

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.004

论著·临床

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

那顺孟和, 玉海, 陈恕, 王磊, 姚顺, 李巍, 云昕裔

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2019MS06134)

作者单位: 010020 呼和浩特, 北京大学肿瘤医院内蒙古医院/内蒙古医科大学附属肿瘤医院血管外科(那顺孟和、玉海、陈恕), 介入科(王磊、姚顺、李巍、云昕裔)

通信作者: 玉海, E-mail: Yuhai202310@163.com



【摘要】目的 探讨下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)患者支架植入术后血清长链非编码 RNA(LncRNA)-肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)、LncRNA-X 失活特异性转录本(XIST)与 1 年内支架内再狭窄(ISR)的相关性。**方法** 回顾性选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月在内蒙古医科大学附属肿瘤医院血管外科行支架植入术的 LEASO 患者 147 例作为研究对象,根据 1 年内是否发生 ISR 分为 ISR 组 41 例和无 ISR 组 106 例,采用实时荧光定量 PCR 检测术后血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平;通过 Pearson 法分析 LEASO 患者血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平与管腔直径缩小率的相关性;多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的影响因素;ROC 曲线分析血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的预测价值。**结果** 随访 1 年,147 例 LEASO 患者支架植入术后 ISR 发生率为 27.89% (41/147);与无 ISR 组比较,ISR 组血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平升高 ($t/P = 5.949 / < 0.001$, $5.927 / < 0.001$);Pearson 相关性分析显示,LEASO 患者血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平与管腔直径缩小率呈正相关 ($r/P = 0.596 / < 0.001$, $0.588 / < 0.001$);多因素 Logistic 回归显示,糖尿病和 C 反应蛋白、LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 升高为 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的独立危险因素 [$OR (95\% CI) = 3.185 (1.155 \sim 8.781)$ 、 $1.187 (1.003 \sim 1.404)$ 、 $1.433 (1.199 \sim 1.713)$ 、 $1.575 (1.242 \sim 1.998)$];ROC 曲线显示,血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平联合预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的曲线下面积为 0.906,大于血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平单独预测的 0.799、0.786 ($Z/P = 3.176 / 0.002$ 、 $3.513 / < 0.001$)。**结论** LEASO 患者支架植入术后血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平升高是 1 年内 ISR 的独立危险因素,血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平联合对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 有较高的预测价值。

【关键词】 下肢动脉硬化闭塞症;支架植入术;支架内再狭窄;长链非编码 RNA-肺腺癌转移相关转录本 1;长链非编码 RNA-X 失活特异性转录本

【中图分类号】 R543.5

【文献标识码】 A

Correlation of serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST with in-stent restenosis at 1 year after stenting in patients with lower limb atherosclerotic occlusive disease Nashun Menghe*, Yu Hai, Chen Shu, Wang Lei, Yao Shun, Li Wei, Yun Xinyi. * Department of Vascular Surgery, Peking University Cancer Hospital Inner Mongolia Hospital, Huhhot 010020, China

Funding program: Inner Mongolia Autonomous Region Natural Science Foundation (2019MS06134)

Corresponding author: Yu Hai, E-mail: Yuhai202310@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum long-chain non-coding RNA (LncRNA)-metastasis-adenocarcinoma metastasis-associated transcript 1 (MALAT1), LncRNA-X inactivation specific transcript (XIST) and in-stent restenosis (ISR) within 1 year after stenting in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans (LEASO). **Methods** One hundred and forty-seven LEASO patients who underwent stent implantation in the Department of Vascular Surgery of the Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2018 to December 2022 were selected as the study subjects, and they were divided into the ISR group (41 cases) and the no-ISR group (106 cases) based on the occurrence of ISR within 1 year, and the real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the postopera-

