Asian Case Reports in Vascular Medicine 亚洲心脑血管病例研究, 2023, 11(2), 9-16
Published Online May 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acrvm
https://doi.org/10.12677/acrvm.2023.112002

冠心病患者血清TLR4水平增高及其与TLR4基因突变和临床的关系的研究

黄　达[1*]，潘兴寿[1]，邹才华[2]，梁　烨[3]，李天资[1]，李近都[4#]

[1]右江民族医学院附属医院心内科，广西　百色
[2]右江民族医学院附属医院腺体外科，广西　百色
[3]右江民族医学院附属医院教学部，广西　百色
[4]广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科，广西　南宁

收稿日期：2023年8月4日；录用日期：2023年10月7日；发布日期：2023年10月17日

摘　要

目的：探讨冠心病患者血清TLR4水平增高及其与TLR4基因突变和临床的关系。方法：选取PCI术的冠心病患者286例，检测血清TLR4水平，将TLR4 ≥ 3.50 ng/ml列入高水平组，<3.5 ng/ml列入低水平组，比较两组患者的体质指数(BMI)、血压、血脂、血糖、血尿酸、C反应蛋白(CRP)、β2微球蛋白(β2MG)、白细胞介素6 (IL6)和toll样受体4 (TLR4)基因rs4986790、rs4986791位点碱基水平。结果：血清TLR4高水平组TLR4基因突变率高于低水平组，TLR4高水平组患者BMI、收缩压、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、血尿酸、β2MG、CRP、IL6水平高于低水平组(P < 0.01或P < 0.05)。结论：血清TLR4水平增高的冠心病患者其TLR4基因突变率高，代谢紊乱，炎症因子活跃。

关键词

冠状动脉狭窄，介入治疗反应，支架内再狭窄，toll受体4，基因突变

Study on the Relationship between the Increased Serum TLR4 Level and TLR4 Gene Mutation and Clinic in Patients with Coronary Heart Disease

Da Huang[1*], Xingshou Pan[1], Caihua Zou[2], Ye Liang[3], Tianzi Li[1], Jindu Li[4#]

[1]Cardiology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi
[2]Gland Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University, Baise Guangxi

*第一作者。
#通讯作者。

文章引用: 黄达, 潘兴寿, 邹才华, 梁烨, 李天资, 李近都. 冠心病患者血清 TLR4 水平增高及其与 TLR4 基因突变和临床的关系的研究[J]. 亚洲心脑血管病例研究, 2023, 11(2): 9-16. DOI: 10.12677/acrvm.2023.112002

[3]Teaching, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University, Baise Guangxi
[4]Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Baise Guangxi

Received: Aug. 4th, 2023; accepted: Oct. 7th, 2023; published: Oct. 17th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the relationship between the increased level of serum TLR4 and TLR4 gene mutation in patients with coronary heart disease (CHD). Methods: Serum TLR4 levels were measured in 286 patients with coronary heart disease undergoing PCI. Patients with TLR4 ≥ 3.50 ng/ml were classified as a high-level group, and those with TLR4 ≥ 3.5 ng/ml were classified as low level group, body mass index (BMI), blood pressure, blood lipids, blood glucose, serum uric acid, c-reactive protein (CRP), β2 microglobulin (β2 MG), interleukin 6 (IL6) and RS4986790, RS4986791 of toll-like receptor 4 (TLR4) gene were compared between the two groups. Results: The mutation rate of the TLR4 gene in the high-level group was higher than that in the low-level group, the levels of BMI, systolic blood pressure, total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, serum uric acid, β2 mg, CRP and IL-6 were higher in the high TLR4 group than in the low TLR4 group (P & Lt; 0.01 or P & Lt; 0.05). Conclusion: Patients with high serum TLR4 levels have a high mutation rate of the TLR4 gene, metabolic disorder and active inflammatory factors.

