

超重及肥胖 2 型糖尿病患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究

荀靖琼, 康 省, 唐敏娟, 刘晓玲, 骆翠琼, 苏 珂

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z20180408)

作者单位: 541000 广西, 桂林医学院附属医院内分泌科(荀靖琼, 唐敏娟, 刘晓玲, 骆翠琼, 苏 珂); 277799 山东, 兰陵县人民医院内分泌科(康 省)

作者简介: 荀靖琼(1985-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌与代谢疾病的诊治。E-mail: 972592082@qq.com

通讯作者: 苏 珂(1958-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症的诊治。E-mail: su-ked2000@yahoo.com

[摘要] **目的** 探讨超重及肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂) 水平及其与颈动脉内膜中层厚度(IMT)的相关性。**方法** 选择 2018-01 ~ 2018-08 桂林医学院附属医院收治的 T2DM 患者 95 例, 根据体质量指数(BMI)将其分为单纯 T2DM 组(BMI < 24 kg/m²) 56 例和超重及肥胖 T2DM 组(BMI ≥ 24 kg/m²) 39 例。比较两组空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、颈动脉 IMT 和 Lp-PLA₂。分析 Lp-PLA₂ 与颈动脉 IMT 的相关性。**结果** 与单纯 T2DM 组相比, 超重及肥胖 T2DM 组的 FINS、IRI、TC、LDL-C、Lp-PLA₂ 及颈动脉 IMT 水平较高, HDL-C 水平较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 FBG、HbA1c、TG 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 患者血浆 Lp-PLA₂ 水平与颈动脉 IMT 水平呈正相关($r = 0.388, P = 0.000$)。单纯 T2DM 组和超重及肥胖 T2DM 组血浆 Lp-PLA₂ 水平与颈动脉 IMT 水平均呈正相关($r = 0.292, P = 0.029; r = 0.470, P = 0.003$)。多元线性回归分析结果显示, 较高水平的 BMI、LDL-C 及 Lp-PLA₂ 是影响颈动脉 IMT 增厚的主要危险因素($P < 0.05$)。**结论** 超重及肥胖 T2DM 患者的血浆 Lp-PLA₂ 水平较高, 且 Lp-PLA₂ 水平与颈动脉 IMT 呈正相关, 检测该指标可能有利于临床医师及早发现、干预糖尿病大血管病变的发生。

[关键词] 2 型糖尿病; 脂蛋白相关磷脂酶 A₂; 颈动脉内膜中层厚度; 超重; 肥胖

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)05-0460-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.05.08

A study on the correlation between plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ level and carotid intima-media thickness in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus XUN Jing-qiong, KANG Sheng, TANG Min-juan, et al. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi 541000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) level in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and its correlation with carotid intima-media thickness(IMT). **Methods** Ninety-five T2DM patients who were admitted to the Affiliated Hospital of Guilin Medical University from January 2018 to August 2018 were selected. They were divided into simple T2DM group (BMI < 24 kg/m², $n = 56$) and overweight and obese T2DM group (BMI ≥ 24 kg/m², $n = 39$) according to their different values of Body Mass Index (BMI). The levels of fasting blood-glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (IRI), glycated haemoglobin A1c (HbA1c), carotid IMT and Lp-PLA₂ were compared between the two groups. The correlation between Lp-PLA₂ and carotid IMT was analyzed. **Results** The levels of FINS, IRI, TC, LDL-C, Lp-PLA₂ and carotid IMT in the overweight and obese T2DM group were significantly higher than

those in the simple T2DM group, while the level of HDL-C in the overweight and obese T2DM group was significantly lower than that in the simple T2DM group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in the levels of FBG, HbA1c and TG ($P > 0.05$). There was a positive correlation between plasma Lp-PLA₂ level and carotid IMT level in the T2DM patients ($r = 0.388$, $P = 0.000$). There were positive correlations between plasma Lp-PLA₂ level and carotid IMT level in the simple T2DM group and the overweight and obese T2DM group ($r = 0.292$, $P = 0.029$; $r = 0.470$, $P = 0.003$). The results of multiple linear regression analysis showed that higher levels of BMI, LDL-C and Lp-PLA₂ were the main risk factors affecting carotid IMT thickening ($P < 0.05$). **Conclusion** Overweight and obese T2DM patients have higher levels of plasma Lp-PLA₂, and the level of Lp-PLA₂ is positively correlated with carotid IMT. The detection of this index may be beneficial to clinicians for early detection and intervention of diabetic macrovascular disease.

