

• 论 著 •

血清 CML、HB-EGF、DPP-4 与冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变和 PCI 术后支架内再狭窄的关系分析*

杨小龙, 赵 伟[△], 金 龙, 马宏恩, 许淑娣

西安市第九医院心血管内科, 陕西西安 710054

摘要:目的 探讨血清 Nε-羧甲基赖氨酸(CML)、肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)、二肽基肽酶-4(DPP-4)与冠心病(CHD)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者冠状动脉病变和经皮冠状动脉介入(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月该院接受 PCI 术治疗的 CHD 合并 T2DM 患者 350 例为研究对象,术前根据冠状动脉病变累及血管支数,将患者分为单支病变组(198 例)、双支病变组(134 例)、多支病变组(18 例)。检测血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平。PCI 术后 1 年随访,根据是否发生 ISR,将患者分为 ISR 组(65 例)和非 ISR 组(285 例)。采用多因素 Logistic 回归分析 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的危险因素,并构建风险列线图预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型对 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的预测效能。结果 多支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于双支病变组、单支病变组($P < 0.05$),且双支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于单支病变组($P < 0.05$)。ISR 组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于非 ISR 组($P < 0.05$)。高 SYNTAX 评分、高 CML、HB-EGF、DPP-4 水平为 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,SYNTAX 评分、CML、HB-EGF、DPP-4 水平及列线图预测模型的曲线下面积分别为 0.806、0.644、0.760、0.769、0.931。Bootstrap 法($B=1\ 000$)对列线图预测模型进行内部验证显示,校准曲线与理想曲线基本重合,一致性指数为 0.863,该模型预测能力较好。决策曲线显示,该模型的阈值概率范围为 0.01~0.93,其净收益率 >0 ,高于两条无效线。结论 血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平与 CHD 合并 T2DM 患者冠状动脉病变、PCI 术后 ISR 有关,构建的列线图预测模型对 PCI 术后 ISR 有良好的预测价值。

关键词:冠心病; 2 型糖尿病; 经皮冠状动脉介入; 冠状动脉病变; 支架内再狭窄; Nε-羧甲基赖氨酸; 肝素结合性表皮生长因子; 二肽基肽酶-4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.010

中图法分类号:R541.4;R587.2

文章编号:1673-4130(2024)23-2867-06

文献标志码:A

Relationship between serum CML, HB-EGF, DPP-4 and coronary artery disease
and in-stent restenosis after PCI in patients with coronary heart
disease combine with type 2 diabetes mellitus*

YANG Xiaolong, ZHAO Wei[△], JIN Long, MA Hong'en, XU Shudi

Department of Cardiovascular Diseases, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum Nε-carboxymethyl lysine (CML), heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and coronary artery disease and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD) combine with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 350 patients with CHD combine with T2DM who underwent PCI in the hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the research objects, according to the number of vessels involved in coronary artery disease before operation, patients were divided into single-vessel disease group (198 cases), double-vessel disease group (134 cases) and multi-vessel disease group (18 cases). The levels of serum CML, HB-EGF and DPP-4 were detected. The patients were followed up for 1 year after PCI, according to whether ISR occurred, patients were divided into ISR group (65 cases) and non-ISR group (285 cases). The risk factors of ISR after PCI in patients with CHD combine with T2DM were analyzed by multivariate Logistic regression, the risk nomogram prediction model was

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673787)。

作者简介:杨小龙,男,主治医师,主要从事冠心病介入治疗、心力衰竭方向的研究。△ 通信作者, E-mail: zhaowei781128@163.com。

constructed, the predictive efficacy of the prediction model for ISR after PCI in patients with CHD combine with T2DM was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum CML, HB-EGF and DPP-4 in multi-vessel disease group were significantly higher than those in double-vessel disease group and single-vessel disease group ($P<0.05$), and those in double-vessel disease group were higher than those in single-vessel disease group ($P<0.05$). The serum levels of CML, HB-EGF and DPP-4 in ISR group were higher than those in non-ISR group ($P<0.05$). High SYNTAX score, high CML, HB-EGF and DPP-4 levels were independent risk factors for ISR after PCI in patients with CHD combine with T2DM ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of SYNTAX score, CML, HB-EGF, DPP-4 levels and nomogram prediction model were 0.806, 0.644, 0.760, 0.769 and 0.931, respectively. The nomogram prediction model was verified by Bootstrap method ($B=1\ 000$), the bias-corrected curve was basically coincident with the ideal line, and concordance index was 0.863, indicating that the model had good prediction ability. The decision curve showed that the threshold probability range of the model was 0.01—0.93, and its net return rate was >0 , which was higher than the two invalid lines. **Conclusion** Serum CML, HB-EGF and DPP-4 levels are related to coronary artery lesions and ISR after PCI in patients with CHD combine with T2DM. The constructed nomogram prediction model has a good predictive value for ISR after PCI.

