维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)05－0675－03

肝细胞生长因子在诊断及治疗心肌梗死中的研究应用进展

张群霞 综述；王志刚 审校

(重庆医科大学超声影像学研究所、第二临床学院超声科,重庆 400010)

【中国图书分类法分类号】R456;R542.2+2 【文献标识码】B 【收稿日期】2003－03－10

肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)又称扩散因子(scatter factor,SF)最初发现于大鼠部分肝切除的血液中,被认为是肝脏损伤时所释放的一种活性物质。现研究发现是由内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞等间质细胞产生的一种多功能因子,其特异受体 c－met 广泛存在于各种组织中,在肝、肺、肾、胰腺等脏器中均有表达。HGF 通过与 c－met 特异结合而发挥各种作用,可以调节细胞的生长、运动,促进各种细胞形态发生,特别是在肝细胞再生中发挥重要作用,现已应用于肝炎、肝硬化、肿瘤、肾病、糖尿病等疾病的诊治。近来更多的研究表明 HGF 也是一种内皮细胞特异性生长因子,可促进血管再生、损伤修复、抗纤维化等。其在心血管疾病方面的应用正越来越受到人们的重视。本文就其在心肌梗死诊治中的研究应用作一简要的综述。

1 HGF 与心肌梗死的关联及其诊断价值

许多研究表明,血浆 HGF 水平可作为心肌梗死诊断灵敏而特异的指标。它对心血管系统存在各种调节功能,在组织损伤时可反应性升高。Akira matsumori[1]等人研究了急性心肌梗死、心绞痛、扩张型心肌病、肥厚型心肌病患者血浆 HGF 水平,发现急性心肌梗死患者在胸痛 3h、6～9h、12～24h 均比正常人和其他几种心脏病人明显升高,并且在胸痛 3h 内升高的程度明显高于血浆磷酸肌酸激酶(CK),6～9h 两者呈明显正相关。说明血浆 HGF 水平的测定是诊断急性心肌梗死较为敏感的方法。Suzuki[2]等人测定稳定性心绞痛、陈旧性心肌梗死、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死病人血浆 HGF 水平,也发现急性心肌梗死病人较对照组明显升高,且外周血管和冠状动脉窦所测得的结果显示灌注 48h 其水平已达到高峰。Sato[3]等人研究急性心肌梗死和稳定性心绞痛病人血浆 HGF、CK、CK 同工酶(CK－MB)水平,测定其达最大浓度的时间和降至最大浓度一半的时间,发现 HGF 与 CK、CK－MB 的相关系数分别是 0.68 和 0.74,并且 HGF 达最大浓度所用的时间较后两者短,而浓度升高所持续的时间较后两者长。Yzhu[4]等人实验发现急性心肌梗死患者血浆 HGF 水平在第 1 至 7 天均比对照组高,且第 1 天与 CK 呈明显正相关,说明血浆 HGF 测定对急性心肌梗死的早期诊断是极有用的指标。Nishimura 等[5]研究表明其不仅可预测病变的存在,而且可判断病变的严重程度。在冠心病中有 2 支或 3 支血管病变者较单独 1 支病变者水平高。

2 HGF 在心肌梗死治疗中的应用研究

在心肌梗死患者中,血浆 HGF 水平的升高可能是由于心血管系统损伤后所引起的反应性分泌增加,从而对损伤进行修复。HGF 可诱导血管生成或恢复损伤血管功能,从而保持冠脉血流,减少梗塞面积,并可抗纤维化,调整修复过程,减少瘢痕形成,通过以上机制发挥其降低心室重构的作用。Satoshi[6]等研究 40 例心肌梗死病人再灌注 4 周后,通过插入左心导管检测心功能指标:左室舒张末期压(LVEDP)、左室舒张末期容量指数(LVEDVI)、左室射血分数(LVEF),并比较血浆 HGF 与脑利尿钠肽(BNP)浓度,发现梗塞区/非梗塞区 HGF 比例与 LVEDP 和 LVEDVI 呈负相关,与 LVEF 呈正相关,这恰与 BNP 相反,而 BNP 是判断心室重构的生化

