

冠心病 PCI 术后患者血液 FIB, NLRP3 和 LECT-2 水平表达与冠状动脉微血管疾病发生的相关性研究

蒋红英¹, 王依阳¹, 赵慧¹, 梁宸源¹, 姜瑞嘉¹, 任圆圆¹, 陈亮¹, 许百灵², 程功¹

(1. 陕西省人民医院心血管内科, 西安 710068; 2. 美国密苏里哥伦比亚大学-核科学暨工程研究所, 密苏里州 MO 65211)

摘要:目的 探究冠心病经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者血液纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)和白细胞衍生趋化因子2(leukocyte cell-derived chemotaxin 2, LECT-2)与冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)发生的相关性。方法 收集2021年7月~2022年9月冠心病PCI术后仍有心肌缺血相关症状就诊于陕西省人民医院心内科的患者,冠状动脉造影或冠脉CT血管成像检查提示心外膜冠脉狭窄直径<50%,根据单电子发射计算机断层成像(single-photon emission computer tomography, SPECT)检查测定冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR),分为CMVD组(CFR<2.0, n=78)和对照组(CFR≥2.0, n=47)。检测血液FIB,血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR),糖化血红蛋白(HbA1c),NLRP3和LECT-2水平,分析其与冠心病PCI术后CMVD发生的相关性。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评价血液FIB,PLR,HbA1c,NLRP3和LECT-2对冠心病PCI术后CMVD发生的预测价值。结果 与对照组比较,CMVD组血液FIB(3.31±1.09g/L vs 2.83±0.77g/L),PLR[742.69(515.82, 968.25) vs 642.23(482.28, 767.54)],HbA1c[6.20%(5.70%, 7.50%) vs 5.80%(5.50%, 6.50%)],NLRP3[343.29(217.20, 504.90)pg/ml vs 245.02(170.00, 328.60)pg/ml]和LECT-2[23.24(14.92, 27.24)ng/ml vs 17.85(10.30, 26.41)ng/ml]表达水平均升高,差异有统计学意义($t=1.103$, $Z=-2.172$, -2.213 , -3.239 , -2.592 , 均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析,血液FIB[OR(95%CI): 4.213(1.481~11.981)]和NLRP3[OR(95%): 1.004(1.000~1.007)]是冠心病PCI术后CMVD发生的独立危险因素(Wald $\chi^2=7.274$, 4.061, 均 $P<0.05$)。血液FIB和NLRP3对冠心病PCI术后CMVD发生的预测价值的ROC曲线下面积分别为0.648和0.679,二者联合诊断曲线下面积为0.712。结论 冠心病PCI术后患者血液FIB和NLRP3表达水平升高,与CMVD发生密切相关。血液FIB和NLRP3可作为冠心病PCI术后CMVD发生的预测生物标志物。

关键词: 冠状动脉微血管疾病; 纤维蛋白原; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; 白细胞衍生趋化因子2
中图分类号: R541.4; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2023)06-035-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.007

Correlation between Blood FIB, NLRP3 and LECT-2 Expression Levels and the Development of Coronary Microvascular Disease in Patients with Coronary Artery Disease after PCI

JIANG Hongying¹, WANG Yiyang¹, ZHAO Hui¹, LIANG Chenyuan¹, JIANG Ruijia¹, REN Yuanyuan¹, CHEN Liang¹, XU Bailing², CHENG Gong¹

(1. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Institute of Nuclear Science and Engineering-Columbia University of Missouri, U S A, Missouri MO 65211, USA)

Abstract: Objective To investigate the association of blood fibrinogen (FIB), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3) and leukocyte cell-derived chemotaxin 2(LECT-2) with the development of coronary microvascular disease (CMVD) in patients after percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary artery disease. **Methods** From July 2021 to September 2022, the patients with symptoms related to myocardial ischemia after PCI for coronary artery disease were collected from the Department of Cardiology of Shaanxi Provincial People's Hospital, and their coronary angiography or coronary CT angiography suggested epicardial coronary stenosis <50% in diameter. Single electron emission computed

基金项目: 陕西省中医药管理局基金(2021-ZZ-ZY003); 葛兰心宁软胶囊对冠心病PCI术后合并冠脉微循环障碍患者疗效研究; 陕西省人民医院2022年科技人才支持计划资助项目(2022LJ-04): 急性冠脉综合征PCI术后合并微循环功能障碍SPECT定量评估、炎症反应和氧化应激的作用及葛兰心宁的疗效研究。

