

GDF-15、VEGF、CXCR4与冠心病PCI术后支架再狭窄的关系

刘 静,王 惠,王方珍

(河南省荣军医院老年医学科,河南新乡 453002)

摘要: **目的** 探讨生长分化因子-15(GDF-15)、血管内皮生长因子(VEGF)、CXC族趋化因子受体4(CXCR4)水平与冠心病患者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后支架再狭窄(ISR)的关系。**方法** 选取2021年3月~2022年6月河南省荣军医院收治的118例冠心病患者,均接受PCI,根据PCI术后是否发生ISR分为ISR组($n=24$ 例)和非ISR组($n=94$ 例),采用酶联免疫吸附法测定GDF-15、CXCR4,双抗体夹心-酶联免疫吸附法测定VEGF,分析血清GDF-15、VEGF、CXCR4与冠心病患者PCI术后ISR的相关性及预测价值。**结果** ISR组冠脉病变支数、植入支架数量多于非ISR组,冠脉病变长度长于非ISR组,术前Gensini积分、左室射血分数(LVEF)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、GDF-15、VEGF高于非ISR组,CXCR4低于非ISR组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。FIB、GDF-15、VEGF水平升高和CXCR4水平下降是PCI术后发生ISR的独立危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$);进一步校正FIB影响后,GDF-15、VEGF、CXCR4仍与PCI术后ISR发生有关。血清GDF-15、VEGF、CXCR4联合预测PCI术后ISR的AUC明显大于各指标单一预测,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清GDF-15、VEGF、CXCR4水平与冠心病患者PCI术后ISR具有显著相关性,三者均对ISR具有预测价值,联合检测能为临床提供更为可靠的数据支持。

关键词: 冠心病;支架再狭窄;生长分化因子-15;血管内皮生长因子;CXC族趋化因子受体4

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)06-0467-05

Relationship between GDF-15, VEGF, CXCR4 and Stent Restenosis after PCI in Coronary Heart Disease

LIU Jing, WANG Hui, WANG Fang-zhen

(Department of Geriatrics, Henan Rongjun Hospital, Xinxiang, Henan, 453002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of growth differentiation factor-15 (GDF-15), vascular endothelial growth factor (VEGF), and CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and in-stent restenosis (ISR) in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 118 patients with coronary heart disease admitted to Henan Provincial Rongjun Hospital from March 2021 to June 2022 were selected and all received PCI. They were divided into ISR group (24 cases) and non-ISR group (94 cases) according to whether ISR occurred after PCI. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure GDF-15 and CXCR4, and double antibody sandwich-enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure VEGF. The correlation and predictive value of serum GDF-15, VEGF, CXCR4 and ISR in patients with coronary heart disease after PCI were analyzed. **Results** The number of coronary lesions and the number of stents implanted in the ISR group were higher than those in the non-ISR group, and the length of coronary lesions was longer than that in the non-ISR group. The preoperative Gensini score, left ventricular ejection fraction (LVEF), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), GDF-15, and VEGF were higher than those in the non-ISR group, while CXCR4 was lower than that in the non-ISR group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Increased levels of FIB, GDF-15, VEGF, and decreased levels of CXCR4 were independent risk factors for the development of ISR after PCI, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After further adjusting for the influence of FIB, GDF-15, VEGF, and

CXCR4 remained associated with the development of ISR after PCI. The AUC of the combined prediction of serum GDF-15, VEGF, and CXCR4 for predicting ISR after PCI was significantly greater than that of each individual predictor, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum GDF-15, VEGF and CXCR4 levels are significantly correlated with ISR in patients with coronary heart disease after PCI. All of them have predictive value for ISR, and combined detection can provide more reliable data support for clinical practice.

