

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 004

心血管疾病专题

# 血清 Sestrin2 及 sSema4D 水平对冠状动脉慢血流现象的预测作用

可钦, 魏玮, 杨蕙, 杜晶, 朱宏颖

基金项目: 内蒙古自治区教育科学研究“十四五”规划立项课题(NGJGH2022356)

作者单位: 024099 内蒙古自治区赤峰学院附属医院心内科

通信作者: 魏玮, E-mail: weiwei19711224@163.com



**【摘要】目的** 分析血清应激诱导蛋白 2 (Sestrin2) 及可溶性信号素 4d (sSema4D) 水平与冠状动脉慢血流现象 (CSFP) 的关系及其预测 CSFP 的价值。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 11 月赤峰学院附属医院心内科行冠状动脉造影检查未见明显病变但存在 CSFP 的患者 40 例为 CSFP 组, 无冠状动脉狭窄和无 CSFP 的患者 40 例为非 CSFP 组。所有患者均行心肌梗死溶栓试验 (TIMI), 检测血清 Sestrin2 及 sSema4D 水平, Pearson 分析血清 Sestrin2、sSema4D 与 TIMI 的关系, 多因素 Logistic 回归分析影响 CSFP 发生的危险因素, 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 Sestrin2 及 sSema4D 预测 CSFP 的价值。**结果** CSFP 组血清 Sestrin2、sSema4D 水平均高于非 CSFP 组 ( $t/P = 21.058 / < 0.001$ ,  $22.299 / < 0.001$ )。CSFP 组平均 TIMI 帧数高于非 CSFP 组 ( $t/P = 15.140 / < 0.001$ ), TIMI 血流分级  $\leq 2$  级比例高于非 CSFP 组 ( $Z/P = 80.000 / < 0.001$ )。CSFP 组血清 Sestrin2、sSema4D 水平与平均 TIMI 帧数呈正相关 ( $r/P = 0.442 / < 0.001$ ,  $0.316 / < 0.001$ )。男性、血管疾病、高 Sestrin2、高 sSema4D 是 CSFP 的危险因素 [ $OR(95\% CI) = 2.784(1.386 \sim 5.594)$ 、 $2.038(1.086 \sim 3.823)$ 、 $1.702(1.113 \sim 2.605)$ 、 $1.531(1.070 \sim 2.192)$ ]; 血清 Sestrin2、sSema4D 单独及二者联合预测 CSFP 的 AUC 分别为 0.707、0.753、0.873, 二者联合优于各自单独预测价值 ( $Z/P = 3.047 / < 0.001$ ,  $2.402 / 0.012$ )。**结论** CSFP 患者血清 Sestrin2、sSema4D 水平均增高, 且与 TIMI 分级增加和 CSFP 的发生有关。

**【关键词】** 冠状动脉慢血流现象; 应激诱导蛋白 2; 可溶性信号素 4d; 动脉粥样硬化; 氧化应激; 炎症反应

**【中图分类号】** R543.3<sup>+</sup>1

**【文献标识码】** A

**The predictive effect of serum Sestrin2 and sSema4D levels on slow coronary flow phenomenon** Ke Qin, Wei Wei, Yang Hui, Du Jing, Zhu Hongying. Department of Cardiology, Chifeng College Affiliated Hospital, Inner Mongolia, Chifeng 024099, China

Corresponding author: Wei Wei, E-mail: weiwei19711224@163.com

Funding program: Project Proposal for the 14th Five Year Plan of Education Science Research in Inner Mongolia Autonomous Region (NGJGH2022356)