Key words: coronary heart disease; type 2 diabetes mellitus; percutaneous coronary intervention; instant restenosis; Nε-carboxymethyl lysine; heparin-binding epidermal growth factor; dipeptidyl peptidase-4

经皮冠状动脉介入(PCI)术是冠心病(CHD)临床治疗的主要方案,然而,PCI术后易并发支架内再狭窄(ISR)。临床研究表明,相较于裸金属支架,药物洗脱支架的广泛应用使ISR临床发生率明显降低,但是ISR发生率仍有3%~20%,这主要与患者病变特征、植入支架类型及其危险因素有关^[1-2]。而合并2型糖尿病(T2DM)患者冠状动脉病变多伴血脂紊乱及凝血系统异常^[3]。有研究结果显示,CHD合并糖尿病患者的ISR发生率为普通CHD患者的2~4倍^[4]。CHD合并T2DM患者作为高风险群体正备受关注,因此探讨PCI术后ISR的危险因素及预测模型,对CHD合并T2DM患者ISR预防及预后改善具有重要价值。血清Nε-羧甲基赖氨酸(CML)是糖基化的终末产物,其可与受体相互作用,释放促炎因子,加重氧化应激反应,促进血管粥样硬化进程^[5]。有研究结果表明,糖基化终末产物水平升高可增加CHD患者PCI术后1年ISR发生率^[6]。肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)是一种内皮细胞生长因子,对血管平滑肌有促进作用,其水平升高为CHD患者PCI术后心血管不良事件的独立危险因素,对老年CHD患者PCI术后预后具有重要评估作用^[7]。二肽基肽酶-4(DPP-4)不但可参与机体血糖代谢,还可参与炎症反应、脂质代谢、氧化应激、细胞凋亡等过程,与动脉粥样硬化发生密切相关^[8-9]。然而,目前血清CML、HB-EGF、DPP-4与CHD合并T2DM患者PCI术后发生ISR的关系研究较少。本研究旨在探讨血清CML、HB-EGF、DPP-4与CHD合并T2DM患者冠状动脉病变和PCI术后ISR的关系,以期为临床防治ISR提

供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年12月本院接受PCI术治疗的350例CHD合并T2DM患者为研究对象。纳入标准:(1)为首次住院且符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[10]和《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[11]诊断标准;(2)年龄不小于18岁;(3)已完成PCI术。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并肾脏功能衰竭;(3)存在严重血液系统或者免疫系统疾病;(4)PCI术后6~12个月未在本院行冠状动脉造影;(5)临床资料不完整。本研究经本院伦理委员会审核批准(编号:2018-11-306)。

1.2 ISR判定 在二次血管造影过程中,发现支架的节段内或支架的近端或远端5 mm范围内的管腔直径狭窄程度 $\geq 50\%$ ^[12]。

1.3 临床资料收集 收集患者性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、急性心肌梗死、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、SYNTAX评分、最小支架直径、平均支架长度、三酰甘油(TG)、尿酸、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C反应蛋白(CRP)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.4 血清CML、HB-EGF、DPP-4水平检测 入院后在清晨空腹状态下,抽取患者6 mL的静脉血。然后,将血液以1 500 r/min的速度离心10 min,以分离出血清。取出的1 mL上清液被储存在-20℃的冰箱中。接下来,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中CML、HB-EGF、DPP-4水平。所使用的ELISA试剂购

