

• 康复论著 •

sCD40L、sP-selectin、sICAM-1 与冠心病患者支架内再狭窄的关联

张静鸿, 赵紫千, 刘晓宇

摘要: **目的:** 探讨血清可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、可溶性 P-选择素 (sP-selectin) 及可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 与冠心病患者支架内再狭窄的关联。**方法:** 本横断面研究纳入 2024 年 4—10 月内蒙古医科大学附属医院 244 例接受经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者, 包括稳定型心绞痛 69 例、不稳定型心绞痛 97 例、非 ST 段抬高型心肌梗死 30 例、ST 段抬高型心肌梗死 48 例。双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 sCD40L、sP-selectin 和 sICAM-1 水平; 多因素 Logistic 回归分析各血清标志物与支架内再狭窄的相关性。**结果:** 共有 57 例患者发生支架内再狭窄, 支架内再狭窄组 sP-selectin [8.3 (5.5, 10.2) ng/ml 比 5.6 (3.4, 9.7) ng/ml, $P=0.025$] 显著高于无支架内再狭窄组。多因素 Logistic 回归结果显示 sP-selectin 是支架内再狭窄的独立危险因素 (OR 1.10, 95% CI 1.04—1.17, $P=0.002$)。**结论:** 血清 sP-selectin 与冠心病患者支架内再狭窄风险具有显著相关性。

关键词: 冠心病; 支架; P 选择素

文章编号: 1008-0074 (2026) 04-463-08

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2026.04.01

Association of sCD40L, sP-selectin and sICAM-1 with in-stent restenosis in patients with coronary heart disease/ZHANG Jing-hong, ZHAO Zi-qian, LIU Xiao-yu//Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Corresponding author: LIU Xiao-yu, E-mail: xxggood1@126.com

Abstract: **Objective:** To investigate the association of serum levels of soluble CD40 ligand (sCD40L), soluble P-selectin (sP-selectin), and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) with in-stent restenosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** This cross-sectional study included 244 CHD patients undergoing percutaneous coronary intervention in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University between April and October 2024, including 69 with stable angina pectoris, 97 with unstable angina pectoris, 30 with non-ST-segment elevation myocardial infarction, and 48 with ST-segment elevation myocardial infarction. Serum levels of sCD40L, sP-selectin and sICAM-1 were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression was used to determine the association of serum levels of sCD40L, sP-selectin and sICAM-1 with in-stent restenosis. **Results:** A total of 57 patients had in-stent restenosis. Patients with in-stent restenosis had significantly higher serum levels of sP-selectin compared to those without in-stent restenosis [8.3 (5.5, 10.2) ng/ml vs. 5.6 (3.4, 9.7) ng/ml, $P=0.025$]. Multivariable regression analysis showed that sP-selectin was significantly associated with in-stent restenosis (OR 1.10, 95% CI 1.04—1.17, $P=0.002$). **Conclusion:** Serum level of sP-selectin was significantly associated with in-stent restenosis in patients with coronary heart disease.

Key words: Coronary disease; Stents; P-selectin

Funding: supported by Scientific Research Project of Higher Education Institutions of Inner Mongolia Autonomous Region (NJZZ20132)

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 作为全球首要致死性

心血管疾病, 其临床防治仍面临严峻挑战^[1]。该疾病以冠脉粥样硬化为病理基础, 其本质为多因素参与的

收稿日期: 2025-07-04

基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学研究项目 (NJZZ20132)

作者单位: 内蒙古医科大学附属医院心血管内科, 内蒙古 呼和浩特 010000

通讯作者: 刘晓宇, E-mail: xxggood1@126.com

免疫炎症过程。与传统危险因素不同,免疫炎症反应在不同疾病阶段呈现一定的异质性:一些稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者体内炎症水平虽高但相对稳定;而急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者斑块破裂时某些特异性免疫炎症因子急性激增;经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后不同程度的免疫反应,与支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)和靶病变血运重建的需求密切相关^[2,3]。免疫炎症反应这种动态异质性使精准干预策略成为心血管领域亟待突破的难题。

可溶性 P-选择素(soluble P-selectin, sP-selectin)、可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)和可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)因其在动脉粥样硬化进程中的关键作用而备受关注。在生理稳态下, P-selectin 储存于血小板 α 颗粒内, 受到氧自由基等刺激后迅速形成可溶形式, 可促进泡沫细胞形成并诱导血栓形成、加速斑块进展^[4]; sCD40L 作为 CD40L 胞外域, 属肿瘤坏死因子超家族, 正向调控粥样硬化灶内的炎症应答强度^[5]; sICAM-1 介导单核细胞-内皮细胞黏附, 其水平升高反映血管内皮活化, 且与冠脉微循环功能障碍密切相关^[6]。由此可见, 上述标志物不仅可作为冠心病临床分期的潜在新型诊断指标, 其水平可能为个体化抗炎治疗提供参考依据。本项目拟通过一项横断面研究, 分析冠心病不同临床阶段的免疫炎症标志物表达差异, 探讨其与疾病进展及并发症的关联。

