

# 磷脂及鞘磷脂在冠状动脉支架内再狭窄中的研究

苗旭光<sup>1</sup> 崔松<sup>1</sup> 柳景华<sup>1</sup> 程姝娟<sup>1</sup> 赵东晖<sup>1</sup> 吴铮<sup>1</sup> 范谦<sup>1</sup> 王新<sup>1</sup>  
李世英<sup>1</sup> 王韶屏<sup>1</sup> 郑泽<sup>1</sup> 王平<sup>1</sup> 李文铮<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探究冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后支架内再狭窄(ISR)的危险因素,以及磷脂和鞘磷脂代谢差异与ISR的关系。**方法:**纳入2017年1月—2020年12月在北京安贞医院进行首次PCI手术的冠心病患者共412例,根据PCI术后1年是否发生ISR分为ISR组(35例)和非ISR组(377例)。运用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)技术分析比对两组患者血液样本的代谢产物差异。采用多因素logistic回归分析筛选冠心病患者PCI后ISR的危险因素。**结果:**非ISR组与ISR组在高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血管病变数量、病变长度、支架内径、支架长度、后扩直径方面均差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。多因素logistic回归分析及代谢组学分析结果显示,非ISR组与ISR组患者血液代谢产物存在显著差异,主要为磷脂及鞘磷脂类代谢物的差异(均 $P<0.05$ )。**结论:**HDL-C、病变长度、支架内径及支架长度为冠心病患者PCI后ISR的影响因素,同时磷脂及鞘磷脂类代谢物在预测ISR的发生方面可能发挥着重要作用。

**[关键词]** 经皮冠状动脉介入;支架内再狭窄;代谢组学;磷脂;鞘磷脂

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.006

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Study on phospholipids and sphingomyelin in coronary artery stent restenosis

MIAO Xuguang CUI Song LIU Jinghua CEHNG Shujuan ZHAO Donghui  
WU Zheng FAN Qian WANG Xin LI Shiyong WANG Shaoping  
ZHENG Ze WANG Ping LI Wenzheng

(Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Affiliated with Capital Medical University, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: CUI Song, E-mail: cuisongdoctor@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the risk factors for in-stent restenosis(ISR) after percutaneous coronary intervention(PCI) in patients with coronary heart disease, and the relationship between differences in phospholipid and sphingolipid metabolism with ISR. **Methods:** A total of 412 patients with coronary heart disease who underwent their first PCI at Beijing Anzhen Hospital from January 2017 to December 2020 were included, and all patients were divided into the ISR group( $n=35$ ) and the non-ISR group( $n=377$ ) according to whether ISR occurred within 1 year after PCI. The differences in metabolites of patients' blood samples between the two groups were analyzed using liquid chromatography tandem mass spectrometry(LC-MS/MS). Multi-factor logistic regression was used to analyze the risk factors for ISR after PCI in patients with coronary heart disease. **Results:** There were significant differences in high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), number of vascular lesions, lesion length, stent inner diameter, stent length, and post-dilation diameter between the ISR group and the non-ISR group(all  $P<0.05$ ). Multi-factor logistic regression analysis and metabolomic analysis showed that there were significant differences in blood metabolites between the two groups, mainly the differences in phospholipids and sphingomyelin metabolites (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** HDL-C, lesion length, stent inner diameter, and stent length are influencing factors of ISR after PCI in patients with coronary heart disease, and phospholipids and sphingolipid metabolites may play an important role in predicting the occurrence of ISR.

**Key words** percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis; metabolomics; phospholipids; sphingomyelin

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京安贞医院心内科(北京,100029)  
通信作者:崔松,E-mail:cuisongdoctor@163.com

