

• 论 著 •

脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平检测对 2 型糖尿病 并发动脉粥样硬化患者的临床意义

孙耀峰¹, 籍继颖², 刘晓丹¹, 苑婷婷¹, 毕红梅¹, 孙荣同¹

(1. 威海市立医院检验科, 山东威海 264200; 2. 威海市疾病预防控制中心, 山东威海 264200)

摘要:目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)水平检测对 2 型糖尿病(T2DM)并发动脉粥样硬化患者的临床意义。**方法** 测定 47 例 T2DM 并发动脉粥样硬化患者(患者组), 94 例健康体检者(对照组)的 LP-PLA2、胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)水平, 同时收集上述人群的年龄、性别等相关资料, 对两组的检测结果进行比较。**结果** 患者组与对照组在年龄、性别、CHO、TG、HDL、LDL 水平方面比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 患者组 LP-PLA2 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 非条件 Logistic 多元回归分析显示, LP-PLA2 水平是有统计学意义($P<0.05$)的危险因素。**结论** LP-PLA2 水平是 T2DM 患者并发动脉粥样硬化的危险因素, 其检测对 T2DM 人群动脉粥样硬化病变的发现具有一定价值。

关键词: 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)22-3243-03

The significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 measurement in type 2 diabetes mellitus patients combined with atherosclerosis

Sun Yaofeng¹, Ji Jiyong², Liu Xiaodan¹, Yuan Tingting¹, Bi Hongmei¹, Sun Rongtong¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Weihai Hospital, Weihai, Shandong 264200, China;

2. Weihai Center for Diseases Control and Prevention, Weihai, Shandong 264200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) measurement for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients combined with atherosclerosis. **Methods** The concentrations of LP-PLA2, cholesterol (CHO), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) were measured for 47 T2DM patients combined with atherosclerosis (patient group) and 94 healthy people who just underwent healthy examination and were proved to be healthy (control group), meanwhile the age and gender information of those people were collected. Then the tests results were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in age, gender, CHO, HDL, TG, LDL between the two patient and control group ($P>0.05$); Plasma LP-PLA2 level in patient group was higher than that in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Non-conditional Logistic regression analysis showed that the LP-PLA2 level was the risk factor with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** LP-PLA2 concentration is an independent risk factor for atherosclerosis in T2DM patients, and its measurement has certain value for the diagnosis of atherosclerosis in T2DM patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; atherosclerosis; lipoprotein-associated phospholipase A2; risk factors

糖尿病是一组以慢性血糖水平升高为特征的代谢性疾病, 是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起的。糖尿病的发病率在全球范围内呈逐渐增长的趋势。据估计中国现有糖尿病患者 9 240 万例, 居全球之首^[1]。一般认为, 95% 的糖尿病患者为 2 型糖尿病(T2DM)。糖尿病为诱导动脉粥样硬化的危险因素之一, 且 T2DM 是心血管疾病的一个独立危险因素, 可发生于任何年龄, 但多见于成年人, 常在 40 岁以后起病; 多数发病缓慢, 症状相对较轻, 半数以上无任何症状。不少患者因慢性并发症或仅于健康体检时被发现^[2]。在临床实践中发现, 此类人群的冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)有发病早、发病率高、冠状动脉病变重的特点, 这可能与 T2DM 患者炎症因子水平的升高相关。动脉粥样硬化斑块的破裂为心脑血管栓塞性疾病的主要病理基础, 糖尿病、高血压、高血脂为诱导动脉粥样硬化的主要因素, 脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)与动脉粥样硬化密切相关, 且不同于传统促炎性因子^[3], 其检测值可作为判断动脉粥样硬化病变程度的参考依据。本研究检测

了 T2DM 并发动脉粥样硬化患者与健康人群血浆 LP-PLA2 水平, 旨在探讨 LP-PLA2 水平检测对 T2DM 并发动脉粥样硬化患者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8~11 月在威海市立医院住院的 T2DM 并发动脉粥样硬化的患者 47 例(患者组), 纳入研究的患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)》中糖尿病的诊断标准, 排除 1 型糖尿病、继发性糖尿病及近期发生过糖尿病急性并发症的患者; 患者组动脉粥样硬化的诊断以颈部血管彩超结果作为标准: 颈动脉内膜和中膜的平滑肌厚度(IMT)局限性增厚大于 1.3 mm。另外, 选取同期于本院体检中心进行体检, 心电图或动态心电图、心脏和血管彩超、CT 或 MRI、X 线胸片、实验室检查等结果均正常的健康体检者 94 例作为对照组。

