

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.018

Lp-PLA2 在顽固性高血压患者中的表达及其临床意义

唐 龙

广东省中山市石岐苏华赞医院检验科, 广东中山 528400

摘 要:**目的** 探讨顽固性高血压(RH)患者血浆中脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平及其临床意义。**方法** 选择该院收治的 120 例 RH 患者为 RH 组,同时选择血压控制在正常范围内的 120 例原发性高血压患者为对照组;采用酶联免疫吸附法检测血浆 Lp-PLA2 水平,比较两组间的一般临床资料、Lp-PLA2 水平及实验室生化指标,分析高血压 1~3 级患者的 Lp-PLA2 水平。采用 Logistic 回归分析 RH 发病的影响因素。**结果** RH 组高血压病程、24 h 平均收缩压(24 h SBP)、24 h 平均舒张压(24 h DBP)、Lp-PLA2、心率、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂(ACEI/ARB)类药物、钙离子通道阻滞剂(CCB)类药物使用者所占比例、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、低密度脂蛋白(LDL)水平明显升高,他汀类药物使用者所占比例明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与血浆 Lp-PLA2 水平正常组相比,Lp-PLA2 水平升高组患者的 24 h SBP、24 h DBP、RH 患者所占比例明显升高($P<0.05$);高血压病情越重,血浆 Lp-PLA2 水平越高。多因素 Logistic 回归分析显示,24 h SBP、24 h DBP、hs-CRP、LDL 和 Lp-PLA2 与 RH 的发病有关($P<0.05$)。相关分析显示,Lp-PLA2 与 24 h SBP 呈正相关($P<0.05$)。**结论** RH 患者 Lp-PLA2 水平异常升高,动态监测 Lp-PLA2 水平有助于临床对该疾病的治疗。

关键词: 顽固性高血压; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 心血管疾病
中图法分类号:R544.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)02-0210-04

The level of Lp-PLA2 in blood plasma and its clinical significance in patients with resistant hypertension

TANG Long

Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Shiqi Suhuzan Hospital, Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) and resistant hypertension (RH) and its clinical significance. **Methods** A total of 120 cases of RH patients were selected as RH group and 120 essential hypertension patients whose blood pressure was controlled within the normal range were selected as control group. General clinical data, plasma Lp-PLA2 levels and biochemical indexes were detected between the two groups. At the same time, Lp-PLA2 levels were compared between different degree of patients with hypertension. Logistic regression analysis was used to analyze the influence factors of RH. **Results** Compared with the control group, the hypertensive course, 24 h mean systolic blood pressure (24 h SBP), 24 h mean diastolic pressure (24 h DBP), heart rate, rates of patients used diuretic, ACEI/ARB, CCB, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), low density lipoprotein (LDL) in RH patients were significantly increased ($P<0.05$), while the rates of patients used statins was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the normal plasma Lp-PLA2 level group, patients in the elevated Lp-PLA2 level group had higher 24 h SBP, 24 h DBP and rates of RH patients with the statistical differences ($P<0.05$). The higher the degree of hypertension (grades 1 to 3), the higher the plasma Lp-PLA2 level ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 24 h SBP, 24 h DBP, hs-CRP, LDL and Lp-PLA2 were significantly correlated with the occurrence risk of RH ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed a positive linear correlation between Lp-PLA2 and 24 h SBP ($P<0.05$). **Conclusion** Level of Lp-PLA2 has shown abnormal elevation in patients with RH, the monitoring of level of Lp-PLA2 is helpful to the treatment of the disease.

Key words: resistant hypertension; lipoprotein-associated phospholipase A2; cardiovascular diseases

心血管疾病的患病率和病死率高,严重影响人们的身心健康。顽固性高血压(RH)是指服用全剂量的

作者简介:唐龙,男,主管技师,主要从事临床检验生化技术、临床检验免疫技术方面的研究。
本文引用格式:唐龙. Lp-PLA2 在顽固性高血压患者中的表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 210-213.