tive serum LncRNA-MALAT1, LncRNA-XIST levels; the correlation between serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels and lumen diameter reduction rate in LEASO patients was analyzed by Pearson's method, the factors of ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients were analyzed by multifactorial logistic regression, and ROC curves were plotted to analyze the serum LncRNA-MALAT1, The predictive value of LncRNA-XIST levels for ISR within 1 year after stenting in LEASO patients. **Results** At 1-year follow-up, the incidence of ISR after stenting was 27.89% (41/147) in 147 LEASO patients; serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels were elevated in the ISR group compared with the no-ISR group ($t/P=5.949/ <0.001$, $5.927/ <0.001$); Pearson's correlation showed a positive correlation between serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels and the rate of lumen diameter reduction in LEASO patients ($r/P=0.596/ <0.001$, $0.588/ <0.001$); Multifactorial logistic regression showed that diabetes mellitus and elevated C-reactive protein, LncRNA-MALAT1, and LncRNA-XIST were independent risk factors for ISR within 1 year of stent implantation in patients with LEASO [OR (95% CI)=3.185 (1.155 – 8.781), 1.187 (1.003 – 1.404), 1.433 (1.199 – 1.713), 1.575 (1.242 – 1.998)]; The ROC curve showed that the area under the curve for the combined serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels predicting ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients was 0.906, which was greater than that predicted by the serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels alone, which was 0.799 and 0.786 ($Z/P=3.176 /0.002$, $3.513/ <0.001$). **Conclusion** Elevated serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels after stent implantation in LEASO patients are independent risk factors for ISR within 1 year, and the combination of serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels has a high predictive value for ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients.

【Key words】 Lower extremity arteriosclerosis obliterans; Stent implantation; In-stent restenosis; Long non-coding RNA-lung adenocarcinoma metastasis-associated transcript 1; Long non-coding RNA-X inactive specific transcript

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,随着我国人口老年化加剧和多种慢性病的流行,LEASO 发病率呈逐年上升趋势^[1-3]。支架植入术是 LEASO 常规治疗方式,但术后仍有部分患者因支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)而降低预后^[4]。研究表明,支架内新生动脉粥样硬化(neo-atherosclerosis, NAS)参与 ISR 的发生,而长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)在其中发挥至关重要的作用^[5-6]。LncRNA-肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、LncRNA-X 失活特异性转录本(X inactive specific transcript, XIST)是高度保守的 LncRNA,被发现参与冠心病、缺血性脑卒中等动脉粥样硬化性心血管疾病过程^[7-8]。研究报道,LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 在动脉粥样硬化小鼠模型或细胞模型中高表达,并促进了动脉粥样硬化发展^[9-10]。然而,血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 与 LEASO 患者支架植入术后 ISR 的关系尚未得到研究和讨论,本研究对 LEASO 患者支架植入术后血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 与 1 年内 ISR 的关系及预测价值进行研究,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—2022 年 12 月在内蒙古医科大学附属肿瘤医院血管外科行支架植入术的 LEASO 患者 147 例作为研究对象,根据 1

年内是否发生 ISR 分为 ISR 组和无 ISR 组。与无 ISR 组比较,ISR 组吸烟、糖尿病、高血压比例和 CRP 水平更高,踝肱指数更低($P < 0.05$);2 组患者性别、年龄、病程、饮酒、TASC II 分型等资料比较,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(2022 伦审第 32 号),患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符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[11] 诊断标准;③临床资料完整;④血管狭窄超过 50% 且初次接受支架植入术;⑤病变部位为股浅—腘动脉段;⑥支架植入术成功(动脉病变完成扩张,残余狭窄不足 20%)。(2)排除标准:①先天性下肢畸形;②出血倾向或严重凝血障碍;③合并血栓闭塞性脉管炎、急性肢体缺血等其他外周动脉疾病或既往下肢骨折者;④精神异常;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥免疫性疾病、恶性肿瘤或近 3 个月内使用免疫抑制剂;⑦不能配合随访或失访;⑧支架植入术禁忌证(如严重凝血功能障碍,严重心、肝、肾功能障碍、碘过敏等)及支架材料过敏病史;⑨手术行内膜剥脱、人工血管转流术等开放手术。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平检测:患者完成支架植入术后 1 d 采集肘静脉血 3 ml,经 3 000 r/min 离心(半径 15 cm)10 min,留取血清用上海闪晶分子生物科技有限公司提供的 Trizol 试剂(货号:ZN00801)提取总 RNA,Thermo 超微量紫外分光光

