

• 心血管疾病实验室检测专题 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.022

稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 与冠状动脉病变程度及 PCI 术后不良心血管事件的关系*

胡莹¹, 白艳梅², 齐凡星^{2Δ}

河北省保定市第一中心医院:1. 心血管内科;2. 内科, 河北保定 071000

摘要:目的 分析稳定型冠心病患者血清外泌体微管亲和力调节激酶 4(MARK4)、糖蛋白 I b 血小板亚基 α(GP1BA)与冠状动脉病变程度及经皮冠状动脉介入(PCI)术后发生主要不良心血管事件(MACE)的关系。方法 选取 2021 年 2 月至 2022 年 12 月该院收治的稳定型冠心病患者 228 例、体检健康者 170 例作为研究对象。根据冠状动脉病变程度将冠心病患者分为轻度组 15 例、中度组 185 例、重度组 28 例;根据 PCI 术后 1 年内 MACE 的发生情况将冠心病患者分为发生组、未发生组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平,利用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-1β(IL-1β)水平。采用多因素 Logistic 回归分析稳定型冠心病发生的影响因素。采用 Spearman 相关、点二列相关分析 MARK4、GP1BA 表达水平与冠状动脉病变程度、MACE 的相关性。结果 稳定型冠心病患者吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史比例高于健康者($P < 0.05$),高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血肌酐(Scr)、血管性血友病因子(VWF)、平均血小板体积(MPV)、MARK4、GP1BA、IL-18、IL-1β 水平高于健康者($P < 0.05$)。多因素 Logistic 分析结果显示,吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、HDL、LDL、VWF、MPV、MARK4、GP1BA、IL-18、IL-1β 是稳定型冠心病发生的影响因素($P < 0.05$)。重度组、中度组血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平高于轻度组,重度组血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平高于中度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访结果显示,发生 MACE 患者有 54 例,未发生 MACE 有 174 例,发生组血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平高于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平与冠状动脉病变程度、MACE 均呈正相关($P < 0.05$)。结论 稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平升高,与冠状动脉病变程度及 PCI 术后 MACE 有关,高水平 MARK4、GP1BA 可能促进冠状动脉病变和 PCI 术后 MACE 的发生。

关键词:稳定型冠心病; 冠状动脉病变; 经皮冠状动脉介入; 主要不良心血管事件; 外泌体; 微管亲和力调节激酶 4; 糖蛋白 I b 血小板亚基 α

中图法分类号:R541.4;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)04-0541-06

Association between serum exosomal MARK4, GP1BA and the severity of coronary artery lesions, as well as adverse cardiovascular events following PCI in patients with stable coronary artery disease*

HU Ying¹, BAI Yanmei², QI Fanxing^{2Δ}

1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department of Internal Medicine, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum exosomal microtubule affinity-regulating kinase 4 (MARK4), glycoprotein I b platelet subunit α (GP1BA) and the severity of coronary artery lesions, as well as major adverse cardiovascular events (MACE) following percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with stable coronary artery disease (CAD). **Methods** A total of 228 patients with stable CAD and 170 healthy controls who underwent routine health check-ups were selected as study subjects from February 2021 to December 2022 in the hospital. CAD patients were classified into the mild group (15 cases), the moderate group (185 cases) and the severe group (28 cases) based on the severity of coronary artery lesions. According to the occurrence of MACE within one year after discharge following PCI, CAD patients were further divided into the MACE occurrence group and the non-occurrence group. The expression levels of serum exosome MARK4 and GP1BA were detected using real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, and the levels of serum interleukin-18 (IL-18) and interleukin-1β (IL-1β) were detected by enzyme-linked im-