作者简介: 蒋红英(1993-),女,硕士,住院医师,研究方向:心血管疾病, E-mail: 2312491072@qq.com。

通讯作者: 程功(1975-),男,硕士,主任医师,研究方向:心血管疾病, E-mail: xianchenggong@163.com。

tomography (SPECT) was performed to determine coronary flow reserve (CFR). 78 cases were divided into the CMVD group (CFR<2.0) and 47 cases in the control group (CFR ≥ 2.0). Blood FIB, PLR, HbA1c, NLRP3 and LECT-2 levels were measured and their correlation with the occurrence of CMVD after PCI for coronary artery disease was analysed. To evaluate the predictive value of blood FIB, PLR, HbA1c, NLRP3 and LECT-2 on the occurrence of CMVD after coronary artery disease PCI, a receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted. **Results** Compared to the control group, blood FIB (3.31 ± 1.09g/L vs 2.83 ± 0.77g/L), PLR [742.69 (515.82, 968.25) vs 642.23 (482.28, 767.54)], HbA1c [6.20% (5.70%, 7.50%) vs 5.80% (5.50%, 6.50%)], NLRP3 [343.29 (217.20, 504.90) pg/ml vs 245.02 (170.00, 328.60) pg/ml] and LECT-2 [23.24 (14.92, 27.24) ng/ml vs 17.85(10.30, 26.41) ng/ml] expression levels were elevated and the differences were all statistically significant ($t=1.103$, $Z=-2.172$, -2.213 , -3.239 , -2.592 , all $P<0.05$). Multi-factor logistic regression analysis showed that blood FIB [OR(95%CI): 4.213 (1.481 ~ 11.981)] and NLRP3 [OR(95%CI): 1.004(1.000 ~ 1.007)] were independent risk factors for the development of CMVD after PCI for coronary artery disease (Wald $\chi^2=7.274$, 4.061, all $P<0.05$). The area under the ROC curve for the predictive value of blood FIB and NLRP3 for the development of CMVD after PCI for coronary artery disease were 0.648 and 0.679, respectively, and the area under the combined diagnostic curve was 0.712. **Conclusion** Elevated blood FIB and NLRP3 expression levels in patients after coronary PCI were closely associated with the development of CMVD. Blood FIB and NLRP3 may be used as predictive biomarkers for the development of CMVD after PCI for coronary artery disease.

Keywords: coronary microvascular disease; fibrinogen; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; leukocyte cell-derived chemotaxin 2

冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 是全球发病和死亡的主要原因^[1]。经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗冠状动脉病变的主要方法之一。然而, 临床工作中发现有部分患者行 PCI 术后仍有心绞痛等心肌缺血相关症状存在。有证据^[2]表明, 这些患者中有一部分是因为存在冠状动脉微血管疾病 (coronary microvascular disease, CMVD)。据报道^[3], CMVD 是心血管不良事件的独立预测因子, 与心血管事件的发生率及死亡率存在显著关联。因此, 探讨早期冠心病 PCI 术后生物标志物对 CMVD 早期识别和干预具有重要意义。有研究^[4]表明, 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 水平升高与 CMVD 之间显著相关。研究^[5]证实, 血管内皮功能障碍是导致 CMVD 发病率增加的主要潜在因素, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3)^[6] 和白细胞衍生趋化因子 2(leukocyte cell-derived chemotaxin 2, LECT-2)^[7] 均可通过核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路促进炎症因子释放, 导致冠脉血管内皮损伤, 加重心肌灌注不足。目前, 国内外针对 NLRP3, LECT2 与 CMVD 发生的相关研究较少。鉴于此, 本研究首次基于一种无创性 SPECT 定量技术测算 CFR 诊断冠状动脉微血管疾病, 通过检测冠心病 PCI 术后患者血液 FIB, NLRP3 和 LECT-2 表达水平, 评价其与冠心病 PCI 术后患者 CMVD 发生的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 7 月 ~ 2022 年 9 月冠心病 PCI 术后患者仍有心肌缺血相关症状就诊于

