

• 临床检验研究论著 •

## 脂蛋白 a 在预测 2 型糖尿病并发心血管病风险中的作用

张宝华, 陈宇, 江艳

(南京军区福州总院第二住院部检验科, 福建福州 350003)

**摘要:**目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者脂蛋白 a(LPa)与血脂浓度升高在预测 T2DM 并发心血管病风险中的作用。方法 该院确诊为 2 型糖尿病患者 62 例, 并发心血管病者 24 例为心血管病组, 未并发心血管病者 38 例为糖尿病对照组, 健康体检者 43 例(排除高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病及有明显炎症反应的个体), 检测并对比各组 LPa、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)水平。结果 LPa 浓度水平在 T2DM 并发心血管病组(588.75±247.59)mg/L、糖尿病对照组(202.05±98.73)mg/L 与健康对照组(128.05±68.60)mg/L 组间比较, 差异有统计学意义( $F=89.920, P<0.01$ )。2 型糖尿病在并发心血管病组 LPa 增高 22 例(91.67%), 而未并发心血管病变组 LPa 增高 7 例(18.42%), 组间比较差异有统计学意义( $\chi^2=31.698, P<0.01$ ), 血脂检测 TC、TG 组间比较差异有统计学意义( $F=11.694, F=9.577, P<0.01$ ), LDL、ApoA 组间比较差异有统计学意义( $F=3.996, F=3.760, P<0.05$ ), 而 HDL、ApoB 组间比较差异无统计学意义( $F=0.635, F=1.635, P>0.05$ )。结论 血清 LPa 可能预测 T2DM 并发心血管病的危险程度, 监测 LPa 水平对 T2DM 患者早期干预性治疗和预防心血管病并发症的发生发展有积极的指导意义。

**关键词:**糖尿病, 2 型; 脂蛋白 a; 心血管病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)11-1360-02

### The role of lipoprotein A in prediction of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Zhang Baohua, Chen Yu, Jiang Yan

(Department of Clinical Laboratory, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military

Area Command, Fuzhou, Fujian 350003, China)

**Abstract: Objective** To explore the role of lipoprotein A(LPa) and blood lipid in prediction of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** 62 patients with type 2 diabetes mellitus were diagnosed and divided into 2 groups based on whether patients complicated with cardiovascular disease. The cardiovascular disease group included 24 individuals, and there were 38 patients without cardiovascular disease in another group, 43 healthy persons were in control group. The levels of LPa, TG, TC, LDL, HDL, ApoA and ApoB were detected. **Results** The concentration of LPa were significantly elevated in cardiovascular disease group[(588.75±247.59)mg/L], compared with patients without cardiovascular disease[(202.05±98.73)mg/L] and healthy control group[(128.05±68.60)mg/L]. There were significant difference in the level of TC, TG, LDL and ApoA between the cardiovascular disease group and non-cardiovascular disease group, while HDL and ApoB showed no differences. **Conclusion** LPa may predict the risk degree in type 2 diabetes mellitus patients complicated with cardiovascular disease. Compared with other projects, LPa level is more important in early treatment and prevention of complications in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; lipoprotein A; cardiovascular disease

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的临床综合征。糖尿病患者多并发脂代谢紊乱和脂蛋白合成异常, 两者所导致的冠状动脉及脑血管等大、中血管的动脉硬化及视网膜、肾小球等微血管的硬化是糖尿病主要致死因素。早在 1988 年, Hoefler 等<sup>[1]</sup>就对脂蛋白 a(LPa)与糖尿病并发心血管病的关系进行研究, LPa 与心脑血管疾病、动脉粥样硬化、外周血管疾病、肾脏疾病等密切相关, 是一个独立的危险因素。随后相关研究表明, LPa 是心脑血管疾病的独立危险因素, 与非糖尿病患者相比, 2 型糖尿病患者发生心血管并发症的危险因素更大<sup>[2-3]</sup>。据调查显示<sup>[4]</sup>78.51% 的 2 型糖尿病患者伴有血脂异常, 患者知晓率仅 55.5%, 而血脂异常的总体治疗率仅 44.8%。LPa 与糖尿病并发心血管病关系的研究正引起人们的重视。本研究选择临床已确诊的 2 型糖尿病患者, 分并发与未并发心血管病组, 通过分析检测血清 LPa 浓度水平, 评估其

