

• 论 著 •

人血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与血糖、血脂的相关性研究*

杨 平, 方 堃[△], 井 婧

(四川省科学城医院检验科, 四川绵阳 621900)

摘 要:目的 对脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)与年龄、血糖(GLU)、糖化血红蛋白、胆固醇、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇的相关性进行研究,探讨健康人群 LP-PLA2 参考区间的建立,以及与心脑血管传统指标的相关性。**方法** 选取 2018 年 4—10 月在该院健康管理部进行健康体检人群共 2 836 例作为研究对象,采集空腹静脉血进行相关指标测定。依据 GLU 水平不同分为 GLU 正常组(<6.1 mmol/L)、GLU 受损组($6.1\sim6.9$ mmol/L)、GLU 增高组(>6.9 mmol/L);依据 TG 水平不同分为正常组(<1.70 mmol/L)、轻度危害组($1.70\sim2.83$ mmol/L)、中重度危害组(>2.83 mmol/L)。**结果** LP-PLA2 在部分年龄段存在明显差异;在排除年龄因素的影响因素后,GLU 与 LP-PLA2 无明显相关性($P>0.05$);LP-PLA2 在 TG 不同水平组(正常组、轻度危害组、中重度危害组)之间存在明显差异($P<0.05$),并且随 TG 水平增高呈下降趋势。**结论** 应制订适合该地区不同年龄段 LP-PLA2 的参考区间,以便更好地应用于临床;在健康人群中,GLU 水平不会影响体内 LP-PLA2 水平;高血脂可能会抑制血液中 LP-PLA2 的表达水平。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A2; 血脂; 血糖; 年龄因素; 参考值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.014

中图法分类号:R743.33

文章编号:1673-4130(2020)21-2620-04

文献标识码:A

Study on the correlation between human serum lipoprotein related phospholipase A2
and blood glucose and lipid*

YANG Ping, FANG Kun[△], JING Jing

(Department of Clinical Laboratory, Sichuan Science City Hospital,
Mianyang, Sichuan 621900, China)

Abstract: Objective To study the relationship between lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and age, blood glucose (GLU), glycosylated hemoglobin, cholesterol, triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol, and to explore the establishment of reference interval of LP-PLA2 in healthy population and its correlation with the traditional indexes of cardiovascular vessels. **Methods** A total of 2 836 people were selected from health examination population in the Ministry of Health Management of the hospital from April to October in 2018. According to the different levels of GLU, they are divided into normal GLU group (<6.1 mmol/L), impaired GLU group ($6.1\sim6.9$ mmol/L), increased GLU group (>7.0 mmol/L). According to the different levels of TG, they are divided into normal groups (<1.70 mmol/L), mild-hazard group ($1.70\sim2.83$ mmol/L), moderate and severe-hazard group (>2.83 mmol/L). **Results** LP-PLA2 had obvious differences between some age groups. GLU has no correlation with LP-PLA2 after excluding the factors of age ($P>0.05$). LP-PLA2 showed significant differences between groups with different TG levels (normal group, mild-hazard group, moderate and severe-hazard group) ($P<0.05$), and with the increase of TG level, LP-PLA2 level had a declining trend. **Conclusion** The reference range of LP-PLA2 at different ages should be established in this area for better clinical application. GLU levels in healthy people did not affect LP-PLA2 levels in the body. High blood lipids could inhibit the expression of LP-PLA2.

Key words: lipoprotein-related phospholipase A2; lipid; glucose; factors of age; reference value

心脑血管疾病是心脏血管和脑血管疾病的统称,泛指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ385)。

作者简介:杨平,男,副主任技师,主要从事血液病相关临床检测方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:625256603@qq.com。

本文引用格式:杨平,方堃,井婧.人血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与血糖、血脂的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(21):2620-

等所致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。冠心病以心肌机能障碍和(或)器质性病变为主要特征,是临床最常见的心血管疾病。众所周知,冠心病相关危险因素诸多,临床多见针对糖尿病、血脂异常等危险因素的研究,对炎症反应和管腔栓塞等危险因子的报道也较多^[1]。血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,并受炎症介质的调节,血清 LP-PLA2 能够水解氧化低密度脂蛋白,在脂蛋白的磷脂质和细胞膜中水解 sn-2 酯键,包括结构和功能的转换,从而促进炎症反应,导致动脉粥样硬化部位产生大量的溶血卵磷脂和游离氧化脂肪酸等水解产物,引起单核细胞趋化,内皮功能障碍,诱导内皮细胞表达白细胞黏附因子、血小板源性生长因子和表皮生长因子,从而导致炎症反应发生^[2]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4—10 月在本院健康管理部进行健康体检人群共 2 836 例作为研究对象,年龄 19~91 岁,平均(49.2±16.3)岁;其中男 2 004 例,女 832 例。按年龄分为 19~29 岁、>29~39 岁、>39~49 岁、>49~59 岁、>59~69 岁、>69 岁共 6 个组。在随后的分析中,分别按血糖(GLU)水平不同分为 GLU 正常组(<6.1 mmol/L)、GLU 受损组(6.1~6.9 mmol/L)、GLU 增高组(>6.9 mmol/L);根据三酰甘油(TG)水平不同分为正常组(<1.70 mmol/L)、轻度危害组(1.70~2.83 mmol/L)、中重度危害组(>2.83

