

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.028

❖ 临床研究 ❖

2 型糖尿病下肢血管病变患者血清 Lp-PLA₂、25(OH)D₃ 与血脂水平变化及其临床意义

周雁¹, 曾梅², 舒东梅¹

(九〇三医院, 1. 检验科; 2. 病理科, 四川 江油 621700)

【摘要】目的: 分析 2 型糖尿病下肢血管病变(LLPAD)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)、25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]与血脂水平变化及其临床意义。**方法:**选取 98 例 2 型糖尿病 LLPAD 患者为 LLPAD 组; 50 例糖尿病非 LLPAD 患者为 N-LLPAD 组; 另选取同期 50 名健康体检志愿者为对照组。LLPAD 患者再根据病情分为轻度组($n=46$)与中重度组($n=52$)。比较各组血清 Lp-PLA₂、25(OH)D₃ 及血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)]水平, 分析各指标与踝肱指数(ABI)的相关性及影响 LLPAD 发生的因素。**结果:**LLPAD 组 Lp-PLA₂ 高于 N-LLPAD 组与对照组($P<0.05$), 25(OH)D₃ 低于 N-LLPAD 组与对照组($P<0.05$)。各组 TC、TG、LDL-C 水平比较: LLPAD 组 > N-LLPAD 组 > 对照组($P<0.05$)。中重度组 Lp-PLA₂、TC、TG、LDL-C 高于轻度组($P<0.05$); 25(OH)D₃ 低于轻度组($P<0.05$)。相关性分析显示, Lp-PLA₂、TC、TG、LDL-C 与 ABI 负相关($P<0.05$), 25(OH)D₃ 与 ABI 正相关($P<0.05$)。回归分析显示, Lp-PLA₂、TC、TG、LDL-C、25(OH)D₃ 均为 LLPAD 的独立相关因素($P<0.05$)。**结论:**2 型糖尿病 LLPAD 患者 Lp-PLA₂ 及血脂升高, 25(OH)D₃ 下降, 且 Lp-PLA₂、25(OH)D₃ 及血脂指标与下肢血管病变程度具有相关性。

【关键词】2 型糖尿病; 下肢血管病变; 脂蛋白相关磷脂酶 A₂; 25-羟维生素 D₃; 血脂

【中图分类号】R589.2 **【文献标志码】**A

Changes of serum Lp-PLA₂, 25(OH)D₃ and blood lipids levels and their clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus and lower limb peripheral arterial disease

ZHOU Yan¹, ZENG Mei², SHU Dong-mei¹

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Pathology, 903 Hospital, Jianguo 621700, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the changes of serum lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃] and blood lipids and their clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with lower limb peripheral arterial disease (LLPAD). **Methods:** 98 patients with type 2 diabetes mellitus and PVD (LLPAD group) and 50 patients with diabetes mellitus but without PVD (N-LLPAD group) were selected, and 50 healthy subjects with physical examination during the same period (control group) were enrolled. Patients with LLPAD were further divided into mild group ($n=46$) and moderate-to-severe group ($n=52$) according to their condition. The levels of serum Lp-PLA₂, 25(OH)D₃ and blood lipids [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] were compared among the groups. The correlation between each index and Ankle brachial index (ABI) and the factors affecting LLPAD were analyzed. **Results:** The level of serum Lp-PLA₂ in LLPAD group was higher than that in N-LLPAD group and control group ($P<0.05$), while the 25(OH)D₃ level was lower than that in N-LLPAD group and control group ($P<0.05$). The levels of TC, TG and LDL-C in LLPAD group and N-LLPAD group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the levels in LLPAD group were higher than those in N-LLPAD group ($P<0.05$). Serum Lp-PLA₂, TC, TG and LDL-C were higher in moderate-to-severe group than those in mild group ($P<0.05$), while serum 25(OH)D₃ level was lower than that in mild group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that Lp-PLA₂, TC, TG and LDL-C were negatively correlated with ABI ($P<0.05$), and 25(OH)D₃ was positively correlated with ABI ($P<0.05$). Logistics multivariate regression analysis showed that Lp-PLA₂, TC, TG, LDL-C and 25(OH)D₃ were independent related factors of LLPAD in patients with type 2 diabetes mellitus ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of serum Lp-PLA₂ and blood lipids in patients with type 2 diabetes mellitus and LLPAD are up-regulated while the expression of 25(OH)D₃ is down-regulated. Lp-PLA₂, 25(OH)D₃ and blood lipids are closely related to the degree of lower limb peripheral arterial disease.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Lower limb peripheral arterial disease; Lipoprotein-associated phospholipase A2; 25-hydroxyvitamin D3; Blood lipids

