

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.01.013

1-磷酸鞘氨醇及脂联素在支架内再狭窄患者中的预测价值*

杨海燕¹, 景小东², 熊焰¹, 王喜春¹, 陈永^{1△}

(1. 重庆市第三人民医院老年科 400014; 2. 重庆医科大学第二附属医院心血管内科 400013)

摘要:目的 探讨 1-磷酸鞘氨醇(S1P)及脂联素在冠状动脉支架植入术后的预测价值。方法 选择经复查冠脉造影后证实为支架内再狭窄患者 50 例为再狭窄组,选取同时期支架内无再狭窄者 50 例为对照组,收集研究对象的临床相关资料,分别检测其血清 1-磷酸鞘氨醇(S1P)、HDL-S1P、脂联素及 IL-18 水平,分析其与支架内再狭窄的相关性。结果 与对照组比较,再狭窄组血清总 S1P 水平更低[(96.10±26.33)ng/mL vs. (113.40±32.72)ng/mL, $P<0.01$], HDL-S1P 水平明显降低[(32.81±10.02)ng/mL vs. (42.72±11.75)ng/mL, $P<0.01$], 脂联素水平也明显降低[(7.38±2.11)mg/L vs. (9.25±3.29)mg/L, $P<0.01$], 而两组间 IL-18 水平则差异无统计学意义[(258.15±82.19)ng/L vs. (224.98±84.15)ng/L, $P>0.05$]; 脂联素与 S1P ($r=0.712, P<0.05$)及 HDL-S1P($r=0.821, P<0.01$)之间均呈正相关。结论 S1P 及脂联素是冠脉支架内再狭窄的独立预测因素,相对较高的 S1P 及脂联素浓度能降低经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者支架内再狭窄的风险。

关键词:磷酸类;鞘氨醇;脂联素;支架内再狭窄

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)01-0040-02

The predictive values of sphingosine-1-phosphate and adiponectin in patients with in-stent restenosis*

Yang Haiyan¹, Jing Xiaodong², Xiong Yan¹, Wang Xichun¹, Chen Yong^{1△}

(1. Department of Geriatrics, the Third People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 400014, China; 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of sphingosine-1-phosphate (S1P) and adiponectin after coronary stent implantation. Methods Fifty patients confirmed by coronary angiography with in-stent restenosis were selected as in-stent restenosis group while 50 patients without in-stent restenosis were chose as control group. All cases were detected with the density of their serum S1P, HDL-S1P, adiponectin and IL-18 and analyzed relevance to in-stent restenosis. Results Compared with the control group, serum S1P in in-stent restenosis group were lower [(96.10±26.33)ng/mL vs. (113.40±32.72)ng/mL, $P<0.01$], and the levels of HDL-S1P and adiponectin were also significant lower [(32.81±10.02)ng/mL vs. (42.72±11.75)ng/mL, $P<0.01$; (7.38±2.11)mg/L vs. (9.25±3.29)mg/L, $P<0.01$]. IL-18 levels between the two groups had no significantly difference [(258.15±82.19)ng/L vs. (224.98±84.15)ng/L, $P>0.05$]. Adiponectin showed a positive correlation between S1P ($r=0.712, P<0.05$) and HDL-S1P ($r=0.821, P<0.01$). Conclusion S1P and adiponectin could be independent predictive factor of coronary stent restenosis, and high concentrations of S1P and adiponectin may reduce risk of in-stent restenosis in patients with stenting percutaneous coronary intervention (PCI).

Key words: phosphoric acids; sphingosine; adiponectin; in-stent restenosis

近年来,冠心病介入治疗从球囊导管扩张术发展到支架的使用,使冠心病病死率减低,但仍有支架内再狭窄的可能。1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)在血管内皮保护、抑制平滑肌细胞迁移、心肌缺血/再灌注损伤的保护、抑制黏附分子表达等方面的作用显著^[1-3]。由于 S1P 的多种生物学效应,其可参与到心肌缺血/再灌注的多个触发环节,而冠脉支架植入后再狭窄的机制与炎症因子、内皮细胞过度增殖等有关。有狭窄病变冠脉经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后,缺血心肌再灌注, S1P 是否能通过阻止炎症因子的过度生成、抑制炎症反应而产生血管保护作用,从而降低 PCI 术后患者支架内再狭窄率。既往研究已经证实脂联素在冠心病的发生、发展和预后方面起到重要的保护作用,而 IL-18 水平则是反映冠状动脉粥样病变炎症反应的重要指标之一,对冠心病的诊断、治疗和预后评估起重要作用。前述指标在冠脉支架内再狭窄中的价值研究甚少,本研究旨在

