

脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2)与肥胖合并2型糖尿病关系的研究进展

王茂歌, 胡三元*

山东第一医科大学第一附属医院普通外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘要

肥胖与2型糖尿病(T2DM)的全球发病率呈持续上升趋势,二者共病的核心机制为慢性低度炎症与胰岛素抵抗,已成为重大公共卫生问题。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)作为血管特异性炎症标志物,在脂质代谢、炎症反应调控中发挥关键作用,其表达水平与肥胖、T2DM的发病及并发症进展密切相关。本文系统综述Lp-PLA2的生物学功能及结构特点,阐述肥胖与T2DM的病理生理关联,深入分析Lp-PLA2在肥胖合并T2DM中的作用机制,探讨其与减重手术治疗疗效的相关性,并展望未来研究方向,为肥胖合并T2DM的防治提供新的思路与理论依据。

关键词

肥胖, 2型糖尿病, 脂蛋白相关磷脂酶A2, 手术治疗

Research Progress on the Relationship between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) and Obesity Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus

Maoge Wang, Sanyuan Hu*

Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王茂歌, 胡三元. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)与肥胖合并 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1808-1816. DOI: 10.12677/acm.2026.1651984

Abstract

The global incidence of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been on a steady rise, and the core mechanisms underlying their comorbidity are chronic low-grade inflammation and insulin resistance, which have become a major public health concern. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), as a vascular-specific inflammatory marker, plays a pivotal role in lipid metabolism and the regulation of inflammatory responses. Its expression level is closely associated with the onset of obesity and T2DM as well as the progression of their complications. This paper systematically reviews the biological functions and structural characteristics of Lp-PLA2, elaborates on the pathophysiological relationship between obesity and T2DM, deeply analyzes the mechanism of action of Lp-PLA2 in obesity complicated with T2DM, discusses its correlation with the therapeutic efficacy of bariatric surgery, and prospects future research directions, aiming to provide new ideas and theoretical basis for the prevention and treatment of obesity complicated with T2DM.

Keywords

Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Surgical Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着生活方式与饮食结构改变,肥胖与2型糖尿病(T2DM)发病率骤增,二者共病核心为慢性低度炎症与胰岛素抵抗,且会大幅升高血管并发症风险,成为重大公共卫生问题[1]。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)作为血管特异性炎症标志物,主要由血管壁巨噬细胞分泌,参与脂质代谢与炎症调控[2],其表达水平在肥胖、T2DM患者中显著升高,与疾病严重程度、并发症进展密切相关,是连接脂质代谢紊乱与炎症反应的关键分子,为代谢病领域研究热点[3][4]。减重手术是中重度肥胖合并T2DM的一线疗法,可显著降低患者血清Lp-PLA2水平,且该指标变化与手术疗效相关,但Lp-PLA2调控疾病的具体机制、临床标志物价值及术后动态变化原因尚未明确。本文围绕上述内容展开综述,旨在明确Lp-PLA2的临床价值,为疾病早筛、精准治疗与预后评估提供思路和理论支撑。

2. Lp-PLA2的结构特点及生物学功能

Lp-PLA2又称血小板活化因子乙酰水解酶,是磷脂酶A2超家族的重要成员,由PLA2G7基因编码,为含441个氨基酸、相对分子质量45.4kD的钙非依赖性蛋白。该酶主要由血管内膜巨噬细胞、T细胞及肥大细胞分泌,少量由脂肪细胞、肝细胞合成,释放至血液循环后主要与脂蛋白结合,其中80%与低密度脂蛋白(LDL)结合,其余与高密度脂蛋白(HDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)结合,其分布特征决定了其在脂质代谢与血管炎症中的双重作用。Lp-PLA2的核心生物学功能为水解氧化磷脂,产生溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC)与氧化游离脂肪酸,同时可水解血小板活化因子等致炎因子使其失活[5]-[8]。生理状态下,HDL结合的Lp-PLA2可水解有害氧化磷脂,减轻血管氧化应激,维持血管稳态;病理状态下,LDL结合的Lp-PLA2在动脉粥样硬化斑块中高表达,尤其在易损斑块纤维帽巨噬细胞中活性显著增强,其水解产物Lyso-PC为强效促炎介质,可诱导血管内皮细胞损伤、促进炎症细胞黏附与浸润,激活核因子- κ B等信号通路,

加剧血管壁慢性炎症[9]。此外, Lp-PLA2 参与脂蛋白重构与脂质分解代谢, 其活性与血脂谱密切相关, 可通过调控氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)代谢影响动脉粥样硬化进程[10]。

