

# 血清 Lp-PLA2 与糖尿病肾病关联性的荟萃分析

张晓双<sup>1</sup>, 张佳佳<sup>2\*</sup>, 雷达鑫<sup>2</sup>, 曾倩<sup>2</sup>, 陈晶<sup>2</sup>, 贺政新<sup>2</sup>

(1.河北省儿童医院检验科, 河北石家庄 050031; 2.白求恩国际和平医院检验科, 河北石家庄 050082)

**[摘要]** 目的 系统评价血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 与糖尿病肾病的相关性。方法 计算机在线检索 PubMed, Embase, the Cochrane Library, 中国知网, 中国生物医学文献, 维普网, 万方数据库和 CHKD 数据库, 检索各数据库建立至今发布的国内外相关文献, 提取数据, 采用 Stata12.0 进行分析。结果 共纳入 9 篇文献, 2 876 例参与者符合纳入标准。Meta 分析结果显示: 糖尿病肾病患者血清 Lp-PLA2 水平较对照组明显升高 [标准化均值 (standardized mean difference, SMD) = 2.91, 95% CI: 1.85 ~ 3.98,  $P < 0.05$ ]。根据尿蛋白排泄率进行分组分析, 微量白蛋白尿组中, 早期糖尿病肾病患者血清 Lp-PLA2 的水平明显高于对照组 (SMD = 1.57, 95% CI: 0.39 ~ 2.75,  $P < 0.05$ )。大量白蛋白尿组中, 与微量蛋白尿组相比, 随着尿蛋白排泄率的增加, Lp-PLA2 的血清水平持续性升高 (SMD = 0.67, 95% CI: 0.30 ~ 1.05,  $P < 0.05$ )。血脂水平的 Meta 分析显示, 糖尿病肾病组的患者胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白与对照组相比, 血清水平升高, 而高密度脂蛋白的血清水平降低。结论 血清 Lp-PLA2 的升高是糖尿病肾病的重要危险因素。在糖尿病肾病的发生发展过程中, 血清 Lp-PLA2 水平逐渐升高, 可以视为糖尿病肾病早期筛选和随访的检测指标。

**[关键词]** 糖尿病肾病; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; Meta 分析 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.01.021

**[中图分类号]** R587.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)01-0113-05

## Meta-analysis of the association between serum Lp-PLA2 and diabetic nephropathy

ZHANG Xiao-shuang<sup>1</sup>, ZHANG Jia-jia<sup>2\*</sup>, LEI Da-xin<sup>2</sup>,  
ZENG Qian<sup>2</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>, HE Zheng-xin<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050030, China;

2. Department of Laboratory, Bethune International Peace Hospital,  
Hebei Province, Shijiazhuang 050082, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the correlation between serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and diabetic nephropathy (DN). **Methods** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP, Wanfang database and CHKD database were searched online. The related literatures published since the inception of each database were searched. The data were retrieved and analyzed by Stata 12.0. **Results** Nine literatures were included, including 2 876 participants that met the inclusion criteria. Meta-analysis results showed that serum Lp-PLA2 levels in DN patients were significantly higher than those in the control group [the combined standardized mean difference (SMD) = 2.91, 95% confidence interval (95% CI): 1.85 - 3.98,  $P < 0.05$ ]. Grouping analysis based on urine protein excretion rate showed that in the microalbuminuria group, the level of serum Lp-PLA2 in patients with early DN was significantly higher than that in the control group (SMD = 1.57,

[收稿日期] 2023-02-03

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划 (20220252)

[作者简介] 张晓双 (1985-), 女, 河北衡水人, 河北省儿童医院

主管检验师, 医学学士, 从事代谢疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: zhangjiajia2021@163.com

95%CI: 0.39 - 2.75,  $P < 0.05$ ). In the macroalbuminuria group, compared with the microalbuminuria group, as the urine protein excretion rate increased, the serum level of Lp-PLA2 continued to increase (SMD=0.67, 95%CI: 0.30-1.05,  $P < 0.05$ ). The Meta-analysis of blood lipid levels showed that compared with the control group, the serum levels of cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein of patients in the DN group increased, while the serum levels of high-density lipoprotein decreased. **Conclusion** The increase of serum Lp-PLA2 is an important risk factor for DN. During the occurrence and development of DN, serum Lp-PLA2 levels gradually increase, which can be regarded as a detection index for early screening and follow-up of DN.