冠心病是目前世界上发病率最高的疾病之一。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗技术的发展提高了冠心病患者的生存质量,但支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)导致心肌缺血症状的复发依然是十分重要的临床问题<sup>[1]</sup>。金属裸支架植入术后1年ISR发生率为20%~30%,药物涂层支架的使用可将术后再狭窄率降低到5%~10%<sup>[2-3]</sup>。PCI术后再狭窄的诊断需要依据冠状动脉(冠脉)增强CT或冠脉造影。ISR常采用药物洗脱支架重复植入术和药物球囊血管成形术治疗<sup>[4]</sup>。代谢组学是研究机体小分子物质(<1250 Da)及其在受到刺激后代代谢途径变化的科学。与基因组学、蛋白质组学相比,代谢组学研究内容主要为小分子代谢产物,数目相对较少,易于分析<sup>[5]</sup>。先前已有研究验证血浆差异代谢物在冠心病急性心肌梗死预后中的相关应用价值<sup>[6]</sup>。代谢组学技术的发展可推动PCI术后早期预测ISR的生物标志物的发现与研究。通过代谢组学技术分析对比PCI术后ISR患者与非ISR患者代谢产物的差异,可以为冠心病患者的治疗及早期预后提供新的观测视角。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2017年1月—2020年12月在首都医科大学附属北京安贞医院通过冠脉造影检查确诊为冠心病,并接受介入治疗成功植入支架的患者。术后1个月收集患者的血液样本,用于常规化验和代谢组学检测。排除冠脉旁路移植术(CABG)后、严重肝肾功能不全、支架植入术前C-反应蛋白(CRP) > 1.0 mg/dL、临床资料不全者。最终共有412例患者纳入研究。术后随访1年,随访结束时进行冠脉造影复查,根据是否存在ISR将所纳入患者分为ISR组和非ISR组。ISR诊断标准:PCI术后经冠脉造影显示目标血管狭窄 $\geq 50\%$ ,包括支架内或支架两端距边缘 $\leq 5$  mm范围<sup>[7]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 患者资料收集** 收集患者资料,包括:①临床资料:性别、年龄、体重指数、高血压病史、糖尿病病史;②实验室指标:高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、血肌酐(CREA)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC);③介入治疗情况:血管病变情况(单支病变、双支病变、三支病变)、支架植入数量、支架内直径、支架总长度。

**1.2.2 代谢产物萃取及代谢组学检测** 室温解冻所收集的血液样本。取样本100  $\mu$ L于1.5 mL离心管中,先后加入300  $\mu$ L异丙醇和10  $\mu$ L SPLASH内标储备液,混匀后-20 $^{\circ}$ C静置过夜。

置于高速离心机中4 $^{\circ}$ C环境4000 $\times g$ 离心20 min,取出上清进行代谢组学检测。检测在Waters二维ACQUITY UPLC液相色谱串联Q Exactive高分辨质谱仪中进行。色谱条件:CSH C18色谱柱(1.7  $\mu$ m 2.1 $\times$ 100 mm, Waters, USA)。正离子模式流动相:A:10 mmol/L甲酸氨、0.1%甲酸、60%乙腈;B:10 mmol/L甲酸氨、0.1%甲酸、90%异丙醇、10%乙腈。负离子模式流动相:A:10 mmol/L甲酸氨、60%乙腈;B:10 mmol/L甲酸氨、90%异丙醇、10%乙腈。洗脱梯度条件:0~2 min,40%~43% B;2~2.1 min,43%~50% B;2.1~7 min,50%~54% B;7~7.1 min,54%~70% B;7.1~13 min,70%~99% B;13~13.1 min,99%~40% B,13.1~15 min,40% B。质谱条件:使用Q Exactive质谱仪(Thermo Fisher Scientific, USA)进行一级、二级质谱数据采集。正、负离子模式下采集数据。质谱扫描范围:200~2000 m/z;碰撞能量:(30 $\pm$ 15) eV;一级、二级分辨率分别为70 000、17 500。分析条件:鞘气流速40 Arb,辅气流速10 Arb。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0进行数据分析。计数资料用百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。采用多因素logistic回归分析ISR的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用LipidSearch 4.1软件进行LC-MS/MS数据处理,包括峰检测、对比和峰对齐等一系列分析。采用偏最小二乘法(PLS-DA)多重比较分析ISR患者和非ISR患者的血清代谢差异,根据VIP值进行筛选比对。

## 2 结果

### 2.1 ISR组和非ISR组基础资料比较

介入术后1年患者复查冠脉造影,412例患者中有35例ISR(8.5%),377例非ISR。两组患者性别、年龄、体重指数、高血压病史、糖尿病病史、吸烟饮酒史、血脂、肌酐、支架直径、预扩球囊直径均差异无统计学意义,HDL-C、血管病变数量、病变长度、靶血管内植入支架内径、支架长度及后扩球囊直径均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 ISR组和非ISR组血液代谢产物差异

