

网络出版时间: 2023-01-20 16:39:41 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail//34.1065.R.20230119.1743.026.html>

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病患者白蛋白尿的相关性研究

倪会芳, 丁源, 付群, 贺慧甜, 吴文迅

摘要 目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2) 与 2 型糖尿病(T2DM) 患者发生白蛋白尿的相关性。方法 选取 200 例 T2DM 患者, 收集患者的一般资料及相关实验室指标。根据尿白蛋白/肌酐比值(UACR) 将其分为正常白蛋白尿组(UACR < 30 mg/g, $n = 66$)、微量白蛋白尿组(30 mg/g ≤ UACR < 300 mg/g, $n = 64$) 和大量白蛋白尿组(UACR ≥ 300 mg/g, $n = 70$)。并采用 Lp-PLA2 三分位数将患者分为低 Lp-PLA2 组(Lp-PLA2 < 104 ng/ml, $n = 66$)、中 Lp-PLA2 组(104 ng/ml ≤ Lp-PLA2 < 161 ng/ml, $n = 67$) 和高 Lp-PLA2 组(Lp-PLA2 ≥ 161 ng/ml, $n = 67$)。采用单因素方差分析和非参数检验比较各组间变量差异; Pearson 相关和 Spearman 相关分析 Lp-PLA2 与各指标间相关性; 多因素 Logistic 回归分析探讨 T2DM 患者发生白蛋白尿的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评价 Lp-PLA2 对 T2DM 患者发生白蛋白尿的预测价值。结果 大量白蛋白尿组 Lp-PLA2 水平明显高于正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组, 微量白蛋白尿组 Lp-PLA2 水平高于正常白蛋白尿组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着 Lp-PLA2 三分位数的递增, 患者 UACR 逐渐增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示 T2DM 患者 Lp-PLA2 水平与糖尿病病程、收缩压(SBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr) 和 UACR 呈正相关, 与肾小球滤过率(eGFR) 呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 Lp-PLA2 [$OR = 1.046$, 95% $CI(1.031, 1.060)$] 是 T2DM 患者发生白蛋白尿的独立危险因素($P < 0.05$)。Lp-PLA2 预测 T2DM 患者发生白蛋白尿的 ROC 曲线下面积为 0.902 [95% $CI(0.862,$

0.942)] 最佳切点值为 148 ng/ml, 敏感度为 65.7%, 特异度为 98.5%。结论 Lp-PLA2 与 T2DM 患者白蛋白尿的发生密切相关, 为临床糖尿病肾病的诊断和治疗提供了新的思路。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 2 型糖尿病; 白蛋白尿; 尿白蛋白/肌酐比值

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)02-0321-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.026

随着人们生活质量的提高与饮食结构的改变, 糖尿病患病率呈逐年上升趋势。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD) 是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 常见的微血管并发症, 也是终末期肾脏病变(end-stage renal disease, ESRD) 的主要原因之一^[1]。DKD 通常起病隐匿, 早期仅表现为微量白蛋白尿, 一旦进展为大量白蛋白尿期后, 发展至 ESRD 的速度大大加快, 因而早期预防、筛查及治疗对于延长 DKD 患者的生存期, 提高其生活质量至关重要。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是一种新型炎症性标志物, 与炎症反应和动脉粥样硬化密切相关^[2]。既往研究^[3]表明 T2DM 患者 Lp-PLA2 基因表达增加, 高表达的 Lp-PLA2 与糖尿病的发生有关。Siddiqui et al^[4] 研究发现, Lp-PLA2 可增加糖尿病患者并发视网膜病变的风险, 提示 Lp-PLA2 可能参与了糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR) 的发生过程。DKD 与 DR 都属于糖尿病微血管并发症, 当前国内外关于 Lp-PLA2 与白蛋白尿的研究较少, 因此, 该研究主要探讨 Lp-PLA2 与 T2DM 患者白蛋白尿的

2022-12-15 接收

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(编号: 18A320068)

作者单位: 郑州大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450052

作者简介: 倪会芳, 女, 硕士研究生;

吴文迅, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: wwxun@163.com

0.88-0.97) were independent predictors of thymoma risk ($P < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) of the maximum CT values on enhancement was 0.884, with a sensitivity of 68.4% and a specificity of 96.8%; the AUC of the maximum degree of enhancement was 0.833, with a sensitivity of 89.5% and a specificity of 72.6%.

