

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.06.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240204.1857.014\(2024-02-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240204.1857.014(2024-02-04))

# 血清鸢尾素、Metnrl 水平与 PCI 术后支架内再狭窄的相关性研究

苗 硕<sup>1</sup>, 刘西民<sup>2</sup>, 张新才<sup>3</sup>

(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院心脏介入组, 山东潍坊 261041; 3. 潍坊市人民医院心内二科, 山东潍坊 261041)

**[摘要]** **目的** 研究血清鸢尾素、镍纹蛋白样蛋白(Metnrl)水平与经皮冠状动脉支架介入术(PCI)术后发生支架内再狭窄(ISR)的相关性。**方法** 选取2021年10月至2023年3月潍坊市人民医院收治住院、行PCI术且使用第二代药物洗脱支架的257例冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者作为研究对象,术后发生ISR的47例纳入ISR组,未发生ISR的210例纳入非ISR组。选取同期医院体检健康者50例作为健康对照组。收集并分析患者临床资料,采用ELISA法检测血清鸢尾素、Metnrl水平,logistic回归分析PCI术后发生ISR的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析鸢尾素、Metnrl水平对PCI术后发生ISR的预测价值。**结果** ISR组鸢尾素、Metnrl水平低于非ISR组和健康对照组,且非ISR组鸢尾素、Metnrl水平低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Metnrl与鸢尾素水平呈正相关( $r = 0.768, P < 0.001$ )。ISR组与非ISR组糖尿病史、吸烟史、二磷酸腺苷(ADP)抑制率、支架总长度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。D-二聚体水平升高是ISR的危险因素,而鸢尾素、Metnrl水平、ADP抑制率、直接胆红素升高是ISR的保护因素( $P < 0.05$ )。**结论** 鸢尾素、Metnrl水平降低的冠心病患者PCI术后易发生ISR,两者联合检测对PCI术后发生ISR有一定预测价值。

**[关键词]** 冠状动脉疾病;经皮冠状动脉支架介入术;支架内再狭窄;鸢尾素;镍纹蛋白样蛋白

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)06-0866-06

## Correlation between serum irisin, Metnrl levels and in-stent restenosis after PCI

MIAO Shuo<sup>1</sup>, LIU Ximin<sup>2</sup>, ZHANG Xincan<sup>3</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China; 2. Cardiac Intervention Group, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China; 3. Second Department of Cardiology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the correlation between serum irisin, nickel striated protein-like protein (Metnrl) levels and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From October 2021 to March 2023, a total of 257 patients with coronary artery disease who were hospitalized in Weifang People's Hospital, underwent PCI and used the second-generation drug-eluting stent were selected as subjects. Among them, 47 patients with ISR were included in the ISR group, and 210 patients without ISR were included in the non-ISR group. A total of 50 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. The clinical data of patients were collected and analyzed. The levels of serum irisin and Metnrl were detected by ELISA. The influencing factors of ISR after PCI were analyzed by logistic regression. The predictive value of irisin and Metnrl levels on ISR after PCI was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of irisin and Metnrl in the ISR group were lower than those in the non-ISR group and healthy control group, the levels of irisin and Metnrl in the non-ISR group were lower than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The Metnrl level was positively correlated with irisin level ( $r = 0.768, P < 0.001$ ). There were significant differences in diabetes history, smoking history, adenosine diphosphate (ADP) inhibition rate, total stent length between the ISR group and non-ISR group ( $P < 0.05$ ). Elevated D-dimer level was a risk factor for ISR, while irisin, Metnrl levels, ADP inhibition rate and direct bilirubin were protective factors for ISR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Coronary heart disease patients with decreased levels of irisin and Metnrl are prone to ISR after PCI. The combined detection of irisin and Metnrl has a certain predictive value for ISR after PCI.

