

- in oncology clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2004,22(1):19-22
- 11 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (2): 121-128
 - 12 Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa survival evaluation in lung cancer[J]. Lancet, 2005, 366(9496): 1527-1537
 - 13 Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2866-2874
 - 14 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the ideal 1 trial) corrected[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12): 2237-2246
 - 15 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158
- (收稿日期:2013-06-17)
(修回日期:2013-07-02)

MIF 与冠心病心绞痛类型相关性分析

王晓艳 朱泳金 郭辉辉 陈 鹏 官学强 杨鹏麟 季亢挺 唐疾飞

摘 要 目的 通过检测血清巨噬细胞移动抑制因子(MIF),探讨冠心病患者不同类型心绞痛及冠脉病变程度与 MIF 的相关性。**方法** 根据冠脉造影结果,将 115 例住院患者分为对照组 53 例和冠心病组 62 例。冠心病组按 Braunwald 分类方法,根据临床表现分为稳定型心绞痛组(SAP)10 例和不稳定型心绞痛组(UAP)52 例,根据 Gensini 积分法对冠心病患者冠状动脉狭窄程度进行定量评估,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组血清 MIF 浓度。**结果** 冠心病组(65.94 μ g/L) MIF 水平明显高于对照组(48.08 μ g/L)。在冠心病组中,UAP 组血清 MIF 浓度明显高于 SAP 组,同时 SAP 组和 UAP 组血清 MIF 浓度均高于对照组(65.94 μ g/L vs 48.08 μ g/L, $P < 0.05$)。不同冠脉病变程度之间血清 MIF 浓度无统计学差异。**结论** 血清 MIF 浓度的增高可能与冠心病的发生发展相关,同时 MIF 水平的高低可以反映冠脉粥样斑块的稳定性,为冠心病的诊断及干预治疗提供依据,但冠脉狭窄程度与血清 MIF 浓度无明显相关性,不能用于预测冠脉病变情况。

关键词 冠心病 巨噬细胞移动抑制因子 稳定型心绞痛 不稳定型心绞痛 冠脉狭窄程度

Macrophage Migration Inhibitory Factor Correlates with Different Types of Angina with Coronary Heart Disease. Wang Xiaoyan, Zhu Yongjin, Guo Huihui, Chen Peng, Guan Xueqiang, Yang Penglin, Ji Kangting, Tang Jifei. Department of Cardiology, The Second Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To test serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) and investigate the correlation between different types of angina with coronary heart disease(CHD) patients and coronary artery stenosis severity and MIF. **Methods** According to the results of coronary angiography(CAG), 53 patients were diagnosed as the control group and 62 patients were diagnosed as the CHD group. CHD group were further divided into the stable angina pectoris (SAP) group ($n = 10$) and the unstable angina pectoris (UAP) group ($n = 52$) by Braunwald classification method and clinical manifestations. The severity of coronary artery stenosis was quantitative assessed by the Gensini integral method. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) was used to measure the serum MIF concentration. **Results** The serum MIF concentration was significantly higher in CHD group (65.94 μ g/L) than in control group (48.08 μ g/L). In the CHD group, the serum MIF concentration was higher in UAP than SAP group, and which in the SAP and UAP group were also higher than control group (65.94 μ g/L vs 48.08 μ g/L, $P < 0.05$). The mean level of MIF in different extent of coronary artery lesions was not significant different. **Conclusion** The increase of MIF level is associated with the occurrence and development of CHD, while the MIF level may reflect the stability of coronary atherosclerotic plaque, and it can provide the basis for the diagnosis and intervention in the treatment of

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY13H310006)

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院

通讯作者:唐疾飞,主任医师,硕士生导师,电子信箱:jefftang@medmail.com.cn

CHD. But the MIF level does not significantly correlate with the severity of coronary artery stenosis, and it may not predict the coronary artery disease.

Key words Coronary heart disease; Macrophage migration inhibitory factor; Stable angina pectoris; Unstable angina pectoris; Coronary artery stenosis severity

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)现认为是一种慢性炎症性疾病,多种炎症因子在冠心病的发生发展过程中发挥了重要作用^[1]。研究证实,巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)在炎症反应和免疫应答中起介导作用,参与了动脉粥样硬化斑块的形成和进展^[2]。在炎症反应中,当机体受到炎症刺激时,MIF可以迅速的从细胞池中释放出来,可见,MIF具有放大炎症效应的作用。心绞痛是冠心病的重要临床表现之一,不稳定型心绞痛与斑块的不稳定密切相关,本文通过比较正常人群和冠心病不同类型心绞痛患者血清MIF浓度水平,探讨MIF与冠心病发生发展的相关性,同时评估冠脉病变程度,判断MIF与冠脉狭窄程度之间的关系。

