

预测经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的新型生物标志物

关硕 林飞 赵国安

【摘要】 支架内再狭窄(ISR)是经皮冠状动脉介入术(PCI)晚期失败的主要原因,严重影响预后,早期诊断 ISR 尤为重要。新型生物标志物具有早期预测 ISR 的潜力。代谢组学通过分析代谢产物、非编码 RNA 等指标反映病理过程,可预测早期 ISR;血细胞参数如红细胞分布宽度等可独立预测 ISR 的发生;炎症反应相关生物标志物与 ISR 密切相关;反映不同途径 ISR 进程的指标可分别预测术后血栓形成、新动脉粥样硬化和钙化进展以及老年人群 ISR 的发生。

【关键词】 再狭窄;生物标志物;代谢组学;非编码 RNA

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.002

经皮冠状动脉介入术(PCI)是治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的重要方法,尽管具有抗增殖功能的第二代药物洗脱支架(DES)已在临床上大规模使用,但是支架内再狭窄(ISR)仍然是 PCI 治疗晚期失败的主要原因^[1]。置入第二代 DES 后,10 年内靶病变血运重建(TLR)的发生率约为 20%^[2]。ISR 指在支架段或其边缘(与支架距离 5 mm 以内)再次出现管腔直径狭窄 $>50\%$,诊断的金标准是冠状动脉造影,狭窄程度由 2 名或以上有经验的介入医师判断^[3]。冠状动脉计算机断层扫描血管造影(CTA)是最好的诊断 ISR 的无创手段,但厚柱支架、分叉处支架显影效果较差^[4]。

生物标志物是可以指示正常的生物学过程、致病过程或指导治疗的生化指标,有重要的科研及临床意义。联合使用生物标志物有望提高 ISR 诊断的准确性。本文介绍对 ISR 具有早期诊断潜力的生物标志物。

1 代谢组学生物标志物

近年来代谢组学发展迅速,代谢组学可以对某一样品(如血样)中相对分子量 $<1\ 000$ 的小分子代谢产物进行定性和定量分析,从而判断生物体的病理生理状态。这些小分子代谢物可能整合了近端遗传、表观遗传、转录组和环境影响等信息。在人

体内,鞘脂和磷脂脂质激活途径不同,使用富集分析显示,包括 4 种磷脂、1 种鞘磷脂和 1 种神经酰胺在内的 6 种代谢物的水平可以用来预测 ISR,为识别支架置入 6 个月后可能发生 ISR 的患者提供依据。6 种代谢物水平预测 ISR 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积为 0.94,预测 ISR 的灵敏度和特异度分别为 91%和 89%^[5]。一项纳入 400 例 PCI 术后患者的临床试验,在 PCI 术后 1 个月对患者血浆进行代谢组学分析,发现并验证了一组血浆代谢物(由 6 种代谢产物组成)有望用于诊断 ISR。与对照组相比,该组生物标志物诊断的敏感度为 91%,特异度为 90%,独立诊断的准确度为 90%,提示与常规影像手段相比,代谢组学可提供更早期的诊断信息^[6]。另一项回顾性研究中纳入 ISR 患者 50 例,正常对照者 50 例,多元逐步 logistic 回归分析发现,高密度脂蛋白相关 1 磷酸鞘氨醇(HDL-S1P)是 ISR 的独立预测因子($OR = 0.846, 95\%CI: 0.767 \sim 0.932, P = 0.001$),最佳截断值为 30.37 ng/mL,敏感度为 90%,特异度为 52%^[7]。

2 非编码 RNA 的生物标志物

非编码 RNA(ncRNA)是不翻译为蛋白质的 RNA,直接在 RNA 水平上行使生物学功能,可用于预测 ISR。其中微小 RNA(miRNA)是能够调节大量基因表达的短链 RNA,已被建议作为多种心血管疾病的生物标志物^[8]。一项纳入 42 例患者的研究

发现,首次出现冠状动脉单支病变的患者行 PCI 治疗 1 年后,发生 ISR 的患者血清 miR-17 水平显著升高,而组织金属蛋白酶抑制物-1(TIMP-1)和白细胞介素(IL)-6 水平则显著降低。TIMP-1 和 IL-6 的水平随着 miR-17 的升高而降低,这表明 miRNA-17 可反映血管内炎性反应水平,预测 ISR^[9]。多项观察性研究显示,不同类型的 miRNA 可用于预测 ISR,见表 1。长链非编码 RNA(lncRNA)是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,由 RNA 聚合酶Ⅱ转录形成。因其可反映多种病理过程,已有研

