

• 论 著 •

血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 预测下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后血管再发狭窄的价值研究^{*}

卫飞鹏, 王国壮

中国人民解放军空军军医大学第二附属医院介入疼痛科, 陕西西安 710038

摘要:目的 探讨血清嗅素蛋白-2(OLFM-2)、内皮素-1(ET-1)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)预测下肢动脉硬化闭塞症(LASO)患者支架植入术后血管再发狭窄的价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在该院介入疼痛科接受支架植入术治疗的 LASO 患者 140 例作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平。比较 LASO 患者治疗前后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平差异。随访 1 年,根据患者术后血管有无再发狭窄,分为再狭窄组($n=58$)与未再狭窄组($n=82$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线和 Logistic 回归分析术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 对 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的预测价值。结果 LASO 患者治疗后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平明显高于治疗前血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。再狭窄组患者血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平与未再狭窄组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 预测 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的最佳临界值分别为 27.35 ng/mL、97.36 pg/mL、317.30 ng/L,曲线下面积(AUC)分别为 0.823(95%CI:0.722~0.923, $P<0.001$)、0.787(95%CI:0.679~0.897, $P<0.001$)、0.799(95%CI:0.688~0.910, $P<0.001$),三者联合检测可将 AUC 提高至 0.904(95%CI:0.831~0.977, $P<0.001$)。LASO 患者下肢动脉病变长度长、下肢动脉完全闭塞、泛大西洋学会联盟分型 C 型+D 型及术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平升高是 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄独立危险因素($P<0.05$)。结论 血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平在 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄患者中明显升高,术后三项联合检测 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 对评估 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄有较高临床价值。

关键词:嗅素蛋白-2; 内皮素-1; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 下肢动脉硬化闭塞症; 血管再发狭窄

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.010

中图法分类号:R473.6

文章编号:1673-4130(2024)15-1844-06

文献标志码:A

Study on the value of serum OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 in predicting vascular restenosis after stent implantation in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans^{*}

WEI Feipeng, WANG Guozhuang

Department of Interventional Pain, Second Affiliated Hospital of PLA Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum olfactomedin-2 (OLFM-2), endothelin-1 (ET-1) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in predicting vascular restenosis after stent implantation in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans (LASO). **Methods** A total of 140 LASO patients who received stenting in the interventional pain department of a hospital from January 2017 to December 2019 were selected as the study subjects. Serum levels of OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The serum levels of OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 in LASO patients were compared before and after treatment. Patients were followed up for 1 year and were divided into restenosis group ($n=58$) and non-restenosis group ($n=82$) according to whether they had recurrent vascular stenosis after surgery. Receiver operating characteristic (ROC) curve and Logistic regression were used to analyze the predictive value of postoperative serum OLFM-2, ET-1, and sTREM-1 on vascular restenosis after stenting in LASO patients. **Results** The levels of OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 in serum of LASO patients after treatment were significantly higher than those before treatment, and the difference was statisti-

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2020-YBSF-0042)。

作者简介:卫飞鹏,男,主治医师,主要从事介入放射学研究。

cally significant ($P<0.05$). The serum levels of OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 in restenosis group were significantly different from those in non-restenosis group ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the optimal critical values of postoperative serum OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 to predict the recurrence of vascular stenosis after stent implantation in LASO patients were 27.35 ng/mL, 97.36 pg/mL and 317.30 ng/L, respectively. The area under the curve (AUC) was 0.823 (95%CI: 0.722—0.923, $P<0.001$), 0.787 (95%CI: 0.679—0.897, $P<0.001$) and 0.799 (95%CI: 0.688—0.910, $P<0.001$), respectively, the combined detection of the three could increase the AUC to 0.904 (95%CI: 0.831—0.977, $P<0.001$). In LASO patients, the long length of lower extremity artery lesions, complete occlusion of lower extremity artery, trans-atlantic inter-society consensus type C + D and postoperative serum OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 levels were independent risk factors for restenosis after stent implantation in LASO patients ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of OLFM-2, ET-1 and sTREM-1 are significantly increased in patients with vascular restenosis after stent implantation in LASO patients. Postoperative three combined detection of OLFM-2, ET-1, sTREM-1 has a high clinical value in the evaluation of vascular restenosis after stent implantation in LASO patients.

