

糖尿病视网膜病变患者血清 Lp-PLA2 水平的影响因素分析

惠朝晖¹, 张永顶², 张庆侠³, 孙彦¹, 石琼梅¹, 马芳¹

作者单位:¹(518055) 中国广东省深圳市南山区西丽人民医院社康管理中心检验中心;²(518055) 中国广东省深圳市, 香港大学深圳医院检验科;³(518055) 中国广东省深圳市第六人民医院检验科

作者简介: 惠朝晖, 毕业于广西中医学院, 本科, 副主任检验技师, 研究方向: 社区检验中心的技术指导。

通讯作者: 惠朝晖. guoxj3001@163.com

收稿日期: 2018-05-15 修回日期: 2018-11-06

Influencing factors of serum Lp-PLA2 level in patients with diabetic retinopathy

Zhao-Hui Hui¹, Yong-Ding Zhang², Qing-Xia Zhang³, Yan Sun¹, Qiong-Mei Shi¹, Fang Ma¹

¹Clinical Laboratory Center, Community Health Management Center, Xili People's Hospital of Nanshan District, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China; ²Clinical Laboratory, The University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China; ³Clinical Laboratory, Sixth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhao-Hui Hui. Clinical Laboratory Center, Community Health Management Center, Xili People's Hospital of Nanshan District, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China. guoxj3001@163.com

Received: 2018-05-15 Accepted: 2018-11-06

Abstract

• **AIM:** To probe into the related influencing factors of serum lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) level in patients with diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Totally 174 cases of patients with type 2 diabetes mellitus and who treated in Department of Endocrinology from September 2015 to September 2017 were selected as the research objects, and were divided into the non-diabetic retinopathy group (NDR), non-proliferative diabetic retinopathy group (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy group (PDR) according to the results of fundus examination. Then, the age, sex, body mass index (BMI), blood pressure, blood glucose, blood lipids, vascular endothelial growth factor (VEGF), C-reactive protein (CRP), and Lp-PLA2 levels and other clinical data of three groups of patients were collected and compared.

• **RESULTS:** There was significant differences in the duration of diabetes, fasting blood glucose (FBP), 2h

postprandial blood glucose (2hBP), HbA1c, triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), VEGF, CRP, Lp-PLA2 between the three groups of patients ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum TG, TC, HDL-C and CRP levels between NPDR group and NDR group ($P > 0.05$). While there was significant difference in biochemical indexes of patients between PDR group and NDR group ($P < 0.05$). The VEGF, CRP and Lp-PLA2 in the PDR group were significantly higher than those in the NPDR group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis found that the serum Lp-PLA2 was positively correlated with age, course of disease, 2hBG, TG, VEGF and CRP ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that serum Lp-PLA2 was positively correlated with the course of diabetes mellitus and serum level of VEGF ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The level of serum Lp-PLA2 in patients with diabetic retinopathy are significantly increased, which the level is positively correlated with the duration of diabetes and serum VEGF level, thus it can be used as diagnostic index for diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; serum lipoprotein-associated phospholipase A2; blood lipid; blood glucose; vascular endothelial growth factor

Citation: Hui ZH, Zhang YD, Zhang QX, *et al.* Influencing factors of serum Lp-PLA2 level in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18 (12): 2213-2216

摘要

目的: 探讨影响糖尿病视网膜病变(DR)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平的相关因素。

方法: 选取 2015-09/2017-09 我院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 174 例为研究对象, 根据眼底检查结果分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组、非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)组及增生性糖尿病视网膜病变(PDR)组 3 组, 收集并比较三组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、血压、血糖、血脂、血管内皮生长因子(VEGF)、C 反应蛋白(CRP)及 Lp-PLA2 水平等临床资料。

结果: 三组患者的糖尿病病程、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、VEGF、CRP、Lp-PLA2 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); NPDR 组患者血清 TG、

TC、HDL-C及CRP水平与NDR组患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而PDR组患者各项生化指标与NDR组患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);PDR组患者VEGF、CRP、Lp-PLA2均较NPDR组患者显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析发现,血清Lp-PLA2与患者年龄、糖尿病病程、2hPG、TG、VEGF、CRP呈正相关;回归分析发现,血清Lp-PLA2与糖尿病病程、血清VEGF水平呈显著正相关。