**【Abstract】Objective** To analyze the relationship between serum stress-induced protein 2 (Sestrin2) and soluble signaling hormone 4d (sSema4D) levels and coronary slow flow phenomenon (CSFP), and its predictive value for CSFP. **Methods** Forty patients who underwent coronary angiography at the Cardiology Department of Chifeng College Affiliated Hospital from February 2020 to November 2022 without obvious lesions but with CSFP were selected as the CSFP group. Forty patients without coronary artery stenosis and CSFP were selected as the non CSFP group. All patients underwent myocardial infarction thrombolysis test (TIMI) to detect serum levels of Sestrin2 and sSema4D. Pearson analyzed the relationship between serum Sestrin2, sSema4D, and TIMI. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors affecting the occurrence of CSFP. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the value of serum Sestrin2 and sSema4D in predicting CSFP. **Results** The serum levels of Sestrin2 and sSema4D in the CSFP group were higher than those in the non CSFP group ( $t/P = 21.058 / < 0.001$ ,  $22.299 / < 0.001$ ). The average TIMI frame rate in the CSFP group was higher than that in the non CSFP group ( $t/P = 15.140 / < 0.001$ ), and the proportion of TIMI blood flow grade  $\leq 2$  was higher than that in the non CSFP group ( $Z/P = 80.000 / < 0.001$ ). The serum levels of Sestrin2 and sSema4D in the CSFP group were positively correlated with the average TIMI frame rate ( $r/P = 0.442 / < 0.001$ ,  $0.316 / < 0.001$ ). Male, vascular disease, high Sestrin2, and high sSema4D are risk factors for CSFP [ $OR(95\% CI) = 2.784(1.386 \sim 5.594)$ ,  $2.038(1.086 \sim 3.823)$ ,  $1.702(1.113 \sim 2.605)$ ,  $1.531(1.070 \sim 2.192)$ ]. Serum Sestrin2, sSema4D alone and combined prediction of CSFP AUC were 0.707, 0.753, 0.873, and the combined prediction was superior to the individual prediction value ( $Z/P = 3.047 / < 0.001$ ,  $2.402 / 0.012$ ).

605), 1.531 (1.070 – 2.192)]. The AUC of serum Sestrin2 and sSema4D alone and in combination for predicting CSFP were 0.707, 0.753, and 0.873, respectively. The combination of the two was superior to their respective individual predictive values ( $Z/P=3.047/ <0.001$ , 2.402/0.012). **Conclusion** The serum levels of Sestrin2 and sSema4D in CSFP patients are both elevated, and are associated with an increase in TIMI grading and the occurrence of CSFP.

**【Key words】** Coronary slow blood flow phenomenon; Stress-induced protein 2; Soluble signaling hormone 4d; Atherosclerosis; Oxidative stress; Inflammatory response

冠状动脉慢血流现象 (coronary slow blood flow phenomenon, CSFP) 是一种重要的血管造影现象,其特征是在没有明显冠状动脉狭窄的情况下,注射造影剂通过冠状动脉时血流减慢<sup>[1]</sup>。CSFP 与心肌缺血、危及生命的心律失常、心源性猝死和复发性急性冠状动脉综合征有关,近 20% 的 CSFP 患者需要入院治疗<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化介导的微循环功能障碍可能与 CSFP 发病有关<sup>[3]</sup>,应激诱导蛋白 2 (Sestrin2) 是一种应激诱导蛋白,通过 AMPK/mTOR 信号通路,维持氧化还原平衡,与动脉粥样硬化以及心血管病变有关<sup>[4]</sup>。可溶性信号素 4d (sSema4D) 可促进血小板-血小板相互作用以及血小板和单核细胞黏附内皮细胞,导致血栓形成和动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>。本研究拟检测 CSFP 患者血清 Sestrin2、sSema4D 水平,分析其与 CSFP 的关系以及预测 CSFP 的价值,旨在为临床诊断和治疗 CSFP 提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 11 月赤峰学院附属医院心内科行冠状动脉造影检查未见明显病变但存在 CSFP 的患者 40 例为 CSFP 组,另选择同期医院收治的无冠状动脉狭窄和无 CSFP (TIMI 血流分级 3 级且 3 支冠状动脉管径正常或狭窄 <40%) 的患者 40 例为非 CSFP 组。CSFP 组男性、吸烟史、心房颤动、血管疾病占比高于非 CSFP 组 ( $P < 0.05$ ),其他临床资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2020010306),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 CSFP 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①存在胸闷或胸痛症状,疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病,行冠状动脉造影检查; ②冠状动脉造影结果提示未发现冠状动脉狭窄,即 3 支冠状动脉管径正常或狭窄 <40%; ③TIMI 血流分级 2 级及以下,校正后的 TIMI 帧数 > 正常冠状动脉血流速度的 2 个标准差 (以 30 帧/s 采集的图像)<sup>[6]</sup>。(2) 排除标准: ①急性心肌梗死、变异性心绞痛、急性冠状动脉综合征; ②经皮冠状动脉介入术后出现的 CSFP 或无复流; ③哮喘、病态窦性综合

