

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.012

血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平与下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后 1 年内发生支架内再狭窄的关系*

闫磊, 乔凯明[△], 邢宏青

河北省沧州中西医结合医院疮疡脉管病科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨血清成纤维细胞生长因子 21(FGF21)、膜联蛋白 A1(ANXA1)、Krüppel 样转录因子(KLF)2 水平与下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)患者支架植入术后 1 年内发生支架内再狭窄(ISR)的关系。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 8 月该院收治的 183 例 LEASO 患者作为研究对象,均接受支架植入术治疗,根据术后 1 年是否发生 ISR,将患者分为 ISR 组和 N-ISR 组。采用多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独及 3 项联合对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的预测效能。通过校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验联合决策分析曲线对联合预测模型进行内部验证和临床适用性分析。结果 ISR 组血清 FGF21、ANXA1 水平及有吸烟史、高血压、糖尿病患者比例均高于 N-ISR 组,血清 KLF2 水平低于 N-ISR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,有吸烟史、合并糖尿病,以及血清 FGF21、ANXA1 水平升高是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的危险因素($P < 0.05$),血清 KLF2 水平升高是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 FGF21、ANXA1、KLF2 联合预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的曲线下面积(AUC)为 0.918,大于血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独预测的 AUC($Z_{\text{联合-FGF21}} = 2.650, P_{\text{联合-FGF21}} = 0.008; Z_{\text{联合-ANXA1}} = 2.856, P_{\text{联合-ANXA1}} = 0.004; Z_{\text{联合-KLF2}} = 3.223, P_{\text{联合-KLF2}} = 0.001$)。联合预测模型的校准曲线与理想曲线一致性良好, Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2 = 6.315, P = 0.612$ 。在高风险阈值 0.08~0.96 内,血清 FGF21、ANXA1、KLF2 联合模型预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的净获益率优于单一指标预测。结论 血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平与 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生有关,且对 LEASO 患者支架植入术后 ISR 发生具有一定的预测价值和临床适用性。

关键词:下肢动脉硬化闭塞症; 成纤维细胞生长因子 21; 膜联蛋白 A1; Krüppel 样转录因子 2; 支架内再狭窄

中图法分类号:R543.5;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)15-2090-07

Relationship between serum FGF21, ANXA1 and KLF2 levels and in-stent restenosis within 1 year after stent implantation in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans*

Yan Lei, Qiao Kaiming[△], Xing Hongqing

Department of Ulcers and Vascular Diseases, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum fibroblast growth factor 21 (FGF21), annexin A1 (ANXA1) and Krüppel-like transcription factor (KLF)2 levels and in-stent restenosis (ISR) within 1 year after stent implantation in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans (LEASO). **Methods** A total of 183 LEASO patients admitted to the hospital from August 2021 to August 2024 were selected as the research objects. All patients received stent implantation. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of serum FGF21, ANXA1 and KLF2 alone and in combination for ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients. The calibration curve and Hosmer-Lemeshow test combined decision analysis curve were used for internal validation and clinical applicability analysis of the combined prediction model. **Results** The levels of serum

* 基金项目:河北省中医药管理局项目(2025559)。

作者简介:闫磊,男,主治医师,主要从事下肢血管疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: sjwz69@163.com。

引用格式:闫磊,乔凯明,邢宏青.血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平与下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后 1 年内发生支架内再狭窄的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15):2090-2095.

FGF21 and ANXA1, as well as the proportions of patients with smoking history, hypertension and diabetes in the ISR group were all higher than those in the N-ISR group, while the level of serum KLF2 in the ISR group was lower than that in the N-ISR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that smoking history, diabetes, and elevated serum FGF21 and ANXA1 levels were risk factors for ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients ($P < 0.05$). Increased serum KLF2 level was a protective factor for ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum FGF21, ANXA1 and KLF2 combined to predict ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients was 0.918, which was greater than the AUC of serum FGF21, ANXA1 and KLF2 alone ($Z_{\text{combined-FGF21}} = 2.650$; $P_{\text{combined-FGF21}} = 0.008$; $Z_{\text{combination-ANXA1}} = 2.856$, $P_{\text{combination-ANXA1}} = 0.004$; $Z_{\text{combination-KLF2}} = 3.223$, $P_{\text{combination-KLF2}} = 0.001$). The calibration curve of the combined prediction model was in good agreement with the ideal curve (Hosmer-Lemeshow test $\chi^2 = 6.315$, $P = 0.612$). Within the high-risk threshold of 0.08–0.96, the net benefit rate of serum FGF21, ANXA1 and KLF2 combined model in predicting ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients was better than that of the single index. **Conclusion** The serum levels of FGF21, ANXA1 and KLF2 are related to the occurrence of ISR within 1 year after stent implantation in LEASO patients, and they have certain predictive value and clinical applicability for ISR in LEASO patients after stent implantation.

