

缺血性心脏病患者血清对氧磷酶 1 活性与冠状动脉 Gensini 评分的关系

杨继芳 毕天雄 姚瑞南 黄本林

作者单位: 671000 云南大理, 大理市第一人民医院检验科 (杨继芳、毕天雄、姚瑞南)

655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院医学检验科 (黄本林)

通信作者: 黄本林, Email: h1390222982@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.04.004

【摘要】 目的 探讨缺血性心脏病 (IHD) 患者血清对氧磷酶 1 (PON-1) 与冠状动脉 (冠脉) Gensini 评分的关系。方法 选择大理市第一人民医院 2019 年 1—11 月收治的 334 例 IHD 患者作为研究对象, 另外选择同期 312 名健康体检者作为对照组。采用全自动生化仪检测血清中 PON-1 的活性; 采用 Pearson 线性相关方法分析 PON-1 活性与冠脉狭窄程度 Gensini 评分的关系; 根据 Gensini 评分不同, 将 IHD 患者分为轻度狭窄组 (Gensini ≤ 60 分; 254 例) 和严重狭窄组 (Gensini > 60 分; 80 例); 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 分析 PON-1 用于筛查严重 IHD 的诊断效能。结果 IHD 患者血清 PON-1 活性明显低于对照组 [U/L: 115.25 (88.50, 148.90) 比 126.40 (93.27, 161.93), $P < 0.05$]。PON-1 活性与冠脉 Gensini 评分呈负相关 (r 值为 -0.477 , $P < 0.001$)。严重狭窄组 PON-1 活性明显低于轻度狭窄组 [U/L: 93.95 (58.65, 124.88) 比 135.40 (102.85, 171.00), $P < 0.001$]。ROC 曲线分析结果显示, 利用 PON-1 筛查冠脉严重狭窄患者的截断值为 116.10 U/L 时, AUC 为 0.738 [95% 可信区间 (95% CI) 为 0.675 ~ 0.802], 灵敏度和特异度分别为 72.5%、65.9%。结论 冠脉 Gensini 评分与 PON-1 活性呈负相关, PON-1 在严重 IHD 患者的筛查和诊断中具有一定应用价值。

【关键词】 缺血性心脏病; 对氧磷酶 1; Gensini 评分

Relationship between serum paraoxonase 1 and coronary artery Gensini score in patients with ischemic heart disease

Yang Jifang, Bi Tianxiong, Yao Ruinan, Huang Benlin. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Dali, Dali 671000, Yunnan, China (Yang JF, Bi TX, Yao RN); Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Qujing, Qujing 655000, Yunnan, China (Huang BL)

Corresponding author: Huang Benlin, Email: h1390222982@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum paraoxonase 1 (PON-1) and coronary artery Gensini score in patients with ischemic heart disease (IHD). **Methods** The 334 patients with IHD admitted to the First People's Hospital of Dali from January to November, 2019 were selected as research objects, and 312 physical examiners in the same period were selected as control group. The activity of serum PON-1 was detected by automatic biochemical instrument. Pearson linear correlation analysis was used to analyze the correlation between PON-1 activity and coronary artery stenosis Gensini score. According to Gensini scores, IHD patients were divided into mild stenosis group (Gensini score ≤ 60 ; 254 cases) and severe stenosis group (Gensini score > 60 ; 80 cases). The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn, the area under ROC curve (AUC) was calculated, and the diagnostic efficiency of PON-1 for screening severe IHD was analyzed. **Results** The serum PON-1 activity of patients with IHD was lower than that in control group [U/L: 115.25 (88.50, 148.90) vs. 126.40 (93.27, 161.93), $P < 0.05$]. PON-1 activity was inversely correlated with Gensini score (r value was -0.477 , $P < 0.001$). Serum PON-1 activity was significantly lower in severe stenosis group than that in mild stenosis group [U/L: 93.95 (58.65, 124.88) vs. 135.40 (102.85, 171.00), $P < 0.001$]. ROC curve analysis showed that when the cutoff value of PON-1 was 116.10 U/L, the AUC was 0.738 [95% confidence interval (95% CI) was 0.675–0.802], and the sensitivity and specificity were 72.5% and 65.9% respectively. **Conclusion** There is a negative correlation between coronary Gensini score and PON-1 activity, and PON-1 has certain application value in screening and diagnosis of severe IHD patients.