Key words: olfactomedin-2; endothelin-1; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; lower extremity arteriosclerosis obliterans; vascular restenosis

下肢动脉硬化闭塞症(LASO)是一种临床上常见的外周血管疾病,其发病率较高,约超过 10% 的成年人患有 LASO,是导致患者下肢截肢的主要原因之一^[1]。支架植入术治疗 LASO 已在临床广泛应用,但其术后再次狭窄发生率可达 30% 以上,严重影响着患者的生存质量^[2]。嗅素蛋白-2(OLFM-2)属于 Olfactomedin 相关家族成员之一,其可调节转化生长因子- β (TGF- β)诱导的间充质干细胞向血管平滑肌细胞分化,并与损伤诱导的血管重塑有关^[3]。内皮素-1(ET-1)主要由血管内皮细胞分泌产生,是反映内皮细胞损伤的敏感指标,且具有血管收缩及促进炎症发生等作用。有研究发现,内皮 ET-1 过表达可通过 NOX1 促进 1 型糖尿病动脉粥样硬化、血管周围氧化应激和炎症进展^[4]。髓系细胞触发受体-1(TREM-1)是一种在中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞表面表达的炎症受体,其与 Toll 样受体-4(TLR-4)相互作用以增强促炎反应,参与动脉粥样硬化病理过程,可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)可调控宿主对微生物的应答反应。有研究表明,经皮冠状动脉介入术后血清 sTREM-1 水平升高与急性心肌梗死患者再狭窄的发生密切相关,并对预测急性心肌梗死患者术后再狭窄有较高预测价值^[5]。因此,本研究通过检测 LASO 患者血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平变化,分析其对患者支架植入术后血管再发狭窄的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在该院介入疼痛科接受支架植入术治疗的 LASO 患者 140 例作为研究对象,年龄 26~73 岁,平均(58.40 $\pm$ 9.22)岁;男性 85 例、女性 55 例;体重指数(BMI)19~27 kg/m²,平均(23.64 $\pm$ 1.87)kg/m²;吸烟史 72 例,饮酒史 64 例。纳入标准:(1)符合 LASO 诊断标

准^[6],且经彩色多普勒超声检查确诊;(2)年龄>18 岁;(3)均行支架植入术治疗。排除标准:(1)肿瘤;(2)自身免疫性疾病;(3)严重心、肝、肾等功能不全;(4)近期有急慢性感染;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)精神障碍。

1.2 方法

1.2.1 血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 检测 所有患者分别于入院 12 h 内及术后 1 d 空腹抽取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,留取上清液,放入-70℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验法对血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平进行测定,试剂盒均购于武汉博士德生物科技有限公司。

1.2.2 临床资料收集 收集 LASO 患者临床资料,包括年龄、性别、BMI 和有无吸烟史、饮酒史、有无高血压、糖尿病、入院时下肢动脉病变长度、下肢动脉是否完全闭塞、泛大西洋学会联盟(TASC)分型及实验室检查如低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)等。

1.2.3 随访 LASO 患者支架置入术后随访 1 年,采用电话及门诊复查等方式,每 2 个月随访 1 次,随访截止时间为 2020 年 12 月 30 日,若 LASO 患者下肢血管彩超或 CT 复查血管狭窄>50%,为血管再狭窄,记录患者随访期间患者血管再发狭窄情况,并根据患者血管有无再发狭窄分为再狭窄组($n=58$)与未再狭窄组($n=82$)。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS20.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用例数或百分率表示,行 χ^2 检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线和 Logistic 回归分析术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 对 LASO 患

者支架植入术后血管再发狭窄的预测价值。

2 结 果

2.1 LASO 患者治疗前后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平比较 LASO 患者治疗后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平明显高于治疗前血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 LASO 患者再狭窄组与未再狭窄组血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平及临床资料比较 再狭窄组患者的下肢动脉病变长度、下肢动脉是否完全闭塞占比、TASC 分型占比、血清 OLFM-2、ET-1、

sTREM-1 水平与未再狭窄组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 LASO 患者治疗前后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	<i>n</i>	OLFM-2 (ng/mL)	ET-1 (pg/mL)	sTREM-1(ng/L)
治疗前	140	13.95±4.06	62.09(34.89,88.34)	189.08(121.09,230.89)
治疗后	140	20.73±4.92	88.00(54.09,100.32)	279.67(180.23,298.34)
<i>t/Z</i>		10.148	−5.803	−6.990
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 LASO 患者再狭窄组与未再狭窄组血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平及临床资料比较
[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

