

不稳定型心绞痛患者血清 TNFSF15, GDF11 表达水平与 PCI 术后支架内再狭窄的相关性分析

李天予, 孟令秀, 范胜男, 孙文阳 (秦皇岛市第二医院心血管内一科, 河北秦皇岛 066600)

摘要: 目的 探讨血清肿瘤坏死因子超家族 15 (TNFSF15)、生长分化因子 11 (GDF11) 与不稳定型心绞痛 (UAP) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 支架内再狭窄 (ISR) 的相关性。方法 选择秦皇岛市第二医院 2020 年 1 月 1 日~2021 年 1 月 1 日收治的行 PCI 治疗的 350 例 UAP 患者作为观察对象, 根据其是否发生 ISR 分为非 ISR 组 ($n=246$) 和 ISR 组 ($n=104$); ELISA 测定血清 TNFSF15 和 GDF11 的水平; ROC 曲线分析血清 TNFSF15, GDF11 水平对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的预测价值; 多因素 Logistic 回归分析影响 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的因素。结果 与非 ISR 组比较, ISR 组血糖、吸烟史和 LDL-C 水平升高 ($t/\chi^2=22.908, 18.869, 47.337$), 血清 TNFSF15 (16.97 ± 1.51 pg/ml vs 18.35 ± 1.62 pg/ml), GDF11 (157.72 ± 16.13 pg/ml vs 174.11 ± 18.65 pg/ml) 水平降低 ($t=7.429, 7.811$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$); 血清 TNFSF15, GDF11 单独及联合预测 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的 AUC (95%CI) 分别为 0.764(0.716 ~ 0.808), 0.781(0.734 ~ 0.823) 和 0.849(0.807 ~ 0.885), 二者联合预测高于单独预测 ($Z=4.365, 3.257$, 均 $P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析血清 TNFSF15, GDF11 水平是 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的保护因素 (Wald $\chi^2=11.000, 36.321$, 均 $P < 0.05$)。结论 PCI 术后发生 ISR 的 UAP 患者血清 TNFSF15, GDF11 水平降低, 二者对 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 具有很好的预测价值。

关键词: 不稳定型心绞痛; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄; 肿瘤坏死因子超家族 15; 生长分化因子 11

中图分类号: R541.4; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-083-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.015

Correlation Analysis of Serum TNFSF15, GDF11 Expression Levels and In-stent Restenosis after PCI in Patients with Unstable Angina Pectoris

LI Tianyu, MENG Lingxiu, FAN Shengnan, SUN Wenyang

(Department of Cardiovascular 1, the Second Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066600, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum TNF super family 15 (TNFSF15), growth differentiation factor 11 (GDF11) and in-stent restenosis (ISR) in patients with unstable angina pectoris (UAP) undergoing percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** A total of 350 UAP patients who underwent PCI treatment in the Second Hospital of Qinhuangdao from January 1, 2020 to January 1, 2021 were collected as observation subjects, and they were separated into non-ISR group ($n=246$) and ISR group ($n=104$) based on whether they had experienced ISR. ELISA was applied to determine the levels of serum TNFSF15 and GDF11, ROC curve was applied to analyze the predictive value of serum TNFSF15 and GDF11 levels for postoperative ISR in UAP patients after PCI, and multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of ISR in UAP patients after PCI. **Results** Compared with the non-ISR group, the ISR group showed an increase in blood glucose, smoking history and LDL-C levels ($t/\chi^2=22.908, 18.869, 47.337$), as well as elevated serum TNFSF15 levels (16.97 ± 1.51 pg/ml vs 18.35 ± 1.62 pg/ml) and GDF11 levels (157.72 ± 16.13 pg/ml vs 174.11 ± 18.65 pg/ml) decreased ($t=7.429, 7.811$), and the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). The AUC (95% CI) of serum TNFSF15 and GDF11 in dependently and jointly predicting ISR after PCI in UAP patients were 0.764 (0.716 ~ 0.808), 0.781 (0.734 ~ 0.823) and 0.849(0.807 ~ 0.885), respectively, and the joint prediction of the two was higher than the individual prediction ($Z=4.365, 3.257$, all $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis of serum TNFSF15, the level of GDF11 was a protective factor for ISR in UAP patients after PCI (Wald $\chi^2=11.000, 36.321$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of TNFSF15 and GDF11 decreased in UAP patients with postoperative ISR after PCI, which have good predictive value for the occurrence of ISR in UAP patients after PCI.