Keywords

Coronary Artery Stenosis, Interventional Therapy Response, In-Stent Restenosis, Toll Receptor 4, Gene Mutation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

冠脉内支架植入术(Intracoronary Stenting, IS)是对冠脉血管狭窄、供血不足引起严重临床症状的患者，将金属支架永久性植入冠脉狭窄病变处，经球囊扩张和支架膨胀支撑狭窄管壁，以保持冠脉开放，是改善梗塞性缺血患者病情危重最有效的方法，广泛用于临床[1]。然而被植入段血管的炎症反应，管壁弹性回缩，内膜增生等，有不少患者出现支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)情况，成为 IS 患者生命安全的又一障碍，其机制还不十分清楚，目前认为与遗传和环境因素密切相关[2]。Toll 样受体(Toll-Like Receptors, TLR)蛋白在免疫应答中有重要作用，是机体抵抗感染、异物和损伤等炎症反应的起始因子，其在血管疾病发生发展过程中的潜在作用备受关注[3]，TLR 基因突变在 ISR 病变中扮演角色的研究报道还不多见。为探讨 ISR 的临床特征，本文收集 137 例患者，检测体质指数(BMI)、血压、血脂、血糖、C 反应蛋白(CRP)、β2 微球蛋白(β2MG)、白细胞介素 6 (IL6)和 toll 样受体 4 (TLR4)基因 rs4986790、rs4986791 位点碱基，为早期识别和有效防控 ISR 提供理论依据。

2. 对象和方法

1) 主要仪器与试剂：美国 Bio-Rad PTC-200 PCR 仪(Bio-Rad Laboratories 公司生产，由天津伟思实验

仪器科技有限公司提供)，3730XL 测序分析仪和 POP-7™高分子聚合物(Applied Biosystems™公司生产，由赛默飞世尔科技[中国]有限公司提供)，Gel Doc XR + BIO-RAD 全自动凝胶成像系统(Bio-Rad Laboratories 公司生产，上海艾研生物科技有限公司提供)，超微量分光光度计 Nano Vue (GE Healthcare 公司，广州市龙煜生物科技有限公司由提供)，DYCP-34A 琼脂糖水平电泳仪(北京六一生物科技有限公司生产，由天津伟思实验仪器科技有限公司提供)。ABI 3100 全自动序列分析仪(美国 ABI 公司)。主要试剂：QIAamp DNA Blood Maxi 血液基因组 DNA 提取试剂盒(德国 QIAGEN 公司生产，由广西根辽生物技术有限公司提供)，Premix Ex Taq™ Version 2.0 (Loading dye mix 生产，广西助研基因科技有限公司提供)，Tris-硼酸盐-EDTA (Tris-borate-EDTA) powder (TAKARA 公司生产，广西助研基因科技有限公司提供。HITACHI 7600-020 ISE 全自动生化仪，生产企业：株式会社日立高新技术。经营企业：日立高新技术(上海)国际贸易有限公司。批准文号：国食药监械(进)字 2011 第 2401157 号。Pyro Mark Q24MDx 实时定量焦磷酸序列分析仪测序，生产企业：德国凯杰(QIAgen)生物公司。供应商：凯杰企业管理(上海)有限公司。使用德国 Pyro Mark Q24 软件对结果进行分析。

2) 伦理审查：项目组经过《人体标本使用和伦理审查申请表》报批程序，经本校伦理委员会审查，认为“符合伦理有关章程”并准予实施；人体标本使用经过患者知情并签署同意书。

2.1) 入选与分组：选取 2019 年 1 月~2022 年 12 月在本院行支架植入术的患者，于术后≥3 个月冠状动脉造影复查，患者有≥1 处支架内再狭窄，狭窄程度 > 50%的 137 例患者列入再狭窄组(ISR)，将同期行支架植入术，支架内无再狭窄或狭窄程度 ≤ 10%的患者 131 例列入非再狭窄组(NISR)。排除有严重的肝、肾、脑功能损害，感染、风湿、恶性肿瘤及近期有手术史或外伤史，且持续冠心病二级预防。再狭窄组 137 例，男 101 例，女 36 例，年龄 43~69 (平均 54.20 ± 5.02)岁，非再狭窄组 131 例，男 91 例，女 40 例，年龄 45~77 (平均 57.14 ± 7.78)岁，两组性别构成差异无统计学意义($X^2 = 0.597$, $P = 0.440$)，再狭窄组年龄水平较非再狭窄组低，差异有统计学意义($t = 3.682$, $P = 0.000$)。

2.2) 调查方法：调查受检者年龄，性别，患病史，检测血压，身高，体重。受检者先测身高、体重，后测量血压。测量血压用汞柱血压计，受检者取坐位右前臂测量，测量前不吸烟、饮酒、浓茶或咖啡，不作剧烈运动，保持安静休息 ≥ 30 min。平坐 5 min 后行血压测量，每例受检者连续测量 3 次，每次间隔 ≥ 120 S，取三次血压计数的平均值为受检者血压。