1 资料与方法

1.1 临床样本收集及分组

本研究为横断面研究设计, 纳入 2024 年 4 月至 10 月内蒙古医科大学附属医院心血管内科、急诊内科接受 PCI 治疗的冠心病患者 244 例。研究遵循《世界医学会赫尔辛基宣言》伦理准则, 研究方案经本院伦理委员会审批通过(批件号: KY2025039), 患者均签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准: (1) 年龄 >18 岁; (2) 经冠状动脉造影确诊 CHD; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 有冠状动脉旁路移植术史; (2) 存在已知的急性感染、肿瘤、自身免疫性疾病; (3) 伴严重器官功能不全或预期寿命 <1 年; (4) 依从性差者。

1.3 观察指标

1.3.1 临床基线资料采集: 采集研究人群的临床资料, 包括年龄、性别、人体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟情况、冠心病临床分型、高血压及糖尿病病史、收缩压、舒张压、空腹血糖和既往用药史, 包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)、钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、 β 受体阻滞剂(beta-blockers, BBs)。其中, 高血压定义为非同日测量三次血压值收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg 或目前服用降压药物; 糖尿病定义为非同日检测三次血糖值空腹血糖水平 ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L 或目前使用降糖药物。

1.3.2 实验室与影像学指标检测: 患者入院后禁食 12 h, 次日于肘前静脉采集空腹血 5 ml, 置于肝素钠抗凝采血管中, 在 30 min 内以 $1000 \times g$ 离心 15 min, 分离血浆用于检测: 肌酸激酶同工酶 MB(creatin kinase-isoenzyme, CK-MB)、高敏肌钙蛋白 T(high-sensitive cardiac troponin T, hs-cTnT)、胱抑素 C、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)、小而密低密度脂蛋白、载脂蛋白 AI、载脂蛋白 B100、血浆同型半胱氨酸、促甲状腺激素、血肌酐、血尿酸、纤维蛋白原、D-二聚体。采用超声心动图测量所有患者左心室射血分数。冠脉造影经桡动脉或股动脉入路, 采用 Judkins 造影导管技术获取冠脉造影图像并根据造影结果计算 SYNTAX 评分。

1.3.3 血清指标检测方法: 患者入院 48 h 内使用肝素钠抗凝管采集空腹血液样本 5 ml, 并在 30 min 内将其置于 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 的环境下, 随后以 $1000 \times g$ 离心 15 min, 取上清液分装后 -80°C 冻存储存。运用双抗体夹心酶联免疫吸附法测量血浆 sP-selectin、sCD40L、sICAM-1 浓度(试剂盒: 上海将来实业)。

1.3.4 结局指标: 本研究主要结局指标为支架内再狭窄, 定义为冠脉造影或腔内影像学示支架内或支架边缘 5 mm 内的管腔狭窄 $\geq 50\%$, 符合 2018 年欧洲心脏病学会《心肌血运重建指南》标准^[7]。

1.4 统计分析

采用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较用配对样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 组内两两比较检验采用 LSD/Tamhane's T2 法; 非正态分布计量资料以中位数(四分

位数间距) [M (Q₁, Q₃)] 描述, 两组间比较采用 Mann – Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal – Wallis H 检验, 两两比较采用 Bonferroni 校正; 计数资料以百分率表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。变量间相关性分析采用 Spearman 秩相关检验, 以相关系数 (r) 反映变量相关程度。将单因素分析中 $P<0.05$ 且具有临床意义的变量纳入多因素 Logistic 回归模型以分析冠心病临床分型及 ISR 的独立危险因素, 采用比值比 (OR) 及 95% 置信区间 (95%CI) 评估各变量与结局的关联强度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同冠心病临床分型组间临床资料

根据 1979 年 WHO 冠心病分型标准^[8], 患者分为 SAP 组 (n = 69)、不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 组 (n = 97)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (non – st – segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 组 (n = 30)、ST 段抬高型心肌梗死 (ST – segment elevation myocardial infarction, STEMI) 组 (n = 48)。各临床分型组基线资料如表 1 所示。

