化性心脏病病理基础及发病机制的深入研究,学术界共识除传统的炎症因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子、细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1、纤维蛋白原和 C 反应蛋白(CRP)等与促动脉粥样硬化斑块形成有直接的关系^[1]。越来越多的研究表明,磷脂酶家族中重要的成员之一分泌型磷脂酶 A₂(sPLA₂)是肿瘤发生重要的预测因子^[2]。本文从 sPLA₂ 的生物学性状及特性出发,综合揭示其与 CAD 和肿瘤发生的关系及其临床应用前景。

1 sPLA₂ 的特性

1.1 sPLA₂ 的起源 磷脂酶 A₂ 在生物界中分布广泛,PLA₂ 超家族首次从眼镜蛇毒液中纯化并鉴定,后来从响尾蛇毒液中纯化获得。人们发现眼镜蛇和响尾蛇的 PLA₂ 有 4 种相同的二硫化物,但同一种二硫键位于明显不同的位置,因此,眼镜蛇(旧大陆蛇)和响尾蛇(新大陆蛇)的 PLA₂ 分别为 1 型和 2 型。PLA₂ 领域戏剧性的改变吸引了—个科学团体的广泛关注,这个科学团体于 1988 年 7 月成立并首次出现在有关磷脂的美国实验生物学联合会夏季会议上,Jeffery J. Seilhamer、Lorin K. Johnson 及 Ruth M. Kramer 分别报告了首个非人类胰腺分泌的 PLA₂ 的纯化、测序及克隆,他们各自从关节炎患者的滑液中分离到了分泌型 PLA₂。由于这一序列揭示了相对于人类胰酶,这种二硫键形式与响尾蛇的更加相似,因此,这种新形式的 PLA₂ 被命名为 II A。所有这些酶后来都叫做分泌型或 sPLA₂^[3]。

1.2 sPLA₂ 的生物学性质 PLA₂ 主要包括 6 种类型: sPLA₂、细胞溶质型磷脂酶 A₂(cPLA₂)、非 Ca²⁺ 依赖型磷脂酶 A₂(iPLA₂)、血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH)、溶酶体磷脂酶 A₂(LPLA₂)、脂肪特异性磷脂酶 A₂(AdPLA)。sPLA₂ 为钙依赖的磷脂酶家族,由血管壁平滑肌细胞与巨噬细胞等产生。它能够水解细胞膜和脂蛋白磷脂的第 2 位酰基,产生溶血磷脂、游离脂肪酸及许多炎症因子如白介素、血小板激活因子等前体^[4-5]。

哺乳类动物的 II A 分泌型磷脂酶 A₂(sPLA₂-II A)是 sPLA₂ 族中的一员,主要来源于非胰腺组织,分子量 14. 4 kDa。sPLA₂-II A 作为一种重要的磷脂代谢酶,在机体代谢、免疫防御等多种病理生理过程中发挥着重要的作用,在哺乳动物天然免疫中扮演着重要角色^[6-7]。

2 sPLA₂ 作用机制

各种细胞因子可以不同程度地调节 sPLA₂ 的分泌及其 mRNA 的表达。一方面 sPLA₂ 可促进多种炎症介质释放,从而促进血管中大量栓块形成,并促发急性时相反应,引起炎症

细胞堆积和炎性反应。而 sPLA₂ 作为一个有效的促动脉粥样硬化酶,通过激活脂质介质并水解氧化低密度脂蛋白颗粒中的超氧离子,从而发挥促动脉粥样硬化作用;另一方面,越来越多的研究表明 sPLA₂ 除可能具有促动脉粥样硬化作用外,分泌型磷脂酶 A₂ 在人类多种组织如正常肠黏膜和胃黏膜及肿瘤细胞中表达^[8]。其在不同类型的人类恶性肿瘤中存在不同的表达及有争议的生物学功能^[9]。另外其在肿瘤形成及抗肿瘤形成作用具有组织特异性。这些观点仍需进行更多研究和有价值的试验来阐明。

3 sPLA₂ 与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化斑块中存在许多生物活性脂质如分泌型磷脂酶以及氧化磷脂等^[10],当细胞膜的磷脂遭受氧化性损伤时可形成类似磷脂的产物。在正常的动脉壁肌层细胞中与胶原纤维一起位于巨噬细胞集聚区。人们普遍认为氧化或未氧化的低密度脂蛋白是引发动脉粥样硬化及促进其发展的重要因素^[10]。有报道证实 LDL 中氧化磷脂的形成可刺激 sPLA₂ 的活性,而 sPLA₂ 水解存在于 LDL 中的脂质很可能在促动脉粥样硬化中发挥重要作用^[11]。

虽然 LDL 结合的 sPLA₂ 比与 HDL 结合的 sPLA₂ 更加活跃^[12];与 HDL 有关的 sPLA₂ 在酶过量的情况下可作为血浆 sPLA₂ 的一个储存库^[13]。这表明 sPLA₂ 与 HDL 的相互作用可能和此酶与 LDL 的作用不同,与 HDL 有关的 sPLA₂ 可能形成一个非催化活性构象。为了作用于底物,sPLA₂ 将必须经过一次构象改变或与 HDL 分离。另外,sPLA₂ 优先与人类血浆中密集的 LDL 及极高密度脂蛋白-1(VHDL-1)亚基结合^[14],脂蛋白(a)[Lp(a)]也占据 sPLA₂ 活性的一小部分。除了脂蛋白,sPLA₂ 也可能与人类血浆中的微粒有关^[15]。此外,sPLA₂ 不同的脂蛋白载体可能导致此酶在动脉粥样硬化中发挥不同的作用。