Key words: lower extremity arteriosclerosis obliterans; fibroblast growth factor 21; annexin A1; Krüppel-like transcription factor 2; in-stent restenosis

下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)是肢体动脉粥样硬化(AS)的表现形式,核心病理机制为动脉内膜脂质沉积、斑块增生及继发性血栓形成,最终导致下肢动脉管腔狭窄或闭塞,临床以间歇性跛行、静息痛、肢体溃疡及坏死为典型症状,严重者可致截肢^[1-2]。LEASO 发病率及病死率均较高,若治疗不及时可导致患者不良预后^[3]。支架植入术因创伤小、血管再通快、血流灌注恢复迅速等优势,已成为临床治疗 LEASO 的首选介入方案,但术后易发生支架内再狭窄(ISR)。相关数据显示,LEASO 患者术后 1 年内 ISR 发生率高达 30%~50%,显著降低手术远期疗效^[4]。因此,探讨与 ISR 发生密切相关的生物标志物并建立精准预测体系,对改善患者预后有重要意义。成纤维细胞生长因子 21(FGF21)是一种肽类激素,主要参与脂质代谢及葡萄糖稳态调控,在糖尿病、高血压、肥胖、AS 及心肌梗死等代谢性与血管性疾病中呈异常高表达,被认为是反映血管损伤程度的潜在标志物^[5-6]。膜联蛋白 A1(ANXA1)是膜联蛋白超家族成员之一,广泛参与炎症反应及细胞凋亡调控,在 AS、心肌梗死及急性主动脉综合征中发挥重要作用^[7]。Krüppel 样转录因子(KLF)2 是血管内皮稳态的核心调控因子,通过激活抗炎症、抗氧化及抗血栓相关基因表达抑制 AS 病理进程,其表达下调已被证实与血管内皮功能障碍密切相关^[8-9]。

尽管 FGF21、ANXA1、KLF2 均已被证实参与 AS 的病理生理过程,但三者在 LEASO 患者支架植入术后的水平及其与术后 1 年内 ISR 发生的关系尚不明确。基于此,本研究通过检测 LEASO 患者支架植入术后血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平,探讨其

对术后 1 年内发生 ISR 的预测效能,以期为临床 ISR 的早期预警与干预提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8 月至 2024 年 8 月本院收治的 183 例 LEASO 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》^[10]中 LEASO 的诊断标准,血管造影检查显示存在下肢动脉闭塞或狭窄(狭窄率 $\geq 70\%$);(2)首次确诊且自愿接受支架植入术治疗。排除标准:(1)对支架材料、造影剂、抗凝药物、抗血小板药物及麻醉药物过敏;(2)下肢骨折或进行过相关手术;(3)合并严重下肢缺血或糖尿病性下肢缺血;(4)合并凝血功能障碍;(5)合并严重心脑血管疾病(如心力衰竭、心肌梗死、脑卒中);(6)合并肾功能障碍。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(CZX2021-KY-084.1),且所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平检测 于术后 24 h 内采集 LEASO 患者空腹静脉血 5 mL,使用促凝管收集血液标本,颠倒试管 5~8 次后置于室温静置 30 min,待血液凝固后以 3 000 r/min 离心 10 min,离心后使用一次性无酶移液器吸取上层血清,置于 EP 管中,密封后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平,严格按照 FGF21 试剂盒(货号:orb1086135;生产厂家:武汉博欧特生物科技有限公司)、ANXA1 试剂盒(货号:EF000573;生产厂家:武汉维克赛思科技有限公司)、KLF2 试剂盒(货号:XG-E101774;生产厂家:上海西格生物科技有限公司)说