Conclusion Quantitative parameters based on enhanced CT are helpful for the preoperative prediction of thymoma risk stratification. The predictive efficacy of the maximum CT values on enhancement is superior to that of the maximum degree of enhancement.

Key words computed tomography; enhanced quantitative value; prediction; pathological grade; thymoma

相关性,以便为 DKD 的早期预防、筛查及治疗提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 4 月—2020 年 6 月于郑州大学第一附属医院内分泌科住院的 200 例 T2DM 患者,均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)诊断标准。排除标准:① 1 型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病;② 合并糖尿病急性并发症者;③ 严重心脑血管疾病者;④ 严重肝功能不全者;⑤ 先天性或继发性肾脏疾病患者;⑥ 近 3 个月应用过血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)药物的患者。本研究获得郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(编号:2021-KY-4117-002),患者均知情同意。

1.2 研究方法 收集所有患者的性别、年龄、糖尿病病程等一般资料信息,并由专业人员测量身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure,SBP)和舒张压(diastolic blood pressure,DBP),计算体质量指数(body mass index,BMI), $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。所有患者禁食 8~10 h,于次日晨起空腹采集静脉血。采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)。应用全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting bloodglucose,FBG)、三酰甘油(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、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)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血肌酐(serum creatinine,Scr)和尿酸(uric acid,UA)等生化指标。采用双抗体夹心免疫层析法(试剂盒购自北京热景生物技术有限公司)测定血 Lp-PLA2。留取患者晨尿标本,采用免疫比浊法测定尿白蛋白,采用酶法检测肌酐水平,并计算尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio,UACR)。肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)根据 2006 年我国制定的改良 MDRD 公式计算: $eGFR = 175 \times \text{Scr}^{-1.234} \times (\text{年龄})^{-0.179} \times (\text{女性} \times 0.79)$ [5]。

1.3 分组 参照《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[6],根据 UACR 结果将患者分为正常白蛋白尿组(UACR < 30 mg/g, $n = 66$)、微量白蛋白尿组($30 \text{ mg/g} \leq \text{UACR} < 300 \text{ mg/g}$, $n = 64$)和大量白蛋白尿组(UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$, $n = 70$)。采用 Lp-PLA2 三分位数将患者分为低 Lp-PLA2 组(Lp-PLA2 < 104

ng/ml, $n = 66$)、中 Lp-PLA2 组($104 \text{ ng/ml} \leq \text{Lp-PLA2} < 161 \text{ ng/ml}$, $n = 67$)和高 Lp-PLA2 组(Lp-PLA2 $\geq 161 \text{ ng/ml}$, $n = 67$)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关和 Spearman 相关分析 Lp-PLA2 与各指标之间的相关性;多因素 Logistic 回归分析探讨 T2DM 患者发生白蛋白尿的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评价 Lp-PLA2 对 T2DM 患者发生白蛋白尿的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同尿白蛋白水平各组一般资料和生化指标比较 大量白蛋白尿组 Lp-PLA2 水平明显高于正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组,微量白蛋白尿组 Lp-PLA2 水平高于正常白蛋白尿组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组糖尿病病程、SBP、HbA1c、FBG、BUN、Scr、UA、eGFR 和 UACR 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组性别、年龄、BMI、DBP、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 不同 Lp-PLA2 水平各组一般资料和生化指标比较 随着 Lp-PLA2 三分位数的增加,患者 UACR 逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组糖尿病病程、HbA1c、FBG、BUN、Scr、eGFR 和 Lp-PLA2 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组性别、年龄、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C 和 UA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 Lp-PLA2 与各指标间相关性分析 结果显示,T2DM 患者 Lp-PLA2 水平与糖尿病病程、SBP、HbA1c、FBG、BUN、Scr 和 UACR 呈正相关,与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$),见表 3。

