

严重冠心病患者血清碱性成纤维细胞生长因子与冠状动脉侧支循环的相关性

李传昶, 胡大军, 杨天伦, 蒲晓群, 郑昭芬, 游咏, 易军, 王肖

(中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 内科学; 冠心病患者血清碱性成纤维细胞生长因子与冠状动脉侧支循环的关系; 冠状动脉造影; 冠心病; 碱性成纤维细胞生长因子; 冠状动脉侧支循环

[摘要] 目的 探讨冠状动脉严重狭窄患者血清碱性成纤维细胞生长因子浓度与冠状动脉侧支循环形成、冠状动脉粥样硬化程度的关系。方法 根据冠状动脉造影结果连续入选 80 例冠状动脉严重狭窄患者, 按照 Rentrop 分级方法对冠状动脉侧支循环进行分级: 0 级 26 例, 1 级 22 例, 2 级 18 例, 3 级 14 例, 采用酶联免疫吸附法检测血清碱性成纤维细胞生长因子浓度, 并应用 Gensini 积分系统评价冠状动脉粥样硬化病变程度。结果 冠状动脉侧支循环 0 级组碱性成纤维细胞生长因子血清水平为 20.75 ± 6.89 ng/L, 1 级组为 22.04 ± 5.18 ng/L, 2 级组为 27.32 ± 6.14 ng/L, 3 级组为 32.27 ± 12.04 ng/L, 随着侧支循环分级的增加, 碱性成纤维细胞生长因子血清水平也相应增高 ($P < 0.05$); Spearman 相关分析发现, 冠状动脉侧支循环分级与碱性成纤维细胞生长因子血清水平呈正相关 ($P < 0.01$)。结论 在冠状动脉严重狭窄的冠心病患者中, 冠状动脉侧支循环形成良好患者碱性成纤维细胞生长因子血清浓度高于冠状动脉侧支循环形成不良患者; 碱性成纤维细胞生长因子血清浓度与冠状动脉侧支循环分级呈正相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Basic Fibroblast Growth Factor and Coronary Collateral Circulation In Patients with Severe Coronary Artery Disease

LI Chuan-Chang, HU Da-Jun, YANG Tian-Lun, PU Xiao-Qun, ZHENG Zhao-Fen, YOU Yong, YI Jun, and WANG Xiao
(Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410078, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Basic Fibroblast Growth Factor; Coronary Collateral Circulation; Coronary Angiography; Gensini's Score

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum concentration of basic fibroblast growth factor (bFGF) and coronary collateral circulation (CCC) and the severity of atherosclerosis. **Methods** 80 patients with severe coronary stenosis were recruited. The CCC were rated by Rentrop rating system: rate 0 ($n = 26$), rate 1 ($n = 22$), rate 2 ($n = 18$), rate 3 ($n = 14$). Serum concentrations of bFGF were measured by ELISA, and the severity of coronary artery atherosclerosis was evaluated by Gensini's score system. **Results** The serum concentrations of bFGF were 20.75 ± 6.89 ng/L, 22.04 ± 5.18 ng/L, 27.32 ± 6.14 ng/L and 32.27 ± 12.04 ng/L in patients with CCC rate 0, 1, 2 and 3 group respectively. The serum concentrations of bFGF was increased with CCC rating ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis demonstrated that there was a positive correlation between CCC rating and the serum bFGF concentrations ($P < 0.01$). **Conclusions** In patients with severe coronary artery disease, serum concentrations of bFGF in groups with better CCC formation were significantly higher than those in groups with bad CCC formation. Serum bFGF concentrations showed a positive correlation with the rating of coronary collateral circulation formation.

