

[文章编号] 1007-3949(2016)24-06-0611-04

· 临床研究 ·

血清血管内皮生长因子 B 检测在急性心肌梗死患者预后评判中的作用

顾遵才¹, 李勋², 王正忠¹, 赵思源¹, 曹荣元¹, 孙黎明¹

(1.连云港市第二人民医院心血管内科,江苏省连云港市 222000;2.苏州大学附属第一医院心血管内科,江苏省苏州市 215006)

[关键词] 急性心肌梗死; 血管内皮生长因子 B; 主要不良心脏事件; 左心室重构

[摘要] 目的 探讨血清血管内皮生长因子 B(VEGF-B)在急性心肌梗死(AMI)患者预后评判中的价值。方法 选择 2014 年 3 月至 2015 年 10 月收治的 AMI 患者 62 例作为病例组,于出院前抽肘静脉血采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清 VEGF-B 浓度。随访 AMI 患者出院后 60 天与出院前左心室舒张期末容积(LVEDV)和左心室肌质量(LVM)的增加值(Δ EDV 和 Δ M)及出院后 60 天内主要不良心脏事件(MACE)的发生情况,根据 Δ EDV 水平将患者分为 Δ EDV \leq 0 组及 Δ EDV $>$ 0 组,根据 Δ M 水平将患者分为 Δ M \leq 0 组及 Δ M $>$ 0 组,根据是否发生 MACE 将患者分为 MACE 组及无 MACE 组,分析出院前 VEGF-B 浓度对出院后左心室重构(LVR)及发生 MACE 的预测价值,分析 AMI 组患者出院后 MACE 与 LVR 的关系。结果 随访结果显示, Δ EDV \leq 0 组血清 VEGF-B 浓度[(110.61 \pm 38.29) μ g/L, $n=34$]显著高于 Δ EDV $>$ 0 组[(67.74 \pm 24.32) μ g/L, $n=26$]; Δ M \leq 0 组血清 VEGF-B 浓度[(112.46 \pm 39.91) μ g/L, $n=32$]明显高于 Δ M $>$ 0 组[(70.24 \pm 23.17) μ g/L, $n=28$];MACE 组血清 VEGF-B 浓度[(53.73 \pm 15.70) μ g/L, $n=25$]显著低于无 MACE 组[(111.95 \pm 33.16) μ g/L, $n=37$],差异均有统计学意义($P<0.01$)。LVR 组 MACE 发生率(100%)较无 LVR 组(5.26%)明显升高($P<0.01$)。结论 AMI 患者出院前血清 VEGF-B 浓度越低,出院后 LVR 越明显,低浓度 VEGF-B 预示 AMI 后易发生 LVR。AMI 患者出院前血清 VEGF-B 浓度越低,出院后 MACE 发生率越高,出院前血清 VEGF-B 浓度可以作为出院后 MACE 发生的预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Serum Vascular Endothelial Growth Factor-B Measurement in the Prognosis Evaluation of Patients with Acute Myocardial Infarction

GU Zun-Cai¹, LI Xun², WANG Zheng-Zhong¹, ZHAO Si-Yuan¹, CAO Rong-Yuan¹, and SUN Li-Ming¹

(1. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222000, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Vascular Endothelial Growth Factor-B; Major Adverse Cardiac Event; Left Ventricular Remodeling

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the value of serum vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B) in the prognosis evaluation of patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** Sixty-two patients with AMI were selected as case group in the department of cardiology from March 2014 to October 2015, and the elbow venous blood of AMI patients were immediately drawn before discharge, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used for determining the concentrations of serum VEGF-B. The increased values (Δ EDV, Δ M) of the left ventricular end diastolic volume(LVEDV), left ventricular mass(LVM) and the occurrence of major adverse cardiac events(MACE) of the AMI patients were followed up within sixty days after discharge. The AMI patients were divided into Δ EDV \leq 0 group and Δ EDV $>$ 0 group, Δ M \leq 0 group and Δ M $>$ 0 group respectively according to the Δ EDV level and Δ M level. According to MACE occurrence, the AMI patients were divided into the MACE group and non-MACE group. The predictive value of VEGF-B concentration before discharge was analysed to left ventricular remodeling(LVR) and MACE after discharge. The

