

高水平脂蛋白相关磷脂酶 A2 与慢性肾脏病患者发生动脉粥样硬化相关[★]

谢应业 赖艳红 丁苏 李爱婷 郑伟平 梁翔 苏晓燕*, 广东东莞 523110
东莞东华医院肾内科

摘要 目的:分析慢性肾脏病(CKD)患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)的变化水平,探讨 CKD 患者发生动脉粥样硬化的危险因素。方法:采用横断面研究,选取 2017 年 11 月-2020 年 1 月在东莞东华医院行血浆 Lp-PLA2 水平检测及颈动脉彩超检查的 CKD 1-2 期患者 67 例为 CKD 1-2 组,选取 CKD 3-5 期患者 96 例为 CKD 3-5 组,同时选取健康体检者 61 例为对照组,比较 3 组间血浆 Lp-PLA2、肾小球滤过率(eGFR)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、载脂蛋白 A(apoA)、载脂蛋白 B(apoB)等指标的差异。运用 logistic 回归分析 CKD 患者发生动脉粥样硬化的危险因素。结果:CKD 患者总胆固醇、HDL-C 及 apoA 较对照组低,甘油三酯、LDL-C 及 apoB 较对照组高,且 CKD 3-5 组与对照组间差异有统计学意义(P 均 <0.05)。CKD 患者 Lp-PLA2 水平随 CKD 分期增加而升高,且较对照组高($P < 0.01$)。CKD 患者中,动脉粥样硬化患者具有较高的血浆 Lp-PLA2 水平(318.39 ± 18.22 vs 166.15 ± 15.58 , $P < 0.01$)。相关性分析显示 Lp-PLA2 与 eGFR 呈负相关($r = -0.263$, $P = 0.001$)。logistic 回归分析显示 Lp-PLA2 及年龄是 CKD 患者动脉粥样硬化发生的独立危险因素,优势比分别为 1.007 与 1.132。结论:CKD 患者血浆 Lp-PLA2 水平升高,Lp-PLA2 高水平是 CKD 患者发生动脉粥样硬化的独立危险因素。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 慢性肾脏病; 动脉粥样硬化; 血脂

中图分类号 R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210410

Correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease XIE Ying-ye, LAI Yan-hong, DING Su, LI Ai-ting, ZHENG Wei-ping, LIANG Xiang, SU Xiao-yan*. Department of Nephrology, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan 523110, China

Corresponding Author: SU Xiao-yan, Email: suxiaoyan769@hotmail.com

Abstract Objective: To analyze the changes of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and the risk factors of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease (CKD). Methods: Totally, 67 cases of stage CKD 1-2 and 96 cases of stage CKD 3-5 and 61 cases of healthy controls who underwent Lp-PLA2 determination and color Doppler ultrasound examination of the carotid artery were selected in Donghua Hospital from November 2017 to January 2020 in a cross-sectional study. Serum Lp-PLA2, estimated glomerular filtration rate, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A (apoA), apolipoprotein B (apoB) and other indexes were compared among groups. Logistic regression was used to analyze the risk factors of atherosclerosis in patients with CKD. Results: Total cholesterol, HDL-C and apoA in patients with CKD were significantly lower, and triglycerides, LDL-C and apoB in patients with CKD were significantly higher than those in the healthy group, and there were statistically significant difference between CKD 3-5 group and healthy group ($P < 0.05$). Lp-PLA2 increased with CKD staging, and was significantly higher in CKD group than in healthy control group (205.48 ± 20.75 , 273.50 ± 17.16 vs 143.46 ± 13.85 , $P < 0.001$). The CKD patients with atherosclerosis had a higher Lp-PLA2 (318.39 ± 18.22 vs 166.15 ± 15.58 , $P < 0.001$). Correlation analysis showed that Lp-PLA2 was negatively correlated with eGFR ($r = -0.263$, $P = 0.001$). Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 and age were independent risk factors for the development of atherosclerosis in patients with CKD, with odds ratio of 1.007 and 1.132 respectively. Conclusions: Lp-PLA2 increased in the CKD patients. High level of Lp-PLA2 is the independent risk factor of atherosclerosis in patients with CKD.

