

2型糖尿病患者血清中 脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测的临床意义*

李 薪¹, 魏力强² (1. 西安医学院 2015 级硕士研究生, 西安 710021;
2. 陕西省人民医院 陕西省临床检验中心, 西安 710068)

摘要:目的 通过检测 2 型糖尿病患者血清中脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平,分析 Lp-PLA2 与 2 型糖尿病的关系,并进一步探讨 Lp-PLA2 在 2 型糖尿病并发症的发生、发展中的作用及临床意义。方法 选择陕西省人民医院内分泌科 2 型糖尿病住院患者 189 例,将其分为 3 组,包括单纯 2 型糖尿病患者 49 例,2 型糖尿病并发高脂血症患者 56 例,2 型糖尿病并发动脉粥样硬化患者 84 例,同期选择正常对照组 65 例,分别检测 Lp-PLA2、HbA1c 质量水平,对各组间的结果进行比较。结果 单纯 2 型糖尿病组(184.83 ± 23.33 ng/ml)、2 型糖尿病并发高脂血症组(204.06 ± 28.05 ng/ml)、2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组(231.50 ± 38.19 ng/ml)Lp-PLA2 水平均高于对照组(88.51 ± 21.91 ng/ml),四组间的差异具有统计学意义($F=194.78, P<0.01$)。在单纯 2 型糖尿病组中对 HbA1c 与 Lp-PLA2 进行 Pearson 相关分析,结果显示 2 型糖尿病患者 HbA1c 与 Lp-PLA2 呈显著正相关($r=0.33, P<0.05$)。结论 Lp-PLA2 参与了 2 型糖尿病及其并发症的发生、发展过程,定期监测相关指标对预防、治疗和减少糖尿病患者并发症的发生有着非常重要的临床意义。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2; 2 型糖尿病; 高脂血症; 动脉粥样硬化

中图分类号:R587.1;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)06-085-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.024

Clinical Significance of Detection of Lipoprotein Associated Phospholipase A2 in Serum of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LI Xin¹, WEI Li-qiang²

(1. Graduate Students of Xi'an Medical University in Grade 2015, Xi'an 710021, China;

2. Shaanxi Clinical Laboratory Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract:Objective To analysis of the relationship between Lp-PLA2 and type 2 diabetes, and to further explore the Lp-PLA2 in complications of type 2 diabetes in the occurrence and development of the role and clinical significance through the detection of serum in patients with type 2 diabetes mellitus lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) level. **Method** 189 patients with type 2 diabetes in the department of endocrinology of shaanxi people's hospital were selected and divided into 3 groups, including 49 patients with type 2 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus with hyperlipidemia patients 56 cases, type 2 diabetes mellitus with atherosclerosis 84 cases. At the same time, 65 cases of normal control group were selected. The levels of Lp-PLA2 and HbA1c were detected, and the results were compared among the groups. **Results** The levels of Lp-PLA2 in type 2 diabetes mellitus group (184.83 ± 23.33 ng/ml), type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia group (204.06 ± 28.05 ng/ml), type 2 diabetes mellitus complicated with atherosclerosis group (231.50 ± 38.19 ng/ml) were higher than those in control group (88.51 ± 21.91 ng/ml), and the difference between the four groups was statistically significant ($F=194.78, P<0.01$). In the simple type 2 diabetes group, Pearson correlation analysis was performed between HbA1c and Lp-PLA2. The results showed that there was a significant positive correlation between HbA1c and Lp-PLA2 in patients with type 2 diabetes mellitus ($r=0.33, P<0.05$). **Conclusion** Lp-PLA2 is involved in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus and its complications. Regular monitoring of related indicators is of great clinical significance for prevention, treatment and reduction of complications in diabetic patients.