2.1. HDL 结合型 Lp-PLA2

高密度脂蛋白(HDL)在正常状态下具有胆固醇逆向转运、抗氧化及抗炎功能, HDL 结合型 Lp-PLA2 也参与了抗炎、抗氧化的稳态调节, 当 Lp-PLA2 与 HDL 结合时, 其活性有助于清除氧化磷脂, 维持血管内皮稳态, Lp-PLA2 在特定背景下可作为“生物标志物和治疗靶点”, 体现其在脂代谢 - 免疫交叉点的调节价值[4]。HDL 功能完整对改善胰腺 β 细胞功能、增强胰岛素敏感性至关重要, HDL 结合型 Lp-PLA2 作为 HDL 功能组分之一, 有助于维持其抗动脉粥样硬化表现, 从而降低胰岛素抵抗。T2DM 患者普遍存在 HDL 水平降低及 HDL 功能障碍, 这与高血糖引发的氧化应激密切相关, HDL 氧化修饰增加导致其结合 Lp-PLA2 的能力或构象改变, 削弱其抗炎效能[11], 使得 HDL-Lp-PLA2 保护作用打折扣, 促炎/抗炎失衡向病理倾斜。

2.2. LDL 结合型 Lp-PLA2

LDL 结合型 Lp-PLA2 是促炎、促动脉粥样硬化的核心驱动, 优先水解 ox-LDL 中的氧化磷脂, 产生溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC)与氧化游离脂肪酸, 二者为强效促炎、促凋亡脂质介质。Lyso-PC 作为 oxLDL 的促动脉粥样硬化成分, 可诱导内皮细胞钙离子内流, 驱动 NOX5 依赖的活性氧(ROS)生成, 引发内皮功能障碍, 该过程伴随血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)等表达上调, 促进单核细胞粘附与跨内皮迁移, 为斑块形成提供初始炎症基础[12]。Lyso-PC 参与激活 NF- κ B 通路。例如, Galectin-3 在动脉粥样硬化斑块巨噬细胞中高表达, 通过 TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 轴放大炎症反应[13]; 同时, 多项研究指出 MAPK 通路亦为 Lyso-PC 介导炎症的关键下游(如 LYT 调控 PI3K、MAPKs、NF- κ B 等信号分子, 影响脂质代谢与炎症进程)[14]。在代谢层面, Lyso-PC (16:0)水平与肥胖、胰岛素抵抗显著相关; 脂肪组织中 Lyso-PC 分泌增加可诱导肌肉炎症反应, 参与脂肪 - 肌肉代谢对话, 加剧全身性低度炎症与胰岛素信号障碍。此外, NLRP3 炎性小体活化本身亦被证实参与 PM 暴露诱发的胰岛素抵抗, 而 Lyso-PC 作为上游脂质介质可能参与该过程。高血糖、高血脂使 ox-LDL 生成激增, LDL-Lp-PLA2 底物过载, 形成“炎症 - 氧化 - 胰岛素抵抗”正反馈环, 揭示了 LDL 结合型 Lp-PLA2 在肥胖合并 T2DM 中的作用。

3. 肥胖与 T2DM 的病理生理关系

肥胖是一个重要的临床问题, 引发了诸多公共卫生问题。全球约有 20 亿人超重和肥胖[15]。同时, T2DM 的发病率也呈上升趋势, 患者数量不断增加, 预计在本世纪中叶将会有超 7 亿人患有 T2DM[16], 肥胖与 T2DM 均为代谢综合征的核心组分, 二者在病理生理层面存在复杂而紧密的内在关联, 肥胖常通过引发慢性低度炎症和胰岛素抵抗促进 T2DM 的发生[17] [18]。肥胖的核心病理改变为脂肪组织(尤其内脏脂肪)过度增殖与功能紊乱, 脂肪组织在肥胖状态下分泌大量促炎因子(TNF- α 、IL-6 等)、游离脂肪酸及脂肪因子, 打破代谢稳态[19]。这些因子不仅直接作用于胰岛细胞, 导致胰岛素分泌减少, 还通过抑制胰岛素信号通路加剧胰岛素抵抗[20] [21]。胰岛素抵抗是 T2DM 的主要特征。肥胖人群体内过多的游离脂肪酸和糖类代谢紊乱会损害胰岛细胞的功能。脂肪组织分泌的脂联素水平下降, 进一步恶化了胰岛素抵抗的情况[22]。这些变化最终导致血糖水平的失控, 并引发 T2DM。此外, 肥胖合并 T2DM 患者常伴随血脂异常、高血压等代谢综合征表现, 血脂紊乱可促进 ox-LDL 生成, 加重血管内皮损伤, 增加心血管并发症风险, 而高血糖则通过糖基化终产物蓄积, 进一步加剧脂肪组织炎症与胰岛素抵抗, 形成多因素相互作用的病理网络。