自 Millipore 公司。CML 货号为 EMU092921;HB-EGF 货号为 RAB0211;DPP-4 货号为 WH0001803M3。具体的操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.5 随访及分组 术前根据冠状动脉病变累及血管支数,将患者分为单支病变组(198 例)、双支病变组(134 例)、多支病变组(18 例)。PCI 术后进行 1 年随访。患者均以门诊复查为主,每 3 个月随访 1 次,2023 年 12 月为随访截止时间,随访时间结束或患者死亡为随访终点,根据是否发生 ISR,将患者分为 ISR 组(65 例)和非 ISR 组(285 例)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用多因素 Logistic 回归以逐步后退法分析 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素。根据危险因素构建风险预测模型,建立受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型预测 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的效能。用 rms 包绘制列线图预测模型和校准曲线,利用 Rstudio 中 rmda 程序包绘制临床决策曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平比较 多支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于双支病变组、单支病变组($P < 0.05$),且双支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平高于单支病变组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	CML (ng/mL)	HB-EGF (μ g/L)	DPP-4 (ng/L)
单支病变组	198	393.14 $\pm$ 37.61	20.89 $\pm$ 3.82	7.93 $\pm$ 2.52
双支病变组	134	432.21 $\pm$ 32.98 ^a	24.19 $\pm$ 4.17 ^a	10.42 $\pm$ 2.32 ^a
多支病变组	18	512.41 $\pm$ 27.00 ^{ab}	30.06 $\pm$ 3.75 ^{ab}	12.96 $\pm$ 2.41 ^{ab}
<i>F</i>		121.409	61.364	64.852
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与单支病变组比较,^a $P < 0.05$;与双支病变组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组临床资料比较 患者 PCI 术后发生 ISR 有 65 例,发生率为 18.57%。ISR 组和非 ISR 组患者 SYNTAX 评分、TG、尿酸、CML、HB-EGF、DPP-4 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组性别、年龄、吸烟史、平均支架长度等其他资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将上述相关因素作为自变量,将 PCI 术后是否发生 ISR 作为因变量,对变量进行赋值,见表 3;纳入多因素 Logistic 回归模

型,结果显示,高 SYNTAX 评分,高 CML、HB-EGF、DPP-4 水平为 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	ISR 组 (<i>n</i> =65)	非 ISR 组 (<i>n</i> =285)	χ^2/t	<i>P</i>
性别				
男	48(73.85)	197(69.12)	0.562	0.453
女	17(26.15)	88(30.88)		
年龄(岁)	58.68 $\pm$ 8.38	58.10 $\pm$ 8.36	0.505	0.614
BMI(kg/m ²)	26.77 $\pm$ 3.29	26.06 $\pm$ 3.06	1.664	0.097
吸烟史				
有	30(46.15)	107(37.54)	1.647	0.199
无	35(53.85)	178(62.46)		
饮酒史				
有	27(41.54)	90(31.58)	2.359	0.125
无	38(58.46)	195(68.42)		
急性心肌梗死				
有	6(9.23)	11(3.86)	3.304	0.069
无	59(90.77)	274(96.14)		
SBP(mmHg)	125.36 $\pm$ 16.52	123.48 $\pm$ 14.05	0.941	0.347
DBP(mmHg)	75.95 $\pm$ 11.25	76.14 $\pm$ 9.48	0.141	0.888
SYNTAX 评分(分)	14.95 $\pm$ 3.46	11.16 $\pm$ 2.40	10.495	<0.001
最小支架直径(mm)	2.91 $\pm$ 0.43	2.81 $\pm$ 0.43	1.692	0.092
平均支架长度(mm)	22.73 $\pm$ 3.97	22.10 $\pm$ 4.05	1.136	0.257
TG(mmol/L)	1.94 $\pm$ 0.62	1.59 $\pm$ 0.48	5.006	<0.001
TC(mmol/L)	4.54 $\pm$ 0.93	4.56 $\pm$ 1.02	0.145	0.885
LDL-C(mmol/L)	2.82 $\pm$ 0.81	2.76 $\pm$ 0.85	0.518	0.605
HDL-C(mmol/L)	0.91 $\pm$ 0.22	0.95 $\pm$ 0.21	1.374	0.171
FPG(mmol/L)	7.60 $\pm$ 2.11	7.61 $\pm$ 2.06	0.035	0.972
HbA1c(%)	7.50 $\pm$ 1.29	7.23 $\pm$ 1.25	1.562	0.119
CRP(mg/L)	2.55 $\pm$ 0.43	2.46 $\pm$ 0.52	1.298	0.195
尿酸(μ mol/L)	436.30 $\pm$ 104.28	398.63 $\pm$ 102.14	2.673	0.008
CML(ng/mL)	448.22 $\pm$ 68.68	416.52 $\pm$ 47.56	4.427	<0.001
HB-EGF(μ g/L)	27.47 $\pm$ 5.18	22.41 $\pm$ 4.52	7.919	<0.001
DPP-4(ng/L)	12.82 $\pm$ 3.31	8.82 $\pm$ 2.53	10.816	<0.001