Keywords: unstable angina pectoris; percutaneous coronary intervention therapy; in-stent restenosis; TNF superfamily 15; growth differentiation factor 11

基金项目: 秦皇岛市科技计划项目 (202301A277)。

作者简介: 李天予 (1989-), 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 心血管相关疾病, E-mail: 18633520226@163.com。

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的一种, 发生率极高, 临床强化治疗若 24 ~ 48h 内无效, 则需要采取经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 等更积极的治疗方案^[1]。然而, 弥漫性或复杂冠状动脉病变的存在、使用小直径支架、心肌梗死面积的增加或伴有右室功能障碍、急性期室性心律失常加重、血栓形成等都会影响 PCI 术后支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 的预后^[2]。明确 ISR 的危险因素对患者预后具有积极作用。血管内皮生长因子 (VEGF) 在促进新生血管形成中发挥着关键作用, 其浓度随着 ACS 病情的加重而升高, 且对 ISR 有一定的预测诊断价值^[3]。肿瘤坏死因子超家族 15 (TNF superfamily 15, TNFSF15) 是一种抗血管生成细胞因子, 抑制内皮细胞中 VEGF 的产生^[4]。生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11) 许多组织中都有表达, 包括骨骼肌、肾脏、胰腺、神经系统等, 腔隙性脑梗死患者血清 GDF11 低表达, 且与脑动脉血流动力学参数有关, 对颈动脉粥样硬化的评估具有重要意义^[5]。UAP 患者 TNFSF15, GDF11 水平与 PCI 术后 ISR 的关系尚不清楚。本研究旨在分析 UAP 患者血清 TNFSF15, GDF11 水平与 PCI 术后 ISR 的相关性, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择秦皇岛市第二医院 2020 年 1 月 1 日 ~ 2021 年 1 月 1 日收治的行 PCI 治疗的 350 例同种族 UAP 患者作为观察对象。纳入标准:

①年龄 ≥ 18 岁, 符合 UAP 诊断标准^[6]; ②无其他心血管疾病及恶性肿瘤。排除标准: ①并发凝血功能障碍; ②近期有重大手术史。本研究已获得秦皇岛市第二医院伦理委员会批准 (批号: QEYLL-KY-2019002001), 受试者均已签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 TNFSF15 ELISA 试剂盒, GDF11 ELISA 试剂盒 (上海科艾博生物, 货号: CB11778-Hu, CB11270-Hu), 酶标仪 (青岛聚创嘉恒, HBS-1096C)。

1.3 方法

1.3.1 血清 TNFSF15, GDF11 水平测定: 采集受试者 PCI 前空腹外周静脉血, 离心后收集血清, 使用 ELISA 试剂盒测定血清 TNFSF15, GDF11 水平。

1.3.2 一般资料收集: 收集受试者的 BMI, 病程、三酰甘油 (TG)、支架长度/直径、性别、年龄、病变位置、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、血糖、高血压、病变数量、饮酒史、吸烟史、糖尿病、糖化血红蛋白、总胆固醇 (TC)、高血脂和低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 等一般资料。

1.3.3 术后处理: 患者行 PCI 术后进行秦皇岛市第二医院标准药物治疗。

1.3.4 术后 ISR 评定: 患者 PCI 术后随访一年, 期间出现胸痛、胸闷以及冠状动脉造影显示管腔直径狭窄 $>50\%$, 即为 ISR^[7]。

1.4 统计学分析 采用 IBM 公司 SPSS 25.0 软件统计和分析数据, 计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; ROC 曲线分析 TNFSF15, GDF11 对 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的预测价值; 多因素 Logistic 回归分析影响 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及血清 TNFSF15, GDF11 水平比较 见表 1。与非 ISR 组比较, ISR 组血糖、吸烟史和 LDL-C 水平升高, 血清 TNFSF15, GDF11 水平降低, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 影响 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的多因素 Logistic 回归分析 见表 2。以 UAP 患者 PCI 术后是否发生 ISR (是=1; 否=0) 为因变量, 以 TNFSF15, GDF11, 血糖、吸烟史和 LDL-C 为自变量作多因素 Logistic 回归分析, 结果提示, TNFSF15, GDF11 是 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的保护因素 (均 $P < 0.05$)。

