

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.017

血清 Lp-PLA2 水平在肝硬化合并高血压患者中的临床意义

邢继成¹, 马立彬², 何玉杰¹, 楼小伟¹, 朱月蓉¹, 邱 红^{1△}

(1. 南京中医药大学附属八一医院检验科, 南京 210002; 2. 广西食品药品检验所药理室, 南宁 530021)

摘 要:目的 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平在肝硬化合并高血压患者中的临床意义。

方法 选取 2016 年 3 月至 2017 年 4 月在南京中医药大学附属八一医院住院的高血压及乙型肝炎肝硬化患者共 292 例为研究对象。将其分为肝硬化组 79 例和高血压组 114 例, 肝硬化患者又分为肝硬化代偿组 26 例、失代偿组 53 例; 高血压患者按照危险分层分为 I、II 级组 27 例和 III 级组 87 例; 肝硬化合并高血压组 99 例, 其中肝硬化失代偿合并高血压 III 级组 55 例。采用免疫散射比浊法检测 Lp-PLA2 水平, 各组间同时进行比较。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对 Lp-PLA2 的诊断价值进行分析。**结果** Lp-PLA2 水平在高血压 III 级组明显高于 I、II 级组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝硬化失代偿组明显高于代偿组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝硬化失代偿合并高血压 III 级组既明显高于单纯肝硬化失代偿组, 也明显高于单纯高血压 III 级组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过 ROC 曲线分析, Lp-PLA2 诊断肝硬化失代偿合并高血压 III 级的曲线下面积为 0.891, CUT-OFF 值为 341.5 ng/mL。**结论** Lp-PLA2 水平对高血压危险程度和肝硬化病程进展有提示作用, 可作为其病程监测和调整临床治疗方案的参考指标。

关键词:脂蛋白磷脂酶 A2; 肝硬化; 高血压; 预后

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)23-3539-04

Clinical significance of the level of serum Lp-PLA2 in patients with liver cirrhosis and hypertension

XING Jicheng¹, MA Libin², HE Yujie¹, LOU Xiaowei¹, ZHU Yuerong¹, QIU Hong^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Pharmacology, Guangxi Institute For Food And Drug Control, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of the level of serum lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in patients with liver cirrhosis and hypertension.

Methods A total of 292 patients liver cirrhosis and hypertension in the Bayi Hospital Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine from March 2016 to April 2017 were selected as subjects. And they were divided into simple liver cirrhosis group ($n=79$) and hypertension group ($n=114$), and liver cirrhosis were divided into simple liver cirrhosis group ($n=26$), decompensation group ($n=53$). According to the risk stratification, hypertension patients were divided into class I to II group ($n=27$), and III group ($n=87$). A total of 99 cases were decompensated cirrhosis complicated with hypertension, in which there were 55 cases with the high risk in class III. The level of Lp-PLA2 was detected by immune scattering turbidimetry. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to analyze the diagnostic value of Lp-PLA2. **Results** The level of Lp-PLA2 in hypertensive grade III group was significantly higher than that of the I to II group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of Lp-PLA2 in decompensated cirrhosis group was significantly higher than the compensation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of decompensated cirrhosis combined with hypertension in grade III group was significantly higher than that in the cirrhotic decompensated group, which was also significantly higher than that in the grade III group of simple hypertension ($P < 0.05$). ROC analysis showed that area under the curve was 0.891, the CUT-OFF value was 341.5 ng/mL. **Conclusion** The level of Lp-PLA2 has a positive effect on the risk of hypertension, which may play a role in the progression of liver cirrhosis. It can also indicate the progression of cirrhosis associated with hypertension.