究将其作为 ISR 潜在的生物标志物^[10]。在血管平滑肌细胞(VSMC)中,linc-POU3F3 可通过 POU3F3/miR-449a/Krüppel 样因子 4(KLF4)途径促进 VSMC 的表型转化,促进 VSMC 的增殖和迁移,通过检测 miR-449a 水平可以预测 ISR 的发生^[11]。一项纳入 444 例患者的研究中,多元 logistic 回归分析显示血浆 lncRNA 抗体单独作为 ISR 的预测因子时,OR = 2. 21 (95% CI: 1. 68 ~ 2. 92, $P < 0. 001$),提示 lncRNA 抗体可预测 ISR 预后^[12]。

表 1 非编码 RNA 作为 ISR 生物标志物的临床研究

生物标志物	<i>n</i>	随访时间	ROC 面积	95%CI	<i>P</i> 值	灵敏度/%	特异度/%	参考文献
miRNA-17	ISR 组 14 例,对照组 28 例	1 年	0. 87	0. 759~0. 981	<0. 001		78. 6	[8]
miRNA-145	ISR 组 181 例,对照组 52 例	6~12 个月	0. 88	0. 791~0. 987	<0. 001	88. 7	83. 1	[12]
miRNA-143			0. 82	0. 755~0. 963	<0. 001	82. 1	80. 1	
miRNA-100			0. 61	0. 372~0. 757	<0. 05	60. 2	68. 9	
miRNA-21			0. 57	0. 372~0. 757	<0. 05	50. 1	68. 6	
miRNA-23b	142 例(ISR≥50%)	6 个月	0. 70	0. 620~0. 800	<0. 000 1	59. 0	84. 0	[13]
miRNA-143			0. 69	0. 600~0. 780	<0. 000 1	56. 0	82. 0	
miRNA-143/145	ISR 组 63 例,对照组 63 例	1 年	0. 84	0. 767~0. 912	<0. 01	80. 3	78. 7	[14]

3 血细胞相关参数

血细胞相关参数可反映炎症反应和血小板活化过程,预测 DES 置入后 ISR 的发生。研究发现,红细胞分布宽度(RDW)与许多心血管疾病的发生和预后有关^[16]。在一项纳入 261 例患者的回顾性研究中,根据第二次造影结果将患者分为非 ISR 组($n = 143$)和 ISR 组($n = 118$),多元 logistic 回归分析发现术前 RDW 可独立预测 ISR 的发生^[17]。在另一项纳入 281 例不稳定心绞痛术后患者(ISR 组 47 例、非 ISR 组 234 例)的研究中,多元 logistic 回归分析显示 RDW 是 ISR 发生的独立危险因素,OR = 1. 5(95%CI: 1. 32~1. 76)^[18]。由于炎症反应可使 RDW 升高,因此 RDW 可能是通过侧面反映炎症反应严重程度预测 ISR。单核细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇的比值(MHR)可以预测裸金属支架(BMS)置入后发生的 ISR。一项纳入 468 例心绞痛患者的研究在成功置入 BMS 后随访 14 个月,发现与非 ISR 组相比,ISR 组的 MHR 显著升高,(OR = 3. 64,95%CI: 2. 45~4. 84),提示 MHR 可作为 BMS 置入后 ISR 的独立预测因子^[19]。

4 炎症反应相关生物标志物

炎症反应在 PCI 术后 ISR 形成中的作用已被证实^[20]。支架或球囊可造成血管内皮机械损伤,引起局部炎症反应,促使白细胞募集,引发炎症级联反应,最终引起 ISR。检测炎症反应相关指标,可以提前预测 ISR 的发生^[21]。白细胞、树突状细胞(DC)等表达的 Toll 样受体(TLR)是经典的天然免疫模式识别受体,在 ISR 的形成中发挥重要作用。一项纳入 107 例患者的临床试验根据冠状动脉造影结果将患者分为初发组(第一次接受 DES 置入, $n = 38$)、非 ISR 组(置入 DES 后未发生 ISR, $n = 36$)、ISR 组(置入 DES 后发生 ISR, $n = 33$),结果发现 ISR 组 TLR3 和 TLR4 水平明显高于非 ISR 组,甚至高于初发组,提示 TLR3 和 TLR4 有望成为预测 DES 发生 ISR 的非侵入性生物标志物^[22]。多项前瞻性研究表明,炎症反应相关生物标志物与术后 ISR 的发生关系密切。一项纳入 198 例 PCI 术后患者的回顾性临床试验根据第二次冠脉造影结果将患者分为再狭窄组和非再狭窄组,多元 logistic 回归分析显示肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF,