表 1 不同临床分型冠心病资料

项目	SAP 组 (n = 69)	UAP 组 (n = 97)	NSTEMI 组 (n = 30)	STEMI 组 (n = 48)
年龄(岁)	62.0(56.0,68.0)	64.0(57.5,71.0)	64.5(54.8,73.3)	60.0(49.5,71.0)
人体质量指数(kg/m ²)	26.4(23.8,28.0)	25.6(22.8,28.0)	26.3(23.0,28.0)	26.1(24.5,28.0)
男性 n(%)	51(73.9)	69(71.1)	18(60.0)	37(77.1)
吸烟 n(%)	47(68.1)	56(57.7)	18(60.0)	29(60.4)
空腹血糖(mmol/L)	5.2(4.6,6.1)	5.1(4.6,6.2)	5.18(4.6,7.0)	6.2(5.2,8.9)
糖尿病 n(%)	21(30.4)	26(26.8)	7(23.3)	21(43.8)
收缩压(mmHg)	122.0(115.0,132.0)	124.0(117.0,132.0)	120.0(111.3,134.0)	110.0(102.0,121.0)
舒张压(mmHg)	77.0(70.0,83.5)	76.0(71.5,81.0)	75.0(64.5,82.0)	69.0(62.0,75.8)
高血压 n(%)	44(63.8)	63(64.9)	14(46.7)	23(47.9)
ACEI/ARB 用药史 n(%)	26(37.7)	37(38.1)	6(20.0)	8(16.7)
β 受体阻滞剂用药史 n(%)	21(30.4)	35(36.1)	2(6.7)	4(8.3)
钙通道阻滞剂用药史, n(%)	23(33.3)	32(33)	9(30.0)	9(18.8)
高敏肌钙蛋白 T(ng/ml)	N/A	N/A	2.0(1.1,2.6)	2.0(1.0,3.2)
肌酸激酶同工酶 MB(U/L)	N/A	N/A	85.6(55.8,135.6)	85.1(70.0,114.3)
SYNTAX I 评分(分)	10.0(6.5,16.5)	7.5(3.8,21.3)	16.0(9.0,20.5)	17.8(10,24.8)
SYNTAX II 评分(分)	20.1(16.0,25.9)	25.7(19.6,29.4)	25.3(19.3,31.7)	22.2(16.3,29.0)
左心室射血分数(%)	63.0(59.5,68.0)	62.0(59.0,66.0)	60.0(58.0,63.3)	57.5(50.0,61.8)
促甲状腺激素(μ IU/ml)	2.7(1.5,4.9)	3.1(1.9,4.6)	2.0(1.4,4.6)	1.8(1.0,3.5)
胰抑素 C(mg/L)	0.9(0.8,1.1)	1.0(0.9,1.2)	1.0(0.9,1.3)	0.9(0.8,1.2)
总胆固醇(mmol/L)	4.0(3.4,4.8)	3.9(3.3,4.5)	4.4(3.3,5.2)	4.5(3.6,5.2)
甘油三酯(mmol/L)	1.4(1.0,1.8)	1.3(1.0,1.9)	1.4(1.2,2.4)	1.7(1.2,2.3)
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.2(1.8,2.7)	2.1(1.6,2.6)	2.4(1.6,3.3)	2.7(2.2,3.2)
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.2(1.0,1.4)	1.1(0.9,1.3)	1.2(1.0,1.4)	1.0(0.8,1.2)
脂蛋白(a)(g/L)	0.2(0.1,0.4)	0.1(0.1,0.3)	0.3(0.1,0.5)	0.1(0.1,0.3)
小而密低密度脂蛋白(mmol/L)	0.8(0.6,1.2)	0.8(0.6,1.0)	0.9(0.7,1.1)	1.1(0.8,1.5)
载脂蛋白 A I (g/L)	1.1(1.0,1.2)	1.0(0.9,1.2)	1.1(1.0,1.2)	1.0(0.9,1.1)
载脂蛋白 B100(g/L)	0.8(0.6,1.0)	0.7(0.6,0.9)	0.9(0.7,1.1)	1.0(0.8,1.1)
血浆同型半胱氨酸(μ mol/L)	15.5(12.8,19.9)	15.8(12.3,24.7)	17.5(13.1,22.4)	16.2(12.1,21.4)
血肌酐(μ mol/L)	63.0(56.5,71.0)	67.0(59.0,76.5)	68.5(60.3,79.3)	72.0(56.0,85.8)
尿酸(μ mol/L)	349.0(301.5,406.0)	364.0(312.0,434.5)	344.0(309.0,408.8)	390.0(314.3,431.0)
纤维蛋白原(g/L)	2.9(2.5,3.5)	3.0(2.5,3.4)	3.4(2.9,4.2)	3.4(2.9,4.1)
D – 二聚体(μ g/ml)	0.2(0.1,0.4)	0.3(0.2,0.5)	0.3(0.2,0.6)	0.5(0.2,0.9)

注:SAP:稳定型心绞痛,UAP:不稳定型心绞痛,NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死,STEMI:ST 段抬高型心肌梗死,ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂,N/A:未检测或不适用(SAP、UAP 组未检测 CK – MB 及 hs – cTnT)。

