

高血压患者视网膜病变与血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 的相关性

吴玉呈¹, 张青青²

泰州市人民医院心内科¹、内分泌科², 江苏 泰州 225300

【摘要】 目的 检测高血压患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平, 并探讨其与视网膜病变的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 8 月在南通大学附属泰州市人民医院心内科住院的 116 例高血压患者为研究对象, 根据是否合并视网膜病变分为单纯高血压 64 例(对照组)和高血压视网膜病变(HRP) 52 例(观察组)。检测并比较两组患者的血清 Lp-PLA2、血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 AI (ApoAI)、载脂蛋白 B (ApoB) 指标。采用 Spearson 相关性分析及二元 Logistic 回归分析探讨 Lp-PLA2 与视网膜病变的相关性。结果 观察组患者的女性比例、高血压病程、糖尿病患病率、Lp-PLA2 水平分别为 53.85%、(9.58±1.32)年、57.69%、(152.35±39.48) ng/mL, 明显高于对照组的 34.38%、(7.34±1.12)年、37.5%、(112.18±28.86) ng/mL, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 经 Spearson 相关分析结果显示, Lp-PLA2 与 TG、脂蛋白(a)、ApoAI/ApoB、HRP 呈正相关性($r=0.077$ 、 0.139 、 0.051 、 0.165 , $P<0.05$), 与 HDL-C 呈显著负相关($r=-0.084$, $P<0.05$); 二元 Logistic 回归分析结果显示, 在校正性别、高血压病程、糖尿病病史后, Lp-PLA2 仍是 HRP 的独立危险因素($P<0.05$)。结论 Lp-PLA2 与 HRP 具有相关性, 是 HRP 的独立危险因素, 提示早期检测 Lp-PLA2 水平对预测高血压患者视网膜病变的发生具有一定的临床价值。

【关键词】 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 高血压; 视网膜病变; 血脂; 相关性分析; Logistic 回归分析

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)03-0293-04

Relationship between lipoprotein associated phospholipase A2 and retinopathy in patients with hypertension. WU Yu-cheng¹, ZHANG Qing-qing². Department of Cardiology¹, Department of Endocrinology², Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) level in hypertensive patients and to explore the relationship between Lp-PLA2 and retinopathy in hypertensive patients. **Methods** The subjects were selected from the Department of Cardiology, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nantong University from January 2019 to August 2020, who were divided into hypertension without retinopathy group (control group, 64 cases) and hypertension with retinopathy group (observation group, 52 cases). Serum Lp-PLA2, blood glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), ApoAI, ApoB were detected and compared between the two groups. Spearson correlation analysis and binary logistic regression analysis were used to explore the correlation between Lp-PLA2 and retinopathy. **Results** The

基金项目:江苏省泰州市人民医院院级科研基金项目(编号:ZL201903)

通讯作者:吴玉呈, E-mail:2567181759@qq.com

疗效分析[J]. 中国社区医师, 2019, 35(17): 109-110.

- [9] 安铁峰, 谢苗荣, 王文科, 等. 血清肾上腺髓质素原、降钙素原、D-二聚体水平对急诊慢性阻塞性肺疾病急性加重并 II 型呼吸衰竭患者预后的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 62-67.
- [10] BRUSSE-KEIZER M, ZUUR-TELGEN M, VAN DER PALEN J, et al. Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients [J]. Respir Med, 2015, 109(6): 734-742.
- [11] 刘朝朝, 张珺. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 Galectin-3 水平的变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(3): 72-75.
- [12] 赵杰, 杨立民, 张震, 等. 半乳糖凝集素 3 在 COPD 和肺癌中的表达及其意义[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(8): 51-54.
- [13] 耿秀娟, 徐波, 李双拾. 吸烟诱导慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清锁链素水平变化及其与肺功能的相关性研究[J]. 国际医药卫生

导报, 2016, 22(11): 1554-1556.