结论:DR患者血清Lp-PLA2水平显著升高,其水平与糖尿病病程、血清VEGF水平呈正相关,可作为DR诊断的参考指标。

关键词:糖尿病视网膜病变;血清脂蛋白相关磷脂酶A2;血脂;血糖;血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.21

引用:惠朝晖,张永顶,张庆侠,等.糖尿病视网膜病变患者血清Lp-PLA2水平的影响因素分析.国际眼科杂志2018;18(12):2213-2216

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是临床常见的糖尿病微血管并发症之一,流行病学研究显示,2型糖尿病患者的DR发病率可达20%~40%^[1]。现阶段研究发现,炎性反应在DR的发生、发展过程中扮演重要角色,同时,动脉硬化也不仅仅是糖尿病大血管并发症的危险因素,其与微血管病变密切相关^[2-3]。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)是动脉粥样硬化性炎症的重要标志物,多项研究显示其血清水平与心血管疾病的发生有关,而且其在DR的发生及进展中的作用也逐渐被重视^[4]。本研究通过比较无糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)、非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)及增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者的血清Lp-PLA2水平及临床资料,以期探讨DR患者血清Lp-PLA2水平的影响因素,明确Lp-PLA2在DR发病机制中的作用,为DR的诊疗提供理论指导。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取2015-09/2017-09我院内分泌科收治的2型糖尿病患者174例为研究对象,所有患者均接受直接眼底镜检查或眼底荧光素血管造影检查,根据眼底检查结果并参照2002年全球糖尿病视网膜病变项目组制定的糖尿病视网膜病变国际临床分级标准^[5],分为NDR组、NPDR组、PDR组3组。本研究获深圳市南山区西丽人民医院伦理委员会批准。

1.1.1 纳入标准 (1)参照2010年美国糖尿病协会(ADA)修订的《糖尿病诊疗指南》^[6]关于2型糖尿病的诊断标准进行确诊;(2)接受直接眼底镜检查或眼底荧光素血管造影检查者;(3)自愿签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病或继发性糖尿病患者;(2)合并心脑血管疾病、恶性肿瘤、肝肾功能不全及急性慢性感染者;(3)出现糖尿病酮症、高渗昏迷、乳酸中毒等急性并发症者;(4)非糖尿病视网膜病变者;(5)入组前1mo内未使用抗凝药物、降脂药物及接受

视网膜病变治疗者;(6)合并高血压、高血脂等代谢综合征疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 基本资料 所有患者入院时电子建档,收集患者性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、血压、血糖控制情况等基本资料。所有患者均于清晨静息状态下安排专人测量右臂血压,记录收缩压(SBP)、舒张压(DBP),入院后连续测量3d,取平均值。

1.2.2 血清生化指标检测 所有患者均于清晨空腹取肘静脉血6mL,分别置于2支含肝素钠的抗凝管内,用于空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血管内皮生长因子(VEGF)、C反应蛋白(CRP)及Lp-PLA2检测。同时,所有患者均行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)测试,口服75g葡萄糖后2h取血3mL,用于餐后2h血糖水平(2hPG)检测。其中,FPG、2hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C及CRP检测采用美国贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪及配套试剂盒进行;HbA1c检测采用伯乐D-10糖化血红蛋白分析仪及配套试剂盒进行;VEGF、Lp-PLA2检测采用武汉博士德生物工程有限公司生产的VEGF、Lp-PLA2 ELISA试剂盒进行。所有实验操作均严格按照试剂盒说明书进行。

