

• 文献综述 •

碱性成纤维细胞生长因子与冠心病的关系

谢荣禄 综述 尹瑞兴^① 审校
深圳市蛇口人民医院心内科, 深圳 518067)

主题词 冠状动脉疾病; 心绞痛; 心肌梗死; 成纤维细胞生长因子, 碱性

摘要 碱性成纤维细胞生长因子是成纤维细胞生长因子家族中最具代表性的成员, 广泛分布于中枢神经系统和外周组织中, 对胚胎层和神经外胚层来源的组织细胞有很强的促生长作用。动脉粥样硬化和冠心病患者其表达增加。给实验性心肌梗死或梗死动物应用碱性成纤维细胞生长因子, 可增加梗死区的微血管数量和侧支循环血流量, 缩小梗死面积, 改善心功能。临床试验的初步结果也显示其对急性心肌梗死患者有一定的保护作用, 但尚需进一步研究证实。

碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是一种能广泛地促进来源于中胚层及神经外胚层细胞增殖的多肽生长因子, 于 1974 年由 Gospodarowicz 从牛脑垂体和脑组织中分离得到, 因其能刺激成纤维细胞分裂增殖而得名。bFGF 在体内具有广泛的生理功能。最近研究还表明, bFGF 与动脉粥样硬化和冠心病有密切关系, 并越来越引起人们的关注。现将这方面的研究进展作一综述。

1 碱性成纤维细胞生长因子的分子生物学

碱性成纤维细胞生长因子是成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 家族中的一员, 目前发现这一家族中至少有 9 个成员, 分别命名为 FGF-1 (aFGF)、FGF-2 (bFGF)、FGF-3、FGF-9 (国际上最新的命名法)。本文仍沿用 bFGF。bFGF 是一个由 146 个氨基酸组成, 相对分子质量约 18×10^3 的小蛋白质分子, 也可以说是一种多肽类物质。其等电点为 9.6, 碱性, 对热和酸敏感, 易被蛋白酶降解, 与肝素有特异性亲和力^[1]。bFGF 与肝素结合后其构象发生变化, 对温度和酸的稳定性增强, 不易被蛋白酶降解。bFGF 基因位于人类第 5 号染色体上, 为单拷贝基因, 由三个外显子和两个内含子组成。第一个内含子位于第 60~61 位密码子之间, 第二个内含子位于第 94~95 位密码子之间^[2]。bFGF mRNA 有两种形式, 分别为 4.6 kb 和 2.2 kb。在 bFGF 反向转录脱氧核糖核酸 (complementary deoxy-ribonucleic acid, cDNA) 可读框架中, 常见到一个 AUG 的起始密码和 UGA 的终止密码。此外在常见起始密码 AUG 的前面三个不同位置尚有非常见起始密码 CUG 存在^[3]。bFGF 在体内分布极为广泛, 脑、心、肝、肾、肾上腺、骨、眼和胎盘等都有 bFGF 存在。在心血管系统中, 血管内皮细胞、心肌细胞和平滑肌细胞均有合成 bFGF 的能力。由于 bFGF 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 的翻译产物无信号肽, 故 bFGF 可能是通过细胞膜微小破裂或细胞的死亡而释放。但也不能排除通过自分泌和旁分泌的可能性^[4]。FGF 受体 (FGF receptor, FGFR) 有两