**[Key words]** diabetic nephropathies; lipoprotein-related phospholipase A2; Meta-analysis

血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 最初由血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 水解而被显示, 主要由淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等分泌。Lp-PLA2 是动脉粥样硬化和血管内皮损伤的炎症标志物, Lp-PLA2 活性的增加也与血管功能异常有关<sup>[1-2]</sup>。糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病患者慢性发展的常见性并发症之一<sup>[3]</sup>。DKD 多发生在微血管病变的疾病, 其疾病的发展与脂类代谢、动脉粥样硬化、氧化应激、胰岛素功能异常和机体的微炎症状态有关<sup>[4-6]</sup>。现通过循证医学研究, 采用 Meta 分析方法, 评估 Lp-PLA2 与 DKD 之间相关性, 旨在分析血清 Lp-PLA2 是否可以作为早期 DKD 的重要危险因素, 为 DKD 的早期预防诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机搜索互联网在线数据库 PubMed, Embase, the Cochrane Library, 中国知网, 中国生物医学文献, 维普网, 万方数据库和 CHKD 数据库, 时间从建库至今。中文检索词“脂蛋白相关磷脂酶 A2, Lp-PLA2, 糖尿病肾病”, 英文检索词“Lipoprotein-Associated Phospholipase-A2” OR “1-Alkyl-2-acetyl-glycerophosphocholine Esterase” OR “Lp-PLA2” OR “PLA2G7” OR “Nephropathies, Diabetic” OR “Diabetic Kidney Disease”, 采用主题词和自由词相结合的搜索方式。

1.2 文献纳入标准和排除标准 纳入标准: ①探讨血清 Lp-PLA2 与 DKD 相关的文献; ②文献研究方法为病例对照研究; ③文献中的数据能够提取或计算取得。排除标准: ①综述评论类文献、重复出现的文献、Meta 相关的文献、个案报道等; ②无法提取实验相关数据或数据提供不全; ③文献中的病例对照研究无对照组。

1.3 数据提取和质量评估 数据有 2 名研究者分别提取, 分歧部分同第三位研究者协助讨论裁定, 并从符合条件的研讨中提取相关数据。根据纳入特点, 采纳纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle Ottawa Scale, NOS) 的质量评价办法评估病例对照试验, 包含 ①研究对象的选择尺度、②选择研究组间的可比性、③暴露因素的测量。应用 0~10 的评分系统对各项研究进行评估,  $\geq 6$  分以上被认为是高质量。

1.4 统计学方法 应用 Statal 12.0 统计软件分析数据。计量资料采用标准化均值 (standardized mean difference, SMD) 及其 95%CI 进行分析, 经过 Q 检验判断异质性,  $I^2 > 50\%$  认为异质, 采用随机效应模型统计分析;  $I^2 < 50\%$  认为同质, 采用固定效应模型计算合并效应指标。采用敏感性分析以确证研究结果的稳定性, 同时采用 Begg 检验分析发表偏倚。  $P > 0.05$  提示无明显发表偏倚,  $P < 0.05$  存在发表偏倚。

## 2 结果

2.1 入选文献分析 初步检索到 51 篇文献, 其中英文文献 22 篇, 中文文献 29 篇, 删除重复出现文章之后, 评估了其余的 17 篇文献, 按照纳入排除尺度再次筛选, 最终选取 9 篇文献研究, 总共参与研究 2 876 例, 其中 1 415 例为 DKD, 各研究文献的基本特征见表 1。

2.2 文献的质量评价 文献质量评价主要为纳入研究的方法学质量评分。在选取的文献分析中, 所有文献均为高质量的研究, 分数从 7~8 分不等。结果见表 2。

2.3 Lp-PLA2 与 DKD 的相关性分析 筛选的 9 篇研究文献的数据经 Q 检验, 具有统计学异质性 ( $I^2 > 50\%$ ), 采纳随机效应模型进行 Meta 分析。由于 9 项研究中测量 Lp-PLA2 的方法不同, 采用 SMD 效应量指标。结果显示, DKD 患者血清中