表 1 无 ISR 组、ISR 组下肢动脉硬化闭塞症患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the non ISR group and the ISR group of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans

项目		无 ISR 组 (n = 106)	ISR 组 (n = 41)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	76 (71.70)	26 (63.41)	0.955	0.328
	女	30 (28.30)	15 (36.59)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		59.34 \pm 7.19	61.83 \pm 5.94	1.972	0.051
病程 [M(Q ₁ , Q ₃), 月]		4.00 (3.00, 6.25)	5.00 (4.00, 7.00)	1.746	0.081
吸烟 [例 (%)]		34 (32.08)	20 (48.78)	4.980	0.026
饮酒 [例 (%)]		23 (21.70)	15 (36.59)	3.418	0.064
TASC II 分型 [例 (%)]	A 型	17 (16.04)	4 (9.76)	1.841	0.066
	B 型	34 (32.08)	9 (21.95)		
	C 型	42 (39.62)	20 (48.78)		
	D 型	13 (12.26)	8 (19.51)		
基础疾病 [例 (%)]	冠心病	32 (30.19)	15 (36.59)	0.556	0.456
	高脂血症	28 (26.42)	14 (34.15)	0.866	0.352
	糖尿病	23 (21.70)	18 (43.90)	7.248	0.007
	高血压	48 (45.28)	28 (68.29)	6.268	0.012
双侧病变 [例 (%)]		13 (12.26)	10 (24.39)	3.294	0.070
完全闭塞 [例 (%)]		32 (30.19)	20 (48.78)	3.405	0.065
踝肱指数 ($\bar{x} \pm s$)		0.70 \pm 0.11	0.65 \pm 0.08	3.409	<0.001
血管病变长度 ($\bar{x} \pm s$, cm)		8.78 \pm 1.26	9.05 \pm 1.82	0.872	0.387
支架数量 ($\bar{x} \pm s$, 个)		2.11 \pm 0.89	2.17 \pm 0.83	0.373	0.709
支架长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)		198.52 \pm 60.67	219.98 \pm 77.79	1.589	0.117
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		8.51 \pm 1.57	10.38 \pm 1.74	6.282	<0.001
Alb ($\bar{x} \pm s$, g/L)		38.50 \pm 2.34	37.07 \pm 4.60	1.896	0.064
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)		129.61 \pm 25.93	125.64 \pm 22.25	0.863	0.389
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.72 \pm 1.55	6.08 \pm 1.68	1.233	0.219
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.01 \pm 0.80	5.25 \pm 0.63	1.788	0.076
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.55 \pm 0.23	1.62 \pm 0.30	1.466	0.145
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.01 \pm 0.38	0.96 \pm 0.29	0.775	0.440
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		2.79 \pm 0.54	2.98 \pm 0.56	1.825	0.070
D-D ($\bar{x} \pm s$, mg/L)		0.53 \pm 0.25	0.60 \pm 0.27	1.489	0.139
术后使用药物 [例 (%)]	他汀类药物	49 (46.23)	18 (43.90)	0.064	0.800
	抗凝药物	52 (49.06)	25 (60.98)	1.684	0.194
	抗血小板药物	28 (26.42)	17 (41.46)	3.152	0.076

注: TASC II. 泛大西洋协作组织共识 II 分型。

度计 [武汉科昊佳生物科技有限公司, 货号: ND-ONE-W(A30221)] 鉴定 RNA 纯度和浓度合格后, 将 RNA 用上海羽喙生物科技有限公司提供的逆转录试剂 (货号: YDTEZ436) 逆转录为互补 DNA。参考 2 × SYBR Green qPCR 试剂 (上海宇致博生物科技有限公司, 编号: UR32071) 构建反应体系 [2 × SYBR Green qPCR Master Mix (ROX1) 5 μl、正反向引物各 0.2 μl、互补 DNA 1 μl、ddH₂O 补足到 10 μl], 反应程序: 热启动酶活化 95 °C 5 min 1 次, 解链 95 °C 10 s, 退火 60 °C 30 s, 延伸 60 °C 30 s 40 次。按照 2^{-ΔΔCT} 法计算血清中 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平。LncRNA-MALAT1 上游引物: 5'-GGAGAAAUAUCCUUGGUGUGU-3', 下游引物: 5'-TTTGTGTAAAGCTGCTTTTCCTC-3'; LncRNA-XIST 上游引物: 5'-ACGCTGCATGTGTCCTTAG-3', 下游引物: 5'-GAGCCTTTATAAGCTGTTTG-3'; 内参 GAPDH 上游

