

原发性高血压患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 浓度水平及临床意义的研究

刘丽娟 李琳 柳茵 刘维军

摘要 目的 观察高血压患者血浆中脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 水平, 探讨它与 EH 的关系及其临床意义。 **方法** 选择原发性高血压病患者 120 例。按临床诊断为: 1 级 30 例, 2 级 43 例, 3 级 47 例; 又据危险分层分为: 低中危组 33 例, 高危组 38 例, 极高危组 49 例; 健康对照组 40 例, 测定脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2), 并记录高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血脂等临床指标。 **结果** 高血压组 LP-PLA2 水平显著高于对照组, 极高危组中 LP-PLA2 水平显著高于高危组和低中危组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); LP-PLA2 与危险分层、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 呈显著的正相关 ($P < 0.05$)。 **结论** 外周血浆中 LP-PLA2 水平随血压的升高而升高, 它可能参与了高血压的发生、发展过程。

关键词 高血压 磷脂酶 A2 危险因素 炎症

Concentration of Lipoprotein-associated Phospholipase A2 in Blood Plasma and Its Clinical Significance in Patients with Essential hypertension. Liu Lijuan, Li Lin, Liu Yin, Liu WeiJun. Medical College of Qinghai University, Qinghai 810001, China

Abstract Objective To observe the level of LP-PLA2 in the plasma of patients with hypertension, and to explore its relationship with EH and its clinical significance. **Methods** Totally 120 EH patients were selected and graded by clinical diagnosis: stage I 30 cases, stage II 43 cases, stage III 47 cases; graded by risk stratification: low-risk group 33 cases, high-risk group 38 cases, very high-risk group 49 cases. Forty cases were in the control group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipids and other clinical parameters were detected. **Results** LP-PLA2 of hypertension group were significantly higher than that in the control group, and LP-PLA2 of very high-risk group were significantly higher than that in high-risk group and low-risk group ($P < 0.01$). LP-PLA2 showed a significant positive correlation with risk stratification, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($P < 0.05$). **Conclusion** LP-PLA2 in peripheral blood increased with the severity of hypertension. It may be involved in the occurrence and development of hypertension.

Key words Hypertension; Phospholipase A2; Risk Factors; Inflammation

随着人们压力的增加、饮食习惯的改变, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生率和致残率逐年上升, 几乎占全球致死疾病的 50%^[1], 尤以高血压病最显著, 严重影响人们的身心健康和生活质量。有研究发现原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是一种慢性、炎症反应性疾病^[2], 从 EH 的发生、发展到对靶器官的损伤, 内皮功能紊乱引发的血管炎症是主要的病理特征。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2) 是一个新近发现的炎症因子, 且与动脉粥样硬化密切相关^[3]。本研究观察 EH 患者外周血浆中 LP-PLA2 的水平变化, 并与传统的危险因素进行相关分析, 探

讨其临床意义。

资料与方法

1. 研究对象: 依据 2010 年修订版中国高血压防治指南诊断标准^[4] 选择 2011 年 12 月 ~ 2012 年 9 月青海大学附属医院心内科门诊及住院的高血压患者 120 例 (男性 59 例, 女性 61 例), 平均年龄 54.65 ± 4.69 岁。按临床诊断为: 1 级 30 例, 2 级 43 例, 3 级 47 例; 又据危险分层分为^[4]: 低中危组 33 例, 高危组 38 例, 极高危组 49 例; 对照组选择同时期在笔者医院进行健康体检人员 40 例 (男性 22 例, 女性 18 例), 平均年龄 53.9 ± 6.37 岁。排除标准: ①严重感染、免疫性疾病及肝肾疾病等; ②抽血前未接受降脂药、降压药及消炎镇痛类药物等。

2. 临床资料的收集: 血压测量按照 WHO 的统一标准, 受试者安静休息 5 ~ 10min, 取坐位, 上臂与心脏处同一水平, 每次测量至少间隔 1min, 连续测量 3 次, 求取平均值。晨起空腹采血立即送检, 高敏 C 反应蛋白、血脂及生化指标等采用统一自动生化仪检测, 并记录患者年龄、性别、体重等一般资料。

3. 样本的采集: 晨起空腹抽取肘静脉血 2ml, 置入普通生

作者单位: 810001 西宁, 青海大学医学院研究生学院 (刘丽娟); 810002 西宁, 青海大学附属医院心血管内科 (李琳、柳茵、刘维军)
通讯作者: 刘丽娟, 电子信箱: gzq123xyz@126.com

化采血管中,30min 以内室温下离心,抽取上层血浆放入 EP 管中,与 -80℃ 冰箱中保存;LP - PLA2 试剂盒购于上海科华生物工程有限公司。入选标本均在同一实验室测定,操作步骤严格按照说明书进行。