Lp-PLA2 水平与对照组比较显著升高,差异有统计 (0.05)。见图 1。

学意义 (SMD = 2.91, 95% CI: 1.85 ~ 3.98, P <

表 1 纳入文献的基本特征

Table Basic characteristics of the included literatures

第一作者	年份	研究类型	年龄		样本数	样本量(例数)		Lp-PLA2 测量方法	对照类型
			观察组	对照组		观察组	对照组		
Yan Wang <sup>[7]</sup>	2016	病例对照	50.471±13.562	47.754±14.153	83	59	24	酶联免疫	健康
王云枝 <sup>[8]</sup>	2017	病例对照	50.193±7.132	49.300±7.011	180	58	60	酶联免疫	健康
杨淑芬 <sup>[9]</sup>	2019	病例对照	58.241±10.712	53.870±15.261	261	113	70	酶联免疫	健康
钱超 <sup>[10]</sup>	2018	病例对照	58.311±12.842	55.931±8.842	150	90	30	酶联免疫	健康
孔璐璐 <sup>[11]</sup>	2019	病例对照	59.751±15.363	53.691±13.512	100	50	50	酶联免疫	糖尿病患者
毛维维 <sup>[12]</sup>	2019	病例对照	56.011±9.140	55.151±7.310	240	160	80	酶联免疫	健康
张晨 <sup>[13]</sup>	2019	病例对照	52.950±13.150	48.900±12.310	170	120	50	酶联免疫	健康
苗艳 <sup>[14]</sup>	2015	病例对照	54.821±11.010	59.741±9.591	240	180	60	酶联免疫	糖尿病患者
李婷婷 <sup>[15]</sup>	2019	病例对照	60.801±12.902	57.000±12.102	1 452	585	867	免疫比浊法	糖尿病患者

表 2 纳入研究文献的方法学质量评分

Table 2 Methodological quality scores of the included literatures

纳入研究	病例是否恰当 (1分)	对照的代表性 (1分)	对照的选择 (1分)	对照的确定 (1分)	设计和统计	采用相同的	无应答率 (1分)	NOS 评分
					分析时考虑 病例对照的 可比性(2分)	方法确定病例 和对照组暴露 因素(1分)		
Yan Wang <sup>[7]</sup>	1	1	1	1	2	1	0	8
王云枝 <sup>[8]</sup>	1	1	1	1	2	1	0	8
杨淑芬 <sup>[9]</sup>	1	1	1	1	2	1	0	8
钱超 <sup>[10]</sup>	1	1	1	1	2	1	0	8
孔璐璐 <sup>[11]</sup>	1	1	0	1	2	1	0	7
毛维维 <sup>[12]</sup>	1	1	1	1	2	1	0	8
张晨 <sup>[13]</sup>	1	1	1	1	2	1	0	8
苗艳 <sup>[14]</sup>	1	1	0	1	2	1	0	7
李婷婷 <sup>[15]</sup>	1	1	0	1	2	1	0	7

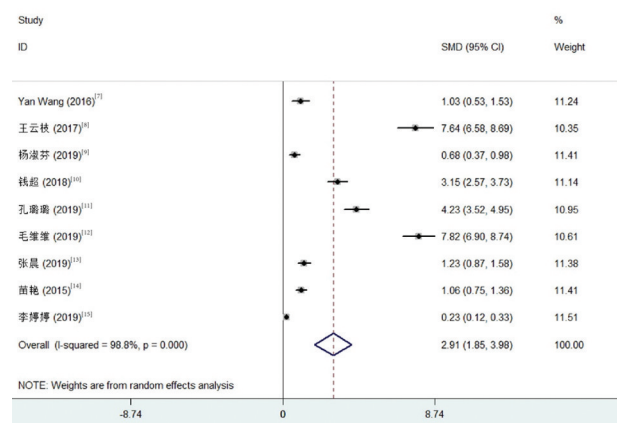


图 1 血清 Lp-PLA2 与 DKD 相关性的森林图

Figure 1 Forest map of correlation between serum Lp-PLA2 and diabetic nephropathy

依据尿蛋白排泄率进行分组分析,1 组为微量白蛋白尿组,纳入 6 篇文献,2 组为大量白蛋白尿组,纳入 4 篇文献。结果显示,微量白蛋白尿组中异质性检验有统计学意义 (SMD = 1.57, 95% CI: 0.39~2.75, P < 0.05),表示与健康人群相比,DKD 患者初期血清 Lp-PLA2 的水平就开始升高。大量白蛋白尿组的检验结果 (SMD = 0.67, 95% CI:

0.30~1.05, P < 0.05),显示与微量蛋白尿组相比,随着尿蛋白排泄量的增加,Lp-PLA2 的血清程度持续升高。见图 2。

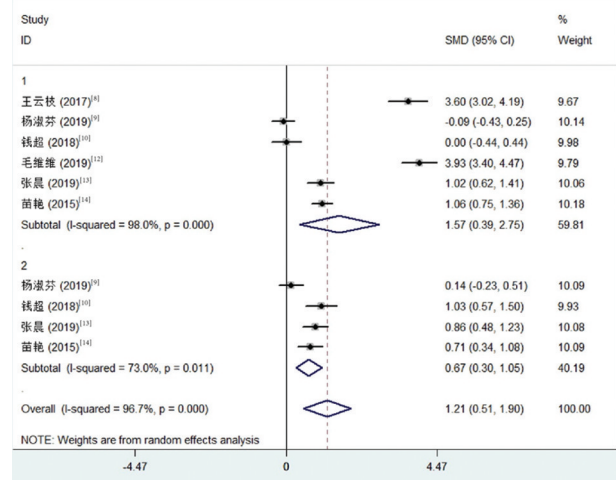


图 2 尿蛋白排泄率分析 Lp-PLA2 与 DKD 相关性的森林图

Figure 2 Forest map of the correlation between Lp-PLA2 and diabetic nephropathy by analysis of urinary protein excretion rate

2.4 血脂水平的 Meta 分析 9 篇文献根据血脂水平进行了分组:①胆固醇;②三酰甘油;③高密度脂

蛋白;④低密度脂蛋白。经 Q 检验显示,DKD 组的患者的 1 组、2 组和 4 组与对照组比较,血清水平明显升高 ( $SMD = 0.65, 95\% CI: 0.26 \sim 1.04$ ;  $SMD = 0.36, 95\% CI: 0.04 \sim 0.69$ ;  $SMD = 0.38, 95\% CI: 0.14 \sim 0.62$ ), 而 3 组血清水平明显降低 ( $SMD = -0.39, 95\% CI: -0.66 \sim -0.12$ )。见图 3。

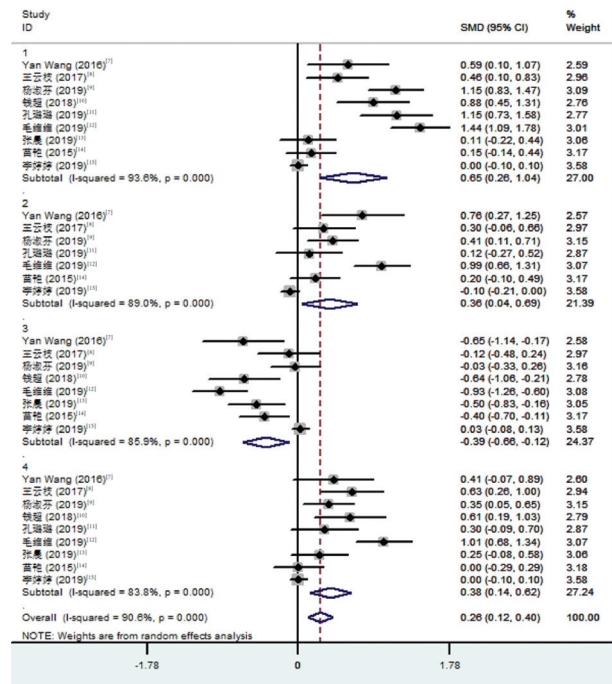


图 3 血脂水平分析与 DKD 相关性的森林图  
Figure 3 Forest map of correlation between serum lipid level and diabetic nephropathy

2.5 合并结果的敏感性分析 在 Lp-PLA2 与 DKD 比较的 Meta 分析结果中,  $I^2 = 98.8\%$ , 异质性较大, 从而进行敏感性分析。采用合并效应量 ( $SMD, 95\% CI$ ) 进行敏感性分析, 结果显示去掉任何 1 个研究, 均不会发生逆转性转变, 证明合并结果稳定、基本可靠。见图 4。

