

神经生长因子在冠心病患者血清中的表达及临床意义的研究

陈 静 江 洪 徐 林 胡 琦 张 静

摘 要 **目的** 探讨神经生长因子(nerve growth factor,NGF)在冠心病患者血清中的表达水平及临床意义。**方法** 冠脉造影证实无冠脉病变的 42 例对照者及 104 名冠心病患者纳入研究。根据临床资料将冠心病患者分为稳定型心绞痛组($n=34$)、不稳定型心绞痛组($n=42$)、心肌梗死($n=28$)3 个亚组。ELISA 法检测所有被研究者的血清 NGF 水平,并探讨与冠心病危险程度的关系。**结果** 与对照组人群相比,冠心病组血清 NGF 浓度显著降低,即使根据年龄、性别水平校正后仍具有统计学差异($P<0.05$)。进一步研究发现血清 NGF 浓度在对照组和稳定型心绞痛组无显著差异;在不稳定型心绞痛患者中,NGF 水平较稳定型心绞痛患者显著下降($P<0.05$)。心肌梗死患者血清 NGF 浓度进一步下降且与不稳定型心绞痛患者相比也有统计学意义($P<0.05$)。**结论** NGF 在冠心病患者中显著下降,尤其是在急性冠脉综合征患者中。NGF 可以作为评价冠心病危险分级和评估斑块稳定性的重要预测指标。

关键词 急性冠脉综合征 神经生长因子 易损斑块

Expression and Clinical Value of Serum Nerve Growth Factor in Coronary Heart Disease. Chen Jing, Jiang Hong, Xu Lin, Hu Qi, Zhang Jing. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To study the expression and clinical value of serum nerve growth factor in coronary heart disease. **Methods** The serum samples were obtained from normal population (NP, $n=42$), patients with stable angina (SA, $n=34$), patients with unstable angina (UA, $n=42$), and patients suffered with MI ($n=28$), respectively. After centrifugation (3000r/min, 15min), the supernatant was collected and used to detect the NGF level by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) analysis (NGF Human ELISA Kit, ab99986, Abcam, UK). **Results** The NGF levels were not different between NP group and SA group ($90.8 \pm 3.6\text{ng/ml}$ vs $89.2 \pm 4.3\text{ng/ml}$). In UA patients, NGF was dramatically decreased compared with that in SA group ($73.6 \pm 2.8\text{ng/ml}$ vs $89.2 \pm 4.3\text{ng/ml}$). After MI, NGF was further down-regulated and showed significant difference compared with in UA group ($62.8 \pm 5.8\text{ng/ml}$ vs $73.6 \pm 2.8\text{ng/ml}$). **Conclusion** NGF level in serum remains unchanged in patients with SA, but significantly decreased in UA and MI patients. NGF level is negatively correlated with the severity of coronary artery diseases, and NGF maybe can be used to evaluate the prognosis of coronary artery diseases.

Key words Acute coronary syndrome; Nerve growth factor; Vulnerable plaques

冠状动脉粥样硬化是急性冠脉综合征的主要触发因素,寻找合适的生物标志物诊断冠状动脉粥样硬化和急性冠脉综合征已成为目前研究的热点。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)是神经营养因子家族中的一种分泌型糖蛋白^[1]。NGF 除作用于神经细胞行使营养神经功能外,还对多种非神经细胞有作用,如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、免疫细胞、心肌细胞等^[2,3]。以往研究表明在人类及动物发生心肌梗死后,NGF 水平显著下降,而上调 NGF 水平可以

抑制心肌梗死后心肌细胞的凋亡,达到保护心功能的作用^[4,5]。因此我们推测 NGF 可能与冠心病关系密切,而目前国内文献鲜有报道。本研究拟探讨不同类型冠心病患者与健康正常人血清中 NGF 的改变及临床意义。

对象与方法

1. 对象:自 2011 年 10 月~2013 年 2 月在笔者医院诊断为冠心病患者 104 例。对照组为冠脉造影未见明显狭窄病变者,冠心病组定义为血管狭窄程度 $>50\%$ 者。冠心病组男性 74 例,女性 30 例,患者年龄 45~83 岁,平均年龄 64.9 ± 9.5 岁;同期纳入无冠脉病变的对照组 42 例,男性 16 例,女性 26 例,年龄 47~74 岁,平均年龄 56.3 ± 4.6 岁。记录所有患者基本信息及常规检查结果。所有患者均接受冠状动脉造影术、常规 12 导联心电图检查、心脏超声检查。排除胸部外伤,

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81200156)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:江洪,博士生导师,主任医师,电子信箱:pyh_hongj@

163.com

肺部疾病、主动脉夹层、肺动脉栓塞和其他原因所致的胸痛患者。排除曾接受冠脉介入治疗、冠脉旁路移植术患者。排除有感染性疾病、血液疾病、严重肺部疾病、内分泌疾病、脑血管疾病、肿瘤、血栓事件、肝肾功能不全等。冠心病组根据 WHO 诊断标准将其分为稳定型心绞痛组、不稳定型心绞痛组、心肌梗死组。