Keywords: lipoprotein associated phospholipase A2; type 2 diabetes mellitus; hyperlipidemia; atherosclerosis

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种由多病因引起的以血糖升高为主要特征的代谢性疾病,发病率及致死率逐年升高,与癌症、心脑血管疾病并排世界致死性疾病第三位。糖尿病的危害不仅在于其高血糖对机体器官的损害,更重要的是其带来的多种并发症对机体的损害,如糖尿病所致的脂

代谢紊乱可引起全身动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种新发现的炎症标志物,多种资料显示其有致动脉粥样硬化作用^[1],并与粥样斑块的炎症程度及斑块的稳定性有显著的正相关关系^[2]。本文旨在分析 Lp-

* 作者简介:李 薪(1990—),女,西安医学院硕士研究生在读,专业:临床检验诊断学。

通讯作者:魏力强,主任检验技师, E-mail: wlq8399@126.com。

PLA2在2型糖尿病患者中的质量水平,探讨Lp-PLA2在2型糖尿病及其并发症的发生、发展中的作用及临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年5月~2017年5月陕西省人民医院内分泌科2型糖尿病住院患者189例。其中男性138例,女性51例,年龄20~65岁,平均年龄为 48.05 ± 9.65 岁。所有入选患者均需排除2型糖尿病外的其他类型糖尿病、严重心脑血管疾病、高血压、恶性肿瘤、急慢性感染性疾病、严重肝肾功能不全、全身免疫性疾病、血液病。将其按照有无并发症及并发症类型分为3组,包含单纯2型糖尿病患者49例,2型糖尿病并发高脂血症患者56例,2型糖尿病并发动脉粥样硬化患者84例。记录所有入选患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、血压、确诊年限。选择同期在我院体检健康者65例作为正常对照组,其中男性40例,女性25例,年龄20~65岁,平均年龄 44.98 ± 12.22 岁。所有患者均签署知情同意书。

单纯2型糖尿病组入选标准:参照《中国2型糖尿病防治指南(2010版)》诊断标准:①糖尿病症状(典型症状包括多饮、多尿和不明原因的体质量下降)加a. 随机血糖(指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖) ≥ 11.1 mmol/L,或b. 空腹血糖(空腹状态指至少8 h没有进食热量) ≥ 7.0 mmol/L,或c. 葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②无糖尿病症状者,需另日重复检查明确诊断。

2型糖尿病并发高脂血症组入选标准:符合单纯2型糖尿病组条件且符合三酰甘油(triglyceride, TG) ≥ 2.26 mmol/L和/或总胆固醇(cholesterol, TC) ≥ 6.22 mmol/L。

2型糖尿病并发AS组入选标准:符合单纯2型糖尿病组条件且符合B超提示有大动脉粥样斑块形成。

1.2 试剂和仪器 Lp-PLA2的检测试剂来自天津康尔克生物科技有限公司;TC, TG, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的检测仪器为贝克曼AU5821全自动生化分析仪,试剂为配套试剂盒;糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)的检测仪器为ARKRAY Factory, Inc. 公司生产的HA-8180,试剂为配套试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 样本采集:所有入选患者均于入院后第二天清晨(空腹8~12 h后)采取静脉血3~5 ml, EDTA或者肝素抗凝,转速3 000 r/min,离心5~10 min,2~4 h内完成检测,若未完成应尽快分离血清,保存于 -20°C 冰箱中。同时检测患者的Lp-PLA2, HbA1c, TG, TC, HDL-C和LDL-C水平。

1.3.2 检测方法:Lp-PLA2水平检测采用双抗体夹心法;TC和TG检测采用酶法;LDL-C, HDL-C检测采用直接法;HbA1c检测采用高效液相色谱法(HPLC)。

1.3.3 质量控制:室内质控品均来自配套试剂盒,质控均在控,质控方法采取Westgard多规则进行分析,所有检测目标均符合要求。

1.4 统计学分析 采用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间的比较采用独立样本的 t 检验,三组及三组以上组别间的比较采用方差分析。计数资料的比较采用卡方检验。结果以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析采用Pearson相关分析。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 见表1。各组患者性别、年龄、收缩压、舒张压、BMI, HDL-C, HbA1c差异均无统计学意义($P>0.05$)。LDL-C, TG, TC, FPG, 确诊年限差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1