表 3 变量赋值		
变量	名称	赋值
因变量	ISR	1=是,0=否
自变量	SYNTAX 评分	计量资料,按实际值纳入
	CML	计量资料,按实际值纳入
	HB-EGF	计量资料,按实际值纳入
	DPP-4	计量资料,按实际值纳入
	TG	计量资料,按实际值纳入
	尿酸	计量资料,按实际值纳入

表 4 多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
SYNTAX 评分	0.624	0.159	15.462	<0.001	1.867(1.368~2.548)
CML	0.595	0.169	12.415	<0.001	1.812(1.302~2.523)
HB-EGF	0.624	0.159	15.462	<0.001	1.867(1.368~2.548)
DPP-4	0.018	0.008	5.474	0.019	1.019(1.003~1.034)

2.4 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 风险列线图预测模型构建 基于上述多因素 Logistic 回归分析结果,依据危险因素构建 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 风险列线图预测模型,见图 1。

2.5 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 风险预测多模型分析 依据列线图预测模型得到列线图预测

表 5 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 风险预测多模型分析

检验变量	AUC	SE	P	95%CI	最佳截断值	约登指数	灵敏度	特异度
SYNTAX 评分	0.806	0.057	<0.001	0.695~0.917	14.50 分	0.493	0.591	0.902
CML	0.644	0.077	0.031	0.494~0.795	466.92 ng/mL	0.364	0.455	0.909
HB-EGF	0.760	0.056	<0.001	0.650~0.870	22.10 μ g/L	0.478	0.955	0.523
DPP-4	0.769	0.055	<0.001	0.662~0.877	13.55 ng/L	0.500	0.508	0.992
列线图预测模型	0.931	0.033	<0.001	0.866~0.977	0.209	0.781	0.864	0.917

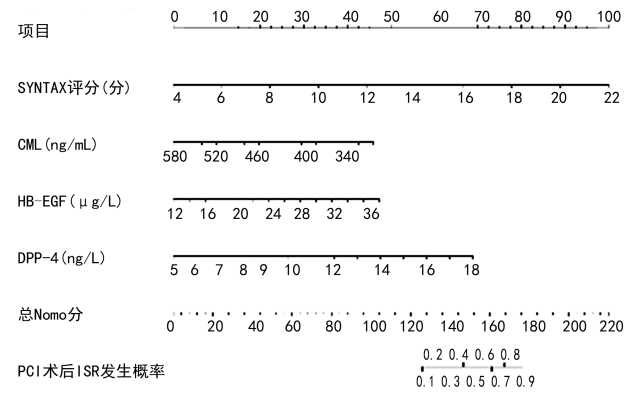


图 1 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 发生风险的列线图

模型指标,分别将 SYNTAX 评分、CML、HB-EGF、DPP-4 水平及列线图预测模型指标作为检验变量,并以 PCI 术后是否发生 ISR 作为状态变量。ROC 曲线结果显示,SYNTAX 评分、CML、HB-EGF、DPP-4 水平及列线图预测模型的曲线下面积(AUC)分别为 0.806、0.644、0.760、0.769、0.931,列线图预测模型的 AUC 最大,见表 5。Bootstrap 法(B=1 000)对列线图预测模型进行内部验证显示,校准曲线与理想曲线基本重合,一致性指数(C-index)为 0.863,该模型预测能力较好,见图 2。决策曲线显示,该模型阈值范围为 0.01~0.93,其净收益率>0,高于两条无效线。见图 3。