2.4 T2DM 患者发生白蛋白尿影响因素的 Logistic 回归分析 以 UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 作为判断 T2DM 患者发生白蛋白尿的依据,以是否发生白蛋白尿为因变量(是 = 1,否 = 0),以性别、年龄、糖尿病病程、BMI、SBP、DBP、HbA1c、FBG、TG、TC、HDL-C、LDL-C 和 Lp-PLA2 为自变量行单因素 Logistic 回归分析,结果显示:糖尿病病程、SBP、HbA1c、FBG 和 Lp-PLA2 是 T2DM 患者发生白蛋白尿的影响因素($P <$

表1 不同尿蛋白水平各组一般资料和生化指标比较 [n(n1/n2) ,M(P₂₅ P₇₅) $\bar{x} \pm s$]

变量	正常白蛋白尿组 (n=66)	微量白蛋白尿组 (n=64)	大量白蛋白尿组 (n=70)	检验统计量 (χ^2 /F/H值)	P值
性别(男/女)	39/27	35/29	40/30	0.258	0.879
年龄(岁)	54.3 ± 11.0	58.2 ± 12.7	56.5 ± 11.1	1.866	0.157
糖尿病病程(年)	5(1,10)	9(4,12)	12(8,16)*#	23.743	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.78 ± 2.24	23.13 ± 1.47	23.14 ± 0.92	1.082	0.341
SBP(kPa)	18.09 ± 1.86	18.62 ± 2.13	19.15 ± 2.39*	4.454	0.013
DBP(kPa)	11.31 ± 0.93	11.44 ± 1.46	11.70 ± 1.46	1.866	0.158
HbA1c(%)	8.53 ± 1.89	8.71 ± 1.42	10.32 ± 1.85*#	21.920	<0.001
FBG(mmol/L)	7.93 ± 2.46	8.20 ± 1.20	10.30 ± 3.47*#	17.237	<0.001
TG(mmol/L)	1.59 ± 1.27	1.75 ± 0.89	1.81 ± 1.30	0.631	0.533
TC(mmol/L)	3.91 ± 1.07	3.98 ± 0.93	4.03 ± 0.96	0.237	0.789
HDL-C(mmol/L)	1.14 ± 0.25	1.07 ± 0.33	1.04 ± 0.31	2.033	0.134
LDL-C(mmol/L)	2.35 ± 0.96	2.47 ± 0.81	2.60 ± 0.69	1.538	0.217
BUN(mmol/L)	5.16 ± 1.11	5.83 ± 1.91	7.90 ± 3.41*#	24.642	<0.001
Scr(μmol/L)	63.5 ± 15.4	69.1 ± 15.3	95.2 ± 59.4*#	14.109	<0.001
UA(μmol/L)	269.5 ± 78.0	272.6 ± 90.5	304.4 ± 84.5*#	3.575	0.030
eGFR[ml/(min · 1.73 m ²)]	114.4(108.7,123.5)	105.3(100.2,116.1)*	93.0(56.8,104.2)*#	61.323	<0.001
UACR(mg/g)	15.20(12.10,23.29)	81.87(59.71,127.11)*	450.51(380.61,537.64)*#	176.836	<0.001
Lp-PLA2(ng/ml)	93.1 ± 26.6	132.6 ± 31.7*	200.4 ± 58.5*#	114.617	<0.001

与正常白蛋白尿组比较: * P < 0.05; 与微量白蛋白尿组比较: # P < 0.05

表2 不同 Lp-PLA2 水平各组一般资料和生化指标比较 [n(n1/n2) ,M(P₂₅ P₇₅) $\bar{x} \pm s$]