2. 血样采集及试验检测:所有患者及健康对照组均于空腹状态下静脉穿刺抽取新鲜周边血液,离心分离血清后,将其放置于 -80°C 冰箱中备用。采用酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA) 法测定血清中 NGF 含量。所有患者及健康对照组人群均以告知同意。试剂盒由美国 Abcam 公司提供,按试剂盒说明书操作。根据制备的标准曲线,计算血清中 NGF 的蛋白含量。

3. 统计学方法:所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以百分数表示,组间均数比较采用单因素方差分析,组间率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征:对照组与冠心病组患者在吸烟史、饮酒史、肝功能、肾功能、体重指数等方面无统计学意义,但冠心病组平均年龄大于对照组 (64.9 ± 9.5 岁 vs 56.3 ± 4.6 岁, $P < 0.05$),且男性患者比例也显著高于对照组 (71.1% vs 38.1% , $P < 0.05$),详见表 1。

表 1 患者一般情况

一般特征	对照组	冠心病组	P
n	42	104	
男性 [n(%)]	16(38.1)	74(71.1)	0.007
年龄(岁)	56.3 ± 4.6	64.9 ± 9.5	0.03
BMI (kg/m^2)	28 ± 4	27 ± 5	0.67
有吸烟史 [n(%)]	19(45.2)	55(52.9)	0.08
有饮酒史 [n(%)]	25(59.5)	59(56.7)	0.14
肝功能异常 [n(%)]	3(7.1)	9(8.7)	0.56
肾功能异常 [n(%)]	1(2.4)	3(2.9)	0.42

2. 血清 NGF 水平在对照组及冠心病患者中的比较:由图 1 可知,与对照组人群相比,冠心病组血清 NGF 浓度显著降低,即使根据年龄、性别水平校正后差异仍具有显著性 ($P < 0.05$)。其中正常对照组人群中血清 NGF 浓度为 $90.8 \pm 3.6\text{ng/ml}$,冠心病组血清 NGF 浓度为 $78.4 \pm 1.6\text{ng/ml}$ 。

3. 血清 NGF 水平在不同类型冠心病患者中的比较:由于冠心病患者血清 NGF 浓度显著下降,因此我们将冠心病患者分为稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛及心肌梗死 3 个亚组。由表 2 可知,血清 NGF 浓度在对照组和稳定型心绞痛组无统计学差异 ($90.8 \pm 3.6\text{ng/ml}$ vs $89.2 \pm 4.3\text{ng/ml}$)。在不稳定型心绞痛

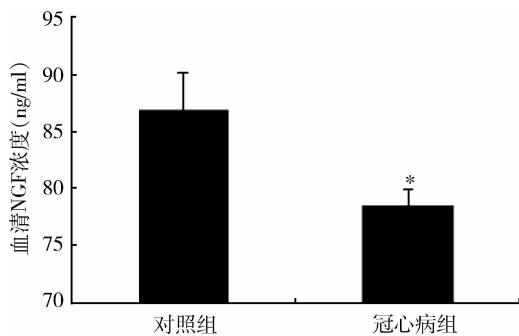


图 1 血清 NGF 水平在对照组及冠心病患者中的比较
与对照组比较, * $P < 0.05$

患者中, NGF 水平较稳定型心绞痛患者显著下降 ($73.6 \pm 2.8\text{ng/ml}$ vs $89.2 \pm 4.3\text{ng/ml}$)。心肌梗死患者血清 NGF 浓度进一步下降且与不稳定型心绞痛患者相比也有统计学意义 ($62.8 \pm 5.8\text{ng/ml}$ vs $73.6 \pm 2.8\text{ng/ml}$)。

表 2 血清 NGF 水平在不同类型冠心病患者中的比较

组别	n	NGF (ng/ml)
对照组	42	90.8 ± 3.6
冠心病组		
稳定型心绞痛组	34	89.2 ± 4.3
不稳定型心绞痛组	42	73.6 ± 2.8 * #
心肌梗死组	28	62.8 ± 5.8 * # &

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与稳定型心绞痛组比较: # $P < 0.05$; 与不稳定型心绞痛组比较, & $P < 0.05$

讨 论

冠心病是工业发达国家的主要死因,而我国目前冠心病的发生率和病死率也有逐年增高的趋势。近年来临床工作者从降低病死率和提高诊治效果出发,将冠心病分为急性冠脉综合征和慢性心肌缺血综合征两大类,前者包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死和 ST 段抬高心肌梗死,后者包括隐匿型冠心病、稳定型心绞痛和缺血性心肌病^[6]。这样的分类在理论和实践上都具有重要意义。但如何寻找理想的生物标志物,进行早期准确的冠心病分类,并及时予以危险分层,对于治疗预后都有重要意义。