OR = 2.185, 95%CI: 1.103~4.014) 和 IL-18 (OR = 2.079, 95%CI: 1.208~4.027) 是再狭窄的危险因素^[23]。一项纳入 100 例研究对象 (ISR 组 50 例、非 ISR 组 50 例) 的临床研究根据内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1) 水平的四分位数分为 4 组, logistic 回归分析显示 4 组间 ESM-1 水平是 ISR 的独立预测因子 (OR = 8.65, 95%CI: 3.56~20.94)^[24]。此外, 将反映炎症反应的 S100 钙结合蛋白 A12 (S100A12) 纳入已建立的 ISR 风险预测模型中, 该模型的预测能力可显著提高^[25]。尽管血管内首次发生动脉粥样硬化与 PCI 术后 ISR 触发因素不同, 前者为内皮细胞功能失调, 后者为血管损伤、内皮剥脱, 但是两者之后的发展过程有相似之处^[26]。基于炎症反应在动脉粥样硬化形成中的作用, 反映炎症反应进程的因子如趋化因子等, 也具有成为 ISR 生物标志物的潜力。

5 其他

ISR 的发生涉及多种机制, 因此联合反映不同途径 ISR 进程的生化指标可提高临床诊断的敏感度和特异度。凝血酶诱导的血小板纤维蛋白凝集强度 (TIP-FCS) 因反映术后血栓而可预测 ISR。在一项纳入 170 例研究对象的临床试验中, ISR 组 ($n = 70$) 的 TIP-FCS 明显高于非 ISR 组, 该指标具有预测 ISR 患者血栓前状态的潜力^[27]。非对称二甲基精氨酸 (ADMA) 能够反映 ISR 中的新动脉粥样硬化和钙化的进展。在一项纳入 45 例 ISR 患者的研究中, 经光学相干断层扫描 (OCT) 证实, 有新动脉粥样硬化和支架内钙化的患者 ADMA 水平升高明显。使用多变量分析显示血浆 ADMA 水平是新动脉粥样硬化 ($P = 0.008$) 和支架内钙化 ($P < 0.001$) 的重要预测指标, 可预测 ISR 中新动脉粥样硬化与钙化进展^[28]。血清中基质金属蛋白酶 (MMP)、髓过氧化物酶 (MPO) 水平的升高可预测 BMS 植入后 ISR 发生。Pleva 等^[29] 对 222 例患者 (ISR 组 111 例、非 ISR 组 111 例) 的血清进行检测, 使用多变量回归分析后发现, ISR 组 MMP-3 (OR = 1.013, 95%CI: 1.004~1.023)、MMP-9 (OR = 1.014, 95%CI: 1.008~1.020)、MPO (OR = 1.003, 95%CI: 1.001~1.005) 明显升高, 具有预测 BMS 后 ISR 的潜力^[29]。

反映氧化应激的生物标志物也可以用于预测 ISR。在对 283 例发生 ISR 的老年患者 (≥ 80 岁) 进行血清学分析后发现, 超氧化物歧化酶 3 (SOD3)、一

氧化氮 (NO) 水平明显降低, 丙二醛 (MDA)、丙烯醛 (ACR) 水平明显升高, 这些生物标志物可以反映 ISR 晚期动脉粥样硬化的进展。这提示反映氧化应激的生物标志物有预测老年患者术后预后的潜力^[30]。

6 展望

新型生物标志物预测 PCI 术后发生 ISR 的真实性及有效性尚需要循证学证据支持。代谢组学指标特异性较强, 但花费较高; ncRNA 种类繁多, 如何选择仍需慎重考虑; 血细胞参数、炎症因子指标廉价易得, 但特异性略差; 反映氧化应激等的指标预测 ISR 不够全面, 仍有较大改善空间。如何从众多的新型生物标志物中找到最佳选择对加快临床转化至关重要, 未来新型生物标志物将有望发挥诊断 ISR 的早期无创性优势, 进一步完善 ISR 诊断体系。