2.2 是否发生支架内再狭窄患者血清 sCD40L、sICAM-1、sP-selectin 水平对比

244 例患者中共有 57 例患者发生支架内再狭窄。支架内再狭窄患者的 sP-selectin 水平显著高

于无支架内再狭窄患者 ($P = 0.025$)，而 sCD40L 和 sICAM-1 水平差异无统计学意义。此外，支架内再狭窄组患者年龄显著更高 ($P = 0.014$)， β 受体阻滞剂用药比例更高 ($P < 0.001$ ，见表 2)。

表 2 是否发生支架内再狭窄患者临床数据对比

项目	无支架内再狭窄组 (<i>n</i> = 187)	支架内再狭窄组 (<i>n</i> = 57)	<i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	61.0(55.0,69.0)	67.0(60.0,72.5) [△]	2.468	0.014
BMI(kg/m ²)	26.3(23.8,28.0)	24.9(22.8,28.0)	0.762	0.446
男性 <i>n</i> (%)	131(70.1)	44(77.2)	1.098	0.319
吸烟 <i>n</i> (%)	113(60.4)	37(64.9)	0.371	0.641
空腹血糖(mmol/L)	5.3(4.7,6.9)	5.1(4.5,6.0)	1.643	0.100
糖尿病 <i>n</i> (%)	55(29.4)	20(35.1)	0.661	0.417
收缩压(mmHg)	121.0(112.0,131.0)	124.0(118.0,133.0)	1.938	0.053
舒张压(mmHg)	75.0(68.0,81.0)	76.0(70.0,81.5)	0.885	0.376
高血压 <i>n</i> (%)	108(57.8)	36(63.2)	0.527	0.539
ACEI/ARB 用药史 <i>n</i> (%)	54(28.9)	23(40.4)	2.663	0.107
BBs 用药史 <i>n</i> (%)	35(18.7)	27(47.4) ^{△△}	18.921	<0.001
CCB 用药史 <i>n</i> (%)	56(29.9)	17(29.8)	<0.001	>0.999
左心室射血分数(%)	61.0(57.0,65.0)	62.0(57.0,66.5)	0.407	0.684
促甲状腺激素(μ IU/ml)	2.6(1.5,4.1)	2.8(1.5,5.1)	1.026	0.305
胱抑素 C(mg/L)	1.0(0.8,1.1)	1.0(0.8,1.2)	0.474	0.636
总胆固醇(mmol/L)	4.1(3.4,4.9)	3.8(3.2,4.6)	1.766	0.770
甘油三酯(mmol/L)	1.4(1.0,2.0)	1.4(0.9,2.1)	0.389	0.697
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.3(1.8,2.9)	2.0(1.6,2.6)	1.953	0.051
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.1(0.9,1.3)	1.1(1.0,1.3)	0.802	0.423
脂蛋白(a)(g/L)	0.2(0.1,0.3)	0.2(0.1,0.4)	0.054	0.957
小而密低密度脂蛋白(mmol/L)	0.9(0.6,1.2)	0.8(0.6,1.1)	0.970	0.332
载脂蛋白 A I (g/L)	1.0(1.0,1.2)	1.1(1.0,1.2)	0.713	0.476
载脂蛋白 B100(g/L)	0.9(0.7,1.1)	0.7(0.6,1.0)	1.653	0.098
血浆同型半胱氨酸(μ mol/L)	15.9(12.8,21.8)	15.0(12.0,24.0)	0.238	0.812
血肌酐(μ mol/L)	67.0(57.0,79.0)	65.0(59.0,75.0)	0.592	0.554
尿酸(μ mol/L)	362.0(309.0,429.0)	371.0(315.5,474.0)	0.667	0.505
纤维蛋白原(g/L)	3.1(2.6,3.7)	3.0(2.5,3.5)	1.515	0.130
D-二聚体(μ g/ml)	0.3(0.2,0.5)	0.4(0.2,0.7)	1.382	0.167
sCD40L(ng/ml)	2.6(1.9,3.7)	3.1(2.4,3.4)	1.201	0.230
sICAM-1(ng/ml)	621.9(435.5,925.4)	692.2(501.0,942.2)	0.788	0.431
sP-selectin(ng/ml)	5.6(3.4,9.7)	8.3(5.5,10.2) [△]	2.248	0.025

注: BMI: 人体质量指数, ACEI/ARB: 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂, BBs: β 受体阻滞剂, CCB: 钙通道阻滞剂, sCD40L: 可溶性 CD40 配体, sP-selectin: 可溶性 P-选择素, sICAM-1: 可溶性细胞间黏附分子-1。与无支架内再狭窄组比较[△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。

2.3 血清 sP-selectin 水平与支架内再狭窄的相关性分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, sP-selectin 每升高 1ng/ml, 支架内再狭窄发病风险增加 10.0% (OR 1.10, 95% CI 1.04 - 1.17, P = 0.002, 表 3)。

表 3 支架内再狭窄相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.015	0.015	0.961	1	0.327	1.02	0.99 - 1.05
sP-selectin	0.094	0.03	9.829	1	0.002	1.10	1.04 - 1.17

