临床研究 文章编号:0253-3626(2010)05-0768-03

急性冠脉综合症患者血浆血管内皮细胞生长因子浓度测定的临床意义

周齐艳[1],张水娥[2]

(1.湖南省永州职业技术学院附属医院心血管内科,永州 425006;2.南华大学附属南华医院检验科,衡阳 421002)

【摘 要】目的:评价血管内皮生长因子测定对急性冠脉综合征患者的临床意义。方法:我院 2006 年 1 月至 2008 年 12 月入选急性冠脉综合征患者 78 例,双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血管内皮生长因子浓度,并行冠状动脉造影了解冠脉狭窄情况。随访 90 d,记录主要心血管不良事件。结果:冠脉正常者、狭窄程度≤50%者、狭窄程度 50%~80%者、狭窄程度 >80%者四组间 VEGF 水平有差异(χ^2=13.547, P=0.000 1)。两两比较表明狭窄程度≤50%组 VEGF 与正常组比较差异无统计学意义;而狭窄程度 50%~80%组和狭窄程度 >80%组 VEGF 水平显著增高,与正常组和狭窄程度≤50%组比较差异有统计学意义。78 例患者随访 90d 内心原性猝死 1 例、非致死性心肌梗死 5 例、顽固性心绞痛 11 例、血运重建如支架植入 12 例。VEGF 水平是产生主要心血管不良事件的独立危险因素,多因素分析调整后的 OR 值为 1.017,95%CI 为 1.011~1.023。结论:血管内皮生长因子浓度和急性冠脉综合征患者冠脉狭窄程度及主要心血管不良事件率相关,监测血管内皮生长因子浓度变化具有重要临床意义。

【关键词】冠脉综合征;血管内皮生长因子;冠脉造影;心血管不良事件;酶联免疫吸附法

【中国图书分类法分类号】R541.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-12-22

Clinical significance for determination of vascular endothelial growth factor concentration in patients with acute coronary syndrome

ZHOU Qi-yan, et al

(*Department of Cardioligy, the Affiliated Hospital of Yongzhou Vocational and Technical College in Hunan Province*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the clinical significance for determination of vascular endothelial growth factor in patients with acute coronary syndrome. *Methods*: In our hospital from January 2006 to December 2008, 78 cases of acute coronary syndrome were selected. Using double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for determination of vascular endothelial growth factor concentration, as well as coronary angiography in parallel to assess the situation of coronary stenosis. Follow-up 90d, major cardiovascular adverse events recorded. *Results*: In the four groups of no significant coronary artery stenosis, stenosis ≤ 50%, and stenosis 50% to 80%, and stenosis> 80% , there are differences of VEGF concentration (χ^2= 13.547, P= 0.000 1), VEGF concentration was significantly higher in the group of stenosis 50% to 80% and the group stenosis> 80%. 90d follow-up of 78 cases of heart patients with iatrogenic one cases of sudden cardiac death, 5 cases of non-fatal myocardial infarction, 11 cases of refractory angina pectoris, revascularization, as well as 12 cases of stent implantation. VEGF level is the major cardiovascular adverse events have an independent risk factor, OR value 1.017, 95% CI as 1.011~1.023. *Conclusion*: The vascular endothelial growth factor concentrations related to coronary stenosis and the rate of major cardiovascular-related adverse events in patients with acute coronary syndrome , monitoring the concentration of vascular endothelial growth factor has important clinical significance.

