

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.017

论著·临床

血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 对银屑病患者 并发心血管疾病的预测价值

杜笑青, 马玉昕, 姚丽敏, 何强, 齐艳宁, 魏波



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20211587, 20231294)

作者单位: 050082 石家庄, 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院皮肤科

通信作者: 杜笑青, E-mail: duxiaoqing4539@126.com

【摘要】 目的 检测血清磷酯酶 1 (PON1) 及 1,25 二羟基维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃] 水平及其对银屑病患者并发心血管疾病 (CVD) 的预测价值。方法 选取 2018 年 2 月—2022 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院皮肤科收治银屑病患者 88 例为银屑病组, 根据疾病严重程度, 再分为轻度亚组 ($n=34$)、中度亚组 ($n=26$) 和重度亚组 ($n=28$); 根据是否合并 CVD 分为非 CVD 亚组 63 例和 CVD 亚组 25 例。选取医院同期体检健康者 70 例为健康对照组。酶联免疫吸附实验检测血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平; 比较不同病情程度银屑病患者血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平差异; 多因素 Logistic 回归分析影响银屑病患者并发 CVD 的因素; 受试者工作特征曲线分析血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 对银屑病患者并发 CVD 的预测价值。结果 银屑病组血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平低于健康对照组 ($t=51.008, 25.088, P$ 均 <0.001)。血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平比较, 轻度亚组 $>$ 中度亚组 $>$ 重度亚组 ($F=207.130, 54.240, P$ 均 <0.001); Framingham 风险评分 (FRS 评分) 高是影响银屑病患者并发 CVD 的独立危险因素, 血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 升高是保护因素 [$OR(95\% CI) = 1.791(1.294 \sim 2.480), 0.623(0.493 \sim 0.786), 0.630(0.495 \sim 0.802)$]; 血清 PON1、1,25(OH)₂D₃ 及两项联合预测银屑病患者并发 CVD 的 AUC 分别为 0.815、0.784、0.878, 两项联合的 AUC 高于血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 单独诊断, 差异具有统计学意义 ($Z/P = 3.124/0.002, 3.349/0.001$)。结论 银屑病患者血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平与银屑病患者病情严重程度有关, 有望作为评估银屑病患者 CVD 发生的新指标。

【关键词】 银屑病; 心血管疾病; 磷酯酶 1; 1,25 二羟基维生素 D₃; Framingham 评分**【中图分类号】** R758.63 **【文献标识码】** A

Predictive value of serum PON1 and 1,25(OH)₂D₃ in psoriasis patients with concomitant cardiovascular disease Du Xiaqing, Ma Yuxin, Yao Limin, He Qiang, Qi Yanning, Wei Bo. Department of Dermatology, 980 Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hebei Province, Shijiazhuang 050082, China
Funding program: Hebei Provincial Medical Science Research Project Program (20211587, 20231294)
Corresponding author: Du Xiaqing, E-mail: duxiaoqing4539@126.com

【Abstract】 Objective To detect the levels of serum phosphorus oxysterase 1 (PON1) and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] and their predictive value of predictive value of concomitant cardiovascular disease (CVD) in patients with psoriasis. **Methods** Eighty eight patients with psoriasis admitted to the Department of Dermatology, 980 Hospital of the Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, from February 2018 to February 2022 were selected as the psoriasis group, which was subdivided into a mild subgroup according to the severity of the disease ($n=34$), a moderate subgroup ($n=26$) and severe subgroup ($n=28$); according to whether combined CVD was divided into non-CVD subgroup 63 cases and CVD subgroup 25 cases. Seventy cases of healthy people who underwent medical examination in the same period in the hospital were selected as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum PON1 and 1,25(OH)₂D₃ levels; differences in serum PON1 and 1,25(OH)₂D₃ levels were compared among psoriasis patients with different degrees of disease; multifactorial Logistic Regression analysis of the factors affecting the complication of CVD in patients with psoriasis; analysis of the predictive value of serum PON1 and 1,25(OH)₂D₃ on the complication of CVD in patients with psoriasis by working characteristic curve of the subjects. **Results** The serum PON1 and 1,25(OH)₂D₃ levels in the psoriasis group were lower than those in the healthy control group ($t=51.008, 25.088, P < 0.001$). Comparison of se-