4. Lp-PLA2 与肥胖合并 T2DM 的关系

Lp-PLA2 作为炎症与脂质代谢的关键调控因子, 其表达水平与肥胖程度呈正相关, 且在 T2DM 患者中显著升高, 是连接肥胖与 T2DM 的重要分子靶点。一项临床研究显示, Lp-PLA2 水平随肥胖增加而升高, 通过对消瘦、超重、肥胖以及 T2DM 患者 4 组的临床检验等指标分析后发现, T2DM 患者中腹部皮下组织中 Lp-PLA2 的基因和蛋白水平进一步升高, 非 T2DM 患者中, Lp-PLA2 最重要的预测值是 LDL-C, 而在 T2DM 患者中, oxLDL、三酰甘油和高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)是 Lp-PLA2 重要的预测因素[23]。此外, 还有研究表明, Lp-PLA2 与 HOMA-IR、TC 和 LDL-C 呈正相关, 妊娠期糖尿病(GDM)组孕妇血液中 Lp-PLA2 水平显著高于健康孕妇, 进一步证实了 Lp-PLA2 水平与妊娠期糖尿病(GDM)的相关性[24]。脂肪组织与胰岛组织的慢性炎症为 Lp-PLA2 提供了高表达的微环境, 而 Lp-PLA2 通过介导炎症反应与脂质代谢紊乱, 进一步加剧肥胖与 T2DM 的病理进程, 形成双向调控关系。

4.1. Lp-PLA2 在肥胖中的作用机制

肥胖是 Lp-PLA2 高表达的重要诱因, 脂肪组织是 Lp-PLA2 的重要合成场所, 凌静等[25]探究了 Lp-PLA2 与不同肥胖类型的关系, 结果显示, 男性中心性肥胖组 Lp-PLA2 水平高于腰围正常组, 提示男性中心性肥胖引起心血管疾病的风险更大; 但男性超重组、肥胖组、对照组间, 女性超重组、肥胖组、对照组间及女性腰围正常组、中心性肥胖组间的 Lp-PLA2 差异无统计学意义, Lp-PLA2 与 BMI、腰围均无明显相关性。Clark 等[26]发现, 久坐时间增加和身体活动减少会使肥胖患者 Lp-PLA2 水平升高。Martin 等[27]的研究证实, 肥胖儿童和肥胖青少年的 Lp-PLA2 水平明显高于非肥胖儿童和青少年, 这与血管特异性炎症的存在和 HDL-C 对动脉粥样硬化保护能力的损害有关, 提示高 Lp-PLA2 水平肥胖儿童和肥胖青少年过早患有心血管疾病的风险更高。Wang 等[28]人比较了代谢健康非超重/肥胖型、代谢异常非超重/肥胖型、代谢健康型肥胖和代谢非健康型肥胖受试者的 Lp-PLA2, 结果显示 Lp-PLA2 水平与非肥胖受试者的代谢不健康显著相关, 提示即使体重在正常范围内, 代谢不健康(如胰岛素抵抗、高血压、血脂异常等)也可能导致 Lp-PLA2 水平升高, 从而增加心血管疾病的风险。上述研究表明, Lp-PLA2 水平在肥胖患者中显著升高, 强调了 Lp-PLA2 作为心血管疾病风险标志物的重要性, 并揭示了肥胖类型、生活方式以及代谢健康状况对 Lp-PLA2 水平的影响, 这一现象与肥胖个体的脂肪组织扩张和慢性炎症反应密切相关[29][30]。这些发现为制定针对不同人群的心血管疾病预防策略提供了科学依据, 强调了通过改善生活方式、控制体重和代谢健康来降低心血管疾病风险的重要性。脂肪组织不仅是脂质储存的场所, 还是一种重要的内分泌器官, 能够分泌多种炎症因子和脂质代谢调节因子。这些因子共同作用, 促进了 Lp-PLA2 的分泌和激活。肥胖状态下, 脂肪组织巨噬细胞浸润增加, 分泌的促炎因子可刺激 Lp-PLA2 分泌, 而 Lp-PLA2 水解 ox-LDL 产生的 Lyso-PC 可进一步激活巨噬细胞, 促进更多促炎因子释放, 形成脂肪组织局部炎症循环[31]。Lp-PLA2 通过水解氧化磷脂产生的 LPC 和氧化脂肪酸进一步恶化了炎症环境, 诱发了胰岛素抵抗和其他代谢紊乱。Lp-PLA2 可激活 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3)炎性小体, 促进 IL-1 β 等炎症因子分泌, 进一步损害胰岛素信号通路, 加剧全身胰岛素抵抗[32]。Lp-PLA2 水解氧化低密度脂蛋白(oxLDL)中的氧化磷脂, 生成溶血磷脂酸(LPA)和氧化游离脂肪酸(oxFFA)等促炎脂质介质, 这些脂质介质可调节 NLRP3 炎性小体激活, 并控制 NLRP3 在激活过程中的特定细胞定位[33], 这提示 Lp-PLA2 代谢产物(如特定氧化脂质)可能作为内源性危险信号(DAMPs), 通过影响线粒体功能或活性氧(ROS)生成间接参与 NLRP3 的“启动”或“激活”信号。NLRP3 炎性小体激活的经典下游包括: caspase-1 切割 pro-IL-1 β /pro-IL-18 生成成熟细胞因子, 并诱导 gasdermin D 介导的细胞焦亡。Lp-PLA2 抑制后, 上述炎症级联被阻断, 同时伴随“线粒体功能改善”及“ROS 产生减少”, 提示 Lp-PLA2 可能通过影响线粒体稳态间接调控