【Key words】 Ischemic heart disease; Paraoxonase 1; Gensini score

2019 年发布的全球疾病负担 (Global Burden of Diseases, GBD) 表明,缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 位列中国疾病负担第 2 位,已成为我国居民死亡和过早死亡的首要原因^[1]。血脂水平异常是动脉粥样硬化形成的核心因素^[2],对氧磷酶 1 (paraoxonase-1, PON-1) 是一种芳香酯酶,也是一类钙离子依赖性酯酶,参与低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的氧化修饰,进而参与动脉粥样硬化过程^[3]。PON-1 的活性成分与高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 结合,可降低血浆及组织中的氧化应激水平,同时 PON-1 能清除人体冠状动脉 (冠脉) 和颈动脉粥样硬化损伤灶中的脂质过氧化物,降低氧化型脂质的致动脉粥样硬化作用^[4]。本研究对 IHD 患者血清 PON-1 活性、血脂指标等进行检测和分析,探讨 IHD 患者血清 PON-1 活性与冠脉狭窄严重程度的相关性以及 PON-1 在 IHD 筛查和诊断中的价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1—11 月因胸痛初次至本院心脏内科就诊的 334 例 IHD 患者作为 IHD 组;另外选择 312 名同期健康体检者作为对照组。纳入标准:① 年龄 18~85 岁;② IHD 组经造影检查诊断为冠脉狭窄患者。排除标准:① 存在急性感染或创伤;② 存在严重肝肾肾功能不全、凝血功能障碍;③ 既往有恶性肿瘤、血液疾病及精神异常等病史;④ 由于其他原因不能耐受动脉超声检查和冠脉造影检查;⑤ 信息资料不完善者。本研究已通过本院伦理委员会审批 (审批号:SYLL-2023009),所有检测均获得过研究对象的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 采集研究对象静脉血 2 mL,置于非抗凝真空采血管,常温条件下离心 10 min 分离血清 (相对离心力为 4 390 *g*),保存于 -80 °C 冰箱待测。避免收集溶血、脂血、黄疸等有干扰的标本。

1.2.2 检测方法 使用罗氏 cobas 8000 c701 全自动生化分析仪和配套试剂检测血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、HDL-C、LDL-C、白蛋白 (albumin, ALB)、尿酸 (uric acid, UA)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、葡萄糖 (glucose, GLU)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、总蛋白 (total protein, TP)、PON-1。所有检测项目均已进行校准,确保质控在控。

1.2.3 冠脉造影结果与 Gensini 评分 采用 Seldinger 法穿刺右侧桡动脉后,使用 Terumo 左右共用导管行冠脉造影术。由心内科医师采用统一标准分析影像结果,依据直径法判定冠脉狭窄程度。

根据造影结果,采用 Gensini 评分系统^[5]评价每支冠脉病变狭窄程度,包括两个部分:① 根据冠脉狭窄程度确定基本评分,直径狭窄 <25% 记 1 分,≥25%~<50% 记 2 分,≥50%~<75% 记 4 分,≥75%~<90% 记 8 分,≥90%~<99% 记 16 分,99%~100% 记 32 分;② 根据不同冠脉分支确定相应系数,分别为左主干病变 ×5;左前降支病变:近段 ×2.5,中段 ×1.5,远段 ×1;对角支病变:D1×1, D2×0.5;左回旋支病变:近段 ×2.5,钝缘支 ×1,远段 ×1,后降支 ×1,后侧支 ×0.5;右冠状动脉病变:近、中、远和后降支均 ×1。以每支冠脉狭窄基本评分乘以该病变部位系数为该病变血管评分,各病变血管得分之和即为 Gensini 总分。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 以及 R 4.1.1 统计软件及相关包整理数据、统计分析和作图。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析,两两比较采用 SNK 检验;非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料相关性采用 Pearson 相关分析,相关系数以 r 表示,非正态分布的计量资料相关性采用 Spearman 秩相关分析,相关系数以 r_s 表示。采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 评价 PON-1 对 IHD 筛查的临床应用价值。