2.3 血清 TNFSF15, GDF11 对 UAP 患者 PCI 术后 ISR 的预测价值 见图 1 和表 3。以 UAP 患者血清 TNFSF15, GDF11 水平为检验变量, 以患者 PCI 术后是否发生 ISR 为状态变量绘制 ROC 曲线, 血清 TNFSF15, GDF11 联合预测 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的 AUC (95%CI) 高于二者单独预测, 差异具有统计学意义 ($Z=4.365, 3.257$, 均 $P < 0.001$)。

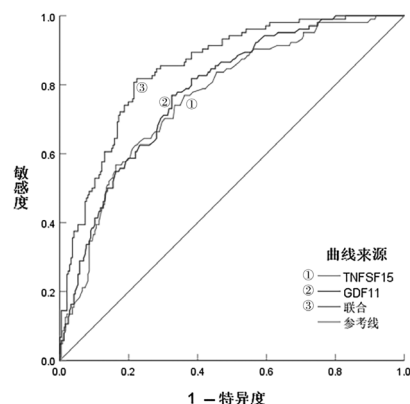


图 1 血清 TNFSF15, GDF11 预测 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的 ROC 曲线

3 讨论

UAP 的患病率约占 ACS 的 10%, 持续时间往往可达 30min, 可以作为心血管事件的主要复合终点^[8]。

PCI对降低心源性休克患者的死亡率贡献极大，已经成为心血管患者的治疗方式之一，但需要十分关注PCI术后ISR的发生。最新的数据表明，ISR占目前临床中所有PCI手术的5%~10%，临床务必要更加侧重ISR的管理，识别PCI术后发生ISR的危险因素对提高治疗效果和改善预后具有重要意义^[9-10]。

表 1 一般资料及血清 TNFSF15、GDF11 水平比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$				
项 目	非 ISR 组 (n=246)	ISR 组 (n=104)	t/χ^2	P
男性	161 (65.45)	65 (62.50)	0.278	0.598
年龄 (岁)	58.43 ± 6.45	59.14 ± 6.62	0.934	0.351
BMI (kg/m ²)	25.65 ± 3.15	25.78 ± 3.36	0.346	0.730
病程 (年)	0.95 ± 0.15	0.98 ± 0.17	1.642	0.101
血糖 (mmol/L)	7.95 ± 0.88	10.62 ± 1.23	22.908	< 0.001
吸烟史	40 (16.26)	39 (37.50)	18.869	< 0.001
饮酒史	54 (21.95)	25 (24.04)	0.182	0.669
糖尿病	66 (26.83)	30 (28.85)	0.149	0.699
高血压	94 (38.21)	41 (39.42)	0.045	0.831
高血脂	57 (23.17)	27 (25.96)	0.312	0.576
病变位置	左主干	30 (28.85)	0.287	0.867
	左回旋支	30 (28.85)		
	右冠状动脉	44 (42.31)		
单支病变	81 (32.93)	25 (24.04)	2.735	0.098
支架长度 (mm)	22.58 ± 2.74	22.41 ± 2.65	0.536	0.593
支架直径 (mm)	2.71 ± 0.26	2.69 ± 0.24	0.673	0.502
糖化血红蛋白 (mmol/L)	7.59 ± 0.77	7.62 ± 0.78	0.332	0.740
TG (mmol/L)	1.89 ± 0.22	1.91 ± 0.23	0.767	0.444
TC (mmol/L)	4.51 ± 0.47	4.56 ± 0.48	0.904	0.367
HDL-C (mmol/L)	0.96 ± 0.11	0.94 ± 0.12	1.513	0.131
LDL-C (mmol/L)	2.83 ± 0.27	4.79 ± 0.50	47.337	< 0.001
TNFSF15 (pg/ml)	18.35 ± 1.62	16.97 ± 1.51	7.429	< 0.001
GDF11 (pg/ml)	174.11 ± 18.65	157.72 ± 16.13	7.811	< 0.001