[收稿日期] 2015-11-16

[修回日期] 2015-12-27

[作者简介] 顾遵才, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病诊疗, E-mail 为 guzuncai2075@126.com。李勋, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病及心律失常介入治疗, E-mail 为 xunli58@126.com。王正忠, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 lygwzz2008@163.com。

relationship between MACE and LVR in AMI patients after discharge was also analysed. **Results** According to the results of the follow-up, the concentration of serum VEGF-B of $\Delta EDV \leq 0$ group ($(110.61 \pm 38.29) \mu\text{g/L}$, $n=34$) was significantly higher than that of $\Delta EDV > 0$ group ($(67.74 \pm 24.32) \mu\text{g/L}$, $n=26$), the concentration of serum VEGF-B of $\Delta M \leq 0$ group ($(112.46 \pm 39.91) \mu\text{g/L}$, $n=32$) was significantly higher than that of $\Delta M > 0$ group ($(70.24 \pm 23.17) \mu\text{g/L}$, $n=28$), the concentration of serum VEGF-B of the MACE group ($(53.73 \pm 15.70) \mu\text{g/L}$, $n=25$) was significantly lower than that of non-MACE group ($(111.95 \pm 33.16) \mu\text{g/L}$, $n=37$), the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The incidence of MACE in LVR group (100%) was higher than that of non-LVR group (5.26%), the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** For AMI patients, the lower concentration of serum VEGF-B before discharge, the more LVR obviously after discharge. Low level of VEGF-B predicts LVR after AMI. For AMI patients, the lower concentration of serum VEGF-B before discharge, the higher incidence of MACE after discharge. The concentration of serum VEGF-B before discharge can be used as a prediction index of MACE occurrence after discharge.

左心室重构(left ventricular remodeling, LVR)是指急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后左心室形态、大小以及心肌细胞形态与结构甚至心肌间质结构的改变^[1]。长期的LVR可导致心力衰竭甚至死亡,抗心室重构已成为当前心血管领域最为重要的研究内容之一^[2]。血管内皮生长因子B(vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B)是一个具有多种生物学功能的多肽,可以通过增强VEGF/VEGFR2信号通路,诱导ERK1/2磷酸化而促进冠状血管生成、扩大心脏毛细血管的管径^[3]。在多种心肌缺血及心肌梗死的动物模型中^[4-5],通过腺病毒或腺相关病毒转染VEGF-B均使心脏毛细血管内径显著增加。心肌血管再生是微血管灌注的重要组成部分,对心脏修复及改善LVR有积极的作用^[6]。目前研究发现^[7],AMI患者出院前血清VEGF-B浓度与出院后LVR呈负相关,即出院前血清VEGF-B浓度越低,出院后LVR越明显,预后越差,VEGF-B可能成为判断AMI患者预后的标志物之一,但VEGF-B与AMI后主要不良心脏事件(major adverse cardiac event, MACE)的关系及MACE与LVR的关系目前国内外报道甚少,仍需要进一步的临床研究。本研究采用病例对照的方法,探讨出院前VEGF-B浓度与出院后LVR及MACE之间的关系,以期为AMI后高危患者的筛查及LVR的防治提供临床依据及指导。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2014年3月至2015年10月在我院心血管内科住院的62例AMI患者,年龄29~75岁,平均 55.32 ± 9.04 岁。其中,男性38例,平均年龄 56.51 ± 9.87 岁;女性24例,平均年龄 58.13 ± 6.91 岁。62例AMI患者包括急性ST段抬高型心肌梗死28例和急

性非ST段抬高型心肌梗死34例,其中行急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)33例,择期PCI术29例,部分患者有急诊PCI术指征,但因为患方的原因行择期PCI术。入选标准:(1)符合“心肌梗死第三次全球统一定义-2012ESC/ACCF/AHA/WHF专家共识要点解读”^[8]中AMI的诊断标准;(2)入院时均有持续性胸痛、胸闷或心悸等症状;(3)发病时间 ≤ 12 h;(4)血流动力学稳定;(5)年龄 ≤ 75 岁;(6)获得患者的知情同意。排除标准:(1)近期有活动性内脏出血;(2)近一年有重要器官手术和创伤史;(3)有出血性脑血管意外史或6个月内有缺血性脑血管意外史(包括短暂性脑缺血)者;(4)有主动脉夹层病史;(5)肿瘤患者;(6)曾行冠状动脉旁路移植术或血管重建术;(7)严重的肝、肾或肺功能不全等。

