

# 磷酸二酯酶-9A 对评估冠状动脉粥样硬化病变程度的临床价值

郭君君 刘 婧 张素洁 黄俊逸 曹 阳 郑宏超

**【摘要】** 目的:探讨血浆磷酸二酯酶-9A(PDE-9A)水平与冠状动脉(冠脉)粥样硬化病变严重程度的关系。 方法:选择经冠脉造影确诊的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)75 例(单支病变 33 例、二支病变 22 例、三支病变 20 例)和同期行冠脉造影无血管病变的对照组 25 例,应用 ELISA 法测定血浆 PDE-9A 水平。以冠脉病变血管支数及 Gensini 积分评估冠脉粥样硬化程度,并与血浆 PDE-9A 水平进行相关分析。应用 ROC 曲线评估 PDE-9A 对严重冠脉病变的预测价值。 结果:冠心病组血浆 PDE-9A 水平明显高于对照组[(29.50±7.77) ng/mL 对 (15.35±3.25) ng/mL,  $P<0.05$ ]。随冠脉病变血管支数增多,血浆 PDE-9A 水平也逐渐升高( $P<0.05$ )。血浆 PDE-9A 水平与 Gensini 冠脉病变积分呈正相关( $r=0.319$ ,  $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血浆 PDE-9A>24.73 ng/mL 预测多支(二支和三支)血管病变的敏感性为 78.6%,特异性为 92.3%;预测严重冠脉粥样硬化(Gensini 积分 $\geq 45$ )的敏感性为 93.2%,特异性为 94.8%。但 logistic 多因素回归分析提示,血浆 PDE-9A 水平不是冠脉病变的独立危险因素。 结论:血浆 PDE-9A 水平对评估冠脉病变严重性具有一定的临床价值。

**【关键词】** 磷酸二酯酶-9A;冠状动脉粥样硬化;斑块

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.03.014

**Clinical value of phosphodiesterase-9A in evaluation of the degree of coronary atherosclerosis** GUO Junjun<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, ZHANG Sujie<sup>1</sup>, HUANG Junyi<sup>1</sup>, CAO Yang<sup>2</sup>, ZHENG Hongchao<sup>2</sup>. 1. School of Life Sciences of Shanghai University, Shanghai 200444; 2. Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China

**【Abstract】** **Objective:** To assess the relationship between the level of phosphodiesterase-9A (PDE-9A) and the degree of coronary atherosclerosis. **Methods:** Plasma levels of PDE-9A were measured by enzyme linked immune sorbent assay (ELISA) in 75 patients with coronary artery disease which was identified by coronary angiography (single-vessel disease in 33, two-vessel in 22 and three-vessel in 20) and 25 control subjects who were negative in coronary angiography. The degree of coronary atherosclerosis was expressed by number of significant coronary lesion and Gensini coronary score. Correlation between PDE-9A levels and the severity of coronary lesions was tested. ROC curve analysis were performed to determine the diagnostic value of plasma PDE-9A for severe coronary artery disease. **Results:** The plasma PDE-9A levels were significantly higher in patients with coronary artery disease than those in control subjects [(29.50±7.77) ng/mL vs. (15.35±3.25) ng/mL,  $P<0.05$ ], and increased stepwise from single- to three-vessel disease patients ( $P<0.05$ ). Plasma levels of PDE-9A correlated positively with Gensini coronary score ( $r=0.319$ ,  $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that

基金项目:新一轮上海医学重点专科建设计划(ZK2012A39)

作者单位:200444 上海大学生命科学学院(郭君君,刘 婧,张素洁,黄俊逸);200031 上海市徐汇区中心医院心内科(曹 阳,郑宏超)

通信作者:郑宏超,Email:zhenghchao@126.com

a plasma PDE-9A level of 24.73 ng/mL was an optimal cut-off for detecting the presence of multi-vessel coronary artery diseases (sensitivity 78.6%, specificity 92.3%) and severe vascular lesions (Gensini scores  $\geq 45$ ) (sensitivity 93.2%, specificity 94.8%). However, multifactor logistic regression model indicated that plasma PDE-9A was not an independent risk factor for coronary artery disease.

**Conclusion:** Plasma levels of PDE-9A may reflect the degree of coronary atherosclerosis and could be useful for evaluating the presence and severity of coronary artery disease.