2.3) 用于基因检测血液标本采集与处置：① 用于血脂，血糖、血尿酸、CRP、β2-MG 和 IL6 检测血液标本采集与处置：受检者禁食 ≥ 10 H，于早晨 6:30~9:30 采取坐位，用 EDTA 抗凝管抽肘静脉血 5 ml，以 3000 r/min 离心 10 min，标本置室温 20℃于 3 小时内测定，检测试剂盒购自德国 BAYER 公司生产，由广西根辽生物技术有限公司提供。总胆固醇、甘油三酯用酶法(COD-PAP)，血糖用氧化酶法，CRP 用胶乳增强免疫散射比浊法，β2-MG 用放射免疫法，IL6 检测用电化学发光。② 基因组 DNA 提取：用 EDTA 抗凝管采集受检者外周静脉血 3 ml，置于 20℃室温 2 H 内提取。

3) 基因组提取及扩增反应：全血 DNA 提取：用 QIAGEN QIAamp DNA Mini Kit 试剂盒提取。收集所有样本的外周血 2 ml，采用全血 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA (北京艾德莱)，DNA 样本采用微量分光光度计定量，并于−70℃环境下保存备用。采用核酸定量分析仪检测 DNA 浓度及 A260/A280 比值，比值在 1.7~2.0 之间的样本作为 PCR 扩增模板。DNA 模板保存在−20℃环境下备用。扩增包括 TLR4 rs4986790 和 rs4986791 位点碱基。扩增反应体系为 25 μL，包括 10 × Buffer 4 μL、dNTPs 4 μL、上游引物 2 μL、下游引物 2 μL、Taq DNA 聚合酶 0.5 μL、DNA 模板 3 μL、无酶双蒸水 9.5 μL。PCR 反应条件为预变性 95℃ 5 min，变性 94℃ 30 s，退火 45 s，延伸 72℃ 1 min，终末延伸 72℃ 10min，共循环 35 次。取 5 μL PCR 扩增产物于含溴化乙锭(0.5 μg/mL)的 2%琼脂糖凝胶中电泳。

4) 位点引物和基因表型：(1) 位点引物：TLR4 rs4986790 (c.896A/G, Asp299Gly)和 rs4986791 (c.

1196C /T, p.Thr399Iil)位点的表型鉴定引物由杭州联川生物技术有限公司合成。TLR4 rs4986790 位点上游引物序列为 F:5'-GATTAGCATACTTAGACTACTACCTCCA TG-3' (退火温度 51℃、产物长度 415 bp)，下游引物序列 R: 5'-GATCAACTTCTGAAAAAG CATT CCCAC-3' (退火温度 54℃、产物长度 362 bp)。TLR4 rs4986791 位点上游引物序列为 F:5'-GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTTGGGAGAA-3' (退火温度 52℃、产物长度 248 bp)，下游引物序列 R:5'-ACCTGAAGACTGGAGAGTGAGTTAAATGCT-3' (退火温度 55℃、产物长度 406 bp)。(2) 基因扩增：反应条件为：94℃预变性 3 min，94℃变性 30 s，退火 30 s，72℃延伸 45 s，循环 35 次扩增，随后 72℃延伸 5 min。采用聚合酶链式反应－限制性片段长度多态性技术行基因分型，酶切产物采用 3%琼脂糖凝胶电泳进行分型。PCR 试剂盒购自 Takara 公司，限制性内切酶为快反应内切酶购自 Thermo 公司。(3) 基因表型：将 TLR 基因 rs4986790 表型为 c.896A，299Asp 和 rs4986791 表型为 c. 1196CT，p. 399 Thr 列入野生表型组。rs4986790 表型为 c.896G，299 Gly 和 rs4986791 表型为 c. 1196T，p. 399Iil 列入突变表型组。

5) 统计学方法：应用 SPSS 22.0 和 Haploview 4.2 软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用独立样本 t 检验；计数资料以率(%)表示，采用 X^2 检验；等位基因频率采用基因计数法计算，Hardy-Weinberg 平衡检验采用拟合优度 X^2 检验，连锁平衡检验和单倍型分析采用 Haploview 4.2 分析；所有检验均为双侧 $\alpha \geq 0.05$ 水准为差异有显著性意义。