NLRP3 激活所需的 ROS 信号[34]。此外,久坐、缺乏运动等肥胖相关不良生活方式可进一步升高 Lp-PLA2 水平,而体重减轻则可显著降低其活性[35],证实 Lp-PLA2 与肥胖的代谢状态密切相关。

4.2. Lp-PLA2 与 T2DM 的关系

Lp-PLA2 水平在糖尿病患者中亦显著升高,吴敏等[36]证实,妊娠期糖尿病孕妇血清 Lp-PLA2 水平明显高于健康孕妇,与糖代谢指标具有一定的相关性。何廉旗等[37]发现,急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者血清 Lp-PLA2 水平明显高于无糖尿病患者,其水平升高是合并糖尿病患者短期预后不良的危险因素。Garg 等[38]的研究结果显示,T2DM 患者 Lp-PLA2 活性明显增加,且与空腹血糖、ox-LDL 均呈明显正相关。Lp-PLA2 可通过多条通路加重胰岛素抵抗,包括促进脂肪细胞释放促炎因子、增强胰岛素敏感组织的炎症反应等。作为血管特异性炎症标志物,Lp-PLA2 在 2 型糖尿病患者血管壁中表达上调,其可通过水解氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)中的磷脂,产生具有促炎活性的脂质产物,进而加剧血管壁炎症,而该炎症过程亦是动脉粥样硬化等血管并发症的重要病理机制。2 型糖尿病本身属于慢性低度炎症性疾病,Lp-PLA2 水平升高可进一步放大这种慢性炎症状态,加速血管损伤与功能异常。2 型糖尿病患者多存在胰岛素抵抗,即外周组织对胰岛素的敏感性下降;胰岛素抵抗可通过干扰血脂代谢、放大炎症反应等方式促使 Lp-PLA2 水平升高,而 Lp-PLA2 升高又会进一步加重胰岛素抵抗与代谢紊乱,二者形成恶性循环。此外,2 型糖尿病患者常合并高胆固醇血症、高甘油三酯血症等血脂异常,此类异常可促进 ox-LDL 的生成与沉积,为 Lp-PLA2 提供更多作用底物,从而增强其促炎及促动脉粥样硬化效应。

Lp-PLA2 还与糖尿病的多种慢性并发症有关。Chen [39]等的研究结果显示,Lp-PLA2 在 T2DM 队列的心血管疾病患者亚组中高表达,调整性别和年龄后,多因素 Cox 比例风险回归分析发现 Lp-PLA2 与 T2DM 患者心血管疾病风险独立相关,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线证实其对心血管疾病发生风险具有较强的预测效能。Feng 等[40]称,T2DM 合并下肢动脉粥样硬化闭塞性疾病患者血清 Lp-PLA2 显著升高,且在轻度组、中度组和重度组患者中依次显著升高,对下肢动脉粥样硬化闭塞性疾病具有较高的预测价值。Ren 等[41]发现,T2DM 患者中,合并代谢综合征患者血清 Lp-PLA2 水平明显高于非代谢综合征患者,且血清 Lp-PLA2 与空腹血糖、糖基化血红蛋白、总胆固醇、HDL-C、空腹胰岛素和稳态模型胰岛素抵抗指数(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR)呈显著正相关,但与 LDL-C 呈显著负相关,血清 Lp-PLA2 是 T2DM 患者合并代谢综合征的独立危险因素,且具有较高的预测价值。Zhang 等[42]证实,血清 Lp-PLA2 水平在 T2DM 合并早期糖尿病肾病中显著升高,是早期糖尿病肾病的危险因素,具有较高的预测价值。糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一,Lp-PLA2 通过产生破坏性的血管活性和炎症分子,如 LPC 和氧化游离脂肪酸,促进血管壁损伤和病变,这些变化在微血管中同样存在,可能加剧糖尿病肾病的进展。因此,Lp-PLA2 在糖尿病并发症的预测和评估中具有潜在的临床价值。

