

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.011

论著·临床

血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 与下肢动脉硬化闭塞症介入治疗后血管再狭窄的相关性研究

单绍银, 赵刘兵, 童垣皓, 刘超, 张蔚然, 沈镜孚, 韩志锋

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题项目(BJ20027)

作者单位: 210000 南京, 南京医科大学附属明基医院血管外科

通信作者: 赵刘兵, E-mail: 744678577@qq.com



【摘要】目的 探讨血清脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)、纤维胶凝蛋白-2(Ficolin-2)与下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)介入治疗后血管再狭窄的相关性。方法 回顾性选取2018年1月—2023年6月南京医科大学附属明基医院血管外科行介入治疗的LEASO患者130例为LEASO组,根据随访1年是否发生血管再狭窄将LEASO患者分为再狭窄亚组40例和非再狭窄亚组90例;另选取同期医院健康体检者80例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平;Pearson相关分析LEASO患者血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平与管腔直径缩小率的相关性;多因素Logistic回归分析LEASO患者介入治疗后发生血管再狭窄的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平对LEASO患者介入治疗后发生血管再狭窄的预测效能。结果 LEASO组血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平高于健康对照组($t/P=23.943/<0.001$ 、 $29.774/<0.001$);LEASO患者血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平与管腔直径缩小率呈正相关($r/P=0.719/<0.001$ 、 $0.730/<0.001$);介入治疗1年后,130例LEASO患者血管再狭窄发生率为30.77%(40/130)。再狭窄亚组糖尿病比例、高血压比例和血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平高于非再狭窄亚组($\chi^2/t/P=6.945/0.008$ 、 $6.644/0.010$ 、 $6.295/<0.001$ 、 $5.657/<0.001$);糖尿病、Lipocalin-2高、Ficolin-2高为LEASO患者介入治疗后发生血管再狭窄的独立危险因素[$OR(95\%CI)=3.383(1.187\sim9.647)$ 、 $1.264(1.120\sim1.427)$ 、 $1.272(1.113\sim1.454)$];血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平及二者联合预测LEASO患者介入治疗后血管再狭窄的AUC分别为0.789、0.786、0.875,二者联合预测的AUC大于单独预测的AUC($Z/P=2.502/0.012$ 、 $2.339/0.019$)。结论 LEASO患者血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平升高,与介入治疗后血管再狭窄密切相关,血清Lipocalin-2、Ficolin-2水平联合对LEASO介入治疗后血管再狭窄有较高的预测效能。

【关键词】 下肢动脉硬化闭塞症;脂质运载蛋白-2;纤维胶凝蛋白-2;介入治疗;血管再狭窄

【中图分类号】 R543.5 【文献标识码】 A

The correlation between serum Lipocalin-2, Ficolin-2 and vascular restenosis after interventional treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans Shan Shaoyin, Zhao Liubing, Tong Yuanhao, Liu Chao, Zhang Weiran, Shen Jingfu, Han Zhifeng. Department of Vascular Surgery, Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (BJ20027)

Corresponding author: Zhao Liubing, E-mail: 744678577@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum Lipocalin-2, Ficolin-2, and vascular restenosis after interventional treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans (LEASO). Methods A total of 130 patients with LEASO who underwent interventional therapy in the Department of Vascular Surgery, Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2018 to June 2023 were selected as the LEASO group. According to whether vascular restenosis occurred during the 1-year follow-up, LEASO patients were divided into restenosis subgroup of 40 cases and non-restenosis subgroup of 90 cases. 80 cases of healthy physical examination in the hospital during the same period were selected as healthy control group. The levels of serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Lipocalin-2, Ficolin-2 levels and lumen diameter reduction rate in LEASO patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of vascular restenosis after interventional therapy in LEASO patients. The receiver operating characteristic