2 结果

2.1 一般资料 IHD 组和对照组的性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 1。

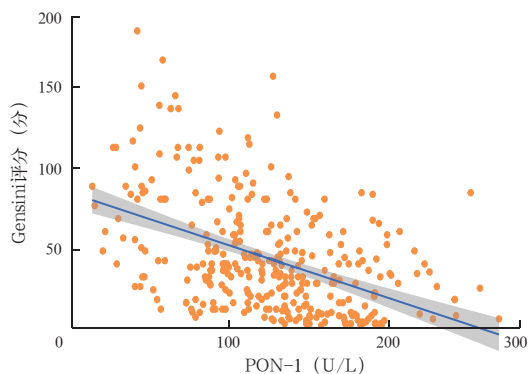
2.2 两组血清 PON-1 活性及生化指标水平比较 IHD 组的血清 PON-1 活性明显低于对照组 [U/L : 115.25 (88.50, 148.90) 比 126.40 (93.27, 161.93)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 TC、LDL-C、血小板计数 (platelet count, PLT)、TBil 水平差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.3 IHD 组 Gensini 评分与 PON-1 的相关性 对 IHD 组进一步研究结果显示, Gensini 评分与 PON-1 呈负相关 [r 值为 -0.477, 95% 可信区间 (95% confidence

表 1 IHD 组与对照组的一般资料、PON-1 活性以及生化指标水平比较

指标	对照组 (n=312)	IHD 组 (n=334)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性 [例(%)]	123 (39.4)	239 (71.6)	67.613	<0.001
吸烟史 [例(%)]	38 (12.2)	160 (47.9)	96.856	<0.001
高血压史 [例(%)]	75 (24.0)	186 (55.7)	67.110	<0.001
糖尿病史 [例(%)]	26 (8.3)	59 (17.7)	12.292	<0.001
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	54.72 \pm 17.30	60.19 \pm 10.52	-4.807	<0.001
BMI [M(Q _L , Q _U)]	23.28 (21.03, 25.39)	24.05 (22.03, 26.30)	-2.215	0.004
PON-1 [U/L, M(Q _L , Q _U)]	126.40 (93.27, 161.93)	115.25 (88.50, 148.90)	-2.915	0.027
WBC [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]	6.06 (4.96, 7.28)	7.07 (5.78, 8.74)	-6.710	<0.001
RBC [$\times 10^{12}/L$, M(Q _L , Q _U)]	4.91 (4.61, 5.31)	4.80 (4.46, 5.19)	-3.399	0.001
Hb [g/L, M(Q _L , Q _U)]	150.00 (141.00, 161.00)	148.00 (137.00, 161.00)	-2.300	0.021
PLT [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]	215.00 (175.75, 252.50)	214.00 (170.50, 251.75)	-0.017	0.986
TG [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	1.30 (1.00, 1.70)	1.42 (0.97, 2.21)	-2.854	0.004
TC [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	4.20 (3.68, 4.67)	4.08 (3.58, 4.89)	-0.295	0.768
HDL-C [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	1.29 (1.06, 1.48)	1.03 (0.87, 1.21)	-9.943	<0.001
LDL-C [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	2.50 (2.13, 2.96)	2.52 (1.96, 3.24)	-1.208	0.227
UA [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	375.00 (322.75, 430.25)	374.30 (307.15, 454.40)	-0.515	0.606
SCr [$\mu\text{mol/L}$, M(Q _L , Q _U)]	75.15 (65.70, 86.43)	80.95 (69.30, 94.60)	-4.211	<0.001
TBil [$\mu\text{mol/L}$, M(Q _L , Q _U)]	10.30 (8.60, 14.43)	11.10 (8.10, 14.38)	-0.547	0.584
血糖 [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	4.53 (4.20, 5.03)	5.19 (4.44, 6.44)	-7.273	<0.001

注: IHD 为缺血性心脏病, PON-1 为对氧磷酶 1, BMI 为体质量指数, WBC 为白细胞计数, RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, UA 为尿酸, SCr 为血肌酐, TBil 为总胆红素