血管病变是糖尿病常见的严重并发症,也是导致糖尿病患者残疾、死亡的重要原因^[1]。下肢血管病变(lower limb peripheral arterial disease, LLPAD)是 2 型糖尿病的常见并发症之一,也是引起糖尿病足的主要原因,主要临床表现为肢体麻木、跛行,严重者甚至下肢溃烂、感染、化脓、坏死,严重影响患者的生命健康和生活质量^[2]。LLPAD 的发病机制目前尚不完全明确,有观点认为,炎症所导致的血管内皮功能紊乱在其发生发展中发挥重要作用^[3]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是近年来热门的炎症因子,既往研究^[4]显示,其在动脉粥样硬化及斑块破裂中发挥重要作用,可能与 LLPAD 的发生发展有关。维生素 D 是机体重要的脂溶性维生素,参与调节骨代谢、钙磷代谢等过程,近年来研究^[5]发现,维生素 D 与动脉粥样硬化的发生有关,且维生素 D 缺乏者 LLPAD 发生率明显高于正常人群。25-羟维生素 D3 [25(OH)D3]水平可反映机体维生素 D 营养状态。另有研究^[6]发现,脂代谢紊乱是 2 型糖尿病 LLPAD 的危险因素,也是造成动脉粥样硬化的病理基础。本研究旨在分析 2 型糖尿病 LLPAD 患者血清 Lp-PLA2、[25(OH)D3]及血脂水平变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月九〇三医院收治的 98 例 2 型糖尿病 LLPAD 患者为 LLPAD 组;50 例糖尿病非 PVD 患者为 N-LLPAD 组;同期 50 名健康体检者为对照组。LLPAD 组中,男性 52 例,女性 46 例;年龄(60.42 ± 10.65)岁;糖尿病病程(10.04 ± 3.13)年。N-LLPAD 组中,男性 27 例,女性 23 例;年龄(59.27 ± 7.54)岁;糖尿病病程(9.12 ± 2.79)年。对照组中,男性 28 例,女性 22 例;年龄(58.96 ± 9.15)岁。LLPAD 组患者再根据病情分为轻度组($n = 46$)和中重度组($n = 52$)。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。各组对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准^[7](LLPAD 组、N-LLPAD 组);(2)下肢动脉血管彩超及多普勒踝肱指数测定证实符合 LLPAD 标准(LLPAD 组)。排除标准:(1)合并严重的肝肾功能异常、自身免疫性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤者;(2)合并酮症酸中毒等糖尿病急性并发症者;(3)患骨代谢异常等疾病或近期应用过影响骨代谢的药物者。

1.2 方法

1.2.1 下肢病变程度评估^[8] 根据踝肱指数(ankel brachial index, ABI)进行评估,0.7 ≤ ABI < 0.9 为轻度,ABI < 0.7 为中重度组。

1.2.2 指标检测 采集受试者空腹外周静脉血,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平,采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平,试剂盒均由重庆中元生物技术有限公司提供。

1.3 观察指标

(1) LLPAD、N-LLPAD 组、对照组血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 及 TC、TG、LDL-C 水平;(2)轻度组、中重度组血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 及 TC、TG、LDL-C 水平;(3)血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 及血脂与 ABI 的相关性;(4)影响 LLPAD 发生的因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;影响因素采用多因素 Logistics 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平比较

