

变异性、室性心律失常的相关性：基于心脏磁共振 [J]. 分子影像学杂志, 2025, 48 (2): 173-179.

[18] 李春燕, 钟晔, 柴娟娟, 等. 基于 Lorenz 散点图及三维 RR 散点图心率变异性构建列线图模型预测 2 型糖尿病心脏自主神经病变 [J]. 河北医学, 2025, 31 (6): 1033-1038.

[19] BURLACU A, BRINZA C, POPA I V, et al. Influencing cardiovascular outcomes through heart rate variability modulation: a systematic review [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11 (12):

2198.

[20] DE ANDRADE P E, ZANGIROLAMI - RAIMUNDO J, MORAIS T C, et al. Cardiac behavior and heart rate variability in elderly hypertensive individuals during aerobic exercise: a non - randomized controlled study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20 (2): 1292.

(责任编辑: 刘 丰)

血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平对冠心病 PCI 术后支架内再狭窄的预测价值

曾 伟¹, 高辰玮², 孙 毅¹, 刘伟亮², 阎学贞¹

摘要: 目的: 探讨血清整合素-金属蛋白酶 10 (ADAM10)、富亮氨酸- α 2-糖蛋白 1 (LRG1)、GATA 结合蛋白 4 (GATA4) 水平对冠心病患者经皮冠脉介入 (PCI) 术后支架内再狭窄的预测价值。方法: 本回顾性观察性研究纳入 2021 年 1 月至 2024 年 1 月在中国人民解放军陆军第 81 集团军医院接受 PCI 治疗的冠心病患者。本研究主要终点事件为随访 1 年期内发生支架内再狭窄。采用多因素 Logistic 回归分析血清 ADAM10、LRG1 和 GATA4 水平与支架内再狭窄的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估上述指标对主要终点事件的预测效能。结果: 共 180 例患者纳入研究, 随访 1 年内, 41 例 (22.8%) 发生支架内再狭窄。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 在校正糖尿病、术前 Gensini 评分、病变长度等混杂因素后, ADAM10 (OR 2.57, 95% CI 1.62-4.07)、LRG1 (OR 3.42, 95% CI 1.88-6.22)、GATA4 (OR 2.84, 95% CI 1.63-4.94) 均为主要终点事件的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, ADAM10、LRG1、GATA4 单项指标预测支架内再狭窄的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.844 (95% CI 0.772-0.916)、0.856 (95% CI 0.791-0.922)、0.841 (95% CI 0.776-0.905), 三者联合检测的 AUC 为 0.955 (95% CI 0.915-0.995), 显著高于 ADAM10 (Z = 2.639, P = 0.008)、LRG1 (Z = 2.510, P = 0.012)、GATA4 (Z = 2.954, P = 0.004) 单项检测。结论: 血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平联合检测对冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄具有良好的预测价值。

关键词: 冠心病; 血管成形术; 气囊; 冠状动脉; 支架

文章编号: 1008-0074 (2026) 04-515-06

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2026.04.09

Predictive value of serum ADAM10, LRG1, GATA4 for in-stent restenosis in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention/ZENG Wei, GAO Chen-wei, SUN Yi, LIU Wei-liang, YAN Xue-zhen//Cardiology and Nephrology Department, the 81st Group Army Hospital of the Chinese PLA Army, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China

Corresponding author: SUN Yi, E-mail: sunyihengshui@163.com

Abstract: **Objective:** To investigate the predictive value of serum levels of disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10), leucine rich α -2 glycoprotein-1 (LRG1), GATA binding protein 4 (GATA4) for in-stent restenosis in patients with coronary heart disease (CHD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** This retrospective observational study included CHD patients undergoing PCI admitted to the 81st Group Army Hospital of the Chinese PLA Army between January 2021 and January 2024. The primary outcome was in-stent restenosis during 1-year follow-up. Multivariate Logistic regression was used to assess the association of in-stent