说明书步骤进行加样、温育、洗板、显色操作,最后使用酶标仪读取数据。

1.2.2 临床资料收集 收集 LEASO 患者临床资料,包括性别、年龄、体质质量指数(BMI)、病程、吸烟史、基础疾病(冠心病、高血压、糖尿病、高脂血症)、泛大西洋外周动脉疾病诊疗多学会共识第二版(TASC II)分型^[6]、下肢动脉病变长度、病变部位(单侧/双侧)、下肢动脉完全闭塞、支架数量、支架长度、实验室指标[血红蛋白(Hb)、清蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、术后使用药物(他汀类药物、抗凝类药物、抗血小板药物)。

1.2.3 ISR 判断标准和分组 于患者支架植入术后 1 年进行门诊复查,期间每 3 个月电话随访 1 次。LEASO 患者经血管造影检查,将支架内或支架两端 5 mm 内血管管腔狭窄率>50%定义为 ISR^[11],并根据术后 1 年是否发生 ISR,将患者分为 ISR 组和 N-ISR 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGF21、ANXA1、KLF2 对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的预测效能,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验;通过校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验、决策分析曲线对联合预测模型进行内部验证和临床适用性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ISR 组和 N-ISR 组临床资料比较 ISR 组有 71 例患者, N-ISR 组有 112 例患者。ISR 组血清 FGF21、ANXA1 水平及有吸烟史、高血压、糖尿病患者比例均高于 N-ISR 组,血清 KLF2 水平低于 N-ISR

组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的影响因素 以 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生情况(发生=1,未发生=0)为因变量,以表 1 中差异具有统计学意义的指标[吸烟史(有=1,否=0)、高血压(合并=1,未合并=0)、糖尿病(合并=1,未合并=0)、FGF21(原值输入)、ANXA1(原值输入)、KLF2(原值输入)]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,有吸烟史、合并糖尿病,以及血清 FGF21、ANXA1 水平升高是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的危险因素($P<0.05$),血清 KLF2 水平升高是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的保护因素($P<0.05$)。为评估血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独成模的预测价值(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 FGF21、ANXA1、KLF2 的简化模型,结果显示,血清 FGF21、ANXA1、KLF2 与 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独及 3 项联合对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的预测效能 以 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生情况(发生=1,未发生=0)为状态变量,以血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单项及 3 项联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的 AUC 分别为 0.807、0.796、0.783。根据表 2 中模型 2 的多因素 Logistic 回归分析结果,构建模型: $\text{Logit}(P) = 0.869X_{\text{FGF21}} + 1.038X_{\text{ANXA1}} - 0.669X_{\text{KLF2}} - 3.730$ 。血清 FGF21、ANXA1、KLF2 联合预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的 AUC 为 0.918,大于血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独预测的 AUC($Z_{\text{联合-FGF21}} = 2.650, P_{\text{联合-FGF21}} = 0.008; Z_{\text{联合-ANXA1}} = 2.856, P_{\text{联合-ANXA1}} = 0.004; Z_{\text{联合-KLF2}} = 3.223, P_{\text{联合-KLF2}} = 0.001$)。见表 3。

表 1 ISR 组和 N-ISR 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	FGF21 (pg/mL)	ANXA1 (ng/mL)	KLF2 (pg/mL)	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)
					男	女		
ISR 组	71	275.85±34.42	1.98±0.35	18.38±2.69	37(52.11)	34(47.89)	58.37±7.68	22.84±2.85
N-ISR 组	112	238.96±26.19	1.62±0.23	21.42±2.99	62(55.36)	50(44.64)	57.81±7.52	23.12±2.92
<i>t</i> / χ^2		8.203	8.400	−6.964	0.184		0.487	−0.628
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.668		0.627	0.524
组别	<i>n</i>	病程(年)	有吸烟史	合并冠心病	合并高血压	合并糖尿病	合并高脂血症	
ISR 组	71	3.17±0.89	39(54.93)	27(38.03)	49(69.01)	34(47.89)	24(33.80)	
N-ISR 组	112	2.95±0.82	40(35.71)	34(30.36)	54(48.21)	26(23.21)	33(29.46)	
<i>t</i> / χ^2		1.711	6.540	1.063	7.640	12.004	0.381	
<i>P</i>		0.089	0.011	0.302	0.004	0.001	0.537	