rum PON1 and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels showed that mild subgroup > moderate subgroup > severe subgroup ($F = 207.130, 54.240, P < 0.001$); high Framingham risk score (FRS score) was an independent risk factor affecting patients with psoriasis complicating CVD, and elevated serum PON1 and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ were protective factors [$OR(95\% CI) = 1.791(1.294 - 2.480), 0.623(0.493 - 0.786), 0.630(0.495 - 0.802)$]; serum PON1, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and the combination of the two predicted the AUC of concurrent CVD in psoriasis patients to be 0.815, 0.784, and 0.878, respectively, and the AUC of the two combinations was higher than that of serum PON1 and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diagnosed alone, and the difference was statistically significant ($Z/P = 3.124/0.002, 3.349/0.001$). **Conclusion** The serum PON1 and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels in psoriasis patients are related to the severity of the disease in psoriasis patients, which is expected to be used as a new indicator to evaluate the occurrence of CVD in psoriasis patients.

【Key words】 Psoriasis; Cardiovascular disease; Oxygen phosphodiesterase 1; $1,25$ dihydroxyvitamin D_3 ; Framingham score

银屑病是一种慢性自身免疫炎症性疾病,易复发、病情迁延难愈^[1]。银屑病患者常合并心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),增加心血管不良事件的发生风险,缩短银屑病患者的预期寿命^[2]。氧磷酯酶 1(paraoxonase 1, PON1)具有抗氧化、防止细胞膜过氧化损伤等作用^[3]。研究发现, PON1 能够抑制低密度脂蛋白氧化,减轻冠状动脉血管氧化应激损伤,防止冠心病的疾病进展^[4]。 $1,25$ 二羟基维生素 D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]是维生素 D 的活性形式,参与机体钙磷代谢、免疫相关基因的表达调节^[5]。研究发现,血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低能够增加健康人群的 CVD 发生风险^[6],其是否能增加银屑病患者 CVD 的发生风险,目前尚无定论。本研究通过研究银屑病患者血清 PON1 及 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平,分析两者与疾病严重程度的关系及对并发 CVD 的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 2 月—2022 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院皮肤科收治银屑病患者 88 例为银屑病组,男 48 例,女 40 例,年龄 33~81(58.41 ± 10.17)岁; 体质指数 $18.20 \sim 28.11(24.47 \pm 3.15) \text{ kg/m}^2$; 病程 6~63(41.20 ± 6.15)个月; 诱因: 上呼吸道感染 13 例,急性扁桃体炎 12 例,潮湿环境 4 例,无明显诱因 59 例; 银屑病家族史 5 例; 吸烟史 15 例。根据是否并发 CVD,分为非 CVD 亚组 63 例和 CVD 亚组 25 例(冠状动脉粥样硬化性心脏病 17 例,心肌梗死 8 例)。选取同期医院体检健康者 70 例为健康对照组,男 36 例,女 34 例,年龄 34~79(57.71 ± 10.21)岁; 体质指数 $18.12 \sim 28.31(24.36 \pm 3.08) \text{ kg/m}^2$ 。2 组性别、年龄及体质指数比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准[2018]伦审字(28)号,受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合中华

医学会皮肤性病学分会制定的《中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)》^[7]中银屑病诊断标准; ②初次诊治,年龄 > 18 岁; ③临床资料完整; ④患者能够配合检查和治疗。(2) 排除标准: ①合并其他可能影响观察结果的皮肤病; ②合并其他自身免疫性疾病、感染性疾病; ③妊娠期或哺乳期女性; ④合并肝肾功能障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料: 收集所有研究对象性别、年龄、体质指数(BMI)、银屑病家族史、吸烟史、收缩压及舒张压等临床资料。

