

# 血清可溶性 CD163、HO-1 水平对下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄发生的预测价值

吕忠俊, 时明涛, 李伟杰

(南阳市中心医院血管外科, 河南省南阳市 473000)

[关键词] 可溶性血红蛋白清道夫受体; 血红素氧合酶 1; 下肢动脉硬化闭塞症; 介入术后再狭窄; 预测价值

[摘要] **目的** 检测下肢动脉硬化闭塞症(LEAOD)患者血清可溶性血红蛋白清道夫受体(sCD163)和血红素氧合酶 1(HO-1)水平,并探讨二者表达水平与患者介入术后再狭窄发生的相关性。**方法** 选取 2016 年 5 月—2018 年 2 月在本院血管外科收治的 LEAOD 并行介入治疗的患者 115 例作为研究对象,并根据患者复查结果是否发生再狭窄分为再狭窄组( $n=47$ )和无再狭窄组( $n=68$ )。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组研究对象血清 sCD163、HO-1 的水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sCD163、HO-1 水平对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的预测价值;采用 Logistic 回归分析 LEAOD 患者介入术后再狭窄的影响因素。**结果** 再狭窄组血清 sCD163、HO-1 水平均显著高于无再狭窄组( $P<0.05$ )。ROC 结果显示,血清 sCD163、HO-1 诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的 AUC 分别为 0.863、0.736,截断值分别为 660.792  $\mu\text{g/L}$ 、15.067  $\mu\text{g/L}$ ,对应灵敏度分别为 80.9%、57.4%,特异度分别为 77.9%、92.6%。血清 sCD163、HO-1 联合检测诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的 AUC 为 0.896,对应灵敏度和特异度分别为 87.2%、79.4%。Logistic 回归分析显示,高血清 sCD163、HO-1 是影响 LEAOD 患者介入术后再狭窄的独立危险因素。**结论** sCD163、HO-1 在 LEAOD 介入术后再狭窄患者血清中的水平明显升高,两者参与 LEAOD 介入术后再狭窄的发生及发展,提示 sCD163、HO-1 可能作为 LEAOD 患者介入术后再狭窄的早期诊断及病情评估的潜在生物学指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The value of serum soluble CD163 and HO-1 levels in the prediction of occurrence of restenosis after interventional treatment of lower extremity atherosclerotic occlusive disease

LYU Zhongjun, SHI Mingtao, LI Weijie

(Department of Vascular Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

[KEY WORDS] soluble cluster differentiation 163; heme oxygenase-1; lower extremity atherosclerotic occlusive disease; restenosis after intervention; predictive value

[ABSTRACT] **Aim** To detect the levels of serum soluble cluster differentiation 163 (sCD163) and heme oxygenase-1 (HO-1) in patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease (LEAOD), and to explore the correlation between the levels of sCD163, HO-1 and restenosis after intervention. **Methods** From May 2016 to February 2018, 115 patients with LEAOD who were given interventional therapy in the Vascular Surgery Department of Nanyang Central Hospital were selected as the study object. According to the reexamination results, they were divided into two groups: restenosis group ( $n=47$ ) and non restenosis group ( $n=68$ ). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum sCD163 and HO-1 in each group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum sCD163 and HO-1 levels for restenosis in patients with LEAOD, and Logistic regression was used to analyze the influencing factors of restenosis in patients with LEAOD. **Results** The levels of serum sCD163 and HO-1 in restenosis group were significantly higher than those in non restenosis group ( $P<0.05$ ). The results

[收稿日期] 2020-08-20

[修回日期] 2020-10-13

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81800410);河南省科技攻关项目(2018020445)