3 种或 3 种以上的不同作用机制的降压药物(必须包括利尿剂),血压仍 $\geq 140/90$ mm Hg^[1-2]。既往研究表明,RH 可增加心血管疾病发生的风险^[1]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)为易损的动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞所分泌的促炎因子,可引起内皮细胞功能紊乱和触发炎症反应,造成外周血管阻力升高和血压升高^[2-4]。既往研究表明,与健康者比较,Lp-PLA2 水平在原发性高血压患者中明显升高^[3],而关于 RH 患者与非 RH 患者中 Lp-PLA2 水平改变的相关研究报道较少。本研究拟分析 RH 患者与非 RH 患者血浆 Lp-PLA2 的水平变化及其相关危险因素,以探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1—12 月在本院就诊,经 24 h 动态血压监测确诊为 RH 患者 120 例为 RH 组,其中男 55 例、女 65 例,平均年龄(61.63±9.96)岁;选择血压控制在正常范围内的原发性高血压患者 120 例为对照组,其中男 68 例、女 52 例,平均年龄(63.88±11.00)岁。纳入标准:依据欧洲动脉血压管理原则及《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[5-6],符合原发性高血压患者,即经 ≥ 3 种降压药(包括利尿剂)最大剂量治疗均难以控制[收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg],患者自愿参与并签署知情同意书。排除标准:患有心力衰竭、肝肾功能不全、认知功能障碍、癌症、结缔组织病、继发性高血压的患者。根据文献^[6],将高血压患者分为 1~3 级组。所有研究对象均进行实验室检查和 24 h 动态血压监测。记录两组患者的年龄、性别、体质量指数(BMI)、高血压病程、糖尿病史、饮酒史、吸烟史、SBP 和 DBP、心率、降压药物数量、降压药类型[利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧

张素受体阻滞剂(ACEI/ARB)、钙离子通道阻滞剂(CCB)、 β -受体阻滞剂]、他汀类药物和抗血小板药、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)等一般资料。

1.2 方法 血压:按 WHO 统一的标准进行血压测量,嘱受试者坐位,安静休息 5~10 min,使上臂与心脏处于同一水平,至少测量 3 次,每次至少间隔 1 min 再测量,记录 SBP 和 DBP,取平均值,且所有研究对象均进行 24 h 动态血压监测,计算 24 h 平均 SBP(24 h SBP)及 24 h 平均 DBP(24 h DBP)。Lp-PLA2:晨起抽取受试者空腹肘静脉血 2 mL,用酶联免疫吸附法检测 Lp-PLA2 的水平,步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。采用全自动生化分析仪检测 hs-CRP、LDL、HDL、TG、TC 等生化指标。以血浆 Lp-PLA2 水平 <225 nmol/(min·mL)为临界值^[7],将受试者分为 Lp-PLA2 水平正常组和升高组。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。RH 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。Lp-PLA2 与变量间的相关性采用 Pearson 相关分析。以 *P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及实验室指标的比较 与对照组相比,RH 组高血压病程、24 h SBP、24 h DBP、Lp-PLA2、心率、利尿剂、ACEI/ARB 类药物、CCB 类药物使用者所占比例、hs-CRP、LDL 水平明显升高,他汀类药物使用者所占比例明显下降,差异有统计学意义(*P* <0.05),见表 1。

表 1 两组间临床资料及实验室指标的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性 [<i>n</i> (%)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	高血压病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	饮酒 [<i>n</i> (%)]	吸烟 [<i>n</i> (%)]	24 h SBP (mm Hg, $\bar{x}\pm s$)
RH 组	120	61.63±9.96	55(45.8)	23.8±1.3	6.5±3.6	23(19.2)	34(28.3)	45(37.5)	148.1±14.1
对照组	120	63.80±11.00	68(56.7)	23.6±1.1	4.0±2.6	22(18.3)	27(22.5)	38(31.7)	129.9±7.6
<i>t</i> / χ^2		-1.702	2.762	1.287	3.412	0.027	2.156	1.945	12.447
<i>P</i>		0.090	0.121	0.200	0.026	0.869	0.374	0.416	<0.001

组别	<i>n</i>	24 h DBP (mm Hg, $\bar{x}\pm s$)	心率 (次/分, $\bar{x}\pm s$)	hs-CRP (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	HDL (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
RH 组	120	92.9±8.5	87.1±8.1	4.9±0.3	3.4±0.5	1.1±0.4	1.7±0.4	5.3±1.2
对照组	120	79.3±8.1	74.3±8.2	2.6±0.9	2.8±0.6	1.0±0.5	1.8±0.4	5.2±1.1
<i>t</i> / χ^2		12.689	12.165	26.558	8.415	1.711	-1.936	0.673
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.088	0.054	0.502

续表 1 两组间临床资料及实验室指标的比较

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2 [nmol/(min·mL), $\bar{x}\pm s$]	降压药物数量 (种, $\bar{x}\pm s$)	利尿剂 [<i>n</i> (%)]	ACEI/ARB [<i>n</i> (%)]	CCB [<i>n</i> (%)]	β-受体阻滞剂 [<i>n</i> (%)]	他汀类药物 [<i>n</i> (%)]	阿司匹林 [<i>n</i> (%)]
RH 组	120	241.6±27.1	4.0±0.5	120(100.0)	100(83.3)	78(65.0)	51(42.5)	46(38.3)	91(75.8)
对照组	120	225.1±27.9	3.9±0.4	98(81.7)	87(72.5)	62(51.7)	50(41.7)	64(53.3)	98(81.7)
<i>t</i> /χ ²		4.647	0.058	24.221	4.092	4.389	0.017	46.941	1.220
<i>P</i>		<0.001	0.088	<0.001	0.043	0.036	0.896	<0.001	0.269

