

急性冠脉综合征与血管内皮生长因子及同型半胱氨酸的相关分析

任明芬,魏旭明,张三强,刘建庄,王朝清

(新乡医学院第二附属医院心内科,河南新乡 453002)

[摘要] **目的** 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血清同型半胱氨酸(HCY)及血管内皮生长因子(VEGF)浓度的变化及与冠状动脉狭窄程度的相关性。**方法** 对入组的 157 例 ACS 患者依据症状、心肌酶及心电图变化分为 ST 段抬高心肌梗死组(STEMI)、非 ST 段抬高心肌梗死组(NSTEMI)和 unstable 型心绞痛组(UA)。依据冠状动脉造影检查将患者分为轻度狭窄病变组、中度狭窄病变组及重度狭窄病变组;同时采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 ACS 患者的血清 VEGF 浓度的变化,采用循环酶法在贝克曼 BXC800 生化分析仪上测定 HCY 浓度。比较不同组之间 VEGF 及 HCY 浓度的差异。**结果** 轻度狭窄病变组、中度狭窄病变组及重度狭窄病变组之间比较,VEGF 差异有统计学意义($F=39.9, P=0.00$);UA 组患者与 NSTEMI 组及 STEMI 组患者比较 VEGF 差异均有统计学意义($F=123.3, P=0.00$)。重度狭窄病变组与轻度狭窄病变组及中度狭窄病变组比较 HCY 差异均有统计学意义($F=39.7, P=0.00$);UA 组、NSTEMI 组及 STEMI 组比较 HCY 差异均有统计学意义($F=102.65, P=0.00$)。轻度狭窄病变组、不同程度冠状动脉狭窄组及不同临床诊断组患者血清 VEGF 及 HCY 浓度与 Gensini 积分呈正相关($r=0.723, 0.716$)。**结论** ACS 患者血清 VEGF、HCY 浓度与冠状动脉病变程度及心肌坏死程度相关,并与 Gensini 积分相关。

[关键词] 急性冠脉综合征;血管内皮细胞生长因子;同型半胱氨酸;冠状动脉造影**[中图分类号]** R446**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)08-1046-03**Analysis on correlation between acute coronary syndrome with plasma level of vascular endothelial growth factor and homocysteine**

Ren Mingfen, Wei Xuming, Zhang Sanqiang, Liu Jianzhuang, Wang Chaoqing

(Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the level change of serum homocysteine (HCY) and vascular endothelial growth factor (VEGF) with the degree of the coronary artery stenosis in the patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 157 ACS patients were divided into the ST-elevation myocardial infarction (STEMI) group, non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) group and unstable angina pectoris(UA) group based on the symptoms, cardiac enzymes level and electrocardiogram changes. The cases were included into the mild, moderate and severe stenosis lesion groups according to the coronary arteriography examination; meanwhile the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the change of the serum VEGF concentration. The HCY level was determined by enzymatic cycling methods with the biochemical analyzer (BXC800, Beckman, USA). The differences in the concentrations of VEGF and HCY compared among different groups. **Results** The VEGF level had statistical differences among the mild, moderate and severe stenosis groups ($F=39.9, P=0.00$), and between the UA group with the NSTEMI group and STEMI group ($F=123.3, P=0.00$). The HCY level had statistically significant difference between the severe stenosis group with the mild and moderate stenosis groups ($F=39.7, P=0.00$); the HCY level had statistically significant difference among the UA group, NSTEMI group and STEMI group ($F=102.65, P=0.00$). The VEGF and HCY levels in the mild stenosis group, different degrees of coronary stenosis groups and different clinical diagnosis groups were positively correlated with the Gensini scores ($r=0.723, 0.716$). **Conclusion** The serum VEGF and HCY levels are correlated with the degree of the coronary artery lesion and myocardial necrosis in ACS patients, furthermore are related with the Gensini scores.

[Key words] acute coronary syndrome; acute coronary syndrome; homocysteine; coronary arteriography

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一类包含不同临床特征、临床危险性 & 预后的临床综合征,包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、ST 段抬高的心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)和非 ST 段抬高的心肌梗死(non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI)。其病理机制为冠状动脉硬化斑块破裂、血栓形成导致病变血管不同程度的阻塞。目前,对 ACS 的研究主要为冠状动脉造影的形态学改变、心肌酶学及心电图改变来研究其治疗,而对其发病机制相关的分子生物学及基因相结合的研究较少。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一类特异性促内皮细胞增殖并增加血管通透性的细胞因子。可以刺激血管形成、内皮再生和调节血管通透性的作

