

• 临床研究 Clinical research •

下肢动脉粥样硬化闭塞症患者 C 型凝集素样受体-2 水平与介入术后 2 年支架内再狭窄的关系

陈 懿, 陆舜钦

【摘要】 目的 探讨下肢动脉粥样硬化闭塞症(LEAOD)患者支架植入术后血浆 C 型凝集素样受体(CLEC)-2 水平与术后 2 年支架内再狭窄的关系。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2018 年 2 月在安顺市人民医院就诊的 103 例 LEAOD 患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附法检测血浆中 CLEC-2 水平,分析其与介入术后支架内再狭窄的关系。**结果** 103 例患者支架植入术均获成功并随访 2 年。41 例(39.8%)发生支架内再狭窄。再狭窄组和未狭窄组患者血浆 CLEC-2 水平随时间进展呈降低趋势($P<0.05$)。术后 7 d 血浆 CLEC-2 评价支架内再狭窄的效能,显著高于术前和术后 1 d CLEC-2($P<0.001$)。多因素 logistic 回归分析显示,泛大西洋学会联盟(TASC)Ⅱ分型、术后 7 d CLEC-2 是 LEAOD 介入术后支架内再狭窄的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血浆 CLEC-2 是 LEAOD 支架植入术后支架内再狭窄的独立危险因素。检测血浆 CLEC-2 有助于判断 LEAOD 介入术后再狭窄。

【关键词】 下肢; 动脉粥样硬化闭塞症; 介入治疗; C 型凝集素样受体-2; 支架内再狭窄

中图分类号:R972.6 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-05-0498-04

The relationship between C-type lectin-like receptor-2 levels and in-stent restenosis in patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease within two years after intervention therapy CHEN Yi, LU Shunqin. Department of Medical Imaging, Anshun Municipal People's Hospital, Anshun, Guizhou Province 561000, China

Corresponding author: CHEN Yi, E-mail: q2g3k0@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2) levels and in-stent restenosis in patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease (LEAOD) within 2 years after interventional therapy. **Methods** A total of 103 patients with LEAOD, who were admitted to the Anshun Municipal People's Hospital of China between March 2016 and February 2018, were selected as the research subjects. The plasma CLEC-2 level was tested by using enzyme-linked immunosorbent assay, and its relationship with in-stent restenosis after interventional treatment of LEAOD was analyzed. **Results** Successful stent implantation was accomplished in all 103 patients, and the patients were followed up for 2 years. In-stent restenosis occurred in 41 patients (39.8%). In both restenosis group and non-restenosis group the plasma CLEC-2 level showed a trend to decline over time ($P<0.05$). In judging the occurrence of in-stent restenosis, the postoperative 7-day plasma CLEC-2 level was remarkably more valuable than preoperative and postoperative one-day plasma CLEC-2 levels ($P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) Ⅱ classification type and postoperative 7-day CLEC-2 level were the independent risk factors for in-stent restenosis after interventional treatment of LEAOD ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with LEAOD, the plasma CLEC-2 level is an independent risk factor for post-stenting in-stent restenosis, and the detection of plasma CLEC-2 level is helpful for determining the occurrence of post-stenting in-stent restenosis. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 498-501)

【Key words】 lower extremity; atherosclerotic occlusive disease; interventional therapy; C-type lectin-like receptor-2; in-stent restenosis