**[Key words]** coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis; irisin; nickel striated protein-like protein

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是由动脉粥样硬化引起<sup>[1]</sup>,可导致血管部分或全部闭塞、心脏缺血甚至心肌梗死。经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗冠心病的主要方法,其能迅速恢复血流,改善缺血症状,降低心血管不良事件发生率。随着第二代药物洗脱支架的应用,术后支架内再狭窄(ISR)晚期发生率虽已降低至5%~10%,其仍是介入手术后未能解决的难题<sup>[2-3]</sup>。ISR是一个复杂多因素过程,目前认为主要原因是植入金属支架导致血管内皮损伤,经典和过敏炎症途径激活形成新生动脉粥样硬化(NA),新生血管内皮组织异常增殖和延迟愈合<sup>[3-4]</sup>。鸢尾素是一种主要分泌于肌肉组织,作用于脂肪组织及炎症反应的细胞因子<sup>[5-6]</sup>。冠心病患者中鸢尾素水平较低<sup>[7-8]</sup>。镍纹蛋白样蛋白(Metrnl)在调节炎症反应、脂质代谢与糖代谢方面发挥重要作用<sup>[9]</sup>。研究表明,鸢尾素、Metrnl 都受转录因子 PGC-1 $\alpha$  调控,两者可能呈正相关<sup>[10-11]</sup>。然而,缺乏关于鸢尾素、Metrnl 与接受 PCI 后发生 ISR 的相关性研究。本研究探讨鸢尾素、Metrnl 水平及其他相关因素与冠心病患者 PCI 术后发生 ISR 的相关性,为临床诊断 ISR 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 3 月潍坊市人民医院心内科收治住院、行 PCI 术且使用第二代药物洗脱支架的冠心病患者 257 例作为研究对象,其中男 144 例,女 113 例,年龄(55.26 $\pm$ 12.76)岁。纳入标准:(1)符合冠心病诊断标准<sup>[12]</sup>并经冠状动脉造影证实适合行 PCI;(2)术后规律服用阿司匹林、氢氯吡格雷等抗血小板药物及瑞舒伐他汀、阿托伐他汀等调脂药物;(3)1 年后复查冠状动脉造影。排除标准:(1)合并严重呼吸系统疾病;(2)存在严重肝功能不全、肾功能不全、恶性肿瘤;(3)合并感染、自身免疫性疾病;(4)既往行冠状动脉旁路移植术;(5)妊娠期、哺乳期妇女;(6)临床资料不全。ISR 被定义为置入的支架内或支架外两端 5 mm 内管腔面积狭窄 $\geq$ 50%<sup>[13]</sup>。根据冠状动脉造影检查结果评估,发生 ISR 的 47 例纳入 ISR 组,未发生 ISR 的 210 例纳入非 ISR 组。选取同期医院体检健康者 50 例为健康对照组,其中男 27 例,女 23 例,年龄(55.34 $\pm$ 10.57)岁。3 组受试者性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。该研究获得潍坊市人民医院伦理委员会审核批准(审批号:2021017),患者及家属均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般临床资料和血清学指标收集

入院时收集患者人口统计学和临床特征资料,包括年龄、性别、冠状动脉疾病的危险因素(吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症)、支架直径、支架应用总长度和用药史;采集患者肘静脉血进行实验室检测,包括甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐、

D-二聚体、直接胆红素、间接胆红素、二磷酸腺苷(ADP)抑制率(全血)等。

#### 1.2.2 外周血水平鸢尾素、Metrnl 水平检测

于术前采集患者桡动脉血 5 mL,送本院中心实验室进行检测。以 3 000 r/min 离心 10 min 后,采用商业试剂盒(上海月妍生物科技有限公司)通过 ELISA 法测定血清鸢尾素、Metrnl 水平。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析评价血清中鸢尾素与 Metrnl 水平的相关性;采用多因素 logistic 回归分析 ISR 发生的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价鸢尾素、Metrnl 水平对 ISR 的诊断价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组受试者鸢尾素、Metrnl 水平比较

ISR 组鸢尾素、Metrnl 水平低于非 ISR 组和健康对照组,且非 ISR 组鸢尾素、Metrnl 水平低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。Metrnl 与鸢尾素水平呈正相关( $r=0.768, P<0.001$ )。

表 1 3 组受试者鸢尾素、Metrnl 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	鸢尾素(ng/mL)	Metrnl(pg/mL)
ISR 组	47	157.46 $\pm$ 15.99 <sup>ab</sup>	113.49 $\pm$ 24.58 <sup>ab</sup>
非 ISR 组	210	189.49 $\pm$ 22.64 <sup>a</sup>	150.65 $\pm$ 22.30 <sup>a</sup>
健康对照组	50	243.63 $\pm$ 25.10	189.75 $\pm$ 33.92
<i>F</i>		192.94	113.74
<i>P</i>		<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与健康对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与非 ISR 组比较。