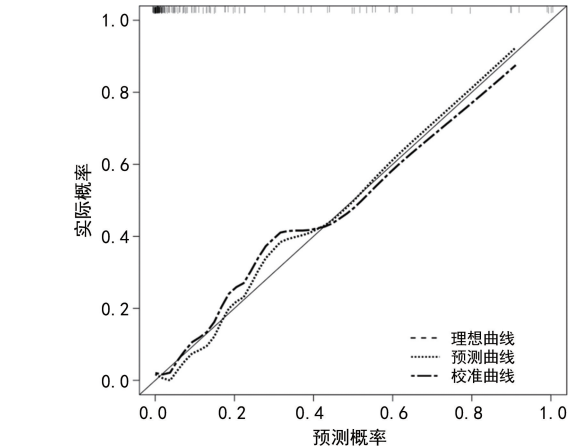


图 2 列线图预测模型的校准曲线

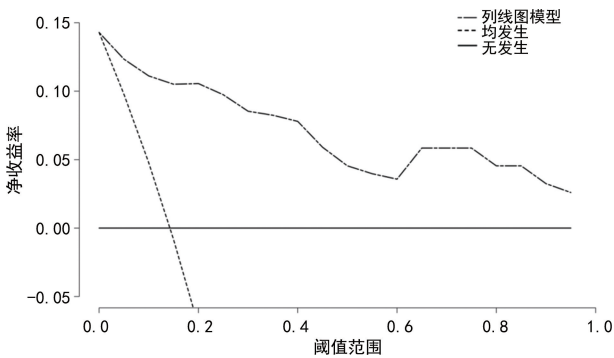


图 3 列线图预测模型的决策曲线

3 讨 论

CHD 是一种常见的缺血性心脏病,严重影响着患者的生命质量和健康,PCI 术是治疗 CHD 的重要手段,可以有效缓解患者的症状并改善预后。然而,PCI 术后 ISR 的发生仍然是一个常见的问题,ISR 会导致冠状动脉再次狭窄,使心肌供血不足,从而引发心绞痛等严重症状^[13-14]。若情况恶化,可能导致冠状动脉完全闭塞,进而引发急性心肌梗死等致命性心血管事件^[15-16]。因此,预防和治疗 ISR 至关重要。本研究发现,350 例接受 PCI 术治疗的 CHD 合并 T2DM 患者术后发生 ISR 有 65 例,发生率为 18.57%,提示 CHD 合并 T2DM 患者术后 ISR 的发生率较高。

本研究结果显示,多支病变组血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平显著高于双支病变组和单支病变组,由此表明血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平的升高

与 CHD 合并 T2DM 患者冠状动脉病变的严重程度存在一定联系。这些生物标志物可能作为评估 CHD 合并 T2DM 患者疾病进展的潜在标志物。高水平的 CML、HB-EGF、DPP-4 可能反映了冠状动脉病变的严重性和复杂性,以及患者病情的恶化。进一步多因素 Logistic 回归分析显示,高 SYNTAX 评分,高 CML、HB-EGF、DPP-4 水平为 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素。高 SYNTAX 评分意味着冠状动脉病变的严重程度和复杂程度较高,复杂病变往往需要更复杂的介入技术,如更长的植入物、更多的支架植入或更复杂的药物洗脱支架,这些操作都可能增加血管壁损伤和炎症反应的风险。血管壁损伤后,新生内膜会增生以修复损伤,但过度增生可能导致 ISR^[17-19]。此外,炎症反应也可能促使血栓形成,从而增加心肌梗死等不良事件的风险^[20-21]。CML 是赖氨酸残基在蛋白质共价修饰的产物。糖基化程度过高可能导致蛋白质功能异常或丧失,同时增加蛋白质免疫原性,引发炎症反应^[22]。ÁGUILA 等^[23]研究发现,糖基化蛋白质具有促炎和促血栓形成的作用。因此,对于高 CML 水平患者,医生应关注其 PCI 术后发生 ISR 的可能,并采取必要的干预措施以降低 CML 水平,如控制血糖、使用抗炎药物等。李强等^[24]研究发现,高 HB-EGF 水平可能促进血管平滑肌细胞增殖、迁移。当 HB-EGF 水平升高时,它可能与血管平滑肌细胞表面受体结合,激活细胞内信号通路,促进细胞增殖与迁移,进一步参与损伤修复与新生内膜形成,这可能导致支架内腔狭窄,影响血流通过和冠状动脉病变,严重时可能导致心肌缺血或梗死等严重心血管事件。DPP-4 是一种二肽基肽酶,主要参与多种激素和神经递质的代谢。高 DPP-4 水平可能导致 GLP-1 降解增加,影响血糖控制和胰岛素敏感性,从而对血管功能产生不良影响。DPP-4 还参与脑啡肽和 P 物质等神经递质代谢,改变血管壁神经支配和炎症反应,从而增加 ISR 的发生风险^[25]。本研究中高 DPP-4 水平为 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的独立危险因素,与 LEE 等^[25]研究结论类似。DPP-4 可能通过促进血管平滑肌细胞增殖和迁移,以及诱导新生内膜形成而发挥促动脉粥样硬化,进而影响冠状动脉病变,进一步增加 ISR 的发生风险,这与 DEACON^[26]研究相一致。