续表 1 ISR 组和 N-ISR 组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	TASC II 分型				下肢动脉病变长度 (cm)	病变部位	
		A 型	B 型	C 型	D 型		双侧	单侧
ISR 组	71	7(9.86)	16(22.54)	36(50.70)	12(16.90)	8.82±1.57	19(26.76)	52(73.24)
N-ISR 组	112	17(15.18)	34(30.36)	45(40.18)	16(14.28)	8.46±1.35	18(16.07)	94(83.93)
<i>t</i> / χ^2			3.193			1.649		3.078
<i>P</i>			0.363			0.101		0.079

组别	<i>n</i>	下肢动脉完全闭塞	支架数量(个)	支架长度(mm)	Hb(g/L)	ALB(g/L)	TC(mmol/L)
ISR 组	71	31(43.66)	2.34±0.67	217.64±45.38	126.37±24.82	37.82±5.17	5.28±0.88
N-ISR 组	112	34(30.36)	2.27±0.62	206.53±42.07	131.81±25.71	38.63±5.36	5.05±0.83
<i>t</i> / χ^2		3.359	0.721	1.688	−1.414	−1.010	1.784
<i>P</i>		0.067	0.472	0.093	0.159	0.314	0.076

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	术后使用药物		
					他汀类药物	抗凝药物	抗血小板药物
ISR 组	71	1.67±0.41	0.94±0.25	2.96±0.58	32(45.07)	44(61.97)	29(40.85)
N-ISR 组	112	1.58±0.37	1.02±0.29	2.83±0.52	54(48.21)	53(47.32)	31(27.68)
<i>t</i> / χ^2		1.537	−1.916	1.575	0.172	3.744	3.418
<i>P</i>		0.126	0.057	0.117	0.678	0.053	0.064

表 2 多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
模型 1					
吸烟史	1.114	0.352	10.019	3.047(1.528~6.074)	0.002
高血压	0.601	0.344	3.053	1.824(0.929~3.580)	0.081
糖尿病	1.178	0.382	9.510	3.248(1.536~8.867)	0.002
FGF21	0.884	0.317	7.780	2.421(1.301~4.506)	0.005
ANXA1	1.052	0.287	13.442	2.864(1.632~5.027)	<0.001
KLF2	−0.697	0.234	8.876	0.498(0.315~0.788)	0.003
常数项	−4.605	1.854	6.170	—	0.013
模型 2					
FGF21	0.869	0.324	7.197	2.385(1.264~4.501)	0.869
ANXA1	1.038	0.311	11.143	2.824(1.535~5.195)	1.038
KLF2	−0.669	0.254	6.946	0.512(0.311~0.842)	−0.669
常数项	−3.730	1.328	7.888	—	−3.730

注:模型 1 为全模型;模型 2 为仅拟合含血清 FGF21、ANXA1、KLF2 的简化模型,用于后续 ROC 曲线分析;—表示无数据。

2.4 联合预测模型的内部验证与临床适用性分

表 3 血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单独及 3 项联合对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的预测效能

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>	约登指数
FGF21	81.69	74.11	252.11 pg/mL	0.807	0.738~0.875	<0.001	0.558
ANXA1	63.38	83.93	1.87 ng/mL	0.796	0.727~0.866	<0.001	0.473
KLF2	74.65	77.68	19.79 pg/mL	0.783	0.716~0.851	<0.001	0.523
3 项联合	83.10	91.96	—	0.918	0.872~0.964	<0.001	0.751

注:—表示无数据。

析 经 Bootstrap 重抽样 100 次验证,联合预测模型的校准曲线与理想曲线一致性良好。见图 1;且 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2 = 6.315$, $P = 0.612$;决策分析曲线显示,在高风险阈值 0.08~0.96 内,血清 FGF21、ANXA1、KLF2 联合模型预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的净获益率优于单一指标预测。见图 2。

