Modern Practical Medicine, February 2024, Vol.36, No.2

·诊治分析·

2 型糖尿病合并老年高血压患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2 与颈动脉粥样硬化的相关性

虞寒芬，周磊

【关键词】 2 型糖尿病；高血压；老年人；脂蛋白相关性磷脂酶 A2；颈动脉粥样硬化；严重程度
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.027
【中图分类号】 R544.1；R587.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0236-04

老年高血压的发生与心脏结构变化、血管压力调节能力下降、血管顺应性及弹性下降等因素存在联系，临床多表现为血压波动大、动脉弹性功能下降等[1]。老年 2 型糖尿病的发生与胰岛β细胞功能下降、营养过剩、胰岛素抵抗等因素相关，可引起患者短期内体质量减轻、乏力、多尿及口干等[2]。多数老年高血压合并 2 型糖尿病患者存在血压、血糖控制不佳的情况，进而引发或加重血管损伤，最终导致动脉粥样硬化[3-4]。脂蛋白相关性磷脂酶 A2 是介导炎性反应的丝氨酸脂酶，主要由 T 淋巴及巨噬细胞分泌，在薄的纤维帽粥样斑的易损边角聚集度较高，可引发斑块破损，最终引发颈动脉粥样硬化[5-6]。本研究分析 2 型糖尿病合并老年高血压患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与颈动脉粥样硬化严重程度的关系，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月至 2021 年 2 月舟山市妇女儿童医院收治的 450 例 2 型糖尿病合并高血压患者为糖尿病合并高血压组，110 例糖尿病患者为糖尿病组，110 例高血压患者为高血压组，另选取同期于本院行健康体检的志愿者 105 例为对照组。本研究获得舟山市妇女儿童医院伦理委员会批准，本研究豁免签署知情同意书。

纳入标准：高血压诊断参考《中国高血压防治指南（2018 年修订版）》[7]，2 型糖尿病诊断参考《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》[8]，年龄≥65 岁。排除标准：合并原发性肾脏疾病者，合并心功能不全者，合并血液系统疾病者，合并风湿免疫疾病者，合并高尿酸血症者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集受试者一般资料[年龄、性别、体质量指数、吸烟、饮酒]、实验室指标[糖化血红蛋白（hemoglobin A1c，HbA1c）、血糖（fasting blood glucose，FPG）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、收缩压（systolic blood pressure，SBP）]。

1.2.2 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 检测 抽取受试者空腹静脉血 6 ml，离心处理 15 min（离心半径 3 cm、转速 3 000 r/min），分离上层血清，保存于－ 70 ℃。通过酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法检测受试者脂蛋白相关性磷脂酶 A2 表达水平，将 10 μl 待测样品与 40 μl 待测样品稀释液加入孔中，轻微摇晃均匀，向孔中加入 100 μl 酶标试剂，并进行封板，将其在 37 ℃下孵育 60 min，后弃去孔中液体，Wash Sohltion 重复清洗后加入 50 μl 显色剂，摇晃均匀后在 37 ℃下进行显色处理 15 min，后加入 50 μl 终止液，终止反应，在 450 nm 波长下检测 OD 值，查出脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平。脂蛋白相关性磷脂酶 A2 ELISA 试剂盒由北京杰辉博高生物技术有限公司提供。

1.2.3 颈动脉超声检查 通过飞利浦 EPIQ5-2 超声诊断仪进行检查，探头频率 10.0 MHz。受试者取仰卧位，颈部伸展，头偏向一侧，探头置于胸锁乳突肌前缘，选取纵横切面自锁骨上窝动脉起行连续扫查，左右侧颈总动脉近侧 1 cm 处、分叉处、颈内动脉起始 1 cm 处进行 3 次测定，取平均值记为颈动脉内膜中膜厚度（intima-media thickness，IMT）。粥样硬化斑块为 IMT ＞ 1.3 mm 或局部回声节后突出管腔，Gensini 评分为左右侧最大厚度孤立性斑块相加之和。

作者单位： 316000 浙江省舟山，舟山市妇女儿童医院
通信作者： 周磊，Email：yqb2937@163.com

1.2.4　颈动脉粥样硬化严重程度评估　将糖尿病合并高血压组患者分为轻度、中度、重度颈动脉粥样硬化，IMT ＜ 1.0 mm，血管通畅，血管内膜光滑为轻度；1.0 mm≤IMT ＜ 1.5 mm 为中度，IMT≥1.5 mm 为重度。