[作者简介] 吕忠俊,主治医师,研究方向为血管外科及血管瘤、血管畸形,E-mail 为 lvzhj1980@163.com。

of ROC showed that the AUC of serum sCD163 and HO-1 in the diagnosis of restenosis after LEAOD was 0.863 and 0.736 respectively, and the cut off value was 660.792  $\mu\text{g/L}$  and 15.067  $\mu\text{g/L}$  respectively, at this time, the corresponding sensitivity was 80.9% and 57.4% respectively, and the specificity was 77.9% and 92.6% respectively. The AUC of serum sCD163 combined with HO-1 in the diagnosis of restenosis after LEAOD was 0.896, and the corresponding sensitivity and specificity were 87.2% and 79.4%, respectively. Logistic analysis showed that the high levels of serum sCD163 and HO-1 were independent risk factors for restenosis after LEAOD intervention. **Conclusion** The levels of sCD163 and HO-1 in serum of patients with restenosis after LEAOD intervention are significantly increased, and both of them participate in the occurrence and development of restenosis after LEAOD intervention, suggesting that sCD163 and HO-1 may be potential biological indicators for early diagnosis and disease assessment of patients with restenosis after LEAOD intervention.

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity atherosclerotic occlusive disease, LEAOD)是临床上血管外科较常见的一种疾病,该疾病主要是由于下肢动脉粥样硬化斑块形成,导致下肢动脉狭窄、闭塞,进而造成肢体慢性缺血<sup>[1]</sup>。目前治疗 LEAOD 最常用的方法是介入治疗,且取得了一定的临床效果,但术后常伴有并发症的产生<sup>[2]</sup>。再狭窄是 LEAOD 患者介入术后较常见的并发症,严重影响治疗效果,并对患者生活带来严重影响<sup>[3]</sup>。可溶性血红蛋白清道夫受体(soluble cluster differentiation 163, sCD163)是一种新型巨噬细胞活化的重要血清标志物,具有多种生物学活性<sup>[4]</sup>。相关研究证实,sCD163 可在一些疾病中作为标志物<sup>[5]</sup>。血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)是细胞内一种热休克蛋白,在炎症反应、氧化应激等过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。然而,有关 sCD163 和 HO-1 与 LEAOD 介入术后再狭窄的相关性尚不完全清楚。鉴于此,本研究拟通过检测 LEAOD 患者血清 sCD163 和 HO-1 水平,并探究二者水平对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的预测价值,以期临床诊断及治疗 LEAOD 患者介入术后再狭窄提供有价值的参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2018 年 2 月在本院血管外科收治并行介入治疗的 LEAOD 患者 115 例作为研究对象,术后使用盐酸沙格雷脂、阿托伐他汀、阿司匹林等药物进行治疗,1 个月后行下肢动脉超声或行 CT 血管造影检查并与术前影像学资料比较,之后每 3 个月门诊复查一次,连续随访 2 年,患者餐后 2 h 血糖水平为 6.2~9.5 mmol/L,低密度脂蛋白水平为 2.4~3.7 mmol/L,高密度脂蛋白水平为 0.89~1.61 mmol/L,收缩压为 105~150 mmHg,舒

张压为 81~110 mmHg,并根据患者复查结果是否发生再狭窄分为再狭窄组和无再狭窄组(再狭窄评定:支架内或支架两端 5 mm 内血管管腔狭窄率 $\geq 50\%$ )。再狭窄组 47 例,其中男性 26 例,女性 21 例,年龄 39~65 岁,术后住院 7~31 天;无再狭窄组 68 例,其中男性 39 例,女性 29 例,年龄 40~65 岁,术后住院 6~30 天。再狭窄组与无再狭窄组之间性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:(1)符合《下肢动脉硬化性闭塞症治疗指南》中有关 LEAOD 的相关诊断标准<sup>[7]</sup>,且在本院行介入术治疗者;(2)术后均按医生嘱咐定期进行下肢动脉超声或行 CT 血管造影检查复查者;(3)临床及随访资料齐全者。排除标准:(1)排除同时患有严重肾功能不全者;(2)术后未按医生嘱咐规律服用抗血小板聚集药物者;(3)排除同时患有心房颤动等心脏类疾病者。

该研究经本院医学伦理委员会批准通过,所有样品采集均取得患者及家属知情并签署同意书,且符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

### 1.2 主要试剂与仪器

离心机(货号:wi82487),购自于北京若水合科技有限公司;sCD163、HO-1 吸附试剂盒,均购自于上海双赢生物科技有限公司;本研究中其他化学药品均购自北京甘棠飞华生物科技有限公司。

### 1.3 样品采集及保存

术后抽取所有研究对象空腹状况下的静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 15 min 后分层并收集上层血清,置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测。