收稿日期: 2025-09-17

基金项目: 河北省 2021 年度医学科学研究课题 (20210722)

作者单位: 1. 中国人民解放军陆军第 81 集团军医院心肾内科, 河北 张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院超声医学科

通讯作者: 孙毅, E-mail: sunyihengshui@163.com

restenosis with serum levels of ADAM10, LRG1 and GATA4. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive efficacy of above-mentioned indices for primary outcome. **Results:** A total of 180 patients were included in the analysis, 41 cases (22.8%) experienced in-stent restenosis during 1-year follow-up. Multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusting for diabetes, Gensini score before PCI, length of lesion etc., ADAM10 (OR 2.57, 95% CI 1.62–4.07), LRG1 (OR 3.42, 95% CI 1.88–6.22) and GATA4 (OR 2.84, 95% CI 1.63–4.94) were independent risk factors for primary outcome. ROC curve analysis showed that a combination detection of ADAM10, LRG1 and GATA4 had a significant larger AUC (area under the ROC curve) of 0.955 (95% CI 0.915–0.995) for in-stent restenosis than ADAM10 (0.844, 95% CI 0.772–0.916), LRG1 (0.856, 95% CI 0.791–0.922) and GATA4 (0.841, 95% CI 0.776–0.905) alone (Z = 2.639, 2.510, 2.954, P < 0.05 or < 0.01). **Conclusion:** A combination detection of serum levels of ADAM10, LRG1 and GATA4 may have good predictive efficacy for in-stent restenosis in patients with CHD undergoing PCI.

Key words: Coronary disease; Angioplasty, balloon, coronary; Stents

Funding: Hebei Province Medical Science Research Project in 2021 (20210722)

冠心病通常由高血压、高脂血症、不良生活方式等因素导致冠状动脉内脂质堆积,进而形成动脉粥样硬化斑块所致^[1,2]。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗具有创伤小、恢复快等优点,已成为治疗冠心病的重要手段^[3]。然而,支架内再狭窄仍然是影响患者长期预后的主要并发症之一^[4]。因此,如何早期识别支架内再狭窄的高风险人群,降低再狭窄风险至关重要。解整合素-金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10) 通过调控 Notch 信号通路活化,促进内皮细胞功能丧失和血管壁损伤,加速动脉粥样硬化进程^[5]。富亮氨酸- α 2-糖蛋白 1 (leucine-rich- α 2-glycoprotein1, LRG1) 通过激活转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 信号通路,促进钙盐沉积,加剧动脉粥样硬化的钙化病变^[6]。GATA 结合蛋白 4 (GATA-binding protein 4, GATA4) 参与心肌功能调节以及血管重构等生理过程,通过调节炎症反应、平滑肌细胞的增殖与迁移,参与血管的修复与重塑^[7]。基于 ADAM10、LRG1、GATA4 在心脏疾病中的关键作用,推测三者可能参与冠心病患者 PCI 术后发生支架内再狭窄的病理进程,基于此,本研究旨在探讨血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平对冠心病 PCI 术后支架内再狭窄的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本回顾性观察性研究纳入 2021 年 1 月至 2024 年 1 月在中国人民解放军陆军第 81 集团军医院进行 PCI 治疗的 180 例冠心病患者为研究对象。纳入标

准:(1)符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中关于冠心病的诊断标准^[8];(2)均为首次 PCI 且手术成功;(3)术后规范服用双联抗血小板治疗;(4)具备完整病史、实验室检查结果及影像学资料。排除标准:(1)合并其他器质性心脏病(如扩张型心肌病、中重度瓣膜病变);(2)合并癌症、重症感染等;(3)近期(<3 个月)发生过急性感染或创伤事件;(4)急慢性血液系统疾病(如白血病、贫血等);(5)不配合治疗者;(6)心脏手术史。患者及其家属知情同意,本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 一般资料及临床资料的收集:收集冠心病患者性别、年龄、基础疾病、冠心病家族史、术前 Gensini 评分、支架直径、支架个数、病变支数及脂代谢指标等一般临床资料。