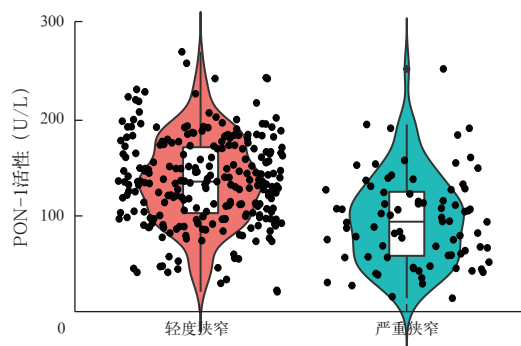
注: IHD 为缺血性心脏病, PON-1 为对氧磷酶 1

图 1 IHD 患者组血清 PON-1 活性与 Gensini 评分相关性散点图

interval, 95%CI) 为 $-0.546 \sim -0.376$ 。见图 1。

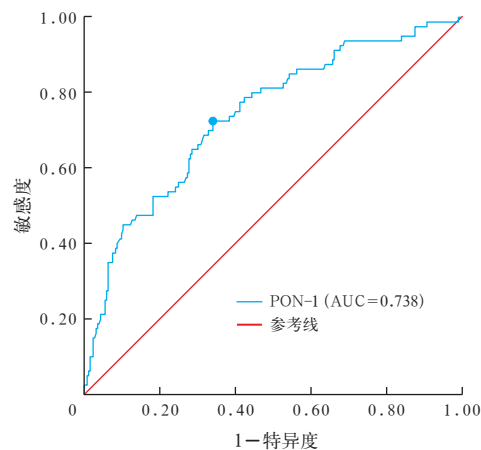
2.4 不同冠脉狭窄程度 IHD 患者的 PON-1 活性比较 根据 Gensini 评分, 将 IHD 患者分为轻度狭窄组 (Gensini ≤ 60 分) 和严重狭窄组 (Gensini > 60 分)。检测不同冠脉狭窄程度 IHD 患者的 PON-1 活性, 结果显示, 严重狭窄组的血清 PON-1 活性明显低于轻度狭窄组 [U/L: 135.40 (102.85, 171.00) 比 93.95 (58.65, 124.88), $P < 0.001$]。见图 2。

2.5 PON-1 筛查重度 IHD 的效能分析 ROC 曲线分析结果显示, 利用 PON-1 筛查重度 IHD 的最佳截断值为 116.10 U/L, AUC 为 0.738, 95%CI 为 0.675 ~ 0.802, 灵敏度为 72.5%, 特异度为 65.9%。见图 3。



注: IHD 为缺血性心脏病, PON-1 为对氧磷酶 1

图 2 不同冠脉狭窄程度 IHD 患者血清 PON-1 活性差异



注: PON-1 为对氧磷酶 1, IHD 为缺血性心脏病, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 3 PON-1 筛查重度 IHD 的 ROC 曲线

3 讨论

PON-1 是一种主要由肝脏合成的钙离子依赖性芳香酯酶,同时具有抗炎和抗氧化作用^[6]。一方面, PON-1 与 HDL-C 关系密切,抑制 LDL-C 的氧化修饰,降低氧化 LDL-C (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 水平,从而使 HDL-C 发挥抗氧化作用^[7]。同时 PON-1 能增强血管的抗黏附力,减少机体氧化应激损伤,延缓动脉粥样硬化^[8]。PON-1 在不同 HDL-C 循环水平个体中的活性与胆固醇反向转运和早期血管损伤有关^[9-10]。

既往研究证实,动脉粥样硬化患者血清 PON-1 活性低于正常人群,与本研究结果一致^[11-13]。同时,本研究结果还显示, IHD 患者与正常人群比较,血清 UA、TBil、TC、LDL-C 水平差异均无统计学意义,这与郭玲^[14]研究结果不同。Gensini 积分是反映冠脉狭窄程度及范围的良好指标。在杨艳梅等^[15]研究中,糖化血清蛋白和 HDL-C 均与 Gensini 评分密切相关,且均为加重老年急性心肌梗死患者冠脉病变的独立危险因素。本研究结果显示, Gensini 评分与 PON-1 活性呈负相关($r=-0.477, P<0.001$),轻度狭窄组的血清 PON-1 活性明显低于重度狭窄组。ROC 曲线分析还提示,利用 PON-1 筛查重度 IHD 的最佳截断值为 116.10 U/L, AUC 为 0.738,灵敏度为 72.5%,特异度为 65.9%。这对 IHD 患者的筛查与分流具有一定的参考价值。然而 PON-1 的临床推广应用也存在很大挑战, Huen 等^[16]研究中测量的 PON-1 活性不能用于流行病学及临床研究,因其活性受到 PON-1 多态性的影响。这是 PON-1 数据变异性的一个重要来源,在一定程度上限制了实验室间的比较。