mmol/L)。排除丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)检测水平明显异常个体。

1.2 仪器与试剂 本研究使用设备包括贝克曼库尔特公司生产的全自动生化分析仪(DXC800)、安图试验仪器有限公司生产的 PHOMO 酶标仪、东巢全自动糖化血红蛋白分析仪。配套试剂:迈克生物技术有限公司生产的 TG、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒;宜偌维盛生物技术有限公司生产的 LP-PLA2 检测试剂盒。

1.3 标本采集 受试者禁食 8~10 h,次日清晨采集空腹静脉血 3 mL 立即送检,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,分别使用全自动生化分析仪测定 TG、TC、LDL-C、GLU,酶标仪测定 LP-PLA2,东巢全自动糖化血红蛋白分析仪测定糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间两两比较采用单因素方差分析;各指标间相关性分析采用 Pearson 线性相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各年龄组 6 项相关指标水平比较 各年龄组 6 项相关指标水平差异均有统计学意义(*P*<0.01),进一步分析发现,LP-PLA2 水平随年龄增长呈先降低后升高的趋势,且>69 岁组与其他各年龄组差异均有统计学意义(*P*<0.01)。见表 1。

表 1 各年龄组 6 项相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LP-PLA2(ng/mL)	GLU(mmol/L)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
19~29 岁组	356	110±43	4.90±0.37	5.0±0.3	4.22±0.72	1.11±0.65	2.70±0.72
>29~39 岁组	477	107±46	4.90±0.42	5.1±0.4	4.45±0.80	1.36±0.95	2.85±0.74
>39~49 岁组	632	98±53	5.30±1.09	5.3±0.9	4.75±0.86	1.65±1.25	3.05±0.84
>49~59 岁组	666	95±44	5.80±1.66	5.6±1.1	4.98±0.88	1.88±1.40	3.21±0.84
>59~69 岁组	260	102±43	6.10±1.85	5.9±1.4	5.01±1.02	1.66±1.10	2.98±0.94
>69 岁组	445	120±57	6.50±1.81	6.1±1.3	4.58±0.97	1.43±0.93	2.64±0.83
<i>F</i>		18.25	101.45	93.51	50.79	27.45	36.48
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 不同 GLU 水平组各项相关指标水平比较 GLU 正常组和 GLU 受损组 LP-PLA2 水平均明显高于 GLU 增高组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);GLU 正常组 HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平均低于 GLU 受损组和 GLU 增高组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。进一步分析发现,GLU 正常组与其余两组年龄存在明显差异(*t*=-19.24,*P*<0.01),由于年龄对 LP-PLA2 的影响是显著的,所以应排除年龄因素的影响。本研究对不同年龄组人群 LP-PLA2 水平进行单独分析,由于 39 岁以下人群

GLU 受损仅有 5 例,GLU 增高仅有 2 例,所以无法进行统计分析。对 39 岁以上人群进行年龄分组后发现,LP-PLA2 水平在 69 岁及以下组不受 GLU 水平的影响,但 69 岁以上组差异有统计学意义(*P*<0.05),且 GLU 正常组和 GLU 受损组 LP-PLA2 水平明显高于 GLU 增高组。见表 3。

2.3 TG 不同水平组各项指标水平比较 虽然轻度危害组与中重度危害组间年龄差异无统计学意义(*P*=0.263),但均与正常组差异有统计学意义(*P*<0.05)。血脂异常常伴有 GLU 异常和肝功能异常,同

时血脂异常会影响 LP-PLA2 水平,二者呈负相关,AST 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见 TG 不同水平各组间 LP-PLA2、GLU、HbA1c、ALT、表 4。