### 1.4 血清 sCD163、HO-1 水平检测

分离血清后 24 h 内采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 sCD163、HO-1 水平。严格按照各试剂盒使用说明书进行测定,具体操作步骤为:将已配制好的 100  $\mu\text{L}$  标准样品分别加入到标准孔和空白孔中,37  $^{\circ}\text{C}$

温育 30 min 后洗涤。将酶标板内液体弃去,拍干后加入酶标试剂,再 37 °C 温育 30 min,洗涤后加入显色剂并混合均匀,使其进行显色。最后加入终止液,并测定其吸光度。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,计数资料用百分比表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 sCD163、HO-1 水平对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的诊断价值。对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的相关影响因素采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  视为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

再狭窄组与无再狭窄组的性别、年龄、住院天数、高血糖、高血脂及吸烟比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );再狭窄组患者高血压比例高于无再狭窄组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. 各组基本资料比较

基本资料	无再狭窄组 (n=68)	再狭窄组 (n=47)	$t/\chi^2$	P 值
男性/[例(%)]	39(57.35)	26(55.32)	0.001	0.980
年龄/岁	56.43±3.21	57.11±2.95	1.154	0.251
住院时间/天	15.63±6.07	16.11±5.14	0.443	0.658
高血糖/[例(%)]	29(42.65)	23(48.94)	0.226	0.634
高血脂/[例(%)]	22(32.35)	19(40.43)	0.477	0.490
高血压/[例(%)]	16(23.53)	21(44.68)	4.770	0.029
吸烟/[例(%)]	26(38.24)	20(42.55)	0.073	0.786

注:高血糖:餐后 2 h 血糖水平高于 7.8 mmol/L;高血脂:低密度脂蛋白水平高于 3.1 mmol/L,高密度脂蛋白水平男性大于 1.15 mmol/L,而女性大于 1.55 mmol/L;高血压:收缩压  $\geq 140$  mmHg,舒张压  $\geq 90$  mmHg。

表 3. 血清 sCD163、HO-1 水平对 LEAOD 患者介入术后再狭窄诊断价值比较

因子	AUC	95% CI	截断值/( $\mu\text{g/L}$ )	灵敏度/%	特异度/%
sCD163	0.863	0.798 ~ 0.928	660.792	80.9	77.9
HO-1	0.736	0.634 ~ 0.838	15.067	57.4	92.6
sCD163 联合 HO-1	0.896	0.842 ~ 0.951	—	87.2	79.4

### 2.2 两组血清 sCD163、HO-1 水平比较

再狭窄组血清 sCD163、HO-1 水平均显著高于无再狭窄组( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. 各组血清 sCD163、HO-1 水平

分组	n	sCD163	HO-1
无再狭窄组	68	581.46±75.28	12.63±2.55
再狭窄组	47	731.52±84.91	15.37±3.11
t		9.982	5.174
P		0.000	0.000

### 2.3 血清 sCD163、HO-1 对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的诊断价值

ROC 曲线结果显示,血清 sCD163、HO-1 诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的 AUC 分别为 0.863、0.736,截断值分别为 660.792  $\mu\text{g/L}$ 、15.067  $\mu\text{g/L}$ ,对应灵敏度分别为 80.9%、57.4%,特异度分别为 77.9%、92.6%。血清 sCD163、HO-1 联合检测诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的 AUC 为 0.896,对应灵敏度和特异度分别为 87.2%、79.4%(表 3 和图 1)。

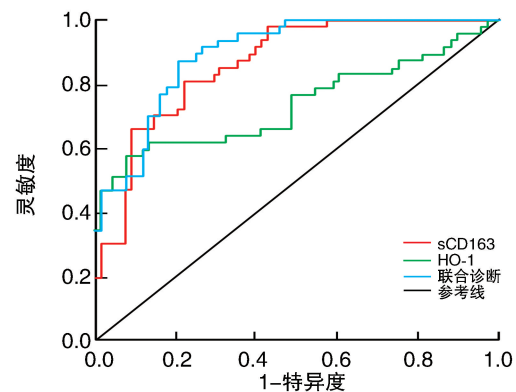


图 1. 血清 sCD163、HO-1 对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的诊断价值

Figure 1. The diagnostic value of serum sCD163 and HO-1 for restenosis in LEAOD patients after intervention