### 2.2 ISR 组与非 ISR 组患者的一般资料比较

ISR 组与非 ISR 组性别、年龄、高血压病史、饮酒史、BMI、支架直径比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组糖尿病史、吸烟史、支架总长度比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 ISR 组与非 ISR 组患者其他血清指标比较

ISR 组与非 ISR 组患者中 TG 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );ISR 组与非 ISR 组 LDL-C、D-二聚体、直接胆红素、间接胆红素、ADP 抑制率、肌酐、鸢尾素、Metrnl 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.4 PCI 术后发生 ISR 的影响因素

以 ISR 为因变量,以 2.3 中差异有统计学意义的的项目为自变量(赋值均为连续变量)进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,D-二聚体升高是 ISR 的危险因

素,而鸢尾素、Metrnl 水平、ADP 受体抑制率、直接胆红素水平升高是 ISR 的保护因素( $P<0.05$ ),见表 4。

表 2 ISR 组与非 ISR 组患者的一般资料对比

项目	ISR 组( $n=47$ )	非 ISR 组( $n=210$ )	$\chi^2/t/Z$	$P$
性别[ $n(\%)$ ]			1.420	0.233
男	30(63.83)	114(54.29)		
女	17(36.17)	96(45.71)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	57.36 $\pm$ 10.26	54.80 $\pm$ 13.23	1.248	0.213
高血压病史[ $n(\%)$ ]	26(55.32)	83(39.52)	2.948	0.086
饮酒史[ $n(\%)$ ]	14(29.79)	71(33.81)	0.281	0.596
BMI[ $M(Q_1, Q_3)$ , kg/m <sup>2</sup> ]	23.67(19.90, 25.32)	23.15(20.57, 26.33)	-0.471	0.638
糖尿病史[ $n(\%)$ ]	14(29.79)	33(15.71)	5.090	0.024
吸烟史[ $n(\%)$ ]	26(55.32)	81(38.57)	4.433	0.035
支架直径[ $M(Q_1, Q_3)$ , mm]	2.75(2.75, 3.00)	2.88(2.75, 3.00)	-0.290	0.772
支架总长度[ $M(Q_1, Q_3)$ , mm]	59.00(36.00, 79.00)	38.00(28.75, 56.00)	-3.716	<0.001

表 3 ISR 组与非 ISR 组患者其他血清指标比较

项目	ISR 组( $n=47$ )	非 ISR 组( $n=210$ )	$t/Z$	$P$
TG( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	3.94 $\pm$ 1.25	3.74 $\pm$ 1.22	0.987	0.325
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	2.93 $\pm$ 0.96	2.49 $\pm$ 0.90	2.983	0.003
D-二聚体[ $M(Q_1, Q_3)$ , mg/L]	0.63(0.52, 0.72)	0.45(0.39, 0.53)	-6.196	<0.001
肌酐( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	79.45 $\pm$ 17.12	73.55 $\pm$ 16.01	2.244	0.026
ADP 抑制率( $\bar{x}\pm s$ , %)	58.09 $\pm$ 14.63	74.25 $\pm$ 10.14	-7.194	<0.001
直接胆红素( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	3.78 $\pm$ 1.16	5.34 $\pm$ 1.53	-7.817	<0.001
间接胆红素( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	8.83 $\pm$ 3.37	9.91 $\pm$ 3.44	-2.871	0.004
鸢尾素( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	157.46 $\pm$ 15.99	189.49 $\pm$ 22.64	-11.415	<0.001
Metrnl( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)	113.49 $\pm$ 24.58	150.65 $\pm$ 22.30	-10.134	<0.001

