

## 高浓度血浆血小板衍生生长因子 C 对冠心病患者 冠状动脉病变的影响

唐 晋, 井 晶, 宋恒良, 谢艳辉, 祝万杰, 肖明洋, 李贵琪, 万大国

(郑州大学第二附属医院心内科, 河南省郑州市 450000)

[关键词] 冠心病; 冠状动脉造影; 血小板衍生生长因子 C; Gensini 评分

[摘要] **目的** 探究血浆血小板衍生生长因子 C(PDGF-C)浓度变化与冠心病及冠状动脉病变程度的关系。**方法** 选择行冠状动脉造影住院的急性冠状动脉综合征(ACS)患者 52 例、稳定型心绞痛(SAP)患者 52 例,以及造影结果正常的其他患者为对照组 50 例。冠心病(ACS 和 SAP)患者中冠状动脉多支病变者 60 例,双支病变者 25 例,单支病变者 19 例。酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定各组患者血浆 PDGF-C 浓度。比较各组间血浆 PDGF-C 浓度水平,并进行 Spearman 相关性分析、Logistic 回归分析及绘制 ROC 曲线。**结果** ACS 组及 SAP 组血浆 PDGF-C 浓度比对照组高( $P<0.05$ )。冠状动脉多支及双支病变组血浆 PDGF-C 浓度比单支病变组高( $P<0.05$ )。Spearman 相关性分析发现,血浆 PDGF-C 浓度与 Gensini 评分有一定相关性( $r=0.218, P<0.05$ )。Logistic 回归分析发现,高浓度血浆 PDGF-C 相比于低浓度血浆 PDGF-C,患者发生冠心病的风险增加( $OR=1.006, 95\% CI 1.002 \sim 1.011$ )。血浆 PDGF-C 浓度的 ROC 曲线下面积为 0.645,灵敏度为 77.88%。**结论** 高浓度血浆 PDGF-C 可能是冠心病发病的危险因素,与冠状动脉病变的严重程度可能存在一定的关联。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Effect of high concentration plasma platelet-derived growth factor-C on coronary artery disease in patients with coronary heart disease

TANG Jin, JING Jing, SONG Hengliang, XIE Yanhui, ZHU Wanjie, XIAO Mingyang, LI Guiqi, WAN Daguo

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; coronary angiography; platelet-derived growth factor-C; Gensini score

[ABSTRACT] **Aim** To research the connection between the changes of plasma platelet-derived growth factor C (PDGF-C) concentration and coronary heart disease and the degree of coronary artery disease. **Methods** The research includes 52 patients with acute coronary syndrome (ACS), 52 patients with stable angina pectoris (SAP), and 50 patients with normal angiography as the control group. Among patients with coronary heart disease (ACS and SAP), there were 60 cases of coronary artery multivessel disease, 25 cases of double vessel disease, and 19 cases of single vessel disease. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to determine the plasma PDGF-C concentration in each group of patients. The plasma PDGF-C concentration levels were compared between groups, and Spearman correlation analysis, Logistic regression analysis, and ROC curve were drawn. **Results** The concentration of PDGF-C in the ACS group and the SAP group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The plasma PDGF-C concentration in the multivessel and double disease groups was higher than that in the single disease group ( $P<0.05$ ). The results of Spearman correlation analysis indicated that there was a correlation between plasma PDGF-C concentration and Gensini score ( $r=0.163, P<0.05$ ). Logistic regression analysis found that patients with high concentration of PDGF-C had a higher risk of coronary heart disease than patients with low concentration of PDGF-C ( $OR=1.006, 95\% CI 1.002 \sim 1.011$ ). The area under the ROC curve of plasma PDGF-C concentration was 0.645, and the sensitivity was 77.88%.

[收稿日期] 2019-06-29

[修回日期] 2019-08-30

[基金项目] 河南省科技攻关项目(162102310143)

[作者简介] 唐晋,硕士研究生,研究方向为心血管内科介入治疗,E-mail 为 tj7263406@163.com。通信作者万大国,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心血管内科介入治疗,E-mail 为 wandaguo@hotmail.com。

**Conclusion** High-concentration plasma PDGF-C may be a risk factor for coronary heart disease and may be related to the severity of coronary artery disease.

