

• 论 著 •

脂蛋白 A 水平与老年冠心病患者 PCI 后血小板反应性及血管再狭窄的相关性*

王 勇,曾海涛,刘国兵
湖南省长沙市第三医院心血管内科,湖南长沙 410015

摘 要:**目的** 探讨脂蛋白 A(LpA)水平与老年冠心病(CHD)患者经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)后血小板反应性及血管再狭窄的相关性。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 3 月于该院就诊并行 PCI 的老年 CHD 患者 214 例作为研究对象,收集所有患者一般资料、手术相关指标及实验室检查资料。于术后第 7 天通过流式细胞仪检测患者血小板反应指数(PRI)。术后对患者进行为期 2 年的随访,统计随访期间患者血管再狭窄发生情况,据此将患者分为狭窄组和未狭窄组,通过 Logistic 回归分析影响再狭窄发生的相关因素。采用多因素线性回归分析脂蛋白 A(LpA)与 PRI 之间的相关性。**结果** 狭窄组患者体质量指数(BMI)高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。狭窄组患者术前狭窄程度高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。狭窄组患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、LpA 及 PRI 均明显高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.001$)。BMI($OR=1.608$)、术前狭窄程度($OR=1.174$)、LDL-C($OR=3.418$)、LpA($OR=14.072$)为影响再狭窄发生的独立危险因素($P<0.05$);多因素线性回归分析显示,LpA 与 PRI 之间呈正相关($P<0.05$)。**结论** LpA 与老年冠心病患者 PCI 后血小板反应性及血管再狭窄风险具有显著相关性。

关键词:冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗术; 脂蛋白 A; 血小板反应性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.004 **中图法分类号:**R541.4
文章编号:1673-4130(2022)06-0654-06 **文献标志码:**A

Correlation between lipoprotein A level,platelet reactivity and restenosis in elderly patients with coronary heart disease after PCI*

WANG Yong,ZENG Haitao,LIU Guobing

Department of Cardiology,the Third Hospital of Changsha,Changsha,Hunan 410015,China

Abstract: Objective To investigate the correlation between lipoprotein A (LpA) levels,platelet reactivity and restenosis in elderly patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 214 patients with CHD over 65 years old who were treated in our hospital and undergoing PCI from January 2018 to March 2019 were selected as the research objects. All patients collected general data,surgery-related indicators and laboratory test data. The patient's platelet response index (PRI) was measured by the count of lost cells on the 7th day after surgery. After the operation,the patients were planned to be followed up for 2 years. During the follow-up period,the incidence of vascular restenosis of the patients was counted and grouped for stenosis group and non-stenosis group,and the related factors affecting stenosis were analyzed by Logistic regression. Then the correlation between LpA and PRI was analyzed by Pearson correlation. **Results** The body mass index (BMI) of the stenosis group was higher than that of the non-stenosis group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The degree of preoperative stenosis in the stenosis group was higher than that in the non-stenosis group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The low density lipoprotein cholesterol (LDL-C),LpA and PRI of the stenosis group were significantly higher than those of the non-stenosis group,and the difference was statistically significant ($P<0.001$). BMI ($OR=1.608$),preoperative stenosis ($OR=1.174$),LDL-C ($OR=3.418$),LpA ($OR=14.072$) were independent risk factors that affecting restenosis ($P<0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that there was an independent positive correlation between LpA and PRI ($P<0.05$). **Conclu-**

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81703963);湖南省卫生健康委员会科研课题(20201270)。
作者简介:王勇,男,主任医师,主要从事冠心病冠状动脉粥样硬化发病机制方面的研究。
本文引用格式:王勇,曾海涛,刘国兵.脂蛋白 A 水平与老年冠心病患者 PCI 后血小板反应性及血管再狭窄的相关性[J].国际检验医学杂志,2022,43(6):654-658.

sion LpA is significantly correlated with platelet reactivity and risk of restenosis after PCI in elderly patients with coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; lipoprotein A; platelet reactivity

冠心病(CHD)是目前威胁我国老年人身体健康的主要疾病之一,目前临床上对于 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄的治疗通常采用经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)进行血运重建,从而改善冠状动脉狭窄导致的心肌缺血情况,而术后需长期服用抗血小板聚集类药物可预防 PCI 导致的不良反应,对避免心血管意外事件(CAD)的发生具有明显的作用^[1-2]。既往研究显示,PCI 术后血小板反应情况与患者 CAD 发生密切相关,故通过监测患者术后血小板反应性对于预测患者 CAD 发生,并进行早期干预,从而提高 PCI 术后患者中位生存时间具有重要的意义,但其成本相对较高,广泛开展检测具有一定的限制^[3-4]。