1.2 仪器与试剂 使用的仪器主要有离心机、酶标分析仪、电热恒温水浴箱、移液枪; 人血浆 LP-PLA2 定量测定试剂盒购自

天津康尔克生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 所有纳入受试者静息 20 min 后测量血压,测量 2 次计算平均值;测量入组者身高、体质量,计算体质量指数(BMI)。

1.3.2 标本检测 LP-PLA2 检测:所有受试者禁食 10 h,于清晨空腹抽取静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,于低温离心机 4 ℃ 3 000 r/min,离心 15 min,置于-80 ℃ 保存待用。为减少批间误差与测量误差,全部标本采集完成后一次性成批检测。生化指标检测:患者空腹 10 h 抽取静脉血清标本,检测项目包括三酰甘油(TG)、胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白

(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。血浆 LP-PLA2 浓度的检测:采用双抗体夹心法,严格按试剂盒说明书的步骤进行操作。

1.4 统计学处理 数据的统计分析采用 SAS8.0 软件;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;显著性检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者组与对照组各项指标水平的比较 患者组与对照组在年龄、性别、身高、体质量、CHO、TG、HDL、LDL 水平方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);患者组的 LP-PLA2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者组与对照组各项项目的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	LP-PLA2 (ng/mL)
对照组	94	59.33±13.17	62/32	4.53±0.98	1.91±1.41	1.17±0.25	2.90±0.75	185.99±153.37
患者组	47	60.60±12.07	25/22	4.63±1.28	1.85±1.16	1.20±0.28	2.97±0.93	193.11±140.61*

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 LP-PLA2 检测对 T2DM 合并动脉粥样硬化患者的临床意义 以是否有 T2DM 合并随动脉粥样硬化 为因变量,以年龄、性别、TG、CHO、HDL、LDL、LP-PLA2 作为自变量,作非条件 Logistic 多元回归分析,在 0.05 检验水准上拟合主效应模型,结果显示仅 LP-PLA2 水平这一因素有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。说明 LP-PLA2 升高是 T2DM 并发动脉粥样硬化的危险因素。

表 2 非条件 logistic 多元回归分析结果

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.462	0.325	2.754	>0.05	1.034	1.012~4.369
LP-PLA2	0.360	0.045	8.364	<0.05	1.850	1.215~2.328
CHO	0.537	0.423	3.458	>0.05	1.125	1.034~3.467
TG	0.369	0.257	2.683	>0.05	1.457	1.148~2.427
HDL	0.682	0.134	4.654	>0.05	1.139	1.038~3.216
LDL	0.479	0.354	2.527	>0.05	1.336	1.128~2.194

3 讨 论

LP-PLA2 又称血小板活化因子乙酰水解酶(PAF-AH),是一类能催化脂蛋白和细胞膜上的甘油磷脂二位酰基酯键水解,形成非酯化脂肪酸和溶血磷脂的酶族^[4],是磷脂酶 A2 (PLA2)超家族中的一员。PLA2 主要分为分泌型(sPLA2)、胞质型(cPLA2)和非钙离子依赖型(iPLA2)3 种。LP-PLA2 属于 iPLA2,不需要钙离子维持其催化活性,是丝氨酸依赖的磷脂酶。LP-PLA2 主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,并受炎性介质的调节,血液循环中的 LP-PLA2 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在,其中 2/3 与 LDL 结合,1/3 与 HDL、极低密度脂蛋白(VLDL)结合^[5]。

LP-PLA2 能水解动脉内膜上的 LDL 中的氧化卵磷脂(ox-PC)^[6],产生溶血卵磷脂(Lyso-PC)和游离的氧化脂肪酸(ox-FA)^[7]。而这两种新脂质产物作为强有力的炎性介质,能刺激黏附因子和细胞因子的产生,导致单核细胞向内膜聚集。