在预测心血管并发症中的作用, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

**1.1.1 健康对照组** 选择来本院健康体检的中老年体检者 43 例(排除高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病及有明显炎症反应的个体), 其中男 27 例, 女 16 例, 平均年龄(44.07±10.26)岁。

**1.1.2 疾病组** 本院确诊为 2 型糖尿病患者 62 例, 均符合 WHO 的糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>, 根据心电图、心脏彩超、磁共振等相关检查结果并结合临床体征作出诊断, 依据是否并发心血管疾病分为 2 组, 并发心血管病组 24 例, 男 16 例, 女 8 例, 年龄(66.8±12.9)岁; 未并发心血管病组 38 例, 男 20 例, 女 18 例, 年龄(60.5±12.5)岁。

**1.2 仪器与试剂** 日本 Olympus AU640 全自动生化分析仪

及宁波美康生物有限公司生产的试剂盒,所有测试均由原公司提供的校准品,并进行有效的室内质控。

**1.3 方法** 入院后次日晨于前臂抽取空腹 10 h 以上静脉血,凝固血清用于测定 Lp(a) (胶乳浊度法参考值: 0 ~ 300 mg/L),空腹血糖(己糖激酶法参考值: 3.9 ~ 6.1 mmol/L),胆固醇(TC)(酶比色法参考值: < 5.2 mmol/L),三酰甘油(TG)(酶比色法参考值: < 1.7 mmol/L),低密度脂蛋白(LDL)(选择性清除法参考值: < 3.1 mmol/L),高密度脂蛋白(HDL)(选择性抑制法参考值: 1.04 ~ 1.74 mmol/L),载脂蛋白 A(ApoA)(免疫浊度法参考值: 1.20 ~ 1.60 g/L),载脂蛋白

B(ApoB)(免疫浊度法参考值: 0.60 ~ 1.20 g/L)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理,所有计量指标均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,均数间两两比较用 SNK-*q* 检验;计数指标采用相对数表示,组间比较采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 2 型糖尿病并发心血管病组、未并发心血管病与健康对照组测定结果比较见表 1。**

**2.2 Lp(a) 浓度水平在 2 型糖尿病并发心血管病组与未并发心血管病组异常率比较见表 2。**

表 1 2 型糖尿病并发心血管病组、未并发心血管病组与健康对照组测定结果比较

组别	Lp(a)(mg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	ApoA(g/L)	ApoB(g/L)
健康对照组(n=43)	128.05±68.60 <sup>ab</sup>	4.52±0.53	1.26±0.60 <sup>ab</sup>	1.11±0.30	2.60±0.54	1.45±0.33 <sup>ab</sup>	1.20±0.28
未并发心血管病组(n=38)	202.05±98.73 <sup>a</sup>	5.03±1.13 <sup>a</sup>	1.97±1.17 <sup>a</sup>	1.09±0.20	2.75±0.86 <sup>a</sup>	1.14±0.20	1.09±0.24
并发心血管病组(n=24)	588.75±247.59 <sup>b</sup>	6.09±2.15 <sup>b</sup>	2.31±1.33	1.02±0.50	3.26±1.48 <sup>b</sup>	1.22±0.94	1.21±0.52
F	89.920	11.694	9.5774	0.635	3.996	3.760	1.165
P	0.001	0.001	0.001	0.532	0.021	0.027	0.316

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与健康对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与并发心血管病组比较。

表 2 2 型糖尿病患者血清 Lp(a) 与血脂异常率比较[n(%)]

组别	Lp(a)	TC	TG	HDL	LDL	ApoA	ApoB
未并发心血管病组(n=38)	7(18.42)	15(39.47)	15(39.47)	3(7.89)	12(31.58)	9(23.68)	4(10.52)
并发心血管病组(n=24)	22(91.67)	15(62.5)	14(58.33)	7(29.17)	14(58.33)	10(41.67)	2(8.33)
$\chi^2$	31.698	3.123	2.102	3.476	4.324	2.238	0.025
P	0.000	0.078	0.147	0.062	0.038	0.135	0.876