动脉粥样硬化是由多种细胞因子和细胞活动的损害所致<sup>[1]</sup>。在这些因素中,血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)对血管病变起着关键性作用<sup>[2]</sup>。PDGF-C 为这个家族中发现的新的活性因子,其在血管平滑肌中高度表达<sup>[3]</sup>。PDGF-C 对肿瘤发生、心脏纤维化及动脉粥样硬化等病变均具有相关作用<sup>[4-5]</sup>。但目前国内外就血浆 PDGF-C 浓度水平与冠状动脉硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)及冠状动脉病变程度的研究不足。本实验主要通过分析研究对象血浆 PDGF-C 浓度水平的差异,探讨 PDGF-C 浓度水平改变与发生冠心病及与冠状动脉病变程度的相关性,以便更好对冠心病的诊疗和医治提供新思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象和分组

收集 2019 年 1 月至 3 月因胸闷、胸痛在郑州大学第二附属医院心内科住院且符合入选标准的患者 154 例。男 95 例,女 59 例,平均年龄( $62.68 \pm 10.91$ )岁。其中急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)组 52 例,稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组 52 例;同期选择造影结果正常的其他患者为对照组 50 例。根据冠状动脉病变支数,将冠心病(ACS 和 SAP)患者分为冠状动脉多支病变组 60 例,双支病变组 25 例,单支病变组 19 例。

### 1.2 入选标准和排除标准

入选标准:冠心病诊断根据患者的症状体征、生化结果以及冠状动脉造影证实主要冠状动脉(左前降支、左回旋支、右冠状动脉)中至少有 1 支血管直径狭窄 $\geq 50\%$ , SAP 诊断标准参见 2007 年中华医学会心血管病学分会制定的慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南, ACS 诊断标准参见 2019 年中国医师协会急诊医师分会制定的急性冠状动脉综合征急诊快速诊治指南。

排除标准:年龄小于 18 岁;遗传性、代谢性心血管疾病;感染相关性疾病;各种肿瘤;严重心、肝、肾脏功能衰竭。

### 1.3 血脂的测定

入院采集患者肘静脉血后用全自动生化分析仪(HITACHI 7600)检测血脂 4 项,包括总胆固醇

(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。

### 1.4 ELISA 测定 PDGF-C

采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法(试剂盒购买自武汉华美生物工程有限公司, CSB-E13241h),按照说明书测定血浆 PDGF-C 浓度。

### 1.5 Gensini 评分

患者行 CAG 检查,并统计 Gensini 评分。病变程度: $\leq 25\%$ 计 1 分,  $26\% \sim 50\%$ 计 2 分,  $51\% \sim 75\%$ 计 4 分,  $76\% \sim 90\%$ 计 8 分,  $91\% \sim 99\%$ 计 16 分,  $100\%$ 完全闭塞计 32 分。病变部位:左主干病变计 5 分,左前降支或回旋支近段计 2.5 分,左前降支中段计 1.5 分,左前降支远段、回旋支中、远段计 1 分,右冠状动脉前、中、远段各计 1 分,余分支计 0.5 分,每例患者的 Gensini 积分为所有病变积分的总和。

### 1.6 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间均数比较采用  $t$  检验,多组间比较采用 LSD- $t$  法。计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数及四分位数  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较采用非参数检验 Kruskal-Wallis  $H$  检验。血浆 PDGF-C 浓度与 Gensini 评分行 Spearman 相关性分析;血浆 PDGF-C 浓度及其他指标与冠心病发病的关系行 Logistic 回归分析并绘制 ROC 曲线。统计结果采用双侧检查水准且以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床指标的比较

SAP 组及 ACS 组高血压史、糖尿病史、吸烟史、LDLC、Gensini 评分上高于对照组,同时 SAP 组及 ACS 组血浆 PDGF-C 浓度比对照组高( $P < 0.05$ ),3 组间其他指标比较见表 1。