5. Lp-PLA2 与手术治疗肥胖合并糖尿病疗效的关系

减重手术是治疗肥胖合并 T2DM 的有效方法,腹腔镜袖状胃切除术、胃旁路术等术式通过减少胃容积、调节胃肠激素分泌、改善胰岛素敏感性,实现减重与血糖控制的双重效果[43]。Chiappe 等[44]发现,病态肥胖患者 RYGB 术后体重指数明显下降,术后 1 个月所有胰岛素抵抗标志物均明显改善,术后 6 个月超敏 C 反应蛋白水平明显下降,术后 1 个月和术后 6 个月甘油三酯水平较术前均显著下降,术后 1 个月 Lp-PLA2 活性较术前稍有增加,但在术后 6 个月又显著下降,表明减重手术不仅能够显著改善肥胖患者的代谢状况,还可降低炎症指标,包括 Lp-PLA2 的水平。Julve 等[45]证实,RYGB 手术诱导的体重减轻通过降低 Lp-PLA2 活性和 ox-LDL 以及增加 HDL-C 水平来改善血浆脂蛋白的动脉粥样硬化性特征。

减重手术后, 患者的 Lp-PLA2 水平显著降低, 这与体重减轻及炎症反应的减少密切相关。研究表明[46][47], 术后 Lp-PLA2 水平的降低与胰岛素敏感性的改善呈正相关。减重手术降低 Lp-PLA2 水平的机制可能包括以下 3 方面: ① 脂肪组织减少: 手术通过限制食物摄入与吸收实现体重快速下降, 脂肪组织(尤其内脏脂肪)总量减少, 降低 Lp-PLA2 的合成与分泌来源; ② 代谢状态改善: 术后胰岛素抵抗显著缓解, 血糖、血脂谱恢复正常, ox-LDL 生成减少, 降低 Lp-PLA2 的底物供应, 同时改善血管内皮功能, 减少炎症细胞浸润; ③ 炎症反应缓解: 术后脂肪组织慢性炎症减轻, 促炎因子分泌减少, 解除对 Lp-PLA2 的诱导作用。减重手术后, 随着脂肪组织的减少和代谢状态的改善, 脂肪组织中的炎症反应得到缓解, 从而降低了 Lp-PLA2 的表达水平。

6. 未来研究方向

当前 Lp-PLA2 与肥胖合并 T2DM 的研究虽已明确其核心关联, 但细胞来源、上游调控、精准干预等关键科学问题仍未解决。未来应围绕以下具体、可落地、有临床转化价值的研究方向展开: ① 明确 Lp-PLA2 的细胞来源与组织分布, 利用单细胞测序、空间转录组、免疫荧光共定位等技术, 系统回答: 肥胖合并 T2DM 患者中, 皮下脂肪、内脏脂肪、血管巨噬细胞、肝细胞哪一组织/哪类细胞(M1/M2 巨噬细胞、成熟脂肪细胞、内皮细胞)是 Lp-PLA2 的主要合成与分泌来源? 不同脂肪库对 Lp-PLA2 的贡献是否存在性别与代谢状态差异? ② 解析 Lp-PLA2 的关键上游调控信号, 聚焦分子调控机制, 重点验证: 肠道菌群代谢产物(如 TMAO、短链脂肪酸、次级胆汁酸)是否为调控脂肪/肝脏 Lp-PLA2 表达的关键上游信号; 氧化应激、高糖、游离脂肪酸如何通过转录因子(如 NF- κ B、PPAR γ) 调控 PLA2G7 基因转录; 减重手术后胃肠激素(如 GLP-1、PYY)是否直接抑制 Lp-PLA2 表达。③ 深化 Lp-PLA2 下游信号与关键通路机制, 在分子层面精准阐明: LDL-结合型与 HDL-结合型 Lp-PLA2 如何差异化调控 NLRP3 炎性小体、NF- κ B、MAPK 等通路; Lp-PLA2 水解产物 Lyso-PC 通过其受体(G2A、GPR132)介导胰岛素抵抗与血管损伤的具体分子链; Lp-PLA2 在胰岛 β 细胞、肾小球足细胞、血管内皮中造成功能损伤的共同机制与差异靶点。④ 建立 Lp-PLA2 临床应用的标准化体系, 开展多中心前瞻性队列研究, 解决临床落地问题: 确定中国人群中 Lp-PLA2 预测肥胖合并 T2DM 及心血管并发症的临界值; 构建 Lp-PLA2 联合 HbA1c、hs-CRP、ox-LDL 的风险预测模型, 提升早筛效能; 明确减重术后 Lp-PLA2 下降幅度、回落时间与血糖缓解、远期并发症的量化关系。⑤ 开发更合理的靶向干预策略, 针对既往 Lp-PLA2 抑制剂临床试验失败, 提出更精准的治疗思路: 转向阻断下游效应: 开发 Lyso-PC 受体(G2A)拮抗剂, 而非直接抑制酶活性; 探索选择性抑制 LDL 结合型 Lp-PLA2、保留 HDL 相关保护性活性的策略; 开展“生活方式干预 + GLP-1RA + Lp-PLA2 靶向”联合方案, 验证代谢改善与抗炎协同效果。⑥ 推进多学科交叉与转化研究, 搭建外科、内分泌、心血管、分子生物学联合平台: 建立类器官、基因敲除/敲入动物模型, 验证 Lp-PLA2 因果关系; 开发可临床转化的快速检测试剂盒与预后评估工具; 探索以 Lp-PLA2 为靶点/标志物的精准代谢外科手术选择与术后管理路径。

