

血清 CTRP5 水平与冠状动脉药物洗脱支架术后 再狭窄的关系

潘春仰 邱建平 陆 林 沈卫峰

【摘要】 目的:探讨血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5(CTRP5)表达水平与冠状动脉(冠脉)药物洗脱支架置入术后支架内再狭窄(ISR)的相关性。 方法:入选 152 例雷帕霉素支架置入术后至少 1 年且冠脉造影复查确诊为 ISR 患者(ISR 组),并选择同期 154 例年龄和性别匹配但未发生 ISR 的患者为对照组。记录两组的临床特征、生化指标、冠脉病变和介入治疗情况。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CTRP5 水平。应用多因素 Logistic 回归分析,分析与 ISR 相关的因素。 结果:与对照组相比,ISR 组既往心肌梗死史、糖尿病和吸烟较多,血清 CTRP5、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著增高,但左室射血分数减低(P 均 <0.05)。尽管两组的冠脉病变支数和支架置入部位无显著差异,但 ISR 组支架直径较小、长度较长,分叉病变多见($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,CTRP5、既往心肌梗死史、糖尿病、hs-CRP、支架长度是 ISR 的独立危险因素,而支架直径、左室射血分数与 ISR 呈负相关。 结论:血清 CTRP5 水平升高可能与冠脉药物洗脱支架术后再狭窄发生有关。

【关键词】 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;经皮冠状动脉介入;药物洗脱支架;再狭窄

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.04.017

Relationship between serum CTRP5 level and in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation PAN Chunyang¹, QIU Jianping², LU Lin³, SHEN Weifeng³. 1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Department of Cardiology, Gongli Hospital, Shanghai 200135, China; 3. Department of Cardiology, Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 **Objective:** To determine the relationship between serum C1q/TNF-related protein 5 (CTRP5) and in-stent restenosis (ISR) after drug-eluting stent (DES) based on percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** Clinical profiles and biochemical measurements were recorded, and coronary angiographic and interventional features were determined in 152 patients with angiographic ISR and 154 age- and sex-matched patients without ISR at least one year after PCI with sirolimus-eluting stent implantation. Serum CTRP5 levels were assessed using an ELISA kit. Multivariate Logistic regression analysis was performed to determine the independent factors for ISR. **Results:** Compared with non-ISR patients, those with ISR had higher incidence of prior myocardial infarction and were more likely to be diabetic and cigarette smokers. Serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B, high-sensitivity C-reactive protein, glycosylated hemoglobin, and CTRP5 were higher, but left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower in patients with ISR. Despite similar degree of

基金项目:国家自然科学基金(30871084,309000589)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学(潘春仰);200135 上海市浦东新区公利医院心内科(邱建平);

200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科(陆 林,沈卫峰)

通信作者:沈卫峰,Email:rjshenweifeng@126.com

coronary disease and site of stent implantation, stent diameter was smaller, stent length was longer, and bifurcation stenting was more common in patients with ISR. The level of CTRP5 in ISR group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that prior myocardial infarction, diabetes, elevated CTRP5, hs-CRP and greater stent length were independent risk factors for ISR, whereas stent diameter and LVEF were inversely associated with ISR. **Conclusion:** Serum CTRP5 level is closely related to the coronary DES restenosis.

【Key words】 CTRP5; Percutaneous coronary intervention; Drug-eluting stent; Restenosis

支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)术后最常见的并发症之一,可增加再次血运重建率、再次心肌梗死率和全因死亡率^[1]。ISR 的发生机制复杂,主要与血管损伤、炎症反应、平滑肌细胞增生相关^[2]。脂肪细胞因子在冠心病及动脉粥样硬化中的作用开始被逐渐认识^[3]。近年研究发现,除脂联素外, C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q/TNF-related proteins, CTRPs)家族至少包括 15 个成员^[4-5],其中 CTRP5 被认为具有促动脉粥样硬化作用^[6-7],但其与冠脉药物洗脱支架术后 ISR 的相关性尚不清楚,本研究初步探讨血清 CTRP5 水平与 ISR 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从 2012 年 10 月至 2014 年 10 月在上海交通大学附属瑞金医院心脏科接受药物洗脱支架(DES)置入术的患者中,入选 152 例接受雷帕霉素 DES 置入术后 1 年或以上,且冠脉造影复查确诊为 ISR 患者(ISR 组),其中男性 120 例,女性 32 例,年龄 46~86 岁。选择同期 154 例年龄和性别匹配、未发生 ISR 的患者为对照组,其中男性 111 例,女性 43 例,年龄 41~86 岁。诊断标准根据 2009 年美国心脏病学院和美国心脏协会(ACC/AHA)修订的 PCI 指南。排除既往有冠脉旁路移植术、严重的心血管疾病(如心源性休克、严重心脏瓣膜病)、家族性高胆固醇血症、血脂异常、严重肝肾功能障碍者(肌酐 >2 倍正常上限、谷丙转氨酶 >2 倍正常上限)、甲状腺功能亢进或减退症、恶性肿瘤、血液系统疾病等患者。