陕西省人民医院心内科患者, 冠状动脉造影或冠脉 CT 血管成像检查提示心外膜冠脉狭窄直径 <50%, 根据单光子发射计算机断层成像 (single-photon emission computer tomography, SPECT) 检查测定冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 进行分组, CFR<2.0 患者为 CMVD 组 ($n=78$), CFR ≥ 2.0 患者为对照组 ($n=47$)。纳入标准: ①年龄 18 ~ 80 岁, 性别不限; ② PCI 术后患者出现心肌缺血症状经冠状动脉造影 / 冠脉 CT 血管成像复查提示各支心外膜冠脉狭窄直径 <50%; ③签署知情同意书, 自愿参加本次研究; ④成功完成了 SPECT 测定 CFR^[8]。排除标准: ①患慢性肺源性心脏病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病; ②并发上呼吸道感染等对炎症相关指标影响较大的疾病; ③严重肝功能不全 (ALT 或 AST>200U/L)、肾功能不全 (GFR<60ml/min); ④心脏超声检查提示左室射血分数 <50%; ⑤可能引起血流动力学不稳定的严重心律失常; ⑥有三磷酸腺苷静脉注射禁忌症或对其过敏。体质指数 (BMI)= 体重 (kg)/ 身高² (m)²。本研究经陕西省人民医院伦理委员会审核批准 [伦理审查批件号 (NO): 2022K194], 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。两组患者的年龄、体重指数、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、脑梗史等资料相比, 差异均无统计学意义 ($t=-0.478$, -0.732 , $\chi^2=0.063$, 0.454, 0.164, 0.216, 1.642, 3.243, 均 $P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 全自动血液分析仪 [Sysmex, XN-10(B2)]; 全自动生化分析仪 (贝克曼, AU5801); 人 NLRP3 试剂盒 (美国 SAB 公司); 人 IL-18, LECT2 试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司)。

1.3 方法 收集所有患者一般资料、血液及常规生化指标。抽取所有患者入院时的空腹静脉血 5ml, 以 3 000r/min 离心 15min, 离心完成后提取血浆并保存于 -80℃待检。全自动血液/生化分析仪检测血细胞、血浆生化指标, 血清 NLRP3, IL-18 和 LECT2 蛋白水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测, 操作步骤均按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。计量资料正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用独立样本 t 检验。偏态分布以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较用 Mann-Whitney U 非参数检验。二元 Logistic 回归分析 CMVD 的独立危险因素, 受试者工作特征

(recciver operating characteristic, ROC) 曲线分析 FIB 和 NLRP3 诊断冠心病 PCI 术后患者 CMVD 发生的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血液及常规生化指标水平比较 见表 1。CMVD 组 FIB, PLR, HbA1c, NLRP3 和 LECT-2 水平均高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其他指标如 PT-T, APTT, WBC, NEU, LYM, MONO, HB, PLT, NLR, LMR, ALT, AST, TBIL, DBIL, TP, ALB, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoAI, ApoB, ApoE, LP(a), UREA, CRE, UA 和 HCY 水平组间比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 两组血液及常规生化指标水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M (P_{25}, P_{75})$]

项目	CMVD 组 (n=78)	对照组 (n=47)	t/Z 值	P 值
FIB(g/L)	3.31 \pm 1.09	2.83 \pm 0.77	1.103	0.032
PT-T(s)	12.10(11.50, 12.70)	12.10(11.58, 12.45)	-0.023	0.980
APTT(s)	30.00(27.15, 32.45)	29.50(26.90, 32.88)	-0.046	0.960
WBC($\times 10^9/L$)	6.46 \pm 1.72	6.39 \pm 1.41	0.844	0.800
NEU($\times 10^9/L$)	0.60 \pm 0.08	0.58 \pm 0.08	0.327	0.250
LYM($\times 10^9/L$)	0.30 \pm 0.08	0.31 \pm 0.07	0.539	0.410
MONO($\times 10^9/L$)	0.07 \pm 0.02	0.08 \pm 0.02	1.274	0.060
HB(g/L)	145.00(137.00, 151.00)	143.00(134.00, 151.25)	-0.943	0.350
PLT($\times 10^9/L$)	206.00(170.00, 246.00)	195.50(159.75, 218.75)	-1.546	0.120
NLR	2.00(1.56, 2.74)	1.93(1.45, 2.51)	-0.991	0.320
LMR	3.97(3.11, 5.21)	3.96(2.89, 4.62)	-0.709	0.480
PLR	742.69(515.82, 968.25)	642.23(482.28, 767.54)	-2.172	0.030
ALT(U/L)	24.00(16.00, 35.50)	25.00(17.50, 32.50)	-0.409	0.680
AST(U/L)	22.00(19.00, 27.00)	21.00(18.00, 27.00)	-0.739	0.460
TBIL(μ mol/L)	15.09(11.10, 19.40)	11.80(9.60, 17.89)	-2.175	0.060
DBIL(μ mol/L)	4.97(3.90, 6.60)	4.20(3.29, 6.00)	-1.901	0.060
TP(U/L)	67.95 \pm 9.92	68.10 \pm 7.86	0.001	0.920
ALB(g/L)	41.00(37.50, 45.10)	42.3(38.55, 46.05)	0.740	0.460
TC(mmol/L)	3.40 \pm 0.77	3.64 \pm 0.88	0.900	0.110
TG(mmol/L)	1.13(0.92, 1.47)	1.32(0.94, 1.82)	-1.470	0.140
HDL-C(mmol/L)	1.12 \pm 0.26	1.09 \pm 0.25	0.127	0.500
LDL-C(mmol/L)	1.76 \pm 0.58	1.97 \pm 0.65	1.051	0.060
ApoAI(g/L)	1.28 \pm 0.21	1.30 \pm 0.24	0.745	0.570
ApoB(g/L)	0.64 \pm 0.18	0.69 \pm 0.19	0.354	0.100
ApoE(g/L)	33.00(29.50, 38.65)	33.80(29.40, 39.46)	-0.642	0.520
LP(a)(mg/L)	184.00(115.75, 477.25)	220.20(81.00, 473.00)	-0.335	0.740
UREA(mmol/L)	5.76(4.83, 6.50)	5.55(4.67, 6.79)	-0.228	0.820
CRE(μ mol/L)	70.58 \pm 16.17	71.85 \pm 18.15	0.173	0.690
UA(μ mol/L)	351.88 \pm 82.06	363.95 \pm 105.50	3.537	0.480
HCY(μ mol/L)	18.59 \pm 8.46	19.51 \pm 13.05	0.922	0.830
HbA1c(%)	6.20(5.70, 7.50)	5.80(5.50, 6.50)	-2.213	0.027
NLRP3(pg/ml)	343.29(217.20, 504.90)	245.02(170.00, 328.60)	-3.239	0.001
LECT-2(ng/ml)	23.24(14.92, 27.24)	17.85(10.30, 26.41)	-2.592	0.010