已有研究证实,冠状动脉粥样硬化是导致血脂异常与 CHD 发生的主要因素^[5-6]。脂蛋白 A(LpA)作为人体脂代谢的重要参与者,其对于冠状动脉粥样硬化的发生具有重要影响,但目前临床上对于其具体作用过程尚存在一定争议,故本研究对 LpA 与血小板之间关系进行研究,为完善此类患者术后情况的评价提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 3 月于本院就诊并行 PCI 治疗的 CHD 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中对于 CHD 的诊断标准^[7],同时达到 PCI 指征;(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)患者及家属对本研究知情同意。排除标准:(1)既往 CHD 诊断史,曾接受过 PCI 治疗或长期服用他汀类药物史;(3)对 PCI 治疗不耐受;(3)严重的肝、肾功能不全;(4)伴有终末期恶性疾病,且预计存活时间不超过 2 年;(5)先天性心脏疾病、瓣膜疾病或严重的心力衰竭;(6)伴有影响血小板功能的血液系统疾病,如血友病、白血病等;(7)短期内急性感染性疾病史。本研究经本院伦理委员会审核通过后实施。本研究共纳入患者 214 例,平均年龄(78.32 ± 6.24)岁,其中男 137 例、女 77 例,平均体质质量指数(BMI)为(23.14 ± 1.97)kg/m²。

1.2 方法

1.2.1 PCI 由经验丰富的心血管内科副主任职称以上医师根据患者 CT 血管造影结果及 PCI 手术指南^[8]选择 PCI 术式及支架类型。所有患者术后均接受 1 年冠心病二级预防治疗,包括双联抗血小板治疗(阿司匹林肠溶片 100 mg/d,替格瑞洛片 180 mg/d)及阿托伐他汀(20 mg/d)治疗。

1.2.2 随访方法 术后患者达到出院条件后安排出院,根据《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中相关要

求^[7],结合本研究实际,出院后每周对患者进行电话随访,如患者随访期间未出现手术及术后治疗不良反应或并发症则分别于出院后 1、3、6、12 及 24 个月到院进行冠状动脉重建,重建结果不理想则考虑进行冠状动脉造影进一步明确相关问题;如随访过程中患者感到不适则要求尽快到院进行检查,明确情况,及时对症处理。

1.2.3 再狭窄定义及分组方法 支架置入节段及支架附近 5 mm 范围内节段管腔直径狭窄程度 $\geq 50\%$ 即为支架内再狭窄^[9]。根据患者是否发生再狭窄将患者分为再狭窄组及未狭窄组。

1.2.4 血小板反应性检测方法 主要通过血小板反应指数(PRI)反映患者 PCI 术后血小板反应性。选用美国赛默飞世尔公司提供的 Attune NxT 流式细胞仪,于术后第 7 天采集患者外周血标本,并分为 3 份,第 1 份加入前列腺素 1(PEG1)及血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)荧光检测试剂(静息状态),第 2 份在第 1 份的基础上加入腺苷二磷酸(ADP)(激活状态),第 3 份在 ADP+PEG1 的基础上增加测 IgG1 的荧光检测试剂,分别检测 3 份样本的荧光强度(MFI)水平,而后计算出 VASP 静息及激活状态下平均值,最终计算出 PRI 具体值;具体公式: $MFI_{\text{静息}} = MFI_{\text{VASP+PEG1}} - MFI_{\text{IgG1+ADP+PEG1}}$; $MFI_{\text{激活}} = MFI_{\text{VASP+ADP+PEG1}} - MFI_{\text{IgG1+ADP+PEG1}}$; $PRI = [(MFI_{\text{静息}} - MFI_{\text{激活}}) / MFI_{\text{静息}}] \times 100\%$ 。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 年龄、性别构成、BMI、高血压或糖尿病病史、CHD 家族史、吸烟史。

1.3.2 手术相关指标 术前狭窄程度、病变部位、病变血管数、病变类型,以及支架直径、长度及个数。

1.3.3 实验室检查资料 (1)血常规:血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW);(2)肝、肾功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、估计肾小球滤过率(eGFR);(3)血脂:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及 LpA;(4)血小板反应性:PRI。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 对数据进行分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Logistic 回归方程分析影响再狭窄发生的相关因素;采用线性回归分析 PRI 与各指标之间的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 分组情况及两组患者一般资料比较 截至 2021 年 3 月 31 日,所有患者随访时间为 15~24 个月,中位随访时间为 18 个月;随访期间共 43 例患者发生再狭窄,故最终分组为狭窄组($n=43$)和未狭窄组($n=171$)。两组患者一般资料显示,狭窄组患者 BMI 高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者其余一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见