1.2 方法

1.2.1 生化指标测定 采集空腹 8 h 后静脉血 10 mL,检测空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B、胱抑素 C、肌酐和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等。采用双抗体夹心酶联免疫法(ELISA)测定血清

CTRP5 (欧洲 BioVendor 公司,组间变异度 $<4\%$ 、组内变异度 $<8\%$)。

1.2.2 冠脉造影及定量分析 各例于充分双联抗血小板治疗后,经桡动脉路径行冠脉造影和 PCI 术^[2],并术中给予适量肝素。造影结果由 2 名经验丰富的冠脉介入医师分析,记录置入支架的血管部位、病变性质(慢性完全闭塞、分叉及弥漫病变)以及支架数量、直径、长度。

ISR 定义为原支架内或支架两端 5 mm 内狭窄程度 $\geq 50\%$ 。ISR $\geq 75\%$ 伴临床症状时,行再次血运重建治疗(通常再次置入支架)。手术成功标准为残余狭窄 $\leq 20\%$,TIMI 血流 3 级,且无急性并发症。

1.3 统计学分析

用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析,计算优势比(OR 值)及 95% 可信区间,以双侧 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

与对照组相比,ISR 组心肌梗死史、糖尿病和吸烟率较高,血清 hs-CRP、HbA1c、LDL-C 和载脂蛋白 B 水平明显较高($P < 0.05$);但高血压和高脂血症率、空腹血糖和三酰甘油及胱抑素 C 水平以及药物治疗无显著差异。ISR 组左室射血分数(LVEF)明显低于对照组(见表 1)。

2.2 血清 CTRP5 水平

ISR 患者血清 CTRP5 水平明显高于对照组(见表 1)。

2.3 两组冠脉病变及介入治疗比较

尽管两组的冠脉病变部位、血管支数无显著差异,但 ISR 组比对照组病变(支架)长度更长、支架直径较小。支架直径 <3 mm 的患者 ISR 发生率显著高于支架直径 ≥ 3 mm 者(67.1%对 32.9%)。此外,分叉病变介入治疗后 ISR 发生率增高,但慢性

完全阻塞病变对 ISR 无影响(见表 2)。在 152 例例接受再次冠脉内支架置入,均获成功,8 例行冠脉 ISR 患者中,119 例狭窄≥75%且有症状,其中 106 旁路移植术,其余患者接受药物治疗。

表 1 两组临床资料比较

参数	ISR 组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	65. 89 ± 9. 4	65. 55 ± 10. 9	- 0. 294	0. 769
男 : 女/例	120 : 32	111 : 43	1. 951	0. 162
吸烟/例(%)	70(46. 1)	51(33. 1)	5. 354	0. 021
高血压/例(%)	116(76. 3)	115(74. 7)	0. 111	0. 739
糖尿病/例(%)	66(43. 4)	47(30. 5)	5. 467	0. 029
高脂血症/例(%)	17(11. 2)	19(12. 3)	0. 098	0. 754
既往心肌梗死史/例(%)	55(36. 2)	40(26. 0)	3. 725	0. 050
hs-CRP/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	5. 98 ± 16. 76	1. 90 ± 5. 69	- 2. 808	0. 005
肌酐/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	87. 45 ± 69. 56	76. 29 ± 23. 22	- 1. 886	0. 060
HbA1c/%	6. 62 ± 1. 32	5. 73 ± 2. 31	- 3. 937	<0. 01
空腹血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5. 82 ± 2. 02	5. 55 ± 1. 84	- 1. 224	0. 222
三酰甘油/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1. 79 ± 1. 46	1. 65 ± 1. 37	- 0. 899	0. 370
胆固醇/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	3. 92 ± 1. 15	3. 83 ± 3. 47	- 0. 284	0. 777
HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1. 07 ± 0. 25	1. 07 ± 0. 32	0. 132	0. 895
LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2. 28 ± 0. 86	2. 01 ± 0. 77	- 2. 892	0. 004
载脂蛋白 A / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1. 21 ± 0. 22	1. 19 ± 0. 29	- 0. 472	0. 637
载脂蛋白 B / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0. 80 ± 0. 26	0. 69 ± 0. 24	- 3. 654	<0. 01
LVEF/%	61. 05 ± 9. 89	63. 76 ± 7. 03	2. 443	0. 015
β 受体阻滞剂/例(%)	136(89. 5)	130(84. 4)	1. 722	0. 189
ACEI 或 ARB/例(%)	137(90. 1)	147(95. 5)	3. 248	0. 071
他汀类药/例(%)	151(99. 3)	150(97. 4)	1. 790	0. 181
降糖药/例(%)	56(36. 8)	58(37. 7)	0. 022	0. 882
CTRP5/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0. 17 ± 0. 09	0. 15 ± 0. 08	- 2. 244	0. 026