随着近年我国人口老龄化和居民生活水平提高,下肢动脉粥样硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD)发病率逐年升高,支架植入术是目前主要治疗方法之一,但仍有部分患者术后发生支架内再狭窄^[1-2]。及时了解 LEAOD 患者介入术后再狭窄并及时干预,可有效改善预后。探寻准确度较高的生物标志物预判再狭窄情况具有重要临床意义。动脉粥样硬化是 LEAOD 发病基础,血小板活化或释放炎性介质可直接参与其发生过程,且与斑块不稳定性密切相关^[3]。有研究表明血管平滑肌细胞可通过 C 型凝集素样受体(c-type lectin-like receptor, CLEC)-2 刺激血小板活化,促进血栓形成^[4]。基于上述研究,本文推测 CLEC-2 与 LEAOD 介入术后再狭窄有关,因此检测其水平或可预示再狭窄。现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2018 年 2 月在安顺市人民医院就诊的 103 例 LEAOD 患者作为研究对象。参照《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[5]诊断和治疗 LEAOD。纳入标准:①年龄<85 岁;②初次发病并经 CTA 确诊为 LEAOD;③临床资料完整;④能配合完成研究所需检查。排除标准:①严重肝、肾功能异常;②伴发恶性肿瘤;③术后未按医嘱服用抗凝、调节糖脂代谢药物等;④未接受介入手术治疗;⑤伴有大动脉炎症或高同型半胱氨酸血症等易导致血管狭窄的疾病。103 例患者中男 58 例,女 45 例;年龄 40~84 岁,平均(61.2±11.2)岁。

1.2 信息收集

收集患者年龄、性别、体质指数、吸烟史、疾病史(高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、缺血性脑卒中)、泛大西洋学会联盟(TASC)Ⅱ分型和 Rutherford 分级等信息。

1.3 治疗方法

常规消毒、铺巾、麻醉后,采用 Seldinger 技术穿刺健侧股动脉,血管造影明确靶病变范围、长度等情况,行血管内无载体含雷帕霉素洗脱支架(山东吉威医疗制品公司)植入术。术后常规口服阿司匹林(100 mg/d,德国 Bayer 公司)和氯吡格雷(75 mg/d,法国 Sanofi 制药公司)治疗 6 个月,此后长期口服阿司匹林(100 mg/d)。

1.4 血浆 CLEC-2 水平检测

患者入院 24 h 内及术后 1 d、7 d 分别空腹抽

取肘部静脉血 5 mL,3 500 转/min(半径 8 cm)离心 15 min,提取上清液并置于-20℃冰箱保存,待验。采用酶联免疫吸附法检测血浆中 CLEC-2 水平,试剂盒购自英国 Biorbyt 公司。

1.5 随访

患者均于出院后 1 个月复查下肢动脉超声或 CTA 检查,观察有无支架内再狭窄或支架脱落等。此后每 6 个月复诊 1 次,复诊最少 5 次。支架内再狭窄定义:支架两端 5 mm 内血管管腔及支架内狭窄率≥50%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组独立数据比较用独立样本 *t* 检验,重复测量数据用重复测量方差分析,组内治疗前后数据比较用配对样本 *t* 检验;计数资料以例或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价 CLEC-2 判断 LEAOD 患者支架内再狭窄效能,Logistic 回归法分析影响 LEAOD 患者支架内再狭窄的因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

103 例 LEAOD 患者血管内介入手术均获成功,共植入 120 枚支架。所有患者随访 2 年,无截肢和死亡病例。41 例(39.8%)发生支架内再狭窄(再狭窄组),平均发生时间为(17.6±7.2)个月,62 例(60.2%)未发生再狭窄(未狭窄组)。两组所测血浆 CLEC-2 水平变化随时间进展呈降低趋势(*P*<0.05)。术后 7 d,再狭窄组血浆 CLEC-2 水平高于未狭窄组,差异有统计学意义(*P*<0.05)(表 1);血浆 CLEC-2 评价 LEAOD 患者支架内再狭窄 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.872,其效能显著高于术前和术后 1 d 血浆 CLEC-2 评价效能(*Z*=3.773,3.948,*P*<0.001)(表 2、图 1)。

根据术后 7 d 血浆 CLEC-2 评价 LEAOD 患者支架内再狭窄最佳截断点,将 LEAOD 患者分为高 CLEC-2 组(*n*=31)和低 CLEC-2 组(*n*=72)。两组间