表 4 多因素 logistic 回归分析结果

因素	$B$	Wald	OR	95%CI	$P$
LDL-C	-1.670	0.109	0.846	0.313~2.284	0.742
肌酐	0.200	0.593	1.020	0.969~1.074	0.441
间接胆红素	-0.235	3.182	0.790	0.610~1.023	0.074
D-二聚体	0.436	7.967	1.547	1.284~1.827	0.021
ADP 抑制率	-0.168	11.356	0.846	0.767~0.932	0.001
直接胆红素	-1.202	10.936	0.301	0.147~0.613	0.001
鸢尾素	-0.081	16.154	0.922	0.887~0.960	0.000
Metrnl	-0.072	13.837	0.931	0.896~0.966	0.000

## 2.5 血清鸢尾素、Metrnl 水平对 PCI 术后发生 ISR 的预测价值

血清鸢尾素水平的 ROC 曲线下面积为 0.878,最佳截断值为 173.565 ng/L,灵敏度为 75.7%,特异度为 87.2%,95%CI 为 0.835~0.922;血清 Metrnl 水平的 ROC 曲线下面积为 0.865,最佳截断值为 130.885 pg/L,灵敏度为 81.4%,特异度为 80.9%,

95%CI 为 0.803~0.926;两者联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.954,灵敏度为 91.4%,特异度为 91.5%,95%CI 为 0.926~0.981,见图 1。

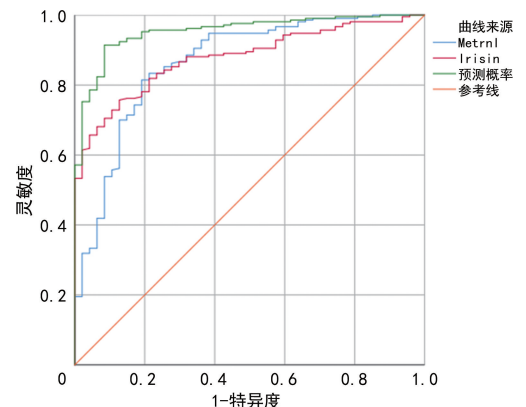


图 1 血清鸢尾素、Metrnl 水平预测的 ROC 图

## 3 讨论

支架内 NA 是晚期 ISR 的主要原因之一,其机制主要包括炎症反应和内皮功能不全造成的血管内皮平滑肌细胞过度增殖。炎症反应在 NA 的形成中起

重要作用,球囊及支架扩张造成血管壁损伤,激发炎症反应和大量细胞因子释放,且支架作为异物激活了凝血系统<sup>[14]</sup>。炎症细胞因子释放后,大量单核细胞向内皮迁移并转化为巨噬细胞,造成持续的炎症反应<sup>[15]</sup>。第二代药物洗脱支架可以抑制内皮过度增殖,但也使新生内皮细胞丧失了某些正常功能,导致脂质或炎症细胞迁移到血管壁内<sup>[4,16]</sup>。药物洗脱支架对内膜的抗增殖作用导致新内膜覆盖不完全,促进了 NA 的发生、发展,与持续的炎症反应共同造成了血管内皮的延迟愈合,严重影响远期预后<sup>[15-19]</sup>。

鸢尾素源自含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白 5(FNDC5),主要由骨骼肌和心肌产生,参与全身代谢,并在改善代谢功能障碍中有巨大潜力。有研究证实,在动脉粥样硬化小鼠中,补充鸢尾素可以明显改善内皮功能障碍,减少细胞凋亡,明显减少动脉粥样硬化斑块面积<sup>[20]</sup>。单核细胞作为一种重要的炎症细胞,在动脉粥样硬化的发展过程中被募集到动脉壁的内皮下层,分化为巨噬细胞和泡沫细胞,而细胞黏附分子上调是单核细胞浸润的先决条件。细胞研究表明,鸢尾素可以通过抑制 ROS/p38/MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制氧化低密度脂蛋白(oxLDL)诱导的泡沫细胞形成和单核细胞黏附,还可以抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),减少血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的表达,从而减缓动脉粥样硬化的发展过程<sup>[21]</sup>。内皮损伤是动脉粥样硬化的重要决定因素,也是脂质沉积、炎症细胞黏附和内膜纤维钙化增厚的先决条件。内皮功能障碍引起的血管并发症是导致 2 型糖尿病患者死亡的主要原因。在 2 型糖尿病患者中,鸢尾素可以通过抑制信号通路减少氧化/硝化应激来部分缓解内皮功能障碍,延缓血管病变。鸢尾素还通过抑制活性氧介导的炎症、激活自噬、抑制细胞凋亡和内皮细胞增殖来改善冠心病。氧化应激会加速动脉粥样硬化进展,而超氧化物歧化酶能通过抗氧化酶和清除自由基途径来减轻细胞损伤,减少动脉粥样硬化的发生。鸢尾素可通过增加超氧化物歧化酶表达,减少小鼠心肌梗死面积。研究表明,冠心病患者的冠状动脉病变狭窄程度和心血管不良事件发生率呈负相关<sup>[8,22-23]</sup>。然而,关于鸢尾素与 ISR 相关性的临床研究较少,而本研究发现,ISR 患者组鸢尾素水平明显低于非 ISR 组。