3. 结果

1) 冠心病患者血清 TLR4 水平与 TLR4 基因突变的关系血清 TLR4 高水平组患者 TLR4 基因突变率 27.58%，血清 TLR4 低水平组为 4.4%，血清 TLR4 高水平组 TLR4 基因突变率高于低水平组，两组 TLR4 基因突变率差异有统计学意义($X^2 = 15.952$，P = 0.000)，见表 1。

Table 1. The relationship between serum TLR4 level and TLR4 gene mutation in patients with coronary heart disease
表 1. 冠心病患者血清 TLR4 水平与 TLR4 基因突变的关系

组别	N	基因野生组(%)	基因突变组(%)
高水平组	210	145 (72.5)	55 (27.5)
低水平组	58	65 (95.6)	3 (4.4)
X^2 检验		$X^2 = 15.952$	P = 0.000

Table 2. The relationship between serum TLR4 level and metabolism, inflammatory factors in patients with coronary heart disease [$\bar{x} \pm s$, (N)]
表 2. 冠心病患者血清 TLR4 水平与代谢、炎症因子水平关系[$\bar{x} \pm s$, (N)]

分组	高水平组(200)	低水平组(68)	T	P
TRL4	4.96 ± 1.06	2.75 ± 0.51	16.579	0.000
BMI	25.66 ± 2.56	24.31 ± 2.34	7.208	0.000
收缩压(mmHg)	157.22 ± 15.34	155.75 ± 14.79	6.920	0.000
舒张压(mmHg)	99.49 ± 9.31	96.68 ± 8.33	2.332	0.020
总胆固醇(mmol/l)	4.78 ± 1.21	3.91 ± 1.24	5.087	0.000
甘油三酯(mmol/l)	1.64 ± 1.41	1.21 ± 0.96	2.336	0.022
空腹血糖(mmol/l)	5.87 ± 0.94	5.52 ± 0.72	2.629	0.011
血尿酸(μmol/l)	381.77 ± 102.10	353.93 ± 81.15	20.39	0.045
β2MG(mg/l)	3.48 ± 0.797	2.10 ± 0.47	13.571	0.000
CRP(mg/l)	5.56 ± 1.427	3.57 ± 1.847	9.173	0.000
IL6(ng/l)	8.51±1.06	8.38±0.90	1.034	0.303

2) 冠心病患者血清 TLR4 水平与代谢、炎症因子水平关系 TLR4 高水平组患者 BMI、收缩压、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、血尿酸、β2MG、CRP、IL6 水平高于低水平组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)，见表 2。

4. 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic Heart Disease, CHD)是由多种因素引起的血管损害造成局部血运阻塞性障碍，而发生心肌严重性持久性缺血缺氧，导致局部心肌坏死，而产生的突发性症状，具有发病率高、致病因素复杂、病情紧急、病死率高等特点，严重影响患者生命健康[4]。经皮穿刺血管成形术(Pereu Taneoustransluhal Angioplasty, PTA)是通过球囊导管对狭窄血管扩张成形，达到恢复供血的一种微创技术，如激光血管消融术(Laser Vascular Ablation, LVA)、粥样斑块切除术(Removal of Atherosclerotic Plaque, RAP)、血管球囊扩张术(Balloon Angioplasty, BA)和冠脉内支架植入术(Intracoronary Stenting, IS)等，可有效消除狭窄、保障血管通畅，有效恢复心肌血供，改善患者临床症状，广泛用于临床，备受青睐[5]。支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)是 IS 患者临床上较为常见的严重的并发症，对患者的生活质量和生命健康影响极大，也是后 IS 临床较为棘手的难题[5]。临床资料表明，ISR 发生率在 5%以上[6]。ISR 局部病变特征主要是急性或亚急性斑块脱落、血管壁弹性回缩、血管重塑、内膜增生和支架内动脉粥样硬化。其机制与病变血管弹性回缩、内膜增生和管壁重塑等有关。主要原因与患者的基础疾病控制不好、植入支架对血管的机械性损伤有关[7]。