Key words Lipoprotein-associated phospholipase A2; Chronic kidney disease; Atherosclerosis; Blood lipids

★基金项目:东莞市科技发展重点项目(No:2018507150461629);东莞市社会科技发展一般项目(No:201950715046315)

*通信作者:苏晓燕,E-mail:suxiaoyan769@hotmail.com,广东省东莞市东城区东城东路1号

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者病情加重及死亡的主要原因^[1,2], CKD 是 CVD 发生的独立危险因素^[3,4]。CKD 患者发生心血管疾病常见的病因包括动脉粥样硬化加速、炎症和脂蛋白代谢受损等,越来越多的证据表明 CKD 与动脉粥样硬化相关,而脂质代谢异常能导致 CKD 加重^[5,6]。血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是一种新型的血管炎症标记物,能促进动脉粥样硬化形成,并与心血管事件的发生呈正相关^[7]。本研究探讨血浆 Lp-PLA2 水平与 CKD 患者发生动脉粥样硬化的关系,探讨 CKD 患者颈动脉粥样硬化的危险因素。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 11 月-2020 年 1 月在东莞东华医院行血浆 Lp-PLA2 水平检测及颈动脉彩超检查的非透析 CKD 患者 163 例。其中 CKD 1-2 期患者 67 例 (男 40, 女 27), 平均年龄 (47.5 ± 14.3) 岁为 CKD 1-2 组; CKD 3-5 期患者 96 例 (男 73, 女 23), 平均年龄 (51.0 ± 12.1) 岁, 为 CKD 3-5 组。CKD 1-2 期与 CKD 3-5 期并发高血压患者分别为 30 例和 75 例, 并发糖尿病分别为 10 例和 37 例, 并发缺血性脑卒中分别为 2 例和 11 例, 并发冠心病分别为 2 例和 4 例。慢性肾脏病病因包括: 原发肾小球肾炎 123 例, 糖尿病肾病 22 例, 高血压肾小动脉硬化 9 例, 肾小管间质病变 3 例, 其他病因 (过敏性紫癜性肾炎 3 例, 狼疮性肾炎 1 例, 肾血管肾炎 1 例, 多囊肾 1 例)。另外, 选取 61 例年龄及性别匹配的健康体检者, 为对照组。本研究经东莞东华医院伦理委员会批准, 所有患者知情并签署同意书。

纳入与排除标准 纳入标准: CKD 诊断及分期参考 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR) 以 MDRD 公式估算。对照组 $eGFR \geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$, 且无高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死及慢性肾脏病等病史。排除标准: ①年龄 < 18 岁或 > 80 岁; ②行肾脏替代治疗的患者; ③有系统或者局部感染; ④急性肾损伤的患者; ⑤近 3 个月新发脑梗死及心肌梗死; ⑥有肿瘤病史; ⑦有颈动脉手术史; ⑧颈内外静脉放置导管影响颈动脉彩超检查。

方法

1. 慢性肾脏病分期标准。根据 eGFR 水平, 慢性肾

脏病分成 5 期: $eGFR \geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为 1 期, $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) \leq eGFR < 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为 2 期, $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) \leq eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为 3 期, $15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2) \leq eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为 4 期, $eGFR < 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为 5 期。

2. 数据收集。收集所有入组患者的年龄、性别、身高、体重、收缩压、舒张压、血尿素氮 (BUN)、肌酐 (sCr)、尿酸 (UA)、白蛋白、Lp-PLA2、LDL-C、HDL-C、apoA、apoB、总胆固醇 (TC) 及甘油三酯 (TG)、白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT) 等指标, 其中生化指标均抽取患者入院次日清晨空腹血。血浆 Lp-PLA2 浓度是采用免疫增强比浊法, 试剂盒由南京诺尔曼生物技术有限公司提供, 所有操作均按照试剂盒说明书进行。患者均行双侧颈动脉彩超检查, 由 PHILIPS EPIQ7c 机器采用 3 ~ 12 Hz 高频线阵探头检测, 结果均由自同一级别彩超医生评定, 至少一侧颈动脉有粥样硬化者视为颈动脉粥样硬化组。