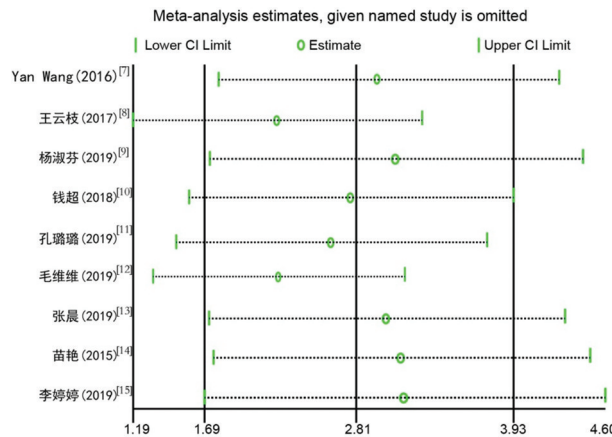


图 4 单项研究对总合并效应影响示意图  
Figure 4 Schematic diagram of the effect of individual studies on the total combined effect

2.6 发表偏倚评估 对纳入研究的文章进行 Begg 检验, 采用校正结果提示没有发生发表偏倚。Begg 检验结果显示, Lp-PLA2 与 DKD 组:  $Z = 0.310, P = 0.750$ ; 尿蛋白排泄率分析组:  $Z = 0.750, P = 0.452$ ;  $Z = 1.021, P = 0.308$ ; 血脂分析组:  $Z = 0.100, P = 0.917$ ;  $Z = 0.900, P = 0.370$ ;  $Z = 1.110, P = 0.266$ ;  $Z = 1.150, P = 0.250$ , 提示入选的研究具备较好的代表性。

### 3 结 论

近年来, DKD 的引起的肾衰竭患病率急剧上升, 家庭医疗费用的支出也逐年递增, 已收到全球公共卫生关注。新型血清炎症标志物的研究对 DKD 早期诊断和预后积极作用, 预防医学提示, 早期地健康管理、优先地预防、正确地干预对 DKD 的诊疗尤为重要。

机体内炎症通路的激活对肾基底膜足细胞的存活、胰岛素的功能、肾小球对蛋白的通透性都有不利的影响<sup>[16]</sup>。Hu 等<sup>[17]</sup> 研究显示 DKD 患者的血浆 Lp-PLA2 水平明显较高, 且 Lp-PLA2 水平升高与 2 型糖尿病患者的 DKD 发病率独立相关。几个横断面研究表明, DKD 患者的血清 Lp-PLA2 水平高于健康对照组<sup>[18-20]</sup>。DKD 的早期的临床症状是尿蛋白的增加, 表现为“蛋白尿”, 这与肾损害的相关, 并可预测肾损害的进展。Cavallo-Perin 等<sup>[21]</sup> 显示, 在 1 型糖尿病患者的蛋白尿中显示, APF 产生的 Lp-PLA2 的增加与肾小球通透性增加之间存在关联。这些研究表明 Lp-PLA2 与 DKD 发展可能有正相关性。

本研究采用 Meta 分析血清 Lp-PLA2 与 DKD 之间的相关性, 结果显示纳入的 9 篇文献中 DKD 患者血清 Lp-PLA2 水平与对照组相比明显升高。纳入的 7 篇文献, 根据尿蛋白排泄率进行分组显示 DKD 早期血清 Lp-PLA2 的水平明显升高, 随着尿蛋白排出的增多, Lp-PLA2 的血清水平也随之升高, 说明在 DKD 早期血清 Lp-PLA2 就已经开始升高, 随着病情的加重, 血清 Lp-PLA2 的水平持续性升高, 预示着血清 Lp-PLA2 与 DKD 病程严重水平有关, 可以作为独立危险因素。以前的研究表明, 糖尿病患者血清中血脂异常在 DKD 病的发展过程中起着重要作用, 主要是指三酰甘油和低密度脂蛋白的增加, 高密度脂蛋白的减少, 血液中增加的脂蛋白沉积在肾脏微血管中, 可导致慢性肾损伤, 引起血清 Lp-PLA2 的升高, 从而诱发糖尿病性肾病<sup>[22-24]</sup>, 本文根据血脂亚组的 Meta 分析结果也显示出 DKD