引物: 5'-ATCACTGCCACCCAGAAGAC-3', 下游引物: 5'-TTTCTAGACGGCAGGTCAGG-3'。

1.3.2 ISR 判断标准: LEASO 患者完成支架植入术出院后, 通过电话或门诊复查随访 1 年, 通过数字减影血管造影检查支架管腔血管狭窄率, 将管腔血管狭窄率超过 50% 定义为 ISR^[12], 同时记录 LEASO 患者管腔直径缩小率 [(术前管腔直径 - 术后管腔直径) / 术前管腔直径 × 100%]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计分析和 MedCalc19.3.1 软件制图。计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 或 Fisher 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验; 偏态分布的计量资料以 M(Q₁, Q₃) 表示, 比较采用 *U* 检验; 多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生的因素; Pearson 法分析 LEASO 患者血

清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平与管腔直径缩小率的相关性; ROC 曲线分析血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的预测价值, DeLong 检验比较血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平单独与联合预测的曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平比较 随访 1 年, 147 例 LEASO 患者支架植入术后发生 ISR 41 例(27.89%)。与无 ISR 组比较, ISR 组血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 无 ISR 组、ISR 组 LEASO 患者血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels between the non ISR group and the ISR group in LEASO patients

组 别	例数	LncRNA-MALAT1	LncRNA-XIST
无 ISR 组	106	1.54 ± 0.28	1.34 ± 0.27
ISR 组	41	2.01 ± 0.47	1.63 ± 0.26
t 值		5.949	5.927
P 值		<0.001	<0.001

2.2 LEASO 患者血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平与管腔直径缩小率的相关性 147 例 LEASO 患者支架植入术后 1 年的管腔直径缩小率为(34.35 ± 11.07)%。Pearson 相关性显示, LEASO 患者血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平与术后 1 年管腔直径缩小率呈正相关($r = 0.596, 0.588, P$ 均 < 0.001)。

2.3 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的多因素 Logistic 回归分析 以 1 年内发生 ISR(是/否 = 1/0) 为因变量, 上述有差异项目[吸烟(是/否 = 1/0)、糖尿病(有/无 = 1/0)、高血压(有/无 = 1/0)、踝肱指数、CRP、LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST(连续变量原值录入)]为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果显示: 糖尿病和 CRP、LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 升高为 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的预测价值 通过 Logistic 回归拟合血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平预测概率[$\ln(P/1-P) = -14.167 + 0.372 \times$ LncRNA-MALAT1 + $0.455 \times$ LncRNA-XIST]。绘制血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平单独与联合

预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的 ROC 曲线, 并计算和比较 AUC。结果显示: 血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平联合预测的 AUC 为 0.906, 大于血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平单独预测的 0.799、0.786 ($Z/P = 3.176/0.002$ 、 $3.513/<0.001$), 见表 4、图 1。

表 3 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of ISR occurrence within 1 year after stent implantation in LEASO patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟	0.891	0.565	2.493	0.114	2.439	0.806 ~ 7.374
糖尿病	1.158	0.517	5.010	0.025	3.185	1.155 ~ 8.781
高血压	0.935	0.564	2.748	0.097	2.546	0.843 ~ 7.690
踝肱指数增加	-0.376	0.258	2.121	0.145	0.687	0.414 ~ 1.139
CRP 升高	0.171	0.086	3.972	0.046	1.187	1.003 ~ 1.404
LncRNA-MALAT1 升高	0.360	0.091	15.665	<0.001	1.433	1.199 ~ 1.713
LncRNA-XIST 升高	0.454	0.121	14.007	<0.001	1.575	1.242 ~ 1.998