表 2 不同 GLU 水平组各项相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LP-PLA2(ng/mL)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
GLU 正常组	2 364	101±42	5.2±0.5	4.65±0.87	1.45±1.01	2.93±0.81
GLU 受损组	205	101±42	5.8±0.9	4.98±0.97	1.97±1.33	3.15±0.87
GLU 增高组	267	95±42	7.6±1.9	4.83±1.10	2.25±1.75	2.98±1.06
<i>F</i>		2.58	1 114.00	15.40	74.66	6.78
<i>P</i>		0.08	<0.01	<0.01	<0.01	0.01

表 3 各年龄组不同 GLU 水平间 LP-PLA2 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	LP-PLA2			<i>F</i>	<i>P</i>
		GLU 正常组	GLU 受损组	GLU 增高组		
>39~49 岁组	632	95±41	96±51	80±44	1.85	0.15
>49~59 岁组	666	93±40	89±38	94±43	0.378	0.68
>59~69 岁组	260	102±38	96±35	95±43	0.769	0.47
>69 岁组	445	119±46	117±45	100±43	7.58	0.01

表 4 TG 不同水平组各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LP-PLA2(ng/mL)	GLU(mmol/L)	HbA1c(%)	ALT(U/L)	AST(U/L)	年龄(岁)
正常组	1 960	107±42	5.4±1.2	5.4±0.9	23±17	23±9	48±17
轻度危害组	593	92±41	5.8±1.7	5.6±1.3	31±17	26±11	50±15
中重度危害组	283	82±37	6.4±2.1	5.9±1.5	35±19	28±11	52±12
<i>F</i>		35.59	53.15	21.49	86.64	51.16	6.77
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.00	0.01

2.4 LP-PLA2 与各参数相关性分析 LP-PLA2 与 GLU 的相关性差,而与血脂呈弱负相关($r=-0.2$)。

3 讨 论

LP-PLA2 是磷脂酶超家族中的亚型之一,也被称为血小板活化因子乙酰水解酶,主要由血管内膜中的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞分泌,并受炎症介质的调节,人体循环中的 LP-PLA2 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在,其中 2/3 与低密度脂蛋白结合,1/3 与高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白结合^[3-7]。正是因为 LP-PLA2 有这样的生物学特性,所以能够水解氧化低密度脂蛋白,导致动脉粥样硬化部位产生大量的溶血卵磷脂和游离氧化脂肪酸等水解产物,引起单核细胞趋化,内皮功能障碍,诱导内皮细胞表达白细胞黏附因子、血小板源性生长因子和表皮生长因子,从而导致炎症反应发生。

相对于传统炎症反应指标,C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、LP-PLA2 特异度更高,影响因素较少。曾有研究指出,LP-PLA2 在评估心肌梗死风险时比 hs-CRP 更具有独立预测价值。美国临床内分泌学会在指南中指出,

LP-PLA2 已成为强大、独立的心血管疾病预测因子,与 hs-CRP 有协同作用。然而,LP-PLA2 对血管炎性反应的特异度较 hs-CRP 更高,且不受肥胖等因素的影响^[8]。JOSHI 等^[9]研究发现,hs-CRP 是预测动脉粥样硬化、缺血性脑卒中的一项非特异性指标。1 项用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和 Pearson 分析的临床研究证明,hs-CRP、LP-PLA2、IL-6 在预测急性动脉粥样硬化性脑梗死患者预后中,LP-PLA2 预测患者预后不良的灵敏度为 0.850,特异度为 0.286,高于 hs-CRP 和 IL-6,为三者中最高^[10]。

本研究发现,年龄对 LP-PLA2 水平会产生影响,在部分年龄段 LP-PLA2 水平存在明显差异,LP-PLA2 水平呈先降低后升高的趋势,尤其在>69 岁组 LP-PLA2 水平呈高表达,说明随着年龄增长,血管炎性反应越活跃,越容易发生血管粥样斑块脱落,从而造成心脑血管疾病发生。

糖尿病是心脏病或缺血性脑卒中的独立危险因素,随着糖尿病病情进展,会逐渐出现各类心脑血管并发症,如冠状动脉粥样硬化、脑梗死、下肢动脉粥样硬化斑块形成等^[11]。在本研究 GLU 与 LP-PLA2 水

平的相关性分析中发现,健康体检人群 GLU 水平与 LP-PLA2 水平不存在相关性,但 69 岁以上 GLU 增高组人群 LP-PLA2 水平明显低于 GLU 正常组及 GLU 受损组,其原因可能是高龄人群机能自然衰退,胰腺分泌胰岛素功能及巨噬细胞和淋巴细胞合成分泌 LP-PLA2 功能都大大减弱,造成 GLU 水平增高而 LP-PLA2 水平降低这一自然现象。