### 2.2 不同病变支数间血浆 PDGF-C 浓度的比较

双支病变组及多支病变组血浆 PDGF-C 浓度高于单支病变组(表 2)。

表 1. 各组临床指标的比较

Table 1. Comparison of clinical indicators between the three groups

分组	对照组 (n=50)	SAP 组 (n=52)	ACS 组 (n=52)	$F, \chi^2$ 或 H	P
男性[例(%)]	29(30.5)	33(34.7)	33(34.7)	0.426	0.808
年龄(岁)	60.42±11.71	63±10.42	64.31±10.41	1.851	0.161
高血压史[例(%)]	21(23.9)	34(38.6)	33(37.5)	6.972	0.031
糖尿病史[例(%)]	9(16.1)	21(37.5) <sup>a</sup>	26(46.4) <sup>a</sup>	11.828	0.003
饮酒史[例(%)]	9(20.9)	16(37.2)	18(41.9)	3.813	0.149
吸烟史[例(%)]	9(18.4)	19(38.8)	21(42.9) <sup>a</sup>	6.694	0.035
TC (mmol/L)	4.36±1.39	4.48±1.05	4.44±1.16	0.128	0.880
TG (mmol/L)	1.19±0.47	1.43±0.52	1.36±0.52	2.814	0.063
HDLc (mmol/L)	1.25±0.34	1.28±0.29	1.21±0.21	0.704	0.496
LDLc (mmol/L)	2.11±1.18	2.64±0.80 <sup>a</sup>	2.78±0.97 <sup>a</sup>	5.986	0.003
Gensini 评分	0	26(13,38) <sup>a</sup>	60(50,86) <sup>ab</sup>	137.72	0.001
PDGF-C (ng/L)	211.51±76.96	250.42±100.19 <sup>a</sup>	264.56±84.51 <sup>a</sup>	5.246	0.006

a 为  $P<0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P<0.05$ , 与 SAP 组比较。

表 2. 不同病变支数组血浆 PDGF-C 浓度的比较 (ng/L)

Table 2. Comparison of PDGF-C between different lesion counts (ng/L)

分组	n	PDGF-C
单支病变组	19	213.30±62.72
双支病变组	25	286.15±93.94 <sup>a</sup>
多支病变组	60	261.28±96.16 <sup>a</sup>
F		3.561
P		0.032

a 为  $P<0.05$ , 与单支病变组比较。

### 2.3 血浆 PDGF-C 浓度与 Gensini 评分的关系

血浆 PDGF-C 浓度与 Gensini 评分有一定的线性相关性, 随着血浆 PDGF-C 浓度的升高, Gensini 评分逐渐升高。血浆 PDGF-C 浓度与 Gensini 评分的相关系数  $r$  为 0.218 ( $P=0.007$ )。

### 2.4 冠心病发病危险因素的 Logistic 回归分析

以患者是否为冠心病为因变量, 以年龄、性别、高血压史、糖尿病史、饮酒史、吸烟史、TC、TG、LDLc、HDLc、PDGF-C 水平为自变量, 行二分类 Logistic 回归分析。结果显示高浓度血浆 PDGF-C 相比较于低浓度 PDGF-C, 研究对象发生冠心病的风险增加 (表 3)。

### 2.5 血浆 PDGF-C 浓度的 ROC 曲线分析

研究对象血浆 PDGF-C 浓度的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.645, 灵敏度为 77.88%, 特异度为

48% ( $P=0.002$ ), 诊断参考值为 190.13 ng/L (表 4、图 1)。

表 3. 冠心病发病的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of the incidence of coronary heart disease

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR (OR 95% CI)
糖尿病	1.782	0.507	12.359	<0.001	5.94 (2.2 ~ 16.039)
LDLc	1.387	0.379	13.374	<0.001	4.005 (1.904 ~ 8.424)
PDGF-C	0.006	0.002	7.155	0.007	1.006 (1.002 ~ 1.011)

表 4. 冠心病患者 PDGF-C 浓度的 ROC 曲线

Table 4. ROC curve of PDGF-C in patients with coronary heart disease

分组	诊断参考值	灵敏度	特异度	约登指数	AUC (95% 置信区间)
研究对象	190.13 ng/L	77.88%	48.00%	0.258	0.645 (0.564, 0.72)

## 3 讨论

研究发现 PDGF 对心血管系统至关重要。PDGF 家族包含 4 个成员: PDGF-A、PDGF-B 以及新发现的细胞因子 PDGF-C 和 PDGF-D<sup>[6]</sup>。研究已经发现 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-D 参与动脉粥样硬化发生发展<sup>[7-9]</sup>。PDGF-C 是平滑肌细胞有丝分裂原, 促进血管平滑肌细胞增殖导致血管壁增厚及管腔