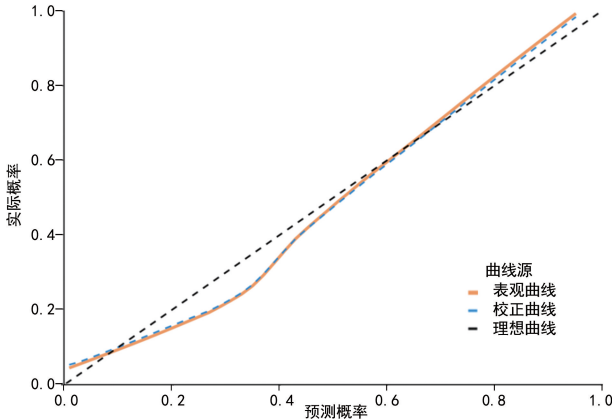


图 1 联合模型的校准曲线

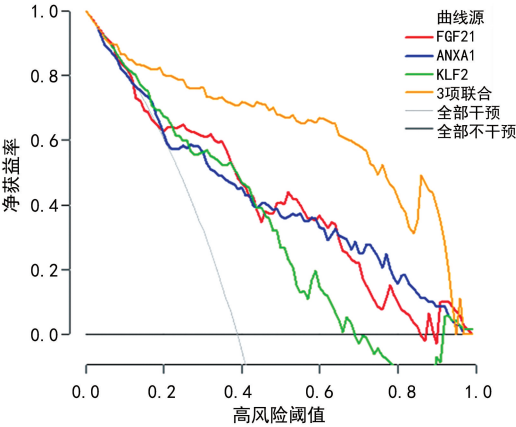


图2 血清 FGF21、ANXA1、KLF2 单一及联合预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的决策分析曲线

3 讨 论

LEASO 患者通常会选择支架植入术进行治疗，在置入过程中，支架支撑血管管壁，疏通血管，同时也会一定程度上损伤血管内皮细胞，部分患者愈合能力低下便会导致在置入支架的血管管腔或附近发生再次狭窄，加重供血不足，严重可导致肢体坏死。ISR 的发生机制较为复杂，与血管内皮功能损伤、炎症反应及氧化应激等密切相关^[12-13]。即使当前支架植入术技术已不断完善，但仍会有部分患者术后发生 ISR。ISR 的发生导致血管畅通性下降，严重影响手术治疗效果^[14-15]。因此，找寻和 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 相关的标志物有重要意义。

FGF21 是一种内分泌激素，参与调节能量稳态、肥胖相关疾病及 AS 的发生、发展过程，当 FGF21 受到压力时会通过代偿性升高，进行脂肪分解、生酮、脂肪酸氧化等适应压力^[16-17]。Ong 等^[18]在多民族 AS 研究中证实，血清 FGF21 水平与亚临床 AS 病变及心血管事件风险呈正相关，其高表达可反映血管内皮损伤程度。Bian 等^[19]针对高血压合并 AS 患者的研究也发现，血清 FGF21 与斑块厚度、狭窄面积呈正相关，推测其通过参与脂质代谢紊乱与放大炎症反应，促进斑块进展^[19]。本研究中，ISR 组血清 FGF21 水平高于 N-ISR 组，且其水平升高是 LEASO 患者支架植入术后发生 ISR 的危险因素。提示 FGF21 上调影响 LEASO 患者术后 ISR 的发生风险。推测 LEASO 患者支架植入过程中导致内皮细胞损伤，可能进一步刺激 FGF21 发生代偿性升高，引起内皮功能障碍，以加速 AS 斑块的形成^[20]。

ANXA1 是一种炎症调控蛋白，广泛存在于血管内皮细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞及巨噬细胞^[21]。夏楠等^[21]研究证实，血清 ANXA1 水平和冠心病患者冠状动脉狭窄程度密切相关。王圆等^[22]在 AS 心血管疾病研究中也发现，血清 ANXA1 对 AS 心血管疾病的发生有较高预测效能。本研究中，ISR 组血清