Key words: lipoprotein associated phospholipase A2; hepatic cirrhosis; hypertension; prognosis

脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种新型炎症性标记物,是冠状动脉粥样硬化(CA)独立危险因素,

可用于心血管疾病患病风险及患者预后判断^[1]。有研究显示,血浆 Lp-PLA2 活性升高预示顽固性高血

压的风险增加^[2]。另外,肝硬化患者病程向失代偿发展进程中,由于门静脉高压常伴发心肌结构与功能异常,导致肝硬化心肌病的发生^[3],该病主要表现为动脉压下降,外周血管阻力下降,心室后负荷减小,基础心输出量代偿增高,心室细胞顺应性减低^[4]。有研究显示,Lp-PLA2 与血小板活化因子在肝硬化失代偿及原发性肝细胞癌患者中表达水平较高^[5]。本文旨在通过对比单纯性高血压、单纯性肝硬化、肝硬化合并高血压患者的临床资料,探讨 Lp-PLA2 对肝硬化合并高血压患者病情严重程度的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 4 月在南京中医药大学附属八一医院住院的高血压及乙型肝炎肝硬化患者共 292 例为研究对象。收治的原发性高血压患者均符合世界卫生组织制定关于高血压的诊断标准^[5]:高血压Ⅰ级,收缩压为 140~<160 mm Hg 和/或舒张压为 90~<100 mm Hg;Ⅱ级,收缩压为 160~<180 mm Hg 和/或舒张压为 100~<110 mm Hg;Ⅲ级,收缩压≥180 mm Hg 和/或舒张压≥110 mm Hg。乙型肝炎肝硬化诊断标准及分期依据参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》^[13]。高血压组共 114 例,年龄 19~89 岁,中位年龄 61.9 岁;男 69 例,女 45 例;Ⅰ级 27 例,Ⅱ级 27 例,Ⅲ级 60 例。单纯肝硬化组 79 例,年龄 23~84 岁,中位年龄 58.2 岁;男 45 例,女 34 例;肝硬化代偿 26 例,失代偿 53 例。肝硬化合并高血压组 99 例,年龄 25~81 岁,中位年龄 59.8 岁;男 64 例,女 35 例;肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级组 55 例,合并高血压Ⅰ/Ⅱ级组 15 例,肝硬化代偿合并高血压Ⅰ/Ⅱ级组 29 例。各组间性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者统一采用促凝/分离胶真空采血管(BD 公司)肘静脉采血,常温下 3 000 r/min 离心

分离血清,移入微量 EP 管中冷冻保存,统一检测其中 Lp-PLA2 水平和相关生化指标。采用免疫增强散射比浊法检测 Lp-PLA2,试剂盒为南京诺尔曼(NORMAN)生物技术有限公司生产。检测实验严格遵照说明书步骤在同一实验室室温下进行。肝功能指标的检测包括总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、前清蛋白(PA)、血清清蛋白(ALB)、胆碱酯酶(CHE);血脂指标的检测包括总胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG),仪器使用西门子 ADVIA2400 全自动生化仪,生化仪按质控计划表每天进行质控,质控品采用美国伯乐公司的标准冻干血清。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对 Lp-PLA2 的诊断价值进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压Ⅰ/Ⅱ级组与Ⅲ级组 Lp-PLA2 水平的比较 高血压Ⅲ级组 Lp-PLA2 $[(229.59\pm109.86)\text{ng/mL}]$ 明显高于Ⅰ/Ⅱ级组 $[(168.37\pm76.22)\text{ng/mL}]$,差异有统计学意义($t=2.697, P<0.05$)。

2.2 肝硬化代偿组与失代偿组 Lp-PLA2 水平的比较 结果显示,肝硬化失代偿组 Lp-PLA2 水平 $[(357.11\pm116.60)\text{ng/mL}]$ 明显高于代偿组的 Lp-PLA2 水平 $[(276.62\pm118.46)\text{ng/mL}]$,差异有统计学意义($t=2.868, P<0.05$)。

2.3 肝硬化合并高血压组与单纯肝硬化组肝功能指标的比较 结果显示,TBIL、ALT、AST、TP、PA、ALB、CHE 在两组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 肝硬化合并高血压组与单纯肝硬化组肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	PA(mg/L)	CHE(U/L)
肝硬化合并高血压组	99	83.26 $\pm$ 103.93	103.58 $\pm$ 158.58	114.16 $\pm$ 161.28	67.21 $\pm$ 7.38	36.55 $\pm$ 8.02	100.33 $\pm$ 75.64	4 620 $\pm$ 1 820
单纯肝硬化组	79	55.11 $\pm$ 77.28	79.95 $\pm$ 165.89	93.91 $\pm$ 145.48	66.59 $\pm$ 8.35	36.27 $\pm$ 6.89	101.96 $\pm$ 67.18	3 990 $\pm$ 1 870
<i>t</i>		1.798	0.826	0.758	0.448	0.218	-0.105	1.910
<i>P</i>		0.074	0.410	0.450	0.655	0.827	0.917	0.058