用,可以促进血管的生长和侧支循环的建立^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种人体内的含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物,高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy)是冠状动脉粥样硬化和心肌梗死的危险指标,也是 ACS 的独立危险因素^[2-3]。本研究通过冠状动脉造影结果进行 Gensini 积分评定,同时检测所有 ACS 患者血清 VEGF、HCY 浓度,旨在分析 VEGF、HCY 与冠状动脉狭窄程度的关系,明确其是否与 ACS 患者的冠状动脉狭窄程度具有相关性,是否对 ACS 患者的病变程度及预后具有预测价值。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选择 2011 年 2 月至 2012 年 3 月在本院住院

表 1 3 组基本资料及血压情况比较

组别	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)	收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
STEMI 组	25/21	71.02 \pm 5.09	6.26 \pm 3.49	123.82 \pm 15.86	77.04 \pm 10.74
NSTEMI 组	30/23	69.82 \pm 5.82	6.67 \pm 3.18	122.41 \pm 14.99	76.55 \pm 10.41
UA 组	33/25	69.66 \pm 6.19	6.40 \pm 3.29	122.22 \pm 15.52	76.01 \pm 10.48
χ^2/F	0.129	0.809	0.311	0.156	0.117

的 ACS 患者共 157 例为研究对象。其中男 104 例,女 53 例,平均年龄(63.8 \pm 17.6)岁。入组标准:根据 2007 年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)制定的 ACS 标准。(1)STEMI:胸痛或胸部不适症状;心电图胸前导联 ST 段抬高大于或等于 0.2 mV 或肢体导联大于或等于 0.1 mV;心肌坏死标记物升高。(2)NSTEMI 和 UA:典型的心绞痛症状、缺血性心电图改变(新发或一过性 ST 段压低大于或等于 0.1 mV,或 T 波倒置大于或等于 0.2 mV),心肌损伤标记物升高或正常。排除伴有其他心脏疾病如扩张型心肌病、风湿性心脏病、脑血管疾病、周围血管疾病,急慢性肝功能不全、肾功能不全、创伤手术、感染、肿瘤及免疫系统疾病。根据 ACC/AHA 诊断 ACS 标准,将患者分为 UA、STEMI 和 NSTEMI 组。其中 STEMI 组 46 例,NSTEMI 组 53 例,UA 组 58 例,各组性别、年龄、病程、血压差异无统计学意义(表 1)。所有患者均行冠状动脉造影检查,依据冠状动脉造影及 Gensini 积分,分为轻度狭窄病变组、中度狭窄病变组和重度狭窄病变组。该研究获得了新乡医学院第二附属医院伦理委员会的批准,并与患者签署知情同意书。

1.2 方法 所有入组患者均于入院当天或第 2 天空腹采集静脉血 5 mL 于含 EDTA 抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后于一 70 ℃ 冰箱保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定 VEGF。ELISA 操作步骤严格按照说明书进行。HCY 测定于采血当天采用循环酶法在贝克曼 BXC800 生化分析仪上测定。

1.3 冠状动脉造影 采用单 C 臂数字减影机在放射科 DSA 室进行冠状动脉造影检查。Judkins 法穿刺桡动脉或股动脉在 X 线透视下送入多功能造影导管,进行常规位投照。造影结果由 3 名有介入医师执业资格的医生分析完成。冠状动脉狭窄程度采用 Gensini 评分系统对每支血管病变程度进行定量评定^[4];Gensini 积分小于 20 分为轻度狭窄病变、20~40 分为中度狭窄病变、>40 分为重度狭窄病变。

1.4 统计学处理 应用 SPSS Statistics17.0 统计软件包进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析,对不符合正态分布的数据两两比较采用 Dunnett T3 检验;采用 Pearson 相关分析进行 VEGF、HCY 水平与 Gensini 积分的相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同冠状动脉狭窄程度患者血浆 VEGF 和 HCY 水平比较 表 2 显示:冠状动脉轻度狭窄病变组、中度狭窄病变组、重度狭窄病变组之间比较 VEGF 及 HCY 差异有统计学意义($P = 0.00$)。轻度狭窄病变与中度狭窄组 HCY 比较差异无统计学意义($P = 0.472$)。

2.2 不同诊断组别患者之间 VEGF 及 HCY 水平比较 表 3 显示:UA 组与 NSTEMI 组及 STEMI 组患者比较 VEGF 及

HCY 差异均有统计学意义($P = 0.00$)。

表 2 不同冠状动脉狭窄程度患者血浆 VEGF 及 HCY 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF(ng/L)	HCY(mmol/L)
轻度狭窄病变组	66	99.98 \pm 50.56	6.50 \pm 2.67
中度狭窄病变组	47	151.43 \pm 46.05	7.17 \pm 2.69
重度狭窄病变组	44	183.57 \pm 51.12	11.97 \pm 4.52
F		39.9	39.7
P		0.00	0.00