2.2 发生 CMVD 危险因素 Logistic 回归分析 见表 2。以 CMVD 为因变量, 血液 FIB, PLR, HbA1c, NLRP3, LECT-2 水平作为协变量进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示: FIB 和 NLRP3 是冠心病 PCI 术后 CMVD 发生的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 2 发生 CMVD 相关因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	Wald χ^2 值	OR 值 (95%CI)	P 值
FIB	1.438	7.274	4.213(1.481 ~ 11.981)	0.007
PLR	0.003	3.329	0.997(0.994 ~ 1.000)	0.068
HbA1c	0.518	2.901	1.678(0.925 ~ 3.045)	0.089
NLRP3	0.004	4.061	1.004(1.000 ~ 1.007)	0.044
LECT-2	0.031	0.461	1.032(0.943 ~ 1.129)	0.497

2.3 ROC 曲线预测 见图 1。以入院时 FIB 和 NLRP3 为检验变量, 以发生 CMVD 为状态变量绘制 ROC 曲线, 结果显示曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.648 和 0.679, 二者联合诊断时 AUC 为 0.712。其中 FIB 以 2.39s 为最佳临界值时, 敏感度和特异度分别为 85.7% 和 41.2%; NLRP3 最佳临界值为 304.83pg/ml, 敏感度和特异度分别为 61.5% 和 74.5%; 二者联合诊断的敏感度和特异度分别为 81.6% 和 65.9%。

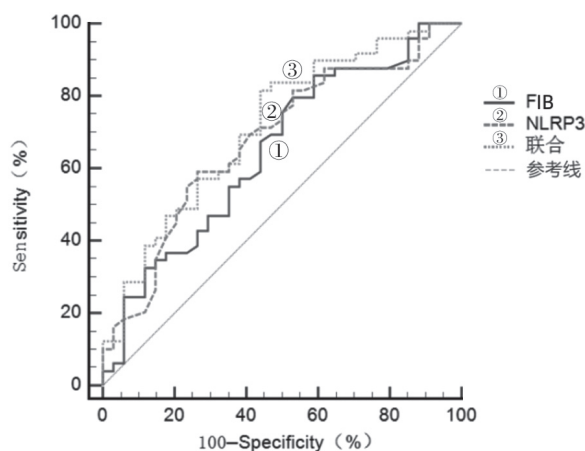


图 1 ROC 曲线分析 FIB 与 NLRP3 对 CMVD 发病预测价值

3 讨论

缺血性心脏病是全球死亡和残疾的主要原因之一^[9]。在冠状动脉微血管疾病 (CMVD) 有心肌缺血症状的患者中, 冠脉造影检查表明非梗阻性病变的发生率为 45% ~ 60%^[10]。已知 CMVD 与大血管 CAD 有许多相似的危险因素^[11-12], 包括吸烟、糖尿病、衰老、高血压等。本研究中年龄、BMI, 性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、脑梗死史这些传统危险因素组间比较差异并无统计学意义, 这同既往研究^[11-12] 结果不符, 分析原因可能是

