

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.013

论著 · 临床

血清 ApoJ、TSG-6 对颈动脉内膜剥脱术患者术后颈动脉内膜中层厚度增厚的评估价值

单绍银, 童垣皓, 孙皓, 张蔚然, 刘超, 沈镜孚, 韩志锋



基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(ZD2021032)

作者单位: 210000 江苏南京, 南京明基医院胸外科(单绍银、童垣皓、张蔚然、刘超、沈镜孚、韩志锋), 超声科(孙皓)

通信作者: 孙皓, E-mail: 3091438056@qq.com

【摘要】目的 探究血清载脂蛋白 J(ApoJ)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6(TSG-6) 水平对行颈动脉内膜剥脱术(CEA) 的患者发生术后颈动脉内膜中层厚度(CIMT) 增厚的评估价值。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 9 月南京明基医院胸外科收治的行 CEA 手术的颈动脉狭窄(CAS) 患者 120 例为 CAS 组, 根据术后 2 年 CIMT 厚度将 CAS 患者分为增厚亚组 31 例(CIMT 厚度 ≥ 1.0 mm) 和未增厚亚组 89 例(CIMT 厚度 < 1.0 mm), 另选取同时期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 ApoJ、TSG-6 水平; Pearson 相关系数分析 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评估血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值。结果 CAS 组血清 ApoJ、TSG-6 水平高于健康对照组($t/P=9.656/<0.001$ 、 $9.534/<0.001$); 与未增厚亚组比较, 增厚亚组 D-二聚体(D-D)、CRP、TNF- α 水平升高, ApoJ、TSG-6 水平降低($t/P=3.454/0.001$ 、 $8.321/<0.001$ 、 $4.204/<0.001$ 、 $4.184/<0.001$ 、 $3.432/0.001$); Pearson 相关分析显示, CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平分别与 CRP、TNF- α 水平呈正相关($r/P=0.564/0.021$ 、 $0.612/0.004$ 、 $0.598/0.013$ 、 $0.690/<0.001$), 与术后 2 年 CIMT 厚度呈负相关($r/P=-0.599/<0.001$ 、 $-0.509/0.016$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, ApoJ、TSG-6 水平高是 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的保护因素[OR(95%CI)=0.808(0.687~0.951)、0.761(0.593~0.975)]; 血清 ApoJ、TSG-6 水平单独及二者联合预测 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的曲线下面积(AUC) 分别为 0.642、0.715、0.875, 二者联合的 AUC 大于单独预测($Z/P=2.169/0.015$ 、 $3.092/0.001$)。结论 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 表达上调, 二者与 CEA 术后发生 CIMT 增厚和炎症反应相关, 且均为 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的独立影响因素, 联合检测对于 CIMT 增厚的发生风险具有较高的临床预测价值。

【关键词】 颈动脉狭窄; 颈动脉内膜剥脱术; 颈动脉内膜中层厚度增厚; 载脂蛋白 J; 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6

【中图分类号】 R543.4

【文献标识码】 A

Clinical value of serum ApoJ and TSG-6 in assessing postoperative media thickening in patients undergoing carotid endarterectomy Shan Shaoyin*, Tong Yuanhao, Sun Hao, Zhang Weiran, Liu Chao, Shen Jingfu, Han Zhifeng. * Department of Thoracic Surgery, Nanjing Mingji Hospital, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2021032)