1.3.2 血清 PON1 及 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平检测: 患者入院翌日清晨/健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上层血清待检。采用酶联免疫吸附实验(双抗体夹心法)检测血清 PON1 及 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平。人 PON1 ELISA 试剂盒购自上海江莱生物科技公司,货号 JL14066。人 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ELISA 试剂盒购自上海茁彩生物科技公司,货号 ZC-35899。Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪购自美国赛默飞公司。

1.3.3 实验室检查: 上述血清采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖,高压液相色谱法测定糖化血红蛋白, D-10 糖化血红蛋白仪购自美国伯乐公司。全自动生化检测仪(Cobas 8000 全自动生化分析仪及配套试剂购自瑞士罗氏公司)检测血总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐、尿酸及尿素氮。

1.3.4 病情程度评估: 参考《中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)》^[7],评估银屑病患者皮损面积、皮损面积和严重程度评分(psoriasis area and severity index, PASI)和皮肤病生活质量评分(dermatology life quality index, DLQI)。将银屑病患者分为,轻度亚组($n = 34$): 皮损面积 $< 3\%$, PASI 评分 < 30 分, DLQI 评分 < 6

分;中度亚组($n = 26$):皮损面积:3% ~ 10% ,PASI 评分 31 ~ 60 分 ,DLQI 评分 6 ~ 10 分;重度亚组($n = 28$):皮损面积: > 10% ,PASI 评分 ≥ 61 分 ,DLQI 评分 > 10 分。对所有患者进行 Framingham 风险评分(FRS 评分) ,用于评估银屑病患者 CVD 的发生风险^[8]。FRS 评分主要根据患者性别、年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、收缩压和吸烟习惯等因素进行评估 ,评分范围 0 ~ 17 分 ,分值越高 ,银屑病患者未来发生 CVD 的风险越高。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 2 组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示 组间比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析影响银屑病患者并发 CVD 的因素;受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 对银屑病患者并发 CVD 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 比较 银屑病患者血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平分别为(6.28 ± 1.26) ng/L、(17.24 ± 4.31) $\mu\text{g/L}$,低于健康对照组(25.14 ± 3.17) ng/L、(31.57 ± 2.31) $\mu\text{g/L}$ ($t =$

51.008、25.088 P 均 < 0.001) 。

2.2 3 亚组银屑病患者血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平比较 血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平比较 ,轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组(P 均 < 0.01) ,见表 1。

表 1 不同病情程度银屑病患者血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum PON1 and 1,25(OH)₂D₃ levels in psoriasis patients with different degrees of condition

组 别	例数	PON1 (ng/L)	1,25(OH) ₂ D ₃ ($\mu\text{g/L}$)
轻度亚组	34	10.53 \pm 1.46	26.14 \pm 4.71
中度亚组	26	7.22 \pm 1.20	18.03 \pm 4.22
重度亚组	28	4.01 \pm 1.02	15.04 \pm 4.05
F 值		207.130	54.240
P 值		<0.001	<0.001

2.3 非 CVD 亚组与 CVD 亚组银屑病患者临床资料比较 CVD 亚组吸烟史、FRS 评分、PASI 评分及 DLQI 评分明显高于非 CVD 亚组 ,血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平低于非 CVD 亚组 ,差异均有统计学意义($P < 0.01$) ,见表 2。

2.4 影响银屑病患者并发 CVD 的多因素 Logistic 回归分析 以银屑病患者是否并发 CVD 为因变量(1 =

表 2 非 CVD 亚组与 CVD 亚组银屑病患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between patients in the non-CVD subgroup and the CVD subgroup