由于我们的研究例数太少没有对高血压、糖尿病等传统因素进行亚组分析, 导致这些传统危险因素对 CMVD 的影响被低估而未分析出两者的相关性。但我们观测到 HbA1c 组间比较差异有统计学意义, 说明高血糖可能参与了 CMVD 的发生发展。据报道^[13], 炎症与内皮功能障碍、动脉粥样硬化和冠状动脉微血管疾病的发病机制有关。因此, 寻找更为准确、可靠的标记物指导临床决策具有重要意义。

纤维蛋白原 (FIB) 是一种炎症标志物, 与冠状动脉疾病的病理生理学、存在、严重程度和预后有关^[14]。研究^[15] 证实, 即使在低密度脂蛋白胆固醇高患者中, 如果 FIB 水平低, 心血管风险也不会增加。这表明, FIB 在动脉壁上的沉积可能是吸附低密度脂蛋白颗粒和触发动脉粥样硬化斑块形成和生长的必要条件。研究^[16] 表明, 梗死相关冠状动脉机械再通成功后的基线 FIB 浓度是心肌再灌注缺乏的独立危险因素。在本研究中, 无论单因素和多因素分析均发现 FIB 浓度是 CMVD 的独立危险因素。考虑与以下作用机制相关: ① FIB 及其代谢物可能导致内皮功能障碍。黏附在内皮表面的纤维蛋白原导致血管活性分子的释放并扰乱内皮通透性, 导致 FIB 沉积在内皮下区域, 这为动脉粥样硬化聚集体的细胞外积累提供了易感的内皮表面^[17]。此外, FIB 可能刺激内皮细胞退化和紊乱, 并增加内皮细胞来源生长因子的释放。所有这些过程都表明 FIB 在刺激血管炎症中发挥作用, 并导致内皮功能障碍^[18]。②高 FIB 浓度可能影响血液流变学参数。增加 FIB 含量可增加血浆黏度、红细胞聚集和血小板血栓形成, 从而改变血管反应性和损害内皮细胞层完整性来影响微循环^[19]。

血小板与淋巴细胞比值 (PLR)。众所周知, 动脉粥样硬化斑块的形成同血小板聚集密不可分。有研究^[20] 表明, PLR 是冠心病患者冠脉斑块稳定性的独立危险因素, 且与预后密切相关。因此, PLR 越高, 提示炎症和血小板相关机制在心血管疾病中的贡献越大。YILDIZ 等人^[21] 证明高 PLR (> 160) 是 STEMI 患者无再流的独立预测因子。除此之外, SZOLC 等^[22] 人研究表明, PLR 可作为慢性冠脉综合征和无明显心外膜狭窄时冠脉微血管病变的预测指标。我们的研究与该结论一致, 组间比较中 PLR 在 CMVD 组中更高。因此有理由认为, 高水平 PLR 可能参与 CMVD 发生过程。

核因子- κ B (NF- κ B) 蛋白家族是一种多效转录因子, 它可以特异性地结合到各种启动子的 κ B 位点以促进它们的转录表达, 被认为是一种典型的促炎信号通路^[23]。既往研究发现, 由于炎症和细胞凋亡介导的级联反应可通过 NF- κ B 信号

途径调节微血管内皮细胞功能障碍^[24]。在 CMVD 发展过程中, 冠脉微血管内皮细胞 (coronary microvascular endothelial cells, CMEC) 受损是关键环节^[25]。CMEC 约占心肌细胞总数的 1/3, CMEC 功能障碍往往先于心肌损伤^[26]。血管内皮在维持血管稳定状态中起着至关重要的作用, 内皮功能障碍有助于心血管疾病的发生和进展^[27]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3) 是一种多核蛋白复合体, 在心血管疾病中起着重要作用, 包括心肌缺血 / 再灌注、心肌梗死和心脏毒性^[28-30]。近年来发现, NLRP3 信号通路参与了 CMEC 的损伤。NLRP3 介导的信号通路可激活 NF- κ B, 诱发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(caspase-1) 活化, 进而促进下游白介素 -1 β 及白介素 -18 的成熟和分泌, 引起局部炎症反应, 损伤内皮功能^[31]。另有研究发现, NLRP3 蛋白在心肌细胞中几乎不表达, 但在 CMEC 中表达, 这进一步表明 NLRP3 炎性小体在 CMEC 的病理生理学中起重要作用^[32]。因此, 我们认为 NLRP3 炎性小体也可能参与了 CMVD 的发展过程。在对 NLRP3 的相关统计分析中发现, 组间比较 CMVD 组 NLRP3 水平更高, Logistic 回归分析提示高 NLRP3 是 CMVD 的独立危险因素, ROC 曲线分析提示 NLRP3 对 CMVD 有一定的预测作用, 这表明 NLRP3 可能通过 NF- κ B 信号调节通路参与 CMVD 的发生发展。