4. 统计学方法:用 SPSS 17.0 软件包进行分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,变量之间的关联性用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组临床资料的比较:hs - CRP、LP - PLA2 水

平在高血压 1 级,2 级,3 级组及对照组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。不同危险分组中 LP - PLA2 浓度依次升高(低中危组、高危组、极高危组,分别为 68.2 ± 11.3 、 72.7 ± 11.2 、 $85.4 \pm 7.08 \mu\text{g/L}$)显著高于对照组($56.9 \pm 9.08 \mu\text{g/L}$)($P < 0.01$)。

2. LP - PLA2 与其他变量间的关联性:以 LP - PLA2 为因变量,以年龄、LDL - C、SBP、DBP、危险分层等因素为自变量。结果显示 LP - PLA2 与 LDL - C;SBP、DBP、危险分层呈正相关($P < 0.05$,表 2)。

表 1 各组临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n(男性/女性)	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m^2)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
对照组	40(22/18)	53.9 ± 6.37	24.3 ± 1.81	1.85 ± 0.63	4.92 ± 0.82	2.97 ± 0.25
高血压 1 级	30(16/14)	53.8 ± 4.92	24.5 ± 1.29	1.99 ± 0.59	5.34 ± 0.68	3.01 ± 0.53
高血压 2 级	43(20/23)	54.4 ± 4.20	24.4 ± 1.17	2.01 ± 0.66	5.28 ± 0.86	3.02 ± 0.40
高血压 3 级	47(23/24)	54.5 ± 3.90	24.7 ± 1.36	2.11 ± 0.56	5.23 ± 1.05	3.41 ± 0.48
F		0.105	0.195	0.617	0.926	4.60
P		0.957	0.899	0.606	0.432	0.005

组别	高密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	高敏 C 反应蛋白 (mg/L)	脂蛋白相关 磷脂酶 A2($\mu\text{g/L}$)
对照组	1.42 ± 0.14	297.0 ± 87.1	132.9 ± 3.5	78.0 ± 4.87	0.92 ± 0.33	56.6 ± 9.08
高血压 1 级	1.47 ± 0.21	304.6 ± 91.1	150.7 ± 4.7	82.6 ± 6.11	2.45 ± 2.07	63.8 ± 6.74
高血压 2 级	1.44 ± 0.16	332.0 ± 94.5	165.8 ± 4.4	87.7 ± 5.89	2.41 ± 1.32	72.5 ± 8.34
高血压 3 级	1.52 ± 0.17	325.4 ± 107.7	174.2 ± 5.9	94.9 ± 5.37	4.14 ± 3.44	84.9 ± 7.62
F	1.40	0.606	294.8	33.9	7.749	43.5
P	0.249	0.613	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 LP - PLA2 与变量间的相关性

自变量	LP - PLA2	P
LDL - C	0.239	0.036
SBP	0.746	0.000
DBP	0.640	0.000
危险分层	0.869	0.000

LDL - C. 低密度脂蛋白胆固醇;SBP. 收缩压;DBP. 舒张压;LP - PLA2. 脂蛋白相关磷脂酶 A2

讨 论

动脉粥样硬化是心血管疾病的主要发病基础,在冠心病、糖尿病、高血压等及其靶器官损害中,动脉粥样硬化起关键作用。有研究表明炎症反应在高血压的发生、发展中扮演着重要的角色,慢性低度的炎症反应可以预测高血压的发生,但同时也受血压水平的影响^[5]。

hs - CRP 在正常人血清中的含量很少,当机体出现创伤、急性炎症、血管梗死等情况时,血清中 hs - CRP 水平就会急剧增高。有资料表明血清中 hs -

CRP 水平是炎性反应及机体组织受到损伤的敏感指标,血清 hs - CRP 浓度会随着血压水平的增大而升高,这就说明随着血压的升高,动脉内膜及动脉壁受到的损伤也更加严重。

本试验结果显示原发性高血压患者血清中 hs - CRP、LP - PLA2 水平明显高于正常人群的对照组,随着血压的升高而升高,说明该人群的动脉壁必然存在有不同程度的炎性反应。由此推测 LP - PLA2 作为炎症因子参与了高血压的发生、发展过程,且与 EH 的严重程度呈正相关;通过测定 LP - PLA2 水平可以对高血压进行风险评估。分析其参与 EH 的原因可能为:(1)作为炎症因子参与 AS;Lp - PLA2 主要由单核 - 吞噬细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等炎症细胞合成分泌,同时也受炎性物质的调节^[6]。在血液与脂蛋白颗粒结合,通过水解氧化型低密度脂蛋白(OxLDL)产生氧化性游离脂肪酸(oxidized fatty acids,oxFA)和溶血磷脂酰胆碱(LysoPC),这两者均