根据颈动脉彩超结果将 CKD 1-5 期患者分为颈动脉粥样硬化 (A+) 组与无颈动脉粥样硬化 (A-) 组。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件。符合正态分布的连续变量用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的连续变量用 M (P25, P75) 表示, 分类变量用构成比表示。连续变量符合正态分布且方差齐时, 2 组间比较用 t 检验, 3 组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析, 其中两两间比较采用 LSD 检验。非正态分布、方差不齐用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验, 3 组间比较用 Kruskal-Wallis 检验, 其中两两间比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA (k 样本) 多重比较。分类变量以构成比表示, 用 χ^2 检验。正态连续变量相关性分析采用双变量 Pearson 相关系数, 非正态连续变量采用 spearman 相关系数。用 logistic 回归分析检验 CKD 患者发生动脉粥样硬化的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

血浆 Lp-PLA2 及血脂水平 与对照组比较, CKD 1-2 期与 CKD 3-5 期组血浆 Lp-PLA2 水平明显升高 (P 均 < 0.01), 且 CKD 3-5 期组较 CKD 1-2 期组更高。3 组间比较, 颈动脉粥样硬化差异有统计学意义 ($P = 0.009$)。CKD 患者 TC、HDL-C 及 apoA 水平较对照组低, 甘油三酯、LDL-C 及 apoB 较对照组高, 其中 CKD 3-5 期与对照组比较, 各血脂指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 1。

表 1 慢性肾脏病各组与对照组基本资料及实验室检查结果

项目	CKD 1-2 组(<i>n</i> = 67)	CKD 3-5 组(<i>n</i> = 96)	对照组(<i>n</i> = 61)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47.5 $\pm$ 14.3	51.0 $\pm$ 12.1	49.7 $\pm$ 8.0	0.054
男/女	40/27	73/23	40/21	0.076
CKD 病因[例(%)]				
原发肾小球肾炎	52(77.6)	71(74.0)		
糖尿病肾病	6(9.0)	16(16.7)		
高血压肾小动脉硬化	5(7.5)	4(4.2)		
肾小管间质病变	1(1.5)	2(2.1)		
其他病因	3(4.5)	3(3.1)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.97 $\pm$ 4.28	24.36 $\pm$ 3.27	23.94 $\pm$ 2.12	0.617
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.63 $\pm$ 19.27	142.09 $\pm$ 19.59 [#]	128.07 $\pm$ 6.61	0.000
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.43 $\pm$ 12.68 [*]	82.51 $\pm$ 11.25	74.80 $\pm$ 7.29	0.000
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.08 $\pm$ 7.86 [*]	36.28 $\pm$ 5.78 [#]	45.69 $\pm$ 3.40	0.000
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.61(0.96 ~ 2.28)	1.55(1.11 ~ 2.59)	1.28(0.82 ~ 1.74)	0.015
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.26 $\pm$ 1.65	4.76 $\pm$ 1.68	5.47 $\pm$ 0.98	0.000
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 $\pm$ 0.40 [*]	1.09 $\pm$ 0.37 [#]	1.40 $\pm$ 0.29	0.000
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.85(2.54 ~ 3.47)	3.13(2.52 ~ 3.87)	2.81(2.40 ~ 3.09)	0.023
apoA(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.37 $\pm$ 0.29	1.24 $\pm$ 0.27bc	1.41 $\pm$ 0.19	0.000
apoB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.03(0.90 ~ 1.24)	1.06(0.84 ~ 1.48) [#]	1.00(0.93 ~ 1.07)	0.009
Lp-PLA2(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	205.48 $\pm$ 20.75	273.50 $\pm$ 17.16 [#]	143.46 $\pm$ 13.85	0.000
sCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	81.00(66.70 ~ 92.40)	253.85(150.18 ~ 581.73) [#]	74.00(66.50 ~ 82.00)	0.000
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.57(3.73 ~ 5.60)	12.45(7.62 ~ 20.30) [#]	4.57(3.79 ~ 5.19)	0.000
UA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	390.55 $\pm$ 87.66	466.34 $\pm$ 127.87 [#]	355.79 $\pm$ 79.09	0.000
WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.20 $\pm$ 1.73 [*]	7.28 $\pm$ 2.57	5.88 $\pm$ 1.53	0.000
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	137.19 $\pm$ 19.36	104.93 $\pm$ 27.05 [#]	145.90 $\pm$ 21.70	0.000
PLT($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	270.36 $\pm$ 75.34 [*]	229.27 $\pm$ 76.94	231.77 $\pm$ 56.05	0.002
eGFR[mL/(min $\cdot$ 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	85.97(72.35 ~ 99.96) [*]	24.39(8.43 ~ 44.02) [#]	99.82(94.08 ~ 106.84)	0.000
颈动脉硬化[例(%)]	31(46.3)	54(56.2)	19(31.1)	0.009

