

[文章编号] 1007-3949 (2011) 19-02-0143-04

· 临床研究 ·

# 慢性肾衰患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 与动脉粥样硬化的关系

张祖隆, 王蕴倩

(贵阳医学院附属医院肾内科, 贵州省贵阳市 550004)

[关键词] 慢性肾功能衰竭; 脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub>; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中膜厚度

**[摘要]** **目的** 研究慢性肾功能衰竭患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) 水平与动脉粥样硬化的关系。**方法** 选择慢性肾功能衰竭患者 100 例和健康对照 40 例采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平, 超声技术检测颈动脉内膜中膜厚度和粥样硬化斑块。比较慢性肾衰患者与对照组血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平及慢性肾功能衰竭患者不同分组间 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平, 并对影响颈动脉颈动脉内膜中膜厚度的多因素进行逐步回归分析。**结果** 慢性肾功能衰竭患者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显高于健康对照组 ( $232.16 \pm 59.36 \mu\text{g/L}$  比  $129.47 \pm 29.72 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ); 透析者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显高于未透析者 ( $261.84 \pm 50.82 \mu\text{g/L}$  比  $204.73 \pm 53.95 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ); 未透析者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平与内生肌酐清除率呈负相关 ( $r = -0.567$ ,  $P < 0.01$ )。有颈动脉粥样斑块者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显高于无动脉粥样斑块者 ( $281.33 \pm 39.72 \mu\text{g/L}$  比  $188.46 \pm 35.02 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ )。多因素逐步回归分析均显示血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关 ( $\beta = 0.735$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 慢性肾功能衰竭患者动脉硬化病变与血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平有关, 血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平升高可能参与了慢性肾功能衰竭患者动脉粥样硬化的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Role of Lipoprotein-associated Phospholipase A<sub>2</sub> on Atherosclerosis in Patients with Chronic Renal Failure

ZHANG Zu-Long, and WANG Yun-Qian

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

**[KEY WORDS]** Kidney Failure, Chronic; Lipoprotein-associated Phospholipase A<sub>2</sub>; Atherosclerosis; Intima-Middle Thickness of Carotid Artery

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate whether atherosclerosis may be accelerated by lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods** 100 patients of CRF and 40 healthy volunteers were involved in the study. The levels of plasma Lp-PLA<sub>2</sub> were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Intima-middle thickness (IMT) and prevalence atherosclerotic plaques of the extracranial common carotid artery were measured by high-resolution B-mode ultrasonography. The CRF group level of plasma Lp-PLA<sub>2</sub> was compared with the control group. The levels of plasma Lp-PLA<sub>2</sub> were compared between the different groups in patients with CRF.

The multiple stepwise regression analysis was used for the multi-factor of affecting the carotid artery IMT. **Results** Higher plasma Lp-PLA<sub>2</sub> levels were found in patients with CRF ( $232.16 \pm 59.36 \mu\text{g/L}$ ) as compared with those in healthy controls ( $129.47 \pm 29.72 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ). Lp-PLA<sub>2</sub> levels in dialysis patients ( $261.84 \pm 50.82 \mu\text{g/L}$ ) were significantly higher than in pre-dialysis patients ( $204.73 \pm 53.95 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ). Lp-PLA<sub>2</sub> levels increased with the progression of renal dysfunction and inversely correlated with creatinine clearance (Ccr) ( $r = -0.567$ ,  $P < 0.01$ ). Patients with carotid artery atherosclerotic plaques showed significantly higher levels of Lp-PLA<sub>2</sub> ( $281.33 \pm 39.72 \mu\text{g/L}$ ) as compared with patients without carotid artery atherosclerotic plaques ( $188.46 \pm 35.02 \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ). By multiple stepwise regression analysis strong association was still present between Lp-PLA<sub>2</sub> levels and carotid artery IMT ( $\beta = 0.735$ ,  $P < 0.01$ ) in the CRF patients. **Conclusion** The results indicate that atherosclerosis is associated with increase of plasma Lp-

[收稿日期] 2010-10-29

[作者简介] 张祖隆, 学士, 副主任医师, 研究方向为肾病风湿病及血液净化, E-mail 为 zhangzulong@medmail.com.cn。王蕴倩, 硕士, 住院医师, 研究方向为慢性肾病, E-mail 为 wangxunq@126.com。

PLA<sub>2</sub> in CRF patients. The elevated levels of Lp-PLA<sub>2</sub> may be involved in the occurrence and development of atherosclerosis for CRF patients.