表 1。
2.2 两组患者手术相关资料比较 狭窄组患者术前狭窄程度高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。
2.3 两组患者实验室检查资料比较 狭窄组患者 LDL-C、LpA 水平及 PRI 均明显高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别构成 (男/女, n/n)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	高血压病史 [$n(\%)$]	糖尿病病史 [$n(\%)$]	吸烟史 [$n(\%)$]
狭窄组	43	79.57±6.67	27/16	23.56±1.92	28(65.12)	13(30.23)	12(27.91)
未狭窄组	171	78.24±6.54	117/54	22.67±1.69	115(67.25)	45(26.32)	46(26.90)
<i>t</i> / χ^2		1.258	0.494	2.979	0.071	0.266	0.002
<i>P</i>		0.212	0.481	0.003	0.791	0.605	0.962

表 2 两组患者手术相关资料比较

组别	<i>n</i>	术前狭窄程度 (%, $\bar{x}\pm s$)	支架长度 (mm, $\bar{x}\pm s$)	支架直径 (mm, $\bar{x}\pm s$)	病变部位[$n(\%)$]			
					左主干	左前降支	左回旋支	右冠状动脉
狭窄组	43	94.77±2.98	28.21±6.57	2.79±0.55	3(6.98)	31(72.09)	22(51.16)	24(55.81)
未狭窄组	171	92.46±3.12	27.84±6.39	2.91±0.36	17(9.94)	131(76.61)	83(48.54)	86(50.29)
<i>t</i> / χ^2		4.282	0.331	-1.395	0.356	0.381	0.095	0.419
<i>P</i>		<0.001	0.741	0.181	0.551	0.537	0.785	0.517

组别	<i>n</i>	病变血管数[$n(\%)$]			病变类型[$n(\%)$]			支架数量[$n(\%)$]	
		单支病变	双支病变	多支病变	A 型病变	B 型病变	C 型病变	1 个	2 个及以上
狭窄组	43	18(41.86)	13(30.23)	12(27.91)	12(27.91)	25(58.14)	6(13.95)	22(51.16)	21(48.84)
未狭窄组	171	67(39.18)	62(36.26)	42(24.56)	54(31.58)	97(56.72)	20(11.70)	99(57.89)	72(42.11)
<i>t</i> / χ^2			0.001			0.301			0.634
<i>P</i>			0.998			0.584			0.426

表 3 两组患者实验室检查资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	MPV (fL)	PDW (%)	ALT (U/L)	AST (U/L)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]
狭窄组	43	131.47±11.54	174.47±37.56	10.21±1.14	12.74±2.72	43.21±6.72	30.14±3.04	61.47±7.52
未狭窄组	171	134.37±13.47	181.21±34.26	10.52±1.25	12.01±2.41	41.54±7.32	29.51±2.62	62.01±9.04
<i>t</i>		-1.422	-1.071	-1.562	1.608	1.431	1.247	-0.403
<i>P</i>		0.159	0.289	0.122	0.113	0.157	0.217	0.687

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LpA(g/L)	PRI(%)
狭窄组	43	5.74±1.57	2.04±0.32	2.71±0.63	1.19±0.21	2.04±0.36	58.84±6.78
未狭窄组	171	5.45±1.82	1.96±0.39	2.26±0.53	1.14±0.19	1.81±0.32	53.61±6.64
<i>t</i>		1.047	1.398	4.315	1.421	4.197	4.594
<i>P</i>		0.298	0.165	<0.001	0.161	<0.001	<0.001

2.4 随访期间再狭窄发生的多因素 Logistic 回归分析 以术后发生再狭窄为因变量(1=是,0=否),以

单因素分析 $P<0.1$ 的指标(BMI、术前狭窄程度、LDL-C、LpA、PRI)为自变量,进行 Logistic 回归分

析,方法选择:向前,有条件。结果显示,BMI、术前狭窄程度、LDL-C、LpA 为影响再狭窄发生的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 与 PRI 相关的多因素线性回归分析 参考 Lo-

gistic 回归分析结果,以 PRI 作为因变量,将所有再狭窄相关变量作为自变量进行多因素线性回归分析,结果显示,LpA 水平与 PRI 之间呈正相关($P<0.05$),见表 5。