1.2 主要试剂及仪器

人类VEGF-B酶联免疫分析试剂盒(上海蓝基生物科技公司,中国);GE Vivid7多普勒超声诊断仪(GE公司,美国);西门子Axion Artis FA DSA系统(西门子公司,德国)等。

1.3 血清VEGF-B浓度测定

所有62例AMI患者出院当日晨无菌采集外周肘静脉血2mL用于测定血清VEGF-B浓度。待测血液标本在采集后室温静置30min,待其析出血清后,2500r/min高速离心20min后,用移液器小心吸取分离的血清至EP离心管中,编号密封后置于 -20°C 冰箱中保存,避免反复冻融。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清VEGF-B浓度。

1.4 彩色多普勒超声心动图检查

采用GE Vivid7彩色多普勒超声诊断仪,探头频率2.5~4.0MHz,分别测量舒张期室间隔厚度、舒张期左心室后壁厚度、左心室舒张期末内径和左心室收缩期末内径,计算左心室舒张期末容积(left

ventricular end diastolic volume, LVEDV), 根据 Devereux 公式计算左心室心肌质量 (left ventricular mass, LVM), $LVM(g) = 0.8 \times 1.04 [(左心室舒张期末内径 + 左心室舒张期室间隔厚度 + 舒张期左心室后壁厚度)^3 - (左心室舒张期末内径)^3] + 0.6$ 。所有患者均行 PCI 术并常规药物强化治疗。

1.5 病人随访

所有 AMI 患者均采用电话随访及门诊随访的方式进行, MACE 包括心源性死亡、再发心绞痛或心肌梗死、非计划的再次血运重建及新发生的心力衰竭等。门诊随诊时进行必要的药物干预, 病情加重时及时收住院治疗, 随访过程中有 2 例患者死亡。所有 AMI 患者在出院当日均行心脏超声心动图检查, 出院后 60 天时所有存活的心肌梗死患者再次行心脏超声心动图检查。

1.6 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AMI 患者出院后 60 天与出院前 LVEDV 及 LVM 的增加值与出院前血清 VEGF-B 浓度的关系

随访 AMI 患者到 60 天时存活 60 例, 根据 AMI 患者出院后 60 天时与出院前 LVEDV 及 LVM 的增加值 (ΔEDV 、 ΔM) 将随访患者分组, $\Delta EDV \leq 0$ 组患者血清 VEGF-B 浓度显著高于 $\Delta EDV > 0$ 组 ($P < 0.01$; 表 1); $\Delta M \leq 0$ 组患者血清 VEGF-B 浓度明显高于 $\Delta M > 0$ 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 2)。

2.2 AMI 患者 MACE 组与无 MACE 组出院前血清 VEGF-B 浓度的比较

随访结果显示, AMI 患者发生 MACE 共 25 例 (其中心源性死亡 2 例、再发心绞痛 5 例、再发心肌梗死 4 例、非计划的再次血运重建 7 例、新发生的心力衰竭 7 例), MACE 组的 VEGF-B 浓度显著低于无 MACE 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 3)。

2.3 AMI 患者主要不良心脏事件的发生与左心室重构的关系

随访存活的 60 例 AMI 患者中, LVR 组 ($\Delta EDV > 0$ 且 $\Delta M > 0$) MACE 的发生率 [100% (13/13)] 明显高于无 LVR 组 ($\Delta EDV \leq 0$ 且 $\Delta M \leq 0$) [5.26% (1/19)], 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1. $\Delta EDV \leq 0$ 组与 $\Delta EDV > 0$ 组血清 VEGF-B 浓度比较

Table 1. Comparison of concentration of serum VEGF-B between $\Delta EDV \leq 0$ group and $\Delta EDV > 0$ group