Corresponding author: Sun Hao, E-mail: 3091438056@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the value of serum apolipoprotein J (ApoJ) and tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) levels in evaluating postoperative carotid intima-media thickness (CIMT) in patients undergoing carotid endarterectomy (CEA). Methods A total of 120 patients with carotid artery stenosis (CAS) who underwent CEA in the Department of Thoracic Surgery, Nanjing Mingji Hospital from January 2020 to September 2022 were selected as the CAS group. Based on CIMT measured 2 years post-operation, CAS patients were divided into a thickening subgroup (CIMT ≥ 1.0 mm, $n=31$) and a non-thickening subgroup (CIMT < 1.0 mm, $n=89$). Additionally, 60 healthy subjects during the same period were selected as the healthy control group. Serum ApoJ and TSG-6 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum ApoJ and TSG-6 levels and CRP, TNF- α , and CIMT thickness 2 years after operation in CAS patients. Multivariate logistic regression analysis was used to identify influencing factors of CIMT thickening after CEA in CAS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum ApoJ and TSG-6 levels for CIMT thickening after CEA. Results Serum ApoJ and TSG-6 levels in the CAS

group were higher than those in the healthy control group ($t/P=9.656/<0.001$, $9.534/<0.001$). Compared with the non-thickening subgroup, the thickening subgroup had increased levels of D-dimer (D-D), C-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and decreased levels of ApoJ and TSG-6 ($t/P=3.454/0.001$, $8.321/<0.001$, $4.204/<0.001$, $4.184/<0.001$, $3.432/0.001$). Pearson correlation analysis showed that serum ApoJ and TSG-6 levels in CAS patients were positively correlated with CRP and TNF- α levels ($r/P=0.564/0.021$, $0.612/0.004$, $0.598/0.013$, $0.690/<0.001$), and negatively correlated with CIMT thickness 2 years after operation ($r/P=-0.599/<0.001$, $-0.509/0.016$). Multivariate logistic regression analysis indicated that high levels of ApoJ and TSG-6 were protective factors [OR (95% CI)= 0.808 ($0.687-0.951$), 0.761 ($0.593-0.975$)]. The area under the curve (AUC) of serum ApoJ and TSG-6 levels alone and their combination in predicting CIMT thickening after CEA were 0.715, 0.642, and 0.875, respectively. The AUC of the combination was greater than that of either marker alone ($Z/P=2.169/0.015$, $3.092/0.001$).

Conclusion Serum ApoJ and TSG-6 expression is upregulated in CAS patients, which is associated with CIMT thickening and inflammatory response after CEA. Both are independent influencing factors for CIMT thickening after CEA in CAS patients. Combined detection has high clinical value for assessing the risk of CIMT thickening after CEA.

【Key words】 Carotid artery stenosis; Carotid endarterectomy; Intima-media thickening; Apolipoprotein J; Tumor necrosis factor-stimulated gene-6

颈动脉狭窄(carotid artery stenosis, CAS)是脑卒中的常见病因^[1],颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)为其主要治疗手段,而 CEA 术后再狭窄仍是血管外科亟待解决的难题。动脉粥样硬化是 CAS 主要病理基础,颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)为早期评估指标,可用于预测血管重塑及病情进展^[2]。探索准确评估 CEA 术后 CIMT 增厚的生物标志物,对识别手术获益人群、监测术后病情进展具有重要意义。载脂蛋白 J (apolipoprotein J, ApoJ)是一种多功能糖蛋白,在脂质转运、血管平滑肌细胞分化、免疫调节、抗炎及组织重塑中发挥重要作用^[3]。研究表明,其与血管成形术后冠状动脉再狭窄密切相关^[4]。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6(tumor necrosis factor α -stimulated gene 6, TSG-6)为重要炎症调节因子,在动脉粥样硬化、组织修复及免疫调节过程中具有关键作用,为 CAS 的新型预测指标^[5]。鉴于 ApoJ、TSG-6 在血管重塑中的潜在作用,本研究拟探讨二者在 CEA 术后 CIMT 增厚患者中的表达及对术后再狭窄的预测价值,以期优化 CAS 患者的术后管理提供新的生物学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 9 月南京明基医院胸外科收治的行 CEA 手术的 CAS 患者 120 例为 CAS 组,男 87 例,女 33 例;年龄 41~78 (56.27 ± 9.74)岁;症状性 CAS 64 例,无症状性 CAS 56 例。另选取同时期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 38 例,女 22 例;年龄 42~80 (56.01 ± 12.58)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(R20191212),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符合 CAS 诊断标准^[6];②具备 CEA 适应证;③年龄 ≥ 18 岁;④临床资料齐全。(2)排除标准:①术前接受过其他血运重建手术(如颈动脉支架置入术)者;②术前存在颈内动脉颅内段完全闭塞者;③合并严重心肺疾病、炎症反应性疾病、凝血功能障碍者;④3 个月内发生进展性脑卒中或短暂性脑缺血发作频发者;⑤合并恶性肿瘤、神经退行性疾病者;⑥术前存在麻醉禁忌证。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 CAS 患者性别、年龄、体质指数(BMI)、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、高脂血症)、个人史(吸烟史、饮酒史)、CEA 手术方式(标准颈动脉内膜剥脱术)、实验室指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]等。