各组临床资料比较

组别	对照组(n=65)	糖尿病组(n=49)	糖尿病并发高脂血症组(n=56)	糖尿病并发AS(n=84)	F	P
女性(n%)	25(38.50)	14(28.57)	20(35.71)	17(20.24)	$\chi^2=6.96$	0.07
年龄(岁)	44.98 ± 12.22	42.90 ± 10.01	45.98 ± 9.67	52.43 ± 7.30	1.41	0.24
收缩压(mmHg)	118.55 ± 7.83	116.51 ± 9.88	119.55 ± 9.81	121.14 ± 13.05	2.01	0.10
舒张压(mmHg)	78.31 ± 3.67	76.67 ± 7.34	78.21 ± 7.10	76.90 ± 8.81	0.88	0.45
BMI(kg/m^2)	24.42 ± 3.40	26.05 ± 5.49	25.69 ± 4.17	24.95 ± 2.87	1.56	0.20
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.23	1.16 ± 0.23	1.18 ± 0.32	1.16 ± 0.32	0.64	0.59
LDL-C(mmol/L)	2.33 ± 0.43	2.61 ± 0.84^c	3.37 ± 0.77	3.29 ± 0.87^a	29.22	0.00
TG(mmol/L)	1.18 ± 0.40	1.46 ± 0.28^c	3.09 ± 1.87	2.67 ± 2.44^a	18.66	0.00
TC(mmol/L)	4.75 ± 0.96	4.31 ± 0.76^c	5.47 ± 1.20	5.32 ± 1.23^a	13.99	0.00
FPG(mmol/L)	4.60 ± 0.85	9.22 ± 4.32^{ab}	10.68 ± 5.62^b	9.83 ± 4.08	29.29	0.00
HbA1c	-	8.59 ± 2.03	9.27 ± 2.57	8.85 ± 1.86	1.38	0.25
确诊年限(y)	0	3.30 ± 3.94	4.43 ± 4.45	8.69 ± 5.45	55.37	0.00

注:^a与糖尿病并发高脂血症组比较, $P>0.05$;^b与正常对照组、糖尿病并发AS比较, $P>0.05$;^c与正常对照组相比, $P>0.05$ 。余各组间比较 $P<0.05$ 。

2.2 四组患者 Lp-PLA2 水平结果比较 单纯 2 型糖尿病组、2 型糖尿病并发高脂血症组、2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组及正常对照组 Lp-PLA2 水平分别为 166.34 ± 24.92 , 204.06 ± 28.05 , 231.50 ± 38.19 和 88.51 ± 21.91 ng/ml, 四组间 Lp-PLA2 水平比较差异均有统计学意义 ($F=285.57$, $P=0.00 < 0.05$)。以各组 Lp-PLA2 水平为纵坐标, 以病例数为横坐标, 做二维折线图 (见图 1), 由此可见, 单纯 2 型糖尿病组、2 型糖尿病并发高脂血症组、2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组均高于对照组, 差异有统计学显著性意义 ($F=285.57$, $P < 0.05$)。且随着病情的严重程度, 曲线呈上升趋势。

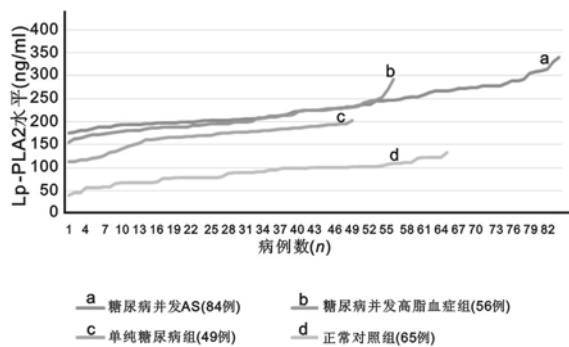


图 1 四组患者 Lp-PLA2 水平结果比较

2.3 单纯糖尿病组中 HbA1c 与 Lp-PLA2 水平的关系 糖尿病患者的 HbA1c 为 8.59 ± 2.03 , Lp-PLA2 水平为 184.83 ± 23.33 ng/ml, 二者呈强正相关 ($r=0.33$, $P=0.02 < 0.05$)。

3 讨论 糖尿病患者长期存在高血糖状态, 但往往危害人类健康的不是高血糖状态, 而是高血糖状态所致的并发症, 如脂代谢紊乱引起的多器官损害 (如心脏、肾脏、血管、神经、视网膜等), 更严重的因血糖控制欠佳引起的器官进行性病变及多功能减退^[3], 严重影响患者的生活质量。经调查, 我国糖尿病患者人数居全球首位, 2013 年国际糖尿病联盟 (IDF) 统计数据显示^[4], 我国 20~79 岁糖尿病患者为 0.98 亿, 预计到 2035 年将增至 1.43 亿。其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 所占比例最高, 大约占糖尿病的 85%~95%, 甚至更多。而研究表明, 2 型糖尿病患者不仅存在长期高血糖状态, 体内还存在高水平的炎症反应^[5]。

