

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.026

LP-PLA2 及 LDL-C 水平与 2 型糖尿病并发血管病变的相关性研究

尚守亮, 赵小云[△]

(江苏省盐城市滨海县中医院检验科 224500)

摘要:目的 通过检测 2 型糖尿病(T2DM)并发血管病变患者血清脂蛋白磷脂酶 A2(LP-PLA2)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,探讨其在糖尿病血管并发症发病过程中的作用。方法 选取 2016 年 2 月至 2017 年 4 月在该院内分泌科门诊和住院诊断为 T2DM 的患者 50 例,其中单纯 T2DM 组 25 例,T2DM 合并血管病变组 25 例。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LP-PLA2 水平;通过全自动生化仪检测血清 LDL-C 水平。结果 与单纯 T2DM 组 $[(140.75 \pm 32.52) \mu\text{g/L}]$ 相比,T2DM 并发血管病变组患者 LP-PLA2 水平 $[(171.45 \pm 43.67) \mu\text{g/L}]$ 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与单纯 T2DM 组 $[(2.78 \pm 0.43) \text{mmol/L}]$ 相比,T2DM 并发血管病变组 LDL-C 水平 $[(3.04 \pm 0.25) \text{mmol/L}]$ 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 水平与血清 LDL-C 呈正相关($r = 0.4735, P = 0.0349$)。结论 T2DM 并发血管病变患者外周血 LP-PLA2 和 LDL-C 水平升高可能在该病中发生发展过程中发挥重要作用。

关键词:脂蛋白磷脂酶 A2; 低密度脂蛋白胆固醇; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)20-3089-04

Analysis on correlation between LP-PLA2 and LDL-C levels with in type 2 diabetes mellitus complicating vasculopathy

SHANG Shouliang, ZHAO Xiaoyun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Binhai County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yancheng, Jiangsu 224500, China)

Abstract: Objective To explore the role of lipoprotein phospholipase A2 (LP-PLA2) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicating vasculopathy by detecting the levels of serum LP-PLA2 and LDL-C in the patients with diagnosed T2DM complicating vasculopathy. **Methods** Fifty outpatients and inpatients with T2DM in the endocrinology department of this hospital from February 2016 to April 2017 were selected, including 25 cases in the simple T2DM group and 25 cases in the T2DM complicating vasculopathy group. The level of serum LP-PLA2 was detected by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The level of serum LDL-C was detected by the automatic biochemical analyzer. **Results** Compared with the simple T2DM group, the level of LP-PLA2 in T2DM complicating vasculopathy group was significantly increased, the difference was statistically significant $[(140.75 \pm 32.52) \mu\text{g/L vs. } (171.45 \pm 43.67) \mu\text{g/L}, P < 0.05]$. The levels of LDL-C in the T2DM complicating vasculopathy group was significantly higher than that of the simple T2DM group, the difference was statistically significant $[(3.04 \pm 0.25) \text{mmol/L vs. } (2.78 \pm 0.43) \text{mmol/L}, P < 0.05]$. The serum levels of LP-PLA2 was positively correlated with serum LDL-C level in the patients with T2DM complicating vasculopathy ($r = 0.4735, P = 0.0349$). **Conclusion** The increase of peripheral blood LP-PLA2 and LDL-C in the patients with T2DM complicating vasculopathy may play an important role in its pathogenesis.

Key words: lipoprotein phospholipase A2; low density lipoprotein; type 2 diabetes mellitus; atherosclerosis

国内经济保持中高速增长,人们生活水平越来越高,但随着国人饮食结构的改变,不良生活饮食习惯的养成,我国糖尿病发病率也呈现逐年增加的趋势,成年人糖尿病总体发病率约为 11.6%^[1]。糖尿病并发症是患者致死、致残的主要原因,其中并发心血管

疾病是 2 型糖尿病(T2DM)患者发病和死亡的主要原因,而心血管疾病的病理基础是动脉粥样硬化^[2]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)能水解低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)上的氧化卵磷脂,从而刺激内皮细胞形成泡沫细胞,使血管粥样硬化形成^[3]。血脂异常是