表 1 两组血浆 CLEC-2 水平比较

组别	$\bar{x} \pm s$, pg/mL			<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
	术前	术后 1 d	术后 7 d		
再狭窄组(<i>n</i> =41)	166.8±48.5	164.9±37.6	147.5±25.3 ^b	3.568	0.033
未狭窄组(<i>n</i> =62)	183.1±46.7	155.5±31.5 ^a	115.5±16.5 ^{ab}	64.993	<0.001
<i>t</i> 值	1.715	1.377	7.776		
<i>P</i> 值	0.090	0.171	<0.001		

^a与术前比较, *P*<0.05; ^b与术后 1 d 比较, *P*<0.05

表 2 CLEC-2 评价 LEAOD 患者支架内再狭窄的效能

时间	AUC	95%CI	约登指数	截断点	灵敏度/%	特异度/%
术前	0.594	0.493~0.690	0.239	176.4	65.9	58.1
术后 1 d	0.590	0.489~0.686	0.223	155.4	65.9	56.5
术后 7 d	0.872	0.792~0.930	0.657	144.4	70.7	96.8

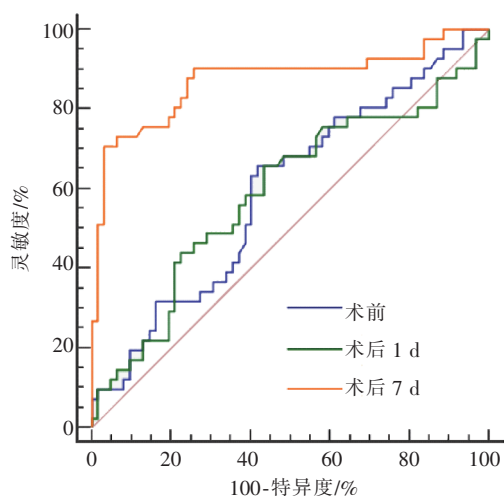


图 1 CLEC-2 评价 LEAOD 患者支架内再狭窄 ROC 曲线

年龄、性别、体质量指数、吸烟史、高血压史、高脂血症史、糖尿病史、冠心病史、缺血性脑卒中史、TASC II 分型和 Rutherford 分级比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

表 3 高低 CLEC-2 组基线资料比较

参数	高 CLEC-2 组 (n=31)	低 CLEC-2 组 (n=72)	$t\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	62.9±11.6	60.4±11.1	1.018	0.311
性别/n			0.055	0.814
男	18	40		
女	13	32		
体质量指数/(kg/m ²)	24.4±2.6	24.6±3.2	0.307	0.760
吸烟史/n	11	30	0.346	0.557
高血压史/n	16	34	0.167	0.683
高脂血症史/n	23	56	0.156	0.693
糖尿病史/n	8	18	0.008	0.931
冠心病史/n	10	23	0.001	0.975
缺血性脑卒中史/n	7	20	0.303	0.582
TASC II 分型/n			0.844	0.839
A 型	7	15		
B 型	9	20		
C 型	10	29		
D 型	5	8		
Rutherford 分级/n			0.392	0.942
1 级	2	2		
2 级	9	22		
3 级	11	27		
4 级	9	17		

再狭窄组、未狭窄组间年龄、性别、体质量指数、吸烟史、高血压史、高脂血症史、冠心病史、缺血

性卒中史和 Rutherford 分级比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。再狭窄组糖尿病史、TASC II 分型 D 型、术后 7 d CLEC-2 ≥ 144.4 pg/mL 占比均高于未狭窄组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。术后是否发生支架内再狭窄作为因变量, 糖尿病史、TASC II 分型和术后 7 d CLEC-2 作为自变量纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示 TASC II 分型、术后 7 d CLEC-2 为 LEAOD 介入术后支架内再狭窄的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 5。