指标	再狭窄组(<i>n</i> =58)	未再狭窄组(<i>n</i> =82)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)			1.060	0.391
>60	32(55.17)	38(46.34)		
≤60	26(44.83)	44(53.66)		
性别			0.182	0.727
男	34(58.62)	51(61.20)		
女	24(41.38)	31(37.80)		
BMI(kg/m ²)	23.90±1.71	23.46±1.58	0.257	0.762
吸烟史			0.136	0.734
有	30(51.72)	45(54.88)		
无	28(48.28)	37(45.12)		
饮酒史			0.789	0.390
有	31(53.45)	50(60.98)		
无	27(46.55)	32(39.02)		
高血压			0.429	0.581
有	20(34.48)	24(29.27)		
无	38(65.52)	58(70.73)		
糖尿病			0.134	0.842
有	15(25.86)	19(23.17)		
无	43(74.14)	63(76.83)		
下肢动脉病变长度(cm)	8.56±2.74	5.89±1.21	6.241	<0.001
下肢动脉是否完全闭塞			17.309	<0.001
是	25(43.10)	10(12.20)		
否	33(56.90)	72(87.80)		
TASC 分型			25.499	<0.001
A 型	6(10.34)	35(42.68)		
B 型	17(29.31)	28(34.15)		
C 型	21(36.21)	14(17.07)		
D 型	14(24.14)	5(6.10)		
LDL-C(mmol/L)	3.10±0.92	2.92±0.64	0.745	0.318
TG(mmol/L)	2.12±0.67	1.88±0.50	0.610	0.407
TC(mmol/L)	5.04±1.38	4.93±1.02	0.538	0.492
OLFM-2(ng/mL)	27.45(17.67,32.34)	14.23(13.28,17.23)	−3.676	<0.001
ET-1(pg/mL)	100.78(89.23,121.45)	69.23(34.23,89.34)	−5.321	<0.001
sTREM-1(ng/L)	340.23(178.34,396.12)	200.34(167.23,310.34)	−4.120	<0.001

2.3 术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 对 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, 术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 预测 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的最佳临界值分别为 27.35 ng/mL、97.36 pg/mL、317.30 ng/L, 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.823 (95%CI: 0.722~0.923, $P<0.001$)、0.787 (95%CI: 0.679~0.897, $P<0.001$)、0.799 (95%CI: 0.688~

0.910, $P<0.001$), 三者联合检测可将 AUC 提高至 0.904 (95%CI: 0.831~0.977, $P<0.001$)。见图 1。

2.4 影响 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的多因素分析 LASO 患者下肢动脉病变长度长、下肢动脉完全闭塞、TASC 分型 C 型 + D 型及术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平升高是 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的多因素分析

变量	β	SE	P	OR	95%CI
下肢动脉病变长度	0.410	0.236	0.015	1.368	1.027~3.725
下肢动脉是否完全闭塞	0.265	0.149	0.028	1.299	1.010~3.418
TASC 分型	0.508	0.317	0.009	2.054	1.359~6.517
OLFM-2	0.392	0.205	0.001	1.517	1.281~4.029
ET-1	0.516	0.304	0.004	2.032	1.536~7.554
sTREM-1	0.419	0.253	0.001	1.702	1.299~5.386

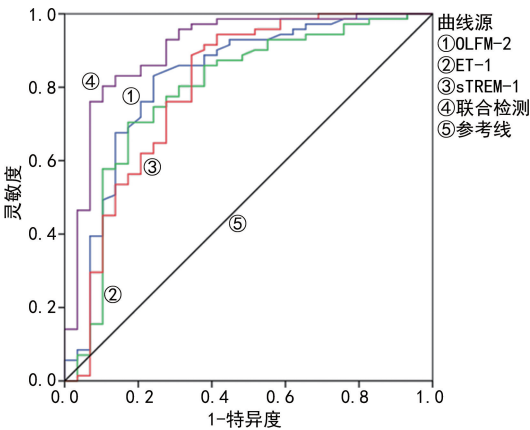


图 1 术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 预测 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的 ROC 曲线