表 3 STEMI 组、NSTEMI 组及 UA 组患者外周血清 VEGF 和 HCY 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF(ng/L)	HCY(mmol/L)
STEMI 组	46	202.54 \pm 45.27	12.65 \pm 4.01
NSTEMI 组	53	136.89 \pm 32.44	7.74 \pm 1.85
UA 组	58	84.30 \pm 27.95	5.04 \pm 1.79
F		123.3	102.6
P		0.00	0.00

2.3 相关分析 不同程度冠状动脉狭窄 ACS 患者血清 VEGF[(138.8 \pm 60.51)ng/L]水平与 Gensini 积分(30.61 \pm 14.66)呈正相关($r = 0.572, P < 0.01$);HCY[(8.23 \pm 4.03)mmol/L]与 Gensini 积分(30.61 \pm 14.66)呈正相关($r = 0.526, P < 0.01$)。

不同临床诊断(STEMI、NSTEMI、UA)的 ACS 患者血清 VEGF[(136.7 \pm 59.38)ng/L]与 Gensini 积分(31.03 \pm 15.7)呈正相关($r = 0.723, P < 0.01$);HCY 水平[(8.26 \pm 4.03)mmol/L]与 Gensini 积分(31.03 \pm 15.7)呈正相关($r = 0.716, P < 0.01$)。

3 讨 论

冠状动脉内粥样斑块的不稳定性在 ACS 的发病中起决定性作用^[5]。不稳定斑块在炎症、血管内皮功能受损、纤维蛋白原、巨噬细胞集落刺激因子、基质金属蛋白酶、高 HCY 等多种诱发因素的作用下出现裂纹、破裂,继而出血、形成急性血栓,引起冠状动脉不完全或完全堵塞,导致心肌不同程度的损害。

血液中 HCY 含量升高已成为动脉粥样硬化发生的一个独立危险因素^[6],其水平与血管病变指数或程度呈正相关。Humphrey 等^[7]进行的一项荟萃分析显示 HCY 独立于其他冠心病危险因素,HCY 每升高 5 mmol/L,冠心病的发病率就增加近 20%。HCY 可能通过血管内皮损伤、血小板受损、影响凝血酶及影响脂质代谢而引起 ACS 的发生。所以,HCY 不仅促使粥样斑块的形成,也增加了斑块的易破裂性。本结果显示,重度狭窄病变组血清 HCY 水平平均高于轻度狭窄病变组及

中度狭窄病变组,且差异有统计学意义;NSTEMI 组及 STEMI 组血清 HCY 水平高于 UA 组,且差异有统计学意义。提示 HCY 水平可能与 ACS 患者冠状动脉病变程度及心肌坏死程度有关,同时 ACS 的发生发展与 HCY 水平存在独立相关性^[8-10]。提示了 HCY 可能是 ACS 的预测因子,可用于 ACS 的危险分层及预后判断。

冠心病的发生主要为炎症反应引起的内膜增生及动脉粥样斑块形成,在动脉粥样斑块中,单核巨噬细胞会产生 VEGF, VEGF 是一个富含半胱氨酸的糖蛋白家族,以二聚体作为活性形式存在,是一类特异性促内皮细胞增殖并增加血管通透性的细胞因子。VEGF 是由 2 个相同多肽链以二硫键组成的二聚体糖蛋白,是调控新生血管生成、血管发生、调节血管通透性、诱导血管内皮细胞增殖、迁徙的重要调节蛋白。心肌缺血、缺氧可刺激 VEGF 表达增加。ACS 患者血浆中 VEGF 含量增高^[11-12],VEGF 含量不仅与冠状动脉狭窄程度呈正比,而且能促进侧支循环的生成^[13-14]。本结果显示,重度狭窄病变组 VEGF 水平均高于轻度狭窄病变组和中度狭窄病变组,且差异有统计学意义,与文献报道一致^[15]。说明 VEGF 水平不仅与 ACS 患者冠状动脉狭窄程度密切相关,可能也是早期主要心血管不良事件发生的危险因素之一。鸡早期胚胎血管发展实验显示^[16],HCY 可以减少 VEGF-A 和 VEGFR-2 表达。冠心病人群 VEGF-2578CA 基因型的高发频率说明其与动脉粥样斑块的缓慢进展有关^[17]。直接心肌注射重组腺病毒内皮生长因子 121 基因能明显促进心肌内新血管形成^[18]。外源性 VEGF-165 治疗创伤性脑损伤大鼠模型,提示 VEGF 基因能够提高脑损伤组织的脑灌注,改善脑损伤部位微循环,为损伤组织的恢复提供基础^[19]。本组 ACS 患者血清中 VEGF 和 HCY 水平均随着临床指标的加重及冠状动脉狭窄程度的加重而增高,提示 HCY 和 VEGF 在 ACS 的患者中并不互相独立,可能相互影响。有报道,急性脑梗死患者血清 HCY 与 VEGF 水平呈正相关^[20];ACS 患者血浆 VEGF 与 HCY 呈正相关,VEGF 可能是 HCY 致动脉粥样硬化的途径之一^[21]。至于在基因水平是否相关联需要进一步深入研究。