表 4 影响 LEAOD 患者介入术后支架内再狭窄的单因素分析

参数	再狭窄组 (n=41)	未狭窄组 (n=62)	$t\chi^2$ 值	P 值
年龄/n(%)			1.797	0.180
<60 岁	15(36.6)	31(50.0)		
≥ 60 岁	26(63.4)	31(50.0)		
性别/n(%)			0.195	0.659
男	22(53.7)	36(58.1)		
女	19(46.3)	26(41.9)		
体质量指数/n(%)			0.130	0.719
<24 kg/m ²	20(48.8)	28(45.2)		
≥ 24 kg/m ²	21(51.2)	34(54.8)		
吸烟史/n(%)	19(46.3)	22(35.5)	1.214	0.271
高血压史/n(%)	21(51.2)	29(46.8)	0.195	0.659
高脂血症史/n(%)	32(78.0)	47(75.8)	0.069	0.792
糖尿病史/n(%)	15(36.6)	11(17.7)	4.644	0.031
冠心病史/n(%)	13(31.7)	20(32.3)	0.003	0.953
缺血性脑卒中史/n(%)	10(24.4)	17(27.4)	0.117	0.732
术后 7 d CLEC-2/n(%)			53.457	<0.001
<144.4 pg/mL	12(29.3)	60(96.8)		
≥ 144.4 pg/mL	29(70.7)	2(3.2)		
TASC II 分型/n(%)			14.003	0.003
A 型	8(19.5)	14(22.6)		
B 型	7(17.1)	22(35.5)		
C 型	15(36.6)	24(38.7)		
D 型	11(26.8)	2(3.2)		
Rutherford 分级/n(%)			6.234	0.101
1 级	4(9.8)	4(6.4)		
2 级	11(26.8)	20(32.3)		
3 级	20(48.8)	18(29.0)		
4 级	6(14.6)	20(32.3)		

表 5 影响 LEAOD 患者支架内再狭窄的多因素 logistic 回归分析

变量因素	系数值	标准误	卡方值	P 值	OR 值	95%CI
糖尿病史	0.306	0.345	0.857	0.360	1.356	0.720~2.638
TASC II 分型	0.897	0.316	8.971	<0.001	2.540	1.309~5.527
术后 7 d CLEC-2	0.820	0.205	4.378	0.008	3.271	1.538~8.921

3 讨论

下肢动脉是除颈动脉、冠状动脉外, 好发粥样硬化的常见动脉之一^[6]。目前临床常用支架植入术治疗 LEAOD, 但术后部分患者易发生支架内再狭窄^[7]。探究准确度高、费用低的检查方法辅助评价

LEAOD 介入术后支架内再狭窄具有重要临床意义。血小板不仅在机体出血、凝血方面发挥着重要作用,还参与动脉粥样硬化斑块形成,其活化可促进血小板聚集,促使血栓形成^[8-9]。近年越来越多研究显示 CLEC-2 与缺血性脑卒中和冠状动脉粥样硬化性心脏病有关^[10-11]。CLEC-2 作为一种 C 型凝集素 II 型跨膜受体,在血小板中高表达,并可促进血小板活化和血栓形成^[12-14]。平足蛋白是 CLEC-2 内源性配体,在主动脉晚期粥样硬化病变中高表达,可通过与 CLEC-2 结合增加血小板活化,促进血栓形成^[15]。此外,基础研究表明下调 CLEC-2 表达可增加小鼠出血时间,还可抑制动脉粥样硬化形成^[16]。基于上述研究,推测血管平滑肌细胞处于炎症环境时,可通过上调 CLEC-2 表达增加血小板活化,与平足蛋白结合促进血栓形成。因此,检测血浆 CLEC-2 水平,可反映血小板活化状态或血栓形成情况。

本研究中 103 例 LEAOD 患者中有 39.8% 患者发生支架内再狭窄,该结果与马强等^[17]报道的随访结果接近;术前及术后 1 d、7 d 血浆 CLEC-2 水平检测显示,CLEC-2 水平随时间进展呈降低趋势,术后 7 d 再狭窄组血浆 CLEC-2 水平高于未狭窄组,提示 CLEC-2 可能与 LEAOD 有关,检测其水平或可了解支架内再狭窄情况;术后 7 d CLEC-2 评价术后支架内再狭窄的 AUC 和灵敏度、特异度分别为 0.872 和 70.7%、96.8%,其诊断效能高于术前和术后 1 d CLEC-2,提示术后 7 d CLEC-2 评价支架内再狭窄的效能较高,可辅助评价 LEAOD 患者支架内再狭窄;多因素 logistic 回归分析显示 TASC II 分型、术后 7 d CLEC-2 是 LEAOD 介入术后支架内再狭窄的独立危险因素。

