

冠心病患者血清转化生长因子 β_1 与肝细胞生长因子水平变化及其临床意义

梁玉莲¹, 李传松¹, 蒋跃绒²

(1. 山东济南市妇幼保健院内科, 250001; 2. 中国中医科学院西苑医院内科)

[摘要] **目的** 探讨冠心病患者血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、肝细胞生长因子 (HGF) 水平的变化及其临床意义。**方法** 回顾性分析 75 例冠心病患者的临床资料, 并分为急性心肌梗死组 (AMI) 和不稳定心绞痛组 (UAP)。同时选取接受体检的健康成年人作为对照。观察三组血清 TGF- β_1 、HGF 水平, 炎症细胞因子和血脂水平的差别, 同时分析冠心病患者 TGF- β_1 、HGF 水平与炎症细胞因子和血脂水平的相关性。**结果** 三组血清 TGF- β_1 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组, HGF 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组, 差异有统计学意义; 三组白细胞介素 18 (IL-18)、白细胞介素 6 (IL-6) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组, 差异有统计学意义; 三组低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组, HDL-C 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组, 差异有统计学意义; 冠心病患者的 TGF- β_1 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 水平负相关, 与 HDL-C 水平正相关; HGF 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 水平正相关, 与 HDL-C 水平负相关。**结论** 冠心病患者的 TGF- β_1 水平较低, HGF 水平较高, 且与患者血清炎症细胞因子和血脂水平密切相关。

[关键词] 冠心病; 转化生长因子 β_1 ; 肝细胞生长因子

中图分类号: R541.4 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.02.010

Analysis of serum levels of TGF-beta 1 and HGF in patients with coronary heart disease and its clinical effect

Liang Yulian*, Li Chuansong, Jiang Yuerong (* Department of Internal Medicine, Shandong Province Ji'nan Maternity and Child Care Community Health Service Centers, Ji'nan 250001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum TGF- β_1 and HGF levels in patients with coronary heart disease and their clinical significance. **Methods** The clinical data of patients with coronary heart disease recorded were retrospectively analyzed and were divided into acute myocardial infarction group (AMI) and unstable angina group (UAP). The health adults in our hospital were also enrolled as the control group. The differences of serum levels of TGF- β_1 , HGF, inflammatory cytokines and serum lipids were assessed in three groups, the correlation between serum TGF- β_1 levels and inflammatory cytokines and serum lipid levels in patients with coronary heart disease and coronary heart disease was analyzed. **Results** The serum levels rank of TGF- β_1 from the highest to the lowest among the three groups were control group, UAP group and AMI group. The levels rank of HGF were AMI group, UAP group and control group, all the inter-group difference was statistically significant; The levels rank of IL-18, IL-6 and hs-CRP in the three group were AMI group, UAP group and control group, all the inter-group difference was statistically significant; The levels rank of TG, TC, LDL-C in the three group were AMI group, UAP group and control group, HDL-C levels from high to low were control group, UAP group and AMI group, the difference was statistically significant. In patients with coronary heart disease, serum TGF- β_1 levels were negatively correlated with levels of IL-18, IL-6, hs-CRP, TG, TC and LDL-C, while positive correlation was detected with the level of HDL-C. The HGF levels are positively correlated with levels of IL-18, IL-6, hs-CRP, TG, TC, LDL-C, but negatively correlated with HDL-C levels. **Conclusion** The level of TGF-beta 1 in patients with coronary heart disease is low while the level of HGF is higher, and both are closely related to the serum levels of inflammatory cytokines and blood lipids.

[Key words] Coronary disease; Transforming growth factor beta1; Hepatocyte growth factor

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 [30901949 (H2902)]