冠状动脉侧支循环 (coronary collateral circulation, CCC) 是影响冠心病预后的重要因素之一。动物试验与临床研究结果表明, 建立良好的 CCC 能够限制和缩小心肌梗死面积, 减少室壁瘤的形成, 改善心室功能, 减少主要心血管事件, 提高生存率^[1-3]。冠状动脉侧支循环的形成机制目前尚未完全清楚,

它的形成过程需要多种细胞因子与生长因子的参与。动物实验发现碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 可以促进血管内皮细胞、平滑肌细胞的移行和增殖, 因而可以促进动脉形成^[4,5]。临床研究中应用 bFGF 因子进行血管再生治疗也取得了一定效果^[6,7], 但冠状动脉严重狭窄冠心病患者 CCC 与 bFGF 的相关关系目前尚未见报道。本研究通过检测 80 例冠状动脉严重狭窄患者的血清 bFGF 浓度, 探讨 bFGF 浓度与冠状动脉侧支循环的关系, 为血管再生治疗提供可能的理论依据。

[收稿日期] 2006-02-10

[修回日期] 2006-10-10

[作者简介] 李传昶, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的介入治疗, E-mail 为 lichuanchang@hotmail.com。胡大军, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心内科临床研究工作。杨天伦, 教授, 主要从事冠心病介入诊疗与高血压研究工作。

1 对象和方法

1.1 研究对象

冠状动脉造影检查证实冠状动脉严重狭窄患者80例,入选标准为左前降支(left anterior descending, LAD)、左回旋支(left circumflex, LCX)和右冠状动脉(right coronary artery, RCA)三支主要冠状动脉中至少一支直径狭窄 $\geq 95\%$ 。排除标准:①近一个月内有心肌梗死发生;②既往曾接受过冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路手术治疗;③合并冠状动脉心肌桥或先天性心脏病;④合并瓣膜性心脏病;⑤合并感染、肿瘤或结缔组织疾病;⑥严重肝肾功能不全或外周血管疾病。

1.2 资料收集

详细采集患者的临床资料,包括性别、年龄、高血压史、糖尿病史、心肌梗死史、吸烟史、高血脂史、相关用药史、心绞痛病程等,并行肝肾功能、血脂、血糖、心肌酶、肌钙蛋白、心脏超声等检查。

1.3 冠状动脉造影及影像采集

采用常规股动脉穿刺或桡动脉穿刺方法进行选择性冠状动脉造影检查。冠状动脉造影在 Philips HC5000 型心血管专用 X 光机上进行,选用 7 英寸视野,影像以 512×512 矩阵、DICOM 格式储存、刻盘。影像采集 3~5 个以上心动周期,清楚观察到冠状动脉病变和 CCC 或确认无 CCC 形成;造影过程中出现或怀疑冠状动脉痉挛者,冠状动脉内注射硝酸甘油 0.2~0.4 mg。冠状动脉狭窄程度以造影导管或引导导管为参照,应用 QCA 系统软件,采用冠状动脉直径减少的百分比定量评价。

1.4 冠状动脉侧支的评价

由两位经验丰富的心血管介入治疗医生选择 CCC 显示最清楚的体位与影像,确定是否有 CCC 建立,并按照 Rentrop^[8] 分级方法对 CCC 进行分级。0 级为不能观察到任何侧支循环通道的充盈,1 级为可见侧支循环充盈病变血管的分支,但不能充盈心外膜下血管段,2 级为侧支循环充盈部分心外膜下血管段,3 级为侧支循环充盈整个心外膜下血管段;0 级和 1 级者被认为侧支循环不良,2 级和 3 级者被认为侧支循环良好。

1.5 冠状动脉病变程度评价

采用 Gensini 积分法^[9]和血管病变支数来评价冠状动脉病变程度。根据 Gensini 积分法对冠状动脉病变程度进行定量评价:狭窄 $\leq 25\%$ 为 1 分,25%~49%为 2 分,50%~74%为 4 分,75%~89%为 8 分,90%~99%为 16 分,100%为 32 分。不同节段冠

状动脉评分系数按 Gensini 标准,左主干病变 $\times 5$,左前降支为近段 $\times 2.5$ 、中段 $\times 1.5$ 、远段 $\times 1$,对角支为 $D1 \times 1$ 、 $D2 \times 0.5$,左回旋支为近段病变 $\times 2.5$ 、远端和后降支均 $\times 1$ 、后侧支 $\times 0.5$,右冠状动脉病变近、中、远和后降支均 $\times 1$ 。每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。根据冠状动脉 LAD、LCX、RCA $\geq 50\%$ 为冠状动脉病变支数,1 支血管病变为单支病变组,2 支或 2 支以上血管病变为多支病变组;左主干病变被认为同时累及 LAD 与 LCX,为多支病变组。