2.4 肝硬化合并高血压组与高血压组的血脂指标比较 结果显示,两组 CHOL、HDL-C 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TG、LDL-C 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.5 肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级组与高血压Ⅲ级组、肝硬化代偿组、肝硬化失代偿组 Lp-PLA2 水平比较 结果显示,肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级组 Lp-

PLA2 水平 $[(396.96\pm62.83)\text{ng/mL}]$ 明显高于高血压Ⅲ级组 $[(229.59\pm109.86)\text{ng/mL}]$ 、肝硬化代偿组 $[(276.62\pm118.46)\text{ng/mL}]$ 、肝硬化失代偿组的 Lp-PLA2 水平 $[(357.11\pm116.60)\text{ng/mL}]$,差异有统计学意义($t=10.277, 5.985, 2.222, P<0.05$)。

2.6 ROC 曲线分析 经过 ROC 曲线分析,Lp-PLA2 诊断肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级的曲线下面

积为 0.891,CUT-OFF 值为 341.5 ng/mL,说明 Lp-PLA2 大于此阈值,可初步判断肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级的发生。

表 2 肝硬化合并高血压组与高血压组血脂指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C
肝硬化合并高血压组	99	3.88±1.20	1.21±0.57	0.87±0.37	2.19±0.85
高血压组	114	4.24±0.93	2.05±1.71	0.97±0.29	2.66±0.79
t		-1.852	-3.321	-1.668	-3.394
P		0.068	<0.001	0.097	<0.001

3 讨 论

Lp-PLA2 是一种新型炎性反应标志物,是水解磷脂酶家族中磷脂酶 A2 的一员,多种因素可影响其活性,且受炎性因子的调节^[5-6]。研究发现,Lp-PLA2 水平与原发性高血压呈正相关,并证实炎性因子的升高可能是原发性高血压发生的一个重要因素^[7]。本研究中高血压Ⅲ级组 Lp-PLA2 水平显著高于 I/Ⅱ组 ($P<0.05$)。Lp-PLA2 引起原发性高血压的可能机制为原发性高血压患者体内 Lp-PLA2 活性增加,激活环氧化酶(COX)-2 和脂肪氧化酶后产生大量的白细胞介素等,在促炎细胞因子的作用下导致血管内皮损伤,从而引起血压升高^[6]。

肝硬化是由于肝病病毒、药物或酒精等、机体免疫系统功能紊乱等原因导致肝细胞反复持续坏死、再生,纤维组织弥漫性增生形成纤维隔,包绕再生结节,最终分割及破坏正常肝小叶结构,代之以硬化性结节或假小叶为特征的病理性改变。失代偿期的临床表现为肝功能损害与门脉高压症^[7]。作为一种持续进行的慢性病理改变,肝硬化对其他脏器有着持续的影响。在心血管系统,低动脉血压为肝硬化的普遍现象。肝硬化患者存在着由外周动脉扩张引起的高动力循环状态,与高血压临床表现部分拮抗,高血压的危险性得以降低,但也造成相关症状的隐匿^[8]。本研究通过对肝硬化代偿组、失代偿组比较发现,血清 Lp-PLA2 水平有随肝硬化病情进展有升高的趋势,失代偿组显著高于代偿组 ($P<0.05$),提示 Lp-PLA2 可作为肝硬化进程中的一个判断指标,其机制可能与粥样斑块的形成有关。

毛细血管伴随肝细胞坏死、增殖,产生大量血管特异性炎性物质,血清 Lp-PLA2 在其中扮演着重要的角色^[9]。高动力循环为门脉高压发生及存在的重要原因,如果肝硬化患者本身患有原发性高血压时,对高动力循环的状态是一个拮抗因素,从而可以减轻肝硬化的并发症;同时肝硬化时,门静脉压力梯度升高,门静脉入肝的血供极度减少,肝动脉血流代偿性增加,肝脏由原来以门静脉供血为主转变为以肝动脉供血为主,但总肝血流量仍减少,一旦发生应激状况,