慢性肾衰(chronic renal failure, CRF)患者是发生动脉粥样硬化性疾病的高危人群,其心脑血管疾病的患病率及相关病死率均远远高于普通人群<sup>[1]</sup>。近年研究表明脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> (lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, Lp-PLA<sub>2</sub>) 是一般人群动脉粥样硬化的独立危险因素,是一个新的炎症反应标志物,本研究旨在观察 CRF 患者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平,并探讨其与慢性肾衰患者动脉粥样硬化的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

CRF 患者 100 例(血液透析 39 例,非透析治疗 51 例),其中男 57 例,女 45 例,年龄 18~80 岁,平均  $50.7 \pm 15.9$  岁。正常健康对照组 40 例,男 23 例,女 17 例,年龄 20~80 岁,平均  $46.7 \pm 14.3$  岁,经体检排除高脂血症、高血压、糖尿病、心脑血管疾病及肝肾功能损害。所有研究对象在 1 个月内未有过感染、手术、创伤及服用阿司匹林、 $\beta$ -受体阻滞剂、降脂药物,近 6 个月内未使用过激素和免疫抑制剂治疗、不合并恶性肿瘤和妊娠。

### 1.2 颈动脉内膜中膜厚度(IMT)和粥样斑块检测

参照文献[2]的方法进行。受检者仰卧,从颈根部开始向上逐段连续超声观察右颈总动脉及分叉处的横轴和纵轴实时二维图像,取舒张期末(即同步记录心电图显示 R 波时)图像,测量管腔-内膜界面的前缘到中层-外膜界面前缘的垂直距离作为 IMT,判别标准<sup>[2]</sup>: ①IMT 正常:颈总动脉最大 < 1.0 mm,分叉处后壁  $\leq 1.0$  mm。②IMT 增厚:颈总动脉  $\geq 1.0$  mm,或分叉处 > 1.0 mm。③粥样斑块:突向管腔的局灶性动脉壁增厚必须在纵轴和横轴图像的同部位见到,其厚度超过相邻区域的 IMT 至少 50%,回声不均匀或明显增厚。

### 1.3 血浆脂蛋白相关磷脂酶检测

所有研究对象均于晨起空腹采肘静脉血 2 mL, EDTA-K2 抗凝,使用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 浓度,试剂盒购自美国 R&D 公司。

### 1.4 统计学处理

用 SPSS15.0 软件。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,相关分析采用 Spearman 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平

对照组血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 为  $129.47 \pm 29.72$   $\mu\text{g/L}$ , CRF 组为  $232.16 \pm 59.56$   $\mu\text{g/L}$ , CRF 患者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显高于对照组 ( $P < 0.01$ )。透析者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平 ( $261.84 \pm 50.82$   $\mu\text{g/L}$ ) 明显高于未透析者 ( $204.73 \pm 53.95$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ )。CRF 组中未透析者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平随肾功能减退而升高。未透析者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平与内生肌酐清除率(Ccr)呈负相关 ( $r = -0.567$ ,  $P < 0.01$ ; 表 1 和图 1 Table 1 and Figure1)

表 1. 两组受试者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平

Table 1. The comparison of the levels of plasma Lp-PLA<sub>2</sub> in the two groups

| 分 组     | <i>n</i> | Ccr (mL/min) | Lp-PLA <sub>2</sub> ( $\mu\text{g/L}$ ) |
|---------|----------|--------------|---|
| 对照组     | 40       | —            | $129.47 \pm 29.72$                      |
| CRF 组   | 100      | —            | $232.16 \pm 59.56^a$                    |
| 未透析者    | 51       | —            | $204.73 \pm 53.95$                      |
| 肾功能代偿期  | 5        | 50~80        | $136.02 \pm 26.17$                      |
| 肾功能失代偿期 | 18       | 20~50        | $185.91 \pm 36.24$                      |
| 肾衰竭期    | 20       | 10~20        | $218.92 \pm 42.50$                      |
| 尿毒症期    | 8        | <10          | $255.12 \pm 69.67$                      |
| 透析者     | 49       | —            | $261.84 \pm 50.82^b$                    |
| 腹透      | 10       | <10          | $257.19 \pm 74.65$                      |
| 血透      | 39       | <10          | $263.03 \pm 43.98$                      |

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与未透析者比较; 肾功能代偿期、失代偿期、肾衰竭期和尿毒症期比较,  $F = 9.288$ ,  $P < 0.01$ 。

### 2.2 有无颈动脉粥样斑块的慢性肾衰患者脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平及其他指标

颈动脉有粥样斑块者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平显著高于无颈动脉粥样斑块者,其年龄、血清 BUN 和 Scr 高于无颈动脉粥样斑块者,其血清 ALB 低于无颈动脉粥样斑块者,其余指标两组间差异无显著性(表 2, Table 2)。