1.2.2 实验室检查:于患者术前清晨采集空腹肘静脉血 5 ml, 3000 r/min 离心 15 min 分离血清,分装于无菌 EP 管中,置于 -80℃ 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平,检测试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司,货号分别为 CB16155-Hu、CB10586-Hu、CB16569-Hu,各项指标检测操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 随访及主要终点事件:对行 PCI 治疗的冠心病患者术后起随访 1 年,随访截止至 2025 年 1 月 1 日。本研究主要终点事件为支架内再狭窄,定义为支架内部或其近端、远端 5 mm 范围内冠脉管腔直径狭窄率 $\geq 50\%$ ^[9]。

1.3 统计学方法

数据处理采用 SPSS 27.0、MedCalc 15.2.2 统

计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±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; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 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。等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归, 采用向前逐步回归法分析冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的影响因素; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 ADAM10、LRG1、GATA4 对冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄发生率

180 例冠心病患者 PCI 治疗后 1 年内, 41 例发生支架内再狭窄, 发生率为 22.8%。

2.2 冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的单因素分析

再狭窄组患者糖尿病占比、术前 Gensini 评分、病变长度、病变支数、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇均显著高于无再狭窄组患者, 高密度脂蛋白胆固醇显著低于无再狭窄组患者 ($P < 0.05$ 或 < 0.01), 两组其余指标无统计学差异 (P 均 > 0.05 , 见表 1)。

2.3 再狭窄组和无再狭窄组患者血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平比较

再狭窄组患者血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平均显著高于无再狭窄组患者 (P 均 < 0.001 , 见表 2)。

2.4 冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的多因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 在校正糖尿病、术前 Gensini 评分、病变长度等混杂因素后, ADAM10 (OR 2.57, 95% CI 1.62-4.07)、LRG1 (OR 3.42, 95% CI 1.88-6.22)、GATA4 (OR 2.84, 95% CI 1.63-4.94) 均为冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的独立危险因素, 见表 3。

2.5 血清 ADAM10、LRG1、GATA4 对支架内再狭窄的预测效能

ROC 曲线结果显示, ADAM10、LRG1、GA-

TA4 水平预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.844 (95% CI 0.772-0.916)、0.856 (95% CI 0.791-0.922)、0.841 (95% CI 0.776-0.905)。三者联合检测的 AUC 为 0.955 (95% CI 0.915-0.995), 显著高于 ADAM10 ($Z = 2.639$, $P = 0.008$)、LRG1 ($Z = 2.510$, $P = 0.012$)、GATA4 ($Z = 2.954$, $P = 0.004$) 单项检测。见表 4, 图 1。

表 1 两组患者一般资料比较

指标	无再狭窄组 (<i>n</i> = 139)	再狭窄组 (<i>n</i> = 41)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
男 <i>n</i> (%)	74(53.2)	23(56.1)	0.104	0.747
年龄(岁)	66.2±7.1	66.9±7.3	0.533	0.595
高血压 <i>n</i> (%)	56(40.3)	19(46.3)	0.477	0.490
冠心病家族史 <i>n</i> (%)	23(16.6)	8(19.5)	0.195	0.659
糖尿病 <i>n</i> (%)	61(43.9)	27(65.9) [△]	6.115	0.013
糖尿病病程(年)	2.26±0.39	2.34±0.44	1.111	0.268
术前 Gensini 评分(分)	93.72±11.71	98.23±13.40 [△]	2.092	0.038
支架直径(mm)	2.74±0.39	2.81±0.42	0.992	0.322
支架个数(枚)	2.54±0.33	2.65±0.37	1.824	0.070
病变长度(mm)	14.17±3.38	17.23±3.42 ^{△△}	5.081	<0.001
病变支数 <i>n</i> (%)			7.291	0.026
单支	74(53.2)	12(29.3)		
双支	45(32.4)	20(48.8)		
多支	20(14.4)	9(22.0) [△]		
空腹血糖(mmol/L)	6.23±1.39	6.78±1.41 [△]	2.411	0.017
甘油三酯(mmol/L)	1.57±0.29	1.91±0.43 ^{△△}	5.191	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	3.62±0.88	4.05±1.02 [△]	2.437	0.016
HDL-C(mmol/L)	1.45±0.35	1.19±0.33 ^{△△}	4.444	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.94±0.65	3.31±0.76 ^{△△}	3.110	0.002

注:HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。与无再狭窄组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

表 2 两组血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平比较

组别	例数	ADAM10 (pg/ml)	LRG1 (pg/ml)	GATA4 (ng/ml)
无再狭窄组	139	191.39±25.55	48.68±13.32	21.45±5.25
再狭窄组	41	259.92±29.36 ^{△△}	92.71±24.25 ^{△△}	36.71±7.26 ^{△△}
<i>t</i>		14.576	15.086	14.889
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:ADAM10:解整合素-金属蛋白酶 10,LRG1:富亮氨酸- $\alpha 2$ -糖蛋白 1,GATA4:GATA 结合蛋白 4。与无再狭窄组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

表 3 冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的多因素分析

变量	β	<i>S. E.</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
糖尿病	0.470	0.249	3.563	1.60	0.98–2.61	0.059
术前 Gensini 评分	0.549	0.289	3.612	1.73	0.98–3.05	0.057
病变长度	0.424	0.227	3.488	1.53	0.98–2.38	0.062
病变支数	0.622	0.362	2.954	1.86	0.92–3.79	0.086
空腹血糖	0.967	0.512	3.567	2.63	0.96–7.17	0.059
甘油三酯	0.344	0.182	3.579	1.41	0.99–2.02	0.059
总胆固醇	0.351	0.201	3.043	1.42	0.96–2.11	0.081
高密度脂蛋白胆固醇	0.228	0.123	3.434	1.26	0.99–1.60	0.064
低密度脂蛋白胆固醇	0.236	0.178	1.756	1.27	0.89–1.79	0.185
ADAM10	0.944	0.235	16.120	2.57	1.62–4.07	<0.001
LRG1	1.230	0.305	16.269	3.42	1.88–6.22	<0.001
GATA4	1.043	0.283	13.595	2.84	1.63–4.94	<0.001

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗,ADAM10:解整合素-金属蛋白酶 10,LRG1:富亮氨酸- $\alpha 2$ -糖蛋白 1,GATA4:GATA 结合蛋白 4。

表 4 血清 ADAM10、LRG1、GATA4 对支架内再狭窄的预测效能

项目	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度 (%)	特异性 (%)	截断值	约登指数
ADAM10	0.844	0.772–0.916	80.50	78.40	208.88 pg/ml	0.589
LRG1	0.856	0.791–0.922	82.90	73.40	65.80 pg/ml	0.563
GATA4	0.841	0.776–0.905	85.40	69.80	31.94 ng/ml	0.552
联合预测	0.955	0.915–0.995	92.70	86.30		0.790

