

参考文献

- [1] 徐婷婷,胡洋扬,石颖秋.恶性甲状腺结节超声征象及分型特征分析[J].实用癌症杂志,2019,34(4):583-585.
- [2] 邱凯,张宇,谢庆吉,等.TI-RADS在甲状腺癌的诊断评估中的应用[J].中国实用医药,2017,12(34):30-33.
- [3] 高凌,张亦哲.甲状腺结节超声声像图特征在甲状腺癌诊断中的实际价值[J].影像研究与医学应用,2018,2(24):86-87.
- [4] 浙江省抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会.甲状腺良性结节微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗浙江省专家共识2015版[J].中国普通外科杂志,2016,25(7):944-946.
- [5] 刘宏,赵亮,乌丽娅提·赛都拉.超声成像在甲状腺结节良恶性鉴别中的应用价值[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(1):27.
- [6] 郭浩伟,甄林林.甲状腺结节的超声诊断特征分析与研究[J].中国医药导报,2019,16(4):149-152.
- [7] 王琳,王东平,周建,等.改良甲状腺影像学报告及数据系统和超声弹性成像半定量与甲状腺结节良恶性的相关性研究[J].安徽医药,2017,21(8):1486-1489.
- [8] 周小洲,许冰.超声诊断甲状腺癌颈部淋巴结转移的特点及其临床诊断价值[J].实用癌症杂志,2017,32(5):865-867.
- [9] 中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管专业委员会.甲状腺及相关颈部淋巴结超声若干临床常见问题专家共识(2018版)[J].中国超声医学杂志,2019,35(3):193-204.
- [10] 史策,彭格红,曹永政,等.甲状腺超声征象报告与数据系统分级诊断甲状腺结节中的应用[J].中国医学影像技术,2015,32(4):532-535.
- [11] 陈梅,张克勤,毛锋.探讨甲状腺影像报告和数据系统在评估甲状腺结节良恶性中的临床价值[J].医学影像学杂志,2016,26(5):795-798.
- [12] 李维梅,蒋益民,郭民之,等.甲状腺结节TI-RADS分级与病理对照分析[J].医学影像学杂志,2017,27(5):815-818.
- [13] 张卫卫.彩色多普勒超声检测甲状腺结节内钙化对良恶性结节的诊断价值[J].影像研究与医学应用,2019,3(8):255-256.
- [14] 林婉玲,吕国荣,李伯义,等.甲状腺TI-RADS超声指标与肿瘤生物学行为的关系[J].中国超声医学杂志,2016,32(10):871-873.
- [15] 丁金旺,韩志江,张卧,等.甲状腺结节超声纵横比与大体组织纵横比的对照研究[J].中国临床医学影像杂志,2016,27(5):337-340.

(收稿日期:2019-10-27,修回日期:2019-12-11)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.020

◇临床医学◇

术前血清肌腱蛋白-C水平与冠心病病人冠状动脉支架植入术后再狭窄的相关性分析

张小聪^a,邓世昌^a,黄志石^b作者单位:深圳市龙华区人民医院,^a社康科,^b中医科,广东 深圳 518109

摘要:目的 探讨术前血清肌腱蛋白-C水平与冠状动脉支架植入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的相关性。方法 选取2016年1月至2018年4月深圳市龙华区人民医院行PCI术的冠心病病人686例。检测术前血清肌腱蛋白-C水平,并估计其对冠心病病人PCI术后ISR的风险比。结果 12个月随访结束时,通过冠脉造影共发现59例ISR。基线数据比较发现,ISR组吸烟比例、糖尿病患病率、血尿酸、血清同型半胱氨酸、肌酐、植入支架数显著高于非ISR组($P < 0.05$),血清高密度脂蛋白、植入支架平均直径显著低于非ISR组($P < 0.05$)。采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)显示血清肌腱蛋白-C对PCI术后ISR预测的最佳临界点为62.3 ng/mL, AUC曲线下面积0.84,灵敏度85.4%,特异度88.4%。多因素logistic回归分析显示,血清肌腱蛋白-C水平升高($OR: 1.84, 95\%CI: 1.37 \sim 2.62$)是冠心病病人PCI术后发生ISR的独立危险因素。结论 血清肌腱蛋白-C水平升高可增加冠心病病人PCI术后ISR的发生风险。