LLPAD 组血清 Lp-PLA2 水平高于 N-LLPAD 组和对照组($P < 0.05$);25(OH)D3 水平低于 N-LLPAD 组和对照组($P < 0.05$);N-LLPAD 组和对照组血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Lp-PLA2(g/L) | 25(OH)D3(nmol/L) |
|-----------------------|-----------------|------------------|
| LLPAD 组($n = 98$) | 92.86 ± 11.24*# | 27.27 ± 7.12*# |
| N-LLPAD 组($n = 50$) | 46.49 ± 10.27 | 45.42 ± 6.33 |
| 对照组($n = 50$) | 50.12 ± 7.96 | 47.19 ± 6.75 |
| F 值 | 468.245 | 192.703 |
| P 值 | < 0.001 | < 0.001 |

* $P < 0.05$, 对照组比较;# $P < 0.05$, 与 N-LLPAD 组比较。

2.2 各组 TC、TG、LDL-C 水平比较

各组 TC、TG、LDL-C 水平比较:LLPAD 组 > N-LLPAD 组 > 对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 LLPAD、N-LLPAD 组及对照组 TC、TG、LDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 组别 | TC | TG | LDL-C |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| LLPAD 组 (n=98) | 6.72 ± 0.87*# | 3.57 ± 0.53*# | 4.21 ± 0.52*# |
| N-LLPAD 组 (n=50) | 4.96 ± 0.64* | 2.10 ± 0.48* | 2.99 ± 0.39* |
| 对照组 (n=50) | 4.17 ± 0.45 | 1.13 ± 0.52 | 2.19 ± 0.46 |
| F 值 | 231.425 | 400.444 | 322.921 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

*P < 0.05, 与对照组相比; #P < 0.05, 与 N-LLPAD 组相比。

2.3 LLPAD 不同病变程度患者血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平比较

中重度组血清 Lp-PLA2 水平高于轻度组 (P < 0.05); 25(OH)D3 水平低于轻度组 (P < 0.05)。见表 3。

2.4 LLPAD 不同病变程度患者 TC、TG、LDL-C 水平比较

中重度组 TC、TG、LDL-C 水平均高于轻度组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 4。

表 3 LLPAD 不同病变程度患者血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Lp-PLA2 (g/L) | 25(OH)D3 (nmol/L) |
|-------------|---------------|-------------------|
| 中重度组 (n=52) | 97.45 ± 8.92 | 24.04 ± 6.79 |
| 轻度组 (n=46) | 87.67 ± 9.13 | 30.92 ± 5.94 |
| t 值 | 5.357 | 5.306 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 |

表 4 LLPAD 不同病变程度患者 TC、TG、LDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 组别 | TC | TG | LDL-C |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 中重度组 (n=52) | 7.23 ± 0.75 | 3.78 ± 0.44 | 4.54 ± 0.47 |
| 轻度组 (n=46) | 6.14 ± 0.69 | 3.33 ± 0.49 | 3.84 ± 0.43 |
| t 值 | 7.453 | 4.790 | 7.656 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.5 LLPAD 患者 Lp-PLA2、25(OH)D3、血脂与 ABI 指数的相关性

相关性分析显示, Lp-PLA2、TC、TG、LDL-C 与 ABI 负相关 (P < 0.05); 25(OH)D3 与 ABI 正相关 (P < 0.05)。见表 5。

表 5 LLPAD 患者 Lp-PLA2、25(OH)D3、血脂与 ABI 指数的相关性分析

| 指标 | Lp-PLA2 | | 25(OH)D3 | | TC | | TG | | LDL-C | |
|--------|---------|--------|----------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| ABI 指数 | -0.727 | <0.001 | 0.684 | <0.001 | -0.680 | <0.001 | -7.02 | <0.001 | -6.45 | <0.001 |

2.6 影响 LLPAD 发生的因素

回归分析显示, Lp-PLA2、TC、TG、LDL-C、25(OH)D3 均为 LLPAD 发生的独立相关因素 (P < 0.05)。见表 6。

表 6 影响 LLPAD 发生的因素

| 指标 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | OR 值 | P 值 | 95% CI |
|----------|--------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| Lp-PLA2 | 0.682 | 0.307 | 4.935 | 1.978 | 0.027 | 1.084 ~ 3.610 |
| TC | 0.976 | 0.413 | 5.585 | 2.654 | 0.019 | 1.181 ~ 5.962 |
| TG | 1.104 | 0.512 | 4.649 | 3.016 | 0.032 | 1.106 ~ 8.228 |
| LDL-C | 0.725 | 0.296 | 5.999 | 2.065 | 0.015 | 1.156 ~ 3.688 |
| 25(OH)D3 | -1.217 | 0.544 | 5.005 | 0.296 | 0.026 | 0.102 ~ 0.860 |