资 料	非 CVD 亚组 ($n = 63$)	CVD 亚组 ($n = 25$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	35/28	15/10	0.144	0.704
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.41 \pm 10.25	57.95 \pm 9.41	0.194	0.847
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	24.43 \pm 3.11	24.57 \pm 3.20	0.189	0.851
银屑病家族史[例(%)]	3(4.76)	2(8.00)	0.089	0.765
吸烟史[例(%)]	5(7.94)	10(40.00)	13.013	<0.001
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	125.21 \pm 15.26	130.26 \pm 18.23	1.323	0.189
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	78.25 \pm 10.36	81.15 \pm 10.41	1.183	0.240
空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.03 \pm 1.42	6.41 \pm 1.29	1.161	0.249
糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$, %)	5.79 \pm 1.65	6.24 \pm 1.70	1.144	0.256
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.73 \pm 1.23	5.20 \pm 1.24	1.613	0.110
三酰甘油($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.59 \pm 0.42	1.71 \pm 0.38	1.241	0.218
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.92 \pm 0.83	3.01 \pm 0.60	0.493	0.623
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.08 \pm 0.22	1.04 \pm 0.21	0.779	0.438
血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	69.16 \pm 16.33	72.87 \pm 11.61	1.035	0.303
血尿素氮($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.65 \pm 1.84	6.04 \pm 1.78	0.905	0.368
尿酸($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	329.30 \pm 51.34	341.22 \pm 41.60	1.033	0.305
FRS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	12.30 \pm 2.46	14.21 \pm 3.96	2.733	<0.001
PASI 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	46.43 \pm 8.01	61.27 \pm 7.70	7.922	<0.001
DLQI 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	7.62 \pm 2.14	11.69 \pm 3.31	6.828	<0.001
PON1($\bar{x} \pm s$, ng/L)	7.52 \pm 1.41	3.15 \pm 1.07	13.964	<0.001
1,25(OH) ₂ D ₃ ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	20.04 \pm 4.38	10.18 \pm 4.04	9.728	<0.001

是 $\rho = \text{否}$), 以吸烟史、FRS 评分、PASI 评分、DLQI 评分、血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, FRS 评分高是影响银屑病患者并发 CVD 的独立危险因素, 血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 升高是保护因素 ($P < 0.01$) 见表 3。

表 3 影响银屑病患者中高危 CVD 发生的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multifactorial Logistic regression analysis affecting the occurrence of high-risk CVD among psoriasis patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟史	0.157	0.102	2.369	0.116	1.170	0.958 ~ 1.429
FRS 评分高	0.583	0.166	12.334	<0.001	1.791	1.294 ~ 2.480
PASI 评分高	0.185	0.129	2.057	0.287	1.203	0.934 ~ 1.549
DLQI 评分高	0.202	0.165	1.499	0.347	1.224	0.886 ~ 1.691
PON1 高	-0.474	0.119	15.866	<0.001	0.623	0.493 ~ 0.786
$1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 高	-0.462	0.123	14.108	<0.001	0.630	0.495 ~ 0.802

2.5 血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 预测银屑病患者并发 CVD 的价值 绘制血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 预测银屑病患者并发 CVD 的价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 PON1、 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及两项联合预测银屑病患者并发 CVD 的 AUC 分别为 0.815、0.784、0.878, 两项联合的 AUC 高于血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 单独诊断, 差异具有统计学意义 ($Z = 3.124, 3.349, P = 0.002, 0.001$) 见表 4、图 1。

表 4 血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对银屑病患者并发 CVD 的预测价值

Tab. 4 Predictive value of serum PON1 and $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in psoriasis patients with concomitant CVD

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
PON1	<3.25 ng/L	0.815	0.775 ~ 0.849	0.721	0.841	0.562
$1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$	<11.18 $\mu\text{g/L}$	0.784	0.745 ~ 0.828	0.674	0.830	0.504
两项联合		0.878	0.841 ~ 0.931	0.813	0.782	0.595