关键词:冠状动脉再狭窄; 血管内操作/副作用; 血清肌腱蛋白-C; 药物洗脱支架/副作用; 冠心病; 冠状动脉支架植入术

Association between preoperative serum tenascin-C level and in-stent restenosis after PCI in patients with coronary heart disease

ZHANG Xiacong^a, DENG Shichang^a, HUANG Zhishi^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Social Health, ^bDepartment of Traditional Chinese Medicine, Longhua District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518109, China

Abstract: Objective To investigate the association between serum tenascin-C level and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** During January 2016 and April 2018, a total of 686 patients with coronary heart disease who underwent PCI in our hospital were included. Preoperative serum tenascin-C were measured and the odds ratio of ISR af-

ter PCI in patients with coronary heart disease estimated. **Results** At the end of 12-month follow-up, 59 cases of ISR were found by coronary angiography. Baseline data showed that smoking rate, diabetes prevalence, serum uric acid, serum homocysteine, creatinine and stent number in ISR group were significantly higher than those in non-ISR group ($P < 0.05$), while serum high density lipoprotein and average diameter of stent were significantly lower than those in non-ISR group ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the optimal threshold of serum tenascin-C for predicting ISR after PCI was 62.3 ng/mL, the area under AUC curve was 0.84, the sensitivity was 85.4%, and the specificity was 88.4%. Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum tenascin-C levels ($OR: 1.84, 95\%CI: 1.37-2.62$) were independent risk factors for ISR in patients with coronary heart disease after PCI. **Conclusion** Elevated serum tenascin-C levels may increase the risk of ISR in patients with coronary heart disease after PCI.

Key words: Coronary restenosis; Endovascular procedures/adverse effects; Serum tenascin-C; Drug-eluting stents/ adverse effects; Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention

近年来,中国心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的发病率出现了惊人的增长。目前,我国CVD人口约2.9亿,其中冠心病(coronary heart disease, CHD)病人1 100万^[1-2]。2015年,冠心病成为我国城乡居民的主要死亡原因,冠心病已成为威胁人类健康的“第一杀手”,是我国最大的公共健康问题之一。经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病的首选治疗方法^[3-4],极大地改善了病人的预后。但PCI术后会发生支架内再狭窄(In-stent restenosis, ISR)的问题,而ISR是影响冠心病病人预后的重要因素。既往研究表明,裸金属支架(Bare-metal stents, BMS)的ISR发生率高达20%~40%,药物洗脱支架(Drug-eluting stent, DES)的ISR发生率为10%左右^[5-6]。考虑到行PCI冠心病病人的基数较大,故发生ISR的病人人数众多。因此,探索准确预测ISR的风险模型对于临床实践十分必要,血清生物标志物具有潜在的应用价值,已有研究发现血清CRP等炎症指标对预测ISR发生有一定价值。

肌腱蛋白C是一种细胞外基质蛋白。既往研究表明,肌腱蛋白C在冠状动脉粥样硬化斑块、心肌梗死、心肌炎和扩张型心肌病等多种心血管相关病理条件下表达^[7-8]。但目前血清肌腱蛋白C对冠心病病人PCI术后ISR关系的研究未见报道。本研究通过前瞻性队列研究设计,拟通过检测CHD病人PCI术前血清肌腱蛋白C的表达情况,探讨其与术后发生ISR的相关性,为发现冠心病病人PCI术后ISR临床生物标志物提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年4月深圳市龙华区人民医院心内科行PCI术的冠心病病人686例。纳入标准:①符合CHD指南的诊断标准^[9];②所有病人均成功行PCI,残余狭窄率小于20%;③年龄≥40岁。排除标准:①对造影剂过敏;②冠状动脉分叉

病变或严重钙化;③合并心肌炎、心包炎、心肌病、先天性心脏病、瓣膜性心脏病和其他结构性心脏病;④合并免疫系统疾病;⑤合并肝肾功能不全者。

所有研究对象在参与本研究前均已签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 所有的PCI手术都是由同一团队(2~3名经验丰富的介入心脏病专家)进行的,术后冠状动脉支架PCI术后残余狭窄小于20%,则认为手术成功。在PCI术前,病人连续3 d口服100 mg/d阿司匹林和75 mg/d氯吡格雷。所有病人均植入药物洗脱支架。术后给予长期双联抗血小板治疗(75 mg/d氯吡格雷12个月以上,终生口服100 mg/d阿司匹林)。除抗血小板药物治疗外,所有病人均服用降脂药物治疗,并根据病人病情给予抗心绞痛、改善心肌供血、控制血糖、控制血压等药物治疗。