[**Key words**] Type 2 diabetes mellitus (T2DM); Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂); Carotid intima-media thickness (IMT); Overweight; Obesity

脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂) 是由血管壁内成熟的巨噬细胞、T 细胞分泌的, 具有血管特异性的炎症指标^[1], 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 关系密切^[2]。超重及肥胖 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者更容易发生 AS^[3], 颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 作为一项反映全身 AS 的早期指标已逐渐用于临床。本研究旨在探讨超重及肥胖 T2DM 患者血浆 Lp-PLA₂ 水平及其与颈动脉 IMT 水平的相关性, 探讨 Lp-PLA₂ 作为早期预测及评估此类患者大血管病变的发生与转归的临床价值, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2018-01 ~ 2018-08 桂林医学院附属医院收治的 T2DM 患者 95 例, 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[4] 中关于 T2DM 的诊断标准, 排除糖尿病急性并发症、肝肾功能障碍、肿瘤、严重感染性疾病、免疫系统功能障碍及近期有特殊用药史的患者。根据患者的体质质量指数 (Body Mass Index, BMI) 将其分为单纯 T2DM 组 (BMI < 24 kg/m²) 56 例和超重及肥胖 T2DM 组 (BMI ≥ 24 kg/m²) 39 例。单纯 T2DM 组中男 27 例, 女 29 例, 年龄 (56.94 ± 9.09) 岁。超重及肥胖 T2DM 组中男 23 例, 女 16 例, 年龄 (54.28 ± 7.74) 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 检测方法 入院后次日使用乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝管静脉采集研究对象空腹静脉血 3 ml, 静置 30 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清 -80 °C 保存待测。应用罗氏 701 全自动生化分析仪测定空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, 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)。酶联免疫吸附法测定空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS), 计算胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, IRI), $IRI = FINS \times FBG / 22.5$ 。应用伯乐 D100 糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白 (glycated haemoglobin A1c, HbA1c)。酶联免疫吸附法测定血浆 Lp-PLA₂ (试剂盒购于北京热景生物技术有限公司), 严格按试剂盒说明书操作, 应用 Bio-TEK 全波段酶标仪检测分析。应用多普勒超声检测颈动脉 IMT, 取左右两侧的平均值作为最终的 IMT 值。

1.3 统计学方法 应用 SPSS25.0 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, 组间比较用成组 t 检验。采用 Pearson 相关分析探讨两指标的相关性。采用多元线性回归分析探讨 IMT 的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组观测指标比较 与单纯 T2DM 组相比, 超重及肥胖 T2DM 组的 FINS、IRI、TC、LDL-C、Lp-PLA₂ 及颈动脉 IMT 水平较高, HDL-C 水平较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 FBG、HbA1c、TG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血浆 Lp-PLA₂ 水平与其他指标的相关性分析 结果 Pearson 相关分析结果显示, T2DM 患者血浆 Lp-PLA₂ 水平与颈动脉 IMT 水平呈正相关 ($r = 0.388$, $P = 0.000$), 见图 1(a)。单纯 T2DM 组和超重及肥胖 T2DM 组血浆 Lp-PLA₂ 水平与颈动脉 IMT 水平均呈正相关 ($r = 0.292$, $P = 0.029$; $r = 0.470$, $P = 0.003$), 且超重及肥胖 T2DM 组相关系数更高, 见图 1(b), (c)。另外, T2DM 患者血浆 Lp-PLA₂ 水平与 BMI、FINS、IRI、LDL-C、TC 水平呈正相关 ($P < 0.05$); 与 FBG、HbA1c、TG 及 HDL-C 相关性不显著 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组观测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	IRI	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Lp-PLA ₂ (ng/ml)	颈动脉 IMT (mm)
单纯 T2DM 组	56	9.28 ± 1.78	9.11 ± 1.24	9.39 ± 1.60	3.85 ± 0.91	2.04 ± 0.50	6.05 ± 0.68	1.10 ± 0.19	3.20 ± 0.41	253.98 ± 35.69	1.12 ± 0.20
超重及肥胖 T2DM 组	39	9.16 ± 1.51	9.53 ± 1.31	13.71 ± 3.59	5.63 ± 1.91	2.20 ± 0.51	6.31 ± 0.52	0.97 ± 0.22	3.45 ± 0.50	279.28 ± 49.14	1.21 ± 0.13
<i>t</i>	—	0.334	1.575	7.023	5.387	1.499	2.031	2.944	2.648	2.750	2.725
<i>P</i>	—	0.739	0.119	0.000	0.000	0.137	0.045	0.004	0.010	0.008	0.008

