

### 【临床研究】

苗 艳, 阎 磊, 朱 清, 曹慧霞, 楚天舒, 邵凤民  
(河南省人民医院肾病风湿免疫科, 河南 郑州 450003)

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2015)06-0522-04

(Department of Rheumatism and Nephrology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

通信作者:邵凤民(1964-),男,河南柘城人,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肾小球疾病;E-mail: fengminshao@medmail.com.cn。

( $P < 0.05$ ) in the four groups. Scr was positive correlated with the age,the duration of diabetes ,TC,HDL,CRP,UAER,ACR which Lp-PLA2,and was negative correlated with HDL( $P < 0.05$ ). Linear regression analysis indicated UAER was positive correlated with ACR,Lp-PLA2 and the duration of diabetes,which was negative correlated with HDL( $P < 0.05$ );Scr was positive correlated with ACR( $P < 0.05$ ). Multiple logistic regression analysis found that the duration of diabetes,HDL,CRP,ACR and Lp-PLA2 were risk factors of UAER( $P < 0.05$ ),and Lp-PLA2,UAER and ACR were risk factors of Scr( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lp-PLA2 is an independent risk factor for albuminuria and renal function decline in DN patients,and may be used as indicators of the progress of DN.

**Key words:** diabetic nephropathy;lipoprotein-associated phospholipase A2;urinary albumin excretion rate;serum creatinine

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是世界范围的重大健康问题,30%~40%的2型DM患者可并发糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN),DN是终末期肾衰竭的重要原因之一。目前研究已证实微炎症状态、糖基化因子、生长因子/细胞因子、血流动力学因素及氧化应激参与了DN的发生。血浆脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2,Lp-PLA2)是新近发现的与炎症反应有密切关系的酶,可加强血管内炎症和动脉粥样硬化。已有研究表明,2型DM并发大血管及微血管病变患者血清Lp-PLA2水平升高。本研究主要对DN患者血Lp-PLA2、炎性介质水平、尿微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate,UAER)及血肌酐(serum creatinine,Scr)水平进行观察,探讨Lp-PLA2是否参与DN的发生、发展。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2011年1月至2014年1月在河南省人民医院体检中心、肾内科和内分泌科门诊和住院部就诊的2型DM患者240例。所有患者均符合世界卫生组织1999年2型DM诊断标准<sup>[1]</sup>。排除标准:(1)合并其他原发性或继发性肾脏疾病;(2)进入透析治疗;(3)进入观察期前4周内曾合并感染性疾病、自身免疫性疾病、急性冠状动脉综合征、严重肝功能不全、脑血管意外及恶性肿瘤;(4)进入观察期前4周内应用抗感染药物、激素、免疫抑制剂。根据UAER及Scr水平将研究对象分为4组。正常白蛋白尿组:UAER<20 μg·min<sup>-1</sup>,Scr<133 μmol·L<sup>-1</sup>;微量白蛋白尿组:UAER 20~200 μg·min<sup>-1</sup>;大量蛋白尿组:UAER>200 μg·min<sup>-1</sup>;终末期肾病组:Scr>178 μmol·L<sup>-1</sup>。每组入选病例60例。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意并签署同意书。

**1.2 方法** 采用问卷调查方式收集患者的一般资料,包括性别、年龄、DM病程、身高、体质量,并计算体质量指数(body mass index,BMI)。清晨空腹抽取静脉血10 mL,分离血清;留取1次晨尿标本;分送检验科,实验室检测指标包括Lp-PLA2、糖化血红蛋白

白(haemoglobin A1c,HbA1c)、三酰甘油(triglyceride,TG)、胆固醇(cholesterol,TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、Scr、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、UAER、尿白蛋白-肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio,ACR)。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;变量间相关性分析采用Pearson相关分析及多元线性回归分析;采用多元logistic回归分析DN微量白蛋白尿和肾功能下降的独立危险因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 4组患者一般资料比较** 结果见表1。4组患者男女比例及LDL组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),DM病程、ACR、Lp-PLA2水平组间两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),糖尿病病程、ACR、Lp-PLA2水平在终末期肾病组最高,在正常白蛋白尿组最低。与正常白蛋白尿组比较,微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组及终末期肾病组HbA1c、TG、UAER水平显著升高( $P < 0.05$ )。