(ROC) curve was used to evaluate the predictive efficacy of serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels on vascular restenosis after interventional therapy in LEASO patients. **Results** The serum levels of Lipocalin-2 and Ficolin-2 in the LEASO group were higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($t/P=23.943 / <0.001$, $29.774 / <0.001$); Serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels in LEASO patients were positively correlated with lumen diameter reduction rate ($r/P=0.719 / <0.001$, $0.730 / <0.001$); After 1 year of interventional therapy, the incidence of vascular restenosis in 130 patients with LEASO was 30.77% (40 / 130). The proportion of diabetes, hypertension and serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels in the restenosis subgroup were higher than those in the non-restenosis subgroup, and the differences were statistically significant ($\chi^2/t/P=6.945/0.008, 6.644/0.010, 6.295 / <0.001, 5.657 / <0.001$); Diabetes, high Lipocalin-2 and high Ficolin-2 were independent risk factors for vascular restenosis after interventional therapy in patients with LEASO [OR(95% CI) = 3.383(1.187 - 9.647), 1.264(1.120 - 1.427), 1.272(1.113 - 1.454)]; The AUC of serum Lipocalin-2, Ficolin-2 levels and their combination in predicting vascular restenosis after interventional therapy in LEASO patients were 0.789, 0.786 and 0.875, respectively. The AUC predicted by the combination of the two was greater than that predicted by serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels alone, and the difference was statistically significant ($Z/P=2.502/0.012, 2.339/0.019$). **Conclusion** The levels of serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 in patients with LEASO are increased, which is closely related to vascular restenosis after interventional therapy. The combination of serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels has a high predictive efficiency for vascular restenosis after LEASO interventional therapy.

【Key words】 Lower extremity arteriosclerosis obliterans; Lipocalin-2; Ficolin-2; Interventional treatment; Vascular restenosis

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity arteriosclerosis obliterans, LEASO)是下肢动脉硬化引起供血动脉狭窄或闭塞而导致的外周动脉疾病,我国 70 岁以上人群 LEASO 发病率为 15% ~ 20%, 伴随多种慢性疾病的流行和人口老龄化,近年来 LEASO 发病率持续增加,已成为下肢截肢的重要原因之一^[1-2]。以球囊扩张术 + 支架成形术为代表的介入治疗是当前 LEASO 最常用的治疗方式,但仍有部分患者因血管再狭窄而影响预后^[3]。因此及时预测 LEASO 介入治疗后血管再狭窄十分重要。证据表明,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是介入治疗后血管再狭窄的重要原因^[4]。脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)是一种脂肪细胞因子,能通过炎性反应、氧化应激等作用促进 AS^[5]。魏燕等^[6]报道,血清 Lipocalin-2 水平与冠心病患者介入术后血管再狭窄等病情进展有关。纤维胶凝蛋白-2(Ficolin-2)是一种糖蛋白,能通过激活补体途径促进 AS^[7]。刘首宏等^[8]报道,血清 Ficolin-2 水平与冠心病患者冠状动脉狭窄程度相关。但关于血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平与 LEASO 介入治疗后血管再狭窄的相关性尚不清楚,本文对此进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2018 年 1 月—2023 年 6 月南京医科大学附属明基医院血管外科行介入治疗的 LEASO 患者 130 例为 LEASO 组,男 90 例、女 40 例;年龄 42 ~ 78 (59.68 ± 6.93) 岁;病程 1 ~ 12 (5.01 ± 2.43) 月;泛大西洋协作组织共识 2 (Trans Atlantic In-

ter Society consensus 2, TASC 2) 分型^[9]: A 型 18 例, B 型 38 例, C 型 56 例, D 型 18 例;双侧病变 21 例;完全闭塞 49 例。另选取同期医院健康体检者 80 例为健康对照组,男 55 例、女 25 例;年龄 40 ~ 75 (58.55 ± 5.37) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(202327),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 40 ~ 80 岁;②初次发生 LEASO 且初次接受介入治疗;③ LEASO 符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[10] 诊断标准;④介入治疗成功(动脉病变完成扩张且残余狭窄 < 20%)。(2) 排除标准:①支架材料过敏;②妊娠及哺乳期妇女;③先天性下肢畸形;④合并血液系统疾病;⑤既往下肢骨折;⑥合并急性肢体缺血、血栓闭塞性脉管炎等其他外周动脉疾病;⑦精神异常;⑧合并自身免疫性疾病或 3 个月内使用免疫抑制剂;⑨碘过敏、严重心、肝、肾功能障碍等支架植入术禁忌证;⑩合并恶性肿瘤者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平检测:于 LEASO 患者介入治疗 1 d 后和健康对照组体检当日采集肘静脉血 3 ml,离心留取血清后保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平, Lipocalin-2 试剂购自上海晶抗生物工程有限公司(货号:JK--ELISA-00103)、Ficolin-2 试剂购自北京百奥莱博科技有限公司(货号:ZN2179-NUK)。