## 2.4 影响 LEAOD 患者介入术后再狭窄的因素分析

以 LEAOD 患者介入术后再狭窄是否发生为因变量(0=否,1=是),血清 sCD163、HO-1 水平及高血压为自变量,采用 Logistic 回归分析,结果显示高

血清 sCD163、HO-1 水平是影响 LEAOD 患者介入术后再狭窄的独立危险因素(OR = 3.492, 95% CI: 1.253 ~ 9.733; OR = 2.861, 95% CI: 1.106 ~ 7.402,  $P < 0.05$ ; 表 4)。

表 4. LEAOD 患者介入术后再狭窄的危险因素分析

Table 4. Analysis of risk factors for restenosis in LEAOD patients after intervention

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	P 值	95% CI
sCD163(高表达比低表达)	1.250	0.523	5.717	3.492	0.017	1.253 ~ 9.733
HO-1(高表达比低表达)	1.051	0.485	4.697	2.861	0.030	1.106 ~ 7.402
高血压	0.584	0.602	0.943	1.794	0.332	0.551 ~ 5.838

## 3 讨论

LEAOD 是动脉粥样硬化性疾病在下肢的表现,目前临床上治疗 LEAOD 的主要方法是介入治疗,具有创伤小、恢复快等特点<sup>[8]</sup>。然而部分 LEAOD 患者介入术后易发生再狭窄。造成介入术后再狭窄的原因很多,与血管穿孔、血管内出血、腔内活瓣形成、血栓形成、下肢远端栓塞等密切相关,严重影响临床疗效和病患的健康<sup>[9]</sup>。如何减少介入术后再狭窄成为近年来众多医学者备受关注的问题之一。然而,目前对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的发生机制尚未完全了解。因此对 LEAOD 患者介入术后再狭窄进行深入研究,以寻找新的标志物对该疾病的诊断及治疗具有重要的临床意义。

血红蛋白清道夫受体(cluster differentiation 163, CD163)在人体内的存在形式有两种,一种存在于血液或其他组织液中,即 sCD163;另一种位于单核/巨噬细胞膜上,属膜嵌合型 CD163<sup>[10]</sup>。sCD163 为膜嵌合型 CD163 的脱落产物,相对分子质量比膜嵌合型 CD163 稍小。sCD163 是 M2 型巨噬细胞的血清标志物,又被称为“交替活化的”巨噬细胞,属于 B 型清道夫受体<sup>[11]</sup>。相关研究显示,sCD163 在多种疾病中具有一定的病理生理学意义。邹茂贤等<sup>[12]</sup>研究发现,sCD163 在多囊卵巢综合征患者血清中表达水平升高,且与患者多种生化指标密切相关,推测其水平可作为多囊卵巢综合征发生的重要指标。苏柳杭等<sup>[13]</sup>研究发现,CD163 可通过抑制肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子/核因子  $\kappa$ B 途径发挥抗动脉粥样硬化作用。以上研究说明 CD163 具有抗动脉粥样硬化作用,然而其对 LEAOD 再狭窄的影响研究甚少。本研究结果显示,再狭窄组血清 sCD163 水平显著高于无再狭窄组,提示血清