除经典的直接参与内皮细胞损伤相关蛋白外, 近年来发现还有其他蛋白参与了微血管内皮损伤过程的调节, 白细胞衍生趋化因子 2 (LECT2) 是一种主要由肝细胞产生的 16 kDa 蛋白, 被鉴定为一种新的中性粒细胞趋化因子。研究^[33]表明, LECT2 通过 NF- κ B 信号传导, 在炎症反应的调节中起重要作用。JUNG 等^[34-35]人同样发现, LECT2 可通过 NF- κ B 信号传导激活诱导促炎过程, 增加人细胞间黏附因子 1、促炎细胞肿瘤坏死因子 α 、人单核细胞趋化蛋白 -1 和 IL-1 β 的表达, 这些物质可导致血管局部炎症反应, 导致冠脉血管内皮的损伤, 加重心肌灌注不足。综合以上文献回顾, 发现 LECT2 可能通过调节 NF- κ B 信号通路诱导炎症反应进而引起冠脉血管内皮的损伤。本研究经分析发现两组患者 LECT2 组间差异有统计学意义, 与上述研究结论相符, 提示高水平 LECT2 可能通过增加炎症反应损伤微血管内皮而影响 CMVD。

综上所述, FIB 和 NLRP3 升高可能是冠心病 PCI 术后患者发生 CMVD 的危险因素, 两者具有较好的发病预测价值。但本研究仍有不足之处: 首先, 本研究是一个单中心、小样本量的临床研究, 研究中的数据测量可能存在一定的误差, 对影响冠状动

脉微血管疾病的危险因素及生物标志物需要大样本量及更长时间的研究来进一步证实; 其次, FIB 和 NLRP3 都可通过调节 NF- κ B 信号通路促进炎症反应损伤冠脉血管内皮进而参与 CMVD 的发生过程, 但其潜在的具体机制仍不清楚。因此仍需在基础研究中进一步深入探索。

参考文献:

- [1] KUBO S, YAMAJI K, INOHARA T, et al. In-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome with cardiogenic shock (from a Japanese nationwide registry [J-PCI registry])[J]. *American Journal of Cardiology*, 2019, 123(10): 1595-1601.
- [2] SECHTEM U, BROWN D, GODO S, et al. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease)[J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116(4): 771-786.
- [3] LOPEZ D M, DIVAKARAN S, GUPTA A, et al. Role of exercise treadmill testing in the assessment of coronary microvascular disease[J]. *JACC-Cardiovascular Imaging*, 2022, 15(2): 312-321.
- [4] REINDL M, REINSTADLER S J, FEISTRITZER H J, et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction[J]. *European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care*, 2017, 6(7): 640-649.
- [5] 刘磊, 姚道阔, 陈晖. 冠状动脉微循环障碍发病机制研究进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(1): 126-128.
LIU Lei, YAO Daokuo, CHEN Hui. Research progress on pathogenesis of coronary artery microcirculation disturbance [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2020, 12(1): 126-128.
- [6] SUTTERWALA F S, HAASKEN S, CASSEL S L. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014, 1319(1): 82-95.
- [7] JUNG T W, CHUNG Y H, KIM H C, et al. LECT2 promotes inflammation and insulin resistance in adipocytes via P38 pathways [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2018, 61(1): 37-45.
- [8] HSU B, HU L H, YANG B H, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with ¹³N-ammonia PET myocardial blood flow quantitation[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 44(1): 117-128.
- [9] KHAN M A, HASHIM M J, MUSTAFA H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study[J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9349.
- [10] 张运, 陈韵岱, 傅向华, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430.
ZHANG Yun, CHEN Yundai, FU Xianghua, et al.

- Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coronary microvascular disease[J]. Chinese Circulation Journal, 2017, 32(5): 421-430.
- [11] KAUFMANN P A, GNECCHI-RUSCONE T, DI TERLIZZI M, et al. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function[J]. Circulation, 2000, 102(11): 1233-1238.
- [12] LEVY B I, AMBROSIO G, PRIES A R, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment?[J]. Circulation, 2001, 104(6): 735-740.
- [13] TONA F, SERRA R, DI ASCENZO L, et al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease[J]. Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases, 2014, 24(4): 447-453.
- [14] TABAKCI M M, GERIN F, SUNBUL M, et al. Relation of plasma fibrinogen level with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease[J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2017, 23(6): 638-644.
- [15] HEINRICH J, BALLEISEN L, SCHULTE H, et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men[J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(1):54-59.
- [16] REINHART W H. Fibrinogen-marker or mediator of vascular disease?[J]. Vascular Medicine, 2003, 8(3): 211-216.
- [17] WASILEWSKI J, OSADNIK T, POŁOŃSKI L. High baseline fibrinogen concentration as a risk factor of no tissue reperfusion in ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with successful primary percutaneous coronary intervention[J]. Kardiologia Polska, 2006, 64(9): 967-972; discussion 973-4.
- [18] KAYAPINAR O, OZDE C, KAYA A. Relationship between the reciprocal change in inflammation-related biomarkers (fibrinogen-to-albumin and hsCRP-to-albumin ratios) and the presence and severity of coronary slow flow[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25: 10760296198 35383.
- [19] LOMINADZE D, DEAN W L, TYAGI S C, et al. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease[J]. Acta Physiologica (Oxford, England), 2010, 198(1): 1-13.
- [20] 朱志远, 王海燕, 吴波, 等. 冠心病患者血小板和淋巴细胞比值与冠脉斑块稳定性及预后的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 112-115, 119.
ZHU Zhiyuan, WANG Haiyan, WU Bo, et al. Correlation between ratio of platelet to lymphocyte with the stability of coronary artery plaque and prognosis in patients with coronary heart disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 112-115, 119.
- [21] YILDIZ A, YUKSEL M, OYLUMLU M, et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis, 2015, 21(3): 223-228.
- [22] SZOLC P, NIEWIARA Ł, KAWULAK M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as predictors of coronary microcirculatory disease occurrence and outcome in patients with chronic coronary syndrome and no significant coronary artery stenosis[J]. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 2020, 73(12 cz 1): 2598-2606.
- [23] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2009, 1(6): a001651.
- [24] HINKEL R, LANGE P, PETERSEN B, et al. Heme oxygenase-1 gene therapy provides cardioprotection via control of post-ischemic inflammation: an experimental study in a pre-clinical pig model[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 66(2): 154-165.
- [25] 尹安雯, 沈玲红, 何奔. 冠状动脉微血管内皮细胞功能紊乱机制的研究进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(1):90-95.
YIN Anwen, SHEN Linghong, HE Ben. Research progress on the mechanisms of coronary microvascular endothelial cell dysfunction [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2021, 49(1):90-95.
- [26] SCARABELLI T, STEPHANOU A, RAYMENT N, et al. Apoptosis of endothelial cells precedes myocyte cell apoptosis in ischemia/reperfusion injury[J]. Circulation, 2001, 104(3): 253-256.
- [27] CELIK A, BALIN M, KOBAT M A, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin[J]. Cardiovascular Therapeutics, 2013, 31(3): 174-178.
- [28] TOLDO S, ABBATE A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction[J]. Nature Reviews Cardiology, 2018, 15(4): 203-214.
- [29] SUN Zhenzhu, LU Wenqiang, LIN Na, et al. Dihydromyricetin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome through activation of SIRT1[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 175:113888.
- [30] GAO Rifeng, SHI Huairui, CHANG Suchi, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74:105575.
- [31] 赵健. 冠心病患者外周血单核细胞 NLRP3 炎症小体 mRNA 表达的研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
ZHAO Jian. The expression level of the NLRP3 inflammasome and the associated factor in patients with coronary atherosclerotic heart disease[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2012.
- [32] LIU Yi, LIAN Kun, ZHANG Lijian, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Basic Research in Cardiology, 2014, 109(5): 415.
- [33] OVEJERO C, CAVARD C, PERIANIN A, et al. Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin 2 as a direct target gene of beta-catenin in the liver[J]. Hepatology, 2004, 40(1): 167-176.
- [34] JUNG T W, CHUNG Y H, KIM H C, et al. LECT2

promotes inflammation and insulin resistance in adipocytes via P38 pathways [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2018, 61(1): 37-45.

- [35] HWANG H J, JUNG T W, HONG H C, et al. LECT2 induces atherosclerotic inflammatory reaction via

CD209 receptor-mediated JNK phosphorylation in human endothelial cells[J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 1175-1182.

收稿日期: 2023-01-28
修回日期: 2023-06-17

(上接第34页)

MA Yi, ZENG Shuchun. Analysis of serum lncRNA lnc-TSI and lncRNA GAS5 expression in IgA nephropathy and correlation with the degree of disease[J]. *Chinese Community Doctors*, 2022, 38(35): 84-86.

- [9] 吴旭, 吴炜飞, 程志群. 血清 Gd-IgA1 与伴有中度蛋白尿的 IgA 肾病的相关性分析 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(16): 25-29.