变量	低 Lp-PLA2 组 (n=66)	中 Lp-PLA2 组 (n=67)	高 Lp-PLA2 组 (n=67)	检验统计量 (χ^2 /F/H值)	P值
性别(男/女)	32/34	39/28	31/36	2.161	0.339
年龄(岁)	54.9 ± 12.6	57.9 ± 11.1	56.1 ± 11.2	1.100	0.335
糖尿病病程(年)	6(2,10)	8.5(4,15)	12(5,16)*	17.183	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.73 ± 1.84	23.28 ± 1.83	23.05 ± 1.06	1.913	0.150
SBP(kPa)	18.35 ± 2.00	18.62 ± 2.26	19.02 ± 2.26	1.689	0.187
DBP(kPa)	11.44 ± 1.46	11.57 ± 1.33	11.44 ± 1.20	0.147	0.864
HbA1c(%)	8.69 ± 1.78	9.25 ± 2.03	9.69 ± 1.81*	4.679	0.010
FBG(mmol/L)	7.75 ± 2.05	9.46 ± 3.13*	9.30 ± 2.77*	8.122	<0.001
TG(mmol/L)	1.76 ± 1.41	1.54 ± 0.93	1.86 ± 1.12	1.380	0.254
TC(mmol/L)	4.01 ± 0.98	3.92 ± 0.98	4.00 ± 1.01	0.146	0.864
HDL-C(mmol/L)	1.11 ± 0.28	1.07 ± 0.29	1.06 ± 0.33	0.404	0.668
LDL-C(mmol/L)	2.51 ± 0.96	2.39 ± 0.80	2.52 ± 0.70	0.568	0.567
BUN(mmol/L)	5.46 ± 1.27	6.07 ± 2.71	7.46 ± 3.16*#	11.103	<0.001
Scr(μmol/L)	66.65 ± 15.70	73.79 ± 42.02	88.58 ± 49.73*#	5.552	0.005
UA(μmol/L)	279.0 ± 82.4	267.0 ± 84.2	302.0 ± 87.4	2.952	0.055
eGFR[ml/(min · 1.73 m ²)]	114.3(107.4,121.3)	105.7(97.2,115.7)*	95.2(59.4,105.5)*#	34.936	<0.001
UACR(mg/g)	18.10(12.51,59.71)	69.12(29.39,185.40)*	399.24(301.35,541.23)*#	95.288	<0.001
Lp-PLA2(ng/ml)	82.29 ± 12.9	135.97 ± 18.5*	210.58 ± 49.4*#	279.421	<0.001

与低 Lp-PLA2 组比较: * P < 0.05; 与中 Lp-PLA2 组比较: # P < 0.05

0.05)。以 T2DM 患者是否发生白蛋白尿为因变量 (是 = 1, 否 = 0), 以性别、年龄、BMI 和单因素回归分析有统计学意义的因素为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 Lp-PLA2 [OR = 1.046, 95% CI(1.031, 1.060)] 是 T2DM 患者发生白蛋白

尿的独立危险因素 (P < 0.05), 见表 4、5。

2.5 Lp-PLA2 预测 T2DM 患者发生白蛋白尿的 ROC 曲线 以 UACR ≥ 30 mg/g 为分界点作为判断 T2DM 患者发生白蛋白尿的依据, 绘制 ROC 曲线, 结果显示 Lp-PLA2 预测 T2DM 患者发生白蛋白尿

的 ROC 曲线下面积为 0.902 [95% CI (0.862 , 0.942)],见图 1。当 Lp-PLA2 为 148 ng/ml 时,约登指数最大为 0.642,故以 148 ng/ml 为最佳切点值 敏感度为 65.7% 特异度为 98.5% 见表 6。