Key words : Coronary heart disease; Stent restenosis; Growth differentiation factor-15; Vascular endothelial growth factor; CXC family chemokine receptor 4

冠心病是现如今威胁人类健康的“头号杀手”，也是心血管疾病造成死亡的首要原因。经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)是其最有效治疗手段，但术后支架内再狭窄(In-stentrestenosis, ISR)发生率仍居高不下，据统计，使用裸金属支架ISR发生率高达30%，使用新一代药物洗脱支架ISR发生率仍有5%~15%，严重影响介入治疗的远期疗效^[1-2]。现代医学认为，血管内膜受损致细胞外基质过度沉积、平滑肌细胞的迁移增殖及新生动脉粥样硬化形成是引起ISR主要原因，而持续的血管周围炎症反应可能参与并加速此过程^[3]。生长分化因子-15(Growth differentiation factor 15, GDF-15)是一种促炎因子，目前已发现其参与动脉粥样硬化过程。CXC族趋化因子受体4(Cxc chemokine receptor4, CXCR4)属趋化因子家族，与免疫疾病、病毒感染和癌症等发生发展均显著相关。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)具有增加血管通透性和促进缺血组织血管再生等作用，已有不少学者证实，其在防治再狭窄方面具有广阔应用前景^[4-5]。因此，本研究重点分析血清GDF-15、VEGF、CXCR4与冠心病患者PCI术后ISR的关系，以期为临床预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南省荣军医院收治的118例冠心病患者(2021年3月~2022年6月)进行研究。纳入标准:符合冠心病诊断标准^[6]，有胸闷、胸痛症状，心电图上表现为缺血性改变；首次行PCI，且支架植入成功者；接受随访，随访资料完整；患知情并签署同意书。排除标准:主动脉夹层、主动脉瘤患者；先天性心脏病；伴有慢性心力衰竭或左室射血分数 $<45\%$ ；曾行冠状动脉搭桥术；急性心肌梗死；严重肝肾等脏器功能不全；凝血功能障碍；合并其他心脏疾病；有其他急慢性炎症性疾病；未遵医嘱用药。本研究经

河南省荣军医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

通过翻阅病历，收集患者性别、年龄、血压(舒张压、收缩压)、体质量指数(Body mass index, BMI)、既往史(原发性高血压、高脂血症、糖尿病)、冠心病家族史、术前Gensini积分、吸烟、饮酒、LVEF、冠脉病变长度、冠脉病变支数、实验室指标[甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、血小板(Platelet, PLT)、白细胞(White blood cell, WBC)、GDF-15、CXCR4、VEGF]数据资料。PCI术后1个月采集10 mL空腹静脉血，采用全自动血凝分析仪(型号: H1201, 厂家: 江苏鸿恩医疗器械有限公司)测定D-D、FIB，全自动生化分析仪(型号: ADVIA24000, 厂家: 西门子)测定FPG、TC、TG，全自动血细胞分析仪(型号: ADVIA2120, 厂家: 西门子)测定PLT、WBC，酶联免疫吸附法测定GDF-15、CXCR4，双抗体夹心-酶联免疫吸附法测定VEGF。

1.3 随访

PCI术后随访12个月，随访期间患者自愿复查或因再次出现胸闷、胸痛症状行冠状动脉造影。支架植入处或5 mm范围内冠状内径狭窄 $>50\%$ ；血管内超声显示原支架内管腔狭窄，面积 $<4\text{ mm}^2$ ；压力导丝检查显示冠状动脉血流储备分数 <0.80 ，符合一项即可判断为ISR。根据PCI术后是否发生ISR分为ISR组($n=24$ 例)和非ISR组($n=94$ 例)。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0处理数据，符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两组间比较采用LSD- t 检验，两组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料用($n, \%$)表示， χ^2 检验；Logistic回归方程分析冠心病患者PCI术后发生ISR的影

响因素;发生风险预测价值分析采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic,ROC)曲线,获取曲线下面积、置信区间、敏感度、特异度,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ISR发生情况

118例冠心病患者中,有24例PCI术后发生ISR,发生率为20.34%(24/118)。

2.2 ISR单因素分析

ISR组冠脉病变支数、植入支架数量多于非ISR组,冠脉病变长度长于非ISR组,术前Gensini积分、LVEF、D-D、FIB、GDF-15、VEGF高于非ISR组,CXCR4低于非ISR组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组性别、年龄、BMI、既往史、吸烟、饮酒、血压、血压、FPG、TC、TG、PLT、WBC等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 ISR单因素分析