**【Key words】** Phosphodiesterase-9A; Coronary atherosclerosis; Plaque

研究表明,慢性炎症在冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)中发挥着重要的作用,并且与斑块的不稳定性密切相关<sup>[1-2]</sup>。磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)能选择性地降解体内重要的第二信使:环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)。PDE-9A 是 PDE 家族的第 9 个成员,能高特异性水解 GMP。蛋白质印迹分析表明,PDE-9A 在人体睾丸、脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺、脾中广泛表达,尤其在结肠、肾、小肠、脾、脑中高表达<sup>[3-5]</sup>。Lee 等<sup>[6]</sup>研究证实,PDE-9A 通过吞噬信号分子 cGMP,对环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G(cGMP/PKG)信号通路介导的心脏保护途径造成损害,提示 PDE-9A 可能是心肌死亡、心力衰竭的关键因子。本研究旨在观察冠心病患者血浆 PDE-9A 水平的变化,并评估其与冠脉病变程度的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在上海市徐汇区中心医院和瑞金医院心内科经冠脉造影明确诊断为冠心病的患者 75 例(左主干、前降支、回旋支、右冠脉或其分支管腔内径减小  $\geq 50\%$ ),其中单支病变 33 例,二支病变 22 例,三支病变 20 例,平均年龄( $64.7 \pm 7.2$ )岁。同期行冠脉造影显示无血管病变者 25 例作为对照组,平均年龄( $64.5 \pm 8.48$ )岁。排除严重肝肾疾病、肿瘤患者。本研究获医院伦理委员会批准,并得到受试对象的知情同意。

### 1.2 冠脉造影及分析方法

采用经桡动脉路径冠脉造影术<sup>[7]</sup>,由两位心脏介入医师独立分析造影图像,如意见不同,则由第三位医师作出判断。冠脉造影及其图像分析医师均不知道其他实验室检查数据。

采用改良冠脉狭窄程度 Gensini 评分对每支血管病变程度进行评分<sup>[8]</sup>:狭窄  $\leq 25\%$  计 1 分,26%~50% 计 2 分,51%~75% 计 4 分,76%~90% 计 8 分,91%~99% 计 16 分,100% 计 32 分。根据不同冠脉分支确定相应系数:左主干(LM)  $\times 5$ ;左前

降支(LAD)近段  $\times 2.5$ ,中段  $\times 1.5$ ,远段  $\times 1$ ;第一对角支  $\times 1$ ,第二对角支  $\times 0.5$ ;左回旋支(LCX)近段  $\times 2.5$ ,钝缘支  $\times 1$ ,远段  $\times 1$ ;右冠脉(RCA)近、中、远和后降支均  $\times 1$ 。以每支冠脉的狭窄基本评分乘以病变部位的系数,即为病变血管的评分。各病变血管得分总和即为患者冠脉病变狭窄程度的总评分。

### 1.3 标本采集及 PDE-9A 测定

所有入选对象均常规行血常规、心肌酶谱、肝肾功能、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌酐测定。采用己糖激酶法和电化学发光法检测血糖和血脂水平。通过彩色多普勒超声心动图测定左室射血分数(LVEF)。采用 BPS Bioscience 公司酶联免疫吸附检测(ELISA)试剂盒通过双抗包被竞争法检测血浆 PDE-9A 水平。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料两组间比较采用 *t* 检验或秩和检验(方差不齐时)。血浆 PDE-9A 水平与冠脉病变血管支数及 Gensini 积分关系采用 Pearson 法。以血管病变程度作为因变量,各种影响因素作为自变量,首先采用单因素 logistic 回归分析筛查相关因素,然后应用多因素 logistic 回归分析,筛查出独立影响因素。对检测结果绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),确定预测冠脉病变的最佳血清 PDE-9A 值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

两组患者的年龄、体质量指数(BMI)、高血压、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖水平无统计学差异( $P > 0.05$ ),但冠心病组男性、2 型糖尿病和吸烟占比,hs-CRP、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于对照组,而 LVEF、肌酐清除率(Ccr)、家族史构成比均低于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ,见表 1)。

### 2.2 血浆 PDE-9A 水平变化

与对照组相比,冠心病组血浆 PDE-9A 水平显

著升高 [(29. 50 ± 7. 77) ng/mL 对 (15. 35 ± 3. 25) ng/mL,  $P<0. 05$ ]。二支和三支血管病变组血浆 PDE-9A 水平显著高于单支血管病变组,  $P<0. 05$ (见表 2)。