1.6 血清标本的收集

患者行冠状动脉造影术前,经股动脉鞘内抽取动脉血 5 mL 于普通无菌试管中,4℃下静置 30 min 后,1 500 r/min 离心 10 min,取血清分装于 EP 管中,−70℃冰箱保存,测定 bFGF 浓度。

1.7 血清碱性成纤维细胞生长因子浓度测定

采用酶联免疫吸附法测定血清 bFGF 浓度。检测试剂盒购于上海森雄科技实业有限公司。严格按照试剂说明书操作,由另一不知冠状动脉侧支循环结果的技术人员完成。

1.8 统计学方法

主要统计指标均进行正态性检验,正态分布的各统计指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;组间率的比较采用 χ^2 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析和协方差分析;相关性检验采用直线相关分析、Spearman 相关分析和偏相关分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析在 SPSS10.0 统计软件分析包上完成。

2 结果

2.1 一般资料比较

80 例冠状动脉严重狭窄患者中 54 例(67.5%)有侧支循环形成,按照 Rentrop 侧支循环分级将 80 例患者分成四组:CCC 0 级组 26 例,CCC 1 级组 22 例,CCC 2 级组 18 例,CCC 3 级组 14 例。CCC 0、1、2、3 级组患者的年龄、性别、高血压史、糖尿病史、高血脂史、吸烟史、心肌梗死史及心绞痛病程等无显著性差异。但是随着侧支循环分级的升高,Gensini 积分也有升高趋势,其中 CCC 3 级组的 Gensini 积分比 CCC 0 级组明显升高($P < 0.05$;表 1)。

2.2 血清碱性成纤维细胞生长因子浓度比较及相关性分析

单因素方差分析显示,2、3 级侧支组 bFGF 血清浓度均较 0、1 级侧支组明显升高($P < 0.05$;表 1);

Spearman 相关分析发现,严重冠心病患者血清 bFGF 浓度与侧支分级呈正相关($r = 0.484, P < 0.01$)。经

偏相关分析调整 Gensini 积分因素后血清 bFGF 浓度与侧支分级仍呈正相关($P < 0.01$)。见图 1。

表 1. 一般资料和碱性成纤维细胞生长因子血清水平

指 标	0 级组 (n= 26)	1 级组 (n= 22)	2 级组 (n= 18)	3 级组 (n= 14)
年龄 (岁)	64.2 ± 10.3	63.5 ± 7.1	61.2 ± 9.1	65.9 ± 10.8
男性 [例 (%)]	18 (69.2%)	20 (90.9%)	12 (66.7%)	9 (64.3%)
高血压 [例 (%)]	13 (50.0%)	13 (59.1%)	9 (50.0%)	8 (57.1%)
糖尿病 [例 (%)]	4 (15.4%)	7 (31.8%)	3 (16.7%)	3 (21.4%)
高血脂 [例 (%)]	12 (46.2%)	10 (45.5%)	9 (50.0%)	7 (50.0%)
吸烟 [例 (%)]	11 (42.3%)	7 (34.8%)	7 (38.9%)	3 (21.4%)
心肌梗死 [例 (%)]	6 (23.1%)	7 (31.8%)	7 (38.9%)	4 (28.6%)
心绞痛病程 (年)	4.4 ± 2.6	5.2 ± 3.2	3.8 ± 2.0	5.6 ± 3.2
病变血管				
1 支 (例)	6	4	1	0
2 支 (例)	6	5	2	3
3 支 (例)	14	13	15	11
低分子肝素 [例 (%)]	19 (73.1%)	16 (72.7%)	15 (83.3%)	11 (78.6%)
他汀类药 [例 (%)]	19 (73.1%)	15 (68.2%)	13 (72.2%)	10 (71.4%)
ACEI 或 ARB [例 (%)]	16 (61.5%)	15 (68.2%)	12 (66.7%)	9 (64.3%)
硝酸酯类 [例 (%)]	19 (73.1%)	18 (81.8%)	14 (77.8%)	12 (85.7%)
Gensini 积分	97.73 ± 31.55	109.86 ± 26.70	116.72 ± 37.07	129.50 ± 24.18 ^a
bFGF (ng/L)	20.75 ± 6.89	22.04 ± 5.18	27.32 ± 6.14	32.27 ± 12.04