项目	ISR组($n=24$)	非ISR组($n=94$)
性别(男/女)	15/9	61/33
年龄(岁)	65.34±3.82	64.93±3.76
BMI(kg/m^2)	23.86±1.20	23.52±1.15
既往史($n, \%$)	糖尿病 5(20.83)	18(19.15)
	高脂血症 8(33.33)	31(32.98)
	原发性高血压 7(29.17)	26(27.66)
	冠心病家族史 2(8.33)	5(5.32)
吸烟	14(58.33)	61(64.89)
饮酒	17(70.83)	65(69.15)
血压(mmHg)	舒张压 93.57±7.65	92.81±7.53
	收缩压 152.74±11.58	151.95±11.01
FPG(mmol/L)	7.15±1.31	7.00±1.28
TC(mmol/L)	5.31±1.87	5.26±1.72
TG(mmol/L)	1.91±0.32	1.83±0.30
D-D(mg/L)	0.57±0.13*	0.42±0.10
FIB(g/L)	3.15±0.41*	2.78±0.35
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	212.36±18.95	215.51±19.55
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	9.58±1.73	9.11±1.68
LVEF(%)	58.86±3.32*	65.31±3.82
冠脉病变支数(支)	2.13±0.32*	1.91±0.25
冠脉病变长度(mm)	16.11±3.15*	14.23±2.37
植入支架数量(个)	2.38±0.28*	2.12±0.23
术前 Gensini积分(分)	96.03±10.58*	87.56±8.71
GDF-15(ng/L)	1877.51±178.62*	1301.88±136.91
VEGF(pg/mL)	121.57±8.75*	95.32±7.31
CXCR4(ng/mL)	18.52±2.31*	22.63±3.05

与非ISR组相比,* $P<0.05$

2.3 ISR多因素分析

以PCI术后是否发生ISR为因变量(未发生=0,发生=1),将表1中差异具有统计学意义指标设置为自变量(均

为连续变量,原值代入),逐步排除无关变量,排除标准 $P>0.05$ 。通过Logistic多因素模型分析显示,FIB、GDF-15、VEGF水平升高和CXCR4水平下降是PCI术后发生ISR的独立危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。进一步校正FIB影响后,GDF-15、VEGF、CXCR4仍与PCI术后ISR发生有关。

表2 ISR多因素分析

变量	β	$S.E$	Wald χ^2	OR	95% CI	
					下限	上限
冠脉病变支数	0.367	0.531	0.478	1.440	1.324	1.574
植入支架数量	0.264	0.574	0.212	1.302	0.952	1.781
冠脉病变长度	0.272	0.560	0.235	1.312	0.882	1.952
术前 Gensini积分	0.203	0.526	0.149	1.225	0.920	1.632
LVEF	-0.302	0.558	0.293	0.739	0.673	0.812
D-D	0.611	0.526	1.348	1.842	1.318	2.574
FIB	1.375	0.514	7.156	3.955	1.320	11.850
GDF-15	2.015	0.503	16.046	7.500	2.381	23.625
VEGF	1.931	0.511	14.274	6.894	1.851	25.674
CXCR4	-2.011	0.495	16.505	0.134	0.031	0.578

2.4 血清GDF-15、VEGF、CXCR4水平变化对ISR的预测价值

ROC曲线分析,血清GDF-15、VEGF、CXCR4预测PCI术后ISR的AUC分别为0.745(95% CI 0.653~0.851)、0.732(95% CI 0.641-0.837)、0.803(95% CI 0.732-0.880),三者联合预测的AUC为0.900(95% CI 0.857-0.946)。且两两对比显示,联合预测的AUC明显大于各指标单一预测,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 血清GDF-15、VEGF、CXCR4水平变化对ISR的

预测价值

预测指标	AUC	95% CI	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)
GDF-15	0.745	0.653-0.851	0.62	75.00	76.60
VEGF	0.732	0.641-0.837	0.59	66.67	73.40
CXCR4	0.803	0.732-0.880	0.65	79.17	80.85
联合	0.900	0.857-0.946	0.83	87.50	89.36

3 讨论

现有研究均认为,PCI术后ISR的发生是多因素和多机制共同作用的结果,与炎症反应的关系较为密切^[7-8]。GDF-15是一种内源性抗炎因子,正常情况下,在各组织中表达较低,当发生炎症、心血管疾病等病理变化时,GDF-15表达明显上调。本研究结果显示,ISR组血清GDF-15水平高于非ISR组,与蔡宇豪等^[9]报道相近。排除其他影响因素后,高血清GDF-15水平仍然是冠心病患者PCI术后ISR独立危险因素。分析其原因,GDF-15能促进