注:与对照组比较,^{*}*P* < 0.05;与 CKD 1-2 组比较,[#]*P* < 0.05

颈动脉粥样硬化分组分析 163 例 CKD 患者中颈动脉粥样硬化组 85 例,无颈动脉粥样硬化组 78 例。颈动脉粥样硬化组具有更高的 Lp-PLA2 (*P* < 0.01),见表 2。在对照组中,A + 组与 A - 组的 Lp-PLA2 水平无明显差异(*P* = 0.38)。

Lp-PLA2 与血脂的相关性分析 Lp-PLA2 与年龄、体质指数(body mess index,BMI)、动脉粥样硬化及 apoB 呈正相关,与 eGFR、HDL-C、apoA 呈负相关(*P* 均 < 0.05),见表 3。

CKD 患者动脉粥样硬化的危险因素 选择 CKD 患者颈动脉粥样硬化为因变量,以 CKD 相关危险因素为自变量(包括年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死、BMI、收缩压、舒张压、BUN、sCr、UA、血糖、血钙、血磷、白蛋白、eGFR、Lp-PLA2、LDL-C、HDL-C、apoA、apoB、TC、TG、WBC、Hb、PLT 等),先进行单因素 logistic 回归分析,变量引入水准设置为 0.2,结果示年龄、性别、收缩压、BMI、Lp-

PLA2、LDL-C、apoA、apoB、血糖、白蛋白、WBC、Hb、PLT、eGFR、高血压、糖尿病、冠心病及脑梗死共 18 个因素有统计学意义,多因素 logistic 回归分析筛选出 Lp-PLA2 和年龄是 CKD 患者动脉粥样硬化发生的独立危险因素(*P* < 0.05),见表 4。

讨 论

Lp-PLA2 也被称为血小板活化乙酰水解酶(PAF-AH or PLA2G7),是一种 Ca²⁺ 非依赖性磷脂酶 A2,主要由单核细胞/巨噬细胞分泌。在人血浆中,PAF-AH 主要与 LDL 相关,而一小部分酶与脂蛋白(a)[Lp(a)]和 HDL 相关^[8~10]。Lp-PLA2 是一种有效的炎症介质,与肾脏病在内的多种病理生理状况相关。Wang 等^[11]研究表明 Lp-PLA2 在 CKD 3-5 期患者中表达升高,且参与 CKD 患者的肾损伤和动脉粥样硬化的发展。本研究中,Lp-PLA2 在 CKD 患者明显升高。Rolla 等^[12]发现 Lp-PLA2 > 194 nmol/(min $\cdot$ mL)

表 2 CKD 1-5 期患者以颈动脉粥样硬化分组后各指标的比较

项目	A + 组 (n = 85)	A - 组 (n = 78)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.7 $\pm$ 10.4	41.7 $\pm$ 11.1	0.000
男/女	63/22	50/28	0.166
高血压 [例 (%)]	66 (77.6)	39 (50.0%)	0.000
糖尿病 [例 (%)]	36 (42.4)	11 (14.1)	0.000
冠心病 [例 (%)]	6 (7.1)	0 (0.0)	0.029
脑梗塞 [例 (%)]	11 (12.9)	2 (2.6)	0.019
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.12 $\pm$ 3.95	24.06 $\pm$ 3.38	0.071
血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.98 $\pm$ 2.41	5.08 $\pm$ 1.00	0.009
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	36.29 $\pm$ 6.47	38.67 $\pm$ 7.03	0.026
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.71 (1.08 ~ 2.58)	1.45 (0.98 ~ 2.26)	0.237
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.93 $\pm$ 1.76	5.01 $\pm$ 1.60	0.788
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.13 $\pm$ 0.41	1.19 $\pm$ 0.36	0.302
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.35 (2.68 ~ 3.90)	2.77 (2.43 ~ 3.48)	0.006
apoA (g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 $\pm$ 0.29	1.33 $\pm$ 0.28	0.132
apoB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.19 (0.94 ~ 1.48)	0.96 (0.83 ~ 1.16)	0.000
Lp-PLA2 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	318.39 $\pm$ 18.22	166.15 $\pm$ 15.58	0.000
sCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	153.10 (87.30 ~ 405.10)	128.25 (80.30 ~ 410.23)	0.781
BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.52 (5.38 ~ 16.59)	6.42 (4.30 ~ 15.33)	0.387
UA (μmol/L)	440.78 $\pm$ 114.65	429.10 $\pm$ 123.65	0.533
eGFR [mL/(min · 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	44.93 (13.38 ~ 70.45)	53.83 (14.01 ~ 78.61)	0.095