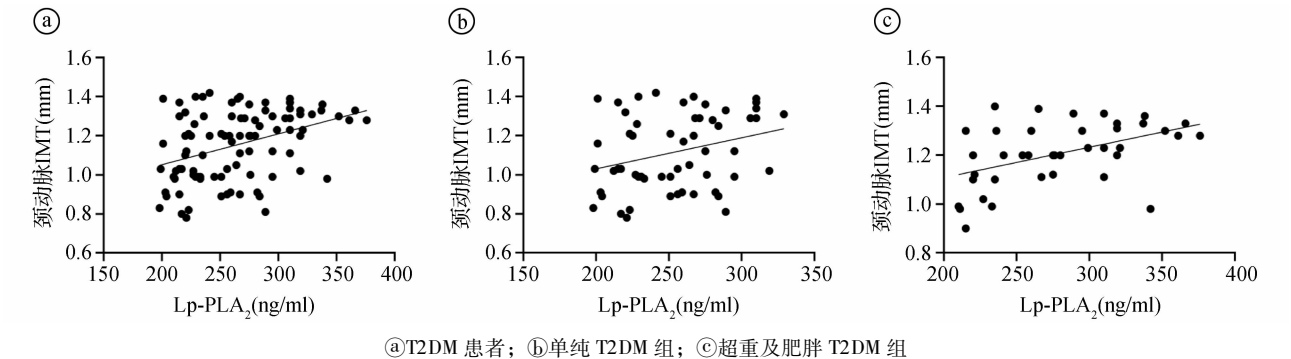


图 1 Lp-PLA₂ 与颈动脉 IMT 的 Pearson 相关性分析散点图

表 2 Lp-PLA ₂ 与其他指标相关性分析结果		
指 标	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	0.404	0.000
FBG(mmol/L)	0.062	0.552
HbA1c(%)	-0.060	0.563
FINS(mU/L)	0.208	0.043
IRI	0.218	0.034
TG(mmol/L)	0.042	0.685
TC(mmol/L)	0.256	0.012
HDL-C(mmol/L)	-0.102	0.324
LDL-C(mmol/L)	0.377	0.000
IMT(mm)	0.388	0.000

2.3 颈动脉 IMT 的影响因素分析结果 Pearson 相关分析结果显示,颈动脉 IMT 与 BMI、HbA1c、IRI、TC、LDL-C 及 Lp-PLA₂ 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。以颈动脉 IMT 作为因变量,将以上有统计学意义的指标作为自变量纳入多元线性回归,结果显示,较高水平的 BMI、LDL-C 及 Lp-PLA₂ 是影响颈动脉 IMT 增厚的主要危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 颈动脉 IMT 与其他指标相关性分析结果		
指 标	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	0.520	0.000
FBG(mmol/L)	0.141	0.171
HbA1c(%)	0.318	0.020
FINS(mU/L)	0.602	0.054
IRI	0.652	0.000
TG(mmol/L)	0.164	0.113
TC(mmol/L)	0.402	0.000
HDL-C(mmol/L)	-0.453	0.061
LDL-C(mmol/L)	0.657	0.000
Lp-PLA ₂ (ng/ml)	0.675	0.000