3 讨论

银屑病不仅表现为皮肤红斑鳞屑性改变, 皮损处还会释放肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 等细胞因子, 引起全身炎症反应和高凝状态, 促进动脉粥样硬化形成, 增加 CVD 的发生风险^[9]。FRS 评分是评估主要心血管事件发生的良好指标。本研究表明, FRS 评分是影响银屑病患者并发 CVD 的独立风险因素, 提示 FRS 评分有助于评估银屑病患者 CVD 的发生风险。笔者分析, 银屑病患者具有代谢综合征的易感性, 吸烟、高血

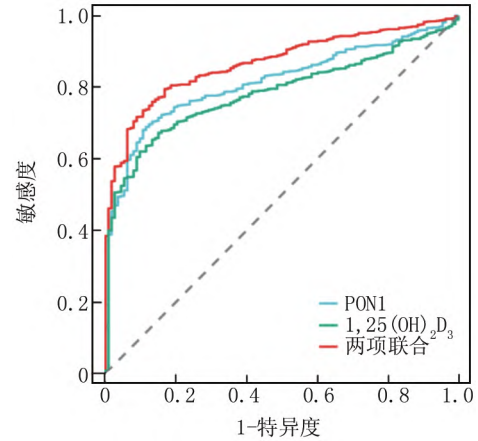


图 1 ROC 曲线分析血清 PON1 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对银屑病患者并发 CVD 的预测价值

Fig. 1 ROC curve analysis of the predictive value of serum PON1 and $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in psoriasis patients with concomitant CVD

压及血脂异常等 FRS 评分的构成因素均参与促进动脉粥样硬化的形成, 增加了心血管疾病的发生风险。但 FRS 评分并未考虑重度银屑病患者长期炎症反应及非传统因素产生的动脉硬化的影响, 在预测准确性上存在一定局限^[10]。深入研究银屑病疾病机制, 寻找能够评估 CVD 发生的血清生物标志物, 有助于银屑病患者 CVD 的早期诊治。

PON1 属于对氧磷酶家族成员, 能结合高密度脂蛋白, 发挥内酯酶和酯水解酶的活性。研究表明, PON1 L55M 基因多态性能够增加机体丙二醛、载脂蛋白 B 等的水平, 增加银屑病的发生风险^[11]。本研究中, 银屑病患者血清 PON1 水平降低, 提示 PON1 可能参与银屑病的发生。银屑病患者血清 PON1 水平降低与炎症因子调节有关。研究发现, 银屑病发生时角质形成细胞能够促进树突状细胞的活化及 T 淋巴细胞向 Th1 型分化, 导致肿瘤坏死因子 α 、白介素 22 等促炎性细胞因子释放增多, 进而抑制 PON1 的转录及表达, 降低血清 PON1 的水平^[12-13]。此外, 血清 PON1 与银屑病病情严重程度有关。分析其原因, 血清 PON1 水平降低导致机体抗氧化、抗炎能力降低, 大量自由基的生成引起皮肤局部组织脂质过氧化、细胞凋亡、T 辅助细胞的激活及白介素-17 等因子的过度分泌, 加重银屑病的病情严重程度^[3]。研究表明, PON1 水平降低导致低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的过氧化, 脂蛋白氧化磷脂的活性增加, 过氧化氢利用减少, 加重银屑病皮损的氧化应激反应^[14]。此外, PON1 作为一种钙离子依赖性高密度脂蛋白相关的乳糖酶, 具有对内酯、

硫内酯、芳基酯的水解能力,其表达水平降低引起 HDL 脂蛋白功能障碍,同时增加 LDL 的稳定性,促进 LDL 的氧化,加重冠状动脉内皮细胞的损伤,导致动脉粥样硬化的发生^[3-4]。本研究中,血清 PON1 水平升高是银屑病患者并发 CVD 的独立保护因素。分析其机制,PON1 能促进胆固醇的逆向运输,发挥抗动脉粥样硬化的作用。研究表明,PON1 能抑制低密度脂蛋白的氧化,保护冠状动脉血管内皮细胞膜磷脂的过氧化损伤,抑制动脉粥样硬化的形成,减少主要不良心血管事件的发生^[15-16]。有学者利用肿瘤坏死因子 α 抑制剂或外源性补充 PON1,结果发现其能显著改善银屑病患者机体过度氧化应激的状态,维持机体氧化和抗氧化系统的平衡,减轻银屑病皮损病理反应^[17]。因此,血清 PON1 是新的评估银屑病患者并发 CVD 的生物标志物,以 PON1 为靶点的治疗可能有助于降低 CVD 疾病的发生风险。