将血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平、年龄、性别、吸烟史、透析时间、平均动脉压、Glu、Scr、尿素氮、总胆固醇、TG、LDL、HDL、ApoA1、ApoB、ALB 进行多因素逐步回归分

析,结果显示影响颈动脉 IMT 的有血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平 (标准回归系数  $\beta = 0.735, P < 0.01$ )、总胆固醇 ( $\beta = 0.406, P < 0.01$ )、年龄 ( $\beta = 0.399, P < 0.01$ )、透析时

间 ( $\beta = 0.362, P < 0.01$ )、LDL ( $\beta = 0.308, P < 0.01$ )、ALB ( $\beta = -0.324, P < 0.01$ )。其中以血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平对 IMT 值影响度最大(见表 2)。

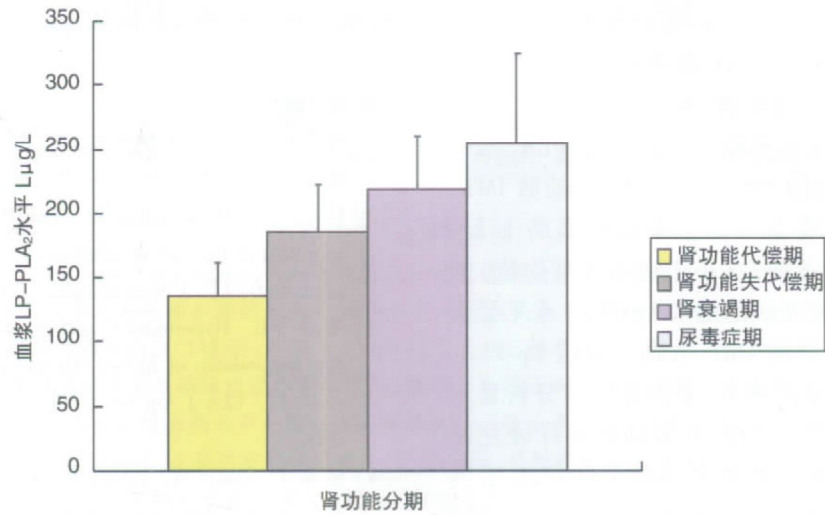


图 1. 慢性肾功能衰竭未透析患者不同肾功能分期血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平

Figure 1. The levels of Lp-PLA<sub>2</sub> in non-dialysis patients of different renal function stages

表 2. 有无颈动脉粥样斑块的 CRF 患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 水平及其他指标的比较

Table 2. The comparison of plasma levels of Lp-PLA<sub>2</sub> and other indicators between existence carotid artery plaques and no carotid artery plaque in CRF patients

| 指 标          | 无颈动脉粥样斑块 n = 54 | 有颈动脉粥样斑块 n = 46 | P 值   |
|--------------|-----------------|-----------------|-------|
| 男 (例)        | 29              | 28              |       |
| 年龄 (岁)       | 51.37 ± 14.07   | 61.13 ± 10.32   | 0.092 |
| ALB (g/L)    | 34.17 ± 3.74    | 31.52 ± 4.26    | 0.001 |
| BUN (mmol/L) | 18.72 ± 1.0     | 21.33 ± 1.1     | 0.004 |
| Scr (μmol/L) | 522.35 ± 27.30  | 762.29 ± 34.73  | 0.012 |
| Glu (mmol/L) | 4.95 ± 0.59     | 4.91 ± 0.86     | 0.809 |
| TC (mmol/L)  | 4.23 ± 0.65     | 4.50 ± 0.84     | 0.073 |
| TG (mmol/L)  | 1.76 ± 0.93     | 1.82 ± 1.12     | 0.749 |
| HDL (mmol/L) | 1.13 ± 0.37     | 1.02 ± 0.35     | 0.139 |
| LDL (mmol/L) | 2.20 ± 0.66     | 2.43 ± 0.77     | 0.108 |
| ApoA1 (g/L)  | 1.07 ± 0.30     | 0.96 ± 0.32     | 0.090 |
| ApoB (g/L)   | 0.80 ± 0.16     | 0.92 ± 0.37     | 0.023 |
| 平均动脉压 (mmHg) | 136.85 ± 14.57  | 139.44 ± 14.25  | 0.368 |
| 吸烟史 (例)      | 14 (25.92%)     | 21 (43.75%)     | 0.058 |