ANXA1 水平高于 N-ISR 组，且其水平升高是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的危险因素，和魏晓等^[23]报道的 ANXA1 水平与急性冠脉综合征患者术后发生动脉再狭窄相关的结论相符。提示 ANXA1 高水平影响 LEASO 患者术后发生 ISR 风险。推测原因可能为 LEASO 患者术后内皮细胞受损，促进炎症发生，ANXA1 高表达加速 AS 病变，增加 ISR 发生风险^[23]。

KLF2 是一种机械敏感性转录因子，参与血管内皮细胞代谢调控。此外，KLF2 调控的多个基因参与抗血栓、抗氧化及抗炎活性，进而维持内皮细胞稳态，发挥 AS 保护功能^[24-25]。既往研究表明，KLF2 可通过激活腺苷活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1 通路，改善内皮细胞的炎症损伤^[26]。Lei 等^[24]研究证实，KLF2 激活剂可通过上调 KLF2，抑制 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体激活，减轻内皮炎症，从而延缓 AS 进展。本研究中，ISR 组血清 KLF2 水平低于 N-ISR 组，且其水平升高是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的保护因素。提示 KLF2 参与 LEASO 患者术后 ISR 的发生。推测支架植入术导致的血流动力学改变与内皮机械损伤，可能抑制 KLF2 的表达，KLF2 水平降低削弱其对血管内皮的保护作用，使内皮细胞更易受到炎症因子、氧化应激的攻击，进一步加重 LEASO 患者术后血管内皮炎症，从而加速支架附近新 AS 斑块形成，造成 ISR 发生^[24,26]。此外，研究表示，当血管内皮细胞感知到血流层剪切力时，会通过上调转录因子 KLF2 和 KLF4，二者协同作用诱导抗炎程序，抑制血管炎症反应，其表达不足会显著增加 AS 风险，这也为本研究中 KLF2 低表达与 ISR 的关联提供了额外机制支持^[27-28]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示，血清 FGF21、ANXA1、KLF2 对 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 有一定的预测价值，且 3 项指标联合预测的 AUC 显著大于单一指标预测，提示血清 FGF21、ANXA1、KLF2 联合模型预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 效能更高。且联合模型校准曲线与理想曲线一致性较优，拟合度良好，在高风险阈值 0.08~0.96 内，联合模型预测 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生的净获益率优于单一指标预测。提示，血清 FGF21、ANXA1、KLF2 联合模型对于 LEASO 患者支架植入术后 1 年内 ISR 发生有一定的预测价值和临床适用性。其优势在于整合了血管损伤、炎症反应、内皮保护等多个病理环节的分子信号，更全面地反映 ISR 发生的风险状态。同时，本研究还发现有吸烟史、合并糖尿病也是 LEASO 患者支架植入术后 1 年内发生 ISR 的危险因素，和前人研究结果一致^[29]。其中，吸烟释放尼古丁、一氧化碳等

有害物质,直接损伤血管内皮细胞,造成内皮功能障碍,加重炎症反应和血小板聚集,增加血栓形成和 ISR 发生风险^[30]。而糖尿病则通过影响血小板功能、升高血糖水平、加速血管内皮损伤与 AS 斑块进展,最终增加 ISR 发生风险^[31]。这提示临床针对合并吸烟史、糖尿病的 LEASO 患者,术后需加强危险因素管控,结合血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平监测,制订个体化随访与干预方案。

本研究仍存在一定局限性:一方面,未深入探讨 FGF21、ANXA1、KLF2 之间的相互作用机制,三者是否通过共同信号通路调控 ISR 发生尚需进一步试验验证;另一方面,研究为单中心前瞻性研究,样本量相对有限,可能存在选择偏倚,后续需开展多中心、大样本研究验证结论的普适性。

综上所述,LEASO 患者支架植入术后血清 FGF21、ANXA1、KLF2 水平与术后 1 年后发生 ISR 密切相关,三者联合检测可有效提升 ISR 预测效能,为临床术后风险分层与个体化干预提供重要参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 闫磊:研究设计、数据收集、文献查找、论文撰写;乔凯明:提出研究思路、论文数据分析、论文指导;邢宏青:统计分析、协助论文修改。