表 4 随访期间再狭窄发生的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
BMI	0.475	0.14	11.56	0.001	1.608	1.223~2.114
术前狭窄程度	0.160	0.058	7.557	0.006	1.174	1.047~1.316
LDL-C	1.229	0.456	7.25	0.007	3.418	1.397~8.361
LpA	2.644	0.719	13.542	<0.001	14.072	3.441~57.541
PRI	0.016	0.027	0.355	0.551	1.016	0.963~1.072
常量	-40.984	7.703	28.309	<0.001	<0.001	—

注:—表示该项无数据。

表 5 与 PRI 相关的多因素线性回归分析

项目	未标准化系数		标准化系数		P	β 的 95%CI	
	β	标准误	β	t		下限	上限
常量	-2.737	1.194	—	-2.293	0.023	-5.091	-0.384
BMI	0.012	0.022	0.032	0.548	0.584	-0.031	0.054
术前狭窄程度	0.018	0.012	0.093	1.571	0.118	-0.005	0.041
LDL-C	0.094	0.065	0.085	1.449	0.149	-0.034	0.222
LpA	0.046	0.005	0.498	8.411	<0.001	0.035	0.057

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

PCI 对于改善 CHD 患者由于冠状动脉狭窄导致的心脏血流变化效果显著,也是提高此类患者远期生存率的重要方法,是目前临床上重度冠状动脉狭窄患者的首选治疗方式^[10]。本研究中再狭窄发生率为 20.09%(43/214),而 HUANG 等^[11]研究显示年龄对于 PCI 术后再狭窄具有显著的影响,这个可能是导致本研究中患者再狭窄发生率较高的原因。

本研究结果显示,BMI、LDL-C 是影响再狭窄发生的独立危险因素,这一点反映了再狭窄可能与患者脂代谢异常有关。既往研究中虽然对于具体机制未得到明确结论,但是血脂水平异常对于患者术后再狭窄的发生具有影响的结论已经得到了大量研究的证实。首先,血脂水平升高可能导致游离脂肪的水平升高,支架也会导致血管局部结构增厚,使血液中脂肪更易堆积从而发生局部增厚的情况^[12-13]。其次,脂代谢还可能影响体内炎症相关细胞因子的水平,炎症因子也是诱导动脉粥样硬化发生的重要因素^[14]。因此,脂代谢对于再狭窄的发生具有显著影响。NAGATA 等^[15]研究也发现,BMI 及 LDL-C 等脂代谢相关指标对于再狭窄的发生具有显著的影响。本研究结果还显示,术前狭窄程度与随访期间再狭窄发生有关,对于术前狭窄程度越严重的患者,其血管损伤及血管壁代谢异常的可能性也越大,术后再狭窄发生的可能性

越大,这与李夺等^[16]的研究结果相似。LpA 主要由肝脏合成,是维持体内脂肪结构稳定的主要物质,MALAKAR 等^[17]研究显示,LpA 可以作用于动脉粥样硬化斑块,从而维持其结构稳定,故其对于促进斑块体积增加具有直接作用。本研究结果显示,LpA 为影响再狭窄发生的独立危险因素,说明 LpA 水平对于 PCI 再狭窄具有一定影响,需要针对性进行干预。

既往研究显示,血管内皮损伤可导致血小板局部聚集诱发动脉斑块形成^[18-19],PCI 作为侵入性操作,由于支架的植入诱发血管损伤的可能性增加,同时支架作为外源性物质,还会诱发局部发生免疫反应,从而加重局部炎症反应导致血管损伤加重,故 PCI 会导致术处血管损伤从而诱导血小板聚集,最终诱发再狭窄的发生,这也是术后患者需要长期服用抗血小板药物的主要原因^[20]。

血小板对于动脉斑块的形成影响机制尚未完全清楚,但 SILVA 等^[21]研究显示,血小板活性是反映血小板聚集程度的指标之一,而 LpA 可以通过自身赖氨酸残基的表面物质直接与血小板发生反应,从而导致其结构发生改变,从而影响粥样斑块的形成。本研究结果显示,患者 PRI 与 LpA 水平呈正相关,说明了二者在 CHD 患者 PCI 术后再狭窄的发生过程中可能存在有协同作用。BERGER 等^[22]研究中显示,LpA 中的低密度脂蛋白(LDL)颗粒进入血管后附着血管