7. 小结

Lp-PLA2 作为炎症与脂质代谢的关键调控因子, 在肥胖合并 T2DM 的病理进程中发挥核心作用: 其在肥胖脂肪组织慢性炎症微环境中高表达, 通过介导炎症反应加剧胰岛素抵抗, 使 T2DM 的高血糖、血脂紊乱状态进一步诱导 Lp-PLA2 分泌, 形成双向调控的病理网络。同时, Lp-PLA2 与减重手术疗效密切相关, 术后其水平显著下降, 且可作为预判手术血糖获益与远期预后的潜在生物标志物。目前研究已证实 Lp-PLA2 是连接肥胖与 T2DM 的重要分子靶点, 但其具体调控机制、临床标志物价值及靶向干预策略仍需深入探索。未来通过精细化的分子机制研究、大样本临床验证及多学科转化应用, 有望将 Lp-PLA2

应用于肥胖合并 T2DM 的风险筛查、预后评估与靶向治疗, 为该疾病的精准防治提供新的思路与方法, 同时为降低肥胖合并 T2DM 患者的心血管并发症风险提供新的干预靶点。

参考文献

- [1] Hariharan, R., Odjidja, E.N., Scott, D., Shivappa, N., Hébert, J.R., Hodge, A., *et al.* (2022) The Dietary Inflammatory Index, Obesity, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors and Diseases. *Obesity Reviews*, **23**, e13349. <https://doi.org/10.1111/obr.13349>
- [2] Huang, F., Wang, K. and Shen, J. (2019) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: The Story Continues. *Medicinal Research Reviews*, **40**, 79-134. <https://doi.org/10.1002/med.21597>
- [3] Paik, J.K., Kim, M., Kim, M., Yen, Y., Ahn, H.Y., Lee, S., *et al.* (2015) Circulating Lp-PLA2 Activity Correlates with Oxidative Stress and Cytokines in Overweight/obese Postmenopausal Women Not Using Hormone Replacement Therapy. *AGE*, **37**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9770-4>
- [4] Li, D., Qian, Y., Wan, L., Zhang, K., Song, L., Zhang, X., *et al.* (2026) Lipoprotein-associated Phospholipase A2 (Lp-Pla2): A Key Hub Linking Lipid Metabolism and Immune Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1705738. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1705738>
- [5] Zalewski, A., Nelson, J.J., Hegg, L. and Macphee, C. (2006) Lp-PLA2: A New Kid on the Block. *Clinical Chemistry*, **52**, 1645-1650. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.070672>
- [6] Racherla, S. and Arora, R. (2012) Utility of Lp-PLA2 in Lipid-Lowering Therapy. *American Journal of Therapeutics*, **19**, 115-120. <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3181e70d32>
- [7] Ait-Oufella, H., Mallat, Z. and Tedgui, A. (2014) Lp-PLA2 et sPLA2: Cardiovascular Biomarkers. *Médecine/Sciences*, **30**, 526-531. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143005015>
- [8] Bonnefont-Rousselot, D. (2016) Lp-PLA2, a Biomarker of Vascular Inflammation and Vulnerability of Atherosclerosis Plaques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **74**, 190-197.
- [9] Hotamisligil, G.S. (2006) Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature*, **444**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- [10] Karakas, M. and Koenig, W. (2010) Lp-PLA2 Inhibition—The Atherosclerosis Panacea? *Pharmaceuticals*, **3**, 1360-1373. <https://doi.org/10.3390/ph3051360>
- [11] Xepapadaki, E., Nikdima, I., Sagiadinou, E.C., Zvintzou, E. and Kypreos, K.E. (2021) HDL and Type 2 Diabetes: The Chicken or the Egg? *Diabetologia*, **64**, 1917-1926. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05509-0>
- [12] da Silva, J.F., Alves, J.V., Silva-Neto, J.A., Costa, R.M., Neves, K.B., Alves-Lopes, R., *et al.* (2021) Lysophosphatidylcholine Induces Oxidative Stress in Human Endothelial Cells via NOX5 Activation—Implications in Atherosclerosis. *Clinical Science*, **135**, 1845-1858. <https://doi.org/10.1042/cs20210468>
- [13] Yuan, Z., Li, H., Ruan, B.X., Huang, H., Li, Y. and Wang, J. (2026) Macrophage-Derived Galectin-3 Contributes to Pyroptosis, Apoptosis and Necroptosis through TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 during Atherosclerosis. *Clinical and Translational Medicine*, **16**, e70637. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70637>
- [14] Li, N.N., Xiang, S.Y., Huang, X.X., *et al.* (2021) Network Pharmacology-Based Exploration of Therapeutic Mechanism of Liu-Yu-Tang in Atypical Antipsychotic Drug-Induced Metabolic Syndrome. *Computers in Biology and Medicine*, **134**, Article 104452. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104452>
- [15] Ramirez, A.V.G., Filho, D.R. and de Sá, L.B.P.C. (2021) Melatonin and Its Relationships with Diabetes and Obesity: A Literature Review. *Current Diabetes Reviews*, **17**, e07262018413. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200727102357>
- [16] Babu, S., Dash, I., Badrachalam, R., *et al.* (2023) An Update on Diagnosis and Therapeutics for Type-2 Diabetes Mellitus. *Bioinformation*, **19**, 295-298. <https://doi.org/10.6026/97320630019295>
- [17] Lempesis, I.G. and Georgakopoulou, V.E. (2023) Physiopathological Mechanisms Related to Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *World Journal of Experimental Medicine*, **13**, 7-16. <https://doi.org/10.5493/wjem.v13.i3.7>
- [18] 卢冬磊, 杨凤英, 冯展鹏, 等. 同期训练可改善伴有超重或肥胖 2 型糖尿病患者的健康效应: 一项 Meta 分析 [J/OL]. 中国全科医学, 1-13. http://kns--cnki--net--https.cnki.qfsclo.com:7002/kcms2/article/abstract?v=yLAonKG4u-SeMgis4aQWemJGBXfiJxBMQGkYQ8d-XP27i7vqs83q56yUPAeR82HmA3VR7az1xYqDoQ8LHmgJ9q2CS-WEHGgLUR3ZtX9JKgH2SggqIROReT8SMdqx057pCHYtd_zAOUvmNLC6rpJ4m--vibfrRTWkX045WvaAUZC0LRyRTw-hA==&uniplatform=NZKPT&language=CHS, 2024-09-10
- [19] Kwaifa, I.K., Bahari, H., Yong, Y.K. and Noor, S.M. (2020) Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation:

- Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*, **10**, Article 291. <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
- [20] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson, A., Gao, P., *et al.* (2010) Lipoprotein-Associated Phospholipase A(2) and Risk of Coronary Disease, Stroke, and Mortality: Collaborative Analysis of 32 Prospective Studies. *The Lancet*, **375**, 1536-1544.
- [21] Macphee, C., Benson, G.M., Shi, Y. and Zalewski, A. (2005) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Marker of Cardiovascular Risk and Potential Therapeutic Target. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **14**, 671-679. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.6.671>
- [22] Mohler, E.R., Ballantyne, C.M., Davidson, M.H., Hanefeld, M., Ruilope, L.M., Johnson, J.L., *et al.* (2008) The Effect of Darapladib on Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Stable Coronary Heart Disease or Coronary Heart Disease Risk Equivalent: The Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **51**, 1632-1641. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.079>
- [23] Jackisch, L., Kumsaiyai, W., Moore, J.D., Al-Daghri, N., Kyrou, I., Barber, T.M., *et al.* (2018) Differential Expression of Lp-PLA2 in Obesity and Type 2 Diabetes and the Influence of Lipids. *Diabetologia*, **61**, 1155-1166. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4558-6>
- [24] Wang, G.H., Jin, J., Liu, Y.Q., *et al.* (2021) The Changes of Lp-PLA2 in Patients with Gestational Diabetes and Its Clinical Significance. *Medicine*, **100**, e26786. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026786>
- [25] 凌静, 黄龔, 姜月, 等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2、同型半胱氨酸和血脂与不同肥胖类型的关系[J]. *浙江医学*, 2022, 44(1): 72-75.
- [26] Clark, K., Sharp, S., Womack, C.J., Kurti, S.P. and Hargens, T.A. (2022) Increased Sedentary Time and Decreased Physical Activity Increases Lipoprotein Associated Phospholipase A2 in Obese Individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **32**, 1703-1710. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.04.023>
- [27] Martin, M., Gaete, L., Tetzlaff, W., Ferraro, F., Lozano Chiappe, E., Botta, E.E., *et al.* (2022) Vascular Inflammation and Impaired Reverse Cholesterol Transport and Lipid Metabolism in Obese Children and Adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **32**, 258-268. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.025>
- [28] Wang, J., Yang, S. and Zhao, L. (2024) Association of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Metabolically Unhealthy Phenotype: A Cross Sectional Study. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 81-90. <https://doi.org/10.2147/jir.s447681>
- [29] Detopoulou, P., Nomikos, T., Fragopoulou, E., Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Stefanadis, C., *et al.* (2009) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) Activity, Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase (PAF-AH) in Leukocytes and Body Composition in Healthy Adults. *Lipids in Health and Disease*, **8**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-8-19>
- [30] De Stefano, A., Mannucci, L., Tamburi, F., Cardillo, C., Schinzari, F., Rovella, V., *et al.* (2019) Lp-PLA2, a New Biomarker of Vascular Disorders in Metabolic Diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **33**, Article 2058738419827154. <https://doi.org/10.1177/2058738419827154>
- [31] Wolf, D. and Ley, K. (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **124**, 315-327. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313591>
- [32] Zhang, S.Y., Dong, Y.Q., Wang, P., *et al.* (2018) Adipocyte-Derived Lysophosphatidylcholine Activates Adipocyte and Adipose Tissue Macrophage Nod-Like Receptor Protein 3 Inflammasomes Mediating Homocysteine-Induced Insulin Resistance. *EBioMedicine*, **31**, 202-216. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.022>
- [33] Pizzuto, M., Pelegrin, P. and Ruysschaert, J. (2022) Lipid-Protein Interactions Regulating the Canonical and the Non-Canonical NLRP3 Inflammasome. *Progress in Lipid Research*, **87**, Article 101182. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101182>
- [34] Chen, Y., Li, J., Shi, J., Ning, D., Feng, J., Lin, W., *et al.* (2022) Ipriflavone Suppresses NLRP3 Inflammasome Activation in Host Response to Biomaterials and Promotes Early Bone Healing. *Journal of Clinical Periodontology*, **49**, 814-827. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13647>
- [35] Motykova, E., Zlatohlavek, L., Prusikova, M., *et al.* (2011) Lifestyle Modification Induced Weight Loss and Changes of Cardiometabolic Risk Factors Including Lowering of Inflammatory Response in Obese Children. *Neuro Endocrinology Letters*, **32**, 55-59.
- [36] 吴敏, 颜申姬, 杨联君, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 Lp-PLA2、P-LAP 水平与糖脂代谢指标的相关性分析[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(11): 10-13.
- [37] 何廉旗, 周进, 于欣, 等. 血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 对 ACS 合并糖尿病患者短期预后的临床预测价值[J]. *重庆医学*, 2022, 51(15): 2561-2565.
- [38] Garg, S., Madhu, S. and Suneja, S. (2015) Lipoprotein Associated Phospholipase A2 Activity & Its Correlation with