【Key words】Acute coronary syndrome; Vascular endothelial growth factor; Coronary angiography; Cardiovascular adverse events; Enzyme-linked immunosorbent assay

研究表明[1]:冠状动脉粥样硬化发生后,机体的代偿调节作用会促进缺血组织血管新生、加速侧枝循环建立,而血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)在其中发挥了重要作用。并且 VEGF 的浓度和冠心病的预后以及介入治疗的后果密切相关[2,3]。急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征。ACS 包括不稳定心绞痛,非 ST 段抬高心梗和 ST 段抬高心梗,结局严重。然而尚少有研究专门探讨 VEGF 在 ACS 发生、发展以及预后中的作用。本文通过检测 ACS 患者

作者介绍:周齐艳(1978-),女,主治医师,

研究方向:心血管内科。

VEGF 的水平变化，评价 VEGF 与 ACS 冠状动脉狭窄程度的关系和其对早期不良心脏事件产生的影响，探讨 VEGF 检测的临床意义。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①符合 ACC/AHA 急性心肌梗死和不稳定心绞痛治疗指南的诊断标准[4]；②并经冠状动脉造影证实。排除标准：①排除任何可能影响 VEGF 水平的其他疾病，包括周围血管疾病或周围血管栓塞性疾病、肿瘤、糖尿病、脑卒中等；②不愿意参加本研究的患者；③依从性差，随访资料不完整者。

1.2 临床资料

2006 年 1 月至 2008 年 12 月入我院治疗并符合以上纳入及排除标准的患者共 78 例。其中男性 55 例，女性 23 例；年龄 44～75 岁，平均年龄(57.2±7.3)岁；吸烟者 48 例；高血压史者 43 例；血脂增高史者 35 例；确诊不稳定型心绞痛 41 例，非 ST 段抬高心梗 12 例，ST 段抬高心梗 25 例；左室肥厚者 31 例；有复杂室性心律失常发作史者 22 例；冠状动脉造影确诊冠脉正常者 12 例、狭窄程度≤50%者 14 例、狭窄程度 50%～80%者 41 例、狭窄程度 >80%者 11 例。

1.3 VEGF 检测方法

入院后第 1 d 晨抽取患者肘前静脉血 2 ml，枸橼酸钠抗凝，置于冰盒中，离心后取上清液 200 μl，-20℃冰箱保存。VEGF 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定，试剂盒购自晶美生物工程有限公司。测定步骤参照说明书步骤进行：①将标本和不同浓度的 VEGF 标准品(100 μl/孔)加入相应孔中，并设立空白对照，胶纸封板，37℃暖箱孵育 90 min。②洗板 4 次，除空白孔外，加入生物素化抗体工作液(100 μl/孔)，胶纸封板，37℃孵育 60 min。③洗板 4 次，除空白孔外，加入酶结合物工作液(100 μl/孔)，胶纸封板，37℃孵育 30 min。④洗板 4 次，加入底物显色剂(100 μl/孔)，37℃避光孵育 15 min。⑤加入终止液(100 μl/孔)，混匀后即刻测 A450 值。样品和标准品均作双复孔，所测值减去空白对照孔 A 值后，取平均值，为各样品 A 值。以 VEGF 标准品浓度和 A 值制作标准曲线，计算线性回归方程，再根据样品的 A 值测算各样品中 VEGF 浓度。

1.4 随访及终点事件

对入选 ACS 患者进行至少 90 d 的随访，以主要心血管不良事件如心原性猝死、非致死性心肌梗死、严重缺血发作及需行血运重建如支架植入为随访终点事件。

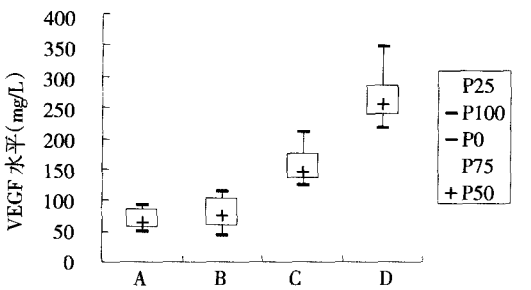
1.5 统计学方法

VEGF 浓度呈偏态分布，采用中位数和四分位数表示，组间比较采用非参数比较 Kroskal-Wallis H 检验；预后分析采用 COX 比例风险模型。$P\leq0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS15.0 统计软件进行分析。