- [14] 柳威, 刘志光, 江刚, 等. 锁链素对慢性阻塞性肺疾病治疗反应性的预测作用[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(15): 2427-2430.
- [15] STOLZ D, BARANDUN J, BORER H, et al. Diagnosis, prevention and treatment of stable COPD and acute exacerbations of COPD: the Swiss Recommendations 2018 [J]. Respiration, 2018, 96(4): 382-398.
- [16] 冯一, 陈丽, 李红, 等. FIZZ1 在吸烟大鼠 COPD 模型肺组织的表达及与气道炎症的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(6): 1101-1108.
- [17] 汪群智, 盛美玲, 宋昱晨, 等. 血清 GRO- α 水平和 MRpro-ADM 水平预测稳定期慢性阻塞性肺疾病患者急性加重和死亡风险的意义研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(18): 2188-2192.

(收稿日期: 2020-07-02)

female ratio, duration of hypertension, diabetes prevalence, and Lp-PLA2 level in observation group were 53.85%, (9.58±1.32) years, 57.69%, (152.35±39.48) ng/mL, significantly higher than 34.38%, (7.34±1.12) years, 37.5%, (112.18±28.86) ng/mL in the control group. Spearson correlation analysis showed Lp-PLA2 was positively correlated with TG, lipoprotein (a), ApoAI/ApoB, and retinopathy ($r=0.077, 0.139, 0.051, 0.165, P<0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($r=-0.084, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 was an independent risk factor for retinopathy ($P<0.05$) after adjusting for gender, duration of hypertension, and diabetes. **Conclusion** Lp-PLA2 is positively correlated with retinopathy, which is an independent risk factor for retinopathy in hypertensive patients. It is suggested that early detection of Lp-PLA2 contribute to predicting the occurrence of retinopathy.

【Key words】 Lipoprotein associated phospholipase A2; Hypertension; Retinopathy; Blood lipids; Correlation analysis; Logistic regression analysis

目前,高血压病已逐渐成为我国最严重的慢性病之一^[1]。高血压相关并发症已严重降低高血压患者的生活质量。高血压性视网膜病变(hypertensive retinopathy, HRP)是高血压常见的并发症,是由长期高血压所引发的眼底相关疾病,其患病时间越长,则视力受损越严重,疾病越难以康复。高血压视网膜病变已成为成人失明的最主要原因之一,但其发病机制仍未完全阐释清楚^[2-3]。

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)是一种具有血管特异性的新型生物标志物。相关研究显示 Lp-PLA2 水平与高血压肾病的发生发展具有一定的相关性^[4-5],而同属于高血压微血管病变的视网膜病变与 Lp-PLA2 水平是否也存在关联,仍有待研究。本研究旨在探讨高血压患者视网膜病变与 Lp-PLA2 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 8 月在南通大学附属泰州市人民医院心内科住院的 116 例高血压患者为研究对象,所有患者均符合 1999 年世界卫生组织/国际高血压学会(WHO/ISH)高血压诊断标准^[6],所有患者均行免散瞳眼底照相(德国蔡司 VISUCAM 200 无散瞳眼底照相机),根据免散瞳眼底照相结果分为高血压合并视网膜病变 52 例(观察组)和单纯高血压 64 例(对照组)。排除标准:(1)继发性高血压患者;(2)合并脑血管意外等急性并发症;(3)急、慢性感染者;(4)不能配合研究者;(5)合并严重肝、肾功能不全或其他相关眼部疾病。本研究获得南通大学附属泰州市人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集入选者的一般情况,包括性别、年龄、既往史、个人史等,由专业护士测量其空腹状态下的身高、体质量,并计算身体质量指数(BMI)=体质量/身高²,同时测量入院时收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。研究对象需空腹 10~12 h,于次日清晨抽取静脉血检测下列指标:采用全自动生化分析仪(上海德赛日立 7600)检测总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白 AI (Apo-AI)、载脂蛋白(Apo-B)、ApoAI/ApoB、脂蛋白(a)、载脂蛋白 E (ApoE),采用高压液相色谱

谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c),采用双抗体夹心免疫层析法检测 Lp-PLA2 (北京热景生物技术有限公司)。所有患者均行免散瞳眼底照相(德国蔡司 VISUCAM 200 无散瞳眼底照相机),由经过培训的内分泌科医生查看眼底。观察组患者视网膜病变程度按照 WONG 等^[7]提出的 HRP 4 级分类法进行分级。

1.3 统计学方法 应用 SPSS18.0 软件进行数据统计学分析。计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。定性资料采用率表示,两组间比较用 χ^2 检验。Lp-PLA2 与各检测指标相关性采用 Spearman 法分析,视网膜病变与各指标的相关性采用二元 Logistic 回归法分析。检验水准=0.05,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较 116 例高血压患者中,HRP 共计 52 例,其患病率为 44.83%,其中男性患病率为 36.36%,女性患病率为 56.00%。观察组患者的女性比例、高血压病程、糖尿病患病率、Lp-PLA2 水平明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的临床资料比较

观察指标	对照组(n=64)	观察组(n=52)	$t(\chi^2)$ 值	P值
女性[例(%)]	22 (34.38)	28 (53.85)	9.246	0.002
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	57.92±13.09	58.26±10.96	0.199	0.843
高血压病程(年, $\bar{x}\pm s$)	7.34±1.12	9.58±1.32	2.896	0.015
糖尿病患病情况[例(%)]	24 (37.50)	30 (57.69)	7.569	0.026
BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.77±3.31	25.29±3.22	0.661	0.252
DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	93.96±23.33	99.36±25.36	1.65	0.101
SBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	149.34±25.33	154.23±28.36	1.364	0.174
HbA1c (% , $\bar{x}\pm s$)	5.96±0.87	6.30±0.98	0.915	0.361
TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.39±1.15	4.51±1.27	0.228	0.45
TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.09±0.21	2.29±0.31	0.23	0.412
HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.06±0.26	1.14±0.30	0.455	0.163
LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.78±0.43	2.92±0.56	0.252	0.263
Apo-AI (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.20±0.35	1.26±0.34	0.538	0.206
Apo-B (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	0.89±0.23	0.91±0.22	0.094	0.514
ApoAI/ApoB ($\bar{x}\pm s$)	1.42±0.12	1.53±0.21	0.043	0.123
脂蛋白(a) (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	148.16±18.24	182.55±23.32	0.243	0.228
ApoE (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	41.09±9.12	44.80±8.36	0.149	0.127
Lp-PLA2 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	112.18±28.86	152.35±39.48	2.77	0.006

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 Lp-PLA2 与各检测指标的相关性 根据 Spearman 相关分析结果显示:Lp-PLA2 与 TG、脂蛋白(a)、ApoAI/ApoB、HRP 呈正相关,与 HDL-C 呈显著负相关,见表 2。

表 2 Lp-PLA2 与各检测指标的相关性

项目	r 值	P 值
性别	-0.064	0.290
年龄	0.053	0.378
高血压病程	0.052	0.387
糖尿病病史	0.000	0.997
BMI	0.021	0.722
DBP	-0.018	0.769
SBP	-0.023	0.706
HbA1c	-0.004	0.953
TC	-0.111	0.068
TG	0.077	0.020
HDL-C	-0.084	0.015
LDL-C	-0.082	0.175
Apo-AI	-0.096	0.117
Apo-B	-0.109	0.076
ApoAI/ApoB	0.051	0.048
脂蛋白(a)	0.139	0.023
ApoE	-0.012	0.849
HRP	0.165	0.006

2.3 HRP 的危险因素 将 HRP 作为因变量,将性别、高血压病程、糖尿病、Lp-PLA2 纳入自变量,进行二元 Logistic 回归分析。结果显示,性别、糖尿病病史、Lp-PLA2 均为 HRP 的危险因素,且校正性别、糖尿病病史、高血压病程后,Lp-PLA2 仍是 HRP 的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 二元 Logistic 回归分析 HRP 危险因素