作者介绍:张群霞(1977－),女,硕士生,
主要研究方向:超声微泡造影剂携基因治疗及声像图监控。

维普资讯 http://www.cqvip.com

指标。以上实验说明 HGF 同降低心室重构和增加心室功能有关。研究表明,血浆 HGF 的升高是通过自分泌或内分泌方式而达到的,与其特异受体 c－met 结合而发挥定向作用。Yzhu[4]等研究发现急性心肌梗死后出现的炎症反应,可能与心脏中 HGF 产生有关,单核细胞可能在心肌梗死后的心室重构中释放 HGF 而发挥心肌保护作用。Ono[7]等研究心肌缺血再灌注小鼠 HGF 及其受体 c－met 在心脏的表达,发现心脏中 HGF 的信使 RNA(mRNA)有持续性表达,而 c－met 与其平行,在肾、肝、脾、肺等其他脏器中均有 HGFmRNA 的上调而无 c－metmRNA 的上调,说明在心脏中通过受体定向发挥修复作用。Sato 等[8]对 c－met 在心肌梗死病人心脏中分配和表达的研究发现,对照组仅有微弱升高,而在梗塞心肌周围区域和肥大的心肌则呈高表达,表明 HGF 直接到达缺血心肌对其发挥保护作用。HGF 的特异受体 c－met 属跨膜酪氨酸激酶型受体,其酪氨酸激酶的靶蛋白几乎都含有 Src 癌基因家族同源区－2(SH2)和 Src 癌基因家族同源区－3(SH3),通过一系列瀑布式的磷酸化反应将外界信号逐级放大和传递。在酪氨酸激酶型受体的信号传导途径中较重要的为丝裂原活化蛋白激酶的激酶－丝裂原活化蛋白激酶(MEK－MAPK)信号传导通路。HGF 与 c－met 结合后,受体酪氨酸激酶激活,活化一种细胞内信号传递蛋白 Ras 蛋白,通过磷酸化级联反应激活 MEK,最终激活 MAPK。MAPK 具有广泛的催化活性,可调节细胞生长代谢,加速 mRNA 翻译各种蛋白质,并促进和调节与细胞生长与分化有关的基因表达,启动细胞分裂。Kitta[9]等研究发现 HGF 可保护心肌免受氧化损伤,而 MEK 的拮抗剂可阻断 HGF 的心肌保护作用,证实了 HGF 可能部分通过 MEK－MAPK 信号传导通路保护心肌细胞。

分子生物学的进步使心血管疾病的基因治疗获得发展,HGF 已用于肝硬化、肝癌等疾病的基因治疗。并且它是一种内皮细胞特异性的生长因子,随着对其在心血管方面作用的深入研究,开始用于缺血性心脏疾病如心肌梗死等的基因治疗[10－11]。Hideki[12]等研究用 HGF 基因转染小鼠心脏,于 3 天后实施缺血和再灌注处理,测出 HGF 在心脏中有表达,并且心脏功能也较对照组明显改善。Shigeru[13]等运用心肌细胞成形术 HGF 基因联合治疗左前降支冠状动脉结扎的老鼠,8 周后用超声心动图、比较超声心动图检测心脏功能,发现联合治疗后血供有明显改善,心肌血流明显增加,组织化学分析表明血管再生增加,纤维化明显减少。在 Yoshiaki 等[14]用 HGF 治疗老鼠心肌病研究也发现可使心脏血流和毛细血管密度增加而纤维化区域减少。这些实验证实 HGF 对心肌梗死等心肌缺血性疾病的治疗非常有效。

3 HGF 应用前景

心血管疾病特别是心肌缺血性疾病的治疗一直是人们关注的问题,而基因治疗为解决这一难题开辟了广阔前景。血管内皮生长因子(VEGF)治疗梗死性血管疾病已用于临床,并已取得显著成效。凌智瑜、王志刚等[15]采用超声微泡造影剂介导的 VEGF 基因转染,实现了 VEGF 在大鼠心肌组织的高效表达,并促进缺血心肌组织血管新生,为基因治疗提供了一种无创、新型、高效的基因转移方法。HGF 作为另一种内皮细胞特异性的生长因子,其血管生成作用和抗纤维化及心肌保护作用都显示出巨大潜力。在血流动力学研究中与 VEGF 比较,二者对平均动脉压、心率、心脏功能及红细胞压积等方面的影响有相似之处,但其副作用较后者小,且副作用持续时间较后者短,显示出比 VEGF 更大的优越性[16]。

各种基因转移技术不断发展,张大志、任红等[17]利用超声触发破坏携带腺病毒的微泡造影剂,提高了腺病毒载体在肝细胞的感染率,为肝脏疾病的基因治疗中基因的转移提供了有效途径。随着 HGF 研究不断深入及其转移方法的成熟,其在心血管疾病的治疗中必然发挥巨大的作用,为心肌梗死等缺血性疾病的基因治疗开辟崭新的道路。

参 考 文 献

[1] AkiraMatsumori, Yutaka Furukawa, Tetsuo Hashimoto, et al. Increased circulating hepatocyte growth factor in the early stage of acute myocardial infarction[J]. Biochem－Biophys－res－commu－N, 1996;221(2):391－395.