表 1 非 CSFP 组与 CSFP 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between non CSFP group and CSFP group

| 资 料                                         | 非 CSFP 组<br>(n = 40)         | CSFP 组<br>(n = 40)      | $t/\chi^2$ 值 | P 值   |
|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------|-------|
| 性别 [例( % )]                                 | 男 23 (57.50)<br>女 17 (42.50) | 32 (80.00)<br>8 (20.00) | 4.713        | 0.030 |
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                   | 62.11 $\pm$ 7.08             | 62.35 $\pm$ 7.19        | 0.150        | 0.881 |
| 吸烟史 [例( % )]                                | 16 (40.00)                   | 26 (65.00)              | 5.013        | 0.025 |
| 饮酒史 [例( % )]                                | 17 (42.50)                   | 20 (50.00)              | 0.453        | 0.501 |
| BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 23.06 $\pm$ 2.43             | 23.95 $\pm$ 2.67        | 1.559        | 0.123 |
| 高血压 [例( % )]                                | 18 (45.00)                   | 21 (52.50)              | 0.450        | 0.502 |
| 糖尿病 [例( % )]                                | 15 (37.50)                   | 18 (45.00)              | 0.464        | 0.496 |
| 高脂血症 [例( % )]                               | 14 (35.00)                   | 17 (42.50)              | 0.474        | 0.491 |
| 心房颤动 [例( % )]                               | 6 (15.00)                    | 15 (37.50)              | 5.230        | 0.022 |
| 心力衰竭 [例( % )]                               | 5 (12.50)                    | 12 (30.00)              | 3.660        | 0.056 |
| 血管疾病 [例( % )]                               | 13 (32.50)                   | 26 (65.00)              | 8.455        | 0.004 |
| 凝血酶原时间 ( $\bar{x} \pm s$ , s)               | 11.42 $\pm$ 2.96             | 10.21 $\pm$ 2.65        | 1.926        | 0.058 |
| INR ( $\bar{x} \pm s$ )                     | 1.02 $\pm$ 0.23              | 0.97 $\pm$ 0.14         | 1.174        | 0.244 |
| B 型脑钠肽 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)            | 29.42 $\pm$ 2.45             | 30.02 $\pm$ 2.12        | 1.171        | 0.245 |
| 白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9$ /L) | 9.75 $\pm$ 2.30              | 10.62 $\pm$ 2.74        | 1.538        | 0.128 |
| 中性粒细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9$ /L) | 6.89 $\pm$ 1.83              | 7.21 $\pm$ 2.03         | 0.741        | 0.461 |

征; ④ II 或 III 型房室传导阻滞、长 QT 综合征; ⑤ 肺栓塞、主动脉夹层。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Sestrin2 及 sSema4D 水平检测: 患者均于入院次日晨采集空腹 12 h 静脉血注入真空试管,室温下静置,待血液充分凝固后,取上层液离心 (美国赛默飞公司生产的 Micro 21 台式离心机, 2 500 r/min, 半径 10 cm, 时间 5 min), -80℃ 保存。取血清样本,采用酶联免疫吸附试验检测血清 Sestrin2 及 sSema4D 水平, Sestrin2 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司 (货号 ZK-2861), sSema4D 试剂盒购自上海初态生物科技有限公司 (货号 CT671120), 仪器为 Multiskan Sky-High-全波长酶标仪 (美国赛默飞公司)。