1.3.2 血清 ApoJ、TSG-6 水平检测:于 CAS 患者入院时及健康对照组体检当日采集外周静脉血 5 ml,离心留取血清后-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 ApoJ、TSG-6 水平, ApoJ(货号:LCS11727)与 TSG-6 试剂盒(货号:mlsw_E1651)分别购自厦门仑昌硕生物科技有限公司与上海酶联生物技术有限公司。

1.3.3 复查与随访:术后每 6 个月来院复查 1 次,采用颈部血管超声检查患者 CEA 术后 CIMT 厚度情况,由 2 名经验丰富的影像学专家采用盲法共同进行评估。随访 CAS 患者术后 2 年内 CIMT 增厚情况,以《头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)》^[7]为判断标准,将 CAS 患者分为增厚亚组 31 例(CIMT 厚度 $\geq$

1.0 mm)和未增厚亚组 89 例(CIMT 厚度<1.0 mm)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.00 软件整理与分析数据。计数资料以频数或构成比(%)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,2组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 相关系数分析 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 ApoJ、TSG-6 水平比较 CAS 组血清 ApoJ、TSG-6 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 健康对照组与 CAS 组血清 ApoJ、TSG-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of Serum ApoJ and TSG-6 Levels Between the Healthy Control Group and the CAS Group

组 别	例数	ApoJ(mg/L)	TSG-6(ng/L)
健康对照组	60	38.13±12.66	8.89±2.64
CAS 组	120	68.94±30.02	13.35±3.51
t 值		9.656	9.534
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 CAS 患者临床/病理特征比较 与未增厚亚组比较,增厚亚组 D-D、CRP、TNF- α 水平升高,ApoJ、TSG-6 水平降低($P<0.01$)。2 亚组其他临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性 Pearson 相关分析显示,CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平分别与 CRP、TNF- α 水平呈正相关,与术后 2 年 CIMT 厚度呈负相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的影响因素 以 CAS 患者是否发生 CEA 术后 CIMT 增厚为因变量(赋值:是=1,否=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:D-D、CRP、TNF- α 水平高是 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的危险因素,ApoJ、TSG-6 水平高是保护因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值 绘制血清 ApoJ、TSG-6 水平单独与联合预测 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:

表 2 未增厚亚组与增厚亚组 CAS 患者临床/病理特征比较

Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics between the non-thickening subgroup and the thickening subgroup of CAS patients