材料与方法

1. 研究对象:选取2012年6~12月在笔者医院心血管内科住院并行CAG术证实为冠心病的62例患者作为冠心病组,男性39例,女性23例;将冠心病组按临床表现分为稳定型心绞痛10例和不稳定型心绞痛52例;取行CAG术证实无冠心病的53例患者为对照组,男性27例,女性26例。所有研究对象均排除肿瘤、炎症、自身免疫性疾病、糖尿病、严重的肝肾功能不全等疾患。各组间年龄、性别、饮酒、高血压、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等方面比较无统计学差异。本实验经临床试验注册(Clinical Trials. gov Identifier: NCT01750502)和伦理委员会批准。

2. 诊断标准:CAG诊断冠心病标准:冠脉造影示左主干、

前降支、右冠状动脉、回旋支或其他主要分支的血管直径狭窄超过50%。稳定型心绞痛诊断符合以下诊断标准^[3]:①胸骨后的不适感,其性质和持续时间均有特征性,即心绞痛时间性质部位符合;②劳力或情绪激动可诱发心绞痛症状;③休息或硝酸甘油可缓解心绞痛症状。不稳定型心绞痛诊断标准:①在相对稳定的劳累相关性心绞痛基础上出现逐渐增强的心绞痛(更重、持续时间更长或更频繁);②新出现的心绞痛(通常在1个月内),很轻的劳力活动即可引起心绞痛;③在静息或很轻劳力时出现的心绞痛。冠脉狭窄程度采用Gensini积分法进行评价。主要冠状动脉指LM、LAD、LCX、RCA中任何一支,对其按内径狭窄程度计分:1%~24%狭窄计1分,25%~49%狭窄计2分,50%~74%狭窄计4分,75%~90%狭窄计8分,91%~99%狭窄计16分,完全闭塞计32分。根据病变部位不同,计算单处病变积分与系数的乘积,算出最后的Gensini总积分。

3. 人血清MIF浓度测定:取桡动脉血5ml,经2%乙二胺四乙酸二钠(EDTA)抗凝,低速离心,取血清置-80℃冰箱保存,统一采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测血清MIF浓度。

4. 统计学方法:采用SPSS 17.0系统软件进行统计分析,计算资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料多组之间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD-t检验,计数资料采用卡方分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组与冠心病各亚组一般临床资料比较:由表1可知,各组间年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、HDL-C、LDL-C、TC、TG等方面比较无统计学差异。

表1 对照组和冠心病各亚组一般临床资料比较

一般临床资料	对照组($n=53$)	稳定型心绞痛($n=10$)	不稳定型心绞痛($n=52$)	F/χ^2	P
平均年龄(岁)	64.02±8.57	65.9±10.3	66.85±10.51	1.145	0.322
性别(男性/女性)	27/26	7/3	32/20	1.2	0.273
吸烟(%)	30.2	20	40.4	1.201	0.273
饮酒(%)	18.9	20	26.9	0.964	0.326
高血压(%)	66.04	60	69.2	0.119	0.73
HDL-C(mmol/L)	1.01±0.23	0.98±0.22	0.99±0.24	0.082	0.921
LDL-C(mmol/L)	2.47±0.74	2.4±1.43	2.42±0.87	0.057	0.945
TC(mmol/L)	4.33±0.83	4.22±1.45	4.26±1.05	0.095	0.909
TG(mmol/L)	1.83±1.3	1.91±1.37	1.75±0.95	0.19	0.827

2. 对照组与冠心病各亚组之间MIF浓度的比较:由表2可知,稳定型心绞痛和不稳定型心绞痛血清

MIF水平明显正常对照组($P < 0.05$),不稳定型心绞痛血清MIF水平明显高于稳定型心绞痛($P < 0.05$)。

表 2 对照组与冠心病各亚组之间 MIF 浓度的比较

项目	对照组 (n = 53)	稳定型心绞痛 (n = 10)	不稳定型心 绞痛 (n = 52)
血清 MIF 浓度($\bar{x} \pm s$, ng/L)	48.08 $\pm$ 6.48	61.52 $\pm$ 4.3 *	66.79 $\pm$ 6.29 [#]
血清 MIF 中位数 (ng/L)	48.97	61.18	66.97

与对照组相比, * $P < 0.05$; 与稳定型心绞痛相比, [#] $P < 0.05$

3. MIF 与冠状动脉病变:根据 Gensini 积分法对冠脉狭窄程度进行评分,由表 3 可知,不同积分组间 MIF 浓度差异无统计学意义。

表 3 MIF 与 Gensini 积分

Gensini 积分	n	血清 MIF 浓度($\bar{x} \pm s$)	F	P
≤ 20	19	63.94 $\pm$ 5.5	1.556	0.219
20 ~ 40	23	66.36 $\pm$ 6.14		
≥ 40	20	67.37 $\pm$ 6.95		