a 为 $P < 0.05$, 与 0 级组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 0 级组或 1 级组比较。ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, ARB 为血管紧张素受体拮抗剂。

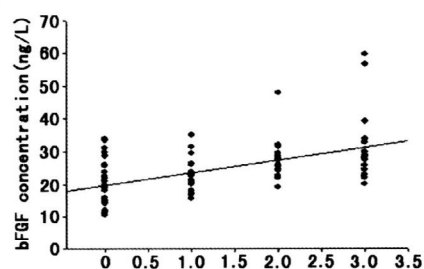


图 1. 血清碱性成纤维细胞生长因子浓度与冠状动脉侧支分级的相关性

3 讨论

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种能广泛促进来源于中胚层及神经外胚层细胞增殖的单体多肽类生长因子,具有广泛的生理功能,在体外能够刺激成纤维细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞的移行和增殖,在体内促进血管再生,但是不改变血管的渗透性,还能通过刺激一氧化氮释放和增强趋化现象而产生强烈的血管扩张作用。动物实验

已表明 bFGF 可以促进动脉形成^[4,10], Fleish 等^[11] 研究发现侧支形成良好的患者血清 bFGF 浓度比侧支形成差者高,并且 bFGF 浓度与侧支血流指数呈正相关性;Lambiase 等^[12] 也发现有侧支循环者的冠状静脉窦 bFGF 水平比无侧支循环者高。但最近有关 bFGF 临床研究结果显示效果不明显^[13],与动物实验结果相差甚远,需要对冠状动脉侧支形成机制进一步研究。本研究结果发现,bFGF 血清水平在侧支循环形成良好的冠状动脉严重狭窄患者中升高,并与侧支循环分级呈正相关,提示 bFGF 在侧支的形成中起着一定的作用。血管内皮细胞、平滑肌细胞的移行和增殖在冠状动脉侧支循环形成过程中起着十分重要的作用,bFGF 可能通过刺激血管内皮细胞增殖和平滑肌细胞的增殖与移行来促进冠状动脉侧支循环的形成与开放。

近年研究发现 bFGF 与动脉粥样硬化和冠心病有关,动物研究发现兔动脉粥样硬化模型中动脉壁 bFGF 表达水平比对照组显著升高^[14]。研究报道冠心病患者的血清 bFGF 浓度较正常人升高,提示 bFGF 可能与动脉粥样硬化有关系^[15]。本研究发现冠

状动脉 Gensini 积分与血清 bFGF 浓度没有明显的相关性,提示在严重狭窄病变的冠心病患者中 bFGF 与动脉粥样硬化程度关系不明显。Fleish 等^[11]的研究结果显示 bFGF 与动脉粥样硬化无明显关系;Hasdai 等^[15]研究发现冠心病患者血清 bFGF 浓度比正常人高,但是在冠状动脉轻、中、重度狭窄患者中 bFGF 浓度差异不大。Liau 等^[16]研究发现在预先有动脉粥样硬化的病变中 bFGF mRNA 是降低的,但是在正常位置新出现的动脉粥样硬化的病变中 bFGF mRNA 是升高的,提示 bFGF 可能在粥样斑块形成早期平滑肌增殖阶段起一定作用,而在已经形成动脉粥样硬化的病变中作用不明显。动脉粥样硬化的主要机制是动脉损伤后的炎症与免疫反应,参与的主要细胞是巨噬细胞与血管内皮细胞,成纤维细胞与平滑肌细胞在动脉粥样硬化形成的过程中作用很小。冠状动脉 Gensini 积分是反映冠状动脉粥样硬化程度的主要指标之一,bFGF 可以通过促进血管内皮细胞、平滑肌细胞的移行和增殖,进而促进动脉形成,促进冠状动脉侧支循环通道的形成与开放,但 bFGF 对巨噬细胞与血管内皮细胞功能与活化的影响较小,与动脉粥样硬化程度无明显关系,这可能是 bFGF 与 Gensini 积分无显著相关性的主要原因。