2 结 果

2.1 VEGF 水平与冠脉狭窄程度的关系

正常者 12 例 VEGF 水平为 65.2 [55.6,85.0][p1] ng/L；狭窄程度≤50%者 14 例 VEGF 水平为 75.4[56.7,102.1] ng/L；狭窄程度 50%～80%者 41 例 VEGF 水平为 145.1[134.2,175.6] ng/L、狭窄程度 >80%者 11 例 VEGF 水平为 254.1[236.7,284.9] ng/L。分析显示 4 组间 VEGF 水平有差异(χ^2=13.547，P=0.000 1)。两两比较表明狭窄程度 >80%组较正常组和狭窄程度≤50%组 VEGF 水平均显著增高(P<0.05)，狭窄程度 50%～80%组也较正常组和狭窄程度≤50%组 VEGF 水平均显著增高(P<0.05)，而正常组和狭窄程度≤50%组比较水平相当(P>0.05)。详见图 1。



注：A 为冠脉正常；B 狭窄程度≤50%；C 狭窄程度 50%～80%；D 狭窄程度 >80%

图 1 VEGF 水平冠脉与狭窄程度的关系

2.2 VEGF 水平对主要心血管不良事件发生率的影响

78 例 ACS 患者出院后随访 90 d 内，无 1 人失访，随访率 100%。90 d 内发生心原性猝死 1 例、非致死性心肌梗死 5 例，均发生在狭窄程度 >80%组；顽固性心绞痛 11 例，发生在狭窄程度 >80%组者 2 例，狭窄 50%～80%组 7 例，狭窄程度≤50%组 2 例；血运重建如支架植入 12 例，发生在狭窄程度 >80%组者 5 例，狭窄 50%～80%组 5 例，狭窄程度≤50%

表 2 影响 ACS 患者主要心血管不良事件发生的危险因素

危险因素	B	SE	Wald	P	OR(Exp B)	OR 95.0% CI
VEGF 水平	0.017	0.004	11.241	0.000 1	1.017	1.011~1.023
高血压	0.886	0.214	8.541	0.013	2.425	2.314~2.536
高血脂	0.936	0.257	7.546	0.018	2.550	2.229~2.871
无痛性心肌缺血	1.547	0.421	9.461	0.007	4.697	4.257~5.173
左室肥厚	0.814	0.186	10.237	0.000 1	2.257	2.003~2.511
复杂室性心律失常	1.824	0.527	13.547	0.000 1	6.197	5.741~6.653

组 2 例。其主要心血管不良事件共 29 例,发生率 37.2%(29/78)。

采用 COX 比例风险模型分析 VEGF 水平对主要心血管不良事件发生率的影响,并以其它可能导致不良预后的危险因素对结果进行校正,主要包括性别、吸烟、高血压、血脂、ST-T 改变、无痛性心肌缺血、左室肥厚、复杂室性心律失常等因素。结果可知:VEGF 水平是产生主要心血管不良事件的独立危险因素,其 OR 值为 1.017,95%CI 为 1.011~1.023。详见表 2。

3 讨 论

VEGF 是 1989 年 Ferrara 从牛垂体滤泡中的星状细胞体外培养液中首先纯化出来的,是一种特异作用于血管内皮细胞的强有力的多功能细胞因子,主要由平滑肌细胞和垂体滤泡星状细胞产生和分泌。VEGF 可促使血管内皮细胞分裂、增生,增加血管通透性并促使新血管生成。近年来许多研究报道 VEGF 跟很多疾病的发生发展和预后有密切关系[5-8]。ACS 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂而狭窄为主的病变,是较为严重的冠心病类型。由于机体的代偿作用,冠心病患者 VEGF 通常会上调表达。本研究通过检测 ACS 患者 VEGF 浓度的变化,探讨 VEGF 在 ACS 发生发展中的作用。