sCD163 可能参与 LEAOD 介入术后再狭窄的发展进程。

HO-1 是近年来在细胞内发现的一种可诱导的关键抗氧化酶,相对分子质量为 36 kDa<sup>[14]</sup>。研究发现 HO-1 在多种疾病患者中表达异常,可作为多种疾病的标志物。闫伟等<sup>[15]</sup>研究发现,HO-1 在冠心病患者血浆中表达水平降低,且其水平高低与冠状动脉病变严重程度密切相关。李土明等<sup>[16]</sup>研究发现,HO-1 在急性大动脉粥样硬化性脑梗死患者血清中水平升高,且其水平与患者病情严重程度密切相关。HO-1 在动脉粥样硬化中发挥重要作用,而其对下肢动脉硬化闭塞症及其预后的影响尚不完全清楚。本研究结果显示,再狭窄组血清 HO-1 表达水平显著高于无再狭窄组,提示血清 HO-1 可能参与 LEAOD 介入术后再狭窄的发展进程。本研究中 ROC 曲线分析表明,血清 sCD163、HO-1 诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的 AUC 分别为 0.863、0.736,提示血清 sCD163、HO-1 可作为评估 LEAOD 患者介入术后再狭窄发生的指标,且 sCD163 水平对 LEAOD 患者介入术后再狭窄的诊断价值较 HO-1 高。为了更好地诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄,本研究考察了血清 sCD163 和 HO-1 联合诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的价值,结果显示两者联合检测诊断 LEAOD 患者介入术后再狭窄的 AUC 为 0.896,提示两者联合诊断价值高于单独诊断。此外,Logistic 回归分析结果显示:血清 sCD163、HO-1 高表达是影响 LEAOD 患者介入术后再狭窄的独立危险因素,提示监测两者表达水平,对评估 LEAOD 患者介入术后再狭窄有一定的临床价值。

综上所述,sCD163、HO-1 在 LEAOD 介入术后再狭窄患者血清中的表达水平明显升高,两者参与 LEAOD 患者介入术后再狭窄的发生及发展,提示

sCD163、HO-1 可能作为 LEAOD 介入术后再狭窄的早期诊断及病情评估的潜在生物学指标。但 LEAOD 患者介入术后再狭窄受多因素影响,寻找更多影响 LEAOD 患者介入术后再狭窄的因素可能更有说服力。

#### [参考文献]

- [1] 袁丁,赵纪春,王铁皓,等. 下肢动脉硬化闭塞症最新指南解读及意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(1): 31-37.
- [2] 尹智明. 下肢动脉硬化闭塞症腔内介入治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(6): 789-794.
- [3] 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.
- [4] 于一涵. 巨噬细胞可溶性 CD163 与自身免疫疾病关系的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(2): 207-210.
- [5] DETZEN L, CHEN SCY, CHENG B, et al. Increased levels of soluble CD163 in periodontitis patients[J]. J Clinical Periodontol, 2017, 44(6): 585-590.
- [6] WANG S, ZHANG T, YANG Z, et al. Heme oxygenase-1 protects spinal cord neurons from hydrogen peroxide-induced apoptosis via suppression of Cdc42/MLK3/MKK7/JNK3 signaling[J]. Apoptosis, 2017, 22(3): 449-462.
- [7] 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.
- [8] 何雪梅,王雪琴,杜超,等. miR-4463 在下肢动脉硬化闭塞症中的表达及意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(8): 812-817.
- [9] 刘永东,苏兴旺,孙立伶. 腔内治疗下肢动脉硬化闭塞症后支架内再狭窄的治疗[J]. 海南医学, 2017, 28(21): 3555-3557.
- [10] 杨蕊芳,刘昊凌. 可溶性 CD163 和 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 现代医学, 2018, 46(4): 459-462.
- [11] 李伊萌. 内脏脂肪面积与血红蛋白清道夫受体可溶性 CD163 在不同糖耐量人群的变化及两者相关性分析[D]. 石家庄:河北医科大学, 2019: 1-50.
- [12] 邹茂贤,麦洁兰,罗燕飞,等. 多囊卵巢综合征患者血清可溶性 CD163 的表达水平及其与代谢参数的关系[J]. 医学临床研究, 2018, 35(7): 1398-1400.
- [13] 苏柳杭,陈炳秀,李兆恺,等. CD163/TWEAK 通路对动脉粥样硬化的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(4): 111-117.
- [14] YANATORI I, RICHARDSON DR, TOYOKUNI S, et al. The iron chaperone poly (rC)-binding protein 2 forms a metabolon with the heme oxygenase 1/cytochrome P450 reductase complex for heme catabolism and iron transfer [J]. J Biol Chem, 2017, 292(32): 13205-13229.
- [15] 闫伟,阎娇娟,王有恒,等. 冠心病患者血浆 HO-1、IL-6 及内脂素水平与冠状动脉病变严重程度相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(5): 604-608.
- [16] 李土明,钟萍,王潇,等. 血红素氧合酶 1 与急性脑梗死患者病情严重程度的相关性[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(10): 511-515.

(此文编辑 许雪梅)