项 目	未增厚亚组 ($n=89$)	增厚亚组 ($n=31$)	t/χ^2 值	P 值
男[例(%)]	69(77.53)	23(74.19)	0.143	0.705
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.26±10.27	56.18±11.01	0.408	0.684
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.45±2.03	23.99±2.47	1.095	0.276
有症状性CAS[例(%)]	46(51.69)	17(54.84)	0.092	0.762
高血压[例(%)]	33(37.08)	11(35.48)	0.025	0.874
糖尿病[例(%)]	18(20.22)	7(22.58)	0.077	0.781
冠心病[例(%)]	10(11.24)	5(16.13)	0.155	0.693
脑卒中[例(%)]	16(17.98)	6(19.35)	0.029	0.864
高脂血症[例(%)]	42(47.19)	14(45.16)	0.038	0.845
吸烟史[例(%)]	31(34.83)	12(38.71)	0.150	0.698
饮酒史[例(%)]	32(35.96)	10(32.26)	0.138	0.710
标准颈动脉内膜剥脱术[例(%)]	72(80.90)	25(80.65)	0.001	0.975
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	10.13±1.42	10.76±1.75	1.808	0.073
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	198.32±21.55	202.54±23.40	0.882	0.379
Alb($\bar{x}\pm s$,g/L)	35.72±2.88	34.65±2.71	1.862	0.065
Fib($\bar{x}\pm s$,g/L)	3.41±0.68	3.52±0.79	0.691	0.491
D-D($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.17±0.04	0.21±0.06	3.454	0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.04±0.71	2.17±0.80	0.801	0.424
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.89±0.56	1.92±0.63	0.235	0.815
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.97±0.24	0.90±0.21	1.539	0.127
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.68±1.06	3.97±1.14	1.242	0.217
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	29.32±7.76	45.46±9.78	8.321	<0.001
TNF- α ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	11.51±6.33	17.60±7.15	4.204	<0.001
ApoJ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	90.16±35.27	61.55±24.31	4.184	<0.001
TSG-6($\bar{x}\pm s$,ng/L)	13.82±3.52	12.01±3.24	3.432	0.001

表 3 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性

Tab.3 Correlation between serum ApoJ and TSG-6 levels and CRP, TNF- α , and CIMT thickness at 2 years postoperatively in CAS patients

指 标	ApoJ		TSG-6	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CRP	0.564	0.021	0.598	0.013
TNF- α	0.612	0.004	0.690	<0.001
术后 2 年 CIMT 厚度	-0.599	<0.001	-0.509	0.016

血清 ApoJ、TSG-6 水平单独及二者联合预测 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的 AUC 分别为 0.642、0.715、0.875,二者联合的 AUC 大于单独预测的 AUC($Z/P=2.169/0.015,3.092/0.001$),见表 5、图 1。

3 讨 论

颈动脉再狭窄是 CAS 患者接受 CEA 手术后常见的并发症,其发生与动脉粥样硬化斑块形成密切相关。CIMT 增厚作为动脉粥样硬化的早期标志,不仅可能参

表 4 影响 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing CIMT thickening after CEA in CAS patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
D-D 高	0.284	0.250	1.290	0.256	1.329	0.816~2.169
CRP 高	0.199	0.166	1.434	0.230	1.220	0.882~1.690
TNF- α 高	0.426	0.320	1.768	0.216	1.531	0.820~2.869
ApoJ 高	-0.213	-0.083	6.556	0.010	0.808	0.687~0.951
TSG-6 高	-0.273	-0.127	4.626	0.031	0.761	0.593~0.975

表 5 血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值

Tab.5 Predictive value of serum ApoJ and TSG-6 levels for CIMT thickening after CEA in CAS patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ApoJ	78.91 mg/L	0.642	0.512~0.771	0.875	0.456	0.331
TSG-6	13.17 ng/L	0.715	0.593~0.836	0.688	0.678	0.366
二者联合		0.875	0.792~0.958	0.938	0.656	0.594

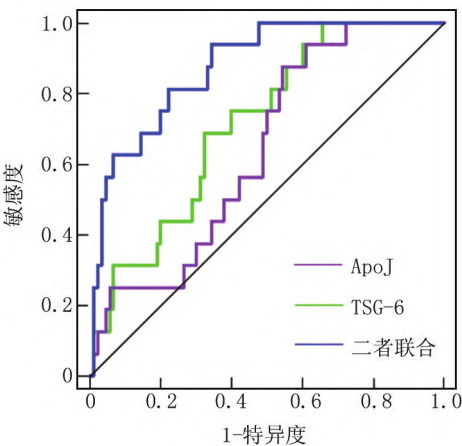


图 1 血清 ApoJ、TSG-6 水平预测 CEA 术后发生术后 CIMT 增厚的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum ApoJ and TSG-6 levels for predicting CIMT thickening after CEA