Gensini 积分可全面反映冠状动脉狭窄的程度^[4],本研究将 VEGF 及 HCY 水平与 Gensini 积分相关分析显示,不同程度冠状动脉狭窄的 ACS 患者血清 VEGF 及 HCY 水平与 Gensini 积分呈正相关;不同临床诊断(STEMI、NSTEMI、UA)的 ACS 患者血清 VEGF 及 HCY 水平与 Gensini 积分呈正相关。说明 ACS 患者血清 VEGF 及 HCY 水平与 Gensini 积分均有较好的相关性。

该结果显示,血清 VEGF 和 HCY 水平与 ACS 患者冠状动脉病变的数量和程度密切相关,表明血清 VEGF 和 HCY 水平增加可能与 ACS 的发生和发展密切相关,监测 ACS 患者血清 VEGF 及 HCY 水平可能预测冠状动脉的病变程度。

参考文献

[1] 谭家泽,蔡志友. 血管性痴呆患者血清 Livin、VEGF 与 IL-18、IFN- γ 水平的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009,34(9):1246-1249.

[2] Dai J, Li W, Chang L, et al. Role of redox factor-1 in hyperhomocysteinemia-accelerated atherosclerosis [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41(10):1566-1577.

[3] 刘双梅,宋达琳,李梅,等. 急性冠脉综合征患者血浆溶血磷脂酸与高敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸的相关性初探

[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(2):105-107.

[4] Gensini GG. A more meaning fulscoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606.

[5] Robert C, Sarah L, Paul S, et al. Effects of B-vitamins on plasmahomocysteine concentrations and on risk of cardiovascular disease and dementia [J]. Curt Opin Clin Nutr Metab Care, 2007, 10(1):32-39.

[6] Jarosz A, Nowicka G. C-reactive protein and homocysteine as risk factors of atherosclerosis[J]. Przegl Lek, 2008, 65(6):268-272.

[7] Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(11):1203-1212.

[8] 黄宇泽,费选文,韩丽君,等. 急性冠脉综合征患者血浆同型半胱氨酸水平测定的探讨[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(15):1767-1768.

[9] Bhagwat VR, Yadav AS, Rathod IM. Homocysteine, lipid indices and antioxidants in patients with ischaemic heart disease from Maharashtra, India[J]. Sing Apore Med J, 2009, 50(4):418-424.

[10] Yan TT, Ti Q, Zhang XH, et al. Homocysteine impaired endothelial function through compromised vascular endothelial growth factor/Akt/endothelial nitric oxide synthase signalling[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(11):1071-1077.

[11] Avihingsanon Y, Benjachat T, Tassanarong A, et al. Decreased renal expression of vascular endothelial growth factor in lupus nephritis is associated with worse prognosis[J]. Kidney Int-International, 2009, 75(12):1340-1348.

[12] 任明芬,刘建庄,张三强,等. 血管内皮生长因子浓度变化对急性冠脉综合征患者的临床意义[J]. 中国心血管病研究杂志, 2006, 4(6):432-433.

[13] Dassoulas K, Gazouli M, Rizos S, et al. Common polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and colorectal cancer development, prognosis, and survival [J]. Molecular Carcinogenesis, 2009, 48(6):563-569.

[14] 任明芬,郭志坤,王振英,等. 血管内皮细胞生长因子与冠脉狭窄及侧支循环的关系[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2007, 15(5):259-261.

[15] Kucukardali Y, Aydogdu S, Ozmen N, et al. The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2008, 9(2):66-70.

[16] Oosterbaan AM, Steegers EA, Ursem NT. The effects of homocysteine and folic acid on angiogenesis and VEGF expression during chicken vascular development[J]. Microvasa Res, 2012, 83(2):98-104.

[17] Chen L, Lu Y, Wu JM, et al. Ligustrazine inhibits B16F10 melanoma metasis and suppresses angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(2):374-379.