PLS-DA多重比较分析结果显示,ISR组患者和非ISR组患者的血清代谢有显著差异,两组在PLS-DA图上实现了完全分离。见图1。

VIP分析进一步显示了两组患者血清中具有显著差异的代谢产物(VIP分数 $\geq 1.5$ 为具有统计学差异)。这些代谢产物主要为磷脂及鞘磷脂代谢产物:磷脂酰胆碱(36:0)、磷脂酰乙醇胺(36:2)、磷脂(34:1)等,见图2及表2。

表 1 非 ISR 组与 ISR 组基础资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between non-ISR group and ISR group

项目	非 ISR 组 (377 例)	ISR 组 (35 例)	P
男/女/例	287/90	24/11	0.320
年龄/岁	57.46±9.38	59.29±7.48	0.265
体重指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	25.84±3.28	26.59±3.46	0.197
高血压	121(32.10)	7(20.00)	0.139
糖尿病	117(31.03)	13(37.14)	0.457
吸烟史	205(54.38)	18(51.43)	0.738
饮酒史	128(33.95)	14(40.00)	0.471
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.26±0.25	1.17±0.28	0.035
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.48±0.66	2.65±0.58	0.128
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.22±0.71	1.40±0.67	0.147
hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	1.11±1.19	1.35±0.96	0.256
CREA/(μmol·L <sup>-1</sup> )	70.81±15.13	67.39±14.06	0.200
HbA1c/%	6.40±1.21	6.63±1.54	0.313
WBC/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	6.96±1.89	6.98±1.56	0.967
RBC/(×10 <sup>12</sup> ·L <sup>-1</sup> )	4.76±0.46	4.66±0.48	0.212
病变情况			0.024
单支病变	98(25.99)	5(14.29)	
双支病变	141(37.40)	9(25.71)	
多支病变	138(36.60)	21(60.00)	
病变长度/mm	12.00±5.30	14.81±6.56	0.003
支架数目/个	1.40±0.69	1.49±0.61	0.478
支架内径/mm	2.99±0.46	2.75±0.35	0.002
支架长度/mm	15.38±8.32	18.51±8.20	0.034
预扩直径/mm	2.54±0.41	2.43±0.31	0.127
后扩直径/mm	3.19±0.49	3.02±0.43	0.045

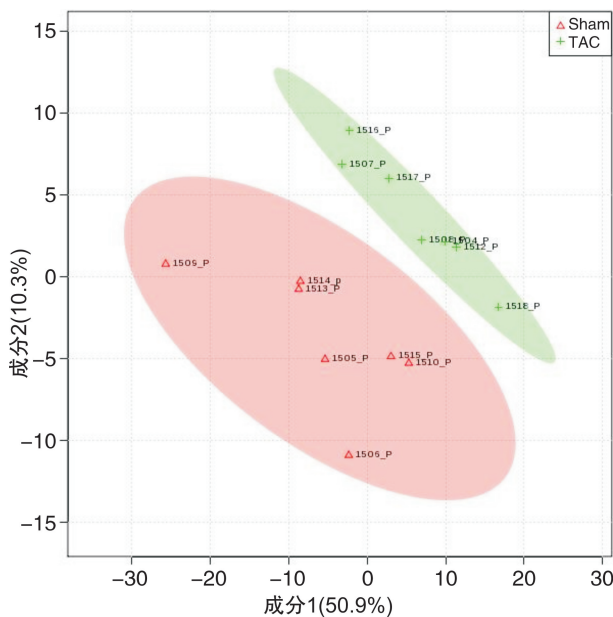
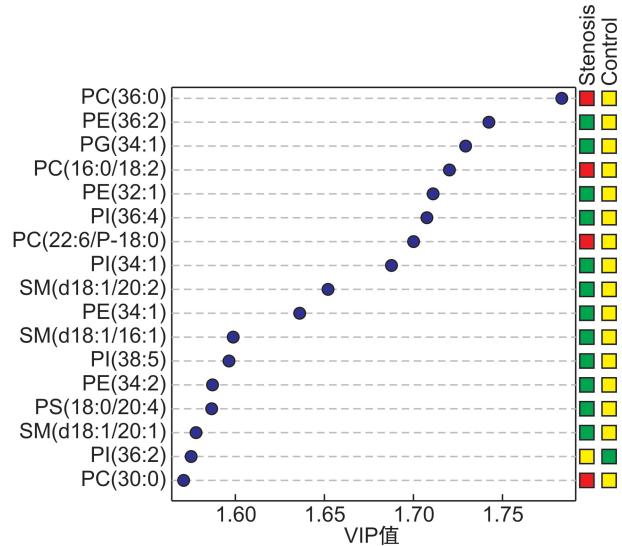