3 讨论

LASO 是一种临床上常见的外周血管疾病, 若不能及时采取治疗, 将极大增加患者截肢发生风险。支架植入术治疗虽可有效的疏通下肢血管, 缓解缺血症状和提高生存率, 但部分患者术后存在高凝状态及血管壁的机械损伤均可导致血管再次出现狭窄, 从而加重患者的病情^[7]。据报道, 约 70% 的 LASO 患者介入治疗术后 1 年内可再发血管狭窄, 严重威胁着患者生命安全^[8]。因此, 准确地评估 LASO 支架植入术后患者血管再发狭窄的危险因素具有重要意义。本研究结果发现, LASO 患者下肢动脉病变长度长、下肢动脉完全闭塞、TASC 分型 C 型 + D 型及术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平升高是 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄独立危险因素 ($P<0.05$)。

OLFM-2 是含嗅觉蛋白结构域的蛋白质家族的成员, 是一种多效蛋白, 在神经系统发育中起着至关重要的作用, 并可调节血管发育及血管平滑肌细胞表

型调节等。平滑肌分化 (SM) 是血管生成一个重要过程, OLFM-2 可能参与 SM 的转录激活, OLFM-2 敲低可抑制 TGF- β 诱导的 SM 标志物的表达, 如 SM α -肌动蛋白、SM22 α 和 SM 肌球蛋白重链, 而 OLFM-2 过表达可促进了 SM 标志物的表达, 可促进血管发育及生成^[9]。有研究发现, 在大鼠球囊损伤血管中观察到 OLFM-2 水平明显升高, OLFM-2 是球囊损伤后新内膜形成和血管重塑的关键调节因子, 其可能参与介入治疗后血管再狭窄的病理过程^[3]。ET-1 是内皮素家族的重要成员之一, 是由 21 个氨基酸的强效血管收缩肽, 并在细胞增殖和凋亡、血管发育及免疫炎症反应等过程中发挥调节作用^[10-11]。有研究发现, 血清 ET-1 升高与血管内皮损伤有关, 并对判断患者内皮功能障碍有重要意义^[11]。WEI 等^[12]报道大鼠血浆中 ET-1 水平与手臂振动综合征局部振动引起的血管损伤有关。炎症细胞因子和生长因子的失调是血管再发狭窄的发病机制。TREM-1 可通过促进单核细胞增多、单核细胞/巨噬细胞促炎反应和炎症泡沫细胞的形成来促进动脉粥样硬化的发展。在 TLR-4 介导的单核细胞/巨噬细胞激活时, TREM-1 上调和信号传导会放大促炎细胞因子和趋化因子的产生, 如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α ^[13]。sTREM 是膜 TREM-1 上调及单核细胞/巨噬细胞活化的标志, 可促进动脉粥样硬化进展^[13]。有研究发现, 血清 sTREM-1 水平升高与冠状动脉疾病严重程度及炎症反应加重有关^[14]。

本研究发现, LASO 患者治疗后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平明显高于治疗前血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 这可能与支架植入过程中导丝等牵拉刺激对

血管壁造成不同程度损伤,从而使 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 血清水平进一步上升。LI 等^[15]报道 LASO 介入治疗术后血管再狭窄组血清 OLFM-2 水平明显高于未狭窄组,血清 OLFM-2 水平升高对患者的血管再狭窄有较高预测价值。有研究证实,sTREM-1 激活可促进血管平滑肌细胞的炎症、增殖和迁移,促使动脉粥样硬化的发展,血清 sTREM-1 水平升高与支架植入术后血管再狭窄有关^[16]。再狭窄组患者血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平与未再狭窄组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平与 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄密切相关,其原因可能是 OLFM-2 过表达可促使血管平滑肌细胞增生增强,导致血管壁增厚,引起血管内膜增生与血管重塑,最终导致血管腔面积的缩小,促使血管再发狭窄^[17];血管内皮受损可引起红细胞变形能力减低,使内皮细胞合成和释放增加,导致 ET-1 水平上升,ET-1 表达增加,也可加速血管平滑肌细胞的迁移,导致动脉粥样硬化的发生,从而增加血管再发狭窄的发生风险^[18-19];sTREM-1 表达升高可引起炎症因子大量释放,进而加速血管内皮损伤,导致血管内皮细胞过度增殖,导致血管再发狭窄,其还可引起机体脂代谢功能紊乱,导致动脉粥样硬化发生,进而促使血管狭窄的形成^[20-21]。有研究表明,血清 ET-1 水平升高是预测患者血管再狭窄的潜在血清标志物^[22-23]。本研究结果显示,术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平升高是 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄独立危险因素($P<0.05$),提示对于术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 升高的 LASO 患者,要高度警惕血管再发狭窄的发生风险,尽早给予合理治疗,以改善患者预后。