1.3.2 CSFP 特征/表现: Seldingers 法穿刺股动脉,导管送入冠状动脉后注射造影剂,采用 IGS330 数字减影血管造影机 (美国 GE 公司)、以 30 帧/s 采集图像。采用校正的 TIMI 帧数法,第一帧定义为对比剂进入冠状动脉起始部,冠状动脉开始显影,最后一帧定义为对比剂到达各支冠状动脉的远端标记处。CSFP 定义为  $\geq 1$

支血管 TIMI 帧数达到正常冠状动脉血流速度的 2 个标准差。左前降支较长,需除以 1.7 进行校正。

1.4 TIMI 血流分级<sup>[7]</sup> 0 级,血管闭塞的远端没有任何血流;1 级,血管、血液可以通过闭塞的部位,但是不能到达远端;2 级,血液可通过闭塞部位到达远端,但血流速度都较慢;3 级,血流能在三个心动周期内到达血管的远端。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验;Pearson 分析血清 Sestrin2、sSema4D 与 TIMI 的关系;多因素 Logistic 回归分析影响 CSFP 发生的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Sestrin2 及 sSema4D 预测 CSFP 的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 非 CSFP 组和 CSFP 组血清 Sestrin2、sSema4D 水平比较 CSFP 组血清 Sestrin2、sSema4D 水平均高于非 CSFP 组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 非 CSFP 组和 CSFP 组血清 Sestrin2、sSema4D 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum Sestrin2 and sSema4D levels between non CSFP and CSFP groups

| 组别       | 例数 | Sestrin2( $\mu\text{g/L}$ ) | sSema4D( $\text{ng/L}$ ) |
|----------|----|-----------------------------|--------------------------|
| 非 CSFP 组 | 40 | 4.02 $\pm$ 1.03             | 506.34 $\pm$ 53.24       |
| CSFP 组   | 40 | 12.35 $\pm$ 2.28            | 923.65 $\pm$ 105.71      |
| $t$ 值    |    | 21.058                      | 22.299                   |
| $P$ 值    |    | <0.001                      | <0.001                   |

2.2 非 CSFP 组和 CSFP 组 CSFP 特征/表现比较 CSFP 组平均 TIMI 帧数高于非 CSFP 组( $P < 0.01$ ),TIMI 血流分级  $\leq 2$  级比例高于非 CSFP 组( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 非 CSFP 组和 CSFP 组平均 TIMI 帧数、TIMI 血流分级比较  
Tab. 3 Comparison of average TIMI frame rates and TIMI blood flow grading between non CSFP and CSFP groups

| 组别       | 例数 | 平均 TIMI 帧数<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | TIMI 血流分级 [例( % )] |            |             |
|----------|----|-----------------------------------|--------------------|------------|-------------|
|          |    |                                   | 0 ~ 1 级            | 2 级        | 3 级         |
| 非 CSFP 组 | 40 | 18.25 $\pm$ 5.32                  | 0                  | 0          | 40( 100.00) |
| CSFP 组   | 40 | 38.21 $\pm$ 6.42                  | 16( 40.00)         | 24( 60.00) | 0           |
| $t/Z$ 值  |    | 15.140                            |                    | 80.000     |             |
| $P$ 值    |    | <0.001                            |                    | <0.001     |             |

2.3 CSFP 患者血清 Sestrin2、sSema4D 水平与平均 TIMI

帧数的相关性 血清 Sestrin2、sSema4D 水平与平均 TIMI 帧数呈正相关( $r/P = 0.442 / < 0.001$ ,  $0.316 / < 0.001$ )。