2.2 血浆 Lp-PLA2 水平与血压的相关性 Lp-PLA2 水平正常组共 98 例,Lp-PLA2 水平升高组共 142 例。与 Lp-PLA2 水平正常组比较,Lp-PLA2 水

平升高组患者的 24 h SBP 和 24 h DBP、RH 患者所占比例均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 Lp-PLA2 水平正常组和 Lp-PLA2 水平升高组血压及 RH 患者所占比例的比较

组别	<i>n</i>	24 h SBP(mm Hg, $\bar{x}\pm s$)	24 h DBP(mm Hg, $\bar{x}\pm s$)	RH 患者[<i>n</i> (%)]
Lp-PLA2 水平正常组	98	132.9±18.7	83.7±11.2	35(35.7)
Lp-PLA2 水平升高组	142	143.1±16.2	87.8±10.2	85(59.9)
<i>t</i> /χ ²		−4.511	−2.940	13.521
<i>P</i>		<0.001	0.004	<0.001

2.3 不同程度 RH 患者血浆 Lp-PLA2 水平比较 根据高血压分级标准,将 RH 患者分为高血压 1~3 级组,各组较对照组比较,高血压病情越重,其 Lp-PLA2 水平越高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同程度 RH 患者血浆 Lp-PLA2 水平比较
[nmol/(min·mL), $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2
对照组	120	225.1±27.9
高血压 1 级组	40	234.0±25.6 ^a
高血压 2 级组	48	241.6±27.1 ^{ab}
高血压 3 级组	32	251.5±23.5 ^{abc}
<i>F</i>		16.54
<i>P</i>		<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与高血压 1 级组比较,^b $P<0.05$;与高血压 2 级组比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 RH 发病的影响因素分析 以年龄、性别、体质量、吸烟史、饮酒史、高血压病程、24 h SBP、24 h DBP、心率、利尿剂、ACEI/ARB 类药物、CCB 类药物、他汀类药物、hs-CRP、LDL 和 Lp-PLA2 为自变量,以患 RH 为因变量,经 Logistic 回归分析,结果显示,24 h SBP、24 h DBP、hs-CRP、LDL 和 Lp-PLA2 与 RH 的发病有关($P<0.05$),见表 4。

表 4 RH 发病的影响因素分析

因素	OR	95%CI	<i>P</i>
24 h SBP	1.215	1.008~1.451	0.036
24 h DBP	1.568	1.012~1.965	0.008
hs-CRP	2.015	1.125~2.456	<0.001
LDL	1.426	1.015~1.764	0.012
Lp-PLA2	1.385	1.009~1.762	0.022

2.5 相关性分析 Pearson 相关分析显示,Lp-PLA2 与 24 h SBP 呈正相关($r=0.685,P<0.05$)。

3 讨论

动脉粥样硬化是心血管事件的主要发病原因,高血压累及靶器官引起慢性炎症反应是动脉粥样硬化发生的重要因素。一项有关 RH 的纵向研究发现,RH 患者占原发性高血压患者的 14%~16%^[1],且 RH 患者比非 RH 患者心血管事件发生风险高 2 倍^[7]。高血压的发生与动脉粥样硬化有关,研究表明慢性炎症反应在高血压的病情进展中起着关键的作用,可预测高血压的发生、发展,但同时也会受血压水平的动态调控^[8]。

本研究结果显示,RH 组高血压病程、24 h SBP、24 h DBP、心率、利尿剂、ACEI/ARB、CCB 类药物使用率、hs-CRP、LDL 及 Lp-PLA2 水平明显高于对照组,与相关研究相似^[7,9]。hs-CRP 是反映机体组织损伤的敏感指标,机体出现急性应激反应时,hs-CRP 水平就会急剧增高,同时,动脉壁及血管内膜损害程度也会更严重,进一步促进血管内皮 LDL 释放增加^[10-11]。而血浆 Lp-PLA2 水平的升高亦能反映血管内膜的炎症程度,目前国内外较多研究表明 Lp-PLA2 水平在心血管疾病中可作为风险评估的标志物^[2,3,7,12-13],主要原因是其作为炎症因子参与动脉粥样硬化。本研究中发现,随着 RH 患者病情的加重,Lp-PLA2 水平越高,同时多因素分析结果显示,24 h SBP、24 h DBP、hs-CRP、LDL 和 Lp-PLA2 水平是 RH 发病的影响因素,相关分析显示,Lp-PLA2 水平与 24 h SBP 水平呈正相关,这些结果进一步提示 Lp-PLA2 水平与 RH