3 讨 论

随着透析技术的发展,慢性肾衰竭患者的生存率得到普遍提高。目前心血管疾病已取代感染成为

慢性肾衰竭患者主要并发症,近 50% CRF 患者的死亡原因是心血管疾病所致<sup>[3]</sup>。动脉粥样硬化是发生心血管疾病重要的病理学基础,大量临床研究证实 CRF 患者存在进展性动脉粥样硬化,并且在透析治疗前就已经开始<sup>[4]</sup>。动脉粥样硬化是慢性炎症的反应过程,而 CRF 患者长期存在以炎症细胞因子轻度升高为特征微炎症状态<sup>[5]</sup>,可能是导致其高发动脉粥样硬化性心血管疾病的原因之一。近年研究表明,慢性炎症、营养不良及动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 在慢性肾功能衰竭病人中普遍存在且相互关联:慢性炎症是动脉粥样硬化及营养不良的独立预测因素,在血透病人中炎症指标甚至是心血管疾病及其死亡除年龄外的唯一预测因素<sup>[6]</sup>。微炎症状态在慢性肾衰竭进展恶化中起着重要作用,是促使动脉粥样硬化性心血管疾病发生、发展,并最终导致死亡率增加的重要原因。

目前,越来越多研究表明在动脉粥样硬化的发病机制及预防性治疗上,脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) 可能是一般人群动脉粥样硬化的独立危险因素,是一个新的炎症反应标志物,能独立于传统的危险因素之外预测动脉粥样硬化的风险,但在 CRF 患者中是否可作为同样的动脉粥样硬化炎症反应标志物,其与慢性肾衰患者动脉粥样硬化病变之间关系的研究尚未见报道。过去评价动脉粥样硬化常用病理学检查和动脉造影检查,但这些方法为有创性检

查,尤其是对 CRF 患者来说,很多情况限制接受有创性检查,故通过无创性的颈动脉内-中层膜厚度及斑块的检测了解动脉粥样硬化的程度是目前较公认的检查全身动脉粥样硬化的手段<sup>[7]</sup>。

本研究结果表明,血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平 CRF 组显著高于正常健康对照组,CRF 组中血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平透析者显著高于未透析者,未透析者 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平与内生肌酐清除率呈负相关。血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平明显增高(大于平均值)的 CRF 患者,颈动脉 IMT、斑块阳性率及心血管事件发生率均明显高于 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平轻度至中度增高(小于或等于平均值)的患者。有颈动脉粥样斑块的血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平显著高于无动脉粥样斑块的 CRF 患者。血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平与颈动脉 IMT 呈正相关,多因素回归分析显示血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平仍与 CRF 患者动脉粥样硬化密切相关,是影响这部分患者颈动脉 IMT 的重要因素,表明高 Lp-PLA<sub>2</sub> 血症可能是影响 CRF 患者动脉粥样硬化发生或发展的独立危险因素。

本研究中 CRF 患者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平显著高于正常对照组,以对照组血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 均值为正常上限(95% 可信度),64.15% 未透析者、93.88% 透析者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平增高,提示 CRF 患者普遍存在高 Lp-PLA<sub>2</sub> 血症,且随肾功能恶化而加重。Lp-PLA<sub>2</sub> 是炎症细胞产生的酶,在一般人群是一个新的炎症反应标志物,在 CRF 患者中普遍存在的高 Lp-PLA<sub>2</sub> 血症应与其微炎症状态有关,提示 Lp-PLA<sub>2</sub> 可能可以作为 CRF 患者系统性低水平炎症反应综合征的特异性标志物。

故认为,CRF 患者动脉硬化病变与血浆 Lp-

PLA<sub>2</sub> 水平有关,血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平升高可能参与了 CRF 患者动脉粥样硬化的发生、发展,是其发生动脉粥样硬化的独立危险因素。降低血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平控制微炎症状态可能是预防慢性肾衰患者动脉粥样硬化性疾病的一个重要途径。

#### [参考文献]

- [1] 邹和群. 慢性肾脏病患者脑血管病的预防 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21 (3): 169.
- [2] Erbay SH, O'Callaghan M, Shah P, et al. Prospective evaluation of the role of atherosclerosis on cerebral atrophy: pilot study [J]. J Neuroimaging, 2008, 18 (4): 375-380.
- [3] Weir MR. Hypertension and the kidney: perspectives on the relationship of kidney disease and cardiovascular disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4 (12): 2 045-050.
- [4] Shoji T, Emoto M, Tabata T. et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure [J]. Kidney Int, 2002, 61 (6): 2 187-492.
- [5] Kaysen GA. The microinflammatory state in dremia: causes and potential consequences [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12 (7): 1 549-557.
- [6] Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, et al. Cross-talk between inflammation, coagulation/fibrinolysis and vascular access in hemodialysis patients [J]. J Vasc Access, 2008, 9 (4): 248-253.
- [7] Macphee CH, Nelson J, Zalewski A. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> as a target of therapy [J]. Curr Opin Lipidol, 2005, 16 (4): 442-446.

(此文编辑 李小玲)