统计学分析:采用SPSS20.0统计学软件进行统计分析。年龄、BMI、血清生化指标等符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,三组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料以率表示,组间比较行 χ^2 检验。双变量相关分析采用Pearson相关分析。多因素分析中,纳入单因素分析有意义的因素进行多因素二分类Logistic回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床资料的比较 三组患者的性别构成比、年龄、BMI、SBP、DBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而糖尿病病程、FPG、2hPG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C、VEGF、CRP、Lp-PLA2比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。NPDR组患者血清TG、TC、HDL-C及CRP水平与NDR组患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而PDR组患者各项生化指标与NDR组患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);PDR组患者VEGF、CRP、Lp-PLA2均较NPDR组患者显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 血清Lp-PLA2与临床资料的相关性分析 Pearson相关分析发现,血清Lp-PLA2与患者年龄、糖尿病病程、2hPG、TG、VEGF、CRP均呈正相关($r=0.158、0.390、0.181、0.168、0.385、0.281$,均 $P<0.05$),见表3。

2.3 血清Lp-PLA2与临床资料的Logistic回归分析 选取单因素分析比较具有显著差异的指标(患者年龄、糖尿病病程、2hPG、TG、VEGF、CRP)作为自变量($X_1 \sim X_6$),并进行赋值,所有实验室实测数值($X_3 \sim X_6$)小于正常范围赋值1,正常范围赋值2,大于正常范围赋值3;患者年龄(X_1)小于50岁赋值1,50~<60岁赋值2,60岁及以上赋值3;糖尿病病程小于3a赋值1,4~<6a赋值2,6a及以上赋值3;以血清Lp-PLA2为因变量,进行二分类Logistic多因素回归分析发现,血清

表1 三组患者临床资料的比较

指标	NDR 组(n=60)	NPDR 组(n=59)	PDR 组(n=55)	F/ χ^2	P
男性(例,%)	34(56.67)	32(54.24)	29(52.73)	0.184	0.912
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.54 \pm 5.62	61.93 \pm 5.59	62.43 \pm 6.02	0.346	0.708
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	5.09 \pm 2.47	7.41 \pm 2.52	9.15 \pm 2.83	35.252	<0.01
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.04 \pm 2.71	23.24 \pm 2.65	23.20 \pm 2.53	0.096	0.909
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.35 \pm 2.26	9.64 \pm 2.78	9.76 \pm 1.72	6.754	0.002
2hPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	14.33 \pm 2.31	15.73 \pm 2.92	16.35 \pm 2.17	10.002	<0.01
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	8.05 \pm 1.38	8.72 \pm 1.36	9.02 \pm 1.44	7.388	<0.01
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	130.32 \pm 17.86	131.45 \pm 17.05	132.36 \pm 15.80	0.209	0.811
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	74.23 \pm 11.42	74.73 \pm 11.37	76.62 \pm 9.56	0.765	0.467
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.54 \pm 0.56	1.74 \pm 0.70	1.93 \pm 0.77	4.735	0.010
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.65 \pm 0.87	4.97 \pm 0.91	5.24 \pm 0.96	6.029	0.003
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.31 \pm 0.35	1.21 \pm 0.28	1.18 \pm 0.22	3.213	0.043
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.02 \pm 0.79	3.34 \pm 0.77	3.51 \pm 0.82	5.706	0.004
VEGF($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	85.57 \pm 23.82	145.76 \pm 34.75	172.34 \pm 36.70	111.418	<0.01
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	4.79 \pm 2.84	5.70 \pm 2.65	9.57 \pm 4.14	34.484	<0.01
Lp-PLA2($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	126.64 \pm 36.47	154.05 \pm 39.95	181.33 \pm 47.78	24.951	<0.01

表2 三组患者临床资料两两比较统计分析结果

指标	NDR 组 vs NPDR 组		NDR 组 vs PDR 组		NPDR 组 vs PDR 组	
	t	P	t	P	t	P
糖尿病病程	5.072	<0.01	8.213	<0.01	3.472	0.001
FPG	2.780	0.006	3.739	<0.01	0.275	0.784
2hPG	2.903	0.004	4.822	<0.01	1.279	0.203
HbA1c	2.667	0.009	3.688	<0.01	1.144	0.255
TG	1.723	0.088	3.125	0.002	1.380	0.170
TC	1.961	0.052	3.457	0.001	1.542	0.126
HDL-C	1.719	0.088	2.360	0.020	0.633	0.528
LDL-C	2.237	0.027	3.262	0.001	1.142	0.256
VEGF	11.037	<0.01	15.161	<0.01	3.972	<0.01
CRP	1.807	0.073	7.271	<0.01	5.985	<0.01
Lp-PLA2	3.910	<0.01	6.933	<0.010	3.315	0.001