* 基金项目:河北省保定市科技计划项目(2341ZF252)。

作者简介:胡莹,女,副主任医师,主要从事心内科疾病诊疗方向的研究。Δ 通信作者, E-mail: qifanxing2001@163.com。

munosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of stable CAD. Spearman correlation and point-biserial correlation analyses were used to assess the correlations between the expression levels of MARK4 and GP1BA with the severity of CAD and MACE. **Results** The proportions of patients with stable CAD who had a history of smoking, alcohol consumption, hypertension and diabetes were higher than those of healthy controls ($P < 0.05$); the levels of high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), serum creatinine (Scr), von Willebrand factor (VWF), mean platelet volume (MPV), MARK4, GP1BA, IL-18, and IL-1 β were higher in patients with stable CAD compared with healthy controls ($P < 0.05$). A history of smoking, alcohol consumption, hypertension, diabetes, HDL, LDL, VWF, MPV, MARK4, GP1BA, IL-18, and IL-1 β were identified as influencing factors for stable CAD ($P < 0.05$). The expression levels of serum exosome MARK4 and GP1BA in the severe group and the moderate group were higher than those in the mild group, and the expression levels in the severe group were higher than those in the moderate group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The following-up results showed that MACE occurred in 54 cases, and the other 174 cases were without MACE. The expression levels of serum exosome MARK4 and GP1BA in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The expression levels of serum exosome MARK4 and GP1BA were positively correlated with the severity of coronary artery lesions and MACE ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of exosome MARK4 and GP1BA in serum are elevated in patients with stable CAD and are associated with the severity of coronary artery lesions and the occurrence of MACE after PCI. High levels of MARK4 and GP1BA may contribute to the development of coronary artery lesions and the occurrence of MACE after PCI.

Key words: stable coronary artery disease; coronary artery lesions; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events; exosome; microtubule affinity-regulating kinase 4; glycoprotein I b platelet subunit α

稳定型冠心病是一组以冠状动脉粥样硬化进展而引起的临床综合征,是全球心血管疾病患者死亡的主要原因,严重影响患者的生存率和增加世界医疗投入^[1]。近年来,随着对稳定型冠心病的深入研究,人们发现炎症在稳定型冠心病的发生、发展中具有重要作用,临床研究已定义稳定型冠心病为炎症性疾病,多数研究者将治疗的方向放在炎症因子上^[2]。事实上,外泌体在心血管疾病中也具有重要作用,其参与内皮功能、炎症反应、血小板活化等过程的调节^[3]。内皮细胞作为一层半渗透屏障,分隔动脉壁和血液,调节血管张力,防止血小板聚集,一旦内皮功能发生障碍,动脉稳定性会受到破坏,加剧动脉粥样硬化进程,导致动脉粥样硬化更严重,继而引发多种心血管疾病^[4]。微管亲和力调节激酶(MARK)是一类保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能使许多微管相关蛋白磷酸化,MARK4 是其中一种微管调节蛋白,使 Tau 蛋白过度磷酸化,微管蛋白稳定性降低,导致细胞骨架变化^[5]。细胞骨架对于维持细胞结构、细胞器运输和细胞运动至关重要,细胞骨架变化与心血管疾病表型有关^[6]。因此,MARK4 可能通过调节微管、细胞骨架的稳定性参与冠心病的发病。糖蛋白 I b 血小板亚基 α (GP1BA)是与血小板止血和血栓形成功能有关的蛋白质,内皮损伤状态下,血管性血友病因子(VWF)/GP1BA 的相互作用诱导血小板黏附、聚集和活化,促进止血和血栓形成^[7]。经皮冠状动脉介入

(PCI)术是截至目前较为有效的治疗稳定型冠心病的侵入性方法,但是术后发生主要不良心血管事件(MACE)的风险仍不可小觑。因此,本研究探讨了稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 的水平,分析其与患者冠状动脉病变程度及 MACE 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理委员会批准(2021-03),选取 2021 年 2 月至 2022 年 12 月本院收治的稳定型冠心病患者 228 例(冠心病组)、体检健康者 170 例(对照组)作为研究对象。稳定型冠心病患者纳入标准:(1)符合《内科学》(第 9 版)^[8]中稳定型冠心病诊断标准,任意一支冠状动脉狭窄度 $> 50\%$,在数月内稳定性发作;(2)首次行 PCI 术;(3)愿意配合术后定期随访。排除标准:(1)合并传染性、感染性疾病;(2)合并免疫、凝血系统异常;(3)合并肝肾功能异常;(4)合并精神障碍,无法正常交流;(5)存在 PCI 术禁忌证。本研究所有研究对象或家属均知晓本研究并签署知情同意书。