表1 4组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the general information among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	正常白蛋白尿组 ( $n=60$ )	微量白蛋白尿组 ( $n=60$ )	大量蛋白尿组 ( $n=60$ )	终末期肾病组 ( $n=60$ )
男/女	27/33	29/31	27/33	32/28
年龄/岁	54.82±11.00	56.34±12.04	61.35±8.10 <sup>ab</sup>	61.52±8.62 <sup>ab</sup>
DM病程/a	5.16±3.92	9.35±5.79 <sup>a</sup>	11.90±2.59 <sup>ab</sup>	12.42±4.85 <sup>abc</sup>
BMI/kg·m <sup>-2</sup>	24.46±2.61	24.68±3.43	26.11±4.56 <sup>ab</sup>	26.07±4.13 <sup>ab</sup>
HbA1c/%	7.21±1.82	7.74±2.86 <sup>a</sup>	8.47±3.24 <sup>ab</sup>	7.62±2.27 <sup>ac</sup>
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.99±0.63	2.16±1.08 <sup>a</sup>	2.36±1.01 <sup>ab</sup>	2.18±1.58 <sup>ac</sup>
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.36±1.15	4.27±0.91	5.47±2.49 <sup>ab</sup>	5.51±2.07 <sup>ab</sup>
HDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.28±0.33	1.13±0.32	0.89±0.32 <sup>ab</sup>	0.96±0.45 <sup>ab</sup>
LDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.46±0.99	2.35±0.99	2.42±0.84	2.61±0.75
Scr/(μmol·L <sup>-1</sup> )	88.66±22.52	92.78±28.10	108.09±10.59 <sup>ab</sup>	318.86±121.11 <sup>abc</sup>
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	4.67±4.51	4.79±5.84	5.70±6.25 <sup>a</sup>	9.57±10.14 <sup>abc</sup>
UAER/(μg·min <sup>-1</sup> )	9.19±9.95	63.50±54.81 <sup>a</sup>	290.88±171.41 <sup>ab</sup>	302.87±119.33 <sup>ab</sup>
ACR/(mg·g <sup>-1</sup> )	23.85±17.53	186.10±105.85 <sup>a</sup>	275.72±104.67 <sup>ab</sup>	598.90±116.72 <sup>abc</sup>
Lp-PLA2/(μg·L <sup>-1</sup> )	243.46±82.91	283.08±75.42 <sup>a</sup>	341.81±88.27 <sup>ab</sup>	399.87±85.11 <sup>abc</sup>

注:与正常白蛋白尿组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与微量白蛋白尿组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与大量白蛋白尿组比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 蛋白尿与临床指标的相关性** 结果见表 2。Pearson 相关分析结果显示,4 组患者 DM 病程、BMI、TC、Scr、CRP、ACR 及 Lp-PLA2 水平与 UAER 均呈正相关( $P < 0.05$ );HDL 与 UAER 呈负相关( $P < 0.05$ );将上述变量作为自变量纳入多元线性回归分析,结果显示 ACR、Lp-PLA2、DM 病程与 UAER 均呈正相关( $P < 0.05$ )。

表 2 4 组患者 UAER 与临床指标的相关性分析  
Tab.2 Correlation analysis between UAER and clinical index in the four groups

指标	Pearson 相关分析		多元线性回归分析		
	<i>r</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>
DM 病程	0.411	0.000	5.854	3.396	0.001
ACR	0.597	0.000	0.261	5.944	0.000
Lp-PLA2	0.480	0.000	0.316	3.412	0.001
HDL	-0.350	0.000	-79.109	-3.730	0.000
BMI	0.135	0.037			
TC	0.249	0.000			
Scr	0.402	0.000			
CRP	0.228	0.000			

**2.3 Scr 与临床指标的相关性** 结果见表 3。Pearson 相关分析结果显示,4 组患者年龄、DM 病程、TC、CRP、UAER、ACR、Lp-PLA2 水平与 Scr 均呈正相关( $P < 0.05$ );HDL 与 Scr 水平呈负相关( $P < 0.05$ );将上述变量作为自变量纳入多元线性回归分析,结果显示 ACR 与 Scr 呈正相关( $P < 0.05$ )。

表 3 4 组患者 Scr 与临床指标的相关性分析  
Tab.3 Correlation analysis between Scr and clinical index in the four groups

指标	pearson 相关分析		多元线性回归分析		
	<i>r</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>
ACR	0.692	0.000	0.344	14.768	0.000
年龄	0.176	0.006			
DM 病程	0.331	0.000			
TC	0.211	0.001			
HDL	-0.158	0.014			
CRP	0.238	0.000			
UAER	0.402	0.000			
Lp-PLA2	0.394	0.000			