2.4 影响 CSFP 的多因素 Logistic 回归分析 以 CSFP 为因变量(赋值:0 = 否,1 = 是),性别(赋值:0 = 女,1 = 男)、吸烟史(赋值:0 = 否,1 = 是)、心房颤动(赋值:0 = 否,1 = 是)、血管疾病(赋值:0 = 否,1 = 是)、高 Sestrin2、高 sSema4D 为自变量,建立 Logistic 回归方程。向后逐步法排除无关变量,最终男性、血管疾病、高 Sestrin2、高 sSema4D 是 CSFP 的危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 影响 CSFP 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis affecting CSFP

| 因素         | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | $P$ 值  | OR( 95% CI)           |
|------------|-----------|-------|--------|--------|-----------------------|
| 常数项        | 9.623     | 2.303 | 17.460 | <0.001 | —                     |
| 男性         | 1.024     | 0.356 | 8.274  | <0.001 | 2.784( 1.386 ~ 5.594) |
| 吸烟史        | 0.131     | 0.108 | 1.471  | 0.532  | 1.140( 0.922 ~ 1.409) |
| 心房颤动       | 0.168     | 0.153 | 1.206  | 0.659  | 1.183( 0.876 ~ 1.597) |
| 血管疾病       | 0.712     | 0.321 | 4.920  | 0.013  | 2.038( 1.086 ~ 3.823) |
| 高 Sestrin2 | 0.532     | 0.217 | 6.010  | 0.002  | 1.702( 1.113 ~ 2.605) |
| 高 sSema4D  | 0.426     | 0.183 | 5.419  | 0.007  | 1.531( 1.070 ~ 2.192) |

2.5 血清 Sestrin2、sSema4D 单独及联合预测 CSFP 的价值 绘制血清 Sestrin2、sSema4D 单独及联合预测 CSFP 价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Sestrin2、sSema4D 单独及二者联合预测 CSFP 的 AUC 分别为 0.707、0.753、0.873,二者联合优于各自单独预测价值( $Z/P = 3.047 / < 0.001$ ,  $2.402 / 0.012$ ),见表 5、图 1。

表 5 血清 Sestrin2、sSema4D 单独及二者联合预测 CSFP 的价值分析

Tab. 5 Value analysis of serum Sestrin2 and sSema4D alone and in combination for predicting CSFP

| 因素       | 临界值                  | AUC( 95% CI)          | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|----------|----------------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| Sestrin2 | 7.65 $\mu\text{g/L}$ | 0.707( 0.594 ~ 0.803) | 0.725 | 0.775 | 0.500 |
| sSema4D  | 724.77 $\text{ng/L}$ | 0.753( 0.643 ~ 0.842) | 0.750 | 0.717 | 0.467 |
| 二者联合     |                      | 0.873( 0.780 ~ 0.937) | 0.925 | 0.850 | 0.775 |

## 3 讨论

CSFP 是冠状动脉疾病进展和不稳定的标志,提示隐匿的冠状动脉病变,主要由微血管内皮依赖性功能障碍引起,微血管内皮依赖性功能障碍典型特征是静息时微循环血管不均匀收缩和异常不均匀灌注,这种异常的发生由内皮细胞产生血管扩张剂和抗血栓因子功能受损导致<sup>[3]</sup>。而 CSFP 静息血管收缩张力异常与隐匿性心外膜动脉粥样硬化有关,冠状动脉粥样硬化

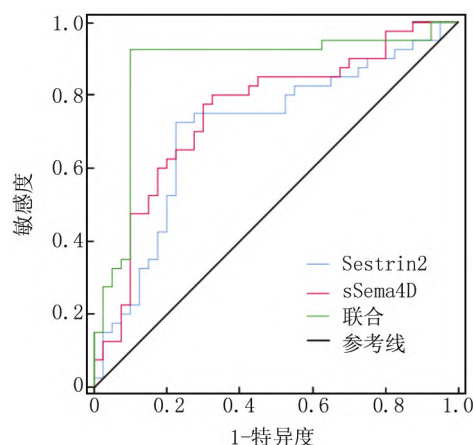


图 1 血清 Sestrin2、sSema4D 预测 CSFP 的 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curves of serum Sestrin2 and sSema4D predicting CSFP