糖尿病患者常见的并发症,也是导致动脉粥样硬化的主要原因,糖尿病与血脂紊乱可互为因果^[4]。高血糖、高血脂可加速大、中动脉血管粥样硬化的进展^[5]。LDL-C 作用于动脉内膜形成动脉粥样硬化斑块,而低密度脂蛋白(LDL)被认为是糖尿病脂质代谢紊乱的标志。本研究通过检测 T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 与 LDL-C 水平,探讨其在 T2DM 并发血管病变患者发病过程中的作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2017 年 4 月在本院内分泌科门诊和住院诊断为 T2DM 的患者 50 例,诊断依据 1999 年世界卫生组织制定的 T2DM 诊断及分型标准。排除标准:T2DM 并发感染、酮症酸中毒、冠心病、内分泌系统疾病、风湿性疾病及恶性肿瘤等患者。所有患者通过彩色多普勒超声检测仪检测颈动脉内膜厚度(IMT),通过超声结果分为单纯 T2DM 组 25 例,T2DM 并发血管病变组 25 例。单纯 T2DM 组男 13 例,女 12 例,平均年龄(59.5±9.2)岁;T2DM 并发血管病变组男 11 例,女 14 例,平均年龄(62.2±13.1)岁。两组年龄、性别均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 LP-PLA2 检测试剂盒购自上海西塘生物科技有限公司;雷杜 RT-6000 酶标仪购自深圳雷杜生命科学股份有限公司;GF-W3000 洗板机购自山东高密彩虹分析仪器有限公司;全自动生化分析仪 Olympus AU2700 检测空腹葡萄糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和 LDL-C 等生化指标,生化试剂由上海执诚公司提供;全自动糖化血红蛋白检测仪及配套试剂购自日本东曹公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集患者清晨空腹静脉血,置肝素抗凝管。离心收集血清,检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹葡萄糖、TC、TG、HDL-C 和 HDL-C 水平。

1.3.2 LP-PLA2 测定 采集患者清晨空腹静脉血,置肝素抗凝管。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,严格按照试剂说明书操作。

1.3.3 患者一般资料收集 收集患者年龄、性别、体质指数、吸烟史等一般资料。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;线性相关性分析采用 Pearson 相关;糖尿病各影响因素间比较采用多因素 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 LP-PLA2 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各检测指标比较 T2DM 并发血管病变组吸烟年限、空腹血糖、LDL-C、HbA1c 水平均高于单纯 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组体质指数、TC、TG、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组各检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	单纯 T2DM 组 (n=25)	T2DM 并发血管 病变组(n=25)	t	P
体质指数(kg/m ²)	24.53±1.34	25.02±2.16	0.964	0.340
吸烟年限(年)	9.80±5.20	13.70±6.30	2.387	0.021
空腹血糖(mmol/L)	10.56±2.01	12.01±2.13	2.476	0.017
TC(mmol/L)	4.96±0.98	5.11±1.03	0.527	0.600
TG(mmol/L)	2.65±0.57	2.72±0.91	0.745	0.459
HbA1c(%)	10.69±2.34	12.24±2.12	2.454	0.017
HDL-C(mmol/L)	1.10±0.23	1.08±0.33	0.248	0.805
LDL-C(mmol/L)	2.78±0.43	3.04±0.25	2.614	0.011

2.2 两组 LP-PLA2 水平比较 与单纯 T2DM 组 [(140.75±32.52)μg/L]相比,T2DM 并发血管病变组患者血清中 LP-PLA2 水平 [(171.45±43.67)μg/L]明显升高,差异有统计学意义($t=2.831, P<0.05$)。

2.3 T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 水平与 LDL-C 相关性分析 T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 水平与 LDL-C 呈正相关($r=0.4735, P=0.0349$)。见图 1。