根据冠状动脉病变程度分组:利用冠状动脉造影检查 8 支血管,左/右冠状动脉、左回旋支、左前/后降支、锐/钝缘支、对角支的狭窄率,评估冠状动脉狭窄程度(Gensini)积分,根据最终 Gensini 积分分为轻度组(Gensini 积分 ≤ 15 分,15 例)、中度组(15 分 $<$ Gensini 积分 ≤ 30 分,185 例)、重度组(Gensini 积分 $>$

30 分,28 例)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集研究对象年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史,以及高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血肌酐(Scr)、VWF 水平和平均血小板体积(MPV)等资料。

1.2.2 血清标本检测 采集稳定型冠心病患者 PCI 术前、体检健康者体检当天的清晨空腹外周血 6 mL,取 3 mL 4 °C 下梯度离心:300×g,1 338 r/min 离心 10 min 分离细胞,0.22 μm 过滤器过滤细胞碎片和大分子杂质;转移至超滤仪器,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤并离心 2 次;再次加入 PBS,2 000×g,9 400 r/min,离心 30 min 得到外泌体沉淀,利用透射电子显微镜对外泌体的形态和大小进行鉴定,利用纳米颗粒追踪分析仪对外泌体的浓度和粒径进行测定。TRIzol 试剂提取外泌体的总 RNA,利用反转录试剂盒合成互补 DNA(cDNA),以 GAPDH 为内参,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)扩增目的基因,以 2^{-ΔΔCt} 法计算 MARK4、GP1BA 的相对表达水平。GAPDH 正向引物序列:5'-GTGGAGTCATACTGGAACATGTAG -3';反向引物序列:5'-AATGGTGAAGGTCGGTGTG-3'。MARK4 正向引物序列:5'-AGGTTGCCATCAAGAT-TATCGAC -3';反向引物序列:5'-GATGCGGACT-TCTCGGAACAG-3'。GP1BA 正向引物序列:5'-CT-GTGAGGTCTCCAAAGTGGC-3';反向引物序列:5'-GTGAGCGAGTGTAAGGCATC-3'。10.0 μL 扩增体系:正、反向引物各 0.2 μL,1.0 μL cDNA,5.0 μL 2×SG Green qPCR Mix,3.6 μL 无酶水。扩增条件:初始变性 95 °C,10 min;变性 95 °C,5 s;退火 60 °C,30 s;延伸 72 °C,30 s,共进行 40 个循环。

3 mL 外周血室温静置 3 h 后离心,取上层血清,利用 ELISA 试剂盒进行检测并建立标准曲线,并根据标准曲线计算血清白细胞介素-18(IL-18,货号:ab218185)、白细胞介素-1β(IL-1β,货号:ab214025)水平,试剂盒均购自艾博抗(上海)贸易有限公司。

1.3 随访 术后 1 年内通过门诊、电话、微信等方式对患者进行随访,观察 MACE 发生情况。MACE 包括恶性心律失常、心肌梗死、心力衰竭、心绞痛、血运重建、支架血栓形成、脑卒中、心源性死亡。若患者发生 MACE 则结束随访。发生 MACE 的患者纳入发生组,未发生 MACE 患者纳入未发生组。

1.4 统计学处理 利用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,并利用 SNK-*q* 检验进行两两比较;采用多因素 Logistic 回归分析稳定型冠心病的影响因素;采用 Spearman 相关、点二列相关分析 MARK4、GP1BA 表达

水平与冠状动脉病变程度、MACE 的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与对照组的临床资料比较 2 组年龄、性别、BMI 比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。冠心病组吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史比例高于对照组, HDL、LDL、TC、TG、Scr、VWF、MPV、MARK4、GP1BA、IL-18、IL-1β 水平高于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 冠心病组与对照组的临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