1.3　统计方法　应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示，多组间采用方差分析，多重比较采用 LSD 检验；计数资料以百分比表示，采用χ^2 检验；相关性分析采用 Spearman 相关分析。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　基线资料　各组年龄、性别、体质量指数、吸烟、饮酒差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05）。与对照组相比，糖尿病组 HbA1C、FPG 水平较高，高血压组 DBP、SBP 水平较高，糖尿病合并高血压组 HbA1C、FPG、DBP、SBP 水平较高（均 P ＜ 0.05）；与糖尿病组相比，高血压组 HbA1C、FPG 水平较低，DBP、SBP 水平较高，糖尿病合并高血压组 bA1C、FPG、DBP、SBP 水平较高（均 P ＜ 0.05）；与高血压组相比，糖尿病合并高血压组 HbA1C、FPG、DBP、SBP 水平较高（均 P ＜ 0.05），见表 1。

2.2　脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平　糖尿病组、高血压组、糖尿病合并高血压组脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平均高于对照组（均 P ＜ 0.05），糖尿病合并高血压组脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平高于糖尿病组和高血压组（均 P ＜ 0.05），糖尿病组与高血压组脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平差异无统计学意义（P ＞ 0.05），见表 2。

2.3　颈动脉超声检查结果　糖尿病组、高血压组、糖尿病合并高血压组 Gensini 评分、粥样硬化斑块数均高于对照组（均 P ＜ 0.05），糖尿病合并高血压组 Gensini 评分、粥样硬化斑块数水平均高于糖尿病组和高血压组（均 P ＜ 0.05），糖尿病组与高血压组 Gensini 评分、粥样硬化斑块数差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05），见表 3。

2.4　糖尿病合并高血压组不同病情严重程度患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平、颈动脉超声检查比较　糖尿病合并高血压组颈动脉粥样硬化轻度 201 例，中度 158 例，重度 91 例。中度、重度患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2、Gensini 评分、粥样硬化斑块数均高于轻度（均 P ＜ 0.05），重度患者脂蛋白相关性磷脂

表 1　4 组基线资料比较

指标	对照组（n=105）	DM 组（n=110）	EH 组（n=110）	EH+DM 组（n=450）	F（χ^2）值	P 值
性别（例）					（0.087）	＞ 0.05
男	60	67	66	250		
女	45	43	44	200		
年龄（岁）	70.9±5.0	71.0±5.0	71.2±5.2	72.0±5.1	1.804	＞ 0.05
体质量指数（kg/m^2）	23.69±1.33	23.90±1.31	23.75±1.28	23.88±1.30	1.343	＞ 0.05
吸烟（例）	36	40	39	123	（2.013）	＞ 0.05
饮酒（例）	45	50	51	230	（2.320）	＞ 0.05
HbA1C（mmol/L）	5.21±0.51	8.60±1.23^a	5.25±0.52^b	9.12±1.40^{abc}	28.170	＜ 0.05
FPG（%）	5.23±0.56	8.69±1.36^a	5.30±0.54^b	9.36±1.52^{abc}	27.400	＜ 0.05
DBP（mmHg）	77.93±8.46	78.12±8.41	90.56±9.12^{ab}	96.77±10.02^{abc}	17.840	＜ 0.05
SBP（mmHg）	125.79±13.01	126.01±13.11	155.79±16.80^{ab}	166.89±17.02^{abc}	23.210	＜ 0.05

注：HbA1c 为糖化血红蛋白，FPG 为血糖，DBP 为舒张压，SBP 为收缩压，1 mmHg≈0.13 kPa，DM 组为糖尿病组，EH 组为高血压组，EH+DM 组为糖尿病合并高血压组。与对照组相比，aP ＜ 0.05；与 DM 组相比，bP ＜ 0.05；与 EH 组相比，cP ＜ 0.05

表 2　4 组脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平比较　μg/L

组别	例数	脂蛋白相关性磷脂酶 A2
对照组	105	157.63±20.31
DM 组	110	194.73±22.59^a
EH 组	110	195.01±22.56^a
EH+DM 组	450	214.39±24.17^{abc}
F 值		22.290
P 值		＜ 0.05

注：DM 组为糖尿病组，EH 组为高血压组，EH+DM 组为糖尿病合并高血压组，与对照组相比，aP ＜ 0.05；与 DM 组相比，bP ＜ 0.05；与 EH 组相比，cP ＜ 0.05

表 3　4 组颈动脉超声检查结果比较

组别	例数	Gensini 评分（mm）	粥样硬化斑块数（个）
对照组	105	0	0
DM 组	110	3.90±0.52^a	1.98±0.40^a
EH 组	110	3.91±0.53^a	1.99±0.41^a
EH+DM 组	450	4.45±0.78^{abc}	2.90±0.85^{abc}
F 值		58.420	34.940
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05

注：DM 组为糖尿病组，EH 组为高血压组，EH+DM 组为糖尿病合并高血压组，IMT 为颈动脉内膜中膜厚度，与对照组相比，aP ＜ 0.05；与 DM 组相比，bP ＜ 0.05；与 EH 组相比，cP ＜ 0.05