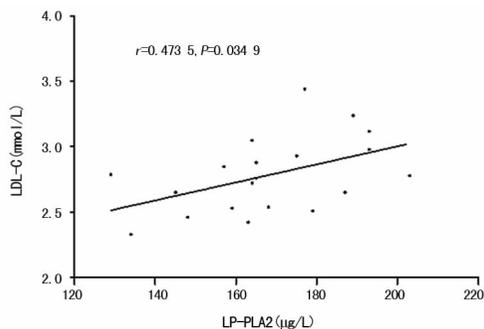


图 1 血清 LP-PLA2 水平与 LDL-C 的相关性分析

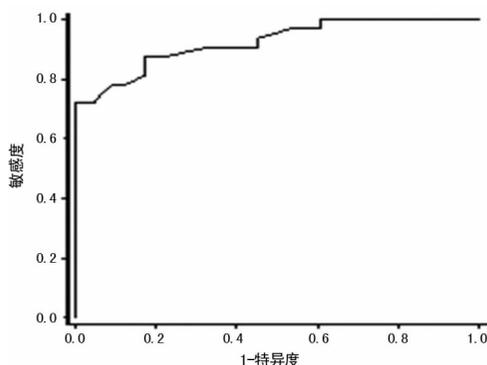


图 2 T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 水平的 ROC 曲线

2.4 T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 水平

ROC 曲线分析 血清 LP-PLA2 水平诊断 T2DM 并发血管病变 ROC 曲线下面积为 0.937 1, 当截断值为 174.5 μg/L 时, LP-PLA2 用于诊断 T2DM 并发血管病变的敏感度为 0.885, 特异度为 0.832。见图 2。

2.5 Lp-PLA2 与 T2DM 并发血管病变影响因素的 Logistic 回归分析结果 以颈动脉粥样硬化为因变量, 年龄、体质量指数、性别、吸烟史、空腹血糖、TC、TG、HDL-C、HbA1c、HDL-C 和 Lp-PLA2 为协变量, 前进法筛选因素, 发现 T2DM 并发血管病变主要受 Lp-PLA2 和 HbA1c 水平影响 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Lp-PLA2 与 T2DM 并发血管病变的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	P	OR
Lp-PLA2	0.026	0.008	< 0.01	1.028
HbA1c	0.017	0.004	< 0.01	1.011

3 讨论

动脉粥样硬化是 T2DM 并发血管病变的病理基础, 脂代谢紊乱是形成动脉粥样硬化的重要原因, 而 T2DM 患者多伴有脂代谢紊乱, LDL-C 水平升高是动脉粥样硬化最重要原因。研究发现 LDL-C 在巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞氧化作用下, 成为氧化型低密度脂蛋白 (OX-LDL), 通过清道夫受体被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 泡沫细胞不断聚集形成动脉粥样硬化。有研究报道冠心病与小而密的 LDL 水平呈正相关, 与 LDL 和高密度脂蛋白的比值密切相关, 比值的高低是风险评估和降脂的靶标, 并且发现比值增高与颈动脉粥样硬化斑块的不稳定也密切相关^[6-7]。本研究发现, T2DM 并发血管病变组患者 LDL-C 水平较单纯 T2DM 患者明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

LP-PLA2 又称血小板活化因子乙酰水解酶, 它是一种钙独立脂肪酶, 主要由单核细胞/巨噬细胞分泌, 是一类能催化脂蛋白和水解细胞膜上的甘油磷脂二位酰基酯键, 形成溶血磷脂和非酯化脂肪的酶族^[8-9]。研究表明 Lp-PLA2 和心血管疾病密切相关, 在动脉粥样硬化形成过程中起特定作用, 并且是动脉粥样硬化斑块不稳定的生物学指标^[10-11]。T2DM 并发血管病变的病理基础是动脉粥样硬化, 而氧化应激和炎症反应在动脉粥样硬化中起着重要作用^[12]。研究表明, 人体循环中的 80% Lp-PLA2 通过载脂蛋白 B 与 LDL 结合^[9]。动脉壁上的 LDL 在氧化应激的作用下转化为 OX-LDL, Lp-PLA2 通过水解 OX-LDL 表面氧化磷脂, 生成溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸, 这两种致炎、致粥样硬化因子能够刺激细胞因子和黏附因子, 在血管内膜促进单核细胞/巨噬细胞聚集, 并吞噬 OX-LDL 成为泡沫细胞, 泡沫细胞聚集形