冠状动脉侧支循环只发生在显著狭窄的冠状动脉,冠状动脉粥样硬化与轻度的冠状动脉狭窄不能诱发侧支通道的形成。本研究选择冠状动脉严重狭窄的冠心病患者为研究对象,可以更准确地反映 bFGF 对侧支循环的影响及其与动脉粥样硬化程度的关系。本研究未能测量侧支血流指数,采用冠状动脉造影方法评价冠状动脉侧支形成,该方法可以较准确反映侧支循环的形态,但不能定量评价侧支功能。本研究属于横断面研究,病例数不多,研究结果仍待较大样本或前瞻性研究证实。

[参考文献]

- [1] Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown BG, Roberts R, Terrin ML, Bolli R. Influence of coronary collateral on myocardial infarction size in humans: results of phase 1 thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial[J]. *Circulation*, 1991, **83** (3): 739-746

- [2] Fukai M, Li M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, et al. Angiographically demonstrated coronary collateral predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study[J]. *J Cardio*, 2000, **35** (2): 103-111
- [3] Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1992, **327** (26): 1 825-831
- [4] Kondoh K, Koyama H, Miyata T, Takato T, Hamada H, Shigematsu H. Conduction performance of collateral vessels induced by vascular endothelial growth factor or basic fibroblast growth factor[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, **61** (1): 132-142
- [5] Ito WD, Arras M, Winkler B, Scholz D, Schaper J, Schaper W. Monocyte chemotactic protein 1 increases collateral and peripheral conductance after femoral artery occlusion[J]. *Circ Res*, 1997, **80** (6): 829-837
- [6] Udelsom JE, Dilsizian V, Laham RJ, Chronos N, Vansant J, Blais M, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2000, **102** (14): 1 605-610
- [7] Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Mamur JD, et al. Angiogenic gene therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris[J]. *Circulation*, 2002, **105** (11): 1 291-297
- [8] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5** (3): 587-592
- [9] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, **51** (3): 606-609
- [10] Heilmann C, von Samson P, Schlegel K, Atmann T, von Specht BU, Beyersdorf F, et al. Comparison of protein with DNA therapy for chronic myocardial ischemia using fibroblast growth factor-2[J]. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2002, **22** (6): 957-964
- [11] Fleish M, Billinger M, Eberli FR, Garachemani AR, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1- to 3-vessel coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1999, **100** (19): 1 945-950
- [12] Lambiase PD, Edwards RJ, Anthopoulos P, Rahman S, Meng YG, Bucknall CA, et al. Circulating humoral factors and endothelial progenitor cells in patients with differing coronary collateral support[J]. *Circulation*, 2004, **109** (24): 2 986-992
- [13] Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial[J]. *Circulation*, 2002, **105** (7): 788-93
- [14] 唐靖一, 薛金贵, 胡婉美, 王肖龙. 卡托普利对兔动脉粥样硬化斑块内碱性成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2004, **9** (1): 4-8
- [15] Hasdai D, Barak V, Leibovitz E, Herz I, Sclarovsky S, Eldar M, et al. Serum basic fibroblast growth factor levels in patients with ischemic heart disease[J]. *International Journal of Cardiology*, 1997, **59** (2): 133-138
- [16] Liau G, Winkles JA, Cannon MS, Kuo L, Chilian WM. Dietary ischemic induced atherosclerotic lesions have increased levels of acidic FGF mRNA and altered cytoskeletal and extracellular matrix mRNA expression[J]. *J Vasc Res*, 1993, **30** (6): 327-332

(此文编辑 文玉珊)