

血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化 及侧枝循环形成的关系

李永强¹, 董吁钢¹, 李 怡¹, 马 虹¹, 关永源²

(中山大学 1. 附属第一医院心内科, 2. 中山医学院, 广东省广州市 510080)

[关键词] 病理学; 血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化的关系; 酶联免疫吸附法; 侧枝循环; 冠状动脉疾病; 冠状动脉造影; 动脉狭窄

[摘要] 探讨血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化狭窄程度及冠状动脉侧枝循环形成的关系, 应用酶联免疫吸附法检测 102 例经冠状动脉造影确诊的冠心病患者和 43 例冠状动脉造影正常者的冠状动脉血浆血管内皮生长因子浓度, 作冠状动脉病变 Leaman 记分和侧枝循环 Rentrop 分级, 并分析血管内皮生长因子与两者的关系。结果发现, 冠心病患者冠状动脉血浆血管内皮生长因子平均浓度明显高于正常对照组 (225 ± 147 ng/L 比 74 ± 52 ng/L, $P < 0.01$), 而且冠心病患者中侧枝循环形成者血管内皮生长因子平均浓度明显高于无侧枝循环形成者 (299 ± 152 ng/L 比 202 ± 122 ng/L, $P < 0.05$); 血浆血管内皮生长因子浓度与 Leaman 记分呈显著正相关 ($r = 0.693$, $P < 0.001$)。结果提示, 血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化狭窄程度及冠状动脉侧枝循环形成具有一定的关系, 血管内皮生长因子可能既有促进冠状动脉侧枝循环形成的作用, 又在动脉粥样硬化发展中起到一定的双重调节作用。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

The Relationship between Vascular Endothelial Growth Factor and the Severity of Coronary Stenosis as well as Coronary Collateral Development

LI Yong-Qiang¹, DONG Yu-Gang¹, LI Yi¹, MA Hong¹, and GUAN Yong-Yuan²

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital; 2. Zhong Shan Medical College, Zhong Shan University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Collateral Circulation; Coronary Disease; Coronary Angiography; Stenosis; Leama Score; Rentrop Class

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between vascular endothelial growth factor (VEGF) and the severity of coronary lesions as well as coronary collateral development in patients with coronary heart disease. **Methods** The concentration of VEGF was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 102 patients with angiographically documented coronary heart disease and 43 normal persons without any angiographically detectable coronary artery disease. The coronary artery score was recorded according to Leaman and the coronary collateral class was made according to Rentrop. The relationships between plasma VEGF and Leaman coronary artery score as well as coronary collateral circulation were assessed. **Results** The level of coronary artery plasma VEGF was obviously higher in the coronary disease group than in the control group (225 ± 147 ng/L vs 74 ± 52 ng/L, $P < 0.01$), and the mean VEGF was higher in coronary disease patients with collateral circulation than in patients without collateral circulation (299 ± 152 ng/L vs 202 ± 122 ng/L, $P < 0.01$). The concentration of plasma VEGF was positively related to the Leaman score ($r = 0.693$, $P < 0.001$). **Conclusions** The plasma VEGF had correlation to both the severity of coronary stenosis and coronary collateral circulation in patients with coronary heart disease. VEGF might enhance collateral circulation development and doubly regulate the development of atherosclerosis.

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种促血管新生因子, 也具有促使血管通透性增加的作用。生长因子、炎症因子、缺氧等可刺激内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞分泌 VEGF。目前认为 VEGF 在缺血、炎症、肿瘤的发生

过程中具有生理和病理作用, 其可促进血管新生及侧枝循环形成, 有利于动脉粥样硬化性心肌缺血的缓解和心肌梗死面积的减少, 但 VEGF 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 关系的报道较少, 本研究分析了不同严重程度 As 患者冠状动脉血浆 VEGF 浓度, 从而阐述 VEGF 在 As 中的作用, 并对 VEGF 与冠状动脉侧枝循环形成的关系作了分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