[2] Suzuki－H, Yorozuya－M, Makishima－N, et al. Changes of serum hepatocyte growth factor in coronary artery disease[J]. J－Cardiol, 2000;35(5):319－324.

[3] Sato－T, Yoshinouchi－T, Fujieda－H, et al. Hepatocyte growth factor(HGF): a new biochemical marker for acute

维普资讯 http://www.cqvip.com

myocardial infarction[J]. Heart－Vessels, 1997;12(5):241－246.

[4] Y Zhu, Y Hojo, U Ikeda, et al. Production of hepatocyte growth factor during acute myocardial infarction[J]. Heart,2000;83(4):450－455.

[5] Nishimura－M, Ushiyama－M, Yoshimura－M, et al. Serum hepatocyte growth factor as a possible indicator of vascular lesions[J]. Rinsho－Byori,1997;45(9): 831－836.

[6] Satoshi Yasuda MD, Yoichi Goto MD, Takeshi Baba MD, et al. Inhanced secretion of cardial hepatocyte growth factor from an infarct region is associated with less severe ventricular enlargement and improved cardiac function[J]. J－Am－Coll－Cardiol,2000;36(1):115－121.

[7] Ono－K, Matsumori－A, Shioi－T, et al. Enhanced expression of hepatocyte growth factor/c－met by myocardial ischemia and reperfusion in a rat model[J]. Circulation,1997;95(11): 2552－2558.

[8] Sato－T, Tani－Y, Murao,－S, et al. Focal enhancement of expression of c－met/hepatocyte growth factor receptor in the myocardium in human myocardial infarction[J]. Cardiovasc－Pathol,2001;10(5):235－240.

[9] Kitta－K, Day－R－M, Ikeda－T, et al. Hepatocyte growth factor protects cardiac myocytes against oxidative stress－induced apoptosis[J]. Free－Radic－Biol－Med, 2001;31(7):902－910.

[10] Tomita－N, Morishita－R, Higaki－J, et al. Novel molecular therapeutic approach to cardiovascular disease based on hepatocyte growth factor[J]. J－Atheroscler－Thromb, 2000;7(1):1－7.

[11] Aoki－M, Morishita－R, Taniyama－Y, et al. Therapeutic angiogenesis induced by hepatocyte growth factor: potential gene therapy for ischemic diseases[J]. J－Atheroscler－Thromb,2000;7(2):71－76.

[12] Hideki Ueda MD, Yoshiki Saum MD, Kunio Matsumoto phD, et al. Gene transfection of hepatocyte growth factor attenuates reperfusion injure in the heart[J]. Ann－Thorac－Surg, 1999; 67(6): 1726－1731.

[13] Shigeru Miyagawa MD, Yoshiki Sawa MD, Satoshi Taketani MD, et al. Myocardial regeneration therapy for heart failure: hepatocyte growth factor enhances the effect of cellular card iomyoplasty[J]. Circulation,2002;105(21):2556－2561.

[14] Yoshiaki Taniyama, Ryuichi Morishita, Motokuni Aoki, et al. Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy[J]. Hypertension, 2002; 40(1):47－53.

[15] 凌智瑜,王志刚,冉海涛,等.超声微泡造影剂介导VEGR基因治疗大鼠心肌缺血的实验研究[J].中国超声医学杂志,2002;18(7):503－505.

[16] Yang－R,Bunting－S,Ko－A, et al. Hemodynamic effects of scatter in conscious rats[J]. J－Cardiovasc－Pharmcol, 1997;30(3):294－301.

[17] 张大志,任红,王志刚,等.超声微泡造影剂促进腺病毒载体感染肝细胞的实验研究[J].临床超声医学杂志,2002;4(6):321－323.