了解 S1P、脂联素及 IL-18 在支架内再狭窄中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆医科大学第二附属医院支架内再狭窄的患者 50 例为再狭窄组,并选取同时期支架内无再狭窄者 50 例为对照组。两组患者在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、服用药物等方面比较均无明显统计学差异($P>0.05$)。入选患者均行冠脉造影复查明确有无支架内再狭窄,均符合以下纳入标准和排除标准。纳入标准:(1)患者已行 PCI 术,并植入 1 枚或 1 枚以上药物涂层支架(雷帕霉素支架或紫杉醇支架);(2)PCI 术明显改善冠脉狭窄(残余狭窄小于 30%,TIMI 分级达到Ⅲ级);(3)患者于 PCI 术后 6 个月至 2 年复查冠脉造影明确支架内狭窄情况;(4)患者 PCI 术后均行常规双联抗血小板、他汀调脂治疗;(5)合并高血压、糖尿病及其他基础疾病者均常规服用相关药物治疗。排除标准:(1)PCI 术后 6 个月至 2 年复查冠脉造影证实支架内血栓形成者,

* 基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(2013-2-090)。 作者简介:杨海燕(1979—),主治医师,硕士,主要从事冠心病的发病机制研究。 △ 通讯作者, Tel:13368183037; E-mail:2224621@qq.com。

或冠状动脉原发病变(除植入支架冠脉节段外)明显加重者;(2)既往有冠脉搭桥病史者;(3)患有影响血清 S1P 浓度的相关疾病者,如恶性肿瘤、急性炎症、自身免疫性疾病、甲状腺功能异常、近期手术史、严重肝肾功能不全、周围血管缺血或栓塞性疾病。

1.2 方法

1.2.1 支架内再狭窄的影像学评价 经股动脉或桡动脉行冠状动脉造影,再狭窄诊断评定标准为:支架内腔大于或等于 50%狭窄标记为再狭窄,无或小于 50%狭窄标记为无再狭窄^[4]。

1.2.2 实验室指标的测定 入选患者复查冠脉造影后 24 h 内采集空腹外周静脉血 5 mL,低温离心(4 ℃,3 000 r/min,15 min)后取上层血清 1 mL,采用密度梯度超速离心法提取血清中高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)^[5]。将剩余血清标本统一编号后于-80 ℃冻存,待标本收齐后同批解冻测定各指标。血清及 HDL 中 S1P 的检测:取血清样品 50 μL,加入 200 μL 甲醇漩涡混匀,放置 30 min,然后 15 000 r/min 离心 30 min,移取上清液,进样 20 μL,进行 LC-MS 测定 S1P 的浓度^[6]。血清脂联素及 IL-18 的浓度均采用酶联免疫吸附法测定(试剂盒采购于上海劲马公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,指标间相关性采用直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 S1P、脂联素及 IL-18 比较 与对照组比较,再狭窄组血清总 S1P 水平更低($P < 0.05$),HDL-S1P 水平明显降低($P < 0.01$),脂联素水平也明显降低($P < 0.05$),而两组间 IL-18 水平则无明显统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组间 S1P、脂联素及 IL-18 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	再狭窄组	对照组	<i>P</i>
S1P(ng/mL)	96.10±26.33	113.40±32.72	<0.01
HDL-S1P(ng/mL)	32.81±10.02	42.72±11.75	<0.01
脂联素(mg/L)	7.38±2.11	9.25±3.29	<0.05
IL-18(ng/L)	258.15±82.19	224.98±84.15	>0.05

2.2 入选患者 S1P、HDL-S1P 与脂联素相关性 将入选患者 S1P、HDL-S1P 与脂联素浓度行直线相关分析,结果显示脂联素与 S1P($r = 0.712, P < 0.05$)及 HDL-S1P($r = 0.821, P < 0.01$)之间均呈正相关。