表 2 影响 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Waldχ ²	OR	95%CI	P
TNFSF15	-1.452	0.241	36.321	0.234	0.146 ~ 0.375	<0.001
GDF11	-1.033	0.310	11.100	0.356	0.194 ~ 0.654	<0.001
血糖	0.111	0.296	0.140	1.117	0.625 ~ 1.995	0.709
吸烟史	0.224	0.287	0.609	1.251	0.713 ~ 2.196	0.435
LDL-C	0.365	0.270	1.824	1.440	0.848 ~ 2.445	0.177

表 3 血清 TNFSF15、GDF11 预测 UAP 患者 PCI 术后发生 ISR 的价值					
项目	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值
TNFSF15	0.764	0.716 ~ 0.808	76.92	63.82	17.85 pg/ml
GDF11	0.781	0.734 ~ 0.823	76.92	67.48	166.67 pg/ml
联合	0.849	0.807 ~ 0.885	81.73	77.64	-

ISR 的基本病变是炎症反应和血管内膜增生。近年来的研究表明，TNFSF15 作为黏膜免疫的调节因子，广泛参与免疫学途径，影响 ISR 的进程^[11]。冠状动脉疾病及并发外周动脉疾病患者血清 TNFSF15 水平升高，TNFSF15 作为新型炎症因子之一参与动脉粥样硬化过程和血管形成，已成为动脉粥样硬化的一个新指标，是诊断冠心病和显示冠心病病变复杂性的有前途的生物标志物^[12-13]。TNFSF15 通过其唯一受体死亡受体 3 (death receptor, DR3) 起作用，DR3 含有一个死亡结构域并诱

导细胞凋亡，增强 TNFSF15/DR3 的相互作用可以抑制 VEGF 的表达，发挥抗血管生成的作用^[14]。本研究检测到 PCI 术后发生 ISR 的 UAP 患者血清 TNFSF15 水平下降，推测低水平的 TNFSF15 可能使血管黏膜免疫系统失衡，TNFSF15/DR3 轴的调节作用下调，不能很好地抑制 VEGF 的分泌，致使血管内膜增生，造成 PCI 术后预后不良。

GDF11 是 GDF 家族的新成员，已被证明能显著抑制巨噬细胞中肿瘤坏死因子 (TNF) 的过度表达，降低炎症水平和细胞凋亡^[15-16]。GDF 亚家族成员也可以调节心肌细胞的存活和肥厚，心肌梗死小鼠心肌组织及缺氧处理的心肌细胞中 GDF11 的表达均降低，补充外源性 GDF11 可增强自噬活性，减少心肌细胞长期缺氧引起的凋亡^[17-18]。用携带 GDF11 基因的病毒载体将小鼠心脏衍生的心肌间充质干细胞移植到充质干细胞中，可以改善细胞

的存活率和保留率,提高心脏功能^[19]。GDF11 还可以通过降低内皮炎症小体的活化作用来改善再内皮化^[20]。本研究发现,PCI术后发生ISR的UAP患者血清GDF11水平下降,提示在PCI术后的慢性炎症过程中GDF11低表达并进一步加剧炎症反应,与此同时,心肌细胞自噬活性下降并引起细胞凋亡,不利于PCI术后的修复。ROC结果提示,TNFSF15、GDF11对UAP患者PCI术后发生ISR具有重要的预测价值,二者可以作为辅助预测指标,护理中若发现血清TNFSF15、GDF11水平异常降低,可尽早实施干预,减少PCI术后ISR的发生,改善患者的预后。

综上所述,PCI术后发生ISR的UAP患者血清TNFSF15、GDF11水平降低,二者对UAP患者PCI术后发生ISR具有很好的预测价值。本研究讨论了血清TNFSF15、GDF11在UAP术后护理中的意义,然而,此次纳入病例均来自秦皇岛市第二医院,为单中心研究,TNFSF15、GDF11对UAP患者PCI术后发生ISR的临床应用价值仍需进一步验证。

参考文献:

- [1] BHATT D L, LOPES R D, HARRINGTON R A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review[J]. JAMA, 2022, 327(7): 662-675.
- [2] ULLRICH H, OLSCHESKI M, MÜNZEL T, et al. Coronary in-stent restenosis: predictors and treatment[J]. Deutsches Arzteblatt International, 2021, 118(38): 637-644.
- [3] 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.
RONG Yu, DONG Li. Research progress of serum MMP-9, TIMP-1 and VEGF levels in the diagnosis of intrastent restenosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 161-164.
- [4] ZHAO Huanyu, ZHANG Qiangzhe. Signaling in TNFSF15-mediated suppression of VEGF production in endothelial cells[J]. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), 2021, 2248(1): 1-18.
- [5] 王晓辉,陈红男,蒋锋,等.腔隙性脑梗死患者血清PECAM-1、GDF11、FGF21与脑动脉血流动力学和颈动脉粥样硬化的关系[J].疑难病杂志,2023,22(3):258-265.
WANG Xiaohui, CHEN Hongnan, JIANG Feng, et al. Study on the relationship between serum PECAM-1, GDF11, FGF21 and cerebral artery hemodynamics and carotid atherosclerosis in patients with lacunar cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2023, 22(3): 258-265.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (no abstract) [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2007, 35(4): 295-304.
- [7] KAWAI K, VIRMANI R, FINN A V. In-stent restenosis[J]. Interventional Cardiology Clinics, 2022, 11(4): 429-443.
- [8] KRISTENSEN A M D, PAREEK M, KRAGHOLM K H, et al. Unstable angina as a component of primary composite endpoints in clinical cardiovascular trials: pros and cons[J]. Cardiology, 2022, 147(3): 235-247.
- [9] OZAKI Y, HARA H, ONUMA Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022 [J]. Cardiovascular Intervention and Therapeutics, 2022, 37(1): 1-34.
- [10] ALFONSO F, COUGHLAN J J, GIACOPPO D, et al. Management of in-stent restenosis[J]. EuroIntervention, 2022, 18(2): e103-e123.
- [11] FURFARO F, ALFARONE L, GILARDI D, et al. TL1A: a new potential target in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Current Drug Targets, 2021, 22(7): 760-769.
- [12] LI Jingzhou, SONG Fei, CHEN Ruolan, et al. Bradykinin-pretreated human cardiac-specific c-kit⁺ cells enhance exosomal miR-3059-5p and promote angiogenesis against hindlimb ischemia in mice[J]. Stem Cell Reviews and Reports, 2023, 19(7): 2481-2496.
- [13] SOETISNA T W. CD133⁺ stem cell therapy effects on myocardial regeneration through increased vascular endothelial growth factor correlate with cardiac magnetic resonance imaging results in coronary artery bypass graft surgery patients with low ejection fraction[J]. Heart Surgery Forum, 2021, 24(4): E670-E674.
- [14] SUN Rui, HEDL M, ABRAHAM C. TNFSF15 promotes antimicrobial pathways in human macrophages and these are modulated by TNFSF15 disease-risk variants[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2021, 11(1): 249-272.
- [15] MACHELAK W, SZCZEPANIAK A, JACENIK D, et al. The role of GDF11 during inflammation - an overview [J]. Life Sciences, 2023, 322: 121650.
- [16] LI Yuan, LI Yucong, LI Linlong, et al. The emerging translational potential of GDF11 in chronic wound healing [J]. Journal of Orthopaedic Translation, 2022, 34: 113-120.
- [17] GORALTCHOUK A, MANKOVSKAYA S, KUZNETSOVA T, et al. Comparative evaluation of rhFGF18 and rhGDF11 treatment in a transient ischemia stroke model [J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2023, 41(5-6): 257-270.
- [18] JIAO Lei, SHAO Yingchun, YU Qi, et al. GDF11 replenishment protects against hypoxia-mediated apoptosis in cardiomyocytes by regulating autophagy [J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 885: 173495.
- [19] ZHAO Yun, ZHU Jinyun, ZHANG Ning, et al. GDF11 enhances therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for myocardial infarction via YME1L-mediated OPA1 processing[J]. Stem Cells Translational Medicine, 2020, 9(10): 1257-1271.
- [20] LI Lei, GAO Yan, LIU Zhenchuan, et al. GDF11 alleviates neointimal hyperplasia in a rat model of artery injury by regulating endothelial NLRP3 inflammasome activation and rapid re-endothelialization[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 28.

收稿日期: 2024-04-02

修回日期: 2024-05-24