与颈动脉再狭窄的形成,同时也是心脑血管事件风险的独立预测指标^[8-9]。因此,早期、准确评估 CAS 患者术后 CIMT 增厚的风险,对于筛选预后不良的高危人群、采取针对性预防措施以及改善患者整体预后具有重要意义。目前,临床上常采用超声和 DSA 等方法对 CAS 术后颈动脉再狭窄进行诊断,但这些方法在检测时机上相对滞后,且存在一定的创伤性。因此,寻找高敏感度、高特异度的生物标志物或评估指标来预测 CEA 术后 CIMT 增厚,已成为学界亟待解决的重要

课题。

ApoJ 又称簇蛋白,是一种由 427 个氨基酸残基构成的异二聚体蛋白,含有 α 螺旋和肝素结合结构域,能与脂质结合形成脂蛋白,是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的重要组成部分。ApoJ 在卵巢、肝脏、心脏等多种组织中均有表达,以细胞内形式和细胞外分泌的形式存在,细胞内形式的 ApoJ 通过与错误折叠的蛋白质形成复合物来抑制应激诱导的细胞凋亡,并促进其降解;分泌形式的 ApoJ 为细胞外分子伴侣,能识别并抑制多种蛋白质的异常聚集,具有细胞保护和抗炎特性^[10]。此外,ApoJ 可由促炎细胞因子、缺氧、应激诱导或凋亡诱导因子等刺激产生,参与细胞因子表达、脂质运输、细胞分化、组织重塑等过程,与阿尔茨海默病、癌症、骨关节炎等疾病的发生有关^[11-13]。新近研究发现 ApoJ 在 CEA 术后患者中的表达上调,可能作为预测 CEA 术后再狭窄的新型分子标志物^[4]。本研究中,CAS 患者 ApoJ 水平升高,而增厚亚组术前 ApoJ 水平低于未增厚亚组,结果与 Maskanakis 等^[4]结果具有一致性,提示 ApoJ 可能参与 CAS 发生及 CEA 术后 CIMT 增厚过程。可能机制包括: CAS 发生相关的动脉粥样硬化过程中,细胞 RNA 从坏死细胞中释放,可作为内源性 TLR3 配体,诱导血管平滑肌细胞(VSMC)和 ApoJ 的表达^[14];同时炎症反应和氧化应激为 CAS 发生的关键因素,ApoJ 作为炎症反应和氧化应激的蛋白质生物传感器,在 CAS 发生过程中表达上调^[15]。另一方面,上调的 ApoJ 可与相关蛋白(如 C 反应蛋白、副氧磷酶和瘦素)发生相互作用,发挥代偿性抗炎和细胞保护作用^[4],这与本研究中 ApoJ 水平与 CRP、TNF- α 水平呈正相关的结果一致,故术前低水平 ApoJ 提示机体抗炎反应和细胞保护作用更弱,更易引起 CIMT 增厚。本研究还显示,ApoJ 高是 CEA 术后 CIMT 增厚的独立保护因素,并与术后 CIMT 值呈负相关,提示 ApoJ 水平可作为评估 CEA 术后 CIMT 增厚风险的辅助指标。分析原因,ApoJ 可促进巨噬细胞泡沫细胞的胆固醇和磷脂输出,减轻动脉粥样硬化负荷^[16];另外 ApoJ 可通过 Erk1/2 和 Akt 信号通路促进 VSMC 的增殖和迁移,促进细胞凋亡^[17]。然而有研究发现,ApoJ 具有多种生理学功能,在血管狭窄中的作用可能因不同的生理和病理条件而异,甚至出现相互矛盾的结果^[18]。如有动物实验发现,ApoJ 拮抗剂肽可恢复 mTOR 和 FBW7 相互作用并促进 mTOR 的泛素-蛋白酶体降解,对抗脂质相关代谢紊乱^[19]。