讨 论

MIF 是一种同源三聚体蛋白质,最早发现 MIF 的生物学功能是它能够抑制巨噬细胞游走,促进炎症反应的发生。随后的研究发现,MIF 可以促进肿瘤血管形成^[4]。在研究动脉粥样硬化相关疾病中发现,MIF 可以增加老鼠大动脉内膜的厚度和促进脂质的沉积,从而促进粥样斑块的形成^[5]。在人动脉粥样硬化的形成过程中,MIF 的含量逐渐增高,在脂质条纹期,巨噬细胞和平滑肌细胞中的 MIF 含量开始增高,纤维斑块期显著增高,到粥样斑块期达到高峰,当斑块处于稳定状态时,MIF 含量有所下降^[6]。冠心病目前被认为是慢性炎症性疾病,粥样斑块的形成是冠心病的病变基础,斑块的不稳定是不稳定型心绞痛的发病原因,同时也是引起心肌梗死的主要因素。很多研究发现,血清 MIF 蛋白浓度升高与多种疾病相关,与粥样斑块的形成也密切相关,这使得我们更加关注 MIF 与冠心病的相关研究^[7-9]。

本研究分析两组间年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、HDL - C、LDL - C、TC、TG 等基本临床资料,统计无明显差异。通过检测对照组和冠心病不同类型心绞痛患者血清 MIF 浓度水平,发现冠心病患者 MIF 水平要明显高于正常人群。不稳定型心绞痛患者血清 MIF 浓度要明显高于稳定型心绞痛和正常组,而稳定型心绞痛患者浓度要高于正常组,这充分提示了 MIF 蛋白与冠心病的发生、发展密切相关,同时也表明 MIF 水平的升高意味着血管粥样斑块由稳定向不稳定转变。

斑块的稳定与否与参与粥样硬化的多种细胞、炎症因素和新生血管相关,巨噬细胞与斑块的不稳定性密切相关,同时也是基质金属酶(MMP)的主要来源。研究发现,斑块的破裂多发生在斑块较松软或脂质较丰富的地方,这些地方的纤维帽也相对较薄弱,研究已经证实,斑块破裂处通常纤维帽较薄弱、胶原蛋白减少、血管平滑肌细胞减少,但含有丰富的巨噬细胞^[10]。有研究证实,在易损斑块中 MIF 和 MMP - 1 的含量显著增加,MIF 具有诱导 MMP - 1 的表达和促进胶原降解的能力,而在纤维性斑块中没有见到此现象,这表明 MIF 具有降低人类粥样斑块稳定性的作用^[6]。另一方面,在尸检冠脉组织中发现,不稳定性斑块中的新生血管的检出率明显要与稳定性斑块,其原因可能是新生微血管发育不完善和基膜的不完整有关,容易破裂形成斑块内出血,当微血管反复破裂出血时,就可以促使局部斑块的不稳定^[11]。MIF 是内皮细胞潜在的生长促进因子,通过对巨噬细胞的活化,促进血管生长因子(VEGF)的生成,从而促进血管再生和组织修复^[12]。此外,炎症反应的激活,也可以促进巨噬细胞和 T 淋巴细胞进入斑块,通过削弱纤维帽,促进斑块的不稳定。在对载脂蛋白 E 缺乏的小鼠研究中发现,经 MIF 抗体中和后,可使血管内膜的斑块趋于稳定,减少巨噬细胞和泡沫细胞,增加平滑肌细胞^[13]。由此可知,MIF 与动脉粥样斑块的稳定性密切相关,MIF 的增高可能意味着斑块由稳定向不稳定转变。

在本研究中,根据 Gensini 积分法对冠心病组的冠脉狭窄程度进行了评分,评分的高低可以用于反映冠脉病变的严重程度。结果显示,血清 MIF 浓度的高低与冠脉狭窄情况无明显相关性($P > 0.05$),提示,对于冠心病患者,其冠脉狭窄的严重程度与 MIF 无关,该结论与梁莹等^[14]研究结果相一致。但李明秋等^[15]研究发现,MIF 与冠脉病变的严重性呈正相关,认为 MIF 浓度的升高,可以促使冠脉复杂病变的形成。出现上述情况,可能是由于存在其他无法排除的能潜在引起 MIF 浓度改变的疾病,亦或是与 MIF 基因相关,该原因有待我们进一步探索。

综合分析本研究的结果可知,血清 MIF 浓度的增加与冠心病的发生发展密切相关。同时,MIF 也是引起粥样斑块不稳定的一个主要因素,对冠心病患者而言,血清 MIF 浓度的改变可以用于预测斑块稳定与否。但 MIF 浓度与冠脉病变情况无明显相关性,不能用于评估冠脉狭窄情况。MIF 是一种多功能细