参考文献

- [1] Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(21):2664-2678.
- [2] Kufner S, Joner M, Thannheimer A, et al. Ten-year clinical outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2019, 139(3):325-333.
- [3] Alfonso F, Byrne RA, Rivero FA, et al. Current treatment of in-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(24):2659-2673.
- [4] Dai T, Wang JR, Hu PF. Diagnostic performance of computed tomography angiography in the detection of coronary artery in-stent restenosis: evidence from an updated meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2018, 28(4):1373-1382.
- [5] Quyyumi AA, Samman TA, Jones DP. A small molecule solution to the vexing problem of restenosis: predicting restenosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(13):1317-1319.
- [6] Cui S, Li K, Ang L, et al. Plasma phospholipids and sphingolipids identify stent restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(13):1307-1316.
- [7] Jing XD, Wei XM, Deng SB, et al. The relationship between the high-density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine-1-phosphate (S1P) and coronary in-stent restenosis[J]. Clin Chim Acta, 2015, 446:248-252.
- [8] De Rosa S, Eposito F, Carella C, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(6):1000-1010.
- [9] Jiang F, Zhang X, Lu YM, et al. Elevated level of miR-17 along with decreased levels of TIMP-1 and IL-6 in plasma

- associated with the risk of in-stent restenosis [J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(5):423-429.
- [10] Indolfi C, Iaconetti C, Gareri C, et al. Non-coding RNAs in vascular remodeling and restenosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114:49-63.
- [11] Zhang J, Gao F, Ni T, et al. Linc-POU3F3 is overexpressed in in-stent restenosis patients and induces VSMC phenotypic transformation via POU3F3/miR-449a/KLF4 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7):4481-4490.
- [12] Fang W, Xi S, Liu CW, et al. Prognostic value of plasma long noncoding RNA ANRIL for in-stent restenosis [J]. *Medical Science Monitor*, 2017, 23:4733-4739.
- [13] He M, Gong Y, Shi J, et al. Plasma microRNAs as potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112043.
- [14] Saavedra N, Rojas G, Herrera J, et al. Circulating miRNA-23b and miRNA-143 are potential biomarkers for in-stent restenosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020;2509039.
- [15] Yuan Y, Liu X, Hao S, et al. Plasma levels of miR-143 and miR-145 are associated with coronary in-stent restenosis within 1 year of follow-up after drug-eluting stent implantation [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(12):756.
- [16] Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Dis Markers*, 2017;7089493.
- [17] Qian H, Luo Z, Xiao C, et al. Red cell distribution width in coronary heart disease prediction of restenosis and its relationship with inflammatory markers and lipids [J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1115):489-494.
- [18] Zhao K, Li Y, Jin Z, et al. The association of red blood cell distribution width with drug-eluting stent restenosis in unstable angina pectoris patients [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191:1-3.
- [19] Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count-to-HDL cholesterol ratio [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1):186.
- [20] Celik T, Iyisoy A, Barindik N, et al. Glucocorticoids in the prevention of in-stent restenosis: the role of inflammation [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 135(3):403-405.
- [21] Drachman DE, Simon DI. Inflammation as a mechanism and therapeutic target for in-stent restenosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2005, 7(1):44-49.
- [22] Liang S, Aiqun M, Jiwu L, et al. TLR3 and TLR4 as potential clinical biomarkers for in-stent restenosis in drug-eluting stents patients [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(2):424-430.
- [23] Jiang H, Liu W, Liu Y, et al. High levels of HB-EGF and interleukin-18 are associated with a high risk of in-stent restenosis [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(11):907-912.
- [24] K p A, Toprak C, Bayam E, et al. Serum endocan levels predict drug-eluting stent restenosis in patients with stable angina pectoris [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36(2):111-117.
- [25] Liang H, Cui Y, Bu H, et al. Value of S100A12 in predicting in-stent restenosis in patients with coronary drug-eluting stent implantation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1):211-218.
- [26] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9):1135-1143.
- [27] Bliden KP, Tantry US, Gesheff MG, et al. Thrombin-induced platelet-fibrin clot strength identified by thrombelastography: a novel prothrombotic marker of coronary artery stent restenosis [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(2):168-178.
- [28] Huang WC, Teng HI, Chen HY, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and in-stent restenosis tissue characteristics assessed by optical coherence tomography [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 289:131-137.
- [29] Pleva L, Kusnierova P, Plevova P, et al. Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(4):586-594.
- [30] Li X, Zhang F, Zhou H, et al. Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for in-stent reocclusion in advanced age patients after coronary stenting [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(28):3359-3365.

(收稿:2020-12-18 修回:2021-05-09)

(本文编辑:胡晓静)