项目	冠心病组 (<i>n</i> =228)	对照组 (<i>n</i> =170)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	58.98±7.15	59.04±6.75	0.085	0.932
性别			1.031	0.310
男	135(59.21)	92(54.12)		
女	93(40.79)	78(45.88)		
BMI(kg/m ²)	24.38±2.44	24.69±2.32	1.280	0.201
吸烟史			6.694	0.010
有	155(67.98)	94(55.29)		
无	73(32.02)	76(44.71)		
饮酒史			8.832	0.003
有	164(71.93)	98(57.65)		
无	64(28.07)	72(42.35)		
高血压史			6.673	0.010
有	90(39.47)	46(27.06)		
无	138(60.53)	124(72.94)		
糖尿病史			5.558	0.018
有	57(25.00)	26(15.29)		
无	171(75.00)	144(84.71)		
HDL(mmol/L)	1.35±0.29	1.17±0.25	6.491	<0.001
LDL(mmol/L)	2.07±0.33	1.81±0.29	8.183	<0.001
TC(mmol/L)	4.63±0.75	4.16±0.60	6.722	<0.001
TG(mmol/L)	1.57±0.42	1.38±0.25	5.245	<0.001
Scr(μmol/L)	112.57±15.82	97.21±13.92	10.079	<0.001
VWF(mg/L)	20.62±2.46	17.53±1.94	13.536	<0.001
MPV(fL)	11.04±1.28	9.90±1.45	8.302	<0.001
MARK4	1.43±0.37	1.01±0.28	12.388	<0.001
GP1BA	2.02±0.51	1.04±0.36	21.391	<0.001
IL-18(pg/mL)	92.61±12.96	38.19±5.07	51.857	<0.001
IL-1β(pg/mL)	117.24±15.95	53.58±8.69	47.080	<0.001

2.2 稳定型冠心病影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将表 2 中差异有统计学意义的指标作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,自变量如吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史赋值方式均为“无”=0、“有”=1, HDL、LDL、TC、TG、Scr、VWF、MPV、

MARK4、GP1BA、IL-18、IL-1β 均以原始数据录入。结果显示,吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、HDL、

LDL、VWF、MPV、MARK4、GP1BA、IL-18、IL-1β 是稳定型冠心病发生的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 稳定型冠心病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
吸烟史	1.172	0.509	5.301	0.023	3.228	1.190~8.754
饮酒史	1.541	0.361	18.210	<0.001	4.667	2.300~9.470
高血压史	1.101	0.285	14.922	<0.001	3.007	1.720~5.257
糖尿病史	0.836	0.384	4.744	0.029	2.308	1.087~4.899
HDL	1.171	0.477	6.029	0.014	3.226	1.267~8.217
LDL	2.156	1.040	4.298	0.038	8.637	1.125~66.318
VWF	0.823	0.105	61.415	<0.001	2.277	1.853~2.797
MPV	0.486	0.164	8.764	0.003	1.625	1.178~2.241
TC	0.562	0.308	3.335	0.068	1.755	0.960~3.210
TG	0.395	0.296	1.778	0.182	1.484	0.831~2.651
Scr	0.649	0.377	2.961	0.085	1.913	0.914~4.005
MARK4	1.993	0.402	24.567	<0.001	7.334	3.335~16.126
GP1BA	1.617	0.197	67.374	<0.001	5.038	3.424~7.412
IL-18	0.974	0.177	30.292	<0.001	2.649	1.872~3.748
IL-1β	1.140	0.228	24.989	<0.001	3.126	1.999~4.887

2.3 不同程度冠状动脉病变患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平比较 中度组、重度组 MARK4、GP1BA 表达水平高于轻度组,重度组 MARK4、GP1BA 表达水平高于中度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同程度冠状动脉病变患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MARK4	GP1BA
轻度组	15	1.23 ± 0.15	1.45 ± 0.28
中度组	185	1.40 ± 0.16*	1.97 ± 0.33*
重度组	28	1.73 ± 0.29*#	2.62 ± 0.41*#
F		50.674	67.532
P		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P < 0.05$;与中度组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 发生组与未发生组患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平比较 随访结果显示,发生 MACE 患者有 54 例(23.68%),未发生 MACE 患者有 174 例。发生组中出现恶性心律失常 18 例、心肌梗死 16 例、心力衰竭 5 例、心绞痛 5 例、血运重建 4 例、支架血栓形成 1 例、卒中中 3 例、心源性死亡 2 例。发生组患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平高于未发生组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平与冠状动脉病变程度、MACE 的相关性 稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平与冠状动脉病变程度($r_s = 0.545$ 、