1.3 随访 在PCI术后1、3、6、9、12个月进行门诊随访。复查血常规、血脂、凝血功能、肝肾功能、心脏彩超、心电图等,调查病人服药和缺血性胸痛情况。PCI术后9个月和12个月分别复查冠脉造影对ISR进行确诊。造影结果提示支架内或支架两端5 mm内管腔狭窄程度超过50%,则定义为ISR^[10]。

1.4 血清肌腱蛋白-C检测 所有病人在入院后24 h内抽取静脉血,3 000 r/min离心15 min,所得上清液在储存在-80 °C备用。使用ELISA试剂盒(神谷生物医药公司,NO.KT-50877,美国)测量病人血清肌腱蛋白-C水平。通过酶标仪测量450 nm波长处的吸光度。根据重组肌腱蛋白-C在不同浓度下建立的标准曲线测定每位病人的血清肌腱蛋白-C浓度。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0进行统计分析。连续资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。分类资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(Receiver operating

characteristic curve, ROC)评价肌腱蛋白C的最佳阈值。采用多因素 logistic 回归模型分析肌腱蛋白C水平与PCI术后ISR的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 12个月随访结束时,冠脉造影共发现ISR 59例。一般资料比较发现,ISR组吸烟比例、糖尿病患病率、血尿酸、血清同型半胱氨酸、肌酐、植入支架数显著高于非ISR组($P < 0.05$),血清高密度脂蛋白、植入支架平均直径显著低于非ISR组($P < 0.05$)。两组间性别、年龄、吸烟比例等指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1。

表1 经皮冠状动脉介入治疗的冠心病病人686例支架内再狭窄组与非支架内再狭窄组一般资料比较

临床特征	ISR组 (n=59)	无ISR组 (n=627)	$t(\chi^2)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.1 $\pm$ 7.1	62.8 $\pm$ 6.1	0.356	0.722
男/例(%)	31(52.5)	325(51.8)	(0.011)	0.917
吸烟/例(%)	33(55.9)	253(40.4)	(5.386)	0.020
高脂血症/例(%)	11(18.6)	129(20.6)	(0.124)	0.725
高血压/例(%)	31(52.5)	334(53.3)	(0.011)	0.915
糖尿病/例(%)	36(61.0)	194(30.9)	(21.887)	0.000
冠心病类型/例(%)			(0.331)	0.848
不稳定型心绞痛	36(61.0)	396(63.2)		
ST段抬高心肌梗死	16(27.1)	171(27.3)		
非ST段抬高心肌梗死	7(11.9)	60(9.6)		
总胆固醇/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.1 $\pm$ 0.7	4.3 $\pm$ 0.8	-1.854	0.064
三酰甘油/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.5 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.5	-1.492	0.136
高密度脂蛋白/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	2.448	0.015
低密度脂蛋白/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.2 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.4	0.168	0.073
尿酸/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	381.3 $\pm$ 53.8	253.2 $\pm$ 55.7	16.937	0.000
尿素氮/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.4 $\pm$ 1.2	5.3 $\pm$ 1.4	0.531	0.596
同型半胱氨酸/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	21.7 $\pm$ 4.5	20.2 $\pm$ 4.3	2.551	0.011
肌酐/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	79.4 $\pm$ 21.3	72.7 $\pm$ 18.4	2.636	0.009
病变血管数/(个, $\bar{x} \pm s$)	1.5 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.6	1.206	0.228
植入支架数/(个, $\bar{x} \pm s$)	2.1 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.7	3.107	0.002
支架直径/(mm, $\bar{x} \pm s$)	2.9 $\pm$ 0.6	3.3 $\pm$ 0.7	-4.244	0.000
支架长度/(mm, $\bar{x} \pm s$)	25.4 $\pm$ 7.5	24.9 $\pm$ 7.3	0.502	0.616
肌腱蛋白-C/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	66.3 $\pm$ 15.6	55.3 $\pm$ 13.4	6.837	0.000

