

老年非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 PDGF-B/PDGFR β 的水平及干预

赵园园, 于俊民, 张小波, 李大鹤, 沈伟伟

哈尔滨医科大学附属第四医院老年病科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: **目的** 观察老年非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者血清血小板源性生长因子(PDGF-B)及其受体(PDGFR β)的水平,及厄贝沙坦对其的干预。**方法** 选择 2015 年 4 月至 9 月收治的老年 NSTEMI 患者 60 例,将因各种原因不能服用厄贝沙坦者作为常规治疗组($n=30$),余为药物组($n=30$),各组患者均给予改善供血、抗血小板、抗凝、调脂等治疗,药物组在上述治疗基础上加用厄贝沙坦 150 mg/d,应用 2 周。分别于入院第 1 天、1 周、2 周采集空腹静脉血,ELISA 法检测患者血清中 PDGF-B、PDGFR β 水平。**结果** (1)两组患者 PDGF-B、PDGFR β 水平入院第 1 天差异无统计学意义(P 均 >0.05);1 周时两组患者血清 PDGF-B、PDGFR β 水平高于第 1 天及 2 周时水平(P 均 <0.05),2 周时高于治疗前(P 均 <0.05);(2)2 周时药物组 PDGF-B、PDGFR β 水平低于常规治疗组(P 均 <0.05)。**结论** 老年 NSTEMI 患者血清 PDGF-B、PDGFR β 水平升高,第 1 周达高峰;厄贝沙坦应用 2 周可明显降低老年 NSTEMI 患者血中 PDGF-B 及 PDGFR β 水平。

关键词: 血小板源性生长因子; 血小板源性生长因子受体; 老年; 非 ST 段抬高型心肌梗死; 厄贝沙坦

中图分类号: R 541.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0940-03

Serum PDGF-B/ PDGFR β level and intervention in elderly patients with non ST-segment elevation myocardial infarction

ZHAO Yuan-yuan, YU Jun-min, ZHANG Xiao-bo, LI Da-he, SHEN Wei-wei

Department of Geriatrics, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Corresponding author: YU Jun-min, E-mail: yjmwip1@163.com

Abstract: Objective To observe the levels of serum platelet-derived growth factor (PDGF)-B and its receptor platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) β in elderly patients with non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and the intervention effect of irbesartan on them. **Methods** Sixty elderly NSTEMI patients admitted in Geriatrics Department of Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University from April to September in 2015 were selected. Thirty patients who couldn't take irbesartan for various reasons were served as conventional treatment group, and the rest were served as drug group. The therapies of improving the blood supply, antiplatelet, anticoagulation, lipids-modulating, etc were given in all groups, and irbesartan (150 mg/d) was added on the basis of the above treatment in drug group. The patients in both two groups were treated for 2 weeks. The samples of fasting venous blood at the first day, 1-week, 2-week after admission was collected to detect the levels of serum PDGF-B and PDGFR β by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** There were no significant differences in PDGF-B and PDGFR β levels at the first day on admission between two groups. PDGF-B and PDGFR β levels at 1-week after admission were significantly higher than those at the first day and 2-week after admission in both two groups (all $P < 0.05$), and they were also significantly higher at 2-week after admission than those before treatment (all $P < 0.05$). (2) PDGF-B and PDGFR β levels at 2-week after admission in drug group were significantly lower than those in conventional treatment group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum PDGF-B and PDGFR β levels rise and reach the peak in the first week and can decrease by the intervention of irbesartan for 2 weeks in elderly NSTEMI patients.

Key words: Platelet-derived growth factor; Platelet-derived growth factor receptor; Elderly; Non ST-segment elevation myocardial infarction; Irbesartan

血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一种促成纤维细胞及血管平滑肌细胞有丝分裂作用的细胞因子。PDGF 单体状态下无活性,与其受体(PDGF receptor, PDGFR)特异性结合发挥生物学功能。PDGF 及 PDGFR 作为细胞因子可以促进肌成纤维细胞复制、迁移,参与纤维化疾病的发生、发展。有学者证实 PDGFs 可能作为一个重要的炎症因子参与了醛固酮致心肌纤维化过程^[1]。心肌纤维化是心肌梗死(MI)后发生炎症、组织重构和修复形成的典型病理改变。心肌纤维化导致心肌僵硬增加、顺应性减低、心脏舒张功能受损,引起一系列严重心血管事件,包括恶性心律失常、心力衰竭甚至猝死等。心肌纤维化病理过程复杂,涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、免疫系统、细胞因子,同时炎症反应、细胞凋亡、细胞信号通路等均与其发生密切相关,其中细胞因子在组织修复和促纤维化过程中发挥着重要作用。PDGF/PDGFR 信号通路在 MI 后心肌纤维化过程中直接刺激成纤维细胞增殖并转化为肌成纤维细胞,导致胶原蛋白大量合成,但厄贝沙坦对 PDGF/PDGFR 信号通路是否产生影响尚不清楚。本研究通过检测老年非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者血清中 PDGF-B、PDGFR β 的水平,探讨厄贝沙坦改善心肌纤维化的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察对象为 2015 年 4 月至 9 月在我院住院的老年 NSTEMI 患者 60 例,男 37 例,女 23 例;年龄(85.68 \pm 2.95)岁。诊断符合 NSTEMI 诊断标准^[2],NYHA 心功能 II ~ III 级。排除严重肝、肾功能不全、休克、肿瘤、严重感染、免疫性疾病、外伤及近期手术者。