MMP-9表达,导致细胞外基质结构异常,使得一氧化氮活性下降,同时阻碍弥散过程,进而影响动脉血管舒张功能^[10-11]。此外,GDF-15与转化生长因子 β 结构、功能相似,如破坏血管上皮细胞外基质,这些过程均可增加PCI术后ISR发生风险。

CXCR4是基质细胞衍生因子-1唯一受体,二者相互作用,参与细胞、迁移、血管生成等,在维持血管内皮功能中起重要作用。一项动物学研究显示^[12],CXCR4低表达可能抑制骨髓间充质细胞迁徙,诱导动脉粥样硬化。本研究数据显示,ISR组血清CXCR4水平低于非ISR组,提示CXCR4可能在血管硬化过程中起消极作用。在此基础上,校正混杂因素后仍与ISR有关,可作为反映PCI术后预测ISR发生风险的参考指标。结合现有文献分析其可能机制^[13],CXCR4有助于维持动脉完整性、正常血管收缩反应,保护内皮屏障功能,抑制动脉粥样硬化,动脉内皮细胞CXCR4缺失可导致动脉渗漏、巨噬细胞表型转换、炎症性白细胞聚集及胆固醇外排,加快动脉硬化病进程。PCI术后残余血管炎症反应可诱导血运重建后新动脉粥样硬化斑块形成,CXCR4表达下调,血管保护作用减弱,导致ISR风险增加。

VEGF是一种血管新生调控因子,对内皮细胞增殖分裂及诱导迁移具有较强刺激作用,在冠心病发生和进展中扮演重要角色。有证据显示^[14],VEGF增强子序列中存在一缺氧识别位点,缺氧时其受体快速上调,VEGF释放入血。另有研究指出^[15],血清VEGF水平与冠脉狭窄程度成正比。本研究也发现,血清VEGF高表达可显著增加PCI术后ISR发生风险,与上述论点相互印证,提示VEGF可能通过介导新生动脉粥样硬化形成参与PCI术后ISR。

此外,ROC曲线分析证实,血清GDF-15、VEGF、CXCR4预测冠心病患者PCI术后ISR的AUC均在0.7以上,具有一定预测效能,但单一指标局限性较大。因此,本研究尝试探讨三者联合预测PCI术后ISR价值,发现联合预测价值明显优于各单一指标预测,提示三者联合可进一步提高预测效能。经分析认为,PCI术后ISR发生机制较为复杂,涉及机制广泛,GDF-15、VEGF、CXCR4参与术后ISR机制不同,联合应用可协同补充,预测更为全面。回归分析高FIB水平与ISR发生存在一定关系,其水平升高可加剧炎症反应,导致血小板凝聚,促进平滑肌细胞增

生,进而引起冠脉狭窄。

综上所述,GDF-15、VEGF、CXCR4为冠心病患者PCI术后ISR的独立危险因素,均对ISR具有一定预测价值,且联合预测价值更高。但本研究仅局限于PCI术后1个月血清GDF-15、VEGF、CXCR4水平,未动态观察随访期间血清指标变化,后续有待进行多中心、大样本量研究,验证本研究结果。

参考文献

- [1] Jia B, Zhang X, Ma N, et al. Comparison of drug-eluting stent with bare-metal stent in patients with symptomatic high-grade intracranial atherosclerotic stenosis a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(2): 176-184.
- [2] Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, et al. Coronary in-stent restenosis predictors and treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(38): 637-644.
- [3] 宋续茂,周少梅,徐莉莉. 心外膜脂肪组织容积及炎症因子对支架植入术后支架内再狭窄的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(15): 1607-1609.
- [4] 冯自波,杨文波,祝友鹏,等. 血管内皮生长因子及低氧诱导因子-1 α 与糖尿病合并动脉狭窄病人支架植入术后再狭窄的关系研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 86-90.
- [5] 任于军,张国勇,张明德,等. 冠心病患者PCI前后AT1-AA滴度变化及其与支架内再狭窄的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(9): 1108-1111, 1114.
- [6] 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, 46(9): 680-694.
- [7] 王大鹏,冯玉婧,裴建军,等. 药物涂层球囊扩张成形术对颈动脉支架内再狭窄患者术后再狭窄及炎症因子水平的影响[J]. 中国医刊, 2023, 58(4): 409-412.
- [8] Montelione N, Catanese V, Nenna A, et al. The diagnostic value of circulating biomarkers and role of drug-coated balloons for in-stent restenosis in patients with peripheral arterial disease[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(9): 2207.
- [9] 蔡宇豪,王崇丽,江丽丽. 外周血GDF-15和 β 2-MG表达水平与冠心病介入治疗患者术后支架内再狭窄的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(21): 2278-2281.
- [10] 刘刚,胡永寸,刘慧,等. 冠状动脉支架内再狭窄与血液中GDF15、PDGF的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,