**3 讨 论**

Lp(a) 是异质大分子物质,由球蛋白和 ApoA 组成,通过一个二硫键与载脂蛋白 B-100 连接,位于 LDL-C 核心。ApoA 具有多态性,与 Lp(a) 的密度和浓聚物密切相关,其在临床上的重要性体现在它的浓聚物是由遗传特性决定的,与动脉粥样硬化疾病有关,几乎不能通过生活方式和药物影响<sup>[6]</sup>。1988 年国际脂蛋白专题会议上公认 Lp(a) 升高是冠心病的危险因素,血清 Lp(a) 浓度高的人群,其心脑血管病的发生率比健康人群高 2 倍。Lp(a) 与其他血脂的关系目前仍在研究中,有研究认为无相关性<sup>[7]</sup>,也有认为与 LDL-C 呈正相关<sup>[8]</sup>,与 TG、HDL-C 无相关性<sup>[9]</sup>。本组资料显示,Lp(a) 与 2 型糖尿病并发心血管病有相关性,随着 Lp(a) 浓度增高,并发心血管病的危险性增高,呈正相关;与 TC、TG 及 LDL 正相关,与 HDL 负相关;2 型糖尿病患者血浆 Lp(a) 水平升高可能是预测心血管疾病的独立危险因素。有研究表明<sup>[10-11]</sup>,2 型糖尿病 Lp(a) 含量升高直接影响大血管病变的发生发展,与冠心病发生密切相关,是心血管疾病的独立危险因素。因为 Lp(a) 与溶酶原结构高度同源,可抑制内源性纤溶功能,干扰纤溶系统,促进血栓形成,而平滑肌增生与血管内同类的胶原蛋白、黏蛋白结合又形成动脉粥样硬化斑块。研究发现<sup>[1]</sup>,Lp(a) 通过促进内皮细胞和平滑肌细胞对它的氧化修饰及巨噬细胞对氧化型 Lp(a) 结合、摄取,促进泡沫细胞形成等多种机制,促进动脉硬化的发生、发展。

因素之一,在预测 2 型糖尿病并发心血管病中具有重要作用。TG 的增高引起游离脂肪酸的增加,可造成血管病变的发生或加重。HDL 水平降低,机体摄取胆固醇的能力降低,使动脉平滑肌细胞中的胆固醇移出减少,加速动脉粥样硬化的发生<sup>[12]</sup>。TC 的增高引起内皮细胞脂质沉积及血管病变,进而导致组织缺血或血栓形成;尤其是 LDL 含量升高时可进入血管内皮细胞,氧化生成氧化型 LDL,被吞噬后导致细胞变为泡沫细胞,融合堆积进而发展成粥样斑块。本组资料与相关研究<sup>[7-9]</sup> 稍有不同,显示 TC 和 TG 组间比较有统计学差异( $P < 0.01$ ),LDL、ApoA 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),HDL 和 ApoB 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。这可能与病例数偏少有关,有待于今后进一步观察。

综上所述,Lp(a) 水平的升高可能与 2 型糖尿病并发心血管病有密切关系,是预测心血管并发症风险的独立危险因素,在判断糖尿病患者的病情轻重和血糖控制方面是一项有参考价值的指标。定期检测 Lp(a) 与血脂浓度水平有助于对 2 型糖尿病患者进行早期干预性治疗从而预防心血管病并发症的发展。

**参考文献**

[1] Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, et al. Lipoprotein Lp(a) A risk factor for myocardial infarction[J]. Arteriosclerosis, 1988, 8 (4): 398-401. (下转第 1364 页)

血清 TC、TG、LDL 与 HDL 异常也是心血管疾病的危险

同外伤患者均存在一定差异,同时 PCT 的检测结果亦存在个体差异是异质性的来源。PCT 的检测结果易出现极值,对于用均值及方差来作为判定标准值有较大偏差,Hensler 等<sup>[12]</sup>则采用中位数及 25%~75%来作为判定标准值。中文文献中 3 篇的诊断标准为 1995 年全国急救学术会的 MODS 评估标准,而吴建国等采用的是 Knaus 等<sup>[13]</sup>的标准。外文文献中 Haaspera 等<sup>[3]</sup>采用的是 Marshall 等<sup>[14]</sup>的评分标准,Giamarellos-Bourboulis 等<sup>[4]</sup>采用的是美国胸内科医师学会评分标准,Lendemans 等<sup>[5]</sup>采用的是 SOFA(1996)评分标准,单独进行 Meta 分析  $I^2 = 38\%$ ,异质性明显减小。