项目	OR	β	Wald	SE	95%CI	P 值
性别	0.427	-0.852	8.701	0.289	0.242~0.751	0.003
糖尿病病史	1.768	0.570	4.797	0.260	1.062~2.943	0.029
高血压病程	1.042	0.041	3.857	0.021	1.000~1.085	0.050
Lp-PLA2	1.006	0.006	2.250	0.004	1.002~1.009	0.002

3 讨论

高血压患者例数逐年增加,已成为危害人类健康、加重经济负担的最主要慢性病之一。HRP 作为高血压病最常见的并发症之一,已成为导致成人失明的最主要原因之一,而如何预防及治疗 HRP 仍困难重重^[8-9]。本研究首次探讨 Lp-PLA2 水平与 HRP 关系,共纳入 116 例高血压患者,HRP 共计 52 例,其患病率为 44.83%。国外研究显示,高血压患者中 HRP 患病率可达 20.5%~46.9%^[10]。本研究 HRP 患病率与上述研究结果相符合。

本研究结果显示女性 HRP 发生率显著高于男性,考虑与性激素参与调节有关。已有大规模临床研究

证实雌激素对女性血管内皮有保护作用^[11]。本研究平均年龄在 58 岁,多数为绝经后女性,雌激素对血管内皮的保护作用明显减弱,故可能引起 HRP 发生率显著高于男性。

本研究结果显示观察组 Lp-PLA2 水平显著高于对照组,且相关性分析结果显示 Lp-PLA2 水平与 HRP 呈正相关。HRP 的主要病理基础为视网膜微血管损伤,包括视网膜缺血、内皮损伤、玻璃体机化等一系列发生发展过程。目前关于 HRP 的具体发病机制仍不清楚,一些细胞因子(VEGF, Ang2, NP1, RSR)可能参与其中^[12-13]。此外,有研究发现炎症因子与 HRP 的发生发展密切相关,其中, TNF- α 能激活中性粒细胞和淋巴细胞,使血管内皮细胞通透性增加,刺激柔软和未硬化的视网膜动脉血管,经自调节作用使其张力增高、血管迂曲、动静脉压陷; IL-8 能刺激中性粒细胞、T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的趋化,促进中性粒细胞脱颗粒,释放弹性蛋白酶,损伤内皮细胞,使微循环血流淤滞,引起视网膜神经纤维的微小梗塞,导致了血-视网膜屏障破坏,血管壁破损和血流异常^[14-15]。新近研究显示 Lp-PLA2 是具有血管特异性的炎症标志物^[16-17], Lp-PLA2 可水解氧化低密度脂蛋白中的氧化磷脂,从而生成脂类促炎物质,进而产生内皮细胞死亡,导致内皮功能异常,最终促进黏附因子和细胞因子的产生。通过趋化炎症细胞,这些因子进一步反馈循环,从而最终生成更多的促炎物质^[18-19]。

本研究结果显示 Lp-PLA2 是 HRP 的独立危险因素,原因可能为血浆 Lp-PLA2 作为一种炎性因子参与了 HRP 的发生发展。既往有基础研究显示高血压肾病小鼠 Lp-PLA2 活性明显升高,提示 Lp-PLA2 作为炎性因子参与高血压微血管病变的发生发展^[20]。此外,本研究存在一些不足,包括纳入人数较少,未进行相关的机制研究等。大样本的随机对照研究以及探讨相关机制的动物试验研究需要进一步开展。

综上所述,Lp-PLA2 与 HRP 具有相关性,是 HRP 的独立危险因素,提示早期检测 Lp-PLA2 水平对预测高血压患者视网膜病变的发生具有一定的临床价值。

参考文献

- HEIZHATI M, WANG L, YAO XG, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in various ethnic groups (Hui, Kazakh, Kyrgyz, Mongolian, Tajik) in Xinjiang, Northwest China [J]. Blood Press, 2020, 51(3): 1-9.
- TSUKIKAWA M, STACEY AW. A review of hypertensive retinopathy and chorioretinopathy [J]. Clin Optom (Auckl), 2020, 12: 67-73.
- CHILLO P, ISMAIL A, SANYIWA A, et al. Hypertensive retinopathy and associated factors among nondiabetic chronic kidney disease