[收稿日期] 2000-07-09 [修回日期] 2003-01-06

[基金项目] 2000 年广东省自然科学基金团对项目

[作者简介] 李永强, 男, 1969 年出生, 河南省沈邱县人, 1991 年毕业于新乡医学院, 现为中山大学硕士研究生。E-mail: Lisq@gzsums.edu.cn。董吁钢, 男, 江西省人, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病和心脏起搏的研究。

冠状动脉造影患者,凡左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有一支管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 者 102 例,其中男性 69 例,女性 33 例,年龄 60.6 ± 9.1 岁。并依据冠状动脉病变支数分为以下三个亚组:三支血管病变组 23 例,其中男性 15 例,女性 8 例,年龄 62.9 ± 10.5 岁;双支血管病变组 30 例,其中男性 20 例,女性 10 例,年龄 60.6 ± 9.1 岁;单支血管病变组 49 例,其中男性 34 例,女性 15 例,年龄 59.4 ± 10.1 岁。冠状动脉造影正常者 43 例作为对照组,其中男性 26 例,女性 17 例,年龄 56.2 ± 9.6 岁。两组在性别、年龄、吸烟、血脂异常、血压及血糖等方面均无统计学差异。有以下情况者排除在本研究之外:急性心肌梗死发病一个月内的患者;冠状动脉造影显示冠状动脉瘤样扩张、先天性细小或有狭窄 $< 50\%$ 者;合并瓣膜性心脏病、心肌病、炎症性心脏病者;合并急性或慢性感染者;自身免疫性疾病或结缔组织性疾病;急性或慢性肝、肾疾病;合并恶性肿瘤患者。

1.2 标本制备及指标测定

选择性冠状动脉造影时,争得患者同意后抽取冠状动脉内血液 2 mL, 4°C 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 分装保存于 -70°C 冰箱待测。采用 ELISA 法测定血浆 VEGF 浓度, 试剂盒购于深圳晶美公司。

1.3 冠状动脉造影

常规依次行右冠状动脉和左冠状动脉造影, 多体位投照。造影设备为 Phillips C-4000 双向球管心血管摄影机, 配有数字成像系统、冠状动脉及左心室功能定量分析软件。按 Rentrop 侧枝循环分级方法对冠状动脉侧枝进行分级^[1], 采用 Leaman 冠状动脉记分系统对冠状动脉粥样硬化的狭窄程度记分^[2]。

1.4 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间率的比较用 χ^2 检验, 多组均数间的比较采用单因素方差分析, 两组均数间的比较采用 t 检验, 由 SPSS10.0 软件完成。

2 结果

2.1 冠状动脉血浆血管内皮生长因子水平

冠心病组及各亚组患者血浆 VEGF 水平均高于对照组, 而且三支和双支血管病变组患者血浆 VEGF 水平均高于单支血管病变组, 但三支和双支血管病变组患者血浆 VEGF 水平无显著性差异(表 1, Table 1)。

表 1. 各组冠状动脉血浆血管内皮生长因子水平

Table 1. Plasma VEGF levels of coronary heart disease patients

分 组	例数	VEGF (ng/L)
对照组	43	74 \pm 52
冠心病组	102	225 \pm 147 ^a
1 支血管病变	49	134 \pm 82 ^a
2 支血管病变	30	304 \pm 170 ^a
3 支血管病变	23	326 \pm 98 ^a

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 血浆血管内皮生长因子浓度与 Leaman 冠状动脉记分的关系

血浆 VEGF 浓度与 Leaman 冠状动脉记分呈显著正相关($r = 0.693$, $P < 0.001$)。血浆 VEGF 浓度关于 Leaman 冠状动脉记分的回归方程为 $Y = 90.96 + 10.44X$, 对回归系数检验, $P < 0.001$ 。