有促炎和促进细胞凋亡的作用^[7]。通过诱导内皮细胞产生细胞因子及黏附因子增加其黏附、分化、活化,促进单核-吞噬细胞向血管内膜趋化、聚集,变成吞噬细胞、泡沫细胞,进一步促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移和凋亡,从而影响血管舒缩功能,损伤血管内皮。这些促进动脉硬化的炎症产物也会刺激局部产生更多的 Lp - PLA2 重返血液中,二者之间相互影响,这种恶性循环的正反馈效应导致斑块进一步进展,这可能是 Lp - PLA2 造成斑块不稳定或破裂而引发心血管事件的发生机制^[8]。(2)炎症反应与高血压之间互为因果、互相影响:炎症反应会破坏血管内皮细胞的自我调节能力,同时内皮功能紊乱也会导致 EH 的发生、发展^[9]。高血压本身也有促炎效应,血流会随血管压力的增高而加速,剪切力加大,使血管内膜及血管壁受损害的概率加大,局部炎性反应增强,为斑块的形成创造了有利条件。同时高血压又是心血管事件的重要危险因素,能够诱发内皮功能紊乱,加快动脉硬化的发展进程,通过多种病理生理机制导致心血管危险事件的发生,故两者之间通过内皮细胞的受损互相影响^[10]。

本试验证实了炎症是高血压发生发展的重要因素,在多种危险因素共同作用下,血管内皮功能受损,导致血管舒缩功能障碍,表现为血管舒张功能减低和收缩功能增强,外周阻力增加,为血压上升的基础。本试验结果还显示,LP - PLA2 与 LDL、DBP、SBP、危险分层呈正相关,主要是因为血液中的约 80% 的 LP - PLA2 与低密度脂蛋白(LDL)结合,也很好地解释了 LDL 在各组间的差异。同时显示 LP - PLA2 的浓度也受血压水平的影响,与危险分层有显著相关性,由于本实验入选标本人数有限,是否能作为高血压危险分层的独立预测因子,有待大量研究进一步证实。

随着对 Lp - PLA2 与心血管疾病关系研究的不断深入,针对 Lp - PLA2 活性的干预被认为是一种非降脂治疗的新方法,Lp - PLA2 活性受多种药物的影响^[11],如 β 受体阻滞剂、阿司匹林、降脂药等可使 Lp - PLA2 的活性下降,洋地黄可使 Lp - PLA2 的活性

轻度增加,而降糖药、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂对 Lp - PLA2 活性无明显影响。有研究表明 Lp - PLA2 抑制剂可以减少动脉硬化斑块的形成,临床中与其他药物联合应用及研发出特异性 Lp - PLA2 抑制剂将是 EH 防治的一个新靶点。

参考文献

- 1 Daly C A, Hildebrandt P, Bertrand M, *et al.* Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established coronary artery disease, data from the EUROPA trial[J]. *Heart*, 2007, 93(11):1406 - 1411
- 2 Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, *et al.* Predictive value of N-terminal pro - brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(5):1277 - 1283
- 3 朱毓,吴美华. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化性疾病 [J]. *心脏杂志*, 2008, 20(1):101 - 103
- 4 李月春. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 的影响因素及其研究价值 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2010, 18(1):59 - 61
- 5 单红英,刘春囊,秋冬梅. 等. 缬沙坦对高血压合并糖耐量异常患者一氧化氮和炎症因子影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2011, 20(2):160 - 152
- 6 Krishnankutty S. Lipoprotein - associated phospholipase A2, vascular inflammation and cardiovascular risk prediction [J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2006, 2(2):153 - 156
- 7 Puddu P, Puddu GM, Cravero E, *et al.* The molecular sources of reactive oxygen species in hypertension [J]. *Blood Press*, 2008, 17(2):70 - 77
- 8 Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, *et al.* Local production of lipoprotein - associated phospholipase A2 and lyso - phosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation*, 2007, 115:2715 - 2721
- 9 Watson T, Gooi PK, Lip GY. Endothelial progenitor cells endothelial dysfunction inflammation and oxidative stress in hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(6):1079 - 1088
- 10 Escobar E. Hypertension and coronary heart disease [J]. *Hum Hypertens*, 2002, 16:s61 - s63
- 11 Winkler K, Wilmama BR, Scharnagl H, *et al.* Platelet - activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. *Circulation*, 2005, 111(8):980 - 987

(收稿日期:2013 - 03 - 02)

(修回日期:2013 - 04 - 03)

启事 因著作权问题,作者单位通知本刊撤销叶剑荣、袁利群在《医学研究杂志》2010年第39卷第3期发表的《抗 CCP 抗体和 RF 对类风湿关节炎患者诊断价值的比较》一文,同时通知与本刊合作的电子论文全文数据库出版单位从《医学研究杂志》论文数据库中删除,特此声明。