类^[5]: 一类属跨膜性酪氨酸蛋白激酶的高亲和力受体, 另一类为硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的低亲和力受体。FGFR 至少有四种形式, 均由细胞外区、跨膜区、胞浆内的近膜区和酪氨酸激酶区组成。其中 FGFR-1 和 FGFR-2 因其 mRNA 交替拼接而存在多种变异型。由于每种 FGFR 均能和 FGF 家族中的每个成员结合, 而不同 FGFR 的表达存在着组织细胞特异性。同一种 FGF 因作用于存在不同 FGFR 的靶细胞会产生不同的应答反应, 而不同的 FGF 作用于存在相同 FGFR 的靶细胞又会产生相同的应答反应。FGFR 的数量在不同靶细胞之间的差异较大, 每个细胞约有 3 000~8 000 个。bFGF 与 FGFR 结合后可能通过以下途径将信号传至细胞核: ①激活腺苷酸环化酶与鸟苷酸环化酶; ②激活磷脂酶 C, 通过肌醇脂代谢途径产生第二信使——三磷酸肌醇和甘油二酯, 导致蛋白激酶 C 激活、 Ca^{2+} 内流; ③与 FGFR 相关联的酪氨酸激酶发生作用; ④bFGF 与 FGFR 复合物的内化^[6]。bFGF 是一种多功能的细胞因子, 在体内的生物学功能相当广泛。它可作用于内皮细胞、平滑肌细胞、骨骼肌细胞、卵巢颗粒细胞、上皮细胞、肾上腺皮质及髓质细胞、骨细胞、晶状体和角膜上皮细胞等, 因而具有以下多种作用: ①促进血管生成; ②诱导中胚层形成; ③促进肢体再生; ④参与创伤修复过程, 促软组织、软骨组织和骨组织等损伤的修复; ⑤具有神经营养作用, 促进脑、脊髓组织损伤修复; ⑥作用于中枢神经系统, 抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌, 有利于溃疡的愈合; ⑦影响内皮细胞功能, 控制高血压、动脉粥样硬化; ⑧影响免疫细胞活性, 调节免疫系统功能等^[7]。

2 碱性成纤维细胞生长因子与冠心病的关系

动脉粥样硬化病变常有细胞坏死和细胞转化, bFGF 是心血管系统细胞的强效丝裂原, 对血管内皮细胞和血管平滑肌细胞均有很强的促丝裂作用。动脉粥样硬化斑块中死亡的细胞可释放 bFGF, bFGF 作用于邻近的细胞, 促进它们的增殖, 使动脉内膜增厚。最近还发现, 大量内源性一氧化氮诱导血管平滑肌细胞死亡后导致 bFGF 释放, 后者作用于内皮细胞, 刺激斑块内新血管的生成。冠状动脉粥样硬化斑块

① 广东省心血管病研究所

内血管的破裂出血是冠心病发病和恶化的重要原因之一,因此间接说明 bFGF 与动脉粥样硬化和冠心病存在一定的联系。Flugelman 等^[6]报道不稳定型心绞痛和再狭窄患者动脉粥样硬化斑块组织中 bFGF 的表达高达 80% 和 100%。Hasdai 等^[7]也发现冠心病患者血清 bFGF 水平升高。33 例心绞痛和 12 例无并发症心肌梗死患者血清 bFGF 的检出率分别为 45% 和 25%, 而 20 例正常人则全为阴性 ($P=0.002$), 0~1 支血管病变患者血清 bFGF 的检出率高于 23 支血管病变患者 (57% 比 23%, $P<0.05$)。血清 bFGF 的检出率与冠状动脉侧支循环的级别无关, 说明冠心病患者血清 bFGF 水平升高, 尤其是单支血管病变的患者, 其原因尚未清楚。该作者推测, 血清 bFGF 水平升高, 可能反映动脉粥样硬化的活动性而非心肌侧支循环的形成。Cuevas 等^[8]也报道急性心肌梗死患者血清 bFGF 水平升高。15 例急性心肌梗死患者入院时血清 bFGF 水平与 15 例健康人无显著差异, 但发病 10 天后显著升高 ($P<0.05$), 30 天后回到基础水平。说明 bFGF 对冠状动脉侧支循环的形成可能起重要的介导作用。12 例不稳定型心绞痛患者心包液中的蛋白质浓度与 8 例非缺血性心脏病患者相似, 但不稳定型心绞痛患者心包液中的 bFGF 浓度则明显高于非缺血性心脏病患者^[9]。最近 Gu 等^[10]还检测了冠心病患者尿 bFGF 水平以及运动所致的心肌缺血对其水平的影响。43 例运动诱发心肌缺血患者尿 bFGF 水平高于 43 例未能诱发心肌缺血患者 ($P<0.0001$)。多因素分析显示高血压病史与尿 bFGF 水平的变化呈负相关 ($P<0.05$), bFGF 反应 ($P<0.001$)、年龄 ($P<0.05$) 与运动诱发的心肌缺血独立相关。这进一步说明心肌缺血时 bFGF 的释放增加。