TSG-6 是一种分子量约 35 kDa 的分泌糖蛋白,最初被识别为人类成纤维细胞中由 TNF- α 刺激产生的第 6 个基因表达产物。在正常组织或细胞中通常无组

成性表达,而在促炎介质诱导时表达升高。其在结构上包含一个 N 端片段、一个 LINK 模块、一个或多个 CUB 模块和一个 C 端等多个结构域,可与多种配体结合,从而可发挥多种生物学特性。如 TSG-6 主要通过其 Link 区域与透明质酸(HA)和间- α -抑制素(I α I)结合,增强 I α I 对纤维蛋白溶解的抑制能力,进而调节蛋白酶网络,发挥多种抗炎效果^[20]。同时,TSG-6 还可直接作用于组织细胞的基质结构,通过调节细胞外信号分子与基质之间的相互作用,发挥组织保护作用^[21]。另外 TSG-6 可显著抑制炎症 M1 表型和氧化低密度脂蛋白诱导的泡沫细胞形成,从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[22]。新近研究发现 TSG-6 在 CAS 患者中的表达上调^[5],本研究亦发现,CAS 患者 TSG-6 水平升高,而增厚亚组术前水平低于未增厚亚组,提示 TSG-6 可能参与 CAS 疾病过程及 CIMT 增厚的发生。分析原因,CAS 疾病过程及 CIMT 增厚过程主要特征之一为炎性细胞(如巨噬细胞)的激活和聚集,巨噬细胞通过分泌 TNF- α 和 IL-1 β 等多种炎性细胞因子,进而激活 JAK/STAT 信号通路,促使间充质干细胞(MSCs)中 TSG-6 蛋白表达上调^[23]。另一方面,上调的 TSG-6 可限制核因子- κ B(NF- κ B)转移到巨噬细胞的细胞核,促进环氧合酶-2(COX-2)及其衍生前列腺素的产生等,有利于减轻炎症反应,促进受损血管修复,以抵消血管慢性炎症反应和动脉粥样硬化的形成^[23]。这与本研究中 TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 水平呈正相关的结果相符。故术前低水平 TSG-6 提示机体对抗炎症反应和细胞保护的作用更弱,更易形成 CIMT 增厚。本研究还发现,TSG-6 与术后 CIMT 值呈负相关,提示 TSG-6 水平可用于反映 CEA 术后 CIMT 增厚的发生风险。原因可能与 TSG-6 水平较低患者缺乏补偿性保护作用有关^[24],TSG-6 通过抵抗炎症反应、抑制内皮细胞和 VSMC 增殖等途径发挥抑制动脉粥样硬化的作用;同时 TSG-6 可促进纤维帽中胶原蛋白产生从而促进斑块稳定性^[22]。动物实验证实,对 ApoE 缺陷小鼠输注外源性 TSG-6 可延缓主动脉粥样硬化病变的发展,而输注内源性 TSG-6 中和抗体则加速病变的进展^[25]。

本研究还显示,血清 ApoJ、TSG-6 水平联合检测对 CEA 术后 CIMT 增厚发生的预测价值高于两指标单独评估。说明血清 ApoJ 联合 TSG-6 检测可为临床评估 CEA 术后 CIMT 增厚的发生风险,指导临床医生为患者制定个性化治疗方案及预防控制措施提供依据。

4 结 论

综上所述,CEA 术后 CIMT 增厚患者的术前血清 ApoJ、TSG-6 水平较低,二者可预测炎症反应和术后动脉增厚情况,且均为术后 CIMT 增厚发生的独立影响

因素,两者联合对于评估 CEA 术后 CIMT 增厚的发生风险具有良好的预测价值。检测血清 ApoJ、TSG-6 水平,可帮助临床医生识别 CEA 受益患者,并指导临床制定针对性治疗干预策略改善预后。本研究不足之处:采用单中心研究,样本量相对较少,需要多中心数据对结果进行验证;此外血清 ApoJ、TSG-6 水平可能在 CIMT 增厚过程中发生动态变化,在今后的研究中可进一步探究动态变化对 CIMT 增厚发生风险的影响。