作者简介: 梁玉莲, 副主任医师, Email: yulianliang123@sina.com

冠心病是一种常见的心血管类疾病,主要是指冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄或阻塞并引起患者心肌缺血、缺氧或坏死的疾病,多发于中老年人群,且发病率非常高^[1-2]。冠心病患者的临床表现多为胸痛、心前区不适、心悸、乏力等,严重者可出现心力衰竭、猝死等症状,临床多依据患者的症状将其分为不稳定型心绞痛、心肌梗死等类型^[3-4]。冠心病的具体发病机制目前尚不完全清楚,多认为与炎症反应和氧化应激反应等有关,其中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、肝细胞生长因子 (HGF) 可能在这一过程中发挥了重要作用^[5]。为了进一步探讨冠心病患者血清 TGF- β_1 、HGF 水平的变化及其临床意义,本研究对我院冠心病患者的血清 TGF- β_1 、HGF 水平以及炎症细胞因子和血脂水平进行了检测,并同正常健康人群进行了比较,为临床上提供了理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 3 月在我院接受检查的冠心病患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)符合冠心病相关诊断标准;(3)近期未服用过改善心肌灌注的药物。排除标准:(1)临床资料不全者;(2)存在明显的肝肾功能障碍;(3)合并其他系统严重疾病者。根据纳入排除标准共纳入病例数 75 例,其中 AMI 者 45 例,男 28 例,女 17 例,年龄 55 ~ 78 岁,平均 (63.6 $\pm$ 2.6) 岁;UAP 者 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 53 ~ 80 岁,平均 (63.6 $\pm$ 3.0) 岁。纳入对照组 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 54 ~ 81 岁,平均 (63.7 $\pm$ 3.0) 岁。两组的一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 所有受试者均于清晨采取空腹静脉血约 10 mL 并分作 2 份,一份以 3000 r/min 离心 10 min 后取上清液,利用酶标仪(德国拜发仪器公司,型号为 880)采用酶联免疫吸附法检测血清 TGF- β_1 、HGF 以及 IL-18、IL-6 水平,各检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。另一份采用全自动生化分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等指标,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 评价指标 观察三组血清 TGF- β_1 、HGF 水平,炎症细胞因子 (IL-18、IL-6 和 hs-CRP) 和血脂 (TG、TC、LDL-C 和 HDL-C) 水平的差别,同时分析冠心病患者 TGF- β_1 、HGF 水平与炎症细胞因子和血脂水平

的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行分析。三组血清 TGF- β_1 、HGF 水平,炎症细胞因子和血脂水平的比较采用方差分析进行处理,采用 Pearson 相关分析法分析冠心病患者 TGF- β_1 、HGF 水平与炎症细胞因子和血脂水平的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 TGF- β_1 、HGF 水平的比较 三组血清 TGF- β_1 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组,HGF 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组,差异有统计学意义。见表 1。

表 1 三组血清 TGF- β_1 、HGF 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	TGF- β_1	HGF
对照组	40	758.96 $\pm$ 13.25	402.13 $\pm$ 10.21
UAP 组	30	296.42 $\pm$ 10.68 ^a	1057.82 $\pm$ 15.84 ^a
AMI 组	45	187.32 $\pm$ 10.23 ^{ab}	1382.54 $\pm$ 18.93 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 UAP 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 三组血清炎症细胞因子水平的比较 三组 IL-18、IL-6 和 hs-CRP 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组,差异有统计学意义。见表 2。

表 2 三组血清炎症细胞因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	IL-18	IL-6	hs-CRP
对照组	40	22.37 $\pm$ 4.32	6.03 $\pm$ 1.15	1.45 $\pm$ 0.22
UAP 组	30	38.16 $\pm$ 8.98 ^a	13.96 $\pm$ 2.08 ^a	7.83 $\pm$ 0.73 ^a
AMI 组	45	53.25 $\pm$ 6.87 ^{ab}	21.548 $\pm$ 3.16 ^{ab}	12.33 $\pm$ 1.02 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 UAP 组比较,^b $P < 0.05$

2.3 三组血脂水平的比较 三组 TG、TC、LDL-C 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组,HDL-C 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组,差异有统计学意义。见表 3。

2.4 冠心病患者 TGF- β_1 、HGF 水平与炎症细胞因子和血脂水平的相关性 冠心病患者的 TGF- β_1 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 水平负相关,与 HDL-C 水平正相关;HGF 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 水平正相关,与 HDL-C 水平负相关。见表 4。

3 讨论

冠心病的主要发病原因是人体脂质代谢不正常导致血液中的脂质沉着在动脉内膜上并形成类似粥样样的白色斑块,进而导致动脉腔狭窄和血流受阻,并

表 3 三组血脂水平的比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	40	1.83 ± 0.34	3.48 ± 0.67	1.65 ± 0.36	1.38 ± 0.25
UAP 组	30	2.46 ± 0.51 ^a	4.95 ± 1.03 ^a	2.46 ± 0.55 ^a	1.12 ± 0.34 ^a
AMI 组	45	3.52 ± 1.03 ^{ab}	6.18 ± 1.32 ^{ab}	3.54 ± 0.69 ^{ab}	0.65 ± 0.16 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 UAP 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 冠心病患者 TGF- β_1 、HGF 水平
与炎症细胞因子和血脂水平的相关分析