胞因子,通过多条信号通道作用于心血管疾病,尽管目前对心血管疾病的作用机制不是很明确,但通过阻断 MIF 生物学活性的研究提示 MIF 具有促进冠状动脉粥样硬化的形成和破坏斑块稳定性等作用。因此,希望将来能通过对 MIF 的靶向治疗而达到减轻粥样硬化的形成和稳定斑块的作用。

参考文献

- Gomez - Guerrero C, Mallavia B, Egidio J. Targeting inflammation in Cardiovascular diseases. still a neglected field? [J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30 (4) : 189 - 197
- Noels H, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor; a noncanonical chemokine important in atherosclerosis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19 (3) : 76 - 86
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2003, 107 (1) : 149 - 158
- Xu X, Wang B, Ye C, *et al.* Overexpression of macrophage migration inhibitory factor induces angiogenesis in human breast cancer [J]. Cancer Lett, 2008, 261 (2) : 147 - 157
- Zernecke A, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease [J]. Circulation, 2008, 117 : 1594 - 1602
- Kong YZ, Huang XR, Ouyang X, *et al.* Evidence for vascular macrophage migration inhibitory factor in destabilization of human atherosclerotic plaques [J]. Cardiovascular Res, 2005, 65 (1) : 272 - 282
- Yilmaz Ö, Küçük M, Kebapçılar L, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor is elevated in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. Gynecological Endocrinology, 2012, 28 (1) : 76 - 79
- Ayoub S, Hickey MJ, Morand EF. Mechanisms of Disease: macrophage migration inhibitory factor in SLE, RA atherosclerosis. Nature Clinical Practice [J]. Rheumatology, 2008, 4 (2) : 98 - 105
- Andreas S, Jürgen B, Christian W. Chemokine - like functions of MIF in atherosclerosis [J]. Journal of Molecular Medicine, 2008, 86 (7) : 761 - 770
- Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2002, 44 (5) : 357 - 368
- Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, *et al.* Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis [J]. Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (3) : 440 - 446
- Yang Y, Degranpre P, Kharfi A, *et al.* Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth - promoting agent released by ectopic human endometrial cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 85 (12) : 4721 - 4727
- Schober A, Bernhagen J, Thiele M, *et al.* Stabilization of atherosclerotic plaques by blockade of macrophage migration inhibitory factor after vascular injury in apolipoprotein E - deficient mice [J]. Circulation, 2004, 109 (3) : 380 - 385
- 厉菁, 张金盈, 姚海木, 等. 探讨血浆巨噬细胞移动抑制因子与冠心病的相关性 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36 (5) : 40 - 41
- 杨丽霞, 郭瑞威, 齐峰, 等. 巨噬细胞游走抑制因子及其下游信号通路血浆水平与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36 (10) : 912 - 915

(收稿日期: 2013 - 05 - 28)

(修回日期: 2013 - 06 - 17)

血清胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌中的临床应用价值探讨

冯 一 孙 荷 朱诗超 董学君

摘 要 目的 探讨血清胃泌素释放肽前体 (Pro - GRP) 作为小细胞肺癌 (SCLC) 患者的辅助诊断指标在临床应用中的价值, 并与传统小细胞肺癌指标神经元特异性烯醇酶 (NSE) 比较。**方法** 选择 34 例 SCLC 患者 (收集于绍兴市人民医院住院病人)、49 例肺部良性病变者及 50 例体检健康者, 采用美国雅培 I2000 化学发光免疫测定仪测定血清 Pro - GRP 和 NSE 的值。**结果** 小细胞肺癌患者血清中 Pro - GRP 和 NSE 浓度均高于肺部良性病变组和正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 肺部良性病变组 Pro - GRP 的值要低于正常人对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); Pro - GRP 的 ROC 曲线下面积明显大于 NSE 线下面积 (0.839 vs 0.675); Pro - GRP 在 SCLC 广泛期组测定值明显高于局限期组 ($P < 0.05$), 广泛期组阳性率明显高于 NSE (80.7% vs 38.4%)。**结论** Pro - GRP 对小细胞肺癌诊断价值高于 NSE, 对小细胞肺癌是否转移具有指导价值。Pro - GRP 是

基金项目: 浙江省市共建重点学科基金资助项目 (GJSX - 010 - 003); 浙江省医药卫生平台重点资助项目 (2011ZDA025); 绍兴市科技计划重点项目 (2011A23009)

作者单位: 312000 浙江省绍兴市人民医院、浙江大学绍兴医院临床检验中心 (冯一、孙荷、董学君); 325035 温州医学院仁济学院 (朱诗超、董学君)