图 1 ISR 组和非 ISR 组血液代谢产物的 PLS-DA 分析结果  
 Figure 1 Blood metabolites in non-ISR group and ISR group showed by PLS-DA analysis



注:PC:磷脂酰胆碱(卵磷脂);PE:磷脂酰乙醇胺(脑磷脂);PG:磷脂;PI:磷脂酰肌醇;SM:鞘磷脂;PS:磷脂酰丝氨酸。

图 2 VIP 分析显示的 ISR 组和非 ISR 组具有显著差异的代谢产物

Figure 2 Significantly different metabolites between non-ISR group and ISR group showed by VIP analysis

表 2 ISR 组和非 ISR 组差异性代谢产物

Table 2 Differential metabolites in ISR and non-ISR patients

差异代谢物	VIP	P 值	变化趋势
PC(36:0)	1.789	0.016	升高
PE(36:2)	1.742	0.021	下降
PG(34:1)	1.729	0.047	下降
PC(16:0/18:2)	1.720	0.027	升高
PE(32:1)	1.711	0.028	下降
PI(36:4)	1.707	0.032	下降
PI(34:1)	1.674	0.019	下降
SM(d18:1/20:2)	1.653	0.025	下降

### 2.3 ISR 危险因素的 logistic 回归分析

以“是否发生 ISR”为因变量,将表 2 中有统计学意义的代谢组学相关指标作为自变量纳入 logistic 回归分析模型。结果显示,磷脂、鞘磷脂类代谢产物是支架术后 ISR 的危险因素(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 ISR 危险因素的 logistic 分析

Table 3 Logistic analysis of risk factors for ISR

危险因素	OR	95%CI	P
PC(36:0)	2.94	2.41~3.22	<0.001
PC(16:0/18:2)	1.28	1.17~1.65	0.010
PE(36:2)	0.42	0.38~0.59	<0.001
PI(36:4)	0.51	0.34~0.68	0.017
SM(d18:1/20:2)	0.72	0.58~0.82	0.038



### 3 讨论

冠脉支架术后再狭窄是长久以来影响冠心病介入治疗远期疗效的主要难题之一,ISR的病理机制尚未完全了解,目前认为与血管机械损伤后修复、血管炎症反应等有关。支架植入早期因手术操作、支架本身的直接刺激引起血管壁细胞膜的机械损伤和结构改变<sup>[8]</sup>。血管损伤激活了炎症反应和修复过程,炎症反应贯穿ISR的整个过程,包括血管平滑肌的增殖、迁移和分化,蛋白酶的迁移和DNA合成,在激活新生内膜增殖中十分关键<sup>[9]</sup>。血管平滑肌细胞增殖引起的新生内膜增厚是ISR发生的标志性事件<sup>[10]</sup>。

大量队列研究和观察性流行病学调查表明,HDL-C水平与冠心病的发病风险呈负相关<sup>[11-13]</sup>。Kansara等<sup>[14]</sup>研究显示,HDL-C $\leq$ 40 mg/dL的糖尿病患者发生支架内血栓风险较HDL-C $>$ 40 mg/dL的患者降低12%。但一些药物干预试验和遗传学研究结果表明,HDL-C与心血管疾病的因果关系存在争议,也少有探求HDL-C水平与ISR相关性的研究。Zanoni等<sup>[15]</sup>的研究表明,清道夫受体BI的罕见变异升高HDL-C水平的同时增加了冠心病风险。清道夫受体BI是HDL-C关键受体,可通过介导外周组织胆固醇运输到肝脏代谢,延缓动脉粥样硬化的演变过程,可认为是ISR的保护因素。