表 1 两组一般临床特征比较

	对照组	冠心病组	<i>P</i> 值
男/女	12/13	43/32	0. 015
年龄/岁	64. 50 ± 8. 38	64. 75 ± 7. 17	0. 156
BMI/kg · m <sup>-2</sup>	24. 80 ± 3. 1	25. 20 ± 3. 0	0. 585
2 型糖尿病/例(%)	6(24. 0)	31(41. 3)	0. 036
高血压/例(%)	15(60. 0)	42(56. 0)	0. 468
吸烟/例(%)	2(8. 0)	25(33. 3)	0. 000
冠心病家族史/例(%)	7(28. 0)	9(16. 0)	0. 019
LVEF/%	64. 35 ± 6. 35	59. 85 ± 7. 66	0. 011
Ccr/mL · min <sup>-1</sup>	85. 45 ± 17. 85	71. 22 ± 20. 25	0. 002
hs-CRP/mg · dL <sup>-1</sup>	2. 64 ± 2. 15	4. 35 ± 3. 35	0. 001
TC/mmol · L <sup>-1</sup>	4. 25 ± 0. 25	6. 13 ± 0. 95	0. 045
TG/mmol · L <sup>-1</sup>	1. 39 ± 0. 47	1. 43 ± 0. 25	0. 175
LDL-C/mmol · L <sup>-1</sup>	2. 12 ± 0. 47	3. 78 ± 1. 32	0. 038
HDL-C/mmol · L <sup>-1</sup>	1. 25 ± 0. 32	1. 49 ± 0. 45	0. 425
血糖/mmol · L <sup>-1</sup>	4. 02 ± 0. 85	4. 57 ± 0. 36	0. 388

表 2 各组血浆 PDE-9A 水平/ng · mL<sup>-1</sup>

分组	<i>n</i>	PDE-9A
对照组	25	15. 35 ± 3. 25
单支病变组	33	18. 09 ± 2. 44
二支病变组	22	28. 64 ± 3. 04
三支病变组	20	35. 23 ± 3. 75

血浆 PDE-9A 水平与 Gensini 积分呈正相关( $r=0. 319$ ,  $P<0. 05$ )。Gensini 积分最低三分位患者[(23. 35 ± 3. 90) 分]的血浆 PDE-9A 水平[(21. 15±4. 45) ng/mL]显著低于中等[(45. 05 ± 6. 59)分, (32. 25±4. 67) ng/mL]和最高三分位患者[(69. 45 ± 4. 35)分, (41. 45 ± 5. 15) ng/mL],  $P$  均 $<0. 05$ 。

2. 3 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析发现,吸烟、2 型糖尿病、Ccr、

TC、TG、LDL-C、LVEF、hs-CRP、PDE-9A 与冠心病相关( $P<0. 05$ ), 但进一步多因素回归分析发现血浆 PDE-9A 不是冠心病的独立危险因素,见表 3。

2. 4 ROC 曲线分析

以血浆 PDE-9A 水平作为自变量,以是否多支(二支和三支)血管病变作为因变量,进行 ROC 曲线分析。选择的 ROC 曲线尽量靠近左上方,结合统计结果得到 Youden 指数最大的最佳血浆 PDE-9A 切点为 24. 73 ng/mL,其预测多支(二支和三支)血管病变的敏感性为 78. 6%,特异性为 92. 3%(见图 1)。进一步分析发现,该水平的 PDE-9A 预测严重冠脉粥样硬化(Gensini 积分 $\geq 45$ )的敏感性为 93. 2%,特异性为 94. 8%。

表 3 单因素 logistic 回归分析结果

相关因素	$\beta$ 值	<i>S. E</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95%CI
吸烟	1. 114	0. 547	0. 017	10. 09	1. 845~2. 694
2 型糖尿病	1. 245	0. 785	0. 022	6. 91	1. 507~2. 215
LVEF	1. 505	0. 669	0. 015	1. 04	1. 029~1. 043
Ccr	1. 018	0. 871	0. 025	7. 05	5. 237~16. 795
TC	1. 961	0. 605	0. 009	6. 95	2. 521~18. 565
TG	3. 055	0. 465	0. 008	12. 85	6. 015~33. 154
LDL-C	3. 112	0. 685	0. 001	15. 33	2. 665~28. 530
hs-CRP	1. 879	0. 905	0. 031	2. 15	1. 765~2. 463
PDE-9A	1. 575	0. 778	0. 040	3. 46	1. 035~5. 350