表 4 血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的预测价值

Tab. 4 The predictive value of serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels for ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients

指 标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
LncRNA-MALAT1	>1.81	0.799	0.725 ~ 0.860	0.707	0.811	0.519
LncRNA-XIST	>1.43	0.786	0.711 ~ 0.849	0.854	0.613	0.467
二者联合		0.906	0.847 ~ 0.948	0.756	0.925	0.681

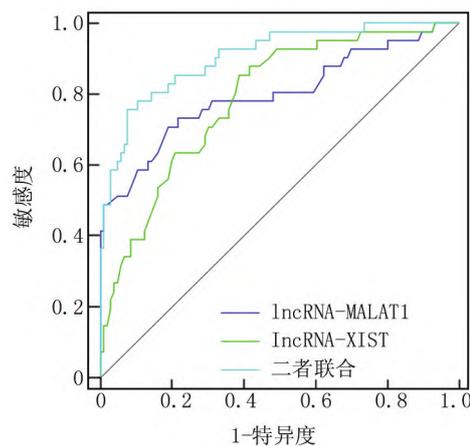


图 1 血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的 ROC 曲线

Fig. 1 Serum LncRNA-MALAT1 and LncRNA-XIST levels predict the ROC curve of ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients

3 讨论

LEASO 是临床常见的下肢慢性血管疾病,若不及时救治则会增加截肢以及心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病风险^[13]。支架植入术是 LEASO 患者血管腔介入治疗最常用的方法,能通过支架扩张作用扩大狭窄/闭塞血管腔,改善血流通道和下肢缺血症状,但支架植入术后 ISR 仍然是血管外科医师面临的巨大挑战^[4]。本研究 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生率为 27.89%,与李立涛等^[14]报道的 28.0% 相近,说明 LEASO 患者支架植入术后 ISR 风险较高。早期、准确地预测 LEASO 患者支架植入术后 ISR 发生,对预防术后 ISR 和降低患者截肢风险意义重大。

支架内 NAS 是 ISR 发生的根本原因,不同于天然动脉粥样硬化的长期形成过程,支架内 NAS 通常因支架植入相关炎症反应、内皮损伤/功能失调、血流动力学变化等因素短期内形成,且进展更快、程度更重,故极易引起支架内血栓形成和管腔狭窄,导致 ISR 发生^[4-5]。近年来 LncRNA 在心血管疾病中的作用也越来越受到重视,能靶向下调或抑制其调控的靶基因,通过影响炎症反应、内皮细胞/平滑肌细胞功能、氧化应激、细胞凋亡等促进动脉粥样硬化的发生发展^[15]。LncRNA-MALAT1 定位于人染色体 11q13.1,在高脂饮食诱导的动脉粥样硬化小鼠动脉斑块中高表达,敲低 LncRNA-MALAT1 能减少促炎因子表达和泡沫细胞形成,进而抑制动脉粥样硬化发展^[16]。动脉粥样硬化细胞模型中,LncRNA-MALAT1 过表达能促进血管平滑肌细胞增殖、迁移,以加剧动脉粥样硬化进程^[17]。这些研究提示,LncRNA-MALAT1 与动脉粥样硬化密切相关。有学者报道,血清 LncRNA-MALAT1 水平升高是 2 型糖尿病患者并发下肢动脉粥样硬化的独立影响因素^[18]。故推测血清 LncRNA-MALAT1 可能与 LEASO 患者支架植入术后 ISR 有关。本研究结果显示,LEASO 患者血清 LncRNA-MALAT1 水平与管腔直径缩小率呈正相关,且 LncRNA-MALAT1 升高为 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的独立危险因素,说明血清 LncRNA-MALAT1 水平升高会增加 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生风险。分析原因,LncRNA-MALAT1 能诱导核因子- κ B 信号通路活化和中性粒细胞胞外陷阱形成,释放大炎症介质损伤血管内皮,导致支架内 NAS 形成而增加 ISR 风险^[9,19]。同时,LncRNA-MALAT1 能抑制核转录因子红系 2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 抗氧化途径,通过氧化应激促进血管平滑肌细胞增殖、迁移,导致支架内 NAS 形成而增加 ISR 风险^[17]。