注:ADAM10:解整合素-金属蛋白酶 10,LRG1:富亮氨酸- $\alpha 2$ -糖蛋白 1,GATA4:GATA 结合蛋白 4。

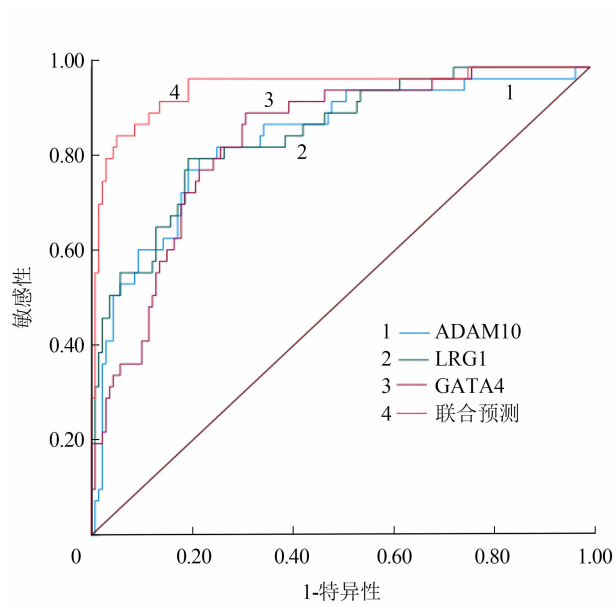


图 1 受试者工作特征曲线

注:ADAM10:解整合素-金属蛋白酶 10,LRG1:富亮氨酸- $\alpha 2$ -糖蛋白 1,GATA4:GATA 结合蛋白 4。

3 讨论

本研究发现,在 180 例冠心病经 PCI 治疗的患者中,1 年内支架内再狭窄的患者有 41 例,发生率为 22.8%。再狭窄组患者术前 Gensini 评分、病变长度、病变支数以及血清 ADAM10、LRG1、GATA4 水平均显著高于无再狭窄组,且 ADAM10、LRG1、GATA4 均为冠心病患者 PCI 后 1 年内支架内再狭窄的独立危险因素,三者联合检测预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的 AUC 为 0.955 (95%CI 0.915–0.995),具有较高的预测价值。

ADAM10 是一种膜结合型金属蛋白酶,具有“剪切酶”功能,能够剪切 Notch 受体、白细胞介素-6 受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R)、血管内皮钙粘蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 等多种膜蛋白,通过靶向 ADAM10 的外结构域,能够在心肌梗死后早期阶段抑制 ADAM10 的活性,进而改善心肌细胞的存活

率^[10]。ADAM10 能够通过其金属蛋白酶活性切割 N-钙粘蛋白,破坏心肌细胞之间的黏附连接,抑制 ADAM10 活性能显著减轻心脏损伤和重构^[11]。ADAM10 水平下调与小鼠动脉粥样硬化斑块减小及斑块中炎症细胞浸润受到抑制密切相关,其可通过调节细胞因子的切割和释放,促进动脉粥样硬化中的炎症反应^[12]。此外,ADAM10 水平异常的小鼠冠状动脉发育显著受阻,表现为内皮细胞分化不足,血管发育不完全,且内皮细胞增殖和迁移受到显著影响^[13]。本研究结果显示,再狭窄组患者血清 ADAM10 水平显著高于无再狭窄组患者,为冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的独立危险因素,提示 ADAM10 水平升高可能在支架内再狭窄的发病机制中发挥关键作用。ADAM10 水平预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的 AUC 为 0.844 (95%CI 0.772 - 0.916),截断值为 208.88 pg/ml,提示通过检测血清 ADAM10 水平,对预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内是否会发生支架内再狭窄具有较高的价值。综合以上结果,推测 ADAM10 通过切割 Notch 受体激活 Notch 信号通路,其表达水平过高可促进血管平滑肌细胞增殖、诱导内皮功能障碍并加剧血管壁损伤,从而参与动脉粥样硬化形成,与支架内再狭窄的发生密切相关^[5]。