1,25(OH)₂D₃ 是维生素 D 的主要活性形式,参与调节细胞生长分化及免疫功能^[18]。研究证实,维生素 D 缺乏或摄入不足能影响 T 淋巴细胞等适应性免疫细胞的正常功能,造成皮肤免疫稳态失调,增加银屑病的发生风险^[19]。本研究中,银屑病患者血清 1,25(OH)₂D₃ 水平降低,并与银屑病患者病情程度有关,提示 1,25(OH)₂D₃ 参与银屑病的发生发展过程。银屑病患者血清 1,25(OH)₂D₃ 水平降低的具体机制尚不清楚,紫外线照射减少,维生素 D 受体基因多态性等多种因素均会导致银屑病患者血清 1,25(OH)₂D₃ 水平降低^[19]。研究表明,血清 1,25(OH)₂D₃ 水平降低能够过度活化 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞,引起肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 等过度表达,加重银屑病皮损局部炎症反应,促进角质形成细胞的过度增殖^[20]。另外,1,25(OH)₂D₃ 降低导致调节性 T 细胞的免疫抑制效应减弱,进一步加重 Th1 型炎症反应,加重银屑病病情严重程度^[21]。本研究证实,血清 1,25(OH)₂D₃ 升高是银屑病患者并发 CVD 的独立保护因素,提示检测血清 1,25(OH)₂D₃ 有助于评估银屑病患者 CVD 的发生风险。分析其原因,血清 1,25(OH)₂D₃ 的水平降低加重银屑病患者血管内皮功能障碍及内皮损伤,促进动脉粥样硬化的形成,增加 CVD 的发生风险。研究表明,1,25(OH)₂D₃ 的降低能激活血管内皮细胞中核因子 κ B,促进白介素-6、白介素-1 β 及血管内皮素 1 的表达,引起血管内皮细胞损伤及功能障碍。另有研究证实,血清 1,25(OH)₂D₃ 水平降低能增强机体脂肪分解代谢,血脂水平升高,巨噬细胞吞噬大量胆固醇形成泡沫细胞,导致血管氧化应激损伤及动脉粥样斑块的形

成^[6]。另外,还有研究发现银屑病大鼠心肌细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中 1 α -羟化酶表达下调,导致心肌局部产生的 1,25(OH)₂D₃ 水平降低,其不能通过自分泌和/或旁分泌调节血管内皮细胞,导致血管炎症反应加重,促进动脉粥样硬化的发生^[5]。本研究表明,血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 联合对银屑病患者并发 CVD 预测的曲线下面积为 0.878,敏感度和特异度为 0.813、0.782,表明血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 联合能够有效评估银屑病患者并发 CVD 的风险。临床上,医生可参考血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平,对银屑病患者并发 CVD 的风险进行评估,并早期采取干预治疗措施,以减少 CVD 的发生,改善银屑病患者临床预后。