注:ISR为支架内再狭窄

2.2 血清肌腱蛋白-C对PCI术后ISR的诊断价值 ROC分析显示,血清肌腱蛋白-C对PCI术后ISR预测的最佳临界点为62.3 ng/mL。当血清肌腱蛋白-C为62.3 ng/mL时,其预测冠心病病人PCI术后ISR的AUC曲线下面积为0.84,灵敏度为85.4%,特异度为88.4%。结果见图1。

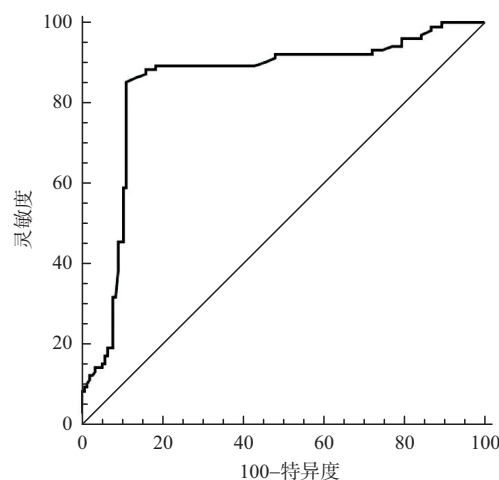


图1 血清肌腱蛋白-C预测PCI术后ISR的受试者工作特征曲线

2.3 多因素 logistic 回归分析 将表1中两组差异有统计学意义的变量采用逐步法纳入多因素 logistic 回归模型,结果发现,血清肌腱蛋白-C水平升高($OR: 1.84, 95\%CI: 1.37\sim 2.62$)、吸烟($OR: 1.73, 95\%CI: 1.42\sim 2.37$)、糖尿病($OR: 2.23, 95\%CI: 1.89\sim 4.31$)、血尿酸水平升高($OR: 1.24, 95\%CI: 1.18\sim 1.36$)、血肌酐水平升高($OR: 1.13, 95\%CI: 1.06\sim 1.27$)、较小支架直径($OR: 1.38, 95\%CI: 1.29\sim 1.94$)是冠心病病人PCI术后发生ISR的危险因素。结果见表2。

3 讨论

PCI发展至今已有40余年历史,DES的出现是PCI发展史的里程碑事件,支架植入通过扩张狭窄或阻塞的冠状动脉,改善冠脉血流缓解临床症状,目前仍是治疗阻塞性冠心病的有效治疗方式^[11]。ISR是PCI治疗冠心病的一个难题,也是目前研究的热点。目前对PCI术后ISR的发病机制尚不完全清

表2 冠心病病人PCI术后发生支架内再狭窄的多因素 logistic 回归分析结果

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P值	OR值	95%CI
吸烟(是 vs. 否)	0.548	0.123	36.222	<0.001	1.73	1.42~2.37
糖尿病(是 vs. 否)	0.802	0.172	27.109	<0.001	2.23	1.89~4.31
血尿酸(每增加5 μ mol/L)	0.215	0.032	209.961	<0.001	1.24	1.18~1.36
肌酐(每增加5 μ mol/L)	0.122	0.037	89.116	<0.001	1.13	1.06~1.27
支架直径(<2.75 vs. ≥ 2.75 mm)	0.322	0.062	83.767	<0.001	1.38	1.29~1.94
血清肌腱蛋白-C(≥ 62.3 vs. <62.3 ng/mL)	0.610	0.127	37.820	<0.001	1.84	1.37~2.62

楚,最近的一份报告提出血管内膜增生和局部炎症细胞浸润是潜在的致病机制^[12]。影响PCI术后ISR的因素也不明确,许多研究探讨了影响ISR的因素:包括临床因素、血流动力学因素、组织学因素和分子生物标记物,然而结果并不一致。因此,发现CHD病人PCI术后发生ISR的危险因素,对高危人群进行有针对性的治疗,对预防CHD病人PCI术后ISR至关重要。