分 组	<i>n</i>	血清 VEGF-B 浓度 ($\mu\text{g/L}$)
$\Delta EDV \leq 0$ 组	34	110.61 \pm 38.29 ^a
$\Delta EDV > 0$ 组	26	67.74 \pm 24.32

a 为 $P < 0.01$, 与 $\Delta EDV > 0$ 组比较。

表 2. $\Delta M \leq 0$ 组与 $\Delta M > 0$ 组血清 VEGF-B 浓度比较

Table 2. Comparison of concentration of serum VEGF-B between $\Delta M \leq 0$ group and $\Delta M > 0$ group

分 组	<i>n</i>	血清 VEGF-B 浓度 ($\mu\text{g/L}$)
$\Delta M \leq 0$ 组	32	112.46 \pm 39.91 ^a
$\Delta M > 0$ 组	28	70.24 \pm 23.17

a 为 $P < 0.01$, 与 $\Delta M > 0$ 组比较。

表 3. MACE 组与无 MACE 组血清 VEGF-B 浓度比较

Table 3. Comparison of concentration of serum VEGF-B between MACE group and non-MACE group

分 组	<i>n</i>	血清 VEGF-B 浓度 ($\mu\text{g/L}$)
无 MACE 组	37	111.95 \pm 33.16
MACE 组	25	53.73 \pm 15.70 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与无 MACE 组比较。

3 讨 论

LVR 是 AMI 后最重要的心脏结构变化, 其机制有: ①局部心肌缺血和坏死; ②氧化应激和炎症反应; ③胶原纤维合成增加导致细胞外基质变化; ④力学应力导致心肌结构变化。这些作用相辅相成, LVR 最终导致左心室扩张及左心室功能不全, 成为 AMI 患者病情进展的决定因素^[9]。LVR 可以分为早期重构和晚期重构, 早期 LVR 主要是由于梗死区心肌细胞数量减少、凝固性坏死物质被溶解吸收, 导致梗死区局部膨展^[10]; 晚期 LVR 表现为梗死区发展为不能收缩的纤维疤痕, 非梗死区心肌细胞发生代偿性肥大 (主要是长度增加), 心肌间质成分和结构发生改变, 左心室容量增加和形态改变, 最终导致左心室整体进行性扩张^[11]。因此, AMI 后 LVR 过程隐匿, 临床上较难发现, 但超声心动图检查可表现为室壁活动减弱区变长, 采用无创性的超声技术测量并计算出 LVEDVi、LVESVi、LVEF 和 LVMI 是诊断 LVR 及评价其程度的最理想方法^[12]。

刘望彭等^[13]研究发现 AMI 后均有不同程度的左心室形态改变, 超声心动图对评价心肌梗死后心

脏结构和功能的变化有较好的临床应用价值。本研究应用 AMI 患者出院后 60 天时与出院前 LVEDV 的增加值 (Δ EDV) 及 LVM 的增加值 (Δ M) 来评判 AMI 后的 LVR 程度, 结果发现, AMI 患者 Δ EDV \leq 0 组血清 VEGF-B 浓度显著高于 Δ EDV $>$ 0 组, Δ M \leq 0 组血清 VEGF-B 浓度亦显著高于 Δ M $>$ 0 组, 提示出院前 VEGF-B 浓度可作为 AMI 患者出院后 LVR 的预测指标, 高浓度的 VEGF-B 可以抑制 LVR, 这和 Yvan 等的研究结果一致^[7], 他们发现 AMI 患者血浆 VEGF-B 水平显著高于正常人群 (0.6 μ g/L 比 0.23 μ g/L), 并发现在 AMI 患者中血浆 VEGF-B 水平偏低的人群更易发生心功能下降及心肌重构, Δ EDV \leq 0 组患者血清 VEGF-B 平均浓度较 Δ EDV $>$ 0 组高 64%, 进一步严格分析 Δ EDV \leq 5% 组 (无重构组) 和 Δ EDV $>$ 5% 组 (重构组), 亦得到相似的结论。在心肌组织经 4 周腹主动脉缩窄诱导的心衰小鼠模型, 心肌 VEGF-B 的表达显著降低^[14]; 在缺血再灌注诱导的大鼠心肌梗死模型上^[15], 梗死区心肌 VEGF-B 的表达也被显著抑制; 在临床的心肌病患者, 心肌 VEGF-B 的表达也显著降低^[16], 以上均提示低水平 VEGF-B 更易发生 LVR。VEGF-B 抑制 LVR 的机制可能是其作为促进血管生成的因子, 具有高度心肌选择性, 在 AMI 后有促进心肌血管再生、改善局部心肌缺血及减少心肌细胞凋亡等作用^[14,16]。本研究还显示 MACE 组的 VEGF-B 浓度显著低于无 MACE 组, 说明 VEGF-B 浓度更能直接地预测 AMI 患者的预后, 出院前 VEGF-B 浓度越高, 出院后 MACE 的发生率越低, 反之亦然, 这和 Bry 等^[17] 研究结果一致。进一步的观察发现在随访存活的 60 例 AMI 患者中, LVR 组 (Δ EDV $>$ 0 且 Δ M $>$ 0) MACE 的发生率明显高于无 LVR 组 (Δ EDV \leq 0 且 Δ M \leq 0), 提示 AMI 后 LVR 越明显, MACE 的发生率越高, 可以根据 AMI 患者出院后心脏超声心动图检查及时发现高危病人, 及早进行干预治疗, 减少院外死亡率及再住院率等。因此, VEGF-B 在 AMI 后 LVR 过程中发挥重要作用, 出院前检测血清 VEGF-B 浓度不仅可以作为判断 LVR 程度的指标, 亦可预测 AMI 后的 MACE 发生, 进而以此评估 AMI 患者病情的进展情况。