1.2 实验分组与方法 将入选的患者中因各种原因不能服用厄贝沙坦者作为常规治疗组($n = 30$),余为药物组($n = 30$)。常规治疗组男 19 例,女 11 例,年龄(85.68 \pm 3.23)岁;药物组男 18 例,女 12 例,年龄(85.66 \pm 2.81)岁。两组均接受改善供血、抗血小板、抗凝、调脂等治疗;药物组另给予厄贝沙坦(安博维,德国赛诺菲制药,5A405)150 mg 口服,1 次/d,治疗 2 周。ELISA 法检测血清中 PDGF-B、PDGFR β 水

平(ELISA 试剂盒美国 R&D)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两因素重复测量方差分析及两两比较的 SNK- q 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组患者一般基线资料比较 两组患者在年龄、性别、高血压、糖尿病史等方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者不同时间点血清 PDGF-B、PDGFR β 水平 两组患者入院后 24 h 内血中均可检测到 PDGF-B、PDGFR β ,但其水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。第 1 周时两组 PDGF-B、PDGFR β 水平呈上升趋势,明显高于治疗前(P 均 < 0.05);第 2 周时呈下降趋势,低于第 1 周(P 均 < 0.05),高于治疗前(P 均 < 0.05);第 1、2 周时药物组 PDGF-B、PDGFR β 水平均低于常规治疗组,其中第 2 周时两组比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患者一般基线资料比较 [$n = 30$, 例(%)]

组别	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性	高血压	糖尿病
常规治疗组	85.68 \pm 3.23	19(63.0)	14(47.0)	10(33.0)
药物组	85.66 \pm 2.81	18(60.0)	11(37.0)	9(30.0)
P 值	0.550	0.791	0.432	0.781

3 讨论

心肌纤维化是多种心血管疾病发展到终末阶段的必然过程,是决定心血管疾病预后的关键性因素。细胞因子参与心肌纤维化的复杂病理过程,主要在组织修复和促纤维化进展中发挥重要作用。MI 后心排出量降低反射性引起交感神经系统激活,高浓度儿茶酚胺可引起心肌细胞肥大、丧失、刺激心脏成纤维细胞合成增加,促进心肌间质纤维化,但 MI 后促发心肌纤维化的确切分子机制目前尚不清楚。

MI、压力负荷过度及神经体液因子刺激成纤维细胞病理性增生且转化成为肌成纤维细胞^[3]。细胞因子 PDGF 及 PDGFR 促进肌成纤维细胞的复制、迁移,参与纤维化疾病的发生发展。PDGF/PDGFR 的异常表达与心肌纤维化的发病机制密切相关,抑制

表 2 两组 NSTEMI 患者不同时间点血清 PDGF-B、PDGFR β 水平 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	PDGF-B			PDGFR β		
	第 1 天	第 1 周	第 2 周	第 1 天	第 1 周	第 2 周
常规治疗组	71.45 \pm 8.54	83.32 \pm 11.10 [△]	79.84 \pm 11.30 ^{#△}	73.93 \pm 11.83	88.32 \pm 11.61 [△]	84.11 \pm 12.28 ^{#△}
药物组	67.75 \pm 10.15	77.25 \pm 10.64 [△]	69.96 \pm 10.90 ^{#△*}	73.13 \pm 10.53	86.35 \pm 9.24 [△]	76.51 \pm 9.89 ^{△**}

注:与第 1 天比较, $\Delta P < 0.05$;与第 1 周比较, $\# P < 0.05$;与常规治疗组比较, $* P < 0.05$ 。

PDGF 及 PDGFR 的活性、减少合成以及中断 PDGF/PDGFR 信号通路等均可对抑制心脏纤维化起到一定的积极作用^[4]。有研究发现在急性 MI 早期至 MI 后第 3 天代表胶原沉积的 I 型前胶原羧基端肽 (PICP) 就显著高于正常对照组,说明胶原的沉积增加,MI 早期心肌纤维化已经开始形成^[5];在 DOCA/salt 诱导的高血压大鼠心脏中 PDGFs/PDGFRs 信号通路促进胶原蛋白的沉积,该信号通路抑制剂能减轻心肌纤维化^[6]。Gallini 等^[7]研究发现 PDGF-A、PDGF-B 在老鼠心脏中转基因表达时可引起心肌纤维化。有学者观察到 PDGFR β 在大鼠心肌纤维化全程都发挥作用^[8],正常情况下,PDGF 在血管内皮细胞仅有少量表达,在血管内皮受损如缺血、创伤及炎症等病理条件下,其在血管内皮的表达水平明显升高^[9]。本研究观察到 NSTEMI 患者入院第 1 天、1 周、2 周血中 PDGF-B、PDGFR β 均有表达,且呈上升趋势,1 周达高峰,此后虽有下降但 2 周时仍高于治疗前,证实了以往文献报道,推测 PDGF-B、PDGFR β 参与老年 NSTEMI 患者心肌纤维化的过程。