3 讨论

LLPAD 是 2 型糖尿病的常见慢性并发症, 主要表现为下肢动脉粥样硬化, 其发病机理目前尚不完全明确, 现有观点认为可能机制有炎症、血管内皮损伤、脂代谢异常等^[9]。

Lp-PLA2 属磷脂酶家族亚型, 由血管内膜淋巴细胞、巨噬细胞合成, 是一种血小板活化因子乙酰水解酶, 可水解血小板中的活化因子并使其失活, 进而

抑制血栓形成。研究^[10]发现, Lp-PLA2 可水解低密度脂蛋白中的氧化磷酸酯, 生成氧化游离脂肪酸等脂质类促炎物质, 加剧内皮细胞损伤, 同时可趋化炎症细胞, 产生更多细胞因子和黏附因子。既往研究^[11]证实, Lp-PLA2 是冠心病的独立危险因素, 在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用。本研究结果显示, LLPAD 组血清 Lp-PLA2 水平高于 N-LLPAD 及对照组 (P < 0.05), 提示 2 型糖尿病并发 LLPAD 患者血清 Lp-PLA2 表达上调, 而单纯 2 型糖尿病患者血清 Lp-PLA2 水平无明显改变, 与既往报道^[12]一致。分析其原因可能为 2 型糖尿病患者体内虽存在慢性炎症, 但并非感染所致, 炎症损伤与合并 LLPAD 的患者相比更为轻微。中重度组血清 Lp-PLA2 水平高于轻度组 (P < 0.05), 且相关性分析显示, Lp-PLA2 与 ABI 呈负相关 (P < 0.05), 提示血清 Lp-PLA2 水平与 LLPAD 病变严重程度相关, 进一步证实了 Lp-PLA2 表达上调可能是 2 型糖尿病并发 LLPAD 的相关因素, 可联合其他预测因子, 对 LLPAD 风险和病变严重程度进行评估。

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 研究发现其与动脉粥样硬化等血管病变有关^[13], 但关于其与 2 型

糖尿病 LLPAD 的关系研究较少。25(OH)D3 是血液中含量最高的维生素 D 代谢物,其半衰期较长,是临床评估维生素 D 营养状况的常用指标。本研究结果显示,LLPAD 组血清 25(OH)D3 水平低于 N-LLPAD 及对照组($P < 0.05$),提示 2 型糖尿病合并 LLPAD 的患者体内 25(OH)D3 水平更低,25(OH)D3 对于 2 型糖尿病患者下肢动脉病变可能具有保护作用,与既往研究^[5]一致。分析其可能机制为:(1)维生素 D 在其受体介导下可下调具有促炎活性的炎症因子的表达,进而血管内皮慢性炎症反应;(2)维生素 D 可通过抑制肾素基因表达,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统,调节血压,进而影响动脉粥样硬化进程;(3)维生素 D 可下调乙酰化程度,减少下肢动脉血管泡沫细胞的形成。为了进一步明确 25(OH)D3 与 2 型糖尿病 LLPAD 的关系,本研究对不同下肢病变程度患者血清 25(OH)D3 水平进行比较。结果显示,中重度组血清 25(OH)D3 水平低于轻度组($P < 0.05$),且相关性分析显示,血清 25(OH)D3 水平与 ABI 呈正相关($P < 0.05$),回归分析显示,25(OH)D3 为 LLPAD 的独立相关因素,证实 25(OH)D3 与 2 型糖尿病 LLPAD 独立相关,且与病变程度相关。糖尿病合并 LLPAD 患者 TC、TG、LDL-C 升高,与单纯糖尿病无 LLPAD 的患者相比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示血脂紊乱可能是 2 型糖尿病合并 LLPAD 的相关因素。高水平的 TC、TG、LDL-C 已被证实是动脉粥样硬化的重要危险因素,其主要通过非酶促蛋白糖基化通路、多元醇通路造成血管内皮组织过氧化及内皮功能损伤^[14-15]。本研究中,LLPAD 组 TC、TG、LDL-C 水平均高于 N-LLPAD 组和对照组($P < 0.05$),且中重度组高于轻度组($P < 0.05$),且相关性分析显示,TC、TG、LDL-C 与 ABI 均呈负相关($P < 0.05$),回归分析显示,Lp-PLA2、TC、TG、LDL-C 均为 LLPAD 的独立相关因素($P < 0.05$),提示 TC、TG、LDL-C 可能增加 2 型糖尿病并发 LLPAD 的风险,且其水平与 LLPAD 病变严重程度有关。