可使肝动脉血供急剧减少,诱发肝细胞再度变性,坏死,引起肝损害^[10]。由此可见,高血压可以影响肝硬化的疾病进程,本研究显示 Lp-PLA2 诊断肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级组曲线下面积为 0.891,大于 0.75,CUT-OFF 值为 341.5 ng/mL,说明 Lp-PLA2 大于此阈值,可初步判断肝硬化失代偿合并高血压Ⅲ级的发生,需要考虑高血压给肝硬化带来的危险因素,使肝动脉供血减少,诱发肝细胞变性坏死。且有研究显示,Lp-PLA2 受生理变异很小,基本不受体位改变和日常活动的影响,在肝硬化失代偿合并高血压的情况下,可以作为病情进展程度的提示^[11]。

肝硬化合并高血压的患者,其肝功能指标与单纯肝硬化患者比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),给临床单纯通过血压、体征、肝功能指标掌握患者病情带来了挑战。与高血压患者的血脂指标比较,两组 CHOL、HDL-C 差异无统计学意义 ($P>0.05$),TG 和 LDL-C 水平低于高血压组 ($P<0.05$),可见随着肝脏的纤维化血脂水平合成能力减低,主要表现为 TG 和 LDL-C 水平的降低,越来越多的研究显示,LDL-C 水平较低时,Lp-PLA2 检测更有意义^[12-13]。

综上所述,Lp-PLA2 的水平变化对于诊断肝硬化合并高血压患者的病情和治疗方案的指导均有一定意义。但本研究对象例数较少,Lp-PLA2 升高重新作用于肝硬化进程的机制尚未完全阐明,仍需后续大量试验进行研究。

参考文献

[1] CAI A,LI G,CHEN J,et al. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases; a cross-sectional study of Chinese population[J]. BMC Cardiovasc Disord,2015,15:14.

[2] LI Z,LIU J,SHEN Y,et al. Increased lipoprotein-associated phospholipase a2 activity portends an increased risk of resistant hypertension[J]. Lipids Health Dis,2016,15:15.

[3] 韩慧芳,王炳元. 肝硬化合并高血压患者的临床特征分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2014,23(2):170-172.

[4] 毛华,江登丰,黄纯炽,等. 肝硬化患者心功能改变及其影响因素[J]. 广东医学,2012,33(14):2149-2152.

[5] MATHONNET M,DESCOTTES B,VALLEIX D,et al. Platelet-activating factor in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2006,12(17):2773-2778.

[6] 王丽丽,雷长城. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展[J]. 现代医药卫生,2015,31(1):57-60.

[7] GARG S,MALIK P,KAR R,et al. Expression of lipoprotein associated phospholipase a2 enzyme in medical undergraduate students with metabolic syndrome[J]. Diabetes Metab Syndr,2015,10(Suppl 1):S21-S24.

[8] 郭秀平. 高血压病与乙肝肝硬化及肝癌的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(12):1522-1523.

[9] GHOSH M,TUCKER D E,BURCHETT S,et al. Properties of the group in phospholipase(下转第 3545 页)

拉导致 C5 神经根麻痹^[15],其病程一般是在 1 年以内。作者认为在减压的过程中应同时减压双侧 C5 神经根管,可使神经根获得松解,从而减少由于脊髓后荡对神经根所产生的牵张力。有部分学者的研究也显示后路手术导致钙化灶的进行性增长和颈椎序列改变会使患者的病情加重,这对后路手术的疗效有所影响,当然这需要更长时间的随访^[16]。

综上所述,对于颈椎 OPLL 的患者,行颈前路 ACCF 及颈后路椎管成形术均可获得满意的短期疗效,在末次 JOA 评分、颈椎曲度改善情况前路手术要优于后路手术,但在手术时间、术中出血情况,术后并发症发生率则后路手术要优于前路手术;钙化的病变范围及病变时间、脊髓及神经根的受压程度、颈椎弯曲度等因素均会影响手术方案的考量^[17],当然术者对术式的熟练程度亦是影响手术方式的重要原因之一。