损害内皮依赖性心外膜动脉扩张功能,导致动脉血管异常不均匀收缩,继而引起血管阻力增加和充血流量下降<sup>[3,8]</sup>。

Sestrin2 是一种抗氧化蛋白,主要由巨噬细胞、内皮细胞和心肌细胞表达和分泌,由缺氧、DNA 损伤和氧化应激等各种应激诱导,通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) /转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) /雷帕霉素靶蛋白 1 (mTORC1) 信号通路抑制活性氧的产生和积累,增强抗氧化防御功能,保护细胞免受氧化损伤,Sestrin2 还通过抑制 toll 样受体 4 信号通路,减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 和 1 $\beta$  的释放发挥抗炎作用,在动脉粥样硬化进展过程中起保护作用<sup>[9]</sup>。本研究发现,CSFP 患者血清 Sestrin2 水平增高,且与 TIMI 帧数增加相关,表明 Sestrin2 可反映 CSFP 患者冠状动脉血流减慢程度。Kishimoto 等<sup>[10]</sup> 研究显示 Sestrin2 在冠心病患者中表达增高,Sestrin2 水平与冠状动脉狭窄节段数和狭窄程度呈正相关。Sestrin2 参与 CSFP 的发病机制尚不清楚,研究显示 CSFP 与冠状动脉微血管功能障碍、弥漫性动脉粥样硬化有关,在炎症反应条件下,中性粒细胞和单核细胞激活,启动核因子- $\kappa$ B 信号通路,活性氧大量产生,促进炎症基因的表达上调和促炎细胞因子的释放,产生炎症级联反应,引起血管内皮损伤,继而抑制血管舒张因子一氧化氮合成,最终导致冠状动脉微血管持续收缩异常和 CSFP<sup>[11]</sup>。Sestrin2 作为抗氧化和抗炎因子,在 CSFP 患者升高可能反映对 CSFP 进展的保护反应,因此 Sestrin2 水平升高可能作为 CSFP 的标志物。

Sema4D 是一种同型二聚体蛋白,属于轴突定向

蛋白信号量家族,在 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、血小板、单核细胞和内皮细胞中表达,并于炎症反应刺激下被激活进入外周血循环形成 sSema4D,参与 T 细胞启动、抗体产生、细胞间黏附等<sup>[12-13]</sup>。动脉粥样硬化中,sSema4D 介导血小板-血小板相互作用以及血小板和单核细胞对内皮细胞的黏附,促使血栓形成,sSema4D 还诱导细胞活化和细胞因子的产生,导致巨噬细胞浸润,吞噬氧化低密度脂蛋白胆固醇,引起脂质沉积和动脉粥样硬化斑块形成<sup>[14-15]</sup>。现有报道显示急性心肌梗死患者外周血 sSema4D 表达较高,sSema4D 可促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞毒性增加以及细胞因子的产生,引起血小板黏附,加速冠状动脉病变的进展<sup>[16]</sup>。本研究发现 CSFP 患者血清 sSema4D 水平增高,且与 TIMI 帧数呈正相关,表明 sSema4D 水平增高可能参与 CSFP 发生以及促进 CSFP 病变。Gong 等<sup>[17]</sup> 报道显示 sSema4D 水平在冠心病患者中升高,且与冠状动脉狭窄程度相关。分析原因为 sSema4D 可通过促使巨噬细胞浸润在冠状动脉血管内皮细胞浸润和内膜新生血管形成减少,导致冠状动脉损伤和微血管功能障碍<sup>[18]</sup>,sSema4D 在血小板表达可激活血小板反应,介导血小板和内皮细胞黏附,促使动脉粥样硬化进程<sup>[19]</sup>,继而影响冠状动脉收缩和舒张功能,导致血流通过目标血管时速度减慢。

ROC 分析显示血清 Sestrin2、sSema4D 在 CSFP 诊断中均具有一定价值,联合血清 Sestrin2 和 sSema4D 后诊断 CSFP 的效能显著增加,表明联合血清 Sestrin2、sSema4D 有助于提高对 CSFP 的诊断效能。回归分析显示男性、血管疾病与 CSFP 也有关,这与男性吸烟导致内皮功能障碍,介导冠状动脉血管舒张功能障碍有关<sup>[20]</sup>,而血管疾病患者自身存在血管内皮依赖性舒张功能障碍,因此更容易发生 CSFP。