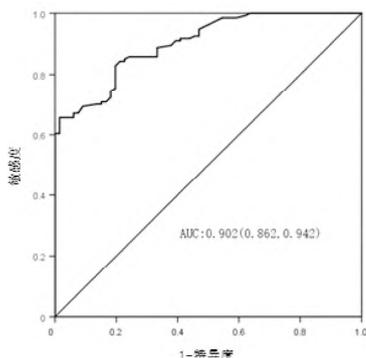


图1 Lp-PLA2 预测 T2DM 患者发生白蛋白尿的 ROC 曲线

3 讨论

DKD 是由糖尿病引起的肾脏病变,是 T2DM 最常见的微血管并发症之一,其临床特征是尿白蛋白逐渐增加和肾小球滤过率逐渐下降^[7]。早期 DKD 症状多不明显,仅表现为肾脏体积增大,肾小球滤过率增加,肾小球出现基底膜增厚,系膜扩张等形态学改变,开始出现微量白蛋白尿,随着肾脏损伤程度的加重,尿白蛋白逐渐增多,肾功能逐渐减退,最终导致 ESRD。临床上治疗 DKD 较为困难,因此早期预防、筛查及治疗对于延缓 DKD 的发生发展,提高患者生活质量至关重要。

Lp-PLA2 是磷脂酶超家族中的亚型之一,是近年来发现的一种炎性标志物。它主要由巨噬细胞和

表3 Lp-PLA2 与各指标间相关性分析

变量	糖尿病病程	SBP	HbA1c	FBG	BUN	Scr	eGFR	UACR
$r(r_s)$ 值	0.320*	0.148	0.219	0.150	0.286	0.183	-0.411*	0.726*
P 值	<0.001	0.018	0.001	0.017	<0.001	0.005	<0.001	<0.001

* 为 r_s 值

表4 T2DM 患者发生白蛋白尿的单因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
性别	0.120	0.301	0.158	0.691	1.127	(0.625, 2.033)
年龄	0.023	0.013	2.974	0.085	1.023	(0.997, 1.049)
糖尿病病程	0.109	0.028	15.725	<0.001	1.116	(1.057, 1.177)
BMI	0.142	0.097	2.141	0.143	1.152	(0.953, 1.393)
SBP	0.023	0.010	5.692	0.017	1.023	(1.004, 1.043)
HbA1c	0.340	0.101	11.399	0.001	1.404	(1.153, 1.711)
FBG	0.239	0.078	9.537	0.002	1.271	(1.091, 1.479)
Lp-PLA2	0.047	0.007	47.523	<0.001	1.048	(1.034, 1.062)

表5 T2DM 患者发生白蛋白尿的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
性别	0.252	0.439	0.330	0.566	1.287	(0.545, 3.039)
年龄	0.026	0.018	1.929	0.165	1.026	(0.990, 1.064)
糖尿病病程	0.059	0.036	2.726	0.099	1.061	(0.989, 1.139)
BMI	0.033	0.123	0.071	0.790	1.033	(0.812, 1.315)
SBP	0.014	0.015	0.888	0.346	1.015	(0.985, 1.045)
HbA1c	0.209	0.190	1.205	0.272	1.232	(0.849, 1.790)
FBG	-0.006	0.120	0.002	0.963	0.994	(0.786, 1.258)
Lp-PLA2	0.045	0.007	38.201	<0.001	1.046	(1.031, 1.060)
常量	-11.400	3.840	8.812	0.003	0	-

- 代表无数据

表6 Lp-PLA2 预测 T2DM 患者发生白蛋白尿的 ROC 曲线

指标	AUC	SE	95% CI	P 值	约登指数	切点值(ng/ml)	敏感度(%)	特异度(%)
Lp-PLA2	0.902	0.020	(0.862, 0.942)	<0.001	0.642	148	65.7	98.5

淋巴细胞产生和分泌,可以水解多不饱和脂肪酸酰基上的氧化卵磷脂,生成游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)和溶血卵磷脂(lysophosphatidylcholine, LPC)等促炎物质,这些产物与动脉粥样硬化和血管内皮功能障碍有关^[8]。Garg et al^[9]研究发现初诊T2DM患者Lp-PLA2活性升高,考虑可能与机体高血糖状态有关。此外,Canning et al^[10]研究还发现,Lp-PLA2与DR有关,DKD与DR都属于糖尿病微血管并发症,因此探讨血清Lp-PLA2水平与T2DM患者白蛋白尿的关系显得尤为重要。