Toll 样受体(TLR)是参与天然免疫的一类重要蛋白质分子，也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁，当微生物等致病物质突破机体的物理屏障进入体内时，TLR 可以识别它们并激活机体产生免疫细胞应答[8]。已经发现人体 TLRs 家族成员有 11 个，其中 TLR1、2、3、6 和 10 基因定位于 4 号染色体，TLR5 定位于 1 号染色体，TLR9 定位于 3 号染色体，TLR7 和 8 定位于 x 号染色体。TLR4 基因位于 9 号染色体(9q33.1)，基因全长 20,333 碱基对，包含 4 个外显子，3 个内含子，编码 839 个氨基酸残基(Amino Acids, AA)的蛋白质[9]。TLR4 基因表达量有组织特异性，在淋巴、单核、巨噬、树突状、多形核白细胞和脾脏等组织细胞中表达比较高[10]。TLR4 在免疫系统中的主要作用是参与介导机体对病原体感染等引起的炎症反应，并参与多种疾病的发生发展[11]。其机制比较复杂，TLR4 在炎症反应过程中，通过与炎症配体结合，激活以 TLR4 为媒介的信号转导途径[12]。当 TLR4 与炎症配体结合时，被炎症配体修饰的 TLR4 复合蛋白通过衔接蛋白－髓样分化因子 88 (Myeloid Differentiation Protein-88, MyD88)激活白介素 1 受体相关激酶(IL-1 Receptor Associating Kinase, IRAK)。再通过衔接蛋白肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (TNF Receptor-associated Factor-6, TRAF-6)刺激核因子 NFκB (Nuclear FactorκB，NFκB)和促分裂原活化蛋白(MAP)激酶等，实现其转录活性[13]。多项研究表明，TLR4 与许多炎症、免疫和肿瘤疾病相关，Kolek 等报道[14]，TLR4Asp299Gly 等位基因与 CRP 水平降低有关，同时也降低了冠状动脉造影和临床糖尿病的风险。这些发现表明，先天性免疫反应的下调有利于改善 CAD 和糖尿病风险，并可能为遗传风险分层和治疗靶向提供新的基础。Chen 等报道[15]，过去的研究表明，TLR4 基因 Asp299Gly (rs4986790)位点多态性与冠状动脉疾病(CAD)之间的关系存在相互矛盾的结果。评估 TLR4 基因 Asp299Gly 多态性对 CAD 风险，CRP 水平和狭窄冠状动脉数量的影响，以及研究 G 等位基因携带者是否会从他汀类药物治疗中获益更多。认为 TLR4 基因 Asp299Gly 基因位点多态性与 CAD 的发病及其 CRP 水平无显著性关联。Liu 等报道[16]，TLR4 基因 rs4986790 和 rs4986791 位点多态性对脓毒症的易感性可能没有统计学意义的影响。Kurt 等报道[17]，TLR4 基因 rs4986790 位点多态性与肺癌之间没有发现任何相关性，而 TLR4 基因 rs4986791 突变表型与肺癌风险相关。Meliţ 等报道[18]，TLR4 基因 rs4986790 and rs4986791 位点多态性与幽门螺杆菌感染的保护性因素有关，突变表型是幽门螺杆菌感染的危险因素。魏巴金等报道[19]，TLR4 基因 rs4986790 位点 SNP 不仅影响其蛋白质表达水平，还影响 TLR4 及下游相关基因的激活，影响移植

术后受者预后以及并发症发生情况。孙亚楠等报道[20]，TLR4 基因 rs4986790 位点的多态性与宫颈癌发病风险存在明显关联，携带 GA、GG 和 TT 基因型的个体具有潜在的宫颈癌易感性。苗蕾等报道[21]，TLR4 基因 rs4986790、rs4986791 和 rs7873784 这 3 个位点表型及等位基因频率与高尿酸血症和痛风无关，但携带 rs2770150 GA 表型的高尿酸血症患者可能更容易发展为痛风。张文嘉等报道，未发现 TLR4 基因 rs4986790 位点、rs4986791 位点多态性与华支睾吸虫易感性有关[22]。

本组资料显示，支架内血管狭窄组 TLR4 基因 rs4986790 和 rs4986791 位点碱基突变率高于支架内非血管狭窄组，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