0.455, $P < 0.001$)、MACE($r = 0.528$ 、0.516, $P < 0.001$)均呈正相关。

表 4 发生组与未发生组患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MARK4	GP1BA
未发生组	174	1.33 ± 0.28	1.97 ± 0.29
发生组	54	1.57 ± 0.34	2.19 ± 0.38
t		-5.220	-4.506
P		<0.001	<0.001

3 讨论

稳定型冠心病是一种由冠状动脉中动脉粥样硬化斑块积聚诱发的动脉狭窄或完全闭塞、管壁硬化,继而导致的缺血性心脏病,是心血管疾病高住院率的原因之一^[9]。稳定型冠心病可诱发心力衰竭、心律失常等其他心血管疾病,严重影响患者的生命健康。PCI 术在过去几十年不断发展,能有效恢复心脏血液灌注、改善临床症状、预防疾病进展,现已成为治疗稳定型冠心病的主要方法^[10-11]。然而,仍有部分患者在 PCI 术后存在心血管事件的风险。因此,积极寻找稳定型冠心病及 MACE 的影响因素,并针对影响因素设计适宜的干预方案,是临床急需解决的重要问题。

众所周知,蛋白激酶控制多种信号通路,蛋白激酶的异常表达可直接参与神经退行性改变、癌症等疾病的病理生理过程^[12-13]。研究表明,MARK4 通过磷酸化 Tau 蛋白使其脱离微管,从而改变微管的稳定性

及动力学,诱导微管相关病理过程^[14]。心肌梗死也是一类缺血性心脏病,MARK4 在心肌梗死模型小鼠心脏中高表达,其定位于心肌细胞,敲除 MARK4 后,小鼠的左心室射血分数(LVEF)得以保留。YU 等^[15]证实,MARK4 表达水平在心肌损伤后明显上升,通过磷酸化微管相关蛋白 4,促进微管的去酪氨酸化,降低心肌细胞的收缩力,阻碍心肌细胞收缩,从而进一步影响心肌血液灌注。本研究结果发现,与健康者比较,稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4 表达水平升高,提示 MARK4 或许在稳定型冠心病的发生、发展中起到关键作用,进一步研究表明,MARK4 表达水平与稳定型冠心病患者的冠状动脉病变程度相关,随着冠状动脉病变的加重而升高。已知炎症在动脉粥样硬化进程中扮演重要角色,炎症小体 NLRP3 激活后促进 IL-18、IL-1 β 等促炎性细胞因子的分泌和高表达。有研究表明,MARK4 表达与 NLRP3 及下游 IL-18、IL-1 β 水平之间存在相关性,通过 NLRP3 依赖性炎症反应促进动脉粥样硬化病变的发展^[16]。本研究中稳定型冠心病患者的 IL-18、IL-1 β 水平升高,且 IL-18、IL-1 β 是稳定型冠心病发生的影响因素,推测 MARK4 在稳定型冠心病的背景下调节活跃的微管相关蛋白,并以微管依赖性方式参与 IL-18、IL-1 β 炎症小体通路的调控,从而促进冠状动脉的狭窄病变。稳定型冠心病早期形成的斑块较为隐蔽,一般情况下,发生病变的高危斑块阳性诊断率低,增加非阻塞性稳定型冠心病患者动脉粥样硬化负担和 MACE 的风险^[17]。因此,需要开发新的早期生物标志物,才能帮助临床提前诊断,降低稳定型冠心病斑块发生风险。

晚期斑块进展为血栓的过程需血小板活化和凝血系统的参与,血管损伤后,凝血系统激活以阻止进一步失血,与此过程中,血小板通过识别、结合 VWF、胶原蛋白以及其他基质成分得到激活,并进入损伤部位的血栓中^[18-19]。血小板活化在一定程度上是血栓形成和发展的关键因素,XU 等^[7]证明,GP1BA 与 VWF、纤维蛋白原的结合可作为抗血栓治疗的相关靶点,以此开发抑制血小板聚集、早期血栓形成、血管内皮损伤的药物。MPV 是血小板指数之一,在 AM-SALEM 等^[20]的研究中,MPV 与冠状动脉钙化表现出关联,高水平的 MPV 有着与之匹配的冠状动脉钙化百分位数,提示 MPV 是冠状动脉钙化的独立预测因子。本研究中,稳定型冠心病患者 VWF、MPV 以及 GP1BA 表达水平高于健康者,GP1BA 表达水平与冠状动脉病变之间的关联可能涉及多种机制。本研究多因素 Logistic 回归分析发现,吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、HDL、LDL、VWF、MPV、MARK4、GP1BA 均为稳定型冠心病发生的影响因素。过度吸烟可增加血液黏度,降低血液流动速度,加速斑块和血栓形成;饮酒是心血管疾病的常见致病