本研究对血清Lp-PLA2水平与T2DM患者发生白蛋白尿之间的关系进行探讨,发现大量白蛋白尿组Lp-PLA2水平明显高于正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组,微量白蛋白尿组Lp-PLA2水平高于正常白蛋白尿组。随着Lp-PLA2三分位数的递增,患者UACR逐渐增加,提示Lp-PLA2与白蛋白尿密切相关,是反映T2DM患者发生白蛋白尿的较敏感指标。相关性分析显示Lp-PLA2与UACR呈正相关,Logistic回归分析表明Lp-PLA2是T2DM患者发生白蛋白尿的独立危险因素,这与既往研究^[11]相一致,提示Lp-PLA2可能参与了T2DM患者白蛋白尿的发生过程。ROC曲线显示Lp-PLA2预测T2DM患者发生白蛋白尿的曲线下面积为0.902,敏感度为65.7%,特异度为98.5%,表明Lp-PLA2对早期DKD具有一定的诊断预测价值。Lp-PLA2参与了T2DM患者白蛋白尿的发生发展,考虑其机制为:①Lp-PLA2可与LDL结合,生成FFA和LPC等促炎物质,促进动脉粥样硬化,损伤肾脏血管;②糖尿病患者Lp-PLA2活性增加,血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)浓度升高,导致肾小球通透性增加和白蛋白尿形成^[12];③Lp-PLA2促进花生四烯酸和前列腺素等活性物质产生,这些物质可参与肾脏高功能状态的形成^[13];④Lp-PLA2与机体炎症反应和胰岛素抵抗有关,在慢性炎症与胰岛素抵抗的双重刺激下,肾小球滤过和灌注增加,肾脏血管损伤,出现白蛋白尿^[14]。Lp-PLA2、炎症反应与胰岛素抵抗之间相互作用,可能同时参与T2DM患者白蛋白尿的发生过程。

本研究还发现大量白蛋白尿组的糖尿病病程、HbA1c和FBG高于正常白蛋白尿组和微量白蛋白尿组,Lp-PLA2与糖尿病病程、HbA1c和FBG呈正相关,这可能是由于高血糖状态引起血管内皮应激反应,诱导机体产生炎症介质,损伤肾脏血管,促进白蛋白尿的发生,其中炎症反应在白蛋白尿的发生

发展中起着重要作用。此外,本研究还发现三组SBP水平相比较,差异有统计学意义,相关性分析显示Lp-PLA2与SBP呈正相关,这与既往研究^[15]相一致,说明高血压与T2DM患者白蛋白尿的发生发展有关,Lp-PLA2作为一种血管炎性标志物参与其中。然而本研究中DBP三组间差异无统计学意义,考虑与人群差异或样本量不足有关,需要进一步探讨。

综上所述,本研究验证了血清Lp-PLA2水平与T2DM患者白蛋白尿的发生发展密切相关,为DKD的早期诊断和治疗提供一定的参考依据。本研究为横断面研究,不能推断Lp-PLA2与白蛋白尿之间的因果关系;样本量有限,未纳入降糖方案等资料,未来需要更多前瞻性研究来探讨。

参考文献

- [1] Lin J R, Wang Z T, Sun J J, et al. Gut microbiota and diabetic kidney diseases: Pathogenesis and therapeutic perspectives [J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(4): 308-18.
- [2] Fras Z, Tršan J, Banach M. On the present and future role of Lp-PLA(2) in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 17(4): 954-64.
- [3] 孙明忠, 周中卫, 季禹乔, 等. 2型糖尿病患者外周血单核细胞亚群脂蛋白相关磷脂酶A2基因表达研究[J]. *中华内分泌代谢杂志* 2017, 33(10): 822-7.
- [4] Siddiqui M K, Kennedy G, Carr F, et al. Lp-PLA2 activity is associated with increased risk of diabetic retinopathy: a longitudinal disease progression study [J]. *Diabetologia* 2018, 61(6): 1344-53.
- [5] Ma Y C, Zuo L, Chen J H, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17(10): 2937-44.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志* 2019, 11(1): 15-28.
- [7] Delautre A, Hannedouche T, Couchoud C, et al. Diabetic kidney disease versus non-diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients on dialysis: An observational cohort [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2022, 5(4): e00281.
- [8] Li Y, Wang W, Yang H, et al. Negative correlation between early recovery and lipoprotein-associated phospholipase A2 levels after intravenous thrombolysis [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(4): 3000605221093303.
- [9] Garg S, Madhu S V, Suneja S. Lipoprotein associated phospholipase A2 activity & its correlation with oxidized LDL & glycaemic status in early stages of type-2 diabetes mellitus [J]. *Indian J Med Res* 2015, 141(1): 107-14.
- [10] Canning P, Kenny BA, Prise V, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal

- vasopermeability during diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(26): 7213–8.
- [11] 张伟亚, 卢宇, 张青青, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和胱抑素 C 对糖尿病肾脏疾病早期诊断应用价值的研究 [J]. *中国糖尿病杂志* 2021, 29(8): 601–5.
- [12] Perico N, Remuzzi A, Dardan J, et al. Platelet-activating factor alters glomerular barrier size selectivity for macromolecules in rats [J]. *Am J Physiol*, 1991, 261(1 Pt 2): F85–90.
- [13] 武 仪. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与 2 型糖尿病患者肾病分期的相关性分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [14] Hu Y, Li T T, Zhou W, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract* 2019, 150: 194–201.
- [15] 商丽娜, 李 华, 杨再刚, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病大血管病变相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(12): 1326–8, 1331.

Correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus

Ni Huifang, Ding Yuan, Fu Qun, He Huitian, Wu Wenxun

(Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

Abstract Objective To explore the correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) level and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 200 T2DM patients were chosen to collect general data and relevant laboratory indicators. According to the urinary albumin/creatinine ratio (UACR), they were divided into normal group (UACR < 30 mg/g, $n = 66$), microalbuminuria group ($30 \text{ mg/g} \leq \text{UACR} < 300 \text{ mg/g}$, $n = 64$) and macroalbuminuria group (UACR $\geq 300 \text{ mg/g}$, $n = 70$). On the basis of Lp-PLA2 tertile, they were divided into low Lp-PLA2 group (Lp-PLA2 < 104 ng/ml, $n = 66$), medium Lp-PLA2 group ($104 \text{ ng/ml} \leq \text{Lp-PLA2} < 161 \text{ ng/ml}$, $n = 67$) and high Lp-PLA2 group (Lp-PLA2 $\geq 161 \text{ ng/ml}$, $n = 67$). Group differences were compared by analysis of variance and nonparametric test. Associations between Lp-PLA2 and other indicators were performed by Pearson correlation and Spearman correlation. Related factors of albuminuria in T2DM patients were explored by multivariate Logistic regression analysis. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate the predictive value of Lp-PLA2 for albuminuria in T2DM patients. **Results** Lp-PLA2 was significantly higher in the macroalbuminuria group than that in both the normal group and the microalbuminuria group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the normal group, Lp-PLA2 in the microalbuminuria group increased ($P < 0.05$). With the increase in Lp-PLA2 tertile, there was gradual increase in UACR, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that Lp-PLA2 was positively correlated with duration of DM, systolic blood pressure (SBP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), UACR and negatively correlated with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 [OR = 1.046, 95% CI (1.031, 1.060)] was an independent risk factor for albuminuria ($P < 0.05$). The AUC of Lp-PLA2 for predicting albuminuria was 0.902 [95% CI (0.862, 0.942)]. The cut-off value of Lp-PLA2 was 148 ng/ml, the sensitivity was 65.7% and specificity was 98.5%. **Conclusion** Lp-PLA2 is closely related to the albuminuria in T2DM patients, which provides a new method for the diagnosis and treatment of diabetic kidney disease (DKD).

Key words lipoprotein-associated phospholipase A2; type 2 diabetes mellitus; albuminuria; urinary albumin/creatinine ratio