众多研究表明，体质指数(BMI)、血压、血脂、血糖、血尿酸是冠脉疾病的独立危险因素[23]。C 反应蛋白(C-Reaction Protein, CRP)是机体受到炎症刺激时由肝细胞合成的一种细胞因子，是机体非特异性免疫机制的一部分，CRP 可与细胞膜上磷酸胆碱配体结合，激活补体和单核吞噬细胞系统，将病理物质或病原体清除。血液中 CRP 水平在炎症活动期、组织损伤时升高，病情恢复时降至正常水平[24]。β2 微球蛋白(β-2-microglobulin, β2MG)，是淋巴细胞抗原(HLA)的轻链(β 链)部分，主要由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞分泌。血液中 β2-微球蛋白水平在炎症、肾功能衰竭和肿瘤时升高，病情恢复时降至正常水平。白细胞介素 6 (IL6)主要由单核巨噬细胞、辅助性 T 细胞 2 (Th2)、血管内皮细胞、成纤维细胞产生。IL6 通过活化囊依赖淋巴细胞(B 细胞)和胸腺依赖淋巴细胞(T 细胞)参与炎症反应，在炎症反应中起重要作用。IL6 血液中水平在炎症活动期、组织损伤时升高，病情恢复时降至正常水平[25]。冯玉婧等报道[26]，冠脉支架植入术后 CRP 及 IL-6 水平下降不理想的患者，支架内再狭窄发生率高。药物涂层球囊扩张成形术有助于降低 CRP 及 IL-6 水平，从而降低支架内再狭窄的发生率，减轻炎症反应，具有良好的安全性和有效性。梁燕等报道[27]，CHD 患者 PCI 术后发生 ISR 与合并糖尿病、CRP、β2MG 水平高和支架长度等因素有关。

本组资料显示，血清 TLR4 高水平组 TLR4 基因突变率高于低水平组，TLR4 高水平组患者 BMI、收缩压、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、血尿酸、β2MG、CRP、IL6 水平高于低水平组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。证明血清 TLR4 水平增高的冠心病患者其 TLR4 基因突变率高，代谢紊乱，炎症因子活跃。

课题组认为，支架内再狭窄是冠脉支架植入术者常见的并发症，严重影响患者生命健康，成倍增加治疗成本和社会负担重。对于血管支架植入术的患者，应当积极预防支架内再狭窄的发生，定时监测支架植入血管局部状况，及早发现支架内再狭窄及时处理。为提高冠脉支架植入术的高安全性和有效性，我们建议：对于行血管支架植入术的患者，加强围手术期管理，术前应当做好支架内再狭窄风险评估并采取分类防控措施：1、对于支架内再狭窄的非高危患者，保持良好的生活习惯，营养均衡，控制高蛋白高脂肪食物，多吃谷类豆类食物和蔬菜水果，不抽烟，少喝酒，适当运动，保持体重、血压、血糖、血脂和血尿酸在正常水平。2、对于携带支架内再狭窄高风险的患者，采取严格的防控措施，例如终生服用抗血脂药物，坚持服用抗血小板药物≥1 年，控制体重、血压、血糖、血脂和血尿酸水平。

基金项目

广西壮族自治区卫生健康委员会课题(Z2014525)；百色市科学基金(百科 20222940)。

参考文献

[1] Giustino, G., Colombo, A., Camaj, A., *et al*. (2022) Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **80**, 348-372. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.017

[2] Istanbullu, O.B. and Akdogan, G. (2022) Influences of Stent Design on In-Stent Restenosis and Major Cardiac Outcomes: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular Engineering and Technology*, **13**, 147-169. https://doi.org/10.1007/s13239-021-00569-0

[3] 韦宝敏，潘兴寿，李天资，等. H 型高血压患者 MTHFR C677T 基因多态性及其与血压、HCY 水平的关系[J]. 检

验医学与临床, 2021, 18(7): 889-892.

[4] Figtree, G.A., Adamson, P.D., Antoniades, C., *et al*. (2022) Noninvasive Plaque Imaging to Accelerate Coronary Artery Disease Drug Development. *Circulation*, **146**, 1712-1727. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060308

[5] 蓝家富, 李近都, 李天资. 甲硫氨酸腺苷转移酶基因与临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2020(3): 165-171.

[6] 言纬, 潘兴寿, 李近都, 等. 心电射频消融术在急性冠状动脉综合征伴频发性室性早搏患者复律治疗中的应用观察[J]. 山东医药, 2023, 63(5): 23-26.

[7] Wang, Z., Yang, J., Li, C., *et al*. (2023) Dynamic Assessment of the Left Main-Left Circumflex Bending Angle: Implications for Ostial Left Circumflex Artery in-Stent Restenosis after Successful Two-Stent PCI. *International Journal of Cardiology*, **378**, 11-19. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.030

[8] Mhmoud, N.A. (2023) Association of Toll-like Receptors 1, 2, 4, 6, 8, 9 and 10 Genes Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in Sudanese Patients. *ImmunoTargets and Therapy*, **12**, 47-75. https://doi.org/10.2147/ITT.S404915

[9] 陆荣臻, 黄江南, 潘兴寿, 等. 不同降压模式在老年高血压合并冠心病患者 PCI 术后的应用效果研究[J]. 天津医药, 2023, 51(3): 277-281.