参考文献

- [1] CHEN Z, LIU B, DONG J, et al. Comparison of anterior corpectomy and fusion versus laminoplasty for the treatment of cervical ossification of posterior longitudinal ligament: a meta-analysis[J]. Neurosurg Focus, 2016, 40(6): E8.
- [2] LEE S E, JAHNG T A, KIM H J. Adverse effect of trauma on neurologic recovery for patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. Global Spine J, 2015, 5(2): 124-129.
- [3] KOMMU R, SAHU B P, PUROHIT A K. Surgical outcome in patients with cervical ossified posterior longitudinal ligament: a single institutional experience[J]. Asian J Neurosurg, 2014, 9(4): 196-202.
- [4] 张一龙, 周非非, 孙宇, 等. 脊髓型颈椎病手术治疗后的近中期 JOA 评分变化规律[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(1): 13-17.
- [5] 崔力扬, 罗建平, 田书建, 等. 颈椎后纵韧带骨化症手术疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(5): 510-511.
- [6] SAETIA K, CHO D, LEE S, et al. Ossification of the posterior longitudinal ligament: a review[J]. Neurosurg Focus, 2011, 30(3): E1.
- [7] YANG H S, CHEN D Y, LU X H, et al. Choice of surgi-

cal approach for ossification of the posterior longitudinal ligament in combination with cervical disc hernia[J]. Eur Spine, 2010, 19(3): 494-501.

- [8] CHOI S, LEE S H, LEE J Y, et al. Factors affecting prognosis of patients who underwent corpectomy and fusion for treatment of cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: analysis of 47 patients[J]. J spinal Disord Tech, 2005, 18(4): 309-314.
- [9] LIU X, MIN S, ZHANG H, et al. Anterior corpectomy versus posterior laminoplasty for multilevel cervical myelopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2014, 23(2): 362-372.
- [10] 王亚楠, 侯海涛, 邵诗泽, 等. 不同手术入路治疗颈椎后纵韧带骨化症疗效的 Meta 分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 18(15): 1384-1389.
- [11] KOMMU R, SAHU B P, PUROHIT A K. Surgical outcome in patients with cervical ossified posterior longitudinal ligament: a single institutional experience[J]. Asian J Neurosurg, 2014, 9(4): 196-202.
- [12] 张本, 侯铁胜, 沈洪兴, 等. 颈椎后纵韧带骨化症的手术治疗及前后路手术比较[J]. 实用骨科杂志, 2013, 19(10): 865-869.
- [13] AN HS, LAITH A S, MARK K. Surgical treatment for ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2014, 22(7): 420-429.
- [14] 王新伟, 袁文, 陈德玉, 等. 颈椎后纵韧带骨化症的手术方式选择及疗效[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 596-600.
- [15] LIU T, ZOU W, HAN Y, et al. Correlative study of nerve root palsy and cervical posterior decompression laminectomy and internal fixation[J]. Orthopedics, 2010, 33(8): 558.
- [16] 潘胜发, 刘忠军, 孙宇, 等. 颈椎后纵韧带骨化症再手术原因分析[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 607-610.
- [17] SUN Y, LI L, ZHAO J, et al. Comparison between anterior approaches and posterior approaches for the treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy: a meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 134: 28-36.

(收稿日期: 2018-05-15 修回日期: 2018-08-12)

(上接第 3541 页)

- A2 family[J]. Prog Lipid Res, 2006, 45(6): 487-510.
- [10] 梁扩寰, 李绍白. 肝脏病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 541-543.
- [11] 薛彦琼, 李向平. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化性疾病[J]. 医学临床研究, 2009, 26(4): 669-671.
- [12] GUPTA S, D'SOUZA P, DHALI T K, et al. Serum homocysteine and total antioxidant status in vitiligo: a case

control study in Indian population[J]. Indian J Dermatol, 2016, 61(2): 131-136.

- [13] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中国肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

(收稿日期: 2018-03-08 修回日期: 2018-06-26)