Metnrl 是一种新发现的细胞因子,由白色脂肪组织和骨骼肌分泌,作用于调节巨噬细胞活化、能量消耗、胰岛素抵抗和脂质代谢<sup>[24-25]</sup>。脂肪组织是一种内分泌和免疫器官,通过介导多种不同的分泌肽和蛋白质(脂肪因子),在代谢、胰岛素抵抗、心脑血管功能、炎症和免疫中发挥作用<sup>[26]</sup>。在脂肪组织中,Metnrl 诱导白细胞介素(IL)-4、IL-10、IL-13 和转化生长因子(TGF)- $\beta$  等抗炎因子表达,减少肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  等促炎因子表达,并通过过氧化物酶体增殖

物激活受体(PPAR)- $\gamma$  和代谢激活来发挥胰岛素增敏作用。研究表明,Metnrl 可以激活 AMPK 或 PPAR- $\delta$  依赖性信号通路,从而拮抗脂多糖诱导的炎症<sup>[9]</sup>。关于 Metnrl 与动脉粥样硬化形成和发展的研究较少,其具体机制并不清楚。炎症、胰岛素抵抗、血脂异常在动脉粥样硬化的形成和发展过程中发挥重要作用,这提示 Metnrl 与冠心病、ISR 之间可能有重要联系。基础研究表明,小鼠心肌细胞通过 PPAR- $\alpha$  途径控制表达和释放 Metnrl,可以抑制心脏肥大与心肌纤维化发展,从而改善心力衰竭预后<sup>[27]</sup>。由腺相关病毒血清型 9 在心脏特异性过表达 Metnrl 可明显改善盐酸多柔比星(DOX)心脏毒性处理小鼠的氧化应激、细胞凋亡、心功能障碍和生存状态<sup>[28]</sup>。LIU 等<sup>[29]</sup>的临床病例对照研究显示,冠心病患者血清 Metnrl 水平降低且下降程度与冠状动脉病变呈正相关。YILMAZ 等<sup>[30]</sup>进一步研究发现非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者的 Metnrl 水平低于 STEMI 患者。本研究发现,ISR 患者组 Metnrl 水平明显低于非 ISR 组。

鸢尾素、Metnrl 在增加白色脂肪组织褐变,调节能量代谢和改善胰岛素抵抗方面均发挥了重要作用<sup>[30]</sup>。越来越多的证据表明,两者通过抑制氧化应激、改善血脂异常、对抗炎症、减少细胞损伤和恢复内皮功能来预防动脉粥样硬化<sup>[10-11]</sup>。本研究发现,血清鸢尾素水平与 Metnrl 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。

D-二聚体作为机体内纤维蛋白溶解的特异性标志物,其水平升高往往反映血液呈高凝状态,提示可能形成血栓。在手术过程中,球囊扩张损伤内皮组织,导致血小板凝集,凝血途径激活,引起 D-二聚体升高。本研究发现,ISR 组患者 D-二聚体水平高于非 ISR 组,与相关研究结果一致<sup>[31-32]</sup>。ADP 通过 P2Y1 和 P2Y12 受体对血小板功能发挥作用,通过降低 ADP 在 P2Y12 受体的作用来提供有效抗血栓治疗的药物已应用于临床<sup>[33]</sup>。ADP 受体抑制率广泛用于抗血小板药物(P2Y12 受体抑制剂)的使用评价上。本研究发现,ADP 受体抑制率与 ISR 发生率呈负相关( $P < 0.05$ )。血清胆红素与氧化应激和炎症标志物密切相关。有动物实验表明,胆红素可减少动脉粥样硬化斑块面积并稳定斑块<sup>[34]</sup>。本研究结果显示,ISR 组患者胆红素水平高于非 ISR 组。