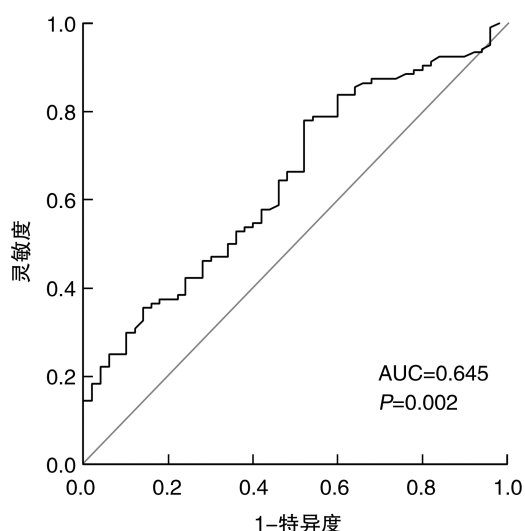


图1. 冠心病患者血浆 PDGF-C 浓度的 ROC 曲线下面积  
灵敏度为 77.88%, 特异度为 48.00%;  $P=0.002$ ; 诊断参考值为  
190.13 ng/L。

Figure 1. ROC curve of patients with coronary heart disease

狭窄<sup>[10-11]</sup>。而炎症因子诱导 PDGF-C mRNA 在内皮细胞和 SMC 中表达并分泌大量 PDGF-C, 诱导单核细胞与巨噬细胞的分化迁移和侵袭最终促进斑块发展<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示, ACS 组和 SAP 组高血压史、糖尿病史、吸烟史以及 LDLC 水平高于对照组 ( $P<0.05$ )。ACS 组和 SAP 组血浆 PDGF-C 浓度比对照组高, 推测血浆 PDGF-C 可能参与冠状动脉粥样硬化进程。Son 等<sup>[13]</sup>研究发现 PDGF-C 通过 PI3K/Akt 信号通路在巨噬细胞抗凋亡过程中起作用, 这加剧炎症反应, 加速泡沫细胞和粥样斑块的形成, 而大量研究证实巨噬细胞在动脉粥样硬化的病变过程中具有重要作用<sup>[14]</sup>。一方面, PDGF-C 诱导巨噬细胞激活成纤维细胞进而促进心脏血管重建<sup>[15-16]</sup>。另一方面 PDGF-C 是独立于 VEGF-A 的促血管生成因子, 诱导外膜新血管形成<sup>[17-18]</sup>, 而这可能加剧动脉硬化斑块内血液供应, 加剧斑块扩张以及破裂, 而 PDGF-C 还可以诱导血小板聚集导致 ACS<sup>[19]</sup>。同时 Zeng 等<sup>[20]</sup>研究发现斑块内部血管生成旺盛是导致 ACS 的关键因素。而本研究也显示 ACS 组中血浆 PDGF-C 浓度高于 SAP 组和对照组, 表明 PDGF-C 可用来预测 ACS, 但实验结果发现 ACS 组与 SAP 组两组间血浆 PDGF-C 浓度水平比较无统计学意义, 这可能与本研究中 ACS 组包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死三种疾病有关, 未来分别研究三种疾

病患者血浆 PDGF-C 浓度是有必要的。

本研究结果显示, 冠心病患者中多支病变组和双支病变组血浆 PDGF-C 浓度比单支病变组高 ( $P<0.05$ ), 且血浆 PDGF-C 浓度与 Gensini 评分有一定的相关性 ( $r=0.218, P<0.05$ )。Gensini 评分目前广泛应用于评估冠状动脉病变程度<sup>[21]</sup>, 提示 PDGF-C 血浆浓度与冠状动脉病变程度有一定正相关性, 随着血浆 PDGF-C 浓度的增加, 冠状动脉病变程度越重。而临床中统计患者的 Gensini 得分需行冠状动脉造影检查, 耗时长, 风险高, 创伤大, 而血浆 PDGF-C 浓度抽血化验即可, 可以方便快捷的评估冠状动脉病变程度。但本研究中冠心病患者血浆 PDGF-C 浓度的 ROC 曲线下面积灵敏度为 77.88%, 特异度为 48% ( $P=0.002$ ), 大概与本研究样本数量较少有关, 研究可能会存在选择性偏倚, 所以在未来采用大样本进一步研究是必要的; 其次, 还应进行一系列的病理生理研究以便更好的阐明其作用机制。