本研究存在以下几方面缺陷:首先,不同于前瞻性队列研究,横断面研究设计方案无法建立因果关系。其次,本研究样本规模较小,组间缺乏性别匹配,可能会影响结论的可靠性。最后,虽然目前已经确定在健康受试者中几乎全部的 PON-1 都与 HDL-C 相关,但不确定动脉粥样硬化患者是否也如此。由于 PON-1 与 HDL-C 颗粒能在物理上相互作用,测量 HDL-C 中分离出的酶活性而不是整个血清样本将更有价值。

综上所述, IHD 患者的血清 PON-1 活性明显低于普通人群,且与 IHD 患者 Gensini 评分呈负相关,在 IHD 临床诊治中具有一定指导价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394 (10204): 1145–1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- CHENG H G, PATEL B S, MARTIN S S, et al. Effect of comprehensive cardiovascular disease risk management on longitudinal changes in carotid artery intima-media thickness in a community-based prevention clinic [J]. Arch Med Sci, 2016, 12 (4): 728–735. DOI: 10.5114/aoms.2016.60955.
- 王燕飞, 夏海琴. 对氧磷酶基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的关联 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38 (3): 178–181. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.03.009.
- MACKNESS M, MACKNESS B. Human paraoxonase-1 (PON1): gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles [J]. Gene, 2015, 567 (1): 12–21. DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.088.
- GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51 (3): 606. DOI: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
- ROSENBLAT M, KARRY R, AVIRAM M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes [J]. Atherosclerosis, 2006, 187 (1): 74–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.026.
- 朱卫香, 刘彦敏. 急性脑梗死患者血清对氧磷酯酶-1 活性、氧化低密度脂蛋白水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31 (15): 2508–2510. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.15.031.
- 李宏伟, 葛庆锋, 李海涛, 等. 男性原发性高血压患者血清 OX-LDL、PON-1、DHEA-S 水平与颈动脉硬化的关系 [J]. 山东医药, 2016, 56 (29): 63–65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.29.022.
- IKHLEF S, BERROUGUI H, KAMTCHUENG SIMO O, et al. Human paraoxonase 1 overexpression in mice stimulates HDL cholesterol efflux and reverse cholesterol transport [J]. PLoS One, 2017, 12 (3): e0173385. DOI: 10.1371/journal.pone.0173385.
- IKHLEF S, BERROUGUI H, KAMTCHUENG SIMO O, et al. Paraoxonase 1-treated oxLDL promotes cholesterol efflux from macrophages by stimulating the PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway [J]. FEBS Lett, 2016, 590 (11): 1614–1629. DOI: 10.1002/1873-3468.12198.
- 苏绍红, 张俊峰. 冠心病患者血清 PON-1、ox-LDL 水平变化及意义 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6 (11): 28–30. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202111011.
- 姚峰. 急性脑梗死病人血清对氧磷酶 1 活性与颈动脉粥样硬化斑块的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (19): 3301–3304. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.19.041.
- 张志良, 张玉鑫, 崔文. 高血压患者血清对氧磷酶 1、中性粒细胞与淋巴细胞比值和颈动脉内膜中层厚度的相关性 [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29 (3): 264–267. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.03.011.
- 郭玲. 尿酸和胆红素水平与冠状动脉粥样硬化的关系探讨 [J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (4): 220–222. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.007.
- 杨艳梅, 杨栋梁, 赵文涛, 等. 加重老年急性心肌梗死患者冠状动脉病变风险的列线图预测模型建立 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (8): 967–972. DOI: 10.3760/cma.j.121430-20200604-00797.
- HUEN K, RICHTER R, FURLONG C, et al. Validation of PON1 enzyme activity assays for longitudinal studies [J]. Clin Chim Acta, 2009, 402 (1–2): 67–74. DOI: 10.1016/j.cca.2008.12.019.

(收稿日期: 2023-10-23)

(本文编辑: 邵文)