表 4 颈动脉 IMT 为因变量的多元线性回归分析结果					
指 标	<i>B</i>	<i>SE</i>	β (95% CI)	<i>t</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	0.014	0.006	0.212 (0.003 ~ 0.025)	2.521	0.014
HbA1c(%)	0.008	0.009	0.059 (-0.011 ~ 0.027)	0.850	0.398
IRI	0.011	0.110	0.104 (-0.011 ~ 0.033)	1.015	0.313
TC(mmol/L)	0.014	0.200	0.051 (-0.025 ~ 0.053)	0.726	0.470
LDL-C(mmol/L)	0.142	0.360	0.385 (0.072 ~ 0.213)	4.003	0.000
Lp-PLA ₂ (ng/ml)	0.001	0.000	0.237 (0.000 ~ 0.002)	2.797	0.006

3 讨论

3.1 T2DM 的大血管病变主要有心脏大血管病变、脑血管病变以及外周血管病变等,主要的病理基础均为 AS,颈动脉 IMT 已作为颈动脉粥样硬化的早期标志应用于临床诊断。肥胖是发生 AS 的危险因素之一^[5]。脂肪组织释放脂肪细胞因子,诱导胰岛素抵抗、内皮细胞功能障碍、高凝状态和全身炎症,从而促进 AS 的发生发展^[6]。早期发现及评估肥胖 T2DM 患者的 AS 对及早治疗、改善预后有重要意义。

3.2 Lp-PLA₂ 是磷脂酶 A₂ (PLA₂) 超家族中的一员,也被称为血小板活化因子乙酰水解酶。Lp-PLA₂ 可水解氧化低密度脂蛋白(oxidant-low density lipoprotein, ox-LDL)中的氧化磷脂,生成脂类促炎物质,通过内皮功能障碍、黏附因子和细胞因子的产生增加,趋化炎症细胞激活炎症,促进 AS^[7]。

3.3 本研究中我们发现超重及肥胖 T2DM 患者的 FINS、IRI、TC、LDL-C、Lp-PLA₂ 及颈动脉 IMT 水平较高,HDL-C 水平较低,提示超重及肥胖 T2DM 患

者较体重正常的 T2DM 患者有更高水平的 Lp-PLA₂、颈动脉 IMT, 以及更严重的胰岛素抵抗及血脂紊乱。本研究还发现, T2DM 患者 Lp-PLA₂ 与 BMI、FINS、IRI、TC 及 LDL-C 呈正相关, 原因可能为 Lp-PLA₂ 来源于脂肪组织和脂肪细胞, 受脂肪库和不同代谢状态的调控^[8], 循环 Lp-PLA₂ 水平可能受到 T2DM 患者机体中脂质分布的影响, 部分通过调节脂肪细胞中的 LDL-C 和 ox-LDL 代谢而产生^[6]。一项针对肥胖 T2DM 患者的研究也发现, Lp-PLA₂ 水平与 BMI 及 LDL-C 呈正相关^[8], 与我们的研究结果相似。此外, 一项针对肥胖与非肥胖儿童的研究^[9] 也表明, 肥胖者的 Lp-PLA₂ 水平较高。然而在一项针对青少年肥胖 T2DM 患者和青少年单纯肥胖患者研究^[10] 显示, 青少年肥胖 T2DM 患者的 Lp-PLA₂ 活性更低, 但该差异结果只在男性中显示, 在女性中则无显著差异。与本研究结论差异的原因考虑可能与研究人群的年龄、代谢状态等有关, 提示 Lp-PLA₂ 水平及活性受种族、年龄等多种因素影响。