综上,CSFP 患者血清 Sestrin2、sSema4D 水平均增高,且与 TIMI 分级增加有关,高水平 Sestrin2、sSema4D 是 CSFP 的主要危险因素,检测血清 Sestrin2、sSema4D 水平有助于提高对 CSFP 的诊断效能。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

可钦: 提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写; 魏玮: 实施研究过程,资料搜集整理; 杨慧: 论文修改; 杜晶: 论文审核; 朱宏颖: 分析试验数据,进行统计学处理

**参考文献**

- [1] Javadi HR, Mirakbari SM, Allami A, et al. Factors determining primary coronary slow flow phenomenon among opium users and non-users: A case control study in northern Iran [J]. Addict Health, 2022, 14(3): 224-228. DOI: 10.34172/ahj.2022.1211.

- [2] Türkoglu C, Seker T, Genc Ö, et al. The relationship between H2FPEF score and coronary slow flow phenomenon [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2022, 50 ( 4 ): 242-249. DOI: 10. 5543/tkda. 2022. 21291.
- [3] 张林叶, 柏战, 王宗方, 等. 冠状动脉慢血流患者发生心房纤颤与 NT-proBNP 关系 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 ( 7 ): 661-664, 669. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 07. 004.
- [4] 姜志龙, 姜悦, 张又枝. Sestrin2 在心血管病变中的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46 ( 2 ): 138-141. DOI: 10. 13406/j. cnki. cyxb. 002412.
- [5] Bai J, Chen L, Xu L, et al. The value of serum Sema4D level in predicting the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and with high thrombus burden [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23 ( 1 ): 230. DOI: 10. 1186/s12872-023-03244-5.
- [6] 蔺鹏阳, 黄辉, 杨慧, 等. 血清碱性磷酸酶及白蛋白水平对冠脉慢血流的预测作用 [J]. *天津医药*, 2020, 48 ( 3 ): 191-194. DOI: CNKI: SUN: TJYZ. 0. 2020-03-008.
- [7] 洪涛. 冠状动脉 TIMI 血流分级 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2003, 11 ( 3 ): 154.
- [8] Yang S, He W, Li Y, et al. Relationship between carotid artery stiffness and total serum homocysteine in coronary slow flow phenomenon: A high-resolution echo-tracking study [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12 ( 5 ): 2767-2776. DOI: 10. 21037/qims-21-931.
- [9] Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The protective role of sestrin2 in atherosclerotic and cardiac diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 ( 3 ): 1200. DOI: 10. 3390/ijms22031200.
- [10] Kishimoto Y, Aoyama M, Saita E, et al. Association between plasma Sestrin2 levels and the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 7439574. DOI: 10. 1155/2020/7439574.
- [11] Roshanravan N, Shabestari AN, Alamdari NM, et al. A novel inflammatory signaling pathway in patients with slow coronary flow: NF- $\kappa$ B/IL-1 $\beta$ /nitric oxide [J]. *Cytokine*, 2021, 143: 155511. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2021. 155511.
- [12] Wu JH, Li YN, Chen AQ, et al. Inhibition of Sema4D/PlexinB1 signaling alleviates vascular dysfunction in diabetic retinopathy [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 ( 2 ): e10154. DOI: 10. 15252/emmm. 201810154.
- [13] Liu L, Yang L, Liu X, et al. SEMA4D/PlexinB1 promotes AML progression via activation of PI3K/Akt signaling [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 ( 1 ): 304. DOI: 10. 1186/s12967-022-03500-w.
- [14] Luque MCA, Galuppo MK, Capelli-Peixoto J, et al. CD100 effects in macrophages and its roles in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 136. DOI: 10. 3389/fcvm. 2018. 00136.
- [15] Can V, Cakmak HA, Vatansever F, et al. Assessment of the relationship between semaphorin4D level and recurrence after catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Biomarkers*, 2021, 26 ( 5 ): 468-476. DOI: 10. 1080/1354750X. 2021. 1917664.