ROC 曲线分析结果显示,SYNTAX 评分、CML、HB-EGF、DPP-4 水平及列线图预测模型的 AUC 均大于 0.7,说明这些指标对 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 具有一定的预测价值。其中,列线图预测模型的 AUC 为 0.931,说明其预测能力最高,能够较好地预测 CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 的发生情况。Bootstrap 法内部验证结果表明,列线图

预测模型的预测能力较好,其 C-index 为 0.863,说明模型的预测能力较为稳定。决策曲线显示,该模型的阈值概率范围为 0.01~0.93,其净收益率>0,说明该模型能够较好地预测患者是否会发生 ISR。列线图预测模型结合了 SYNTAX 评分、CML、HB-EGF、DPP-4 水平等多个临床指标,可为临床患者提供个性化预测,且为医生提供有价值的决策支持,帮助医生判断是否需要采取更为积极的预防措施或治疗方案,以降低 ISR 发生率。

综上所述,血清 CML、HB-EGF、DPP-4 水平与 CHD 合并 T2DM 患者冠状动脉病变、PCI 术后 ISR 有关,构建的列线图预测模型对 PCI 术后是否发生 ISR 有良好预测价值。然而,本研究仍存在一些不足之处:(1)样本量相对较小,属于单中心研究,未来需要进一步扩大样本量以验证研究结果的可靠性和稳定性;(2)CHD 合并 T2DM 患者 PCI 术后 ISR 发病机制复杂,本研究选择的因素可能存在一定的局限性,期待后续纳入更多因素加以分析;(3)对于这些独立危险因素的作用机制和干预措施也需要进一步深入研究,以便为临床提供更准确、有效的预测和干预手段,从而改善 CHD 合并 T2DM 患者的预后和生活质量。

参考文献

- [1] ULLRICH H, OLSCHESKI M, MÜNZEL T, et al. Coronary in-stent restenosis: predictors and treatment [J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(38): 637-644.
- [2] ALFONSO F, KASTRATI A. Clinical burden and implications of coronary interventions for in-stent restenosis [J]. EuroIntervention, 2021, 17(5): e355-e357.
- [3] GANJALI S, MAHDIPOUR E, AGHAEE-BAKHTEARI S H, et al. Compositional and functional properties of high-density lipoproteins in relation to coronary in-stent restenosis [J]. Arch Med Sci, 2021, 19(1): 57-72.
- [4] 段赞, 李栋栋, 刘聪, 等. 冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的危险因素分析[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(4): 309-313.
- [5] EDIGA H H, HESTER P, YEPURI A, et al. Nε-carboxymethyl-lysine modification of extracellular matrix proteins augments fibroblast activation [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15811.
- [6] PEARCE C, ISLAM N, BRYCE R, et al. Erratum to: advanced glycation end products: receptors for advanced glycation end products axis in coronary stent restenosis: a prospective study [J]. Int J Angiol, 2018, 27(4): 42-51.
- [7] 唐庆业, 陈世雄, 陈清华, 等. ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平变化对 ACS 患者 PCI 术后预后的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(9): 1116-1120.
- [8] PIAO L, LI Y, NARISAWA M, et al. Role of dipeptidyl peptidase-4 in atherosclerotic cardiovascular disease in

humans and animals with chronic stress[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(3): 470-478.

[9] 孙静, 石丽媛, 康美丽. 血清二肽基肽酶 4 水平与冠状动脉支架内再狭窄的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2023, 27(11): 2190-2193.

[10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694.

[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.

[12] 胡小春, 马瑞松, 周燕, 等. 冠心病 PCI 术病人皮质醇节律变化及其对支架内再狭窄风险的预测价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(16): 3027-3031.