但是, 本研究样本量有限, 关于 VEGF-B 评判 AMI 患者预后的浓度切点、参考值范围、敏感性、特

异性、阳性和阴性预测值等指标仍需要进一步的大样本临床研究。

[参考文献]

- [1] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling concepts and clinical implication: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 569-582.
- [2] 赵鹏, 朱兴雷. 急性心肌梗死与左室重构[J]. *国际内科学杂志*, 2007, 34(1): 17-20.
- [3] Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490: 426-430.
- [4] Serpi RL, Tolonen AM, Huusko J, et al. Vascular endothelial growth factor B gene transfer prevents angiotensin II induced diastolic dysfunction via proliferation and capillary dilatation in rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89: 204-213.
- [5] Zentilin L, Puligadda U, Lionetti V, et al. Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction[J]. *FASEB J*, 2010, 24: 1467-478.
- [6] Devaux Y, Azuaje F, Vausort M, et al. Integrated protein network and microarray analysis to identify potential biomarkers after myocardial infarction[J]. *Funct Integr Genomics*, 2010, 10(3): 329-337.
- [7] Yvan D, Melanie V, Francisco, et al. Low levels of vascular endothelial growth factor B predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *J Cardiac Failure*, 2012, 18(4): 330-337.
- [8] 王庆茄, 刘仁光. 心肌梗死第三次全球统一定义-2012ESC/ACC/AHA/WHF 专家共识要点解读[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2013, 27(3): 269-270.
- [9] Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications[J]. *Circulation*, 1990, 81(4): 1161-172.
- [10] Korup E, Dalsgaard D, Nyvad O, et al. Comparison of degrees of left ventricular dilation within three hours and up to six days after onset of first acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(4): 449-453.
- [11] Struthers D. Pathophysiology of heart failure following myocardial infarction[J]. *Heart*, 2005, 91(2): 14-16.
- [12] 陈在嘉, 高润霖. 冠心病[C]. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 1034-039.
- [13] 刘望彭, 王宏宇, 李玉梅, 等. 超声心动图对急性心肌梗塞后左心室结构和功能的评价[J]. *中华超声影像学杂志*, 1999, 3(8): 16-19.
- [14] Huuko J, Lottonen L, Merentie M, et al. AAV9 mediated VEGF-B gene transfer improves systolic function in progressive left ventricular hypertrophy[J]. *Mol Ther*, 2012, 20: 2212-221.
- [15] Zhao T, Zhao W, Chen Y, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 638-645.
- [16] Kivela R, Bry M, Robciuc MR, et al. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6: 307-321.
- [17] Bry M, Kivela R, Leppanen VM, et al. Vascular endothelial growth factor-B in physiology and disease[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94: 779-794.

(此文编辑 许雪梅)