ROC 曲线分析结果显示,术后血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 及三项联合检测预测 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄的 AUC 分别为 0.823(95%CI:0.722~0.923, $P<0.001$)、0.787(95%CI:0.679~0.897, $P<0.001$)、0.799(95%CI:0.688~0.910, $P<0.001$)、0.904(95%CI:0.831~0.977, $P<0.001$),说明术后三项联合检测血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 对预测 LASO 患者支架植入术后再次发血管狭窄有较高的临床价值,从而有助于指导患者的临床治疗。

综上所述,血清 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 水平在 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄患者中明显升高,术后三项联合检测 OLFM-2、ET-1、sTREM-1 对评估 LASO 患者支架植入术后血管再发狭窄有较高临床价值。但是,本研究样本量较少,今后尚需前瞻性、多中心、大样本数据加以研究证实。

参考文献

[1] 杜自忠,王晨,张明星,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者介入

治疗后血清 miR-342-5p 水平及其意义[J]. 介入放射学杂志,2020,29(9):894-898.

[2] 张济,李光泽,俞慎林,等. 血清高迁移率族蛋白 B1、髓系细胞触发受体 1 对下肢动脉硬化闭塞症病人介入治疗后再狭窄的预测价值[J]. 临床外科杂志,2021,29(6):573-576.

[3] SHI N,LI C X,CUI X B,et al. Olfactomedin 2 regulates smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling through mediating runt-related transcription factor 2 binding to serum response factor[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(3):446-454.

[4] OUERD S,IDRIS-KHODJA N,TRINDADE M,et al. Endothelium-restricted endothelin-1 overexpression in type 1 diabetes worsens atherosclerosis and immune cell infiltration via NOX1[J]. Cardiovasc Res,2021,117(4):1144-1153.

[5] 方喜波,洪书新,刘培敏. sTREM-1 对急性心肌梗死患者支架内再狭窄的预测价值[J]. 心脑血管病防治,2020,20(3):273-276.

[6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化性闭塞症治疗指南[J]. 中国实用外科杂志,2008,28(11):923-924.

[7] 王祖辉,朱国献,杨红伟. 下肢动脉硬化闭塞症支架植入术患者血清 DD、ET-1 变化及其临床意义[J]. 陕西医学杂志,2018,47(8):974-976.

[8] GUO B,TAN Q,GUO D,et al. Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease[J]. J Vascular Surg,2014,60(4):993-1001.

[9] SHI N,GUO X,CHEN S Y. Olfactomedin 2,a novel regulator for transforming growth factor-beta-induced smooth muscle differentiation of human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells[J]. Mol Biol Cell,2014,25(25):4106-4114.

[10] EBRAHIMI N,ASADIKARAM G,MOHAMMADI A,et al. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis[J]. Arch Med Sci,2019,17(3):613-620.

[11] YU T,JING M,GAO Y,et al. Study on the relationship between hyperthyroidism and vascular endothelial cell damage[J]. Sci Rep,2020,10(1):6992.

[12] WEI N,YAN R,LANG L,et al. Local vibration induced vascular pathological structural changes and abnormal levels of vascular damage indicators[J]. Microvasc Res,2021,136(1):104163.

[13] ZYSSET D,WEBER B,RIHS S,et al. TREM-1 links dyslipidemia to inflammation and lipid deposition in atherosclerosis[J]. Nat Commun,2016,7(1):13151.

[14] SHIBER S,KLIMINSKI V,ORVIN K,et al. Elevated plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 level in patients with acute coronary syndrome (ACS): a biomarker of disease severity and outcome[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:8872686.

(下转第 1855 页)

学学报, 2021, 41(10): 1484-1491.