表 2 两组冠脉病变及介入治疗参数比较

参数	ISR 组	对照组	t/χ^2 值	P 值
病变部位/例(%)				
左主干	7(4. 6)	2(1. 3)	2. 93	0. 087
左前降支	86(56. 6)	91(59. 1)	0. 19	0. 656
左旋支	53(34. 9)	39(25. 3)	3. 31	0. 069
右冠脉	57(37. 5)	64(41. 6)	0. 52	0. 468
病变血管数/例(%)				
单支病变	69(45. 4)	86(55. 8)	3. 34	0. 068
多支病变	59(38. 8)	45(29. 2)	3. 13	0. 076
术前狭窄程度/%	91. 72 ± 6. 47	89. 80 ± 7. 22	- 2. 44	0. 015
慢性完全闭塞病变/例(%)	28(18. 4)	18(11. 7)	2. 71	0. 099
分叉病变/例(%)	52(34. 2)	34(22. 1)	5. 57	0. 018
支架长度/mm	27. 88 ± 6. 53	26. 29 ± 5. 15	- 2. 38	0. 018
支架直径/mm	3. 002 ± 0. 49	3. 13 ± 0. 35	2. 75	0. 006
支架直径分层/支				
<3 mm/例(%)	102(67. 1)	78(50. 6)	8. 55	0. 003
≥3 mm/例(%)	50(32. 9)	76(49. 4)	8. 55	0. 003

2.4 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中有显著差异的参数作为自变量,以 ISR 作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分

析。结果显示,既往心肌梗死史、糖尿病史、血清 hs-CRP、CTRP5、小直径支架、长支架为术后 ISR 的独立危险因素(见表 3)。

表 3 Logistic 回归分析影响 PCI 后 ISR 的因素

参数	偏回归系数	标准误	Wald 值	OR	95%CI	P 值
既往心肌梗死史	0.70	0.35	3.91	2.01	1.00~4.04	0.04
糖尿病	0.79	0.34	5.36	2.21	1.13~4.33	0.02
hs-CRP	0.03	0.02	2.34	1.03	0.99~1.08	0.02
LVEF	-0.02	0.02	1.74	0.97	0.93~1.01	0.18
支架直径	-1.12	0.41	7.26	0.32	0.14~0.73	<0.01
支架长度	0.06	0.03	5.17	1.07	1.01~1.13	0.02
CTRP5	0.39	0.19	4.11	1.48	1.01~2.18	0.04

3 讨论

目前已有研究表明,CTRP 蛋白家族的表达与分布在不同组织中有差异^[8-13]。CTRP5 主要表达于视网膜上皮细胞、肝、肺、胎盘以及脑^[14]。CTRP 的突变 S163R 在影响其蛋白结构方面起决定性作用^[15-16]。一些 CTRP 家族蛋白可以和脂肪细胞因子相互作用并形成多功能结构域。在脂肪细胞因子缺失(或敲除)鼠体内发现了一些 CTRP 家族蛋白水平的代偿性增高。因此,检测血清 CTRP5 水平可能为其参与细胞代谢提供重要信息。

Schmid 等^[17]发现,CTRP5 mRNA 以及 CTRP5 蛋白在人和鼠脂肪细胞中广泛表达,并且在脂肪分化中被诱发,饱和脂肪酸能增强 CTRP5 在脂肪细胞中的表达。Mandal 等^[14]研究发现,CTRP5 参与免疫防御、炎症、细胞分化等过程,在炎症反应调控、平滑肌细胞增生中起着重要作用。目前已证实,CTRP3 对内皮细胞具有促增殖、迁移作用,单核细分泌的 CTRP3 可增加脂联素分泌^[18],进一步证明 CTRP3 对于炎症反应具有抑制效应^[13-21]。然而,Schmid 等^[17]研究发现,应用 siRNA 敲除 CTRP3 基因导致脂肪细胞中 CTRP5 表达上调,提示 CTRP5 对 CTRP3 起反向调节作用。为此,我们推测,ISR 组 CTRP5 水平明显升高可能与其加重血管损伤,抑制内皮细胞功能及血管舒张,激活平滑肌细胞增殖有关。