MI 后心室重塑、心肌纤维化这一过程中伴随 RAAS 系统的激活,Ang II 受体阻滞剂能在受体水平完全阻断血管紧张素作用,降低末梢血管阻力,防止心室重构。有文献报道厄贝沙坦在 MI 后重构早期阶段的抗炎作用可以改善 MI 预后^[10],缬沙坦在有效抑制 AT1 受体的同时,可剂量依赖性地减轻糖尿病大鼠心肌肥厚和间质纤维化,减少细胞外基质成分,下调 PDGF-B 的表达^[11]。本研究观察到 PDGF-B、PDGFR β 应用厄贝沙坦 1 周时即受到抑制,2 周时两组 PDGF-B、PDGFR β 水平明显下降,且药物组明显低于常规治疗组,表明厄贝沙坦应用 2 周可使老年 NSTEMI 患者血中 PDGF-B、PDGFR β 水平显著降低,推测 PDGF-B、PDGFR β 水平下调是厄贝沙坦改善 MI 后心肌纤维化的可能机制之一。

纤维化和心脏细胞死亡均是心力衰竭期间“纤维-细胞死亡周期”的驱动因素^[12]。纤维化造成了心肌细胞的死亡还是心肌细胞损伤引发纤维化,目前尚无统一定论,当正、负性调节因素失衡时将导致心肌纤维化的发生。本研究仅观察到厄贝沙坦对促心肌纤维化因子 PDGF 的影响,未进行内源性抑制因素的研究,厄贝沙坦可否促进负性调节因素过表达或分泌,从而调节体内正负调节因素的平衡,尚不清楚;厄贝沙坦可使 NSTEMI 患者血浆中 TGF- β 1、HGF 水平

受到抑制,预防心肌纤维化的发生^[13-14],TGF- β 1、HGF 与 PDGF-B/PDGFR β 信号通路之间是否存在影响亦不十分清楚。由于本研究样本量小、观察时间较短,厄贝沙坦对于 MI 患者血清与组织中 PDGF-B、PDGFR β 的影响是否一致仍需进一步探讨。

参考文献

- [1] Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation [J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1675-1680.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353.
- [3] McDowell KS, Arevalo HJ, Malekar MM, et al. Susceptibility to arrhythmia in the infarcted heart depends on myofibroblast density [J]. *Biophys J*, 2011, 101(6): 1307-1315.
- [4] 赵园园, 于俊民, 张小波, 等. 血小板源性生长因子及受体与心肌纤维化相关性研究 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2016, 14(3): 204-207.
- [5] 王萍, 李虹伟, 贾三庆, 等. 急性心肌梗死后早期血浆心肌纤维化相关指标的变化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(3): 472.
- [6] Ma LK, Li Q, He LF, et al. Imatinib attenuates myocardial fibrosis in association with inhibition of the PDGFR α activity [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 99(6): 1082-1091.
- [7] Gallini R, Lindblom P, Bondjers C, et al. PDGF-A and PDGF-B induces cardiac fibrosis in transgenic mice [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(2): 282-290.
- [8] 范彬, 马礼坤, 李谦, 等. 伊马替尼减轻 DOCA 诱导的大鼠心肌纤维化与 PDGFs/PDGFRs 信号通路有关 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(3): 430-437.
- [9] 朱晋坤, 毛华, 尹扬光, 等. 血小板源性生长因子和血小板源性内皮细胞生长因子在内皮细胞和血管平滑肌细胞中的作用研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(9): 1023-1028.
- [10] Watanabe R, Suzuki J, Wakayama K, et al. Angiotensin II receptor blocker irbesartan attenuates cardiac dysfunction induced by myocardial infarction in the presence of renal failure [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(4): 237-244.
- [11] 赖鹏斌, 张蕾, 杨立勇. 缬沙坦对糖尿病大鼠心肌血小板源生长因子-B 的表达及心肌纤维化的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(6): 772-775.
- [12] Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(2): 199-211.
- [13] 于俊民, 张小波, 李大鹤, 等. 厄贝沙坦对老年非 ST 抬高型心肌梗死者 TGF- β 1、CTGF 的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(28): 5549-5551, 5559.
- [14] 胡爽, 于俊民, 张小波, 等. 厄贝沙坦对老年非 ST 段抬高型心肌梗死患者血清肝细胞生长因子水平的影响 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(22): 140-143.

收稿日期: 2018-04-09 修回日期: 2018-04-23 编辑: 周永彬