酶A2、Gensini评分、粥样硬化斑块数高于中度（均P＜0.05），见表4。

2.5　脂蛋白相关性磷脂酶A2与Gensini评分、粥样硬化斑块数的相关性　脂蛋白相关性磷脂酶A2与Gensini评分、粥样硬化斑块数呈正相关（r=0.620、0.598，均P＜0.05）。

3　讨论

近年来，2型糖尿病合并高血压发病率受人口老龄化加剧、生活习惯改变等因素影响呈上升趋势，两者为颈动脉粥样硬化、肾损伤的诱因，对老年人群健康、生命安全构成了严重威胁[9-11]。

正常情况下，低浓度状态脂蛋白相关性磷脂酶A2可维持细胞膜结构组织，调节细胞膜功能；而病理状态下，脂蛋白相关性磷脂酶A2过表达，会对CRP、ICAM-1、白细胞介素等促炎症因子释放起到促进作用，加重炎性反应，引发组织损伤[12]。在高血压中，脂蛋白相关性磷脂酶A2对氧化磷脂水解、游离脂肪酸、溶血卵磷脂等促炎物质释放有促进作用，同时可在血液循环时结合脂蛋白，进而诱导斑块形成，引发动脉粥样硬化[13]。在2型糖尿病中，脂蛋白相关性磷脂酶A2可通过产生强烈氧化性游离脂肪酸、溶血卵磷脂对血管内皮细胞造成损伤，进而增加微血管渗透性，诱发泡沫细胞堆积，形成斑块，随斑块体积巨噬细胞发生聚集并发挥吞噬作用，使得核心区域易损性增加，斑块破裂，最终推动2型糖尿病微血管并发症发展[14]。本研究发现，2型糖尿病合并高血压患者脂蛋白相关性磷脂酶A2水平高于单纯2型糖尿病、高血压患者。这表明脂蛋白相关性磷脂酶A2在2型糖尿病合并高血压中呈高表达，与患者病情严重程度相关。

脂蛋白相关性磷脂酶A2可刺激多种促炎介质释放，诱导斑块形成，而斑块可释放蛋白酶、细胞因子，降解纤维膜胶原基质、平滑肌细胞，导致斑块破裂，诱发颈动脉粥样硬化[15]。彩色多普勒超声是一种可靠、安全的检测手段，可对颈动脉粥样硬化斑块、内中膜厚度进行清晰的观测，Gensini评分、粥样硬化斑块数均为其检测参数，Gensini评分增加、粥样硬化斑块出现为颈动脉粥样硬化患者早期多表现[16]。本研究发现，老年2型糖尿病合并高血压患者Gensini评分、粥样硬化斑块数水平较高，且脂蛋白相关性磷脂酶A2与Gensini评分、粥样硬化斑块数呈正相关。这提示脂蛋白相关性磷脂酶A2与颈动脉粥样硬化严重程度相关。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] MANCUSI C, IZZO R, GIOIA G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev,2020,27(6):515-526.

[2] ZAKA N, GUL N, ISHFAQ N, et al. Association of hypertension with non-HDL cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2020,30(8):822-827.

[3] SONG Z, YANG R, WANG W, et al. Association of healthy lifestyle including a healthy sleep pattern with incident type 2 diabetes mellitus among individuals with hypertension[J]. Cardiovasc Diabetol,2021,20(1):239.

[4] 蔡雅卫,李建辉,叶森森,等.老年2型糖尿病合并高血压患者肠道微生物分布与估算肾小球滤过率的关系[J]. 浙江医学,2019,41(19):2067-2071.

[5] DE MAURI A, VIDALI M, CHIARINOTTI D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts lower limb ischemia in hemodialysis subjects[J]. Ther Apher Dial,2020,24(5):548-553.

[6] ZHANG X, LIU L, JIANG N, et al. Correlation of lipoprotein-associated phospholipase A2 and cerebral microbleeds in patients with acute ischaemic stroke[J]. BMC Neurol,2022,22(1):482.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[9] 唐今尧,唐光钰,吴小兰,等.杞菊地黄丸联合瑞格列奈和常规治疗对2型糖尿病合并H型高血压老年患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(9):2334-2337.