综上,2 型糖尿病 LLPAD 患者血清 Lp-PLA2 水平升高,25(OH)D3 水平下降,血脂指标 TC、TG、LDL-C 水平升高,且血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 水平及血脂指标与下肢血管病变程度密切相关。血清 Lp-PLA2、25(OH)D3 及血脂水平异常可能是 2 型糖尿病患者合并 LLPAD 的相关因素,临床可对这些指标进行监测和调控,以评估 LLPAD 风险,并进行科学防控。

参考文献

- [1] 潘纯,张光明,弓慧杰.血清 CTRP9、TNFR1、FGF23 与 2 型糖尿病患者下肢动脉血管病变的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2021,28(12):2074-2077,2146.
- [2] Tan S,Goudot G,Arnoux A,et al. Occurrence of major lower limb events in type 2 diabetic patients with lower extremity arterial disease: impact of metformin [J]. Annals of Vascular Surgery, 2023,90:153-161.
- [3] Ferreira J,Carneiro AL,Vila I,et al. Association of skeletal muscle and cardiovascular risk factors in patients with lower extremity arterial disease[J]. Annals of Vascular Surgery,2022,80:223-234.
- [4] 罗丽娅,魏在荣,阳琰,等.2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化病变患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、25 羟维生素 D 与同型半胱氨酸关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2020,28(1):44-48.
- [5] Eleftheriadou I,Tsilingiris D,Tentolouris A,et al. Association of circulating osteopontin levels with lower extremity arterial disease in subjects with type 2 diabetes mellitus;a cross-sectional observational study [J]. The International Journal of Lower Extremity Wounds,2020,19(2):180-189.
- [6] 韩孟冉,敖娜,王鹤,等.单核细胞/高密度脂蛋白比值与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J].中国全科医学,2021,24(6):663-668.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.
- [8] 张岚,邢威,朱海云.心电触发非对比增强血管造影技术在 3.0TMR 诊断下肢动脉病变中的应用——与 DSA 对照[J].介入放射学杂志,2018,27(6):504-509.
- [9] Davis WA,Gregg EW,Davis T. Temporal trends in cardiovascular complications in people with or without type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,2020,105(7):2471-2482.
- [10] 许莉,刘尚全.2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化分级与心脑血管病变的相关性[J].临床与病理杂志,2020,40(6):1420-1427.
- [11] Xu XY,Guo L,Wang Q,et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus[J]. Clinica Chimica Acta,2020,510:228-231.
- [12] Buso G,Aboyans V,Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. European Journal of Preventive Cardiology,2019,26(2_suppl):114-124.
- [13] 何琰,盛昭,季学磊.HbA1c、LDL-C 与 2 型糖尿病下肢动脉血管病变的相关性[J].临床与病理杂志,2022,42(7):1629-1634.
- [14] Li CI,Cheng HM,Liu CS,et al. Association between glucose variation and lower extremity amputation incidence in individuals with type 2 diabetes;a nationwide retrospective cohort study[J]. Diabetologia,2020,63(1):194-205.
- [15] Déruaz-Luyet A,Raabe C,Garry EM,et al. Incidence of lower extremity amputations among patients with type 1 and type 2 diabetes in the United States from 2010 to 2014 [J]. Diabetes, Obesity and Metabolism,2020,22(7):1132-1140.

(收稿日期:2023-02-06

修回日期:2023-03-22)