高脂血症是指血脂水平过高,可直接引起一些严重危害人体健康的疾病,如动脉粥样硬化、冠心病、胰腺炎等^[12]。本研究发现,血脂会对 LP-PLA2 水平产生明显影响,在正常组、轻度危害组和中重度危害组之间存在明显差异,并且随着 TG 水平增高,LP-PLA2 水平呈下降趋势,可能原因:(1)TG 水平会干扰 LP-PLA2 测定;(2)TG 会降低巨噬细胞和淋巴细胞合成分泌 LP-PLA2;(3)TG 会影响炎症介质的表达,从而影响 LP-PLA2 的合成分泌。同时本研究还发现,TG 不同水平组 ALT 及 AST 水平也存在明显差异,其水平随着 TG 水平增高而增高,由此说明存在肝细胞受损情况。血脂作为传统的心血管疾病危险因素,其水平增高会增加心血管疾病发生的风险,因为过高的血脂水平会造成血管内皮细胞损伤,也会增加肝脏的负担,从而造成肝功能受损。

总之,LP-PLA2 作为血管炎性因子已得到专家及临床广泛认可,但本研究发现其水平存在年龄差异,应设置各年龄段的参考区间。同时,在健康人群中,GLU 水平与 LP-PLA2 水平之间无明显相关性,但在相关疾病的研究中,冠心病合并糖尿病时,其 LP-PLA2 水平明显高于对照组及冠心病组^[13]。同时,血脂作为冠心病的危险因素,其水平增高会明显增加心血管疾病发生的风险,但在健康体检人群的研究中发现,高水平 TG 并不会增高心血管疾病独立危险因素 LP-PLA2 水平,相反,高水平 TG 会降低 LP-PLA2 在血液中的表达水平,这与刘芹芹等^[14]的研究不相符,其原因有待进一步研究。

4 结 论

本研究发现,各年龄段人群 LP-PLA2 表达水平并不一致,需要制订不同年龄段的参考区间;糖尿病患者未合并心脑血管疾病时,LP-PLA2 水平明显低于 GLU 正常人群;高血脂水平可能会抑制 LP-PLA2 的表达水平。

参考文献

[1] 李铁威,丛祥凤,陈曦. 心血管疾病生物标志物——脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值[J]. 中国循环杂志,

2016,31(4):410-413.
 [2] 何建新,徐丹苹. 磷脂酶 A2 及脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化相关疾病的研究进展[J]. 实用医学杂志,2014,30(7):1170-1171.
 [3] FORTUNATO J,BLAHA V,BIS J,et al. Lipoprotein-associated phospholipase a2 mass level is increased in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res,2014,2014:278063.
 [4] 林秀红,徐明彤,麦梨芳,等. 新诊断 2 型糖尿病患者血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 及分泌型磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化的相关研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(6):470-474.
 [5] 姚翡,郁秋荣,龚叶,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病患者颈部大血管病变的相关性研究[J]. 中国医药,2016,11(1):50-54.
 [6] 张晨,刘晓峰,吉飞跃,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化病变的相关性分析[J]. 医学临床研究,2017,34(12):2344-2346.
 [7] KATAN M,MOON Y P,PAIK M C,et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with atherosclerotic stroke risk: the Northern Manhattan Study[J]. PLoS One,2014,9(1):e83393.
 [8] JELLINGER P S,SMITH D A,MEHTA A E,et al. A-merican association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis[J]. Endocr Pract,2012,18(2):269-293.
 [9] JOSHI M S,TONG L,COOK A C,et al. Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival[J]. Cardiovasc Pathol,2012,21(5):428-435.
 [10] 黄晓芸,徐安定,梅志忠,等. 炎症因子与急性动脉粥样硬化性脑梗死及其预后的关系[J]. 广东医学,2015,36(19):2994-2997.
 [11] 罗卓章,王运林,姚培伟,等. 2 型糖尿病患者血清 Lp-PLA2 水平变化及与糖尿病下肢血管病变的相关性研究[J]. 白求恩医学杂志,2015,13(1):65-66.
 [12] 郭艺芳. 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J/CD]. 中华心脏与心律电子杂志,2014,42(3):12-16.
 [13] 王志剑,邓之敏,李雪华,等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病合并糖尿病及高血压的相关性研究[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2018,7(2):203-205.
 [14] 刘芹芹,张荣林. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死患者血脂及颈动脉病变的关系[J]. 中国老年学杂志,2018,38(22):5411-5413.

(收稿日期:2020-02-13 修回日期:2020-06-10)