1.3.2 管腔直径缩小率计算:所有 LEASO 患者行介入治疗后门诊随访 1 年,采用数字减影血管造影检查管腔直径,计算管腔直径缩小率。管腔直径缩小率 = (术前管腔直径 - 术后管腔直径)/术前管腔直径 × 100%。

1.3.3 血管再狭窄评估及分组:血管再狭窄定义为数字减影血管造影发现支架管腔血管狭窄率 > 50%^[11]。根据随访 1 年是否发生血管再狭窄将 LEASO 患者分为再狭窄亚组 40 例和非再狭窄亚组 90 例。

1.4 统计学方法 应用 SPSS28.0 软件整理和分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;Pearson 相关分析 LEASO 患者血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平与管腔直径缩小率的相关性;多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平对 LEASO 患者介入治疗后发生血管再狭窄的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平比较 LEASO 组血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 LEASO 组与健康对照组血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels between LEASO group and healthy control group

组 别	例数	Lipocalin-2(μg/L)	Ficolin-2(ng/L)
健康对照组	80	22.23 ± 5.03	28.78 ± 4.02
LEASO 组	130	40.32 ± 5.49	47.91 ± 4.81
<i>t</i> 值		23.943	29.774
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 LEASO 患者血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平与管腔直径缩小率的相关性分析 130 例 LEASO 患者介入治疗 1 年后管腔直径缩小率为(34.34 ± 10.45)%。Pearson 相关性分析显示,LEASO 患者血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平均与管腔直径缩小率呈正相关($r/P = 0.719/ <0.001$ 、 $0.730/ <0.001$)。

2.3 2 亚组 LEASO 患者临床/病理特征比较 介入治疗 1 年后,130 例 LEASO 患者血管再狭窄发生率为 30.77% (40/130)。再狭窄亚组糖尿病比例、高血压比例和血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平高于非再狭窄亚组(P 均 <0.05),见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者介入治疗

后血管再狭窄的影响因素 以 LEASO 患者介入治疗后是否发生血管再狭窄为因变量(是/否 = 1/0),以表 2 中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:糖尿病、Lipocalin-2 高、Ficolin-2 高为 LEASO 患者介入治疗后发生血管再狭窄的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 影响 LEASO 患者介入治疗后发生血管再狭窄的多因素 Logistic 回归模型

Tab. 3 Multivariate Logistic regression model affecting vascular restenosis in LEASO patients after interventional therapy

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
糖尿病	1.219	0.535	5.199	0.023	3.383	1.187 ~ 9.647
高血压	0.683	0.564	1.467	0.226	1.980	0.656 ~ 5.979
Lipocalin-2 高	0.234	0.062	14.319	<0.001	1.264	1.120 ~ 1.427
Ficolin-2 高	0.241	0.068	12.560	<0.001	1.272	1.113 ~ 1.454

2.5 血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平对 LEASO 患者介入治疗后发生血管再狭窄的预测效能 绘制血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平单独与联合预测 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平及二者联合预测 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄的 AUC 分别为 0.789、0.786、0.875,二者联合预测的 AUC 大于血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平单独预测的 AUC,差异有统计学意义($Z = 2.502$ 、 2.339 , $P = 0.012$ 、 0.019),见表 4、图 1。

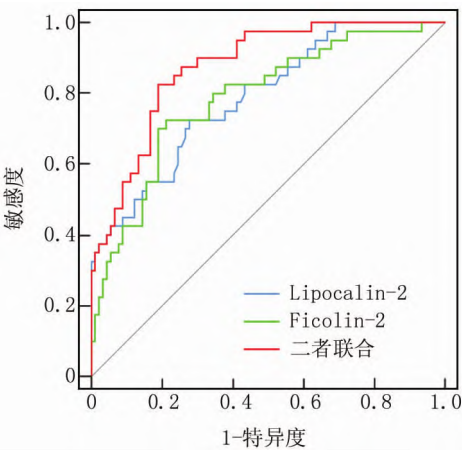


图 1 血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平预测 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting vascular restenosis in LEASO patients after interventional treatment using serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels

表 2 非再狭窄亚组与再狭窄亚组 LEASO 患者临床/病理特征比较

Tab. 2 Comparison of clinical/pathological characteristics between non restenosis subgroup and restenosis subgroup LEASO patients

项 目	非再狭窄亚组 (n=90)	再狭窄亚组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
男性[例(%)]	65(72.22)	25(62.50)	1.229	0.268
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.13 $\pm$ 7.17	60.93 $\pm$ 6.24	1.366	0.174
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	5.50 $\pm$ 2.07	5.77 $\pm$ 2.05	0.688	0.492
吸烟史[例(%)]	29(32.22)	20(50.00)	3.727	0.054
饮酒史[例(%)]	20(22.22)	15(37.50)	3.285	0.070
基础疾病[例(%)]	冠心病	15(37.50)	0.712	0.399
	高脂血症	14(35.00)	0.930	0.335
	糖尿病	18(45.00)	6.945	0.008
	高血压	28(70.00)	6.644	0.010
TASC 2 分型[例(%)]	A 型	4(10.00)	2.713	0.438
	B 型	9(22.50)		
	C 型	20(50.00)		
	D 型	7(17.50)		
双侧病变[例(%)]	11(12.22)	10(25.00)	3.338	0.068
完全闭塞[例(%)]	29(32.22)	20(50.00)	3.727	0.054
踝肱指数($\bar{x} \pm s$)	0.69 $\pm$ 0.11	0.66 $\pm$ 0.08	1.453	0.149
血管病变长度($\bar{x} \pm s$, cm)	8.48 $\pm$ 0.84	8.78 $\pm$ 1.12	1.501	0.139
支架数量($\bar{x} \pm s$, 个)	2.33 $\pm$ 1.11	2.24 $\pm$ 1.00	0.439	0.661
支架长度($\bar{x} \pm s$, mm)	198.27 $\pm$ 62.77	219.13 $\pm$ 78.58	1.482	0.143
Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)	38.46 $\pm$ 2.29	37.21 $\pm$ 4.57	1.642	0.107
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	130.91 $\pm$ 25.98	125.86 $\pm$ 22.49	1.064	0.289
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.02 $\pm$ 0.83	5.26 $\pm$ 0.64	1.582	0.116
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.54 $\pm$ 0.23	1.62 $\pm$ 0.31	1.549	0.124
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.00 $\pm$ 0.37	0.96 $\pm$ 0.30	0.704	0.483
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.82 $\pm$ 0.55	2.98 $\pm$ 0.56	1.488	0.139
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	9.65 $\pm$ 3.04	10.83 $\pm$ 3.41	1.960	0.052
D-D($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.56 $\pm$ 0.25	0.61 $\pm$ 0.30	0.988	0.325
术后使用药物[例(%)]	他汀类药物	18(45.00)	0.031	0.860
	抗凝药物	25(62.50)	2.060	0.151
	抗血小板药物	17(42.50)	3.215	0.073
Lipocalin-2($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	38.58 $\pm$ 4.61	44.39 $\pm$ 5.27	6.295	<0.001
Ficolin-2($\bar{x} \pm s$, ng/L)	46.50 $\pm$ 4.40	51.18 $\pm$ 4.10	5.657	<0.001

表 4 血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平对 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄的预测效能

Tab. 4 Predictive efficacy of serum Lipocalin-2 and Ficolin-2 levels for vascular restenosis in LEASO patients after interventional therapy

指 标	截断值	AUC	95% CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
Lipocalin-2	41.34 μ g/L	0.789	0.708 ~ 0.855	<0.001	0.725	0.722	0.447
Ficolin-2	49.58 ng/L	0.786	0.705 ~ 0.853	<0.001	0.725	0.789	0.514
二者联合		0.875	0.806 ~ 0.927	<0.001	0.825	0.811	0.636