2.3 血浆血管内皮生长因子与冠状动脉侧枝循环的关系

冠心病患者造影时发现侧枝循环者 31 例 (30.4%), 血浆 VEGF 平均浓度为 299 ± 152 ng/L, 无侧枝循环者 71 例 (69.6%), 血浆 VEGF 平均浓度为 202 ± 122 ng/L, 有侧枝循环组血浆 VEGF 平均浓度较无侧枝循环组升高, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。其中三支、双支和单支血管病变组侧枝循环的发生率分别为 60.9% (14 例)、43.3% (13 例) 和 8.2% (4 例), 其整体间率的比较无显著性差异, 但三支、双支血管病变组侧枝循环的发生率比单支血管病变组升高, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。

3 讨论

血管内皮生长因子(VEGF)是由两个相同多肽链以二硫键组成的二聚体糖蛋白, 可由内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞分泌产生。VEGF 特异性作用于内皮细胞, 促进有丝分裂而引起血管新生, 另外 VEGF 还具有强大的促血管通透性增强作用, 使渗出增加。有研究认为, VEGF 在发生动脉粥样硬化的血管内皮细胞、平滑肌细胞中的表达增加有利于内膜完整性的维持和对内皮细胞功能的调解^[3]。也有研究发现, VEGF 在粥样斑块纤维帽、平滑肌细胞、泡沫细胞及新生血管附近表达增多, 提示 VEGF 参与内膜血管新生^[4]。

本研究结果发现, 冠心病患者冠状动脉血浆 VEGF 平均浓度明显高于冠状动脉造影正常的患者, 而且 VEGF 浓度与冠状动脉狭窄记分呈正相关,

同时也发现冠状动脉狭窄程度重、VEGF 浓度高的患者侧枝循环的发生率也增高。该结果与 Fleisch 等^[5]的报道相似。可能随着动脉粥样硬化加重, 缺血、缺氧也加重, 从而引起 VEGF 表达增加, 以维护内皮功能的完整。但是, 当 VEGF 过度表达时可能对冠状动脉造成双重影响, 一方面 VEGF 作用于内皮细胞促进其有丝分裂, 进而引起冠状动脉侧枝循环的形成有利于心肌缺血的缓解; 另一方面 VEGF 可引起血管内膜通透性增强、渗出增多, 血浆渗出必然伴有纤维蛋白原、凝血酶以及生长因子如血小板源生长因子等渗出增多, VEGF 也具有单核细胞趋化作用, 从而刺激平滑肌细胞增殖, 参与动脉粥样硬化发展。VEGF 促进侧枝循环形成的同时会引起动脉粥样硬化斑块内膜微小血管新生, 斑块内膜新生血管可能是对血管壁缺血的反应, 但斑块内新生血管也可引起血浆渗出、斑块内出血及血栓形成等病理过程, 加速粥样斑块生长和斑块重构^[6,7]。最近有研究认为氧化型低密度脂蛋白促进动脉粥样硬化发展部分作用是通过其诱导巨噬细胞分泌 VEGF 引起^[8]。可见 VEGF 的生理和病理作用相当复杂, 其既有促进侧枝循环形成的作用, 也可能对动脉粥样硬化的发展起双重调节作用。

[参考文献]

- [1] Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Buskirk MV. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol*, 1988, **61** (4): 677-684
- [2] Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*, 1981, **63** (2): 285-292
- [3] Couffignal T, Kearney M, Witzensbichler B, Chen D, Murohara T, Losordo DW, Symes J, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *Am J Pathol*, 1997, **150** (5): 1 673-685
- [4] Chen YX, Nakashima Y, Tanaka K, Shiraishi S, Nakagawa K, Sueishi K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in atherosclerotic intimas of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (1): 131-139
- [5] Fleisch 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. *Circulation*, 1999, **100** (9): 1 945-950
- [6] O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 1994, **145** (4): 883-894
- [7] Barger AC, Beeuwkes R, Laine LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1984, **310**: 175-177
- [8] Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, Miura S, Satake S, Asai T, et al. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (7): 1 188-196

(此文编辑 文玉珊)