本研究存在一定局限性:(1)样本量较小;(2)由于患者晚期行冠状动脉复查多是因为发生心绞痛等不适,ISR 发生率可能高于自然发生率,不能完全排除病例选择偏倚;(3)由于没有使用血管内超声或光学相干断层扫描,ISR 的诊断可能出现某些信息偏差。后期需要开展大规模和多中心研究,以确认鸢尾素、Metnrl 作为 ISR 潜在生物标志物的具体作用。

综上所述,在 PCI 治疗后发生 ISR 的冠心病患者血清中,鸢尾素、Metnrl 水平、ADP 受体抑制率、直接

胆红素水平明显降低,而 D-二聚体水平明显升高,鸢尾素、Metnrl、ADP 受体抑制率、直接胆红素水平升高是 ISR 的保护因素,D-二聚体水平升高是 ISR 的危险因素。鸢尾素、Metnrl 水平在预测冠心病患者 PCI 后 ISR 发生方面具有较高的效能,联合两项指标可提高预测准确性,说明鸢尾素、Metnrl 可作为冠心病患者预后的评价指标,有望成为预测 ISR 的非侵入性生物标志物。

## 参考文献

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8):153-639.
- [2] ISTANBULLU O B, AKDOGAN G. Influences of stent design on in-stent restenosis and major cardiac outcomes: a scoping review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2022, 13(1):147-169.
- [3] AOKI J, TANABE K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(1):23-29.
- [4] ZHANG D M, CHEN S L. Potential mechanisms of in-stent neointimal atherosclerotic plaque formation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(3):388-393.
- [5] SLATE-ROMANO J J, YANO N, ZHAO T C. Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-mediated metabolic syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 552:111676.
- [6] VLIORA M, GRILLO E, CORSINI M, et al. Irisin regulates thermogenesis and lipolysis in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2022, 1866(4):130085.
- [7] PAN J A, ZHANG H, YU Q, et al. Association of circulating irisin levels and the characteristics and prognosis of coronary artery disease[J]. *Am J Med Sci*, 2021, 362(1):63-71.
- [8] ZHANG H, WU X, LIANG J, et al. Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80:101680.
- [9] JUNG T W, PYUN D H, KIM T J, et al. Meteorin-like protein (METRNL) /IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PP-ARdelta-mediated signaling pathways[J]. *Adv Med Sci*, 2021, 66(1):155-161.
- [10] KHAJEBISHAK Y, FAGHFOURI A H, SOL-EIMANI A, et al. Exploration of meteorin-like peptide (metnrl) predictors in type 2 diabetic patients: the potential role of irisin, and other biochemical parameters[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2022, 44(2):127-135.
- [11] CHERIAN P, AL-KHAIRI I, JAMAL M, et al. Association between factors involved in bone remodeling (osteocalcin and OPG) with plasma levels of irisin and meteorin-like protein in people with T2D and obesity[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:752892.
- [12] MEHTA A, SHAPIRO M D. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(3):168-179.
- [13] KAWAI K, VIRMANI R, FINN A V. In-stent restenosis[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2022, 11(4):429-443.
- [14] SANO M, AKAGI D, NAITO M, et al. Systemic single administration of anti-inflammatory microRNA 146a-5p loaded in polymeric nanomedicines with active targetability attenuates neointimal hyperplasia by controlling inflammation in injured arteries in a rat model[J]. *FASEB J*, 2022, 36(9):e22486.
- [15] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):131.
- [16] MIANO J M, FISHER E A, MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2021, 143(21):2110-2116.
- [17] SHENG G, ZHOU J, ZHANG C, et al. Relationship between Lp-PLA2 and in-stent restenosis after coronary stenting: a 3-year follow-up study[J]. *Scott Med J*, 2021, 66(4):178-185.
- [18] GIUSTINO G, COLOMBO A, CAMAJ A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(4):348-372.
- [19] MAHERONNAGHSH M, NIKTAB I, ENA-YATI S, et al. Differentially expressed miR-152, a potential biomarker for in-stent restenosis (ISR) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of coronary artery disease (CAD) patients[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(4):1137-1147.
- [20] CHEN J, LI K, SHAO J, et al. Irisin suppresses nicotine-mediated atherosclerosis by attenuating endothelial cell migration, proliferation, cell cycle arrest, and cell senescence[J]. *Front*

Cardiovasc Med, 2022, 9: 851603.