影响因素	TGF- β_1		HGF	
	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-18	-0.358	0.013	0.422	0.036
IL-6	-0.412	0.025	0.395	0.042
hs-CRP	-0.382	0.033	0.415	0.016
TG	-0.425	0.029	0.372	0.039
TC	-0.392	0.041	0.443	0.027
LDL-C	-0.474	0.035	0.398	0.032
HDL-C	0.368	0.017	-0.434	0.022

引起患者胸痛、心前区不适、心悸、乏力等症状^[6-9]。冠心病的危险因素有很多,高龄、高脂、高胆固醇、高血压、糖尿病、吸烟、超重、肥胖、痛风等都与该病的发生和发展有着一定的关系,但具体发病机制目前尚不清楚,可能与炎症反应有关^[10-12]。

3.1 冠心病患者血清 TGF- β_1 水平分析 TGF- β_1 是冠脉保护性细胞因子之一,在冠状动脉粥样硬化的形成、心肌梗死后重塑、细胞凋亡等过程中均发挥着重要作用^[13]。研究表明^[14],TGF- β_1 具有多种生物功能的细胞因子,可参与血管生成、炎症反应、细胞增殖和分化、重构、免疫调节等各种生物过程。也有研究表明^[15],TGF- β_1 可以抑制 TNF- α 、IL-1、IL-2 等细胞因子的表达,促使参与血管损伤的中性粒细胞凋亡,并能抑制基质金属酶作用,从而达到稳定斑块的作用,对冠心病患者具有一定的保护作用。本研究对冠心病患者的血清 TGF- β_1 水平进行了检测分析,并将急性心肌梗死组、不稳定性心绞痛组和健康对照患者的 TGF- β_1 水平进行了比较。三组血清 TGF- β_1 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组,差异有统计学意义,提示 TGF- β_1 与冠心病的发生和发展有着密切关系,冠心病患者的 TGF- β_1 表达量较正常健康者明显较低,且随着病情的加重,TGF- β_1 表达量的降低更为明显。

3.2 冠心病患者血清 HGF 水平的比较 HGF 是由一种多功能细胞因子,主要由间质细胞分泌,具有

促进血管内皮细胞和上皮细胞有丝分裂的作用。研究表明^[16],HGF 是血管内皮细胞特异的生长因子,在促进内皮细胞运动和形态改变方面具有重要的作用,并能促进血管新生和抑制凋亡,且参与了冠心病的发生和发展过程。本研究发现,三组血清 TGF- β_1 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组,HGF 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组,差异有统计学意义,提示 HGF 在冠心病的发生和发展过程中发挥着重要作用,且随着患者病情的加重,HGF 的表达量明显增高。

3.3 冠心病患者血清 TGF- β_1 、HGF 水平与炎症因子水平和血脂水平的关系 本研究发现,三组 IL-18、IL-6 和 hs-CRP 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组,提示冠心病患者的炎症因子水平明显升高。三组 TG、TC、LDL-C 水平由高到低分别为 AMI 组、UAP 组和对照组,HDL-C 水平由高到低分别为对照组、UAP 组和 AMI 组,提示高血脂与冠心病的发病有着密切关系。进一步作相关性分析发现,冠心病患者的 TGF- β_1 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 水平负相关,与 HDL-C 水平正相关;HGF 水平与 IL-18、IL-6、hs-CRP、TG、TC、LDL-C 水平正相关,与 HDL-C 水平负相关,提示冠心病患者 TGF- β_1 水平和 HGF 水平与其体内炎症因子水平和血脂水平有着密切关系,患者炎症因子越高则 TGF- β_1 的表达越低,HGF 水平越高;而患者血脂水平越高则 TGF- β_1 的表达越低,HGF 水平越高。但本研究限于研究样本的不足,对于冠心病患者 TGF- β_1 和 HGF 之间的关系仍需作进一步的深入研究。

综上所述,冠心病患者的 TGF- β_1 水平较低,HGF 水平较高,且与患者血清炎症细胞因子和血脂水平密切相关。

参考文献

[1] DAWBER TR,MOORE F E,MANN GV. II. Coronary heart disease in the framingham study [J]. Int J Epidemiol, 2015,47(6) :4-24.

[2] LU Y,HAJIFATHALIAN K,EZZATI M,et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index,overweight,and