综上所述,血浆 CLEC-2 是 LEAOD 患者介入术后支架内再狭窄的独立危险因素,其高水平提示 LEAOD 患者支架植入术后再狭窄风险较高。LEAOD 患者血浆 CLEC-2 水平检测有助于预测支架内再狭窄。本研究为单中心研究,样本量偏小,下一步将开展多中心研究,增加样本量,长期动态观察 LEAOD 患者血浆 CLEC-2 水平变化,以弥补本研究不足。

[参考文献]

- [1] 柏志斌,秦永林,赵国峰,等. CHA2DS2-VASc 评分对下肢动脉硬化闭塞症患者介入治疗后复发风险的预测作用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:184-188.
- [2] 王 鹏,陈晓伟,包 晗,等. 药物涂层球囊与金属裸支架治疗

- 下肢动脉硬化闭塞症效果和安全性对比[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:1176-1180.
- [3] Custodio-Chable SJ, Lezama RA, Reyes-Maldonado E. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis [J]. Cir Cir, 2020, 88: 233-243.
- [4] Inoue O, Hokamura K, Shirai T, et al. Vascular smooth muscle cells stimulate platelets and facilitate thrombus formation through platelet CLEC-2: implications in atherothrombosis[J]. PLoS One, 2015, 10: e0139357.
- [5] 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, 95:1883-1896.
- [6] Ji DH, Zhang T, Li C, et al. Evaluation of angiosome-targeted intrapopliteal endovascular revascularization in critical limb ischemia[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 176-181.
- [7] Blessing E, Lugenbiel I, Holden A. The evidence to support the use of focal force balloon technology to improve outcomes in the treatment of lower extremity arterial occlusive disease[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2019, 60: 14-20.
- [8] Sutedjo J, Li Y, Gu J. Manual aspiration thrombectomy for acute and subacute inferior vena cava thrombosis and lower extremity deep venous thrombosis[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 11-18.
- [9] Nechipurenko DY, Receveur N, Yakimenko AO, et al. Clot contraction drives the translocation of procoagulant platelets to thrombus surface[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39: 37-47.
- [10] Wu X, Zhang W, Li H, et al. Plasma C-type lectin-like receptor 2 as a predictor of death and vascular events in patients with acute ischemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2019, 26: 1334-1340.
- [11] 费 敏. 可溶性凝集素样受体 2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的诊断作用及变化机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [12] Martyanov AA, Kaneva VN, Panteleev MA, et al. CLEC-2 induced signalling in blood platelets[J]. Biomed Khim, 2018, 64: 387-396.
- [13] Tsukiji N, Osada M, Sasaki T, et al. Cobalt hematoporphyrin inhibits CLEC-2-podoplanin interaction, tumor metastasis, and arterial/venous thrombosis in mice[J]. Blood Adv, 2018, 2: 2214-2225.
- [14] Tsukiji N, Inoue O, Morimoto M, et al. Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction[J]. Blood, 2018, 132: 1167-1179.
- [15] Hatakeyama K, Kaneko MK, Kato Y, et al. Podoplanin expression in advanced atherosclerotic lesions of human aortas[J]. Thromb Res, 2012, 129: e70-e76.
- [16] Bender M, May F, Lorenz V, et al. Combined in vivo depletion of glycoprotein VI and C-type lectin-like receptor 2 severely compromises hemostasis and abrogates arterial thrombosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33: 926-934.
- [17] 马 强,王慰敏,庞宏刚,等. 血清可溶性髓系细胞触发受体 1 水平与下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后再狭窄的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27:38-42.

(收稿日期:2020-08-04)

(本文编辑:边 倩)