LRG1 是富含亮氨酸重复序列 LRR 家族成员,可能通过抑制 Smad2 通路降低一氧化氮的生物利用度来阻碍正常的内皮依赖性血管舒张功能^[14]。LRG1 过表达小鼠在心脏缺氧损伤后可能通过影响血管生成和细胞死亡途径,进一步影响心脏的缺氧损伤^[15]。LRG1 浓度与心脏的舒张功能指标显著相关,可能通过调节血管扩张和收缩反应,进而影响心脏的舒张功能^[16]。内皮损伤是冠状动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成的关键因素,而 LRG1 可能通过影响内皮细胞的功能,进一步加剧损伤^[17]。本研究结果显示,再狭窄组患者血清 LRG1 水平显著高于无再狭窄组患者,为冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的独立危险因素,提示术后监测血清 LRG1 水平可辅助识别支架内再狭窄高风险人群。LRG1 水平预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的 AUC 为 0.856 (95%CI 0.791 - 0.922),截断值为 65.80 pg/ml,提示可通过监测患者血清 LRG1 水平,对冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的风险进行早期评估。综合以上结果,推测 LRG1 可能通过抑制内皮型一氧化氮合酶的活性,减少一氧化氮的生成,导致内皮依赖性血管舒张功

能受损,促进血小板聚集和血栓形成,内皮功能障碍进一步加剧血管狭窄和支架内再狭窄的发生^[14]。

GATA4 参与心脏的早期发育、心脏细胞的分化以及心脏结构的形成,被认为是维持心脏结构和功能的核心因子之一^[18]。研究表明,通过抑制 GATA4 - Twist1 信号通路,可以抑制血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞表型转化以及炎症反应的加剧,减缓动脉粥样硬化的进展^[19]。GATA4 在心肌细胞中能够形成二聚体、四聚体等多种多聚体形式, GATA4 过度激活可导致心脏病理性肥大和心力衰竭的发生^[20]。此外, GATA4 在衰老心脏中处于过度激活状态,能够通过诱导心肌肥厚相关基因的表达,推动衰老相关的心脏病理进展^[21]。本研究结果显示,再狭窄组患者血清 GATA4 水平显著高于无再狭窄组患者,为冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的独立危险因素,提示 GATA4 有望作为支架内再狭窄的早期预测因子。GATA4 水平预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的 AUC 为 0.841 (95%CI 0.776 - 0.905),截断值为 31.94 ng/ml,提示其在支架内再狭窄发生中具有潜在的预测价值。综合以上结果,推测血清 GATA4 高表达可加重血管内皮细胞损伤、诱导平滑肌细胞表型转化以及加剧炎症反应,进而加速支架内再狭窄进程^[19]。

此外,已有研究表明血管损伤后,局部炎症环境激活 GATA4 的表达, GATA4 作为转录因子,能够直接结合 ADAM10 启动子区域,激活其转录,从上游持续升高 ADAM10 表达水平,上调的 ADAM10 通过剪切 Notch 受体及 TGF- β 受体,调控下游信号通路,进一步诱导 TGF- β 信号的协同因子 LRG1 表达增加,从而导致血管内膜过度增生和支架内腔狭窄形成^[22,23]。本研究中, ADAM10、LRG1、GATA4 联合预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的 AUC 为 0.955 (95%CI 0.915 - 0.995),优于各单项检测,提示三者联合检测能够更为准确地预测冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的发生。

本研究存在以下局限性:(1) 本研究血液采集时间为单一时间点,可能无法全面反映 ADAM10、LRG1、GATA4 水平变化与支架内再狭窄的动态关系,未来研究应通过多时间点采样,绘制 ADAM10、LRG1、GATA4 水平随时间变化的曲线,以更全面揭示其与病理过程的关联性;(2) 研究样本均来自单中心患者队列,未设置独立的外部验证

队列来验证研究结果的稳定性和普适性, 如在不同地域和临床特征的冠心病患者中是否具有相同规律尚待验证, 未来将会构建多中心、大样本量的外部验证队列, 以进一步验证本研究结论的可靠性和临床推广价值。