3 碱性成纤维细胞生长因子对冠心病的治疗作用

虽然 bFGF 与动脉粥样硬化和冠心病的发病有一定联系, 但 bFGF 也是体内最为有效的血管生长因子之一。它可趋化血管内膜的各类细胞, 并诱导这些细胞表达组织重建所需的血浆酶原激活剂、胶原酶和蛋白水解酶等。这些酶类通过促使血管基底膜降解和刺激内膜各类细胞增殖与迁移, 诱导血管内皮细胞长入胶原基质中形成管腔, 并促进神经元与新生血管共同生长。因此, 这一作用在冠心病的治疗中具有重要意义。由于动脉粥样硬化病变的形成是一个慢性过程, 因此短期内应用外源性 bFGF, 可能对其病情无明显影响, 但对于急性心肌梗死患者, 短期内补充大剂量 bFGF, 可能有利于缺血心肌侧支循环的形成。已有资料表明, 给实验性心肌梗死狗模型冠状动脉内或直接心肌注射 bFGF, 可改善心脏的收缩功能, 缩小梗死面积, 增加梗死区小动脉和毛细血管数量^[11], 增加侧支循环血流量和内皮细胞 DNA 的合成, 以及急性扩张冠状动脉的作用^[12]。bFGF 治疗 7 天时, 治疗组的梗死面积比对照组明显缩小^[13]。治疗后即刻和 4 周外层心肌的血流量也分别高于对照组 (P 均 <0.01)。bFGF 治疗组 4 周后内层和中层的血流量也显著升高, 其存活的心肌也高于对照组 ($P<0.05$), 而纤维化程度则低于对照组 ($P<0.01$)^[14]。这些结果说明 bFGF 的应用可能是挽救濒死心肌的一种有效方法。给心肌梗死猪模型应用 bFGF 也有类似

的疗效^[15]。bFGF 治疗 14 天时治疗组梗死区存活组织和非存活组织内的微血管数量也均高于对照组 ($P<0.001$)^[16], 而且大剂量的疗效更为明显。Lopez 等^[17]报道应用 10 ug 和 100 ug 两种剂量时, 虽然冠状动脉造影显示的血流量均升高, 整个或局部左室功能均有所改善, 但 100 ug 治疗组的疗效高于 10 ug 治疗组, 联合肝素应用也优于单独使用 bFGF。Watanabe 等^[18]报道心肌梗死猪模型应用 bFGF 治疗后正常心肌内的小动脉数量明显高于对照组, 但其增加的程度随联合药物的不同而异, 以 bFGF 加肝素组小动脉的增加最多。此外, 梗死边缘区的小动脉数量也显著增加。说明 bFGF 与肝素联合应用时其促血管形成的作用大大加强。bFGF 心包腔内用药也有明显疗效。Uchida 等^[19]报道用导管将 30 ug bFGF 和 3 mg 硫酸肝素经右房注入心肌梗死狗模型的心包腔, 一个月后梗死心肌重量/左室重量比值明显减少, 而梗死区外层心肌的血管数量则明显增多, 而且梗死区心外膜下的血管数量多于心内膜下, 新生的血管直接从心包长入梗死区的心外膜下, 说明通过导管心包腔内注射 bFGF 和硫酸肝素可以促进血管生成和挽救心肌, 为 bFGF 的应用增加了一条新的途径。最近齐氏等^[20]报告了 bFGF 治疗冠心病的临床效果, 他们将同期住院的 53 例前壁急性心肌梗死患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组肌注 bFGF 1600 u, 每日 1 次, 连用 4 周, 对照组不用 bFGF, 其余常规治疗与治疗组相同。结果显示治疗组入院后第 14 天的心电图 QRS 记分值显著低于对照组 ($P<0.05$); 入院后第 28 天更低 ($P<0.01$)。而 4 周后治疗组的左室射血分数则明显高于对照组 ($P<0.005$); 左室峰充盈率也较对照组明显提高 ($P<0.01$), 说明 bFGF 防止梗死延展和促进心肌梗死后心功能的恢复有一定的作用。