表3 血清 Lp-PLA2 与临床资料的相关性分析

统计值	性别	年龄	糖尿病病程	BMI	FPG	2hPG	HbA1c	SBP	DBP	TG	TC	HDL-C	LDL-C	VEGF	CRP
r	0.039	0.158	0.390	-0.038	0.059	0.181	0.140	0.099	0.059	0.168	0.123	-0.113	0.148	0.385	0.281
P	0.604	0.037	<0.01	0.618	0.442	0.017	0.065	0.191	0.440	0.026	0.106	0.139	0.051	<0.01	<0.01

表4 血清 Lp-PLA2 与临床资料的 Logistic 回归分析

指标	非标准化系数		标准系数	t	P	95% CI
	B	标准误差				
常量	22.973	39.386	-	0.606	0.545	-53.886 ~ 101.632
年龄 \geq 60 岁	0.426	0.569	0.052	0.749	0.455	-0.697 ~ 1.549
糖尿病病程 \geq 6a	4.121	1.308	0.236	3.150	0.002	1.538 ~ 6.703
2hPG \geq 11.8mmol/L	1.136	1.473	0.054	0.772	0.441	-1.771 ~ 4.044
TG \geq 2mmol/L	7.226	5.421	0.091	1.333	0.184	-3.477 ~ 17.929
VEGF \geq 91.1pg/mL	0.256	0.079	0.240	3.248	0.001	0.101 ~ 0.412
CRP \geq 10mg/L	1.452	0.946	0.112	1.534	0.127	-0.416 ~ 3.320

Lp-PLA2与糖尿病病程、血清 VEGF 水平呈显著正相关($P<0.05$),见表4。

3 讨论

DR 是糖尿病患者因眼部微血管病变而导致的视功

能损伤,多因胰岛素代谢异常所致,胰岛素代谢异常可通过细胞膜离子通道增加 Na⁺、Ca²⁺的浓度,提高血管平滑肌细胞对升压物质的反应性,促进血管收缩,进而诱发高血压,同时,胰岛素水平的升高可促进平滑肌细胞增生及表

型改变,影响血管结构与功能,导致动脉粥样硬化^[6-7]。既往研究认为,高血糖所致的血流动力学改变是诱发DR的危险因素,但单纯针对高血糖的治疗方案疗效并不理想^[8]。研究显示,动脉粥样硬化与DR的发生密切相关。Dimitrova等^[9]报道DR微血管病变与全身性大血管病变有关,提示二者可能存在同样的致病机制,而动脉粥样硬化作为公认的大血管病变的独立危险因素,也可能参与DR的发生过程。戎健等^[10]报道DR患者冠状动脉粥样硬化发生率较非DR组显著升高,回归分析发现,DR与冠状动脉粥样硬化呈独立相关性。动脉粥样硬化是一种全身性疾病,眼组织内小动脉硬化会导致动脉血管壁增厚,从而影响视网膜微循环,诱发DR。

Lp-PLA2是血管内膜的巨噬细胞及T淋巴细胞等分泌的一类丝氨酸酯酶,正常生理状态下,其主要与LDL结合,参与水解氧化的LDL-C,部分结合高密度脂蛋白(HDL)与极低密度脂蛋白(VLDL),与血清血脂水平相关。此外,动脉粥样硬化斑块内Lp-PLA2表达量显著升高,临床上可作为动脉粥样硬化炎症和心血管风险因素的重要指标^[11]。本研究结果显示,血清Lp-PLA2表达水平在NDR组、NPDR组、PDR组依次升高,各组间差异均有统计学意义($P<0.05$),提示Lp-PLA2在DR发生、进展中发挥作用,随着DR病情的加重,其血清表达显著升高。回归分析发现,血清Lp-PLA2与糖尿病病程、血清VEGF水平呈显著正相关($P<0.05$)。糖尿病病程越长,则患者暴露在高血糖、高血脂、高血压等危险因素之中的时间越长。研究显示,在糖尿病病程 $\geq 5a$ 者,其DR发病率及致盲率越高^[12]。