- 2020,18(1):124-126.
- [11] 林萍,李鹏,王琴,等. 远期冠状动脉支架植入术后患者血清生长分化因子15水平变化与支架内再狭窄及再发缺血性事件的关系研究[J]. 中国全科医学,2017,20(23):2848-2851.
- [12] 黄曾艳,黄曼萍,彭春丽,等. 情志刺激加速小鼠动脉硬化进展与SDF-1/CXCR4失衡的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(1):34-40.
- [13] 贾梦奇,邢帅帅,赵根尚,等. 血清CTRP3、CXCR4水平与冠心病行PCI后患者支架内再狭窄的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(8):969-972.
- [14] 田浩,郑翔,闻作川,等. ASO患者血管介入术后ET-1、sTREM-1、VECF水平对血管再狭窄发生的预测价值[J]. 中国病案,2023,24(1):106-109.
- [15] 荣钰,董莉. 血清MMP-9、TIMP-1及VEGF水平检测对冠状动脉支架内再狭窄诊断的研究进展[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(1):161-164.
- (收稿日期:2024-03-14)

急性心肌梗死患者血清学指标水平与PCI术后预后的关系

王云鹏,高建步,贾莹

(南阳市中心医院心内科,河南南阳 473000)

摘要: **目的** 探讨急性心肌梗死(AMI)患者血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、高迁移率组蛋白1(HMGB1)水平及与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后预后的关系。**方法** 本研究共纳入115例AMI患者作为研究对象,所有患者均接受PCI治疗,治疗结束后均进行为期半年的随访,分别将发生和未发生不良心血管事件的患者分别设为MACE组(35例)和参照组(80例)。对患者手术前后血清Gal-3、HMGB1指标及cTn I、CRP等指标进行检测并对比,将MACE组、参照组患者cTn I、CRP、血清Gal-3及HMGB1指标水平进行对比,采用受试者工作特征(ROC)曲线对上述指标预测AMI患者预后不良的价值进行分析。**结果** 术后患者血清Gal-3、HMGB1指标水平相较于术前升高($P<0.05$);MACE组患者心功能指标、炎症因子等均相较于参照组升高,而左室射血分数(LVEF)指标水平则相较于参照组下降(均 $P<0.05$);MACE组患者血清Gal-3、HMGB1指标水平相较于参照组升高($P<0.05$);血清Gal-3、HMGB1指标预测AMI患者预后不良的AUC值分别为0.723、0.708,灵敏度分别为61.40%、54.55%,而联合预测的AUC值为0.791,灵敏度为82.43%,均相较于各项指标单项检测升高。**结论** AMI患者血清Gal-3、HMGB1指标水平均呈异常升高趋势,将上述指标联合检测应用于AMI患者发生MACE的预测中临床价值较高。

关键词: 急性心肌梗死;半乳糖凝集素-3;高迁移率组蛋白1;经皮冠状动脉介入治疗;预后

中图分类号: R542.2

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)06-0471-04

Relationship between Serological Index Level and Prognosis of Patients with AMI after PCI

WANG Yun-peng, Gao Jian-bu, JIA Ying

(Department of Cardiology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, 473000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum galactin-3 (Gal-3) and high mobility histone 1 (HMGB1) levels and prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 115 patients with AMI were included in this study. All patients received PCI and were followed up for half a year after treatment. Patients with and without adverse cardiovascular events were divided into MACE group (35 cases) and reference group (80 cases), respectively. Serum Gal-3, HMGB1 and cTn I, CRP and other indexes were detected and