LncRNA-XIST 定位于人染色体 Xq13.2,在氧化低密度脂蛋白刺激血管内皮细胞模型中高表达,通过增强白介素-1、半胱氨酸蛋白酶-1、NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 表达促进内皮细胞焦亡及动脉粥样硬化进展^[20]。同时 LncRNA-XIST 过表达能诱导内皮细胞增殖、凋亡、炎症反应和氧化应激,以加剧动脉粥样硬化发展^[21]。氧化低密度脂蛋白刺激血管平滑肌细胞模型中,敲低 LncRNA-XIST 能抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,进而抑制动脉粥样硬化发展^[22]。但关于 LncRNA-XIST 与 LEASO 患者支架植入术后发生 ISR 的关系尚未可知。本研究结果显示,LEASO 患者血清 LncRNA-XIST 水平与管腔直径缩小率呈正相关,且 LncRNA-XIST 升高为 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的独立危险因素,说明血清 LncRNA-XIST 水平升高会增加 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 风险。分析原因,LncRNA-XIST 能活化肿瘤坏死因子受体相关因子 6 和核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 信号通路,通过炎症反应破坏血管内皮细胞功能,增加支架内 NAS 形成而促进 ISR 发生^[21,23]。此外,LncRNA-XIST 还能上调骨形态发生蛋白 9 表达和 Toll 样受体 4 信号通路活化,刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移,引起支架内新生内膜增生和动脉粥样硬化,增加 ISR 发生风险^[24-25]。

本研究结果还显示,糖尿病和 CRP 升高的 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 风险更高,考虑糖尿病患者高血糖能激活炎症因子、氧化应激等刺激支架内 NAS 形成,CRP 升高说明 LEASO 患者支架植入术存在更强的炎症反应,炎症反应损伤血管壁刺激支架内 NAS 形成,进而增加 ISR 发生风险^[26-27]。ROC 曲线显示,血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的 AUC 为 0.799、0.786,二者联合预测的 AUC 为 0.906,大于血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平单独预测。这说明血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平有助于 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 预测,同时检测血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平能更准确地预测 ISR 风险。

综上所述,支架植入术后血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平升高与 LEASO 患者 1 年内 ISR 发生密切相关,血清 LncRNA-MALAT1、LncRNA-XIST 水平联合预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 的价值较高。但本研究为单中心小样本量研究,可能影响结果的可靠性,还需多中心大样本研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

那顺孟和:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;玉海:

提出研究思路,分析试验数据,论文审核;陈怒:实施研究过程,资料搜集整理;王磊:数据收集整理,进行统计学分析;姚顺:实施研究过程,论文撰写;李巍:进行文献调研与整理;云昕斋:论文修改