参考文献

- [1] Cui L, Chen L, Dai Y, et al. Increased level of tim-3⁺ PD-1⁺ CD4⁺ T cells with altered function might be associated with lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. Front Immunol, 2022, 13: 871362.
- [2] Bo Y, Zhang X. The clinical significance of serum HMGB1 in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans after interventional vascular restenosis[J]. Front Surg, 2023, 9: 1031108.
- [3] Grant C, Cuddeback J K, Alabi O, et al. Perspectives on lower extremity peripheral artery disease: a qualitative study of early diagnosis and treatment and the impact of health disparities[J]. Popul Health Manag, 2023, 26(6): 387-396.
- [4] 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.
- [5] Tabari F S, Karimian A, Parsian H, et al. The roles of FGF21 in atherosclerosis pathogenesis[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(1): 103-114.
- [6] Geng L, Lam K S L, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 654-667.
- [7] Zhou C, Lin Z, Cao H, et al. Anxa1 in smooth muscle cells protects against acute aortic dissection[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(6): 1564-1582.
- [8] Park C, Baek K I, Jo H. Saving KLF2/4 from γ -protocad-

- herin to reduce vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Nat Cardiovasc Res, 2024, 3(9): 1021-1023.
- [9] Tamargo I A, Baek K I, Xu C, et al. HEG1 protects against atherosclerosis by regulating stable flow-induced KLF2/4 expression in endothelial cells[J]. Circulation, 2024, 149(15): 1183-1201.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 10(1): 1-18.
- [11] Ho K J, Owens C D. Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis[J]. J Vasc Surg, 2017, 65(2): 545-557.
- [12] 张文洁, 张曼, 林孟如, 等. 下肢动脉硬化闭塞症支架植入术后支架内再狭窄的危险因素分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2024, 10(12): 1423-1427.
- [13] Wang Z, Ma S. Plasma miR-21-5p and miRNA-93-5p levels as early assessment tools for in-stent restenosis following endovascular stenting treatment in patients with lower extremity atherosclerotic disease[J]. Tohoku J Exp Med, 2025, 264(4): 185-192.
- [14] 单绍银, 赵刘兵, 童垣皓, 等. 血清 Lipocalin-2、Ficolin-2 与下肢动脉硬化闭塞症介入治疗后血管再狭窄的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(2): 181-186.
- [15] Müller A, Bradaric C, Kafka A, et al. Prevalence and patterns of in-stent neoatherosclerosis in lower extremity artery disease[J]. EuroIntervention, 2023, 18(17): 1462-1470.
- [16] Liu C, Schönke M, Zhou E, et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(2): 489-502.
- [17] Keipert S, Ost M. Stress-induced FGF21 and GDF15 in obesity and obesity resistance[J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(11): 904-915.
- [18] Ong K L, Campbell S, Wu B J, et al. Relationship of fibroblast growth factor 21 with subclinical atherosclerosis and cardiovascular events: multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2019, 287: 46-53.
- [19] Bian J, Chen L, Li Q, et al. Relationship between serum FGF21 and vWF expression and carotid atherosclerosis in elderly patients with hypertension[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 6777771.
- [20] 冯薇, 王鑫, 季春瑞, 等. 血清 ANGPTL8、FGF21 水平诊断 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(9): 1376-1380.
- [21] 夏楠, 李庆云, 巩箫音, 等. 心脏超声参数联合血清 CK-MB、AnxA1、BNP、cTnT 与冠心病患者冠状动脉粥样硬化的相关性及其疾病诊断价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(10): 1101-1106.
- [22] 王圆, 赵立丹, 黄馨凉. 血清 AnxA1、CLU 和 GAR 对 ASCVD 的预测价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2025, 34(5): 664-669.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.013

2022—2024 年某地区住院儿童急性呼吸道感染病原体流行特征分析*

梁 川¹,王 丽¹,周 姝¹,田玉华²,罗 丹³

1. 四川省绵阳市中医医院检验科,四川绵阳 622500;2. 四川省绵阳市中医医院急诊科,四川绵阳 622500;
3. 四川省成都市第二人民医院检验科,四川成都 610021