Zhang等<sup>[16]</sup>的研究表明,靶病变内平均支架长度 $\geq$ 35 mm与ISR的风险增加相关,这可能与长支架导致的广泛血管损伤和支架血栓形成有关。植入的支架越长,对靶病变处血管的损伤就越严重,诱导更强烈的炎症反应,加速内膜增厚,从而增加ISR的风险<sup>[17]</sup>。准确估计病变长度是选择合适支架长度的基础,必要时可以采用影像学技术如血管内超声(IVUS)等辅助判断,使支架能够准确定位并完全覆盖病变<sup>[18]</sup>。

代谢组学分析结果显示,ISR组与非ISR组患者在磷脂、鞘磷脂类代谢方面具有明显的差异,提示磷脂、鞘磷脂类代谢产物在预测支架术后再狭窄方面的可能价值。研究表明鞘磷脂代谢紊乱与冠心病的发病密切相关<sup>[19]</sup>。鞘磷脂及其代谢产物神经酰胺是构成生物体细胞膜的主要组分,在维持细胞膜结构、传导信号、炎症反应和细胞增殖等方面发挥着重要作用。血浆神经酰胺基线浓度与非致死性急性心肌梗死、心血管死亡等复合心血管疾病结局风险的增加独立相关<sup>[20-21]</sup>。鞘磷脂和神经酰胺作为参与炎症反应的重要分子,通过核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和激活蛋白-1(AP-1)信号转导通路的表达,进而激活肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子<sup>[22]</sup>。炎症和血小板活化是ISR基础的病理生理过程,炎症反应与血小板活化的相互作用加速了新

生内膜增厚,促进了ISR的发生<sup>[23]</sup>。Niaudet等<sup>[24]</sup>的研究发现,氧化型低密度脂蛋白激活MAPK和鞘磷脂-神经酰胺通路,促进血管平滑肌细胞增殖。

磷脂水平的改变与冠心病之间的关系已经被发现多年,其衍生代谢产物的氧化过程与冠心病之间亦有相关性<sup>[25]</sup>。磷脂酰胆碱在磷脂酰胆碱-胆固醇酰基转移酶(LACT)催化下生成的溶血性磷脂酰胆碱(LPC),与动脉粥样硬化过程密不可分。LPC是氧化型低密度脂蛋白的主要活性脂质,除在细胞构建、协助基因调控等方面外,还能诱导内皮功能障碍和血管内炎症反应的发生<sup>[26]</sup>。研究表明粥样硬化患者LPC的血浆含量更高<sup>[27]</sup>。支架植入术后内膜机械损伤,LPC通过诱导平滑肌细胞的增殖和迁移发挥动脉粥样硬化作用,引起ISR。磷脂酰肌醇在维持哺乳动物细胞形态、调控代谢通路及信号传导方面起到重要作用。其衍生物磷脂酰肌醇-3-激酶参与能量代谢、血管钙化、肿瘤发展等多种病理生理过程。雷帕霉素靶蛋白复合体1(mTORC1)是体内蛋白质合成、细胞生长增殖、线粒体生物发生、自噬和代谢的主要调节因子<sup>[28]</sup>。Wu等<sup>[29]</sup>和Caglayan等<sup>[30]</sup>的研究发现抑制磷脂酰肌醇3-激酶表达负向调控mTORC1活性,可显著降低血管内皮机械性损伤后内膜细胞的增生、抑制平滑肌细胞增殖及迁移,延缓ISR进程。

综上所述,冠心病患者PCI术后ISR是多重因素影响下的结果,本研究所发现的ISR的危险因素,以及ISR患者与非ISR患者血液中磷脂及鞘磷脂类代谢产物的差异,可以为今后冠心病患者的介入治疗、临床预后提供可参考的治疗靶点。

本研究为单中心小样本研究,存在一些不足:并未使用影像学方法对ISR进行判别;既往研究中证实了年龄、性别、高血压及糖尿病为ISR的危险因素,但本研究ISR与非ISR患者之间并未发现这些因素存在显著差异,不排除病例选择上存在偏倚;未纳入病变特征如分叉病变等与ISR进行相关性探究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Niccoli G, Montone RA, Lanza GA, et al. Angina after percutaneous coronary intervention: The need for precision medicine[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 14-19.
- [2] Li M, Hou J, Gu X, et al. Incidence and risk factors of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients from southern China[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 12.
- [3] Moussa ID, Mohananey D, Saucedo J, et al. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the united states[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13): 1521-1531.