本研究比较了 42 例经冠脉造影证实冠脉病变呈阴性的对照组人群以及 104 例冠心病患者,发现血清 NGF 水平在冠心病患者中显著下降。进一步分组研究发现 NGF 含量在对照组和稳定型心绞痛患者中无统计学差异,但是在急性冠脉综合征的患者中下降明显,尤其是在不稳定型心绞痛和心肌梗死患者中, NGF 的下降水平也是有统计学意义。由于急性冠脉

综合征是粥样斑块破裂所致,引起冠状动脉内破裂斑块是不稳定或易损性斑块,而本研究发现 NGF 与急性冠脉综合征密切相关,因而我们推测 NGF 水平可能对预测斑块的稳定性有一定价值。利用血清 NGF 水平可将稳定型心绞痛和急性冠脉综合征进行分层,提示 NGF 可能是预测急性冠脉综合征的新型生物标志物,因此对于冠心病患者除询问病史、查体、进行相应辅助检查外,如有可能完成血清 NGF 水平的检测,这对准确地进行冠心病危险程度分层,及时发现诊治急性冠脉综合征都有很实用的价值。

NGF 最初是在神经系统中发现的,但是以往研究表明,NGF 在心血管系统疾病中也有一系列的重要作用,特别是在缺血性心脏病中 NGF 有潜在的治疗价值。在小鼠心肌梗死模型中,上调 NGF 可有效保护心肌细胞和内皮细胞存活率,提高梗死周边区新生血管密度,改善心肌血流灌注和恢复心功能^[5,7]。Meloni 等^[8]研究发现提高 NGF 的表达在 1 型糖尿病小鼠模型中可预防心肌病的发生。在大鼠缺血再灌注损伤模型中,NGF 可通过激活 PI₃K 和一氧化氮合成酶途径发挥保护心肌的作用^[9]。本研究发现 NGF 的表达水平与冠心病危险程度分级呈负相关,鉴于 NGF 在以往抗心肌重构及促心肌细胞存活方面的作用,我们推测 NGF 对于急性冠脉综合征的患者可能也有一定治疗作用,如在稳定易损斑块、保护细胞凋亡、抑制心脏重构、促进冠脉侧支循环的形成方面,NGF 可能都会扮演重要的角色。

综上所述,我们的研究首次证实 NGF 在急性冠脉综合征患者血清中显著下降,而在稳定型心绞痛患者中无明显改变。随着冠心病危险程度的加重,血清

NGF 亦明显降低,呈显著负相关。血清 NGF 的检测可能成为一项易操作、低成本、易接受的检查,用于评估冠脉斑块的稳定性情况,具有重要的临床意义。

参考文献

- 1 Cantarella G, Lempereur L, Presta M, *et al.* Nerve growth factor – endothelial cell interaction leads to angiogenesis in vitro and in vivo[J]. *FASEB J*, 2002, 16(10):1307 – 1309
- 2 Aloe L, Tirassa P, Bracci – Laudiero L. Nerve growth factor in neurological and non – neurological diseases: basic findings and emerging pharmacological perspectives[J]. *Curr Pharm Des*, 2001, 7(2):113 – 123
- 3 Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, *et al.* Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization[J]. *Development*, 2000, 127(21):4531 – 4540
- 4 Mackin P, Gallagher P. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 105(3):352
- 5 Meloni M, Caporali A, Graiani G, *et al.* Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2010, 106(7):1275 – 1284
- 6 Danesh J, Whincup P, Walker M, *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta – analyses[J]. *BMJ*, 2000, 321(7255):199 – 204
- 7 Lan YF, Zhang JC, Gao JL, *et al.* Effects of nerve growth factor on the action potential duration and repolarizing currents in a rabbit model of myocardial infarction[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2013, 10(1):39 – 51
- 8 Meloni M, Descamps B, Caporali A, *et al.* Nerve growth factor gene therapy using adeno – associated viral vectors prevents cardiomyopathy in type 1 diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1):229 – 240
- 9 Strande JL, Routhu KV, Lecht S, *et al.* Nerve growth factor reduces myocardial ischemia/reperfusion injury in rat hearts[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2013, 24(1):81 – 84

(收稿日期:2013 – 05 – 27)

(修回日期:2013 – 06 – 14)

酒精消融术与室间隔部分切除术治疗肥厚型心肌病的 Meta 分析

杨 政 唐其柱

摘 要 目的 利用 Meta 分析比较酒精消融术(ASA)与室间隔部分切除术(SM)治疗肥厚型心肌病。**方法** 计算机检索公开发表并收录于 Cochrane 图书馆、Pubmed、EMbase、中文期刊全文数据库符合纳入标准的临床实验,人工检索纳入研究的参考文献

基金项目:中央高校基本科研业务费专项基金资助项目(2012302020211)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心血管内科

通讯作者:唐其柱,电子信箱:qztang@whu.edu.cn