摘 要:**目的** 分析 2022—2024 年某地区住院儿童急性呼吸道感染(ARI)病原体流行特征。**方法** 分析 2022 年 1 月至 2024 年 12 月四川省绵阳市中医医院收治的 5 049 例 ARI 患儿的临床资料。收集患儿痰和/或咽拭子标本进行细菌培养鉴定;使用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测常见 6 种呼吸道病原体[甲型流感病毒(FluA)、乙型流感病毒(FluB)、呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(ADV)、肺炎支原体(MP)、肺炎衣原体(CP)]。**结果** 5 049 例 ARI 患儿中,有 2 221 例患儿至少检测出 1 种病原体,病原总检出率为 43.99%(2 221/5 049);3 451 例患儿完成细菌培养鉴定,细菌检出率为 23.01%(794/3 451),其中以肺炎链球菌(13.56%)检出率最高。4 802 例患儿完成呼吸道病原体检测,病毒检出率为 4.44%(213/4 802),以 FluB(2.58%)检出率最高,非典型病原体检出率为 30.74%(1 476/4 802),以 MP(29.49%)检出率最高。3 204 例患儿完成全部病原体检查,合并感染检出率为 7.62%(244/3 204),以细菌合并非典型病原体(4.18%)检出率最高。3~<6 岁、6~12 岁患儿肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、合并感染检出率均低于<1 岁、1~<3 岁患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3~<6 岁患儿流感嗜血杆菌检出率低于 1~<3 岁患儿($P<0.05$)。3~<6 岁患儿 FluB、CP 检出率均高于<1 岁、1~<3 岁患儿,RSV 检出率高于<1 岁患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。6~12 岁患儿 RSV、CP 检出率均高于<1 岁、1~<3 岁患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。6~12 岁患儿 MP 检出率均高于<1 岁、1~<3 岁、3~<6 岁患儿,且 1~<3 岁、3~<6 岁患儿 MP 检出率高于<1 岁患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。女童 FluB、RSV 及 MP 检出率均高于男童,合并感染检出率低于男童,差异均有统计学意义($P<0.05$)。春、冬季肺炎链球菌、FluB 检出率均高于夏、秋季,冬季 MP 检出率高于春、夏、秋季,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2023、2024 年患儿 RSV、FluA 检出率高于 2022 年,2023 年 MP 检出率高于 2022 和 2024 年,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 2022—2024 年某地区儿童 ARI 的主要病原体为肺炎链球菌、FluB 及 MP,混合感染中以细菌合并非典型病原体为主。不同病原体检出率与年龄、性别、季节及年份因素有关,应针对儿童不同年龄分布特点、性别差异、发病季节规律及年份特征有针对性加强防范。

关键词:急性呼吸道感染; 儿童; 荧光聚合酶链反应; 病原学; 流行病学

中图法分类号:R725.6;R373.9 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)15-2096-07

Analysis of the epidemiological characteristics of pathogens causing acute respiratory infections
in hospitalized children in a certain region from 2022 to 2024*

Liang Chuan¹,Wang Li¹,Zhou Shu¹,Tian Yuhua²,Luo Dan³

1. Department of Laboratory, Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mianyang, Sichuan
622500, China; 2. Department of Emergency, Mianyang Hospital of Traditional Chinese
Medicine, Mianyang, Sichuan 622500, China; 3. Department of Laboratory, the Second People's
Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610021, China

Abstract:**Objective** To analyze the epidemiological characteristics of pathogens causing acute respiratory infections (ARI) in hospitalized children in a certain region from 2022 to 2024. **Methods** The clinical data of 5 049 children with ARI admitted to the Mianyang Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2022 to December 2024 were analyzed. Sputum and/or throat swab specimens of the children were collected for bacterial culture and identification. Common 6 respiratory pathogens [influenza A virus (FluA), influenza B virus (FluB), respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus (ADV), pneumococcus (MP), chlamydia pneumoniae (CP)] were detected by using real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (PCR). **Results** Among

* 基金项目:四川省医学青年创新科研课题项目(S20119)。
作者简介:梁川,男,副主任技师,主要从事血液学检验方向的研究。
引用格式:梁川,王丽,周姝,等. 2022—2024 年某地区住院儿童急性呼吸道感染病原体流行特征分析[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2096-2102.