成动脉粥样硬化^[13]。同时活化的巨噬细胞和泡沫细胞也会产生 Lp-PLA2, 重复上述过程会有更多的 Lp-PLA2 释放入血, 在动物和人类粥样硬化模型中, LP-PLA2 水平明显增加^[14]。

本研究发现, T2DM 并发血管病变组 LP-PLA2 水平明显高于单纯 T2DM 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), T2DM 并发血管病变患者血清 LP-PLA2 水平 ROC 曲线分析显示, 当血清 LP-PLA2 截断值为 174.5 μg/L 时, LP-PLA2 用于诊断 T2DM 并发血管病变的敏感度为 0.885, 特异度为 0.832。说明高 LP-PLA2 水平可能是 T2DM 并发血管病变的危险因素。此外, 本研究还发现 T2DM 并发血管病变组 LP-PLA2 水平与 LDL-C 呈正相关 ($r = 0.473 5, P = 0.034 9$), 提示 T2DM 患者血管的炎症反应水平与其血管并发症的发生、发展密切相关。Logistic 回归分析结果提示 Lp-PLA2 可能是 T2DM 并发血管病变的独立危险因素, 可能与长期高血糖刺激内皮细胞, 释放炎症介质, 使 Lp-PLA2 水平增加有关。

综上所述, Lp-PLA2 和 LDL-C 与 T2DM 并发大血管病变密切相关, 并且 Lp-PLA2 在诊断 T2DM 并发大血管病变方面有较高特异度和敏感度。通过监测 T2DM 患者外周 Lp-PLA2 和 LDL 水平的改变, 对预防和治疗糖尿病血管并发症有重要的临床意义。

参考文献

- [1] YUE J Q, MAO X H, XU K, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus in a Chinese population[J]. PLoS One, 2016, 11(4):91-98.
- [2] GAO N N, YUAN Z S, TANG X L, et al. Prevalence of CHD-related metabolic comorbidity of diabetes mellitus in northern chinese adults; the REACTION study[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(2):199-205.
- [3] NOTO H, CHITKARA P, RASKIN P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in the metabolic syndrome and diabetes [J]. J Diabetes Complications, 2006, 20(6):343-348.
- [4] 高利. 2 型糖尿病及前期患者胰岛素抵抗与脂代谢紊乱的关系[J]. 中国伤残医学, 2014, 12(22):134-135.
- [5] 毕建民. 糖尿病合并高血脂症 124 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(19):2390-2395.
- [6] 戴雯, 李艳. 冠心病患者小而密低密度脂蛋白/高密度脂蛋白与 Gensini 评分的相关性[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(4):20-23.
- [7] 李兴强, 由佳玉, 姜美曦, 等. 血浆低密度脂蛋白与高密度脂蛋白浓度比值和急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(6):525-528.
- [8] ZAMBELLI V O, PICCOLO G, FERNANDES C A, et al. Secreted Phospholipases A₂ from animal venoms in pain and analgesia[J]. Toxins (Basel), 2017, 9(12):E406.
- [9] IKONOMIDIS I, MICHALAKEAS C (下转第 3094 页)

ger 测序诊断腹中胎儿在测序位点范围内为 235delC 杂合突变。在测序研究过程中有许多受检者还发现 109G>A 突变,由于临床意义不明确^[15],不进行产前诊断。另外还发现 79G>A,341A>G 多态,在人群中检出率较高,不纳入产前诊断。

SLC26A4 基因定位于 7q22-31.1,属于常染色体隐性遗传,含有 21 个外显子,编码含有 780 个氨基酸的蛋白质 Pendrin。Pendrin 是一种跨膜蛋白,属于离子转运体 26A 家族,主要在甲状腺、肾脏和内耳中高表达。研究表明 Pendrin 主要与 Cl⁻、I⁻、HCO₃⁻ 和蔗糖转运有关^[16]。此次发现有 1 例孕妇生育第一胎为听力障碍患者,经过 Sanger 测序确诊是 SLC26A4 基因 387delC/754T>C 复合杂合突变(父方 754T>C 杂合突变,母方 387delC 杂合突变)导致听力障碍,经过家属同意,进行羊水穿刺诊断,经过测序诊断腹中胎儿为 387delC 单杂合突变,预测胎儿听力正常。另外一对夫妇是父方为 2168A>G 杂合,母方为 IVS7-2 A>G 杂合,经过测序诊断腹中胎儿在测序位点范围内为野生型,预测听力正常。