表4　糖尿病合并高血压组不同病情严重程度患者脂蛋白相关性磷脂酶A2水平、颈动脉超声检查比较

病情严重程度	例数	脂蛋白相关性磷脂酶A2（μg/L）	Gensini评分（mm）	粥样硬化斑块数（个）
轻度	201	201.89±22.90	4.21±0.52	2.52±0.46
中度	158	216.59±23.55[a]	4.49±0.80[a]	2.92±0.90[a]
重度	91	238.18±26.01[ab]	4.91±0.92[ab]	3.70±1.02[ab]
F值		12.010	8.267	13.640
P值		＜0.05	＜0.05	＜0.05

注：与轻度患者相比，aP＜0.05；与中度患者相比，bP＜0.05

[10] 黄珊,杨洋,孟庆雯,等.收缩压和舒张压的时间变化速率与老年高血压患者颈动脉粥样硬化的关系[J].实用医学杂志,2019,35(12):1944-1947.
[11] 刘小阳,郑桃林,刘超,等.血清 Nesfatin-1 水平与 2 型糖尿病合并高血压患者发生轻度认知功能障碍的相关性[J].医学临床研究,2022,39(3):349-351.
[12] 董亚楠,刘斌,胡琨,等.可溶性 CD40 配体、脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超敏 C 反应蛋白与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成及类型的相关性[J].兰州大学学报(医学版),2020,46(1):48-52.
[13] TIAN Y, FAN Y, CHEN L, et al. Changes and significance of serum monocyte chemoattractant protein-1 and Lp-PLA2 in patients with hypertension and coronary heart disease[J]. J Pak Med Assoc,2022,72(6):1114-1117.
[14] 陈辉,赵春芝,朱正太,等.老年 2 型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与颈动脉内-中膜厚度的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2020,19(12):914-918.
[15] 王娟,刘志云,丁宏胜,等.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者小而密低密度脂蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2 和组织蛋白酶 S 水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J].中华高血压杂志,2020,28(6):572-575.
[16] 沈健,张皓然,王枫,等.颈脑一体化超声联合 Hcy、hs-CRP 对冠状动脉粥样硬化病变程度的评估[J].影像科学与光化学,2023,41(1):96-101.

收稿日期:2023-09-08
(本文编辑:孙海儿)

eNOS/NO 通路与冠脉介入治疗术后再狭窄的相关性研究

黄杰,赵俊球,邹奇霖,丁路遥

【关键词】 急性冠脉综合征;冠脉介入治疗术;再狭窄;内皮一氧化氮合酶;一氧化氮
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.028
【中图分类号】 R541.4　**【文献标志码】** A　**【文章编号】** 1671-0800(2024)02-0239-04

冠心病的早期筛查和急性冠脉事件的风险预警对冠心病的早期治疗、延缓冠心病的发展进程和降低死亡率具有深远的意义。经皮冠状动脉介入治疗术(简称冠脉介入术)是目前临床最常用的治疗冠心病的重建血运方法之一,可较大程度地提高患者的生存率[1]。内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)是一氧化氮(NO)生物合成中的主要限速酶[2]。血管和心脏的正常生理功能维持与心肌和血管内皮中 eNOS 的充分表达密切相关。研究报道,eNOS 促进生成的 NO 可显著加速缺血再灌注后动脉内皮状态和功能的恢复,促进缺血部位的微循环形成和改善缺血后心功能[3]。急性心肌梗死发生时,患者血清 eNOS 的含量会显著下调[4]。冠脉支架内再狭窄的主要病理生理机制为内皮过度增生和新生粥样斑块形成。以往研究表明,eNOS 过表达可抑制颈动脉内皮损伤大鼠模型内膜增生[5]。另外,激活 eNOS 表达可减少动脉粥样硬化小鼠动脉硬化斑块的生成。故 eNOS 可能是治疗冠脉支架内再狭窄的重要靶点[6]。本研究通过检测急性冠脉综合征患者冠脉介入术后血清 eNOS 和 NO 水平,探讨 eNOS/NO 通路与术后再狭窄的相关性,为冠脉综合征患者冠脉支架术后再狭窄提供新的预警指标,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性选取 2019 年 4 月至 2022 年 4 月丽水市中心医院心内科收治的 158 例行冠脉介入术的急性冠脉综合征患者为研究对象,其中男 102 例,女 56 例;年龄 34 ～ 78 岁,平均(52.3±11.6)岁。本研究获得丽水市中心医院伦理委员会科研伦理小组批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

纳入标准:(1)临床影像学、一般资料完整;(2)首次接受冠脉介入术;(3)经冠状动脉造影验证符合急性冠脉综合征的临床诊断标准[7]。排除标准:(1)心功能不全、ST 段抬高型、心脏瓣膜病、左束支传导阻滞者;(2)近期有重大型手术史者;(3)凝血功能障碍者;(4)肿瘤患者,预期生存期不足半年。

1.2　术后再狭窄评定　所有患者冠脉介入术后随访

基金项目: 丽水市科技计划项目(2020SJZC062)
作者单位: 323000 浙江省丽水,丽水市中心医院
通信作者: 黄杰,Email:jesses163@163.com