综上所述,银屑病患者血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 水平降低,两者与银屑病病情严重程度有关,两项联合对银屑病患者并发 CVD 的风险具有较高的预测价值。本研究也存在一定的局限,为单中心回顾性研究,样本量有限,有待今后设计前瞻性多中心大样本的临床试验,深入研究血清 PON1 及 1,25(OH)₂D₃ 在评估银屑病患者 CVD 中的预测价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杜笑青:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马玉昕:提出研究思路,论文审核;姚丽敏:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据;何强:进行统计学分析;齐艳宁:论文撰写,论文修改;魏波:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 刘爱民,张步鑫,赵巍,等.寻常型银屑病病因病机探讨[J].北京中医药大学学报,2021,44(3):266-271. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.03.012.
- [2] 王华玲,胡巧织,徐琰.系统评价 IL-12/23 单克隆抗体治疗斑块状银屑病发生严重心血管事件的风险[J].中国医院药学杂志,2021,41(4):407-411. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.04.15.
- [3] Kotur-Stevuljevic J, Vekic J, Stefanovic A, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases [J]. Biofactors, 2020, 46(2): 193-205. DOI: 10.1002/biof.1549.
- [4] Deng Z, Xiang H, Gao W. Significant association between paraoxonase 1 rs662 polymorphism and coronary heart disease: A meta-analysis in the Chinese population [J]. Herz, 2020, 45(4): 347-355. DOI: 10.1007/s00059-018-4737-8.
- [5] 张夏霞,李沙,许陕陕,等.1,25-二羟基维生素 D₃ 在蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的大鼠肝脏脂质代谢中的作用[J].中华肝脏病杂志,2021,29(2): 163-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20191010-00369.
- [6] Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6483-6489. DOI: 10.3390/ijms21186483.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊

- 疗指南(2018 完整版) [J]. 中华皮肤科杂志 ,2019 ,52(10) : 667-710. DOI: 10. 35541/cjd. 20190847.
- [8] Jahangiry L ,Farhangi MA ,Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome[J]. J Health Popul Nutr ,2017 ,36(1) : 36-44. DOI: 10. 1186/s41043-017-0114-0.
- [9] 韩海军,吉燕,张成会,等. 基于大数据挖掘下银屑病患者心血管疾病风险评估的价值[J]. 疑难病杂志 ,2023 ,22(8) : 839-844. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 08. 010.
- [10] González-Cantero A ,Ortega-Quijano D ,Alvarez-Díaz N ,et al. Impact of biological agents on imaging and biomarkers of cardiovascular disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. J Invest Dermatol ,2021 ,141(10) : 2402-2411. DOI: 10. 1016/j. jid. 2021. 03. 024.
- [11] Bassu S ,Mangoni AA ,Satta R ,et al. Paraoxonase and arylesterase activity of serum PON-1 enzyme in psoriatic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Med ,2023 ,23(2) : 301-311. DOI: 10. 1007/s10238-022-00818-z.
- [12] Brinholi FF ,Noto C ,Maes M ,et al. Lowered paraoxonase 1 (PON1) activity is associated with increased cytokine levels in drug naive first episode psychosis [J]. Schizophr Res ,2015 ,166(1-3) : 225-230. DOI: 10. 1016/j. schres. 2015. 06. 009.
- [13] Alcantara CC ,Reiche EMV ,Simão ANC. Cytokines in psoriasis[J]. Adv Clin Chem ,2021 ,100(8) : 171-204. DOI: 10. 1016/bs. acc. 2020. 04. 004.
- [14] Schiattarella M ,Caiazzo G ,Di Caprio R ,et al. Paraoxonases and psoriasis: Negative imbalance of antioxidant endogenous mechanisms [J]. G Ital Dermatol Venereol ,2019 ,154(2) : 192-196. DOI: 10. 23736/S0392-0488. 17. 05537-7.
- [15] Shokri Y ,Variji A ,Nosrati M ,et al. Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation[J]. Diabetes Res Clin Pract ,2020 ,161(8) : 1080-1087. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108067.
- [16] Franey EG ,Kritz-Silverstein D ,Richard ELL ,et al. Association of race and major adverse cardiac events (MACE) : The atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort[J]. J Aging Res ,2020 ,20(2) : 7417-7422. DOI: 10. 1155/2020/7417242.
- [17] Baran A ,Stepaniuk A ,Kiluk P ,et al. Potential predictive value of serum pentraxin 3 and paraoxonase 1 for cardiometabolic disorders development in patients with psoriasis-preliminary data [J]. Metabolites ,2022 ,12(7) : 580-588. DOI: 10. 3390/metabo12070580.
- [18] Sirbe C ,Rednic S ,Grama A ,et al. An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases[J]. Int J Mol Sci ,2022 ,23(17) : 9784-9789. DOI: 10. 3390/ijms23179784.
- [19] Brozyna AA ,Słominski RM ,Nedoszytko B ,et al. Vitamin D signaling in psoriasis: Pathogenesis and therapy [J]. Int J Mol Sci ,2022 ,23(15) : 8575-8581. DOI: 10. 3390/ijms23158575.
- [20] Gao Y ,Sun W ,Cha X ,et al. Psoriasis 1 reduces T-lymphocyte-mediated inflammation in patients with psoriasis by inhibiting vitamin D receptor-mediated STAT4 inactivation[J]. Int J Mol Med ,2020 ,46(4) : 1538-1550. DOI: 10. 3892/ijmm. 2020. 4695.
- [21] Fakhoury HMA ,Kvietys PR ,Alkattan W ,et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier ,microbiota ,and immune modulation [J]. J Steroid Biochem Mol Biol ,2020 ,200(5) : 1056-1063. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2020. 105663.