本组通过冠脉造影将 ACS 患者冠状动脉狭窄程度分为正常、狭窄程度≤50%、狭窄程度 50%~80%、狭窄程度 >80% 4 组,而后比较 4 组 VEGF 浓度的关系,结果表明随着狭窄程度增高,VEGF 浓度相应增高,并且在高度狭窄组升高趋势更为明显。这提示 VEGF 浓度在一定程度上可以预测冠脉狭窄的程度。Kucukardali 等[9]检测冠脉造影证实的冠心病患者,结果显示没有冠脉狭窄的患者 VEGF(116.95 ± 30.12) pg/ml,严重狭窄者(212.47 ± 75.28) pg/ml,轻度狭窄者(138.89 ± 45.18) pg/ml。冠脉狭窄越严重,VEGF 水平越高,该结果和本研究基本一致。Marketou 等[10]研究证实血管紧张素酶抑制剂血管紧张素可调节稳定性心绞痛 VEGF 的基因表达,这可能也是酶抑制剂能缓解冠心病进程的一个重要原因。

同时本组还观察了 VEGF 对 ACS 患者 90 d 内主要心血管不良事件发生率的影响。不良事件主要包括心原性猝死、非致死性心肌梗死、严重缺血发作及需行血运重建如支架植入。通过 COX 比例风险模型分析显示 VEGF 是影响 ACS 患者早期主要心血管不良事件的独立危险因素。多因素分析调整后的 OR 值为 1.017,95%CI 为 1.011~1.023,即 VEGF 水平每增高 1 个 ng/L,发生主要心血管不良事件的危险度提高 1.017。Andreas 等[11]曾研究过血管增生因子(Angiogenic growth factor, AGF)对 ACS 预后的影响。AGF 主要就包括 VEGF、肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)、成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)。结果发现 VEGF 和 HGF 对 ACS 预后影响较大,VEGF 水平的增高和 HGF 水平的降低提示提示较差的预后。

ACS 是较为常见的一种冠心病类型,并且结局和预后比较严重。本研究提示 VEGF 浓度和 ACS 患者冠脉狭窄程度密切相关,同时也是早期主要心血管不良事件独立危险因素之一,监测血管内皮生长因子浓度变化具有重要临床意义。

参 考 文 献

[1] Sergienko I V, Semenova A E, Masenko V P, et al. Myocardial revascularization effects on vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta-1 in coronary heart disease patients[J]. Cardiovascular therapy and prevention. 2007,6(5):12-17.

[2] 王智慧,李智博,朱洪权,等.血管内皮细胞生长因子在冠心病患者的表达及对心功能的影响[J]. 中国实验诊断学,2009,13(1):72-74.

[3] 魏 辉,曾秋棠.血清血管内皮生长因子浓度在冠心病诊断和介入治疗中的临床意义[J].临床心血管病杂志,2007,23 (11):829-831.

[4] Sohn M,Kim K,Kim K,et al. The vascular endothelial growth factor is associated with activated eosinophils in children with asthma and eosinophilic bronchitis[J]. Allergy,2009,64(S 90):51-52.

[5] Bmunwald E, Antman E M,Beasley J W,et al.ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and no-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. J Am Coll Cardiol,2002,40(7):1366-1374.

[6] Avihingsanon Y,Benjachat T,Tassanarong A, et al. Decreased renal expression of vascular endothelial growth factor in lupus nephritis is associated with worse prognosis[J]. Kidney international.2009,75(12):1340-1348.

[7] Dassoulas K,Gazouli M,Rizos S,et al.common polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and colorectal cancer development,prognosis,and survival[J].Molecular Carcinogenesis,2009,48(6):563-569.

[8] Lin T,Su H,Voon W,et al.Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary collaterals in patients with ischemic heart disease[J].American Journal of Cardiology,2008,101(8B):67C-67C.

[9] Kucukardali Y,Aydogdu S,Ozmen N,et al. The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor[J].Cardiovasc Revasc Med,2008,9(2):66 -70.

[10] Marketou M E,Panutsopulos D,Zacharis E A,et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors beneficially modify vascular endothelial growth factor gene expression and protein levels in stable coronary artery disease[J].Journal of The American College of Cardiology,2007,49(9):206A.

[11] Andreas M Z,Maarten L S.Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients[J].Circulation,2003,107:524 -530.

(责任编辑:冉明会)