注: sP-selectin: 可溶性 P-选择素。本表格参照组为无支架内再狭窄组、检验组为支架内再狭窄组。该模型似然比检验 $P < 0.01$, 拟合优度卡方检验 $P = 0.996$ 。

2.4 不同冠心病临床分型组间 sCD40L、sICAM-1、sP-selectin 对比

UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组 sP-selectin 均显著高于 SAP 组 (Bonferroni 校正后 $P = 0.015$, 0.039 , 0.024)。STEMI 组 sICAM-1 较 UAP 组显著降低 (Bonferroni 校正后 $P = 0.006$, 见表 4)。

2.5 不同冠心病临床分型独立危险因素分析多元 Logistic 回归分析

多元 Logistic 回归分析显示, sP-selectin 每升高 1 ng/ml, UAP、NSTEMI 和 STEMI 风险分别增加 14.0% (OR 1.14, 95% CI 1.04 - 1.26, $P = 0.006$)、17.0% (OR 1.17, 95% CI 1.04 - 1.32, $P = 0.008$) 和 17.0% (OR 1.17, 95% CI 1.04 - 1.32, $P = 0.012$); 纤维蛋白原每升高 1g/L, NSTEMI 和 STEMI 风险分别升高 80.0% ($P = 0.046$) 和 96.0% ($P = 0.029$); 左心室射血分数每提升 1% NSTEMI、STEMI 风险降低 7.0% ($P = 0.035$) 和 11.0% ($P < 0.001$), 而未服 BBs 者发生 NSTEMI、STEMI 的风险增加 8.1 倍 ($P = 0.012$) 和 21.1 倍 ($P < 0.001$, 见表 5~7)。

2.6 sCD40L、sICAM-1、sP-selectin 与 hs-cTnT 及 CK-MB 的相关性

Spearman 秩相关检验显示, AMI 患者 sCD40L 与 hs-cTnT ($r = 0.834$, $P < 0.001$) 及 CK-MB ($r = 0.453$, $P < 0.001$) 呈正相关; sICAM-1 与 hs-cTnT ($r = 0.514$, $P < 0.001$) 及 CK-MB ($r = 0.356$, $P < 0.001$) 呈正相关; sP-selectin 与 hs-cTnT ($r = 0.496$, $P < 0.001$) 及 CK-MB ($r = 0.355$, $P < 0.001$) 呈正相关, 见图 1。

表 4 不同冠心病临床分型组间 sCD40L、sICAM-1、sP-selectin 对比

项目	SAP 组 (<i>n</i> = 69)	UAP 组 (<i>n</i> = 97)	NSTEMI 组 (<i>n</i> = 30)	STEMI 组 (<i>n</i> = 48)	<i>H</i>	<i>P</i>
sCD40L(ng/ml)	2.6(1.5,3.3)	3.0(2.0,4.0)	2.6(2.0,3.4)	2.5(2.0,3.6)	5.195	0.158
sICAM-1(ng/ml)	664.5(422.0,854.1)	694.2(491.9,1215.5)	533.2(437.2,978.2)	523.2(401.0,731.7)▲	10.031	0.018
sP-selectin(ng/ml)	4.5(3.1,7.9)	6.8(3.7,11.0)△△	7.5(3.8,11.7)△△	6.2(4.2,11.1)△△	11.476	0.009

注: SAP: 稳定型心绞痛, UAP: 不稳定型心绞痛, NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死, STEMI: ST 段抬高型心肌梗死, sCD40L: 可溶性 CD40 配体, sP-selectin: 可溶性 P-选择素, sICAM-1: 可溶性细胞间黏附分子-1。与 SAP 组比较 △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与 UAP 组比较 ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ 。组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验 (Bonferroni 校正, 比较次数 $k = 6$)。

表 5 UAP(vs. SAP)的独立危险因素: 多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
sP-selectin(ng/ml)	0.133	0.048	7.492	1	0.006	1.14	1.04 - 1.26

注: UAP: 不稳定型心绞痛, SAP: 稳定型心绞痛, sP-selectin: 可溶性 P-选择素。本表格参照组为 SAP 组、检验组为 UAP 组。该模型似然比检验 $P < 0.01$, 拟合优度卡方检验 $P = 0.997$ 。

表 6 NSTEMI(vs. SAP)的独立危险因素:多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>S. E.</i>	Wald χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
左心室射血分数	-0.075	0.036	4.432	1	0.035	0.93	0.87-0.99
纤维蛋白原	0.585	0.293	3.996	1	0.046	1.80	1.01-3.19
sP-selectin	0.158	0.059	7.139	1	0.008	1.17	1.04-1.32
BBs 用药史	2.209	0.875	6.37	1	0.012	9.11	1.64-50.65

注:NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死,SAP:稳定型心绞痛,BBs:β受体阻滞剂,sP-selectin:可溶性 P-选择素。本表格参照组为 SAP 组、检验组为 NSTEMI 组。该模型似然比检验 $P<0.01$,拟合优度卡方检验 $P=0.997$ 。

表 7 STEMI(vs. SAP)的独立危险因素:多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>S. E.</i>	Wald χ^2	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
收缩压	-0.075	0.027	7.828	1	0.005	0.93	0.88-0.98
左心室射血分数	-0.117	0.033	12.521	1	<0.001	0.89	0.83-0.95
纤维蛋白原	0.673	0.309	4.741	1	0.029	1.96	1.07-3.59
sP-selectin	0.156	0.062	6.359	1	0.012	1.17	1.04-1.32
BBs 用药史	3.097	0.968	10.239	1	0.001	22.14	3.32-147.62

注:STEMI:ST 段抬高型心肌梗死,SAP:稳定型心绞痛,BBs:β受体阻滞剂,sP-selectin:可溶性 P-选择素。本表格参照组为 SAP 组、检验组为 STEMI 组。该模型似然比检验 $P<0.01$,拟合优度卡方检验 $P=0.997$ 。

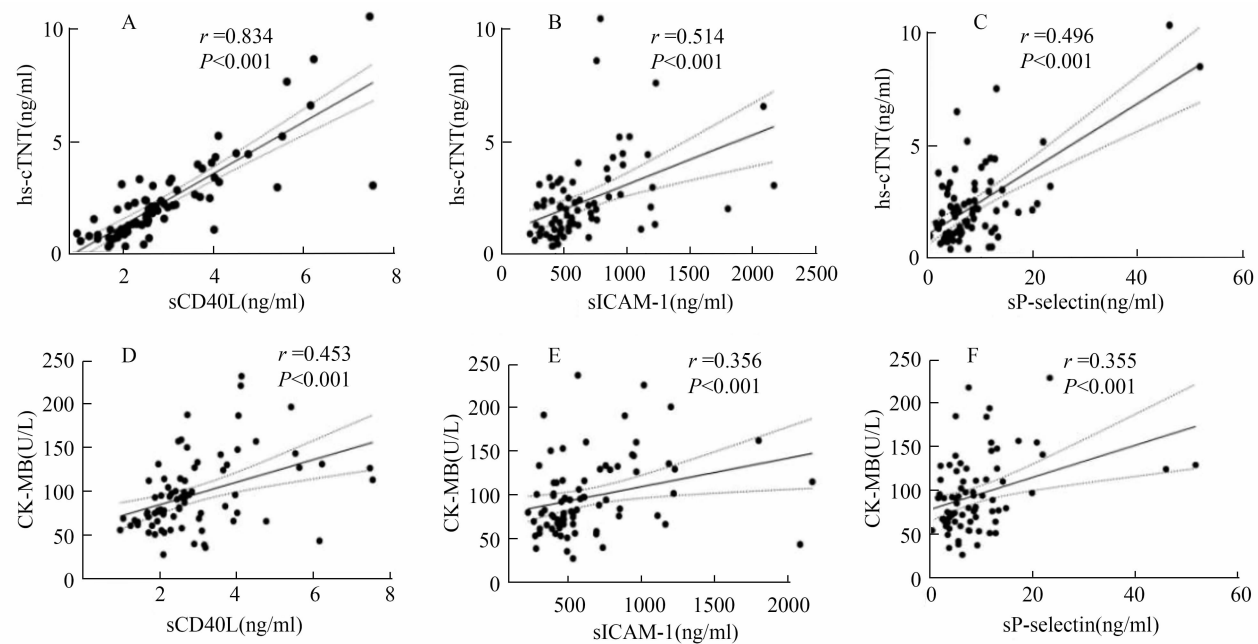


图 1 相关性分析

注:sCD40L:可溶性 CD40 配体,sP-selectin:可溶性 P-选择素,sICAM-1:可溶性细胞间黏附分子-1,CK-MB:肌酸激酶同工酶 MB,hs-cTnT:高敏肌钙蛋白 T。(A) sCD40L 与 hs-cTnT 相关性分析;(B) sICAM-1 与 hs-cTnT 相关性分析;(C) sP-selectin 与 hs-cTnT 相关性分析;(D) sCD40L 与 CK-MB 相关性分析;(E) sICAM-1 与 CK-MB 相关性分析;(F) sP-selectin 与 CK-MB 相关性分析。