表 3 CKD 1-5 期患者 Lp-PLA2 与血脂及一般资料的相关性分析

指标	r 值	P 值
年龄	0.315	0.000
BMI	0.202	0.010
eGFR	-0.263	0.001
HDL-C	-0.160	0.042
apoA	-0.232	0.003
apoB	0.160	0.041

的慢性肾脏病患者将发生更多的急性心血管事件,并得出 Lp-PLA2 或许可用于评估心血管风险。本研究中 CKD 患者血浆 Lp-PLA2 均值为 245.54 ng/mL,与 Rolla 的研究相符。国际共识认为 Lp-PLA2 心血管事件的预测值 > 235 ng/mL^[13]。

血脂异常是心血管疾病和慢性肾脏病快速进展至终末期肾脏疾病的心血管危险因素之一。Adejumo 等^[14]对 105 例非透析的 CKD 患者及 105 例匹配的组进行研究,得出 CKD 患者血脂异常的总患病率更高 ($P = 0.002$),血脂异常在老年女性 (年龄 > 45 岁) 中更常见,脂蛋白异常加剧肾功能恶化。早期发现和管理血脂异常将降低心血管负担,延缓慢性肾脏病进展。非依赖透析的慢性肾脏病患者具有较低的 HDL-C 和 apoA 水平,较高的 TG、apoB、LDL-C、VLDL-C 和 Lp(a),氧化的 LDL-C 的水平表现更高,血液透析和腹膜透析患者表现出类似的血脂改变,但腹膜透析患者血脂改变更加显著^[15,16]。Baragetti

等^[17]发现 CKD 患者具有较低的 HDL-C 水平,且 HDL-C 是 CKD 进展的独立预测因子。本研究中,CKD 患者 TC、HDL-C 及 apoA 较对照组低,TG、LDL-C 及 apoB 较对照组高,且 CKD 3-5 期患者与对照组差异更显著 (P 均 < 0.05)。

早期认为 Lp-PLA2 是一种有效抗动脉粥样硬化的酶,能水解血小板活化因子 (PAF),激活类似 PAF 的脂质介质并水解氧化 LDL 颗粒中的超氧化物发挥抗动脉粥样硬化作用^[18]。近年研究发现 Lp-PLA2 通过水解氧化 LDL 分子中氧化磷脂酰胆碱 (Ox-PC) 产生溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, Lyso-PC) 和氧化型游离脂肪酸 (oxidized free fatty acids, oxFFA),后二者是强烈的致炎因子,能通过诱导内皮细胞表达粘附分子和细胞因子,促进单核细胞进入内膜,并分化为巨噬细胞、泡沫细胞,从而导致动脉粥样硬化斑块形成^[19,20]。Lp-PLA2 在动脉粥样硬化斑块中含量较多^[21],尤其在血管内膜的巨噬细胞和泡沫细胞^[22,23]。Lp-PLA2 被认为是动脉粥样硬化的危险因子^[13]。Kajitani 等^[24]发现 CKD 患者的平均内膜厚度显著高于无 CKD 患者。Olechnowicz-Tietz^[6]等证实,中度至重度肾功能损害与动脉粥样硬化加速有关,此外, $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者易患加速的多血管性心血管疾病。本研究显示动脉粥样硬化组血浆 Lp-PLA2

表 4 CKD 1-5 期患者颈动脉粥样硬化的影响因素 logistic 回归分析

危险因素	回归系数	Wald 值	优势比 (OR)	95% 置信区间	P 值
Lp-PLA2 (ng/mL)	0.007	12.069	1.007	1.003 ~ 1.011	0.001
年龄 (岁)	0.124	21.540	1.132	1.074 - 1.193	0.000
常数项	12.826	0.000			0.999