[13] 吴皓宇, 曹怿玮, 祁杰, 等. 冠心病合并轻中度慢性肾脏病患者 PCI 后支架内再狭窄的相关因素分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(1): 62-65.

[14] 卢佩佩, 宋金萍, 王玲玲, 等. 不稳定型心绞痛患者血清 ox-LDL 及 HIF-1 α 的表达意义及其与冠状动脉病变严重程度关系探究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(21): 4086-4090.

[15] 刘闯, 闫佩佩, 陈雅丽, 等. 急性心肌梗死患者 NLR、LMR、PLR 的表达及与 PCI 术后冠状动脉无复流的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(5): 616-618.

[16] PELLICCIA F, ZIMARINO M, NICCOLI G, et al. Instant restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways[J]. *Eur Heart J Open*, 2023, 3(5): oead083.

[17] GAYRETLI YAYLA K, YAYLA Ç, ERDÖL M A, et al. Tp-e/QTc ratio, SYNTAX, and GRACE score in patients who underwent coronary angiography owing to acute coronary syndrome[J]. *Anatol J Cardiol*, 2021, 25(12): 887-895.

[18] 代琳琳, 孙漾丽, 杨东伟. 血清 HB-EGF 和 SAA 水平对高血压患者颈动脉粥样硬化的诊断价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(7): 606-611.

[19] 常向飞, 冯龙, 应媛媛. HB-EGF、HDAC3 联合 LP-PLA2 检测对老年冠心病患者 PCI 治疗预后的评估作用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(2): 201-204.

[20] KIM S, GRAHAM M J, LEE R G, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) antisense oligonucleotide protected against hyperlipidemia-associated atherosclerosis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(3): 306-315.

[21] SHIBASAKI I, NAKAJIMA T, FUKUDA T, et al. Serum and adipose dipeptidyl peptidase 4 in cardiovascular surgery patients: influence of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4333.

[22] 李莹, 纪玉强, 蔡琴, 等. 晚期糖基化终产物在老年心房颤动患者血清中的表达及意义[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(1): 29-31.

[23] ÁGUILA S, NOTO R, LUENGO-GIL G, et al. N-glycosylation as a tool to study antithrombin secretion, conformation, and function[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 516.

[24] 李强, 唐伯儒, 丛树艳. 肝素结合性表皮生长因子与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(8): 1461-1465.

[25] LEE S, LEE S A, CHOI B, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition to prevent progression of calcific aortic stenosis[J]. *Heart*, 2020, 106(23): 1824-1831.

[26] DEACON C F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11): 642-653.

(收稿日期: 2024-03-12 修回日期: 2024-08-02)

(上接第 2866 页)

[15] JIN L, HUO Y, ZHENG Z, et al. Down-regulation of Ras-related protein Rab 5C-dependent endocytosis and glycolysis in cisplatin-resistant ovarian cancer cell lines[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(11): 3138-3151.

[16] 王娟, 张红. 与膜联蛋白 A1 抗炎作用相关的信号通路研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(26): 102-105.

[17] FENG J, WANG X, LI H, et al. Silencing of Annexin A1 suppressed the apoptosis and inflammatory response of preeclampsia rat trophoblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3125-3134.

[18] HUANG Y, JIA M, YANG X, et al. Annexin A2: The diversity of pathological effects in tumorigenesis and immune response[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(4): 497-509.

[19] CHRISTENSEN M V, HØGDALLI C K, JOCHUMSEN K M, et al. Annexin A2 and cancer: a systematic review[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 5-18.

[20] ZHANG Y, BI J, ZHU H, et al. ANXA2 could act as a moderator of EGFR-directed therapy resistance in triple negative breast cancer[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(10): 1733-1741.

[21] 魏建勋, 马文君, 李红梅. 膜联蛋白 A2 对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖、迁移和凋亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(3): 547-550.

[22] 黄红丽, 李静, 宋玉, 等. MiR-202 靶向调节 EGFR 介导的 PI3K/AKT 信号通路在紫杉醇治疗卵巢癌中的机制研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(9): 803-807.

[23] 刘坤, 杨勇, 付凤莲, 等. 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 与基质金属蛋白酶 9 在铂耐药上皮性卵巢癌中的表达及意义[J]. *癌症进展*, 2021, 19(3): 240-243.

(收稿日期: 2024-02-15 修回日期: 2024-08-02)