3 讨 论

LEASO 是临床常见的下肢慢性血管疾病,若不及时救治不仅可增加截肢风险,还能增加缺血性脑卒中、急性心肌梗死等心血管疾病风险,危及生命^[12]。介入治疗虽然能通过支架扩张血管腔,恢复下肢血流再通,但受个体差异、AS 病理改变、介入操作引起炎症反应和血管损伤等因素影响,仍有部分患者治疗后血管再狭窄,再次面临截肢和心血管疾病风险^[4]。本研究

中,30.77% 的 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄,与田浩等^[13]报道的 30.10% 相近,提示 LEASO 患者介入治疗后有较高的血管再狭窄率。因此早期准确地预测其发生,对改善 LEASO 患者预后的意义重大。

AS 与介入治疗后血管再狭窄密切相关,其核心机制是脂质在动脉壁内沉积,涉及内皮功能障碍、炎症反应、平滑肌细胞增殖和迁移、细胞外基质沉积、氧化应激、细胞凋亡、血流动力学改变等多种机制,介入治疗后患者自身病理因素和介入治疗相关血流动力学改变、炎症反应、氧化应激、血管内皮损伤等均可促进 AS

斑块形成,导致血管再狭窄^[14]。Lipocalin-2 是一种脂质运载蛋白家族多功能蛋白,又称中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,不仅能诱导免疫细胞迁移和活化促进炎症反应,还能通过结合铁螯合物调节铁代谢促进氧化应激^[15]。载脂蛋白 E 基因敲除小鼠体内主动脉病变模型中,上调 Lipocalin-2 能增强单核细胞对内皮细胞的黏附,并上调细胞间黏附分子、活性氧表达和激活核因子- κ B 信号通路,通过加剧内皮功能障碍加速 AS 的发展^[16]。高脂肪饮食建立的 AS 小鼠模型中,下调 Lipocalin-2 能通过减轻血脂紊乱、炎症反应来抑制 AS 形成^[17]。另一项 AS 小鼠模型中,下调 Lipocalin-2 能通过抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,减缓 AS 进展^[18]。这些实验表明 Lipocalin-2 具有重要的促 AS 作用。赵晓东等^[19]报道,血清 Lipocalin-2 水平升高与 ST 段抬高型心肌梗死患者介入治疗后预后降低有关。本研究中,LEASO 患者血清 Lipocalin-2 水平升高,与管腔直径缩小率呈正相关,是介入治疗后血管再狭窄的独立危险因素,说明血清 Lipocalin-2 水平升高会增加 LEASO 介入治疗后血管再狭窄风险。其原因包括以下几个方面:首先,Lipocalin-2 能通过诱导免疫细胞活化和激活核因子- κ B 信号通路促进炎症反应,并通过调控铁代谢诱导氧化应激,共同加剧血管内皮损伤,诱导 AS 形成而使血管狭窄^[16-17];其次,Lipocalin-2 介导的炎症反应和氧化应激能引起平滑肌细胞异常增殖、迁移,造成内膜增生和 AS,从而增加血管再狭窄风险^[18];此外,Lipocalin-2 还能增加氧化性低密度脂蛋白受体-1、A1 类清道夫受体表达,诱导巨噬细胞转化为泡沫细胞,推动 AS 的发生发展,导致血管再狭窄^[20]。Saenz-Pipaon 等^[21]也报道,血清 Lipocalin-2 水平升高与 LEASO 等外周动脉疾病患者截肢和心血管疾病死亡密切相关。

Ficolin-2 是主要由肝脏合成并分泌的一种参与先天免疫系统的模式识别分子,炎症反应状态下单核细胞和巨噬细胞也能表达 Ficolin-2,能识别和结合特定糖类结构,通过其胶凝结构域招募并激活凝集素相关丝氨酸蛋白酶,切割补体 C2、C4 并结合形成 C4b2a,进而启动下游补体级联反应,促进炎症反应的发生发展^[7]。实验发现 Ficolin-2 在 AS 斑块中沉积,能激活凝集素补体途径促进炎症反应,进而促进 AS 的进展^[22]。将平滑肌细胞和巨噬细胞暴露于 Ficolin-2 中,能上调单核细胞趋化蛋白-1、白介素-6 和 Toll 样受体 4 表达和激活细胞外调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶、核因子- κ B 信号通路,促进巨噬细胞转化为促炎表型和平滑肌细胞迁移,进而促进 AS 进展^[23-26]。这些实