水平更高 ($P < 0.01$), Lp-PLA2 是颈动脉粥样硬化发生的独立危险因素 ($OR = 1.007$)。可见血浆 Lp-PLA2 水平对于早期识别 CKD 患者发生颈动脉粥样硬化具有重要意义。对于 Lp-PLA2 增高的 CKD 患者需要更加警惕心血管事件的发生, 尽早进行干预。Ulrich 等^[25]对 CKD-5D 期患者研究发现尿毒症环境而不是炎症本身增加血浆 Lp-PLA2 活性及水平, 动脉粥样硬化也有助于 Lp-PLA2 mRNA 表达。本研究相关性分析也显示 Lp-PLA2 与 eGFR 呈负相关 ($r = -0.263, P = 0.001$), Lp-PLA2 水平的升高或许与尿毒症环境相关。

综上所述, Lp-PLA2 在 CKD 患者中表现更高水平, 尤其在动脉粥样硬化组, 且随 eGFR 降低而升高。Lp-PLA2 与促动脉粥样硬化相关, 是动脉粥样硬化发生的独立危险因素。Lp-PLA2 可作为 CKD 患者心血管疾病的预测因子。

参考文献

1 Babua C, Kalyesubula R, Okello E, et al. Pattern and presentation of cardiac diseases among patients with chronic kidney disease attending a national referral hospital in Uganda: a cross sectional study [J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 126.

2 Ardhanari S, Alpert M A, Aggarwal K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: risk factors pathogenesis and prevention [J]. Adv Perit Dial, 2014, 30: 40-53.

3 Kaur G, Singh J, Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease [J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(12): 2509-2522.

4 Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(2): 198-206.

5 Valdivielso JM, Rodriguez-Puyol D, Pascual J, et al. Atherosclerosis in chronic kidney disease: more less or just different? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(10): 1938-1966.

6 Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(6): 1605-1612.

7 Epps KC, Wilensky RL. Lp-PLA(2)- a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease [J]. J Intern Med, 2011, 269(1): 94-106.

8 Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2) [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2009, 23(1): 73-83.

9 Papavasiliou EC, Gouva C, Siamopoulos KC, et al. PAF-acetylhydrolase activity in plasma of patients with chronic kidney disease. Effect of long-term therapy with erythropoietin [J]. Nephrol Dial Transplant,

2006, 21(5): 1270-1277.

10 Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. J Lipid Res, 2012, 53(9): 1767-1782.

11 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.

12 Rolla R, De Mauri A, Valsesia A, et al. Lipoprotein profile lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular risk in hemodialysis patients [J]. J Nephrol, 2015, 28(6): 749-755.

13 Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(12A): 41F-50F.

14 Adejumo OA, Okaka EI, Ojogwu LI. Lipid profile in pre-dialysis chronic kidney disease patients in southern Nigeria [J]. Ghana Med J, 2016, 50(1): 44-49.

15 Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease [J]. Perit Dial Int, 2006, 26(5): 523-539.

16 Bianchi S, Baronti A, Cominotto R, et al. Lipid metabolism abnormalities in Chronic Kidney Disease [J]. G Ital Nefrol, 2016, 33(S68): gin/33. S68. 2.

17 Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2017, 10(1): 35-45.

18 Baragetti A, Norata GD, Sarcina C, et al. High density lipoprotein cholesterol levels are an independent predictor of the progression of chronic kidney disease [J]. J Intern Med, 2013, 274(3): 252-262.

19 Macphee C H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target [J]. Curr Opin Pharmacol, 2001, 1(2): 121-125.

20 Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology epidemiology and possible therapeutic target [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(5): 923-931.

21 Tselepis A D, John C M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase [J]. Atheroscler Suppl, 2002, 3(4): 57-68.

22 Zalewski A, Macphee C, Nelson JJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential therapeutic target for atherosclerosis [J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2005, 5(6): 527-532.

23 McConnell JP, Hoefner DM. Lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. Clin Lab Med, 2006, 26(3): 679-697.

24 Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in inflammation and atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(8): 764-772.

25 Kajitani N, Uchida HA, Suminoe I, et al. Chronic kidney disease is associated with carotid atherosclerosis and symptomatic ischaemic stroke [J]. J Int Med Res, 2018, 46(9): 3873-3883.