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] Adou C, Magne J, Gazere N, et al. Global epidemiology of lower extremity artery disease in the 21st century (2000-2021): A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 12(11): zwad381. DOI:10. 1093/eurjpc/zwad381.
- [3] 国家心血管病专家委员会血管外科专业委员会下肢动脉疾病学组,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.
- [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] 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.
- [6] 韩爽,陈宇,张伟丽. 长链非编码 RNA 的竞争性内源 RNA 调控模式在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 185-192. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2021. 03. 001.
- [7] 王婧妍,黄彬涛,高大,等. 急性髓系白血病患者血清 lncRNA XIST, miR-196b 表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10): 1056-1060. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 10. 009.
- [8] Farzaneh M, Anbiyaee O, Azizidoost S, et al. The mechanisms of long non-coding RNA-XIST in ischemic stroke: Insights into functional roles and therapeutic potential[J]. Mol Neurobiol, 2023, 11(6): 1. DOI:10. 1007/s12035-023-03740-x.
- [9] Shi Z, Zheng Z, Lin X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates the progression of atherosclerosis by miR-330-5p/NF- κ B signal pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 78(2): 235-246. DOI: 10. 1097/FJC. 0000000000001061.
- [10] Hu WN, Duan ZY, Wang Q, et al. The suppression of ox-LDL-induced inflammatory response and apoptosis of HUVEC by lncRNA XIAT knockdown via regulating miR-30c-5p/PTEN axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(17): 7628-7638. DOI: 10. 26355/eurrev_201909_18886.
- [11] 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.
- [12] 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血管再狭窄的相关性研究[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(12): 1058-1064. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112139-20230815-00047.
- [13] Sun J, Deng Q, Wang J, et al. Novel insight into long-term risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 4(9): 853583. DOI:10. 3389/fcvm. 2022. 853583.
- [14] 李立涛,曾桂强,易江枫. ABI、HEART 和 TIMI 评分对下肢动脉硬化闭塞症患者支架置入术后血管再狭窄的预测价值[J]. 国际外科学杂志, 2022, 49(3): 187-193. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115396-20210907-00351.
- [15] 杨鑫,胡炎伟. 长链非编码 RNA 在动脉粥样硬化发生发展中的作用机制及临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(7): 741-747. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114452-20230202-00061.
- [16] 贾雪凌,范玉华,潘昱,等. 白藜芦醇调控长链非编码 RNA MALAT1 抗动脉粥样硬化[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 35-40. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2019. 01. 009.
- [17] Liao Z, Ni Z, Cao J, et al. lncRNA MALAT1-targeting antisense oligonucleotide ameliorates the AngII-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via Nrf2/GPX4 antioxidant pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2023, 12(12): 1521. DOI: 10. 1097/FJC. 0000000000001521.
- [18] Li J, Wang C, Shao C, et al. Expression and diagnostic value of lncRNA MALAT1 and NLRP3 in lower limb atherosclerosis in diabetes[J]. BMC Endocr Disord, 2024, 24(1): 28. DOI: 10. 1186/s12902-024-01557-w.
- [19] Gao H, Wang X, Lin C, et al. Exosomal MALAT1 derived from ox-LDL-treated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps to aggravate atherosclerosis[J]. Biol Chem, 2020, 401(3): 367-376. DOI: 10. 1515/hsz-2019-0219.
- [20] 杨晨. 长链非编码 RNA XIST 抑制 miR-22 促进 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡[D]. 长沙: 南华大学, 2021.
- [21] Zhao J, Cui L, Sun J, et al. Notoginsenoside R1 alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in HUVECs through modulation of XIST/miR-221-3p/TRAF6 axis[J]. Cell Signal, 2020, 12(76): 109781. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2020. 109781.
- [22] Zhang Y, Tang Y, Yan J. lncRNA-XIST promotes proliferation and migration in ox-LDL stimulated vascular smooth muscle cells through miR-539-5p/SPP1 axis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9911982. DOI: 10. 1155/2022/9911982.
- [23] Xu X, Ma C, Liu C, et al. Knockdown of long noncoding RNA XIST alleviates oxidative low-density lipoprotein-mediated endothelial cells injury through modulation of miR-320/NOD2 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 586-592. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 06. 042.
- [24] Mo L, Jiang HB, Tian GR, et al. The proliferation and migration of atherosclerosis-related HVSMCs were inhibited by downregulation of lncRNA XIST via regulation of the miR-761/BMP9 axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38(1): 18-29. DOI: 10. 1002/kjm2. 12456.
- [25] Yang K, Xue Y, Gao X. lncRNA XIST promotes atherosclerosis by regulating miR-599/TLR4 axis[J]. Inflammation, 2021, 44(3): 965-973. DOI: 10. 1007/s10753-020-01391-x.
- [26] 李治君,吴松,李成,等. 血清微小 RNA-128-3p 在下肢动脉硬化闭塞症介入术后支架内再狭窄中的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(10): 1-6. DOI: 10. 7619/jcmp. 20220021.
- [27] 苏晓雪,袁晓庆,赵士博,等. 下肢动脉硬化性闭塞介入术后支架内再狭窄的危险因素 Meta 分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2022, 8(8): 926-934. DOI: 10. 19418/j. cnki. issn2096-0646. 2022. 08. 07.

(收稿日期: 2024-04-01)