WU Xu, WU Weifei, CHENG Zhiqun. Correlation analysis between serum Gd-IgA1 and IgA nephropathy with moderate proteinuria[J]. *China Modern Doctor*, 2022, 60(16): 25-29.

- [10] 沈伟兴, 汤佳瑾, 傅鹏. 原发性 IgA 肾病患者血清 miR-181b 水平表达与病情严重程度及预后的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 51-54, 63.

SHEN Weixing, TANG Jiabin, FU Peng. Analysis of the correlation between the expression of serum miR-181b and the severity and prognosis of patients with primary IgA nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 51-54, 63.

- [11] 韩艳, 高原小雪, 谢宇端. miR-29a, ET-1 在 IgA 肾病患者血清中的表达及其临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(7): 1095-1099.

HAN Yan, GAO YUAN xiaoxue, XIE Yudian. Expressions and clinical significances of miR-29a and ET-1 in serum of patients with IgA nephropathy[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(7): 1095-1099.

- [12] 张明威, 陈阳, 王静, 等. 肾细胞癌患者癌组织和血清微囊泡 miR-378 表达水平的临床应用价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 1-5, 11.

ZHANG Mingwei, CHEN Yang, WANG Jing, et al. Clinical value of miR-378 expression levels in tumor tissue and serum extracellular vesicles for renal cell carcinoma patients and its function prediction[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 1-5, 11.

- [13] 黎志钦, 刘永达. 肾癌患者血清 miR-23a-3p, miR-29a 表达变化及临床意义 [J]. *山东医药*, 2021, 61(28): 58-61.

LI Zhiqin, LIU Yongda. Expression changes and clinical significance of serum miR-23a-3p and miR-29a in patients with renal cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(28): 58-61.

- [14] 周仕群, 王聪, 江强, 等. 糖尿病肾病患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 的表达及其临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 91-95.

ZHOU Shiqun, WANG Cong, JIANG Qiang, et al. Expression and clinical significance of serum miR-188-5p and miR-379-5p in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory*

Medicine, 2022, 37(3): 91-95.

- [15] SUN B, QU Z, CHENG G L, et al. Urinary microRNAs miR-15b and miR-30a as novel noninvasive biomarkers for gentamicin-induced acute kidney injury[J]. *Toxicology Letters*, 2021, 338: 105-113.

- [16] 陈程, 史硕, 麻雯熠, 等. 丝胶通过调节 miR-346 表达对高糖致足细胞损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(19): 4716-4720.

CHEN Cheng, SHI Shuo, MA Wenyi, et al. Protective effect of sericin on podocyte injury induced by high glucose through regulating miR-346[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2022, 42(19): 4716-4720.

- [17] SU Z H, LIAO H H, LU K E, et al. Hypoxia-responsive miR-346 promotes proliferation, migration, and invasion of renal cell carcinoma cells via targeting NDRG2[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(5): 1002-1011.

- [18] LI Haojie, ZHAO Junjie, SUN Jie, et al. Demethylation of the SFRP4 promoter drives gastric cancer progression via the Wnt pathway SFRP4 promotes gastric cancer progression[J]. *Molecular Cancer Research*, 2021, 19(9): 1454-1464.

- [19] BUSUTTIL R A, GEORGE J, HOUSE C M, et al. SFRP4 drives invasion in gastric cancer and is an early predictor of recurrence[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 589-601.

- [20] 金倩倩, 李华君, 王晓蕴, 等. 糖尿病肾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白-4、脂氧素 A4、趋化素的表达及意义 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(21): 41-45, 64.

JIN Qianqian, LI Huajun, WANG Xiaoyun, et al. Expression of significance of serum secreted frizzled-related protein-4, lipoxygenase A4 and chemerin in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Clinical Medicine In Practice*, 2022, 26(21): 41-45, 64.

- [21] 曹霖霖, 王鹏, 张琪, 等. 老年急性心力衰竭致不同分期急性肾损伤病人的临床特征及与 P2Y14, SFRP4 表达的相关性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(9): 1568-1573.

CAO Linlin, WANG Peng, ZHANG Qi, et al. Clinical features and correlation with expression of P2Y14 and SFRP4 in aged patients with acute renal injury at different stages caused by acute heart failure[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2023, 21(9): 1568-1573.

- [22] REN Xiaojun, ZHU Ruifang, LIU Gaohong, et al. Effect of sitagliptin on tubulointerstitial Wnt/ β -catenin signalling in diabetic nephropathy[J]. *Nephrology*, 2019, 24(11): 1189-1197.

收稿日期: 2023-03-28
修回日期: 2023-06-13