综上所述, 本回顾性观察性研究发现, 血清 ADAM10、LRG1、GATA4 联合检测对冠心病患者 PCI 术后 1 年内支架内再狭窄的发生具有良好预测效能。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] YANG T, LIU Y, LI L, et al. Correlation between the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and other unconventional lipid parameters with the risk of prediabetes and Type 2 diabetes in patients with coronary heart disease: a RC-SCD-TCM study in China [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21 (1): 93–104.
- [3] TAO S, TANG X, YU L, et al. Prognosis of coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a bibliometric analysis over the period 2004–2022 [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28 (1): 311–325.
- [4] BAJEU I T, NICULESCU A G, SCAFA-UDRIȘTE A, et al. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (3): 1715–1730.
- [5] MAAS S L, DONNERS M M P C, VAN DER VORST E P C. ADAM10 and ADAM17, Major Regulators of Chronic Kidney Disease Induced Atherosclerosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (8): 7309–7332.
- [6] GRZESIAK L, AMAYA-GARRIDO A, FEUILLET G, et al. Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein 1 Accumulates in Complicated Atherosclerosis and Promotes Calcification [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (22): 16537–16548.
- [7] XIONG H, HUA F, DONG Y, et al. DNA damage response and GATA4 signaling in cellular senescence and aging-related pathology [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14 (4): 933015–933025.
- [8] 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.
- [9] ALFONSO F, BYRNE R A, RIVERO F, et al. Current treatment of in-stent restenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (24): 2659–2673.
- [10] KLAPPROTH E, WITT A, KLOSE P, et al. Targeting cardiomyocyte ADAM10 ectodomain shedding promotes survival early after myocardial infarction [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 7648–7661.
- [11] LI X, PAN F, HE B, et al. Inhibition of ADAM10 ameliorates doxorubicin-induced cardiac remodeling by suppressing N-cadherin cleavage [J]. *Open Life Sci*, 2021, 16 (1): 856–866.
- [12] LI H, HAN S, SUN Q, et al. Long non-coding RNA CDKN2B-AS1 reduces inflammatory response and promotes cholesterol efflux in atherosclerosis by inhibiting ADAM10 expression [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (6): 1695–1715.
- [13] FARBER G, PARKS M M, LUSTGARTEN GUAHMICH N, et al. ADAM10 controls the differentiation of the coronary arterial endothelium [J]. *Angiogenesis*, 2019, 22 (2): 237–250.
- [14] CAMILLI C, HOEH A E, DE ROSSI G, et al. LRG1: an emerging player in disease pathogenesis [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29 (1): 6–34.
- [15] FENG J, ZHAN J, MA S. LRG1 promotes hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy by regulating hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 8897–8907.
- [16] LOCH A, TAN K L, DANAEI M, et al. Leucine-Rich Alpha-2-Glycoprotein: A Novel Predictor of Diastolic Dysfunction [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (3): 944–954.
- [17] SHIN M, MUN S, PARK S H, et al. Serum biomarker discovery related to pathogenesis in acute coronary syndrome by proteomic approach [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41 (6): BSR20210344.
- [18] VÄLIMÄKI M J, RUSKOAHO H J. Targeting GATA4 for cardiac repair [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72 (1): 68–79.
- [19] MAHMOUD M, SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, et al. GATA4-Twist1 Signalling in Disturbed Flow-Induced Atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33 (2): 231–237.
- [20] SHIMIZU S, SUNAGAWA Y, HAJIKA N, et al. Multimerization of the GATA4 transcription factor regulates transcriptional activity and cardiomyocyte hypertrophic response [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (3): 1079–1095.
- [21] CHEN H, ZHOU J, CHEN H, et al. Bmi-1-RING1B prevents GATA4-dependent senescence-associated pathological cardiac hypertrophy by promoting autophagic degradation of GATA4 [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12 (4): e574.
- [22] PANG K T, GHIM M, LIU C, et al. Leucine-Rich α -2-Glycoprotein 1 Suppresses Endothelial Cell Activation Through ADAM10-Mediated Shedding of TNF- α Receptor [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 (2): 706143–706157.
- [23] 胡丹慧, 罗慧臣. miR-25-3p 下调 ADAM10 表达阻断 Notch 信号通路抑制 P19 细胞向心肌细胞分化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35 (5): 405–411.

(责任编辑: 刘 丰)