3 讨论

本研究发现,冠心病患者血清 sP-selectin 水平与支架内再狭窄存在显著相关性,提示该指标可作为筛选再狭窄高危人群的潜在标志物。

既往研究已深入探讨 sP-selectin 在 ISR 致病机制中的作用,其结论为本研究提供了重要支持。代表性临床试验显示,PCI 术后患者接受双重滤过血浆置换干预后,sP-selectin 水平显著降低,且这种降低与 ISR 风险下降相关,其机制可能是通过改善内皮功能障碍从而减轻血栓炎症反应^[9]。另一项关键动物实验进一步证实:在双损伤猪冠状动脉支架置入模型中,使用重组 P-selectin 糖蛋白配体-1 拮抗剂特异性阻断 P-selectin 信号通路,可显著抑制血管壁炎症反应,使新生内膜增生面积减少 30%~40%,可有效阻止 ISR 发生^[10]。上述研究与本研究的结论共同证实:sP-selectin 作为 ISR 发病过程中的关键炎症介质,其血清水平升高与 ISR 风险增加呈正相关,是具有临床应用潜力的生物标志物。此外,其他黏附分子如 sL-选择素、sE-选择素也被证明与 ISR 相关,共同支持黏附分子家族在 ISR 炎症通路中发挥关键致病作用^[9]。

从分子互作机制分析,sP-selectin 通过特异性结合 P-selectin 糖蛋白配体-1 触发级联反应:一方面激活中性粒细胞和淋巴细胞,促进白细胞介素 6 等促炎因子释放;另一方面,通过调控中性粒细胞胞外诱捕网生成、激活凝血级联反应,直接影响 AMI 预后^[11]。进一步研究表明,血小板-白细胞聚集体形成后可激活 $\beta 1$ 整合素信号通路,同时激活血小板衍生生长因子-BB 介导的细胞外信号调节激酶磷酸化通路,二者协同驱动血管平滑肌细胞向内迁移^[12]。鉴于 ISR 本质是内膜增生与平滑肌迁移驱动的新生动脉粥样硬化,上述多维度机制可解释 sP-selectin 高表达患者 ISR 发生率显著升高的现象^[13]。治疗方面,靶向 sP-selectin 的 RNA 干扰技术可有效抑制血小板衍生生长因子-BB 介导的信号传导,减轻动脉粥样硬化病灶内炎症^[14]。值得注意的是,Li 团队运用正电子发射断层扫描/磁共振成像双模态显像技术,在载脂蛋白 E 敲除模型中观察到,斑块形成初期主动脉壁即呈现节段性 sP-selectin 高摄取,证实其在斑块早期的致病作用^[15]。由此可见,sP-selectin 在动脉粥样硬化中扮演双重角色:既是慢性斑块进展的“加速器”,又是急性期血栓形成的“触发器”。

本研究还发现,血清 sCD40L、sP-selectin 及 sICAM-1 与 hs-cTnT、CK-MB 呈显著正相关,其中 sCD40L 相关性最为突出,提示 CD40 系统作为炎症枢纽经级联反应介导心肌损伤。病理机制上,CD40 系统通过双重途径促进斑块失稳:一方面诱导内皮细胞组织因子表达促进局部高凝状态,另一方面激活基质金属蛋白酶加速斑块纤维帽降解^[16]。分子层面研究揭示,CD40 信号激活下游可形成 TRAF2/TAK1/TAB1 三元复合物 (TRAF2: TNF receptor-associated factor 2, 肿瘤坏死因子受体相关因子 2; TAK1: transforming growth factor β -activated kinase 1, 转化生长因子 β 激活激酶 1; TAB1: TAK1-binding protein 1, TAK1 结合蛋白 1)。该复合物特异性激活 p38 γ 亚型丝裂原活化蛋白激酶,通过磷酸化基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 前体蛋白催化结构域苏氨酸 214 位点,致其前肽空间结构解离、自催化效率提升^[17]。同时,TRAF2 可介导核因子 κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B) 信号通路上游通路发生 K63 型泛素化修饰,延长 NF- κ B 核转位的持续时间,导致炎症信号持续放大^[18]。NF- κ B 作为炎症调控核心枢纽,通过上调 sICAM-1、sP-selectin 等黏附分子水平,加重内皮功能障碍和炎症浸润,形成心肌缺血区“炎症-内皮损伤”的正反馈环路^[19]。值得注意的是,在心肌缺血再灌注模型中,CD40 信号驱动的 NF- κ B 过度激活协同调控 sICAM-1、sP-selectin 系统引发靶器官二次损伤并延缓心肌损伤标志物清除^[20]。治疗干预层面,他汀类药物通过抑制 sCD40L 发挥更为广谱的抗炎作用^[21];靶向抗 sCD40L 单克隆抗体虽可在动物模型中可阻断动脉粥样硬化的进展,但临床转化受限于血栓风险与疗效不确定性等因素制约^[22]。

本研究存在一定局限性:首先,本研究为观察性研究,相关性不等同于因果关系;此外,未测量的混杂因素可能干扰标志物水平;再次,sCD40L 的昼夜波动^[23]与高生物变异性虽通过限定采血时段控制,但同批次内时间窗差异仍可能影响结果稳定性。最后,单中心设计与有限样本量制约本研究结论外推性,本研究结果有待大样本前瞻性研究验证。综上所述,本研究发现 sP-selectin 与支架内再狭窄存在显著相关性,提示该指标检测可能有助于筛选支架内再狭窄高危人群,为探讨干预策略提供参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献:

- [1] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the Primary Prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical Practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74 (10): 1376–1414.
- [2] LAWLER P R, BHATT D L, GODOY L C, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation [J]. Eur Heart J, 2021, 42 (1): 113–131.
- [3] GIUSTINO G, COLOMBO A, CAMAJ A, et al. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80 (4): 348–372.
- [4] SOMMER P, SCHREINLECHNER M, NOFLATSCHER M, et al. Increasing Soluble P-Selectin Levels Predict Higher Peripheral Atherosclerotic Plaque Progression [J]. J Clin Med, 2023, 12 (20): 6430.
- [5] PEREIRA-DA-SILVA T, FERREIRA V, CASTELO A, et al. Soluble CD40 ligand expression in stable atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2021, 319: 86–100.
- [6] PUIG N, CAMPS-RENO P, CAMACHO M, et al. Plasma sICAM-1 as a Biomarker of Carotid Plaque Inflammation in Patients with a Recent Ischemic Stroke [J]. Transl Stroke Res, 2022, 13 (5): 745–756.
- [7] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2019, 40 (2): 87–165.
- [8] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature [J]. Circulation, 1979, 59 (3): 607–609.
- [9] TISHKO V V, SOKOLOV A A, BELSKIH A N, et al. Impact of double filtration plasmapheresis on adhesion molecules levels in patients with stable coronary heart disease after coronary stenting [J]. Atheroscler Suppl, 2017, 11 (30): 92–98.
- [10] TANGUAY J F, GEOFFROY P, SIROIS M G, et al. Prevention of in-stent restenosis via reduction of thrombo-inflammatory reactions with recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 [J]. Thromb Haemost, 2004, 91 (6): 1186–1193.
- [11] LI X, MA Y, WANG D. The role of P-selectin/PSGL-1 in regulating NETs as a novel mechanism in cerebral ischemic injury [J]. Front Neurol, 2024, 15: 1442613.
- [12] GRAFF J, KLINKHARDT U, SCHINI-KERTH V B, et al. Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300 (3): 952–957.
- [13] ZHOU X C, HUANG R C, ZHANG B, et al. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and Paclitaxel-eluting stents on interleukin-1 β -induced coronary artery in-stent restenosis in Pigs [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123 (17): 2405–2409.
- [14] MOCANU C A, FUIOR E V, VOICU G, et al. P-selectin targeted RAGE-shRNA lipoplexes alleviate atherosclerosis-associated inflammation [J]. J Control Release, 2021, 338: 754–772.
- [15] LI X, BAUER W, ISRAEL I, et al. Targeting P-selectin by gallium-68-labeled fucoidan Positron emission tomography for noninvasive characterization of vulnerable Plaques: correlation with in vivo 17.6T MRI [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34: 1661–1667.
- [16] DAUB S, LUTGENS E, MÜNZEL T, et al. CD40/CD40L and Related Signaling Pathways in Cardiovascular Health and Disease – The Pros and Cons for Cardioprotection [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (22): 8533.
- [17] HA YJ, SEUL H J, LEE J R. Ligation of CD40 receptor in human B lymphocytes triggers the 5-lipoxygenase pathway to produce reactive oxygen species and activate p38 MAPK [J]. Exp Mol Med, 2011, 43 (2): 101–110.
- [18] TANG T, CHENG X, TRUONG B, et al. Molecular basis and therapeutic implications of CD40/CD40L immune checkpoint [J]. Pharmacol Ther, 2021, 219: 107709.
- [19] LUO C, WANG D, HUANG W, et al. Feedback regulation of coronary artery disease susceptibility gene ADTRP and LDL receptors LDLR/CD36/LOX-1 in endothelial cell functions involved in atherosclerosis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867 (7): 166130.
- [20] KORKMAZ-İCÖZ S, KOCER C, SAYOUR A A, et al. The Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Canagliflozin Alleviates Endothelial Dysfunction Following In Vitro Vascular Ischemia/Reperfusion Injury in Rats [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (15): 7774.
- [21] ASKARIZADEH F, KARAV S, JAMIALAHMADI T, et al. Impact of statin therapy on CD40/CD40L signaling: mechanistic insights and therapeutic opportunities [J]. Pharmacol Rep, 2025, 77 (1): 43–71.
- [22] ANTONIADES C, BAKOGIANNIS C, TOUSOULIS D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54 (8): 669–677.
- [23] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, GARCIA-GONZALEZ M J, et al. Diurnal variation of soluble CD40 ligand in Patients with acute coronary syndrome. Soluble CD40 ligand and diurnal variation [J]. Thromb Res, 2009, 123 (4): 617–621.

(责任编辑: 刘 丰)