- [21] WASEEM R, SHAMSI A, MOHAMMAD T, et al. FNDC5/irisin: physiology and pathophysiology[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 1118.
- [22] DONG X, FU W, DENG Y, et al. Lower serum irisin levels are associated with the increasing mortality of cardiovascular and cerebrovascular diseases in hemodialysis patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6052-6061.
- [23] LIN C, GUO Y, XIA Y, et al. FNDC5/irisin attenuates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes mouse model by activation of integrin  $\alpha V/\beta 5$ -AKT signaling and reduction of oxidative/nitrosative stress[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 160: 27-41.
- [24] TOK O, KISIOGLU S V, ERSOZ H O, et al. Effects of increased physical activity and/or weight loss diet on serum myokine and adipokine levels in overweight adults with impaired glucose metabolism[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(5): 107892.
- [25] LU Q B, DING Y, LIU Y, et al. Metrnl ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *J Adv Res*, 2022, 3(51): 161-179.
- [26] CYPESS A M, INGELFINGER J R. Reassessing human adipose tissue[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(8): 768-779.
- [27] CELIA R, GEMMA F, AINA C, et al. Meteorin-like/Meteorin- $\beta$  protects heart against cardiac dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20201206.
- [28] CAN H, XIN Z, PENG S, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101747.
- [29] LIU S, CUI F, NING K, et al. Role of irisin in physiology and pathology[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 962968.
- [30] YILMAZ M, CAGRI G M, ILHAN N. Subfatin concentration decreases in acute coronary syndrome[J]. *Biochem Med*, 2022, 32(2): 020704.
- [31] 蔡喜, 李银萍, 王涵钰. 血管生成素样蛋白 4 与经 PCI 治疗的冠心病患者支架内再狭窄的关系分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(24): 3360-3363.
- [32] 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): 497-499.
- [33] FENG M, HECHLER B, ADAM F, et al. ADP receptor P2Y12 is the capstone of the cross-talk between  $Ca^{2+}$  mobilization pathways dependent on  $Ca^{2+}$  ATPases sarcoplasmic/endoplasmic reticulum type 3 and type 2b in platelets[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(1): 100004.
- [34] CHEN W, TUMANOV S, STANLEY C P, et al. Destabilization of atherosclerotic plaque by bilirubin deficiency[J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 812-827.

(收稿日期: 2023-08-15 修回日期: 2024-01-30)

(编辑: 张芄捷)

(上接第 865 页)

- [21] 金力荣, 杨麦青, 徐洪波, 等. TGF- $\beta 1$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6 在早期胚胎停育中的意义[J]. *医学信息*, 2022, 35(11): 93-96.
- [22] ABBAS M, FAGGIAN A, SINTALI D N, et al. Current and future biomarkers in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1688-1700.
- [23] LAPRESA M, PARMA G, PORTUESI R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(10): 1171-1181.
- [24] RED-HORSE K, ZHOU Y, GENBACEV O, et al. Science in medicine trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(6): 744-754.
- [25] RAHNAMA F, SHAFIEI F, GLUCKMAN P D, et al. Epigenetic regulation of human trophoblastic cell migration and invasion[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11): 5275-5283.
- [26] 王冬亮, 胡滨, 刘玉玲. TGF- $\beta 1$  和 E-Cad 的表达对胚胎停育的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(11): 1372-1374, 1378.
- [27] 张玉杰, 彭景樵, 卿素珠. TGF- $\beta 1$  对人蜕膜基质细胞中趋化因子及其受体表达的影响[J]. *动物学杂志*, 2012, 47(2): 36-45.

(收稿日期: 2023-09-20 修回日期: 2023-12-29)

(编辑: 冯甜)