因素;高血压与稳定型冠心病的发生、发展密切相关,动脉的持续物理受压影响血管内皮细胞的活性,引发一系列内皮损伤;糖尿病在一定程度上促进动脉病变,增加斑块的不稳定性;HDL、LDL 富含胆固醇,均具有较高的导致动脉粥样硬化的潜力,浸润至内皮细胞与具有高亲和力的细胞外基质蛋白结合,结合后的复合体发生氧化反应,促进动脉粥样硬化形成;VWF 通过炎症因子激活血小板,进一步促进动脉血栓的发展。本研究患者术后 MACE 的发生率较高,为 23.68%。发生组患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平高于未发生组($P < 0.05$)。分析其机制可能是心肌细胞在再灌注后承受能力下降,细胞膜通透性增加,外周循环的 MARK4、GP1BA 透过细胞膜进入血液,启动炎症小体、巨噬细胞等炎症通路,过量释放促炎性细胞因子引起血管损伤,继而将血小板趋向损伤部位并在此聚集,增加血管斑块发生的风险,引发术后 MACE。

综上所述,稳定型冠心病患者血清外泌体 MARK4、GP1BA 表达水平较高,与冠状动脉病变程度呈正相关,高水平 MARK4、GP1BA 可能促进冠状动脉病变和 PCI 术后 MACE 的发生,检测血清外泌体 MARK4、GP1BA 或许能在术前识别高危患者,并在术后辅助管理,降低 MACE 的发生率。本研究对血清外泌体 MARK4、GP1BA 与冠状动脉病变程度相关性进行了初步分析,后续将会对研究结果进行扩展分析,深入挖掘血清外泌体 MARK4、GP1BA 对冠状动脉病变程度分层及术后 MACE 的诊断或预测价值。

参考文献

- [1] FERRARO R, LATINA J M, ALFADDAGH A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC State-of-the-Art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(19): 2252-2266.
- [2] ZHANG J L, JI C Y, ZHAI X, et al. Frontiers and hotspots evolution in anti-inflammatory studies for coronary heart disease: a bibliometric analysis of 1990-2022 [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 16(10): 16-23.
- [3] ZHENG D D, HUO M, LI B, et al. The role of exosomes and exosomal microRNA in cardiovascular disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 616161.
- [4] MEDINA-LEYTE D J, ZEPEDA-GARCÍA O, DOMÍN-GUEZ-PÉREZ M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3850.
- [5] CHUDOBOVA J, ZEMPEL H. Microtubule affinity regulating kinase (MARK/Par1) isoforms differentially regulate Alzheimer-like TAU missorting and A β -mediated synapse pathology [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(2): 335-336.