本研究发现,ISR组血清肌腱蛋白-C水平高于非ISR组($P < 0.05$)。血清肌腱蛋白-C预测CHD病人PCI术后ISR的最佳临界点为62.3 ng/mL。当血清肌腱蛋白-C水平为62.3 ng/mL时,其预测CHD病人PCI术后发生ISR的AUC曲线下面积为0.84,灵敏度为85.4%,特异度为88.4%。提示血清肌腱蛋白-C在预测CHD者PCI术后发生ISR上有一定价值。

本研究发现,血清肌腱蛋白-C水平升高是CHD病人PCI术后发生ISR的独立危险因素。目前尚未发现有关研究血清肌腱蛋白-C与CHD病人PCI术后ISR关系的研究。黄君文等进行的动物实验表明,随着高脂饮食饲喂时间的延长,小鼠呈现出内皮细胞破坏、以及粥样斑块形成等不同程度的病变,肌腱蛋白-C表达水平也随着增高^[13]。Okuma等^[14]的研究发现,血清肌腱蛋白-C水平与川崎病病人冠状动脉病变呈正相关。Sakamoto等^[15]的研究发现,血清肌腱蛋白-C水平与急性冠脉综合征病人的病理状况有关,特别是与斑块破裂有关。循证医学证据表明,心血管危险因素往往会增加PCI术后ISR的风险,高脂饮食、内皮细胞破坏、粥样斑块形成、等均是心血管疾病的危险因素。结合本研究结果,我们推测,血清肌腱蛋白-C可能反映了某些心血管危险因素的进展,如内皮细胞受损、动脉粥样硬化斑块形成,其水平升高可提示促ISR发生危险风险增加。

综上所述,本研究发现血清肌腱蛋白-C表达水平升高可增加CHD病人PCI术后ISR的发生风险。为冠心病病人PCI术后ISR的防治提供了理论依据。

参考文献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2016. Monitoring health for the SDGs sustainable development goals[S]. Geneva Switzerland: WHO, 2016; 293-328.
- [2] LI Y, WANG DD, LEY SH, et al. Potential impact of time trend of life-style factors on cardiovascular disease burden in China [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 68(8): 818-833.
- [3] GULATI R, GERSH BJ. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: do we have the evidence? [J]. Circulation, 2016, 133(22): 2125-2127.
- [4] MORICE MC, SERRUYS PW, KAPPETEIN AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial [J]. Circulation, 2014, 129(23): 2388-2394.
- [5] KOKKINIDIS DG, WALDO SW, ARMSTRONG EJ. Treatment of coronary artery in-stent restenosis [J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2017, 15(3): 191-202.
- [6] PHILIP F. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 66(9): 1088-1089.
- [7] SONG L, WANG L, LI F, et al. Bone marrow-derived tenascin-c attenuates cardiac hypertrophy by controlling inflammation [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(13): 1601-1615.
- [8] HESSE J, LEBERLING S, BODEN E, et al. CD73-derived adenosine and tenascin-C control cytokine production by epicardium-derived cells formed after myocardial infarction [J]. FASEB J, 2017, 31(7): 3040-3053.
- [9] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018(9): 680-694.
- [10] HOLMES DR, VLIETSTRA RE, SMITH HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the national heart, lung, and blood Institute [J]. Am J Cardiol, 1984, 53(12): 77C-81C.
- [11] HIGAMI H, SHIOMI H, NIKI S, et al. Long-term clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease [J]. Cardiovascular Intervention and Therapeutics, 2015, 30(3): 189-197.
- [12] BUCCHERI D, PIRAINO D, ANDOLINA G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): e1150-e1162. DOI: 10.21037/jtd.2016.10.93.
- [13] 黄君文, 李燕, 宋佳成, 等. 肌腱蛋白C和基质金属蛋白酶9及转化生长因子 $\beta 1$ 与小鼠主动脉斑块的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(2): 191-195.
- [14] OKUMA Y, SUDA K, NAKAOKA H, et al. Serum tenascin-c as a novel predictor for risk of coronary artery lesion and resistance to intravenous immunoglobulin in kawasaki disease - A multicenter retrospective study [J]. Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society, 2016, 80(11): 2376-2381.
- [15] SAKAMOTO N, HOSHINO Y, MISAKA T, et al. Serum tenascin-C level is associated with coronary plaque rupture in patients with acute coronary syndrome [J]. Heart and Vessels, 2014, 29(2): 165-170.

(收稿日期: 2019-06-06, 修回日期: 2019-08-20)