验表明 Ficolin-2 具有促 AS 作用。Carbone 等^[27]报道,血清 Ficolin-2 水平升高与严重颈动脉狭窄患者动脉内膜切除术后血管再狭窄有关。故推测血清 Ficolin-2 水平可能影响 LEASO 介入治疗后血管再狭窄。本研究中,LEASO 患者血清 Ficolin-2 水平升高,与管腔直径缩小率呈正相关,是介入治疗后血管再狭窄的独立危险因素,说明血清 Ficolin-2 水平升高会增加 LEASO 介入治疗后血管再狭窄风险。其原因可能是,Ficolin-2 能以凝集素途径激活补体途径,上调促炎细胞因子表达和激活炎症反应信号通路,通过血管内皮损伤、平滑肌细胞迁移、巨噬细胞泡沫化等促进 AS 形成和发展,进而增加血管再狭窄风险^[22-23,28]。

ROC 曲线显示,血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平联合预测 LEASO 介入治疗后血管再狭窄的曲线下面积大于血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平单独预测。这说明血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平有助于预测 LEASO 介入治疗后血管再狭窄,而联合检测血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平可以更准确地进行预测。

4 结 论

综上所述,血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平升高与 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄有关,血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平联合预测其效能较高。但本研究样本量较少,可能不足以反映 LEASO 患者真实情况;同时影响 LEASO 患者介入治疗后血管再狭窄的因素众多,尽管本研究进行了多因素分析,但未充分控制所有因素,可能影响血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 水平与血管再狭窄关系的准确性,因此未来还需进一步研究进行验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

单绍银:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;赵刘兵:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;童垣皓、张蔚然、沈镜孚:实施研究过程,资料搜集整理;刘超:进行统计学分析;韩志锋:进行文献调研与整理

参考文献

- [1] 郑月宏,宋希涛.下肢动脉硬化闭塞症治疗进展与展望[J].中华外科杂志,2021,59(12):961-964. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20210923-00453.
- [2] 国家心血管病专家委员会血管外科专业委员会下肢动脉病学组,中国医药教育协会血管外科专业委员会.股腘动脉闭塞症的诊断和治疗中国专家共识[J].中国循环杂志,2022,37(7):669-676. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2022.07.003.
- [3] 王倩竹,朱美冬,宋福晨,等.经皮氧分压联合血清 ox-LDL 预测下肢动脉硬化闭塞症介入治疗后血管再狭窄的临床价值[J].中国动脉硬化杂志,2023,31(5):427-431. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2023.05.010.