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;童垣皓:分析试验数据;孙皓:提出研究思路,论文审核;张蔚然:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;刘超、韩志锋:实施研究过程,资料搜集整理;沈镜孚:论文修改

参考文献

- [1] 杨亦敏,韩同磊,竺挺,等. 颈动脉粥样硬化狭窄性疾病筛查与治疗新进展[J]. 中华外科杂志,2024,62(11):1064-1068. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20240613-00295.
- [2] Wang X, Zhang R, Man S, et al. Metabolic-associated fatty liver disease in relation to site-specific and multiple-site subclinical atherosclerosis[J]. Liver Int, 2023, 43(8):1691-1698. DOI: 10.1111/liv.15591.
- [3] Tang L, Wang ZB, Ma LZ, et al. Dynamic changes of CSF clusterin levels across the Alzheimer's disease continuum[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1):508. DOI: 10.1186/s12883-022-03038-w.
- [4] Maskanakis A, Patelis N, Karaolani G, et al. Apolipoprotein J as a predictive biomarker for restenosis after carotid endarterectomy: A retrospective study[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(7):1237-1242. DOI:10.1038/aps.2017.146.
- [5] Tian X, Wang X, Shi Z, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6-a new serum identification marker to identify severe and symptomatic carotid artery stenosis[J]. Pathol Res Pract, 2022, 232:153838. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153838.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南[J/OL]. 中国血管外科杂志:电子版, 2017, 9(3):169-175. DOI:10.3969/j.issn.1674-7429.2017.03.003.
- [7] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会. 头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(6):346-352. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.06.013.
- [8] Stilo F, Montelione N, Calandrelli R, et al. The management of carotid restenosis: A comprehensive review[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19):1272. DOI:10.21037/atm-20-963.
- [9] Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients[J]. Circulation, 2020, 142(7):621-642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361.
- [10] Kalvaityte U, Matta C, Bernotiene E, et al. Exploring the transla-

- tional potential of clusterin as a biomarker of early osteoarthritis[J]. J Orthop Translat, 2021, 32: 77-84. DOI: 10.1016/j.jot.2021.10.001.
- [11] Wilson MR, Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21 (2): 201-213. DOI: 10.1080/14728222.2017.1267142.
- [12] Oh GS, Yoon J, Kim G, et al. Regulation of adipocyte differentiation by clusterin-mediated Krüppel-like factor 5 stabilization[J]. FASEB J, 2020, 34(12): 16276-16290. DOI: 10.1096/fj.202000551RR.
- [13] Bradley D. Clusterin as a potential biomarker of obesity-related Alzheimer's disease risk [J]. Biomark Insights, 2020, 15: 1177271920964108. DOI: 10.1177/1177271920964108.
- [14] Iizecka J, Iizecki M, Grabarska A, et al. Clusterin as a potential marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Ups J Med Sci, 2019, 124(3): 193-198. DOI: 10.1080/03009734.2019.1646359.
- [15] Li X, Guo D, Hu Y, et al. Potential biomarkers and therapeutic targets: Inflammation and oxidative stress in left carotid artery stenosis with coronary artery disease [J]. Curr Pharm Des, 2023, 29 (12): 966-979. DOI: 10.2174/1381612829666230417100144.
- [16] La Chica Lhoest MT, Martinez A, Claudi L, et al. Mechanisms modulating foam cell formation in the arterial intima: Exploring new therapeutic opportunities in atherosclerosis [J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1381520. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1381520.
- [17] 张文鸿, 崔璟, 刘嘉敏, 等. 炎症及相关信号通路在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40 (10): 845-852. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2024.10.013.
- [18] Benitez AA, Solanelles CA, Garcia E, et al. Apolipoprotein and LRP1-based peptides as new therapeutic tools in atherosclerosis [J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3571. DOI: 10.3390/jcm10163571.
- [19] Duan S, Qin N, Pi J, et al. Antagonizing apolipoprotein J chaperone promotes proteasomal degradation of mTOR and relieves hepatic lipid deposition [J]. Hepatology, 2023, 78 (4): 1182-1199. DOI: 10.1097/HEP.000000000000185.
- [20] Jiang Y, Glasstetter LM, Lerman A, et al. TSG-6 (tumor necrosis factor- α -stimulated gene/protein-6): An emerging remedy for renal inflammation [J]. Hypertension, 2023, 80 (1): 35-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19431.
- [21] 陈慧昱, 鄂盈, 任鲜卉, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 TSG-6、ABCA1 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (9): 1037-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.003.
- [22] Watanabe R, Watanabe H, Takahashi Y, et al. Atheroprotective effects of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 [J]. JACC Basic Transl Sci, 2016, 1 (6): 494-509. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.07.008.
- [23] Gong SC, Yoon Y, Jung PY, et al. Antifibrotic TSG-6 expression is synergistically increased in both cells during coculture of mesenchymal stem cells and macrophages via the JAK/STAT signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (21): 13122. DOI: 10.3390/ijms232113122.
- [24] Qu Y, Yang F, Meng F, et al. Plasma concentration of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 as a novel diagnostic and 3-month prognostic indicator in non-cardioembolic acute ischemic stroke [J]. Front Immunol, 2022, 13: 713379. DOI: 10.3389/fimmu.2022.713379.
- [25] Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, et al. Emerging roles of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 in the pathophysiology and treatment of atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 465. DOI: 10.3390/ijms19020465.