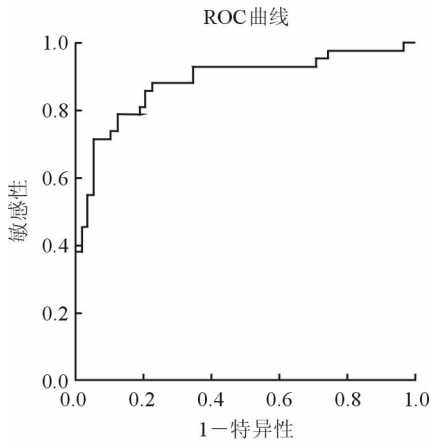


图 1 血浆 PDE-9A 水平对多支冠脉病变的预测价值

### 3 讨论

Lee 等<sup>[6]</sup>研究证实,PDE-9 抑制剂不仅能延缓心力衰竭小鼠心脏扩大和瘢痕形成,还可逆转疾病的进程。

本研究发现冠心病患者血浆 PDE-9A 水平明显高于对照组。进一步分析显示,随冠脉病变严重程度增加(病变血管支数增多和 Gensini 积分增高)其血浆 PDE-9A 水平也增高。单因素 logistic 回归分析发现,吸烟、2 型糖尿病、肾功能减退、脂代谢异常、LVEF 降低、hs-CRP 和 PDE-9A 增高均与冠脉病变的发生显著相关。但 PDE-9A 水平不是影响冠心病发生的独立危险因素。

核苷酸环化酶的合成和磷酸二酯酶水解之间的平衡决定了 cAMP 和 cGMP 对细胞活动的重要调节作用<sup>[9]</sup>。PDE-9A 是一种高度亲和 cGMP 的专一磷酸二酯酶,可水解细胞内 cGMP,从而抑制心脏保护性蛋白(PKG)的生成,致使心脏细胞受损<sup>[10]</sup>。

本研究表明,血浆 PDE-9A>24.73 ng/mL 预测多支(二支和三支)血管病变的敏感性为 78.6%,特异性为 92.3%;预测严重血管病变(Gensini 积分≥45)的敏感性为 93.2%,特异性为 94.8%,这提示血浆 PDE-9A 水平对诊断严重冠心病具有较高的临床价值。近年来,选择性 PDE4 和 PDE5 抑制剂的临床研究受到格外重视<sup>[11]</sup>。

本研究入选病例仅来自 2 个中心,且排除了急性心肌梗死的患者,不能说明冠心病患者的整体情况。总体病例数和对照组例数较少,且对照组大多有冠心病的症状或类似症状,故本研究结果只能

部分说明 PDE-9A 的预测价值,有一定局限性。

### 参 考 文 献

- [1] Burke-Gaffney A, Brooks AV, Bogle RG. Regulation of chemokine expression in atherosclerosis [J]. Vascular Pharmacol, 2002, 38(5):283-292.
- [2] Chen F, Eriksson P, Kimura T, et al. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque [J]. Coron Artery Dis, 2005, 16(3): 191-197.
- [3] Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents [J]. Pharmacol Ther, 2006, 109(3): 366-398.
- [4] Conti M, Jin SL. The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases [J]. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 1999, 63(1):1-38.
- [5] Heckman PR, Wouters C, Prickaerts J. Phosphodiesterase inhibitors as a target for cognition enhancement in aging and Alzheimer's disease; a translational overview [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(3):317-331.
- [6] Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease [J]. Nature, 2015, 519(7544):472-476.
- [7] Turan B, Erkol A, Mutlu A, et al. Effectiveness of left Judkins catheter as a single multipurpose catheter in transradial coronary angiography from right radial artery: A randomized comparison with conventional two-catheter strategy [J]. J Interv Cardiol, 2016, 29(3):257-264.
- [8] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606-608.
- [9] Yanai S, Toyohara J, Ishiwata K, et al. Long-term cilostazol administration ameliorates memory decline in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) through a dual effect on cAMP and blood-brain barrier [J]. Neuropharmacology, 2016, 116:247-259.
- [10] Kim T, Folcher M, Charpin-EI Hamri G, et al. A synthetic cGMP-sensitive gene switch providing Viagra®-controlled gene expression in mammalian cells and mice [J]. Metab Eng, 2015, 29:169-179.
- [11] Massimi M, Cardarelli S, Galli F, et al. Increase of intracellular cyclic AMP by PDE4 inhibitors affects HepG2 cell cycle progression and survival [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(6):1401-1411.

(收稿:2017-01-09 修回:2017-02-17)

(本文编辑:丁媛媛)