单核细胞衍生成巨噬细胞并吞噬 ox-LDL 变成凋亡的泡沫细胞,巨噬细胞和泡沫细胞聚集从而形成动脉斑块,加速动脉粥样硬化的进程。此外,Lyso-PC 还具有对血管平滑肌细胞的细胞毒性,诱导局部产生基质金属蛋白酶(MMPs),MMPs 能使纤维帽变薄,并使粥样斑块不稳定,增加斑块的破裂倾向^[8-10],导致栓塞性疾病的发生。因此,LP-PLA2 被认为是有别于传统心血管危险因子和 C 反应蛋白的一个新的危险因子,参与炎症反应,与动脉粥样硬化关系密切^[11],同时在上述过程中产生的 Lyso-PC 与 ox-FA 能引起内皮功能障碍,诱导表达内皮细胞黏附分子,增加血小板源生长因子和表皮生长因子类蛋白等炎性细胞因子的表达,而使内皮损伤更加严重。炎症级联反应增加的促炎性细胞因子的持续作用,导致脂肪和肌肉组织产生胰岛素抵抗。

糖尿病患者除高血糖外,多伴有脂代谢紊乱,脂肪及脂蛋白代谢异常是促进动脉粥样硬化发生的重要因素^[12]。研究显示,糖尿病是一种低水平的炎症性疾病。炎症在动脉粥样硬化中起着重要的作用,粥样斑块形成的开始至最终破裂均有炎性介质的参与^[13],LP-PLA2 能促进炎性因子的级联释放,产生低水平的炎性刺激,从而促进 T2DM 伴动脉粥样硬化病情的发展。本研究通过检测 T2DM 并发动脉粥样硬化患者及健康人群的血浆 LP-PLA2 水平,比较其在两者间的差异,发现 T2DM 并发动脉粥样硬化患者 LP-PLA2 水平高于健康人群。多元 Logistic 回归分析结果显示,高 LP-PLA2 水平是 T2DM 并发动脉粥样硬化的危险因素。这与商丽娜等^[3]研究相符,说明 LP-PLA2 可作为 T2DM 人群中动脉粥样硬化病变的独立危险因素,对 T2DM 人群动脉粥样硬化的早期诊断具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 马世瞻,张爱华,孙文秀,等. 饮食和运动治疗对 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平的影响及其与肥胖相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2011,10(3):209-210. (下转第 3247 页)

小鼠一定量的雌激素后,脑梗死小鼠炎症反应减弱,脑梗死病灶缩小。Pabon 等^[11]的临床研究显示,脑梗死患者雌激素水平可明显低于健康人群。本研究中为避免性别差异对雌激素表达的干扰,研究对象均选择女性,检测结果显示,脑梗死患者血清雌激素水平明显低于健康女性,且随着脑梗死病情的加重,血清雌激素水平表达减弱。为观察病灶大小对血清雌激素表达的影响,分别检测了大、中、小 3 组不同梗死病灶血清雌激素水平,检测结果显示,中小病灶间雌激素表达差异不明显,但大病灶患者血清雌激素水平明显高于中、小病灶患者。表明检测血清雌激素水平可以区分脑梗死患者与健康人群,且血清雌激素水平可作为预测脑梗死病情严重程度的参考指标。

本研究对血清 E₂ 与血清 β-AP、脑脊液 β-AP 水平进行相关性分析,结果显示血清 E₂ 与血清 β-AP、脑脊液 β-AP 的表达显著负相关。表明 β-AP、雌激素在脑梗死发病及进展中起重要作用,β-AP 为脑梗死发病的危险因素,而雌激素则为脑梗死发病的保护性因素。因此建议对脑梗死高危人群或脑梗死患者宜定期检测 β-AP、雌激素水平,以监测脑梗死发病风险及病情进展。

目前,有关 β-AP 与脑梗死病情及雌激素关系的研究较少,因此本研究具有一定的创新性。本研究不足之处是入组对象较少、规模较小,因此在一定程度上可能影响研究的结果和精确性。因此,仍然需要更大规模的临床研究进一步验证。