4 结束语

综上所述, bFGF 作为一种多功能的细胞生长因子, 在胚胎发育, 创伤修复以及缺血、炎症、肿瘤等情况下, 可通过某种释放机制, 作用于靶细胞膜上的特异性受体, 发挥多种生理功能。它对新生血管形成过程中的多个环节如毛细血管基底膜降解、内皮细胞迁移增殖、胶原合成及小血管腔形成等均有明显的促进作用。大量的实验研究和有限的临床经验表明, 将它用于治疗冠心病, 可明显增加侧支循环血流量和微血管数量, 缩小梗死面积, 改善心功能, 其疗效令人鼓舞。随着第二代基因重组人 bFGF (recombinant human basic fibroblast growth factor, rh-bFGF) 的问世和临床资料的不断积累, rh-bFGF 不久将作为国家正式医药用品而造福人民。

参考文献

- 1 Rifkin DB, Moscatelli D. Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *J Cell Biol*, 1989, **109** (1): 1-6
- 2 Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor: chemical structure and biologic function. *Clin Orthop*, 1990, **257** (8): 231-248
- 3 Florkiewicz RZ, Sommer A. Human basic fibroblast growth factor gene encodes four polypeptides: three initiate translation from non-AUG codons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86** (11): 3 978-981
- 4 Eckenstein FP. Fibroblast growth factors in the nervous system. *J*

- Neurobiol*, 1994, **25** (1): 1 467 - 480
- 5 Zhan X, Hu X, Friesel R, et al. Long term growth factor exposure and differential tyrosine phosphorylation are required for DNA synthesis in BALB/c 3T3 cells. *J Biol Chem*, 1993, **268** (3): 9 611 - 620
- 6 Flugelman MY, Virmani R, Correa R, et al. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary Lesions of patients with nonfatal unstable angina: a clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation*, 1993, **88** (6): 2 493 - 500
- 7 Hasdai D, Banak V, Leibovitz E, et al. Serum basic fibroblast growth factor levels in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*, 1997, **59** (2): 133 - 138
- 8 Cuevas P, Barrios V, Gimenez-Gallego G, et al. Serum levels of basic fibroblast growth factor in acute myocardial infarction. *Eur J Med Res*, 1997, **2** (7): 282 - 284
- 9 Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation*, 1996, **94** (4): 610 - 613
- 10 Gu Jw, Santiago D, Olowe Y, et al. Basic fibroblast growth factor as a biochemical marker of exercise-induced ischemia. *Circulation*, 1997, **95** (5): 1 165 - 168
- 11 Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, et al. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science*, 1992, **257** (5075): 1 401 - 403
- 12 Unger EF, Banai S, Shou M, et al. Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. *Am J Physiol*, 1994, **266** (4): H1588 - H1595
- 13 Horrigan MCG, MacIsaac AI, Nicolini FA, et al. Reduction in myocardial infarct size by basic fibroblast growth factor after temporary coronary occlusion in a canine model. *Circulation*, 1996, **94** (8): 1 927 - 933
- 14 Miyataka M, Ishikawa K, Katori R. Basic fibroblast growth factor increased regional myocardial blood flow and limited infarct size of acutely infarcted myocardium in dogs. *Angiology*, 1998, **49** (5): 381 - 390
- 15 Lopez JJ, Simons M. Local extravascular growth factor delivery in myocardial ischemia. *Drug Deliv J. Deliv Targeting Ther Agents*, 1996, **3** (3): 143 - 147
- 16 Battler A, Scheinowitz M, Hasdai D, et al. Intracoronary injection of basic fibroblast growth factor enhances angiogenesis in infarcted swine myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **22** (7): 2 001 - 006
- 17 Lopez JJ, Edelman ER, Stamler A, et al. Basic fibroblast growth factor in a porcine model of chronic myocardial ischemia: a comparison of angiographic, echocardiographic and coronary flow parameters. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, **282** (1): 385 - 390
- 18 Watanabe E, Smith DM, Sun J, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on angiogenesis in the infarcted porcine heart. *Basic Res Cardiol*, 1998, **93** (1): 30 - 37
- 19 Uchida Y, Yanagisawa-Miwa A, Nakamura F, et al. Angiogenic therapy of acute myocardial infarction by intrapericardial injection of basic fibroblast growth factor and heparin sulfate: an experimental study. *Am Heart J*, 1995, **130** (6): 1 182 - 188
- 20 齐华阁, 李兰更, 刘建国, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对急性前壁心肌梗死的影响. *中国危重病急救医学*, 1998, **10** (1): 29 - 31
- 此文 1998 - 11 - 22 收到, 1999 - 04 - 21 修回)
- 此文编辑 文玉珊)