(收稿日期: 2025-03-08)

(上接 1085 页)

- [23] Sherry CL, O'Connor JC, Kramer JM, et al. Augmented lipopolysaccharide-induced TNF- α production by peritoneal macrophages in type 2 diabetic mice is dependent on elevated glucose and requires p38 MAPK [J]. J Immunol, 2007, 178 (2): 663-670. DOI: 10.4049/jimmunol.178.2.663.
- [24] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions [J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(4): 143-159. DOI: 10.1042/CS20110340.
- [25] Fu J, Han Z, Wu Z, et al. GABA regulates IL-1 β production in macrophages [J]. Cell Rep, 2022, 41 (10): 111770. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111770.
- [26] Lv X, Ding P, Li L, et al. Increased α -HB links colorectal cancer and diabetes by potentiating NF- κ B signaling [J]. Mol Metab, 2023, 75: 101766. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101766.
- [27] Chen W, Cui W, Wu J, et al. Blocking IL-6 signaling improves glucose tolerance via SLC39A5-mediated suppression of glucagon secretion [J]. Metabolism, 2023, 146: 155641. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155641.
- [28] Kilpelainen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study [J]. Metabolism, 2008, 57 (3): 428-436. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.10.022.
- [29] Parker BL, Thaysen-Andersen M, Fazakerley DJ, et al. Terminal galactosylation and sialylation switching on membrane glycoproteins upon TNF- α -induced insulin resistance in adipocytes [J]. Mol Cell Proteomics, 2016, 15 (1): 141-153. DOI: 10.1074/mcp.M115.054221.
- [30] Alsereidi FR, Khashim Z, Marzook H, et al. Dapagliflozin mitigates cellular stress and inflammation through PI3K/AKT pathway modulation in cardiomyocytes, aortic endothelial cells, and stem cell-derived β cells [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 388. DOI: 10.1186/s12933-024-02481-y.
- [31] Zhou T, Wang G, Lyu Y, et al. Upregulation of SLAMF3 on human T cells is induced by palmitic acid through the STAT5-PI3K/Akt pathway and features the chronic inflammatory profiles of type 2 diabetes [J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (8): 559. DOI: 10.1038/s41419-019-1791-y.

(收稿日期: 2024-12-12)