综上所述, 血浆 PDGF-C 浓度的升高与冠心病发病有关, 与冠状动脉病变间可能存在一定的关联。

#### [参考文献]

- [1] Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(9): 1213-1225.
- [2] Kazlauskas A. Pdgfs and their receptors[J]. Gene, 2017, 614: 1-7.
- [3] Folestad E, Kunath A, Wågsäter D. Pdgf-c and pdgf-d signaling in vascular diseases and animal models[J]. Mol Aspects Med, 2018, 62(1): 1-11.
- [4] Roswall P, Bocci M, Bartoschek M, et al. Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling[J]. Nat Med, 2018, 24(4): 463-473.
- [5] Radiosa G, Jenni H, Seppo YH, et al. Isoform-specific modulation of inflammation induced by adenoviral mediated delivery of platelet-derived growth factors in the adult mouse heart[J]. Plos One, 2016, 11(8): e0160930.
- [6] Lee C, Li X. Platelet-derived growth factor-C and -D in the cardiovascular system and diseases[J]. Mol Aspects Med, 2018, 62(1): 12-21.
- [7] Robert E, Poelmann, Gittenberger-de GAC. Hemodynamics in cardiac development[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2018, 5(4): 54-83.
- [8] Nanda V, Wang T, Pjanic M, et al. Functional regulatory mechanism of smooth muscle cell-restricted lmod1 coronary artery disease locus[J]. PLoS Genet, 2018, 14(11): 1-28.



- [9] 高 静, 刘相飞, 陈玉东. 黄三角地区人群中 PDGF-C 基因多态性与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(9): 944-948.
- [10] Van RCRC, Martin IV, Drescher A, et al. Identification of platelet-derived growth factor C as a mediator of both renal fibrosis and hypertension[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(5): 1103-1119.
- [11] 温进坤. 不要低估血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(7): 649-654.
- [12] Wågsäter D, Zhu C, Björck HM, et al. Effects of pdgf-c and pdgf-d on monocyte migration and mm-2 and mm-9 expression[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 415-423.
- [13] Son D, Na YR, Hwang ES, et al. Platelet-derived growth factor-C (pdgf-c) induces anti-apoptotic effects on macrophages through akt and bad phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 6225-6235.
- [14] Parisi L, Gini E, Baci D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018(1): 1-25.
- [15] Yang Q, Wang Y, Pei G, et al. Bone marrow-derived ly6C-macrophages promote ischemia-induced chronic kidney disease[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 291-307.
- [16] Mouton AJ, Ma Y, Gonzalez OJR, et al. Fibroblast polarization over the myocardial infarction time continuum shifts roles from inflammation to angiogenesis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(2): 6-21.
- [17] Li Y, Hu D, Lv P, et al. Expression of platelet-derived growth factor-C in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and its correlation with vascular endothelial growth factor[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 26(1): 1-6.
- [18] Moriya J, Ferrara N. Inhibition of protein kinase C enhances angiogenesis induced by platelet-derived growth factor C in hyperglycemic endothelial cells[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 1-19.
- [19] Eicher JD, Wakabayashi Y, Vitseva O, et al. Characterization of the platelet transcriptome by rna sequencing in patients with acute myocardial infarction [J]. *Platelets*, 2016, 27(3): 230-239.
- [20] Zeng ZY, Gui C, Li L, et al. Effects of percutaneous coronary intervention on serum angiopoietin-2 in patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(6): 631-635.
- [21] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for gensini score calculation[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287(1): 181-183.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 446 页)

- [13] Kim C, Sung J, Lee JH, et al. Clinical practice guideline for cardiac rehabilitation in Korea; recommendations for cardiac rehabilitation and secondary prevention after acute coronary syndrome[J]. *Korean Circ J*, 2019, 49(11): 1066-1111.
- [14] Grosdidier C, Blanz KD, Deharo P, et al. Platelet CD40 ligand and bleeding during P2Y12 inhibitor treatment in acute coronary syndrome[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(4): 684-694.
- [15] Miskowiec D, Lipiec P, Wierzbowska-Drabik K, et al. Association between microRNA-21 concentration and lipid profile in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(1-2): 48-57.
- [16] Wei T, Folkersen L, Ehrenborg E, et al. MicroRNA 486-3P as a stability marker in acute coronary syndrome[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3): e00351-e00351.
- [17] Chen Y, Ou Y, Dong J, et al. Osteopontin promotes collagen I synthesis in hepatic stellate cells by miR-129-5p inhibition[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2): 343-348.
- [18] Mazzone A, Parri MS, Giannesi D, et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3): 179-187.
- [19] 刘 越, 姚 懿, 唐晓芳, 等. 入院超敏 C 反应蛋白对急性冠状动脉综合征行药物洗脱支架置入患者预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(27): 2162-2167.
- [20] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis [J]. *Acta Physiol*, 2015, 214(1): 33-50.
- [21] Ivey ME, Osman N, Little PJ. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: Pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 237-247.
- [22] Choe N, Kwon JS, Kim JR, et al. The microRNA miR-132 targets Lrrfp1 to block vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 348-355.

(此文编辑 曾学清)