**2.4 多元 logistic 回归分析** 正常白蛋白尿、微量白蛋白尿及大量白蛋白尿作为应变量的多元 logistic 回归方程中,将年龄、DM 病程、BMI、Lp-PLA2、HbA1c、TG、TC、HDL、LDL、Scr、CRP 及 ACR 等因素放入回归方程,结果显示 DM 病程、HDL、CRP、ACR 和 Lp-PLA2 是影响 UAER 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。Scr  $< 133 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $133 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{Scr} \leq 178 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{Scr} > 178 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  作为应变量的多元 logistic 回归方程中,将年龄、DM 病程、BMI、Lp-PLA2、HbA1c、TG、TC、HDL、LDL、UAER、CRP 及 ACR 等因素放入回归方程,结果显示

Lp-PLA2、UAER、ACR 是影响 Scr 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 4 4 组患者白蛋白尿的多元 logistic 回归分析  
Tab.4 Multiple logistic regression analysis of the albumin-uric in the patients of the four groups

效应	模型拟合标准	似然比检验		
	简化后的模型的 -2 倍对数似然值	$\chi^2$	<i>df</i>	显著水平
截距	302.109	7.544	2	0.023
DM 病程	312.836	18.271	2	0.000
HDL	310.664	16.099	2	0.000
CRP	311.302	16.737	2	0.000
ACR	314.334	19.769	2	0.000
Lp-PLA2	308.505	13.940	2	0.001

表 5 4 组患者肾功能的多元 logistic 回归分析  
Tab.5 Multiple logistic regression analysis of the renal function in the patients of the four groups

效应	模型拟合标准	似然比检验		
	简化后的模型的 -2 倍对数似然值	$\chi^2$	<i>df</i>	显著水平
截距	190.628	5.006	2	0.042
UAER	192.903	7.281	2	0.006
ACR	254.651	69.029	2	0.000
Lp-PLA2	190.558	4.936	2	0.045

3 讨论

DN 目前被认为是一种多因素损害性疾病,其病理生理机制复杂。微量白蛋白尿出现及 ACR 升高是 DN 的早期临床标志,且有大量证据证实其升高程度与 DN 的进展成正相关。二者是目前 DN 患者诊断及分期的主要指标。

许多证据均表明 DN 的发生、发展与微炎症状态、糖基化因子、生长因子/细胞因子、血流动力学因素及氧化应激均有密切关系。研究表明,在 2 型 DM 患者中,CRP、白细胞介素-6 等多种急性期炎症标志物水平高于非糖尿病人群。炎症参与了 DN 的发生、发展过程<sup>[2]</sup>。其发病机制可能为炎症与内皮损伤之间存在关联:炎性因子的激活可以直接作用于内皮细胞或对血管内皮细胞的自我调节能力产生破坏作用,导致内皮功能障碍<sup>[3]</sup>;还可能通过氧化应激反应进一步加重内皮损伤。

Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族的一员,可以使氧化磷脂水解,由其介导产生的脂质介质如前列腺素类物质白三烯、溶血磷脂、血小板激活因子和氧化非酯化脂肪酸等在多种生理和病理条件下具有磷脂转运、膜修复、胞外水解及神经元转移因子的释放等功能,并且这些活性物质通过各自的作用途径,继续诱导生成更多的炎性因子,形成级联瀑布效应,促进炎症的发展。在血液中,Lp-PLA2 主要与 LDL 相结合<sup>[4]</sup>。

Lp-PLA2 对动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病的生物学作用已得到确认。有研究认为 Lp-PLA2 对冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险预测较超敏 CRP 有更大的价值<sup>[5]</sup>。前瞻性研究表明高水平的 Lp-PLA2 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险性预测因子<sup>[6]</sup>。Lp-PLA2 活性在代谢综合征患者中升高也得到证实<sup>[7]</sup>。有研究显示,Lp-PLA2 水平在 DM 无血管病变组、合并冠状动脉粥样硬化性心脏病组、合并肾脏病变组各组间比较差异均有统计学意义,可作为 DM 血管并发症的独立炎症指标及用于 DM 的危险分层<sup>[8]</sup>。

本研究旨在了解 Lp-PLA2 是否参与 DN 的发生、发展。结果显示,Lp-PLA2 水平在正常白蛋白尿组最低,而在终末期肾病组最高,组间比较差异有统计学意义。多元线性回归分析显示排除传统因素影响后,Lp-PLA2 仍然与 UAER、Scr 呈正相关;多元 logistic 回归方程显示 Lp-PLA2 是影响蛋白尿水平及肾功能损害进展的独立危险因素。以上结果表明,Lp-PLA2 与 DN 患者微量白蛋白尿及肾功能相关,Lp-PLA2 可能参与了 DM 微血管并发症的发生与发展。