综上所述,本 Meta 分析对未来研究有以下启示:纳入文献发表偏倚较大,期待更多来自不同国家的相关研究;纳入研究样本量较小,且存在各种潜在偏倚,建议以后研究严格按照 CONSORT 标准,期待更多大样本随机盲法研究的出现,以及国际一致认证的 MODS 诊断标准的应用;纳入研究仅体现创伤后 MODS 组与非 MODS 组的血清 PCT 有显著差异性。但未给出相应临界值(cutoff 值),故无法提取四格表进行 OR 或者 RR 分析及对其灵敏度、特异度评价。本文为 PCT 对 MODS 的早期诊断评价系统分析研究,而现有临床研究大都针对严重创伤后患者;对于其他疾病引起的 MODS 在诊断上尚有不足,值得广大医务工作者进一步研究。

参考文献

[1] Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4):950-957.

[2] Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 25(3):1471-2288.

[3] Haaspera C, Kalmbach M, Dikos GD, et al. Prognostic value of procalcitonin(PCT) and/or interleukin-6(IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome(MODS) or sepsis[J]. Technol Health Care, 2010, 18(2):89-100.

[4] Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcito-

nin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(9):1351-1356.

[5] Lendemans S, Kreuzfelder E, Waydhas C, et al. Clinical course and prognostic significance of immunological and functional parameters after severe trauma[J]. Unfallchirurg, 2004, 107(3):203-210.

[6] 吴建国,薛绪潮,毕建威,等. 动态检测 C 反应蛋白及降钙素原预测多发伤后多器官功能障碍综合征的发生[J]. 中国进修医师杂志, 2010, 33(35):1-3.

[7] 宋秀琴,时兢,俞娅芬,等. 创伤患者血浆降钙素原与创伤严重程度全身性感染器官衰竭及病死率之间关系的研究[J]. 中国急救医学, 2004, 24(8):561-564.

[8] 时兢,宋秀琴,俞娅芬,等. 危重病全身炎症反应综合征患者血清降钙素原的动态变化及其意义[J]. 临床急诊杂志, 2006, 7(2):58-60.

[9] 林曦. 严重多发伤患者血清 CRP、PCT、IL-6、IL-10 的变化及意义[J]. 重庆医科大学, 2007.

[10] 谢玉刚,赵中江,孙炜,等. 多发伤患者血清降钙素原水平变化及临床意义[J]. 中国进修医师杂志, 2006, 29(10):22-24.

[11] 陈大庆,朱烈烈. 多发伤患者外周血降钙素原及 C 反应蛋白的动态变化及意义[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(1):52-55.

[12] Hensler T, Sauerland S, Lefering R, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma[J]. Shock, 2003, 20(5):420-426.

[13] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818-829.

[14] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. Crit Care Med, 1995, 23(10):1638-1652.

[15] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992[J]. Chest, 2009, 136(5):e28.

(收稿日期:2013-01-18)

(上接第 1361 页)

[2] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(14):1113-1132.

[3] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes[J]. JAMA, 2004, 292(20):2495-2499.

[4] 中华医学会内分泌分会. 中国 2 型糖尿病并发血脂异常防治专家共识(2011 年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(9):700-703.

[5] Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999, 44(1):21-26.

[6] Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Stroke, 2006, 37(6):1407-1412.

[7] 孙霞,郑建方. 糖尿病患者颈动脉粥样硬化与脂蛋白 a 关系探讨[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(6):741-742.

[8] 欧宁江. 脂蛋白 a 与其他血脂指标的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(1):18-19.

[9] Martin S, Pedro-Botet J, Joven J, et al. Heterozygous apolipoprotein (a) status and protein expression as a risk factor for premature coronary heart disease[J]. J Lab Clin Med, 2002, 139(3):181-187.

[10] 莫灵斌,洪瑛. C 反应蛋白、脂蛋白 a 与 2 型糖尿病患者血管病关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8):997-998.

[11] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(26):2518-2528.

[12] 李珂,罗俊,付爱军,等. 2 型糖尿病患者脂代谢、血流变学改变探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(5):469-471.

(收稿日期:2013-01-15)