Park 等^[22]研究提示,CTRP5 是线粒体障碍的一个假定生物标志物,并通过激活 AMP 蛋白激酶(AMPK)调节肌细胞脂肪酸代谢,线粒体功能障碍导致胰岛素抵抗增加和细胞内 CTRP5 分泌表达,并揭示了 CTRP5 可干预改善心肌细胞的凋亡和胰岛素抵抗。Yang 等^[23]研究表明,CTRP5 通过激活

AMPK 和脂肪酸氧化,进一步预防和治疗肥胖症、胰岛素抵抗、2 型糖尿病。

本研究结果显示,ISR 组患者血清 CTRP5 水平明显升高,血清 CTRP5 水平增高是 DES 置入术后 ISR 的独立预测指标,CTRP5 可能作为心血管疾病新的预测指标及 ISR 后的治疗靶点。本实验因样本量及研究方法的限制,并未能阐明 CTRP5 的作用机制,我们将在后期进一步研究。

参 考 文 献

[1] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel eluting stent in patients with coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350(3):221-231.

[2] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation intravascular ultrasound analysis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(1): 9-14.

[3] Kravchun P, Kadykova O, Gabisoniia T. The role of adipokines in formation of lipid and carbohydrate metabolic disorders in patients with cardiovascular disease[J]. Georgian Med News, 2012, (213):26-31.

[4] Schaffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23(4): 194-204.

[5] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(28):10302-10307.

[6] Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, et al. Brain adipocytokine action and metabolic regulation[J]. Diabetes, 2006, 55(Suppl 2): S145-S154.

[7] Huang ZW, Cui T, Liu J, et al. Characterization of the expression of CTRP9, a paralog of adiponectin[J]. Tsinghua Sci Technol, 2008, 13(1):492-499.

[8] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Molecular, biochemical and functional characterizations of

- C1q/TNF family members; adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions[J]. *Biochem J*, 2008, 416(1):161-177.
- [9] Innamorati G, Whang MI, Molteni R, et al. GIP, a G-protein-coupled receptor interacting protein[J]. *Regul Pept*, 2002, 109(1-3):173-179.
- [10] Hofmann C, Chen N, Obermeier F, et al. C1q/TNF-related protein-3(CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12):2462-2471.
- [11] Maeda T, Jikko A, Abe M, et al. Cartducin, a paralog of Acrp30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(2):537-544.
- [12] Weigert J, Neumeier M, Schaffler A, et al. The adiponectin paralog CORS-26 has anti-inflammatory properties and is produced by human monocytic cells[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(25):5565-5570.
- [13] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Identification and characterization of CTRP9, A novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin[J]. *FASEB J*, 2009, 23(1):241-258.
- [14] Mandal MN, Vasireddy V, Reddy GB, et al. CTRP5 is a membrane-associated and secretory protein in the RPE and ciliary body and the S163R mutation of CTRP5 impairs its secretion. [J] *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(12):5505-5513.
- [15] Tu X, Palczewski K. The macular degeneration-linked C1QTNF5 (S163) mutation causes higher-order structural rearrangements. [J] *J Struct Biol*, 2014, 186(1):86-94.
- [16] Chavali VR, Khan NW, Cukras CA, et al. A CTRP5 gene S163R mutation knock-in mouse model for late-onset retinal degeneration. [J] *Hum Mol Genet*, 2011, 20(10):2000-2014.
- [17] Schmid A, Kopp A, Aslanidis C, et al. Regulation and function of C1Q/TNF-related protein-5 (CTRP-5) in the context of adipocyte biology [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(5):310-317.
- [18] Schmid A, Kopp A, Aslanidis C, et al. Regulation and function of C1Q/TNF-related protein-5 (CTRP-5) in the context of adipocyte biology [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(5):310-317.
- [19] 刘慧珠, 陆林, 沈卫峰. CTRP 蛋白家族与动脉粥样硬化. [J] *国际心血管病杂志*, 2013, 40(2):85-87.
- [20] 孟华, 陆林, 张瑞岩, 等. 炎症因子 CTRP1 血清水平与冠心病的研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 39(4):242-244.
- [21] 李明春, 陆林, 陈秋静, 等. 血清 CTRP9 水平与冠心病的关系[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(5):323-325.
- [22] Park SY, Choi JH, Ryu HS, et al. C1q tumor necrosis factor alpha-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(41):27780 - 27789.
- [23] Yang WM, Lee W. CTRP5 ameliorates palmitate-induced apoptosis and insulin resistance through activation of AMPK and fatty acid oxidation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3):715-721.

(收稿:2015-03-13 修回:2015-05-04)

(本文编辑:丁媛媛)