此外,年龄、DM 病程、BMI、TC、CRP、HDL、ACR 等传统因素作为 DN 进展的危险因素已得到大量研究结果证实<sup>[2-9]</sup>。本研究亦得到相同的结果。因此,积极控制血糖、血压、血脂及减少尿蛋白排泄仍是 DN 的治疗基础。

综上所述,本研究结果显示,Lp-PLA2 是 DN 患者微量白蛋白尿水平和肾功能损害进展的独立危险因素之一,Lp-PLA2 参与了微量白蛋白尿产生和肾功能下降的病理过程,是微量白蛋白尿产生和肾功能下降的预测因素,可作为 DN 进展的指标。但是

Lp-PLA2 究竟是 DN 的致病因子还是 DN 的标志物?控制 Lp-PLA2 水平能否延缓 DN 的进展? 这些问题还需要大规模的随机对照临床研究加以验证。

参考文献:

[1] 索新华. 糖尿病诊断及治疗进展[J]. 新乡医学院学报,2014, 31(4):275-277.

[2] 谭静,殷闯,郭明好,等. 血清胱抑素 C 和 C 反应蛋白联合检测在评估糖尿病肾损害中的应用价值[J]. 新乡医学院学报, 2013,30(4):290-291.

[3] Lavi S,Mc Connell J P,Rihal C S,*et al.* Local production of lipo- protein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation;association with early coronary atheroscle- rosis and endothelial dysfunction in humans[J]. *Circulation*,2007, 2(15):72-74.

[4] Epps K C,Wilensky R L. Lp-PLA2-a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease[J]. *J Intern Med*,2011,269 (1):94-106.

[5] Anderson J L. Lipoprotein-associated phespholipese A2; an inde- pendent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention[J]. *Am J Cardinl*,2008,101(12A):23F- 33F.

[6] Koenig W,Kbuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease;the epidemiological evi- dence[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2009,23(1):85-92.

[7] 黄果,何秋蓉,李萍. 代谢综合征患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 活 性变化的特征[J]. 华西医学,2008,23(2):338-339.

[8] 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[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011,25(1):24-27.

[9] Tien K J,Tu S T,Chen H C,*et al.* Triglycerides are independently associated with albuminuria in Taiwanese Type 2 diabetic patients [J].*J Endocrinol Invest*,2012,35(9):800-803.

( 本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)

( 上接第 521 页)

[11] Kito H,Fukuchi M,Miyazaki T,*et al.* Surgical treatment for e- sophageal cancer[J]. *Dig Surg*,2007,24(1):88-95.

[12] 刘俊,吕长兴,王家明,等. 104 例胸段食管癌左胸路术后局 部复发规律及放疗靶区范围探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013,22(2):111-114.

[13] 叶尔佳,王昊飞,郑小康,等. 胸段食管癌术后复发模式与放 疗靶区的设计[J]. 暨南大学学报:医学版,2011,32(4):411- 414.

[14] 毛友生,赫捷,程贵余,等. 我国食管癌外科治疗的现状与未 来对策[J]. 中华肿瘤杂志,2010,32(6):401-404.

[15] 薛恒川,吴昌荣,张振斌,等. 胸段食管癌胸腹二区淋巴结清 扫及转移规律[J]. 癌症,2007,26(9):1020-1024.

[16] 单娟,潘振华,袁翎,等. 食管癌根治术后吻合口复发的放射

治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(15):1226-1228.

[17] 蔡文杰,辛培玲,陈雅云. 食管胸段鳞癌术后预防照射靶区初 步分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(18):1403-1406.

[18] Yu E,Tai P,Younus J,*et al.* Postoperative extended-volume ex- ternal-beam radiation therapy in high-risk esophageal cancer pa- tients;a prospective experience[J]. *Curr Oncol*,2009,16(4): 48-54.

[19] Yu E,Dar R,Rodrigues G B,*et al.* Is extended volume external beam radiation therapy covering the anastomotic site beneficial in post-esophagectomy high risk patients [J]. *Radiother Oncol*, 2004,73(2):141-148.

[20] 乔学英,周道安,蔺强,等. 食管癌术后预防照射范围的临床 研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2006,15(5):379-382.

( 本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)