Lp-PLA2 是一种新发现的炎症标志物, 参与 AS 的发生发展过程, 在血管内 Lp-PLA2 与 LDL 结合在黏附分子及趋化因子作用下随血流转运至受损的血管内皮处, LDL 发生氧化形成氧化型 LDL, 巨噬细胞吞噬氧化型 LDL 形成泡沫细胞, 同时氧化 LDL 被内皮下的 Lp-PLA2 分解产生溶血磷脂酰胆碱和氧化型非酯化脂肪酸^[6], 所生成的这两种物质对血管内皮起到刺激作用, 使其生成细胞

因子, 从而进一步损伤血管内皮, 引起泡沫细胞堆积、单核细胞浸润, 加速粥样斑块的形成。此外, 溶血磷脂酰胆碱还能使斑块中的炎性细胞释放出更多的 Lp-PLA2。越来越多的证据表明 Lp-PLA2 与心脑血管疾病的发生与发展过程密切相关。Packard 等^[7]研究 580 例冠脉事件患者发现 Lp-PLA2 受炎症介质调节, 与冠脉事件的风险有很强的正相关。

目前国内外对糖尿病与 Lp-PLA2 关系的研究较少, 因此本文针对糖尿病及 Lp-PLA2 的关系做一系列研究。本研究发现单纯 2 型糖尿病组、2 型糖尿病并发高脂血症组、2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组 Lp-PLA2 水平均高于对照组。这与国内外文献的研究结果相一致, Fortunato 等^[8]研究发现 Lp-PLA2 水平在糖尿病患者中显著升高, 且随着疾病进展程度, Lp-PLA2 水平也随之不断升高。在图 1 中也可明显看出, 正常对照组曲线始终位于三组病例组曲线的下方, 由此看出一旦发生糖尿病或者合并并发症时, Lp-PLA2 水平即发生改变, 高于正常对照组。且三组病例组 Lp-PLA2 水平形成的曲线随着并发症严重程度的不同, 曲线也呈上升趋势。但是在三组病例组曲线中, 虽然可见某些曲线有交叉, 但综合来看, 大部分数据仍然符合此规律, 在单纯糖尿病组中, 有些患者的 Lp-PLA2 水平 \geq 正常对照组中的 Lp-PLA2 水平, 我们推测可能为糖尿病患者早期表现, 此时 Lp-PLA2 水平并未达到整体水平, 但此部分并未影响曲线的总体分布状态; 而在 2 型糖尿病并发高脂血症组及 2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组中的交叉部分, 我们猜测交叉的曲线可能为该组病人中血糖控制情况欠佳, 导致 Lp-PLA2 水平升高, 但还未发展为更为严重的并发症所致。

在本研究中发现四组患者的 LDL-C, 确诊年限, TG, TC 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), LDL-C, TG, TC 三者在 2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组及 2 型糖尿病并发高脂血症组中均高于单纯 2 型糖尿病组 ($P < 0.05$), 因此, 在糖尿病早期不仅应严格控制血糖水平, 也应该严格控制血脂水平, 尤其 LDL-C, TG, TC 水平。糖尿病患者常因对血糖利用发生障碍而导致脂质代谢紊乱、血脂异常等, 而一旦并发血脂异常者, 则更易发生动脉粥样硬化加速病情发生、发展。可见脂代谢紊乱可加快动脉粥样硬化的发生与发展, 并进一步加快 Lp-PLA2 水平的升高。Lp-PLA2 的升高提示患心脑血管疾病的风险较高, 一篇关于 Lp-PLA2 与冠状动脉心脏病的荟萃研究表明, Lp-PLA2 的活性或质量是冠心病的一个独立预测因子^[9]。一些研究