VEGF是目前公认的DR发病机制中的核心作用因子,可通过结合血管内皮细胞VEGF受体,促进血管内皮细胞增殖,诱导血管生成并参与介导炎症反应^[13]。糖尿病所致的微循环受阻是眼组织VEGF高表达的主要因素,其导致DR的作用机制主要包括:(1)促进视网膜新生血管生成,而新生血管脆性增加,易发生出血及微动脉瘤;(2)促进一氧化氮(NO)的释放,增加血管通透性,使得纤维蛋白原等大分子物质渗出并形成纤维蛋白凝胶,同时,促进视网膜组织增生,进而造成视力损伤甚至失明^[14];(3)刺激炎症因子的释放,参与炎症反应,进而加重DR进展。Lp-PLA2与VEGF呈正相关,表明其可能与VEGF存在同样的致病机理。刘星星^[15]报道Lp-PLA2可通过缺氧诱导因子(HIF-1 α)及雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)信号通路调节VEGF的表达。Canning等^[16]报道Lp-PLA2的水解产物——溶血磷脂胆碱可结合VEGF受体-2,增加血管通透性,进而影响视网膜血管的功能,且在给予Lp-PLA2抑制剂后可明显改善血-视

网膜屏障的损伤。

综上所述,DR患者血清Lp-PLA2水平显著升高,其水平与糖尿病病程、血清VEGF水平呈正相关,提示Lp-PLA2可能通过VEGF途径参与DR的发生、发展,同时,其在不同DR患者间表达水平存在差异,可作为DR诊断的参考指标。

参考文献

- 1 沈旻倩,杨华,袁源智,等.上海市嘉定区社区2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变的流行病学调查.中国临床医学2017;24(5):723-727
- 2 马燕,姜燕荣.炎症反应和炎性因子与糖尿病视网膜病变的研究进展.中华实验眼科杂志2013;31(1):86-90
- 3 丁秋爱,游志鹏.糖尿病视网膜病变与免疫炎症关系的研究进展.南昌大学学报(医学版)2017;57(6):97-100
- 4 朱红云,鞠海兵,王爽,等.糖尿病视网膜病变患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2水平变化及其相关因素分析.中国糖尿病杂志2017;25(8):707-710
- 5 温婷,袁锋,尚茹茹,等.糖尿病与动脉粥样硬化相关机制的研究.中华临床医师杂志(电子版)2016;10(7):999-1002
- 6 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-S69
- 7 赵梦雅.伴脂代谢紊乱的糖尿病视网膜病变研究进展.中华实验眼科杂志2017;35(7):655-659
- 8 Fu X, Xia H, Mao H, et al. The effect of glycaemic control in type 2 diabetic patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2016;39(12):1-6
- 9 Dimitrova G, Kato S. Association of systemic cardio-vasculature status with retinal vascular endothelium in diabetes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(1):21-25
- 10 戎健,于长青,陈静,等.2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变与冠状动脉粥样硬化的关系.中华眼底病杂志2013;29(1):13-17
- 11 景丽丽,刘冬梅,崔丽红,等.老年糖尿病合并下肢动脉硬化与总胆红素及脂蛋白相关磷脂酶A2关系.中国慢性病预防与控制2018;26(1):59-61
- 12 李妍.糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析.中国实用眼科杂志2016;34(4):329-333
- 13 王娟娟.视网膜Müller细胞来源的VEGF在糖尿病诱导的视网膜炎症及血管病变中的作用.中南大学2010
- 14 谢安明,王雅君,崔丽琼.血管内皮祖细胞与VEGF对增生性糖尿病视网膜病变新生血管形成的影响.西安交通大学学报(医学版)2013;34(2):233-236
- 15 刘星星. Lp-PLA-2调节VEGF的表达及分子机制.吉林大学2016
- 16 Canning P, Kenny BA, Prise V, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(26):7213-7218