壁,由于局部含氧量较高,从而具有发生氧化的倾向变为氧化 LDL,氧化 LDL 诱导局部氧化应激反应从而触发血小板活化;还有研究指出,氧化 LDL 还可以激活活性氧簇(ROS)相关基因,导致 ROS 水平升高,从而抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的下游活性,促进血小板自噬,加重血小板聚集^[23]。而 VAN DER VALK 等^[24]研究还指出,LpA 还可以与纤溶酶原竞争结合纤维蛋白表面,通过降低局部组织型纤溶酶原激酶与纤溶酶原蛋白结合来阻止其激活,从而抑制固有纤维蛋白溶解并刺激血栓生成前相关途径,导致血小板反应性增加,以上充分说明了 LpA 对于血小板活性具有显著的影响。

本研究为单中心小样本量研究,结果可能存在一定偏倚,同时对于 LpA 与血小板的其他指标的关系尚缺乏有效论据予以证实,需要在今后的研究中增加评价血小板状态的指标,进行与 LpA 的关系研究来全面阐述 LpA 在影响血管再狭窄发生中的作用。

综上所述,LpA 与老年冠心病患者 PCI 后血小板反应性及血管再狭窄发生风险具有显著相关性。

参考文献

- [1] KHANDAKER G M, ZUBER V, REES J, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7):1477-1486.
- [2] AL-LAMEE R K, NOWBAR A N, FRANCIS D P. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease[J]. *Heart*, 2019, 105(1):11-19.
- [3] SIBBING D, ARADI D, ALEXOPOULOS D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(16):1521-1537.
- [4] GURBEL P A, FOX K, TANTRY U S, et al. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease[J]. *Circulation*, 2019, 139(18):2170-2185.
- [5] LUO E, WANG D, YAN G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):150.
- [6] ZHAO J, WANG X, WANG H, et al. Occurrence and predictive factors of restenosis in coronary heart disease patients underwent sirolimus-eluting stent implantation[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(3):907-915.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694.
- [8] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):382-400.
- [9] DANGAS G D, CLAESSEN B E, CAIXETA A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(23):1897-1907.
- [10] LUO C, WEN J, SUN W, et al. Effects of traditional Chinese exercise on cardiac rehabilitation after percutaneous coronary intervention: study protocol for network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(2):e023096.
- [11] HUANG W C, TENG H I, CHEN H Y, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and in-stent restenosis tissue characteristics assessed by optical coherence tomography[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 289:131-137.
- [12] WANG P, QIAO H, WANG R, et al. The characteristics and risk factors of in-stent restenosis in patients with percutaneous coronary intervention: what can we do [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):510.
- [13] GARCIA-GUIMARAES M, ANTUÑA P, MARURI-SANCHEZ R, et al. Calcified neoatherosclerosis causing in-stent restenosis: prevalence, predictors, and implications [J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(1):1-8.
- [14] SATISH M, AGRAWAL D K. Pro-resolving lipid mediators in the resolution of neointimal hyperplasia pathogenesis in atherosclerotic diseases[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(3):177-184.
- [15] NAGATA I, IKE A, NISHIKAWA H, et al. Associations between lipid profiles and MACE in hemodialysis patients with percutaneous coronary intervention: from the FU-Registry[J]. *J Cardiol*, 2015, 65(2):105-111.
- [16] 李夺, 向园, 刘欣, 等. 冠状动脉侧支循环影响 PCI 术后再次狭窄风险的 meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1):79-83.
- [17] MALAKAR A K, CHOUDHURY D, HALDER B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):16812-16823.
- [18] CAPODANNO D, MILLUZZO R P, ANGIOLILLO D J. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein II b/III a receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2019, 13:1753944719893274.
- [19] KIM H S, KANG J, HWANG D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10257):1079-1089.
- [20] MALIK A H, YANDRAPALLI S, SHETTY S S, et al. Meta-analysis of Dual Antiplatelet Therapy(下转第 663 页)