(收稿日期: 2023 - 11 - 17)

(上接 471 页)

- [11] Atsumi Y ,Sakakibara H ,Morikawa Y ,et al. Decreased hemoglobin after initial treatment is associated with treatment resistance in Kawasaki disease in Kobayashi risk stratification[J]. World J Pediatr ,2020 ,16(6) : 623-628. DOI: 10. 1007/s12519-020-00385-x.
- [12] Cai X ,Li K ,Li M ,et al. Plasma interleukin-41 serves as a potential diagnostic biomarker for Kawasaki disease [J]. Microvasc Res ,2023 ,147(8) : 1044-1078. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2023. 104478.
- [13] Liu ZX ,Ji HH ,Yao MP ,et al. Serum Metrn1 is associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. J Cell Mol Med ,2019 ,23(1) : 271-280. DOI: 10. 1111/jcmm. 13915.
- [14] Duan Y ,Li H ,Luo D ,et al. Serum IL-41 might be a biomarker for IVIG resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease [J]. Int Immunopharmacol ,2023 ,122(8) : 1106-1120. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2023. 110600.
- [15] Li Z ,Gao Z ,Sun T ,et al. Meteorin-like/Metrln a novel secreted protein implicated in inflammation ,immunology ,and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies [J]. Front Immunol ,2023 ,24(14) : 1098-1107. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1098570.
- [16] Bourgonje AR ,Abdulie AE ,Timens W ,et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ,SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. J Pathol ,2020 ,251(3) : 228-248. DOI: 10. 1002/path. 5471.
- [17] Pan Y ,Lu H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to Kawasaki disease: A meta-analysis [J]. Afr Health Sci ,2017 ,17(4) : 991-999. DOI: 10. 4314/ahs. v17i4. 6.
- [18] Armaroli G ,Verweyen E ,Pretzer C ,et al. Monocyte-derived interleukin-1beta as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells: Implications for the pathogenesis of Kawasaki disease [J]. Arthritis Rheumatol ,2019 ,71(5) : 792-804. DOI: 10. 1002/art. 40784.
- [19] Duan Y ,Prasad R ,Feng D ,et al. Bone marrow-derived cells restore functional integrity of the gut epithelial and vascular barriers in a model of diabetes and ACE2 deficiency [J]. Circ Res ,2019 ,125(11) : 969-988. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 119. 315743.
- [20] Pilia RK ,Jindal AK ,Bhattarai D ,et al. Cardiovascular involvement in kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis [J]. Front Pediatr ,2020 ,8(5) : 5269-5279. DOI: 10. 3389/fped. 2020. 526969.

(收稿日期: 2023 - 11 - 06)