- [16] Li Y, Qin L, Bai Q, et al. CD100 modulates cytotoxicity of CD8<sup>+</sup> T cells in patients with acute myocardial infarction [J]. *BMC Immunol*, 2021, 22 ( 1 ): 13. DOI: 10. 1186/s12865-021-00406-y.
- [17] Gong H, Lyu X, Li S, et al. sSema4D levels are increased in coronary heart disease and associated with the extent of coronary artery stenosis [J]. *Life Sci*, 2019, 219: 329-335. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2019. 01. 021.
- [18] Huang J, Wu S, Cao S, et al. Neutrophil-derived semaphorin 4d induces inflammatory cytokine production of endothelial cells via different plexin receptors in kawasaki disease [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6663291. DOI: 10. 1155/2020/6663291.
- [19] Luque MC, Gutierrez PS, Debbas V, et al. CD100 and plexins B2 and B1 mediate monocyte-endothelial cell adhesion and might take part in atherogenesis [J]. *Mol Immunol*, 2015, 67 ( 2 Pt B ): 559-567. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2015. 07. 028.
- [20] 王大为, 付研, 曹秋梅, 等. 吸烟对血管内皮舒张功能及内源性血管活性肽的影响 [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17 ( 4 ): 296-299. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2018. 04. 012.
- ( 收稿日期: 2023 - 09 - 11 )
- ( 上接 19 页 )
- [14] Gao R, Zhang R, Zhang C, et al. LncRNA LOXL1-AS1 promotes the proliferation and metastasis of medulloblastoma by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Anal Cell Pathol ( Amst )*, 2018, 27 ( 1 ): 1-11. DOI: 10. 1155/2018/9275685.
- [15] He W, Duan L, Zhang L. LOXL1-AS1 aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through the miR-761/PTEN axis [J]. *Korean Circ J*, 2023, 53 ( 1 ): 1-59. DOI: 10. 4070/kej. 2022. 0301.
- [16] Yue Y, Tan M, Luo Y, et al. miR-3614-5p downregulation promotes cadmium-induced breast cancer cell proliferation and metastasis by targeting TXNRD1 [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247 ( 1 ): 1-10. DOI: 10. 1016/j. ecoenv. 2022. 114270.
- [17] Han L, Sun Y, Lu C, et al. MiR-3614-5p is a potential novel biomarker for colorectal cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12 ( 1 ): 1-10. DOI: 10. 3389/fgene. 2021. 666833.
- [18] Vuillier F, Li Z, Black I, et al. IFN- $\gamma$  inducible miR-3614-5p targets ADAR1 isoforms and fine tunes innate immune activation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 ( 1 ): 1-12. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 939907.
- [19] Wei H, Yi T, Li Q, et al. Application of lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network analysis in the treatment of androgenic alopecia [J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37 ( 1 ): 1-13. DOI: 10. 1002/jcla. 24791.
- [20] Huang L, Xiong S, Liu H, et al. Bioinformatics analysis of the inflammation-associated lncRNA-mRNA coexpression network in type 2 diabetes [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2023, 6 ( 1 ): 1-19. DOI: 10. 1155/2023/6072438.
- [21] Feng Z, Ye Z, Xie J, et al. Study on the mechanism of LOXL1-AS1/miR-3614-5p/YY1 signal axis in the malignant phenotype regulation of hepatocellular carcinoma [J]. *Biol Direct*, 2021, 16 ( 1 ): 1-13. DOI: 10. 1186/s13062-021-00312-8.
- [22] Zhang L, Fu Z, Huang Y, et al. LOXL1-AS1 alleviates inflammatory response in the epicardial adipose tissue with coronary artery disease by sponging miR-3614 [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 359 ( 1 ): 113. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2022. 03. 020.
- ( 收稿日期: 2023 - 07 - 05 )