4 sPLA₂ 与肿瘤发生的关系

大量肿瘤研究表明,sPLA₂ 与肿瘤的发生相关,其水平的升高是发生肿瘤的一个重要的预测因子^[16]。特别在前列腺癌发生中,与传统的前列腺相关抗原,组织病理,Gleason 评分和成像等诊断技术相比,sPLA₂ 更能与肿瘤细胞周期、细胞生长、细胞凋亡、代谢和炎性反应途径相联系。特别 sPLA₂-IIA 几乎在所有人类前列腺癌标本中过度表达,且其水平的升高与肿瘤分级相关。sPLA₂-II A 在雄激素非依赖的经激素治疗失败的前列腺癌中仍然升高。最近的研究表明 sPLA₂-IIA 可刺激肿瘤细胞生长,其产物花生四烯酸导致前列腺肿瘤细胞增殖,促进肿瘤血管生成和转移。有报道卵巢癌细胞分泌的溶血磷脂酸(LPA)可刺激卵巢癌细胞增殖、浸润和血管再生介质水

平增高^[17];而 sPLA₂ 是产生溶血磷脂的限速酶,并在诱导其产生中起关键作用^[18]。

5 展 望

sPLA₂ 作为动脉粥样硬化成形的至关重要的因子已得到学术界的普遍认可。究其原因和花生四烯酸通路引发的炎症介质反应相关。近年来 sPLA₂ 与肿瘤发生的报道越来越多,特别如今健康体检作为肿瘤潜在筛查,应本着创伤小,检测便捷、准确等特点。以往临床普遍靠针吸取患者的细胞穿刺液进行病理形态学检测,由于针刺细胞数少,假阴性的可能性很高。临床检验诊断学急需具有特异性强的标志物靶点。sPLA₂ 生物学变异小,特异性高,很少受其它炎症标志物影响,可能作为临床诊治肿瘤新的检测指标。特别对肿瘤患者个体化治疗提供新数据。

总之,sPLA₂ 具有很好的应用前景,值得临床医生及实验室工作人员高度关注。

参考文献

- [1] Rupperecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2010, 104(77): 25-31.
- [2] Tired L, Godefroy T, Lubos E, et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease[J]. Circulation, 2010, 104(77): 643-650.
- [3] Morimoto M, Kume N, Miyamoto S, et al. Lysophosphatidylcholine induces early growth response factor1 expression and activates the core promoter of PDGF-A chain in vascular endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb, 2001, 21(5): 771-776.
- [4] Gelb MH, Valentin E, Ghomashchi F, et al. Cloning and recombinant expression of a structurally novel human secreted phospholipase A2[J]. J Biol Chem, 2012, 275(51): 823-826.
- [5] Fichtlscherer S, Kaszkin M, Breuer S, et al. Elevated secretory non pancreatic type phospholipase A2 serum activity is associated with impaired endothelial vasodilator function in patients with coronary artery disease[J]. Clin Sci, 2004, 106(5): 511-517.
- [6] Tregouet DA, Barbaux S, Escolano S, et al. Specific haplotypes of the P-selectin gene are associated with myocardial infarction[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(17): 2015-2023.
- [7] Niessen HW, Krijnen PA, Visser CA, et al. Type II secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease; a mediator in atherosclerosis and ischemic damage to cardiomyocytes[J]. Cardiovasc Res, 2009, 60(1): 68-77.
- [8] Henderson WR, Chi EY, Bollinger JG, et al. Importance of group X-secreted phospholipase A2 in allergen-induced airway inflammation and remodeling in a mouse asthma model[J]. J Exp Med, 2010, 204(55): 865-877.

- [9] Bostrom MA, Boyanovsky BB, Jordan CT, et al. Group v secretory phospholipase A2 promotes atherosclerosis: evidence from genetically altered mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(8): 600-606.
- [10] Webb NR, Bostrom MA, Szilvassy SJ, et al. Macrophage-expressed group IIa secretory phospholipase A2 increases atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 23(6): 263-268.
- [11] Zalewski A, Maephee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis biology, epidemiology, and possible therapeutic target[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 25(5): 923-931.
- [12] Packard CJ, 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, 2010, 343(16): 1148-1155.
- [13] Koenig W, Khuseynova N, Towel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14 year follow up of a large cohort from southern Germany[J]. Circulation, 2012, 110(14): 1903-1908.
- [14] Bfilakis ES, Joseph P, McConnell JP, et al. Higher levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 are associated with higher incidence of cardiovascular events at follow up independent of C-reactive protein[J]. Eur Heart J, 2010, 26(5): 137-144.
- [15] Alexandres D, Tselepis A, Demosthenes B, et al. Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: the ATCA Study[J]. Atherosclerosis, 2010, 16(2): 303-308.
- [16] Li N, Li S, Yu C, et al. Plasma LP-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse cardiac events in a community-based cohort[J]. Pestgrad Med, 2010, 122(4): 200-205.
- [17] Herbert D, Aronow WH, Tang W, et al. Predictors of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity levels among patients with stable and acute coronary syndrome: a credobiomarker study[J]. JACC, 2010, 9(34): 112-115.
- [18] Davidsen MH. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines[J]. Am J Cardio, 2008, 101(12A): 51-55.