- [4] 张鹏,段琛,王旭光,等. 下肢动脉硬化闭塞症介入术后血管再狭窄的影响因素及防治进展[J]. 国际外科学杂志,2023,50(3): 145-148. DOI:10. 3760/cma. j. cn115396-20221222-00430.
- [5] Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Structure, functions, and implications of selected lipocalins in human disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4290. DOI:10. 3390/ijms25084290.
- [6] 魏燕,何涛,胡丽君. 结合 NGAL、Cys-C 的列线图模型对冠心病患者 PCI 术后病情无进展生存率的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(6): 724-728, 733. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 06. 017.
- [7] Dobó J, Kocsis A, Farkas B, et al. The lectin pathway of the complement system-activation, regulation, disease connections and interplay with other (proteolytic) systems[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1566. DOI:10. 3390/ijms25031566.
- [8] 刘首宏,张永全,王俏. 纤维胶凝蛋白与冠状动脉狭窄程度相关性及其对预后的影响[J]. 天津医药,2023,51(7):776-780. DOI: 10. 11958/20221707.
- [9] Norgren L, Hiatt WR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC2) [J]. J Vasc Surg, 2007, 45 (suppl): S5-S67. DOI:10. 1016/j. jvs. 2006. 12. 037.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24): 1883-1896. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2015. 24. 004.
- [11] 王宜梅,张梦强,陈志鹏,等. C 反应蛋白与血清白蛋白的比值与下肢动脉硬化闭塞症患者股腘支架置入术后再次狭窄的相关性研究[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(12): 1058-1064. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112139-20230815-00047.
- [12] 那顺孟和,玉海,陈恕,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 与 1 年内支架内再狭窄相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 913-918. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 08. 004.
- [13] 田浩,郑翔,闻作川,等. ASO 患者血管介入术后 ET-1、sTREM-1、VECF 水平对血管再狭窄发生的预测价值[J]. 中国病案, 2023, 24(1): 106-109. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-2566. 2023. 01. 037.
- [14] 付超,王艳,徐红梅,等. 支架内新生动脉粥样硬化:现状、危险因素、防治与未来[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(3): 298-301. DOI:10. 3969/j. issn. 1008-0074. 2023. 03. 21.
- [15] Yang HH, Wang X, Li S, et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease[J]. Pharmacol Ther, 2023, 244: 108385. DOI:10. 1016/j. pharmthera. 2023. 108385.
- [16] Shibata K, Sato K, Shirai R, et al. Lipocalin-2 exerts pro-atherosclerotic effects as evidenced by in vitro and in vivo experiments[J]. Heart Vessels, 2020, 35(7): 1012-1024. DOI: 10. 1007/s00380-020-01556-6.
- [17] Wan Q, Liu ZY, Yang YP, et al. Effect of curcumin on inhibiting atherogenesis by down-regulating lipocalin-2 expression in apolipoprotein E knockout mice[J]. Biomed Mater Eng, 2016, 27(6): 577-587. DOI:10. 3233/BME-161610.
- [18] He Y, Wang R, Zhang P, et al. Curcumin inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by targeting the chemerin/CMKLR1/LCN2 axis[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(10): 13859-13875. DOI:10. 18632/aging. 202980.
- [19] 赵晓东,刘斌,舒建宇,等. 血清 NGAL 水平对 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后患者预后的预测价值及影响因素分析[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(3): 84-88. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2022. 03. 019.
- [20] Oberoi R, Bogalle EP, Matthes LA, et al. Lipocalin (LCN) 2 mediates pro-atherosclerotic processes and is elevated in patients with coronary artery disease[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137924. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0137924.
- [21] Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, et al. Lipocalin-2 and calprotectin potential prognosis biomarkers in peripheral arterial disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2022, 63(4): 648-656. DOI: 10. 1016/j. ejvs. 2022. 01. 012.
- [22] Pilely K, Rosbjerg A, Genster N, et al. Cholesterol crystals activate the lectin complement pathway via ficolin-2 and mannose-binding lectin: Implications for the progression of atherosclerosis[J]. J Immunol, 2016, 196(12): 5064-5074. DOI:10. 4049/jimmunol. 1502595.
- [23] Macarie RD, Tucureanu MM, Ciortan L, et al. Ficolin-2 amplifies inflammation in macrophage-smooth muscle cell cross-talk and increases monocyte transmigration by mechanisms involving IL-1 β and IL-6[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 19431. DOI: 10. 1038/s41598-023-46770-0.
- [24] 那顺孟和,玉海,陈恕,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 与 1 年内支架内再狭窄相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 913-918. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 08. 004.
- [25] 贾旭,潘升权,项廷森,等. 股腘型下肢动脉硬化闭塞症介入治疗术后复发的影响因素分析[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(9): 811-816. DOI:10. 3969/j. issn. 1674-3806. 2022. 09. 07.
- [26] 张鹤,张涛,张花平,等. 虫类药物治疗下肢动脉硬化闭塞症的效果及对血管内皮功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(6): 40-43. DOI:10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2022. 06. 010.
- [27] Carbone F, Valente A, Perego C, et al. Ficolin-2 serum levels predict the occurrence of acute coronary syndrome in patients with severe carotid artery stenosis[J]. Pharmacol Res, 2021, 166: 105462. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2021. 105462.
- [28] 刘艾婷. 纤维蛋白胶凝素-2 通过上调巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活性促进巨噬细胞泡沫化[D]. 衡阳:南华大学, 2021.

(收稿日期:2024-09-27)