- [4] Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2664-2678.
- [5] Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry: combined targeted and untargeted profiling[J]. *Curr Protoc Mol Biol*, 2016, 114:3041-3043.
- [6] 段雯婷, 路轶晴, 马欣, 等. QRS 碎裂波结合血浆差异代谢物在急性心肌梗死预后中的应用[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4):322-327.
- [7] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165.
- [8] Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2):173-184.
- [9] Aoki J, Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(1):23-29.
- [10] Wang D, Uhrin P, Mocan A, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6):1586-1607.
- [11] Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(12A):19 L-22 L.
- [12] Triolo M, Annema W, Dullaart RP, et al. Assessing the functional properties of high-density lipoproteins: an emerging concept in cardiovascular research[J]. *Biomark Med*, 2013, 7(3):457-472.
- [13] 李凤祥, 单迎光, 郝旌红, 等. TG/HDL-C 比值与冠状动脉微循环疾病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(11):1036-1039.
- [14] Kansara PW, Qureshi C, Jurkovic Z, et al. Definite Stent Thrombosis: Does High Density Lipoprotein Cholesterol Level Matter? [J]. *JACC*, 2015, 65(10):110.
- [15] Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease[J]. *Science*, 2016, 351(6278):1166-1171.
- [16] Zhang L, Wang Y, Zhang Z, et al. Risk factors of in-stent restenosis among coronary artery disease patients with syphilis undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):438.
- [17] Cheng G, Chang FJ, Wang Y, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: a clinical trial based on 1-year follow-up [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:240-247.
- [18] 曾秋棠, 程翔, 彭显东. 冠状动脉功能学和腔内影像学评价进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(5):398-401.
- [19] Cai F, Ren F, Zhang Y, et al. Screening of lipid metabolism biomarkers in patients with coronary heart disease via ultra-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1169:122603.
- [20] Meeusen JW, Donato LJ, Bryant SC, et al. Plasma Ceramides [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8):1933-1939.
- [21] Wang DE, Toledo A, Hrub Y, et al. Plasma Ceramides, Mediterranean Diet, and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial (Prevención con Dieta Mediterránea) [J]. *Circulation*, 2017, 135(21):2028-2040.
- [22] Gomez-Muñoz A, Presa N, Gomez-Larrauri A, et al. Control of inflammatory responses by ceramide, sphingosine 1-phosphate and ceramide 1-phosphate [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 61:51-62.
- [23] Wang Z, Liu C, Fang H. Blood cell parameters and predicting coronary in-stent restenosis [J]. *Angiology*, 2019, 70(8):711-718.
- [24] Niaudet C, Bonnaud S, Guillonnet M, et al. Plasma membrane reorganization links acid sphingomyelinase/ceramide to p38 MAPK pathways in endothelial cells apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2017, 33:10-21.
- [25] Paynter NP, Balasubramanian R, Giulianini F, et al. Metabolic Predictors of Incident Coronary Heart Disease in Women [J]. *Circulation*, 2018, 137(8):841-853.
- [26] Campos-Mota GP, Navia-Pelaez JM, Araujo-Souza JC, et al. Role of ERK1/2 activation and nNOS uncoupling on endothelial dysfunction induced by lysophosphatidylcholine [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 258:108-118.
- [27] Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, et al. Role of LCAT in Atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(2):119-27.
- [28] Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3):549-564.
- [29] Wu YT, Bi YM, Tan ZB et al. Tanshinone I inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting insulin-like growth factor-1 receptor/phosphatidylinositol-3-kinase signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853:93-102.
- [30] Caglayan E, Vantler M, Leppänen O, et al. Disruption of platelet-derived growth factor-dependent phosphatidylinositol 3-kinase and phospholipase Cγ 1 activity abolishes vascular smooth muscle cell proliferation and migration and attenuates neointima formation in vivo [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(25):2527-2538.