观察到 Lp-PLA2 升高的 2 型糖尿病患者相比那些 Lp-PLA2 正常的更易患心脑血管疾病^[10]。因此,应严格控制血糖、血脂等增加心脑血管事件的风险因素。而在确诊年限方面,我们发现 2 型糖尿病并发动脉粥样硬化组高于 2 型糖尿病并发高脂血症组($P<0.05$),2 型糖尿病并发高脂血症组高于单纯 2 型糖尿病组($P<0.05$),可见随着患病时间延长,并发症越来越严重。此结果与以往国内外的研究结果相似,杨冰等^[11]通过分析 Lp-PLA2 与 2 型糖尿病的关系,发现在 2 型糖尿病患者组中 Lp-PLA2 水平明显高于正常对照组,并可用于预测糖尿病血管并发症的发生、发展。Seema 等^[12]研究 40 例新诊断的 2 型糖尿病和 40 例正常对照组,检测 Lp-PLA2 活性、空腹血糖后发现,糖尿病组 Lp-PLA2 水平显著高于对照组($P<0.001$),且在糖尿病组 Lp-PLA2 水平与空腹血糖呈正相关。但因空腹血糖影响因素较多,且只能代表单次血糖控制情况,因此我们采用 HbA1c 来估计近期 2~3 月内糖尿病患者血糖控制情况,并经过分析得出,糖尿病患者的 HbA1c 与 Lp-PLA2 水平呈强正相关($r=0.33$, $P=0.02<0.05$)。此结果与 Hatoum 等^[10]的一项研究相似,该研究观察到 Lp-PLA2 水平在女性患者中与 HbA1c 呈正相关。但本文研究并未发现性别对 Lp-PLA2 水平的影响,可能与患者国籍等因素相关,还待进一步调查。

因此,在早期加强血糖管理,既可以减少由于血糖升高对脏器的影响,也可以降低 Lp-PLA2 水平,从而减少心脑血管疾病的发生。这一点与国外一项研究相符^[13],该研究观察到在糖尿病早期,强化血糖治疗对之有额外的好处,可降低 Lp-PLA2 活性,有助于进一步降低患心脑血管疾病的风险。另一些研究表明^[14],在糖尿病早期应该加用酶抑制剂特异性治疗,由此可减少糖尿病血管并发症发生的风险。但关于酶抑制剂的应用,目前国内外研究还较少,因此我们不能盲目下结论。

综上所述,Lp-PLA2 参与了 2 型糖尿病及其并发症的发生、发展过程,定期监测相关指标对预防、治疗和减少糖尿病患者并发症的发生有着非常重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Maiolino G, Bisogni V, Rossitto G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications[J]. World Journal of Cardiology, 2015, 7(10): 609-620.
- [2] 费世早, 王磊, 庞洪波, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测对颈动脉斑块稳定性的预测价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(1): 44-46.
- [3] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 733.
- [4] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): 311-321.
- [5] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population based european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) potsdam study[J]. Diabetes, 2003, 52(3): 812-817.
- [6] Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma[J]. Clin Chem, 2005, 51(2): 2264-2273.
- [7] Packard CJ, O'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, 2000, 343(16): 1148-1155.
- [8] Fortunato J, Bláha V, Bis J, et al. Lipoprotein-Associated phospholipase A2 mass level is increased in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Diabetes Research, 2014(2014): 278063.
- [9] Li DZ, Zhao LZ, Yu J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2017(465): 22-29.
- [10] Hatoum IJ, Hu FB, Nelson JJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and incident coronary heart disease among men and women with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2010, 59(5): 1239-1243.
- [11] 杨冰, 王卫淑, 裴志强, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病及血管并发症相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [12] Garg S, Madhu SV, Sunejqa S, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 activity & its correlation with oxidized LDL & glycaemic status in early stages of type-2 diabetes mellitus[J]. Indian J Med Res, 2015, 141(1): 107-114.
- [13] Sanchez-Quesada JL, Vinagre I, De Juan-Franco E, et al. Effect of improving glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on low-density lipoprotein size, electronegative low-density lipoprotein and lipoprotein-associated phospholipase A2 distribution[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(1): 67-71.
- [14] Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Phospholipase A2 inhibitors[J]. Current Opinion in Lipidology, 2009, 20(4): 327-332.

收稿日期: 2017-11-07

修回日期: 2017-11-14