[14] ZHAO Z, LI Y, SHUKLA R, et al. Development of a bio-compatible copolymer nanocomplex to deliver VEGF siRNA for triple negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2019, 9(15): 4508-4524.

[15] BAHHNASSY A, MOHANAD M, SHAARAWY S, et al. Transforming growth factor- β , insulin-like growth factor I / insulin-like growth factor I receptor and vascular endothelial growth factor-A: prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 851-864.

[16] BEJARI M, SASANI S T, ASGHARI S M, et al. Vascular endothelial growth factor antagonist peptides inhibit tumor growth and metastasis in breast cancer through repression of c-src and STAT3 genes[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 9213-9219.

[17] MABETA P, STEENKAMP V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15585.

[18] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.

[19] SA-NGUANRAKSA D, CHUANGSUWANICH T, PONGPRUTTIPAN T, et al. High vascular endothelial growth factor gene expression predicts poor outcome in patients with non-luminal a breast cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(5): 1103-1108.

[20] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL M Z I, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949(1): 175586.

[21] AL KAWAS H, SAAID I, JANK P E, et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development- clinical implications[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(2): 227-239.

[22] GADOMSKA G, ZIOŁKOWSKA K, BOINSKA J, et al. Activation of TF-dependent blood coagulation pathway and VEGF-A in patients with essential thrombocythemia [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(2): 54.

[23] IZUEGBUNA O O, AGODIRIN O S, OLAWUMI H O, et al. Plasma D-dimer and fibrinogen levels correlates with tumor size and disease progression in nigerian breast cancer patients[J]. *Cancer Invest*, 2021, 39(8): 597-606.

[24] PENG J, MADDURI S, CLONTZ A D, et al. Clinical trial-identified inflammatory biomarkers in breast and pancreatic cancers[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14(1): 1106520.

[25] MILOVANOVIC J, VUJASINOVIC T, TODOROVIC-RAKOVIC N, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -A, -C and VE-cadherin as potential biomarkers in early breast cancer patients [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 252(1): 154923.

[26] 黄清南, 黄耀, 李明, 等. 血管内皮生长因子(VEGF)高表达和血小板应答蛋白 1(TSP-1)低表达与乳腺癌患者预后相关分析[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(9): 828-831.

[27] SAPUTRA T A, INDRA I, SYAMSU S A, et al. Vascular endothelial growth factor-A expression is significantly correlated with HER2 expression in late-stage breast cancer patients[J]. *Breast Dis*, 2022, 41(1): 433-438.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-05-02)

(上接第 1848 页)

[15] LI H, GUI H, YUAN G, et al. Increased plasma olfactomedin 2 after interventional therapy is a predictor for restenosis in lower extremity arteriosclerosis obliterans patients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(4): 269-274.

[16] WANG F, LI C, DING F H, et al. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267(1): 10-18.

[17] SHI N, CHEN S Y. From nerve to blood vessel: a new role of Olfm2 in smooth muscle differentiation from human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells[J]. *J Biomed Res*, 2019, 29(4): 261-263.

[18] PANDEY S, MADREITER-SOKOLOWSKI C T, MANGMOOL S, et al. High glucose-induced cardiomyocyte damage involves interplay between endothelin ET-1/ETA/ETB receptor and mTOR pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13816.

[19] KONG L J, WANG Y N, WANG Z, et al. NOD2 induces VCAM-1 and ET-1 gene expression via NF- κ B in human umbilical vein endothelial cells with muramyl dipeptide stimulation[J]. *Herz*, 2021, 46(Suppl 2): S265-S271.

[20] 周欣峰, 戚韶红, 周俊文, 等. 血清 sTREM-1 对下肢动脉硬化闭塞症支架植入术后血管再狭窄的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(10): 18-22.

[21] VANDESTIENNE M, ZHANG Y, SANTOS-ZAS I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e142468.

[22] LIAN W, NIE H, YUAN Y, et al. Clinical significance of endothelin-1 and C reaction protein in restenosis after the intervention of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(7): 765-770.

[23] RENCÜZOĞULLARI I, ÇINAR T, KARABAĞ Y. Endothelin-1 and C reactive protein as potential biomarkers for restenosis in patients with arteriosclerosis obliterans [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(7): 771-772.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-04-02)