3 讨论

随着冠心病二级预防中抗血小板、抗缺血、稳定斑块的药物治疗进展,特别是近 20 年介入治疗的进展,使冠心病病死率减低,但仍有支架内再狭窄的可能。支架内再狭窄是指经造影证实支架植入段官腔丢失超过 50%,目前认为再狭窄的发生与血小板黏附、聚集,血栓形成,血管炎性反应,平滑肌细胞的增殖、迁移及细胞外基质的沉淀有关。药物洗脱支架的使用,使冠脉内支架再狭窄率降低 10%,但仍会导致患者迟发性血栓形成,怎样减少支架内再狭窄仍是治疗的重点和难点。

S1P 在肿瘤发生、心血管系统、免疫系统等方面都有着重要的作用,已成为研究的热点。S1P 是鞘磷脂代谢的中间产物之一,既可作为细胞内第二信使发挥作用,又可通过与细胞表面的特定受体(S1 preceptor, S1PR)结合而发挥广泛的生物学效应。血浆中接近 65%的 S1P 是以与脂蛋白结合的形式存在

的,其中约 85%的 S1P 与 HDL 相结合^[7]。S1P 与 S1PR1 结合后能活化内皮细胞氮氧化物合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),并诱导 NO 的合成,并能活化 Akt 和 eNOS,从而促进血管内皮细胞的活化。心肌缺血/再灌注损伤是临床上缺血性心脏病、休克等各种疾病中常见的病理损伤。Theilmeier 等^[8]观察到 S1P 能抑制缺血部位白细胞聚集和心肌细胞凋亡,增加 NO 释放,并减少梗死面积 20%~40%。实验亦证实,S1P 能通过 NO 依赖机制激活 eNOS 释放 NO,从而舒张血管,实现增加缺血部位的血流灌注,S1P 可通过 S1PR1 和 Gi/MARK 信号通路,抑制神经酰胺诱导的细胞凋亡。本研究发现,PCI 术后再狭窄组患者 S1P 及 HDL-S1P 水平较无再狭窄组更低,表明 S1P 越高,其再狭窄风险越低,S1P 在 PCI 术后起到了一定保护作用。

脂联素是由脂肪细胞特异性分泌产生的一种蛋白质,大量研究发现,脂联素具有调节糖脂代谢、减轻胰岛素抵抗、抗炎反应、抗动脉粥样硬化的作用^[9]。临床研究证实,在行支架植入的终末期肾病患者中,支架内再狭窄患者血浆脂联素水平较未狭窄患者明显偏低,脂联素浓度每上升 1 μg/mL,则支架内再狭窄相对危险度下降 35%^[10]。此外,脂联素是支架内狭窄的独立保护因素^[11-12]。本研究也证实 PCI 术后对照组患者脂联素水平较再狭窄组更高,表明脂联素在支架内再狭窄中起到保护作用,与前述研究一致。IL-18 作为炎症因子的一种,在冠心病进展中起到重要作用。IL-18 能诱导人冠状动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,诱导心血管内皮细胞的凋亡及心肌细胞肥大,是急性冠状动脉综合征的独立危险因子之一,在冠心病预后判定中亦有重要价值^[13]。国内研究发现,在冠心病患者中 IL-18 水平在稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛及心肌梗死患者中呈逐渐增高趋势^[14-16],但 IL-18 与支架内再狭窄关系研究尚未见报道。本研究发现在冠状动脉支架植入术后患者中,再狭窄与无再狭窄组患者 IL-18 差异无统计学意义($P > 0.05$),提示炎症反应差异可能不大,该结果考虑可能与患者入选时未按不同类型心绞痛及心肌梗死分型有关。

综上所述,支架内再狭窄患者 S1P 及脂联素较对照组均偏低,提示该两项指标可能为支架内再狭窄的保护因素,对 PCI 后患者再狭窄的风险起到预测作用。但本研究入选病例数相对较少,有待进一步大样本研究以证实。

参考文献:

- [1] Argraves KM, Gazzolo PJ, Groh EM, et al. High density lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate promotes endothelial barrier function[J]. J Bio Chem, 2008, 283(36):25074-25081.
- [2] Thilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, et al. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor[J]. Circulation, 2006, 114(13):1403-1409.
- [3] Nofer JR, Bot M, Brodde M, et al. FTY720, a synthetic sphingosine 1 phosphate analogue, inhibits development of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. Circulation, 2007, 115(4):501-508.
- [4] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis[J]. Circ Cardiovasc, 2011, (下转第 44 页)