[10] Wahyuningtyas, R., Wu, M.L., Chung, W.B., Chaung, H.C. and Chang, K.T. (2023) Toll-Like Receptor-Mediated Immunomodulation of Th1-Type Response Stimulated by Recombinant Antigen of Type 2 Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV-2). *Viruses*, **15**, Article 775. https://doi.org/10.3390/v15030775

[11] 赖腾芳, 李近都, 邹才华, 等. 石斛多糖抑制自发性高血压大鼠晚期糖基化终产物受体 mRNA 的有效剂量观察[J]. 广东医学, 2020, 41(2): 109-112.

[12] Li, H., Huynh, T.N., Duong, M.T., *et al*. (2023) ACAT1/SOAT1 Blockade Suppresses LPS-Mediated Neuroinflammation by Modulating the Fate of Toll-Like Receptor 4 in Microglia. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5616. https://doi.org/10.3390/ijms24065616

[13] 言纬, 李近都. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 Kexin9 型及其与脂类物质代谢紊乱、动脉硬化性疾病关系的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(24): 2909-2912.

[14] Kolek, M.J., Carlquist, J.F., Muhlestein, J.B., *et al*. (2004) Toll-Like Receptor 4 Gene Asp299Gly Polymorphism Is Associated with Reductions in Vascular Inflammation, Angiographic Coronary Artery Disease, and Clinical Diabetes. *American Heart Journal*, **148**, 1034-1040. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.049

[15] 梁烨, 邹才华, 李近都, 等. 石斛药用次生代谢产物及其基因克隆研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5511-5514.

[16] Liu, R., Mo, Y.Y., Wang, H.L., *et al*. (2016) The Relationship between Toll Like Receptor 4 Gene rs4986790 and rs4986791 Polymorphisms and Sepsis Susceptibility: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 38947. https://doi.org/10.1038/srep38947

[17] 蓝家富, 梁烨, 李近都, 等. 高血压合并原发性醛固酮增多症患者肾上腺超声声像回声强度与临床特征的关系[J]. 广西医学, 2022, 44(2): 149-153.

[18] Meliţ, L.E., Mărginean, C.O., Bănescu, C., *et al*. (2019) The Relationship between TLR4 rs4986790 and rs4986791 Gene Polymorphisms and *Helicobacter pylori* Infection in Children with Gastritis. *Pathology—Research and Practice*, **215**, Article ID: 152692. https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152692

[19] 魏巴金, 周琳. Toll 样受体家族基因多态性与移植后相关疾病研究进展[J]. 中华移植杂志(电子版), 2016, 10(2): 92-96.

[20] 孙亚楠, 杨红玉, 郭婧. TLR4 基因多态性与宫颈癌易感性的关联性分析[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(1): 29-33.

[21] 农茜, 潘兴寿, 李天资, 等. 那坡县彝族居民高血压流行特征及其与血脂血糖血尿酸的关系[J]. 右江医学, 2019, 47(7): 485-489.

[22] 张文嘉, 王学燕, 甘晓琴. Toll 样受体(TLR)基因多态性与华支睾吸虫易感性的关联研究[J]. 应用预防医学, 2022, 28(1): 6-10.

[23] 黄恩赞, 杨发奋, 梁烨, 等. 野芭蕉茶饮者血压血脂血糖和血尿酸水平的变化及其临床意义[J]. 右江医学, 2014, 42(5): 518-520.

[24] 陈祥文, 梁烨, 李天资, 等. 凤山县壮族居民生活习惯及高血压患病情况调查[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(9): 1363-1365.

[25] 韦彤雁, 蒙兰青, 李天资, 等. 高血压伴腔隙性脑梗死患者危险因素关联性分析[J]. 右江医学, 2015, 43(4):

401-404.

[26] 王大鹏, 冯玉婧, 裴建军. 药物涂层球囊扩张成形术对颈动脉支架内再狭窄患者术后再狭窄及炎症因子水平的影响[J]. 中国医刊, 2023, 58(4): 409-412.

[27] 李丽玲, 彭宁福, 李近都, 等. 驱动蛋白 14 基因及其与子宫颈癌研究进展[J]. 临床医学进展, 2020(3): 301-306.