的发生具有密切关系,通过动态测定 Lp-PLA2 水平可以对 RH 患者进行风险评估。Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族蛋白,由多种炎症细胞合成和分泌,在炎症因子的调节下,与脂蛋白颗粒相结合,水解氧化型 LDL 能够产生游离脂肪酸和溶血磷脂酰胆碱,具有促炎、促凋亡作用,导致血管内皮损伤,引起血管的舒缩功能紊乱,血管的持续收缩,水钠潴留增加可引起血压持续升高。其次,Lp-PLA2 导致的慢性炎症反应引起交感神经的激活也可能导致儿茶酚胺释放和肾素-血管紧张素轴的激活,导致血压的升高^[9];另外,hs-CRP、Lp-PLA2 等触发的炎症反应与高血压间互相影响,引起血管内皮功能紊乱,导致 RH 及其并发症的发生、发展,以及血管阻力的增高,加速动脉粥样硬化的进程,导致心血管疾病的发生^[14-15]。

综上所述,RH 患者 Lp-PLA2 水平异常升高,动态监测 Lp-PLA2 水平有助于临床对该疾病的治疗。

参考文献

- [1] SINNOTT S J, SMEETH L, WILLIAMSON E A. Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension:population based cohort study in the UK 1995—2015[J]. BMJ,2017,358;3984.
- [2] 谭明娟,崔薇薇,金玲,等. Lp-PLA2 的检测在冠状动脉狭窄患者中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(4):541-545.
- [3] CABRERA R, ARARAT M, XU Y, et al. Immune modulation of effector CD4⁺ and regulatory T cell function by sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother,2013,62(4):737-746.
- [4] HUANG F, WANG K, SHEN J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues[J]. Med Res Rev, 2020,40(1):79-134.
- [5] MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension;the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension

(ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J,2013,34(28):2159-2219.

- [6] 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,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):1-42.
- [7] 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.
- [8] 刘丽娟,李琳,柳茵,等. 原发性高血压患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 浓度水平及临床意义的研究[J]. 医学研究杂志, 2013,42(9):147-149.
- [9] 黄国定,卢宏全,潘敏丽,等. 血浆 Lp-PLA2 活性与难治性高血压的相关性[J]. 广东医学,2016,37(17):2611-2613.
- [10] BARBARO N R, FONTANA V, MODULO R, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers[J]. Blood Press, 2014,24(1):1-7.
- [11] 马彩云,任凤学,许振业,等. 冠心病合并糖尿病患者血清炎症因子水平变化及其临床意义[J]. 心肺血管病杂志, 2019,38(4):330-333.
- [12] CHERNOVA I, KRISHNAN N. Resistant hypertension updated guidelines[J]. Curr Cardiol Rep,2019,21(10): 117.
- [13] LEE H J, KANG H J, KIM K M, et al. Fibroblast growth factor receptor isotype expression and its association with overall survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Clin Mol Hepatol,2015,21(1):60-70.
- [14] 殷云杰,杨松,陈燕春,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与老年冠心病患者 PCI 术后心肌损伤的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(7):606-610.
- [15] 陆梦丽. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测方法及其临床应用进展[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(18):2313-2316.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-09-11)

(上接第 209 页)

血液分析仪比对中的应用[J]. 临床检验杂志,2016,34(1):67-69.

- [11] 孙京花,陈昊,邸平,等. 两种尿液干化学分析仪的稳定性和检测结果的一致性评价[J]. 检验医学与临床,2018,15(18):2729-2732.
- [12] 嵇金花,刘秀荣,程世亮,等. 3 台不同型号光电血细胞分析仪检测结果一致性评价[J]. 检验医学与临床,2019,16(6):799-801.
- [13] 张建锋. 磁微粒-吖啶酯化学发光游离甲状腺素检测试剂

的研制及应用[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(19): 2773-2775.

- [14] 李悦,陈亚琼,覃俊龙,等. 雅培 i2000SR 全自动化学发光分析仪检测甲状腺功能五项的性能验证[J]. 检验医学与临床,2019,16(22):3243-3247.
- [15] 刘慧玲,王冰,张颖,等. 不同来源允许总误差和偏移在西格玛性能评价中的差异[J]. 检验医学,2019,34(7):648-650.

(收稿日期:2020-05-03 修回日期:2020-09-21)