对于耳聋发生的高危人群,应明确耳聋病因,实现出生缺陷的一级预防^[13],从而减少耳聋出生缺陷,提高人口素质,这对我国妇幼保健工作具有重要的临床意义和研究价值。

参考文献

[1] 翟秀云,刘博,张玉和,等.老年听力障碍筛查量表在老年性聋调查中的应用与相关性分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,23(1):27-30.
 [2] 赵燕潮.中国残联发布我国最新残疾人口数据[J].残疾人研究,2012,2(1):11.
 [3] 王国建,袁永一,李荣,等.不同听力学表型人群中常见耳聋基因突变检出率的分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(10):445-448.

[4] 周学军,欧阳小梅,刘学忠.常见遗传性聋致病基因研究进展及基因诊断的临床应用[J].听力学及言语疾病杂志,2011,19(1):73-77.
 [5] 吴皓,黄治物,杨涛,等.先天性耳聋三级防控体系建设[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(1):1-4.
 [6] 曾玉坤,刘玲,丁红珂,等.针对孕期耳聋基因突变携带者配偶行相应基因测序在降低出生缺陷中的意义研究[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2017,9(2):22-25.
 [7] 崔庆佳,黄丽辉,阮宇,等.915 例新生儿 GJB2 基因筛查单杂合突变测序结果分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(13):1164-1167.
 [8] 郭伟.山西地区耳聋流行病学调查及分子病因学分析[D].太原:山西医科大学,2015.
 [9] 赵娟,邬玲仟,冯永,等.变性高效液相色谱法分析非综合征型耳聋人群 SLC26A4 基因突变[J].中华医学遗传学杂志,2009,26(1):21-25.
 [10] 刘闯,刘水霞,胥亮,等.广西壮族 135 例非综合征性聋常见致病基因的研究[J].中华耳科学杂志,2016,14(5):654-659.
 [11] 王旭东,洪拥军,陈艺文,等.厦门地区遗传性耳聋流行病学调查[J].中华耳科学杂志,2016,14(6):753-758.
 [12] 查树伟,查估,许豪勤,等.孕前耳聋基因筛查和耳聋预防[J].中国计划生育学杂志,2016,24(4):274-278.
 [13] 谢康,刘艳秋,阳彦,等.江西省 1 409 例孕期女性耳聋基因筛查结果及耳聋出生缺陷的防控[J].中国妇幼保健,2017,32(18):4464-4467.
 [14] 王辉兵,于飞,戴朴,等.GJB2 结构功能及致病机制研究[J].中华耳科学杂志,2013,11(1):131-137.
 [15] CHAI Y, CHEN D, SUN L, et al. The homozygous p. V37I variant of GJB2 is associated with diverse hearing phenotypes[J]. Clin Genet, 2015, 87(4): 350-355.
 [16] 梅凌云.大前庭水管综合征相关基因突变检测及功能研究[D].长沙:中南大学,2008.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-04-19)

(上接第 3091 页)

A, LEKAKIS J, et al. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) in cardiovascular disease [J]. Rev Recent Clin Trials, 2011, 6(2): 108-113.
 [10] BONNEFONT-ROUSSELOT D. Lp-PLA₂, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques[J]. Ann Pharm Fr, 2016, 74(3): 190-197.
 [11] FENNING R S, BURGERT M E, HAMAMDZIC D, et al. Atherosclerotic plaque inflammation varies between vascular sites and correlates with response to inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(2): 26-37.

[12] LAVI S, HERRMANN J, LAVI R, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2008, 10(3): 230-235.
 [13] 舒洪丽.脂蛋白相关性磷脂酶 A2 在心脑血管疾病中的临床诊断价值[D].成都:成都中医药大学,2013.
 [14] XIN H, GONG H P, CAI S L, et al. Elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with progression of nonculprit lesions after percutaneous coronary intervention[J]. Tohoku J Exp Med, 2013, 230(2): 97-102.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-04-29)