3.4 Lp-PLA₂ 可以促进 AS, 是心脑血管疾病的独立危险因素^[11-12]。本研究结果显示, Lp-PLA₂ 与超重及肥胖 T2DM 患者的颈动脉 IMT 呈正相关, 且回归分析也显示较高水平的 Lp-PLA₂ 是颈动脉 IMT 增厚的主要危险因素, 提示血浆 Lp-PLA₂ 水平能较好地反映单纯 T2DM、超重及肥胖 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的严重程度, 对早期评估该类患者的糖尿病大血管病变有指导价值。日本一项研究^[13] 显示, 中老年男性 Lp-PLA₂ 活性与颈动脉 IMT 呈正相关, 与本研究结果相似。目前认为 Lp-PLA₂ 可作为动脉粥样硬化斑块血管炎症和易损性的生物标志物^[14], 可能在斑块炎症和发展中发挥位点特异性作用^[15], 其促进颈动脉斑块形成的可能机制主要为促炎、增强氧化脂蛋白代谢、损伤血管内皮细胞并诱导斑块不稳定, 高 Lp-PLA₂ 活性可反映 AS 的促炎应激反应^[16]。此外, 本研究回归分析提示, 较高水平的 LDL-C 也是颈动脉 IMT 增厚的危险因素, 与许多研究的观点一致^[17-18]。

综上所述, 超重及肥胖的 T2DM 患者血浆 Lp-PLA₂ 水平较高, 减重及控制 LDL-C 可能有利于降低 Lp-PLA₂ 水平。血浆 Lp-PLA₂ 水平与颈动脉 IMT 呈正相关, 为 T2DM 患者及早干预、改善大血管病变预后提供参考依据。

参考文献

[1] Chen J, Zhang H, Chen W. Chemiluminescence immunoassay for sensing lipoprotein-associated phospholipase A₂ in cardiovascular

risk evaluation[J]. Clin Chim Acta, 2019, 488:143-149.

- [2] Liu J, Wang W, Qi Y, et al. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and the progression of subclinical atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(6):532-542.
- [3] Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications[J]. Circ Res, 2016, 118(11):1723-1735.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [5] 廖二元, 袁凌青. 内分泌与代谢病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:1605-1606.
- [6] Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The impact of obesity on the cardiovascular system[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018:3407306.
- [7] De Stefano A, Mannucci L, Tamburi F, et al. Lp-PLA₂, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33:2058738419827154.
- [8] Jackisch L, Kumsaiy W, Moore JD, et al. Differential expression of Lp-PLA₂ in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids[J]. Diabetologia, 2018, 61(5):1155-1166.
- [9] Sakka S, Siahianidou T, Voyatzis C, et al. Elevated circulating levels of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in obese children[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(7):1119-1125.
- [10] Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels: observations from the Dallas Heart Study[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1):110-115.
- [11] Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA₂ and coronary heart disease in Chinese patients[J]. J Int Med Res, 2017, 45(1):159-169.
- [12] Ait-Oufella H, Mallat Z, Tedgui A. Lp-PLA₂ and sPLA₂: cardiovascular biomarkers[J]. Med Sci (Paris), 2014, 30(5):526-531.
- [13] Millwood IY, Bennett DA, Walters RG, et al. A genome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A₂ loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(5):1588-1599.
- [14] Bonnefont-Rousselot D. Lp-PLA₂, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques[J]. Ann Pharm Fr, 2016, 74(3):190-197.
- [15] Fenning RS, Burgert ME, Hamamdizic 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):e001477.
- [16] Marathe GK, Pandit C, Lakshmikanth CL, et al. To hydrolyze or not to hydrolyze: the dilemma of platelet-activating factor acetylhydrolase[J]. J Lipid Res, 2014, 55(9):1847-1854.
- [17] 罗松平, 朱虹, 林磊, 等. 颈动脉粥样硬化伴斑块形成的危险因素分析[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(10):909-912.
- [18] 张晶晶, 徐戈. HbA1c 与急性冠脉综合征及其危险严重程度的相关性分析[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(6):496-499.

[收稿日期 2020-09-15][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

荀靖琼, 康省, 唐敏娟, 等. 超重及肥胖 2 型糖尿病患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(5):460-463.