[18] 寿松涛,林美光,毛用敏,等. 急性心肌(下转第 1052 页)

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(8):402-405.
- [3] Yoon H, Lee DH. New approaches to gastric cancer staging: beyond endoscopic ultrasound, computed tomography and positron emission tomography [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38):13783-13790.
- [4] Fujisawa H, Takagi S, Hirata T. Growth-associated expression of a membrane protein, neuropilin, in xenopus optic nerve fibers [J]. *Dev Neurosci*, 1995, 17(5/6):343-349.
- [5] Kolodkin AL, Levengood DV, Rowe EG, et al. Neuropilin is a semaphorin III receptor [J]. *Cell*, 1997, 90(4):753-762.
- [6] Klagsbrun M, Takashima S, Mamluk R. The role of neuropilin in vascular and tumor biology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 51(5):33-48.
- [7] Rogatsch H, Hittmair A, Reissigl A, et al. Microvessel density in core biopsies of prostatic adenocarcinoma: A stage predictor? [J]. *J Pathol*, 1997, 182(2):205-210.
- [8] 黎明, 彭勃, 谈顺, 等. 直肠癌 NRP-1、VEGF-C 的表达与直肠系膜淋巴结转移的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(24):3659-3662.
- [9] Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 226(1):50-60.
- [10] Pallaoro A, Braun GB, Moskovits M. Quantitative ratio-metric discrimination between noncancerous and cancerous prostate cells based on neuropilin-1 overexpression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(40):16559-16564.
- [11] Vintonenko N, Pelaez-Garavito P, Buteau-Lozanol B, et al. Overexpression of VEGF189 in breast cancer cells induces apoptosis via NRP1 under stress conditions [J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(4):332-343.
- [12] Staton CA, Koay I, Wu JM, et al. Neuropilin-1 and neuropilin-2 expression in the adenoma-carcinoma sequence of colorectal cancer [J]. *Histopathology*, 2013, 62(6):908-915.
- [13] 徐卫国, 杨小青, 郝世柱, 等. 大肠癌组织中 Neuropilin-1 的表达及其与肿瘤血管生成的相关性研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(1):29-33.
- [14] Xu J, Xia J. NRP-1 silencing suppresses hepatocellular carcinoma cell growth in vitro and in vivo [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1):150-154.
- [15] Jubb AM, Strickland LA, Liu SD, et al. Neuropilin-1 expression in cancer and development [J]. *J Pathology*, 2012, 226(1):50-60.
- [16] Bielenberg DR, Pettaway CA, Takashima S, et al. Neuropilins in neoplasms: expression, regulation, and function [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5):584-593.
- [17] 胡希宏, 王云忠, 金桂龙, 等. Neuropilin-1 与胃癌发生, 发展及血管生成的关系 [J]. *浙江医学*, 2013, 35(5):347-350.
- [18] Akagi M, Kawaguchi M, Liu W, et al. Induction of neuropilin-1 and vascular endothelial growth factor by epidermal growth factor in human gastric cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(5):796-802.
- [19] Miao HQ, Lee P, Lin H, et al. Neuropilin-1 expression by tumor cells promotes tumor angiogenesis and progression [J]. *FASEB J*, 2000, 14(15):2532-2539.
- [20] Jia H, Cheng L, Tickner M, et al. Neuropilin-1 antagonism in human carcinoma cells inhibits migration and enhances chemosensitivity [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(3):541-552.
- [21] Cheng W, Fu D, Wei ZF, et al. NRP-1 expression in bladder cancer and its implications for tumor progression [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(6):6089-6094.
- [22] Osada H, Tokunaga T, Nishi M, et al. Overexpression of the neuropilin 1 (NRP1) gene correlated with poor prognosis in human glioma [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2B):547-552.
- [23] Huang CM, Lin JX, Zheng CH, et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(16):2055-2060.
- [24] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):315-321.

(收稿日期:2015-09-17 修回日期:2016-01-12)

(上接第 1048 页)

梗死模型大鼠经血管内皮生长因子 121 基因治疗后的血管新生 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(7):1241-1244.

- [19] 刘科, 唐文渊. VEGF-165 基因对创伤性脑损伤脑血流动力学影响的实验研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2012, 11(2):109-112.

- [20] 吴爱清, 郭雅娜. 急性脑梗死患者治疗前、后血清 TGF-

$\beta 1$ 、VEGF、HCY 水平的变化及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2012, 19(6):372-373.

- [21] 刘惠良. 急性冠脉综合征患者血浆 HCY 水平变化与血管内皮功能及 VEGF 关系研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2005.

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2015-11-15)