- [6] KHOMTCHOUK B B, LEE Y S, KHAN M L, et al. Targeting the cytoskeleton and extracellular matrix in cardiovascular disease drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2022, 17(5):443-460.
- [7] XU Z Y, XU Y, XIE X F, et al. Anti-platelet aggregation of panax notoginseng triol saponins by regulating GP1BA for ischemic stroke therapy[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):12.
- [8] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:218-244.
- [9] HOCHMAN J S, ANTHOPOLOS R, REYNOLDS H R, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease[J]. *Circulation*, 2023, 147(1):8-19.
- [10] QIAN X D, DENG H Z, YUAN J M, et al. Evaluating the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention (PCI) versus the optimal drug therapy (ODT) for stable coronary heart disease; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(4):1183-1192.
- [11] DOENST T, THIELE H, HAASENRITTER J, et al. The treatment of coronary artery disease[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, 119(42):716-723.
- [12] AHAMAD S, HEMA K, GUPTA D. Identification of novel tau-tubulin kinase 2 inhibitors using computational approaches[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(14):13026-13037.
- [13] SMILES W J, CATALANO L, STEFAN V E, et al. Metabolic protein kinase signalling in neuroblastoma[J]. *Mol Metab*, 2023, 75(2):101-108.
- [14] ADNAN M, DASGUPTA D, ANWAR S, et al. Mechanistic insights into MARK4 inhibition by galantamine toward therapeutic targeting of Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1276179.
- [15] YU X, CHEN X, AMRUTE N M, et al. MARK4 controls ischaemic heart failure through microtubule detyrosination[J]. *Nature*, 2021, 594(7864):560-565.
- [16] CLEMENT M, CHEN X, CHENOWETH H L, et al. MARK4 (microtubule Affinity-Regulating kinase 4)-Dependent inflammasome activation promotes atherosclerosis-Brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8):1645-1651.
- [17] FERENCIK M, MAYRHOFER T, BITTNER D O, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(2):144-152.
- [18] BAATEN C C F M J, NAGY M, BERGMEIER W, et al. Platelet biology and function; plaque erosion vs. rupture [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(1):18-31.
- [19] 张文超, 尹涛, 杨雪辉, 等. ABCD2 评分、PAF、sCD40L、C1q 对短暂性脑缺血发作后脑梗死的预测价值及其危险因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(11):1538-1542.
- [20] AMSALEM I, ASHER E, BLAUFELD I, et al. Mean platelet volume as a predictor of coronary artery disease severity and its association with coronary artery calcification[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29:10760296231159113.

(收稿日期:2024-06-15 修回日期:2024-11-18)

(上接第 540 页)

- [14] 王朝阳, 赵丽娜, 田师鹏, 等. 炎症治疗在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(6):519-523.
- [15] 张美华, 王谢桐. 甲酰肽受体在炎症和感染中的作用[J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(6):714-719.
- [16] PETRI M H, LAGUNA F A, GONZALEZ D M, et al. The role of the FPR2/ALX receptor in atherosclerosis development and plaque stability [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(1):65-74.
- [17] LEE H Y, KIM S D, BAEK S H, et al. Role of formyl peptide receptor 2 on the serum amyloid A-induced macrophage foam cell formation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(2):255-259.
- [18] QIAN J, GAO Y H, LAI Y, et al. Single-cell RNA sequencing of peripheral blood mononuclear cells from acute myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:908815.
- [19] 孙理华, 幸世峰, 张颖, 等. 冠状动脉慢血流疾病转录组学研究及差异基因验证 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(12):1206-1212.
- [20] ABOUELASRAR S S, GOUWY M, VAN DAMME J, et al. Acute-serum amyloid A and A-SAA-derived peptides as formyl peptide receptor (FPR) 2 ligands [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1119227.
- [21] PREVETE N, POTO R, MARONE G, et al. Unleashing the power of formyl peptide receptor 2 in cardiovascular disease [J]. *Cytokine*, 2023, 169:156298.
- [22] 沈朝乾, 赵雪竹, 董增祥, 等. 糖酵解与动脉粥样硬化进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(11):1396-1398.
- [23] 王浩辰, 蒋树龙. PFKFB3 和 PFKFB4 在乳腺癌中的研究进展 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2023, 35(11):870-874.
- [24] GUO S, LI A Q, FU X D, et al. Gene-dosage effect of Pfkfb3 on monocyte/macrophage biology in atherosclerosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(21):4974-4991.
- [25] ZHANG X H, ZHENG B, ZHAO L D, et al. KLF4-PFKFB3-driven glycolysis is essential for phenotypic switching of vascular smooth muscle cells [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1):1332.
- [26] ZODDA E, TURA-CEIDE O, MILLS N L, et al. Autonomous metabolic reprogramming and oxidative stress characterize endothelial dysfunction in acute myocardial infarction [J]. *Elife*, 2023, 12:e86260.
- [27] WANG F Z, YIN X J, FAN Y M, et al. Upregulation of glycolytic enzyme PFKFB3 by deubiquitinase OTUD4 promotes cardiac fibrosis post myocardial infarction [J]. *J Mol Med*, 2023, 101(6):743-756.

(收稿日期:2024-08-02 修回日期:2024-12-08)