亡^[3]。PLAC8 通过抑制 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路促进鼻咽癌的放射抗性^[9]。HUANG 等^[10]报道,敲低 PLAC8 的表达后,TGF- β /SMAD 信号通路失活并抑制鼻咽癌细胞增殖、伤口愈合、迁移、侵袭及异种移植物的生长。研究显示,在鼻咽癌细胞中 PLAC8 与 AKT 共定位,两者可以相互作用,干扰 PLAC8 的表达,其可通过抑制 AKT/mTOR 信号通路抑制细胞增殖,并促进鼻咽癌细胞的凋亡^[5]。AKT/mTOR 信号通路在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[6],提示 PLAC8 在子宫内膜癌中发挥作用可能是通过调控 AKT/mTOR 信号通路实现的,本研究 Western-blot 检测结果显示干扰 PLAC8 显著抑制子宫内膜癌细胞中 pAKT 和 pmTOR 蛋白的表达。表明干扰 PLAC8 的表达显著抑制子宫内膜癌细胞 AKT/mTOR 信号通路,提示 PLAC8 可能通过激活 AKT/mTOR 信号通路在子宫内膜癌中发挥作用,但 PLAC8 是否通过直接与 AKT 相互作用激活 AKT/mTOR 信号通路进而促进子宫内膜癌的恶性进展本文未进行深入研究,这也是本课题组后续的研究方向。

综上所述,子宫内膜癌中 PLAC8 呈高表达,敲低 PLAC8 表达能促进癌细胞的凋亡,其机制可能是通过调控 AKT/mTOR 信号通路起作用。

参考文献

- [1] LEE H, KIM J I, PARK J S, et al. CRISPR/Cas9-mediated generation of a PLAC8 knockout mouse model[J]. Lab Anim Res, 2018, 34(4): 279-287.
- [2] JIA Y, YING X, ZHOU J, et al. The novel KLF4/PLAC8 signaling pathway regulates lung cancer growth[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 603.
- [3] MAO M, CHEN Y, JIA Y, et al. PLAC8 suppresses breast cancer apoptosis by activating the PI3k/AKT/NF- κ B pathway[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(10): 6930-6941.
- [4] HUANG C C, SHEN M H, CHEN S K, et al. Gut butyrate-producing organisms correlate to Placenta Specific 8 protein: Importance to colorectal cancer progression[J]. J Adv Res, 2019, 22: 7-20.
- [5] HUANG M L, QI C L, ZOU Y, et al. PLAC8-mediated

autophagy regulates nasopharyngeal carcinoma cell function via AKT/mTOR pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(14): 7778-7788.

- [6] ALZHRANI A S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 125-132.
- [7] 张志芳, 王志莲, 郝敏. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(18): 85-87.
- [8] 陆磊, 王峰, 孔令斌. 胎盘特异性 8 在肿瘤发生和发展中的作用及其调控机制研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(3): 281-285.
- [9] YANG R, TAO Z Z, HUANG M L, et al. Knockout of the placenta specific 8 gene radiosensitizes nasopharyngeal carcinoma cells by activating the PI3K/AKT/GSK3 β pathway[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 455-464.
- [10] HUANG M L, ZOU Y, YANG R, et al. Placenta specific 8 gene induces epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells via the TGF- β /Smad pathway[J]. Exp Cell Res, 2019, 374(1): 172-180.
- [11] VAN NYEN T, MOIOLA C P, COLAS E, et al. Modeling Endometrial Cancer: Past, Present, and Future[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2348.
- [12] YEN T T, WANG T L, FADER A N, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer[J]. Int J Gynecol Pathol, 2020, 39(1): 26-35.
- [13] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(2): 170-199.
- [14] TATURA M, SCHMIDT H, HAJJAT M, et al. Placenta-Specific 8 Is Overexpressed and Regulates Cell Proliferation in Low-Grade Human Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. Neuroendocrinology, 2020, 110(1/2): 23-34.
- [15] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(7): 395-417.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2021-12-08)

(上接第 658 页)

- Versus Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients After Percutaneous Coronary Intervention[J]. Am J Cardiol, 2020, 127: 25-29.
- [21] SILVA M M, THELWELL C, WILLIAMS S C, et al. Regulation of fibrinolysis by C-terminal lysines operates through plasminogen and plasmin but not tissue-type plasminogen activator[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(11): 2354-2360.
 - [22] BERGER M, WRAITH K, WOODWARD C, et al. Dyslipidemia-associated atherogenic oxidized lipids induce platelet hyperactivity through phospholipase C γ 2-depend-

ent reactive oxygen species generation [J]. Platelets, 2019, 30(4): 467-472.

- [23] WANG X, FU Y F, LIU X, et al. ROS Promote Ox-LDL-Induced Platelet Activation by Up-Regulating Autophagy Through the Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(5): 1779-1793.
- [24] VAN DER VALK F M, BEKKERING S, KROON J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein (a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans[J]. Circulation, 2016, 134(8): 611-624.

(收稿日期: 2021-08-15 修回日期: 2021-11-25)