综上所述,β-AP 在脑梗死患者脑脊液、血清中高表达,与脑梗死病情及严重程度密切相关。脑梗死患者脑脊液、血清 β-AP 水平与血清 E₂ 水平呈负相关。

参考文献

- [1] Lei H,Zhao CY,Liu DM,et al. l-3-n-Butylphthalide attenuates β-amyloid-induced toxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells through regulating mitochondrion-mediated apoptosis and MAPK signaling[J]. J Asian Nat Prod Res,2014,16(8):854-864.
- [2] 胡连水,王文浩,林洪,等.急性硬膜外血肿清除术后继发大面积

(上接第 3244 页)

- [2] 路再英,钟南山,谢毅,等.内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:770-775.
- [3] 商丽娜,李华,杨再刚,等.脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病大血管病变相关性研究[J]. 中国全科医学,2012,15(12):1326-1328.
- [4] Six DA,Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes:classification and characterization[J]. Biochim Biophys Acta,2000,1488(1/2):1-19.
- [5] 府伟灵,徐克前. 临床生物化学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:215.
- [6] Caslake MJ,Packard CJ,Suckling KE,et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2),platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease[J]. Atherosclerosis,2000,150(2):413-419.
- [7] Lavi S,Mcconnell JP,Rihal CS,et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary athero-

脑梗塞的多因素 Logistic 成因分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2014,13(1):31-35.

- [3] Bae M,Patel N,Xu H,et al. Activation of TRPML1 clears intraneuronal Aβ in preclinical models of HIV infection[J]. J Neurosci,2014,34(19):11485-11503.
- [4] 夏海波,张英谦. 雌激素与缺血性脑卒中关系研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(4):444-446.
- [5] Dantuma NP,Bott LC. The ubiquitin-proteasome system in neurodegenerative diseases:precipitating factor,yet part of the solution[J]. Front Mol Neurosci,2014,7(3):70.
- [6] Lipsanen A,Parkkinen S,Khabbal J,et al. KB-R7943,an inhibitor of the reverse Na(+)/Ca(2+)exchanger,does not modify secondary pathology in the thalamus following focal cerebral stroke in rats[J]. Neurosci Lett,2014,580(111):173-177.
- [7] Sudduth TL,Weekman EM,Brothers HM,et al. β-amyloid deposition is shifted to the vasculature and memory impairment is exacerbated when hyperhomocysteinemia is induced in APP/PS1 transgenic mice[J]. Alzheimers Res Ther,2014,6(3):32.
- [8] 李小刚. 老年人脑卒中的抗栓治疗[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(8):792-794.
- [9] Kim M,Kim SO,Lee M,et al. Tetramethylpyrazine,a natural alkaloid,attenuates pro-inflammatory mediators induced by amyloid β and interferon-γ in rat brain microglia[J]. Eur J Pharmacol,2014,740(198):504-511.
- [10] 张广慧,何明利. 血压变异性与脑卒中风险的关系[J]. 中华神经医学杂志,2014,13(7):749-752.
- [11] Pabon M,Tamboli C,Tamboli S,et al. Estrogen replacement therapy for stroke[J]. Cell Med,2014,6(3):111-122.
- [12] Liang K,Ye Y,Wang Y,et al. Formononetin mediates neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion in rats via downregulation of the Bax/Bcl-2 ratio and upregulation PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Neurol Sci,2014,344(1/2):100-104.

(收稿日期:2015-06-28)

sclerosis and endothelial dysfunction in humans[J]. Circulation,2007,115(21):2715-2721.

- [8] 王婉奕,朱森,杨吉春,等. 抵抗素与肥胖和 2 型糖尿病[J]. 生理科学进展,2009,40(2):157-160.
- [9] 邱琳,赵桂凤. 2 型糖尿病并下肢血管病变相关因素分析[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(7):1588-1589.
- [10] 潘志兰,邢英杰,聂丽敏,等. 2 型糖尿病患者大血管病变相关因素分析[J]. 疑难病杂志,2009,8(9):532-534.
- [11] 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.
- [12] 郑善德,李希圣,黄子扬,等. 瘦素与糖尿病动脉粥样硬化[J]. 国外医学:内分泌学分册,2003,23(5):322-324.
- [13] Libby P,Ridker PM,Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation,2002,105(9):1135-1143.

(收稿日期:2015-06-21)