- Oxidized LDL & Glycaemic Status in Early Stages of Type-2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Medical Research*, **141**, 107-114. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.154512>
- [39] Chen, Y., Wang, S., Li, J., Fu, Y., Chen, P., Liu, X., *et al.* (2024) The Relationships between Biological Novel Biomarkers Lp-PLA2 and CTRP-3 and CVD in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes*, **16**, e13574. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13574>
- [40] Feng, F., Chen, Y., Wang, G., Huang, P., Zhu, Q. and Zhou, B. (2022) Correlation of Serum CysC, IMA, and LP-PLA2 Levels with Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Lower Extremity Atherosclerotic Occlusive Disease. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article 846470. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.846470>
- [41] Ren, J., Chang, M., Song, S., Zhao, R., Xing, X. and Chang, X. (2022) Predictive Value of Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Metabolic Syndrome in Elderly Patients. *Clinical Laboratory*, **68**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2021.211038>
- [42] Zhang, Z., Qian, X., Sun, Z., Cheng, C. and Gu, M. (2024) Association between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and 25-Hydroxy-Vitamin D on Early Stage Diabetic Kidney Disease in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Heliyon*, **10**, e35635. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35635>
- [43] Castagneto Gissei, L., Casella Mariolo, J.R. and Mingrone, G. (2016) How to Choose the Best Metabolic Procedure? *Current Atherosclerosis Reports*, **18**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0590-5>
- [44] Chiappe, E.L., Martin, M., Iglesias Molli, A., Millan, A., Tetzlaff, W., Botta, E., *et al.* (2021) Effect of Roux-En-Y Gastric Bypass on Lipoprotein Metabolism and Markers of HDL Functionality in Morbid Obese Patients. *Obesity Surgery*, **31**, 1092-1098. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05076-0>
- [45] Julve, J., Pardina, E., Pérez-Cuéllar, M., Ferrer, R., Rossell, J., Baena-Fustegueras, J.A., *et al.* (2014) Bariatric Surgery in Morbidly Obese Patients Improves the Atherogenic Qualitative Properties of the Plasma Lipoproteins. *Atherosclerosis*, **234**, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.034>
- [46] Ference, B.A., Robinson, J.G., Brook, R.D., Catapano, A.L., Chapman, M.J., Neff, D.R., *et al.* (2016) Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2144-2153. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1604304>
- [47] Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., *et al.* (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC /ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **139**, e1046-e1081.