比例显著较低, $CD4^+/CD8^+$ 比值较高, 同时还检测到 $CD4^+CD25^+Treg/CD4^+T$ 比例显著较低, 提示 UA 患者 $CD4^+$, $CD8^+$ T 淋巴细胞比例失调, $CD4^+CD25^+Treg$ 比例减少失去其免疫抑制功能能够通过急性炎症反应导致斑块的不稳定参与 UA 的发病。UA 患者术后服用不同剂量的阿托伐他汀钙均可以降低 $CD4^+$ T 淋巴细胞水平, 升高 $CD8^+$ T 淋巴细胞水平, 使 $CD4^+/CD8^+$ 比值降低, 同时升高 $CD4^+CD25^+Treg$ 比例, 但高负荷量他汀治疗组相对于常规负荷量他汀治疗组和常规治疗组对 UA 患者外周血 T 细胞亚群的改善更显著, 随着服用时间的延长效果亦越理想 ($P < 0.05$)。

本研究结果提示, UA 患者术后服用他汀类药物可以明显降低动脉粥样硬化发生发展的免疫炎症反应, 其机制与调节 T 细胞亚群的比例有关, 且高负荷量他汀的临床疗效更显著, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3):341.
- [2] Cretney E, Xin A, Shi W, et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(4):304-311.
- [3] 刘俊. 动脉粥样硬化中的免疫调节[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11):957-962.
- [4] Keaney JF. Immune modulation of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2011, 124(22):e559-560.
- [5] NNakamura K, Sasaki T, Cheng XW, et al. Statin prevents plaque disruption in apoE-knockout mouse model through

pleiotropic effect on acute inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2):355-361.

- [6] Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption[J]. *Circulation*, 1994, 89(1):503-505.
- [7] Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina[J]. *Circulation*, 1997, 95(7):1806-1812.
- [8] 冯静, 费瑜, 孟晓萍, 等. $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(8):707-710.
- [9] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains(CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3):1151-1164.
- [10] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice[J]. *Nat Med*, 2006, 12(2):178-180.
- [11] van Puijvelde GH, Hauer AD, de Vos P, et al. Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2006, 114(18):1968-1976.
- [12] de Boer OJ, van der Wal AC. FOXP3+ regulatory T cells in vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(1):161.

(收稿日期:2014-08-12 修回日期:2014-10-22)

(上接第 41 页)

- 4(1):9-14.
- [5] Nofer JR, van der Giet M, Tolle M, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor SIP3[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(4):569-581.
- [6] Lan T, Bi H, Liu W, et al. Simultaneous determination of sphingosine and sphingosine 1-phosphate in biological samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(7/8):520-525.
- [7] Murata N, Sato K, Kon J, et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions [J]. *Biochem J*, 2000, 352(3):809-815.
- [8] Theilmeyer G, Schmidt C, Hermann J, et al. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the SIP3 lysophospholipid receptor [J]. *Circulation*, 2006, 114(13):1403-1409.
- [9] 颜玉玲, 余强. 脂联素在冠心病中作用及机制的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(3):447-450.
- [10] Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, et al. Association of the circulating adiponectin concentration with cor-

onary in-stent restenosis in haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(6):1640-1647.

- [11] Mito T, Miura S, Iwata A, et al. Determination of the cut-off plasma adiponectin level associated with a lower risk of restenosis in patients with stable angina[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(7):451-457.
- [12] Ding M, Xie Y, Wagner RJ, et al. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6):1403-1410.
- [13] 柴月阳, 毛威. 白介素-18 与冠心病的相关性研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2011, 30(18):117-118.
- [14] 焦俊华. 冠心病患者血清超敏 C-反应蛋白、白介素-18 和尿酸检测的临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(7):878-879.
- [15] 刘镇平, 徐志康, 李晶, 等. 冠心病患者血清胱抑素 C 及白介素-18 检测的临床意义 [J]. *河北医学*, 2012, 18(11):1536-1538.
- [16] 李华. 冠心病血清脂蛋白相关磷脂酶和白介素-18 的改变及临床意义 [J]. *中国伤残医学*, 2013, 21(9):297-298.

(收稿日期:2014-08-14 修回日期:2014-10-16)