患者血脂异常,与之研究相符,DKD 发展相关的脂类代谢异常可能患者确诊之前就已经存在了。本研究的荟萃分析仍存在一些局限。首先,本次研究只检索了中、英文 2 种语言,未纳入其他语言的文献,在方法学上选取存在局限性;其次,本研究国外相关文献少,可能会造成选择偏移;再者,本次纳入研究全部为病例对照研究,虽然敏感性分析和偏倚检验都符合循证医学要求,但仍然建议以后应采用随机研究或者前瞻性队列研究进行验证。

综上所述,血清 Lp-PLA2 可以作为 DKD 的重要危险因素,在 DKD 的病程发展过程中,血清 Lp-PLA2 水平逐渐升高,可以视为 DKD 早期检测和随访的检测指标,但仍然需要更多的前瞻性研究来验证这一结论。

#### [参考文献]

- [1] Silva IT, Mello AP, Damasceno NR. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A(2)(Lp-PLA(2)): a review[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10:170.
- [2] Huang F, Subbaiah PV, Holian O, et al. Lysophosphatidylcholine increases endothelial permeability: role of PKC $\alpha$  and RhoA cross talk[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 289(2):L176-L185.
- [3] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives [J]. *Lancet*, 2013, 382(9888):260-272.
- [4] Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2):483-495.
- [5] Gnudi L, Coward R, Long DA. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(11):820-830.
- [6] Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors[J]. *JAMA*, 2005, 293(14):1737-1745.
- [7] Wang Y, Li SS, Na SP, et al. Characterization of lipoprotein-associated phospholipase A2 in serum in patients with stage 3-5 chronic kidney disease[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(4):348-353.
- [8] 王云枝,任丽珏,倪文娟.Lp-PLA2 及 hs-CRP 联合检测与 2 型糖尿病早期肾病的相关性探讨[J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(2):27-29.
- [9] 杨淑芳,费小蕾,卢宇,等.LP-PLA2 在不同尿白蛋白排泄率 2 型糖尿病患者血清中的表达和相关研究[J]. *南通大学学报*

(医学版), 2019, 39(6):472-474.

- [10] 钱超,刘峻宏,刘晨,等.糖尿病肾病不同进展阶段血清炎症因子的检测与分析[J]. *当代医学*, 2018, 24(10):36-39.
- [11] 孔璐璐,孔刘莎.血浆脂蛋白磷脂酶 A2 在 2 型糖尿病肾病患者的表达变化及临床意义[J]. *中国处方药*, 2020, 18(11):141-142.
- [12] 毛维维,董萍.血清 25-羟维生素 D3、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与早期糖尿病肾病的相关性研究[J]. *临床荟萃*, 2019, 34(10):911-914.
- [13] 张晨,郭宗锋,王德琴,等.血清脂蛋白磷脂酶 A2 诊断早期糖尿病肾病的应用价值[J]. *安徽医学*, 2019, 40(10):1167-1169.
- [14] 苗艳,阎磊,朱清,等.血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率和血肌酐的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(6):522-525.
- [15] 李婷婷.Lp-PLA2 与 2 型糖尿病肾脏疾病的相关性研究[D]. 南京:南京医科大学, 2019.
- [16] Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(1):71-79.
- [17] Hu Y, Li TT, 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.
- [18] Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Lack of an effect of pioglitazone or glipizide on lipoprotein-associated phospholipase A2 in type 2 diabetes[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(2):147-152.
- [19] Serban M, Tanaseanu C, Kosaka T, et al. Significance of platelet-activating factor acetylhydrolase in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus[J]. *J Cell Mol Med*, 2002, 6(4):643-647.
- [20] Nelson TL, Biggs ML, Kizer JR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and future risk of type 2 diabetes: results from the Cardiovascular Health Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1695-1701.
- [21] Cavallo-Perin P, Lupia E, Gruden G, et al. Increased blood levels of platelet-activating factor in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(7):994-999.
- [22] Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M, et al. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1):6-18.
- [23] Mitrofanova A, Sosa MA, Fornoni A. Lipid mediators of insulin signaling in diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(5):F1241-F1252.
- [24] Filippatos TD, Florentin M, Georgoula M, et al. Pharmacological management of diabetic dyslipidemia [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(2):187-200.

(本文编辑:何祯)