- patients seen at a tertiary hospital in Tanzania: a cross-sectional study [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2019, 12(2): 79-86.
- [4] QIAO J, ZHOU K, HUANG C, et al. Comparison of serum Lp-PLA2 levels in ischemic stroke patients with H-type hypertension or non-H-type hypertension [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23068.
- [5] YIN YJ, CHEN YC, XU L, et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 28: 100541.
- [6] KJELDSEN SE, ERDINE S, FARSANG C, et al. 1999 WHO/ISH hypertension guidelines-highlights & ESH update [J]. *J Hypertens*, 2002, 20(1): 153-155.
- [7] WONG W, GOPAL L, YIP CC. Hypertensive retinopathy and chorioidopathy [J]. *CMAJ*, 2020, 192(14): E371.
- [8] JIBRAN MS, HABIB SA, KHAN SB. Hypertensive retinopathy: a prognostic factor for morbidity and mortality after acute ST elevation myocardial infarction [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(3): 205-209.
- [9] MANRESA JM, FORÉS R, VÁZQUEZ X, et al. Reliability of retinography for the detection of hypertensive retinopathy in Primary Care [J]. *Aten Primaria*, 2020, 52(6): 410-417.
- [10] RAMÍREZ-MONTERO C, LIMA-GÓMEZ V, ANGUIANO-ROBLEDOL, et al. Preeclampsia as predisposing factor for hypertensive retinopathy: Participation by the RAAS and angiogenic factors [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 193: 107981.
- [11] TARHOUNI K, GUIHOT AL, VESSIERES E, et al. Estrogens are needed for the improvement in endothelium-mediated dilation induced by a chronic increase in blood flow in rat mesenteric arteries [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 80: 35-42.
- [12] MATTEUCCI A, RICCERI L, FABBRI A, et al. Eye drop instillation of the rac1 modulator CNF1 attenuates retinal gliosis and ameliorates visual performance in a rat model of hypertensive retinopathy [J]. *Neuroscience*, 2019, 411: 19-129.
- [13] JAYARAJAH U, HERATH KB, FERNANDO MH, et al. Phaeochromocytoma of the urinary bladder presenting with malignant hypertension and hypertensive retinopathy [J]. *Asian J Urol*, 2020, 7(1): 70-72.
- [14] HUA D, XU Y, ZHANG X, et al. Retinal microvascular changes in hypertensive patients with different levels of blood pressure control and without hypertensive retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2020, 1-8. doi: 10.1080/02713683.2020.
- [15] HICKS PM, MELENDEZ SAC, VITALE A, et al. Genetic epidemiologic analysis of hypertensive retinopathy in an underrepresented and rare federally recognized native american population of the intermountain west [J]. *J Community Med Public Health*, 2019, 3(1): 83-85.
- [16] MALLAT Z, LAMBEAU G, TEDGUI A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A(2) in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers [J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2183-2200.
- [17] YANG M, WANG AX, LI JJ, et al. Lp-PLA2 and dual antiplatelet agents in intracranial arterial stenosis [J]. *Neurology*, 2020, 94(2): e181-e189.
- [18] BAZIAR N, NASLI-ESFAHANI E, DJAFARIAN K, et al. The beneficial effects of alpha lipoic acid supplementation on Lp-PLA2 mass and its distribution between HDL and apoB-containing lipoproteins in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 26(3): 5850865.
- [19] KIM M, YOO HJ, LEE D, et al. Oxidized LDL induces procoagulant profiles by increasing lysophosphatidylcholine levels, lysophosphatidylethanolamine levels, and Lp-PLA2 activity in borderline hypercholesterolemia [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(7): 1137-1146.
- [20] XU L, WANG RJ, LIU HY, et al. Resveratrol treatment is associated with lipid regulation and inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in rabbits fed a high-fat diet [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9641582.

(收稿日期:2020-09-08)