

· 论著 ·

血管内皮生长因子基因多态性与冠心病患者冠状动脉多支病变的相关性研究



扫描二维码
查看更多

蔡宇豪¹, 惠波², 宋小龙³, 管军², 戴红艳², 邵一兵², 侯雪梅⁴

作者单位: 1.266000山东省青岛市第八人民医院心内科 2.266000山东省青岛市市立医院东院区心内一科 3.266000山东省青岛市市立医院急诊科 4.250012山东省济南市中医医院心内科

通信作者: 管军, E-mail: guanjun@medmail.com.cn

【摘要】 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)基因rs1570360、rs3025039位点多态性与冠心病患者冠状动脉多支病变的相关性。**方法** 选取2016年1月—2018年1月青岛市市立医院收治的冠心病患者286例为研究对象,根据冠状动脉病变支数将其分为单支病变组(153例)和多支病变组(133例)。收集患者的临床资料,检测VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性,采用多因素Logistic回归分析探讨冠心病患者冠状动脉多支病变的影响因素。**结果** 多支病变组男性占比、有吸烟史者占比、有高血压史者占比、有糖尿病史者占比、有高脂血症史者占比、有冠心病家族史者占比、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)高于单支病变组,年龄大于单支病变组,BMI低于单支病变组($P<0.05$)。两组VEGF基因rs1570360位点等位基因频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、BMI、吸烟史、糖尿病史、LDL-C是冠心病患者冠状动脉多支病变的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 本研究并未发现VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性是冠心病患者冠状动脉多支病变的影响因素,而年龄增大、有吸烟史、有糖尿病病史、LDL-C升高是冠心病患者冠状动脉多支病变的危险因素,BMI升高是冠心病患者冠状动脉多支病变的保护因素。

【关键词】 冠心病;血管内皮生长因子;基因多态性

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.035

Correlation between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism and Coronary Multi-vessel Disease in Patients with Coronary Heart Disease

CAI Yuhao¹, HUI Bo², SONG Xiaolong³, GUAN Jun², DAI Hongyan², SHAO Yibing², HOU Xuemei⁴

1.Department of Cardiology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266000, China

2.Department of Cardiology, East Hospital of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China

3.Department of Emergency, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China

4.Department of Cardiology, Jinan Traditional Chinese Medicine Hospital, Jinan 250012, China

Corresponding author: GUAN Jun, E-mail: guanjun@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the correlation between polymorphisms of rs1570360 and rs3025039 loci of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 286 patients with coronary heart disease admitted to the Qingdao Municipal Hospital from January 2016 to January 2018 were selected as the research objects. The patients were divided into single-vessel lesion group (153 cases) and multi-vessel lesion group (133 cases) based on the number of coronary artery lesions. The clinical data of the patients were collected, and the polymorphisms of rs1570360 and rs3025039 loci of VEGF gene were detected. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease. **Results** The proportion of male, proportion of patients with smoking history, proportion of patients with hypertension history, proportion of patients with diabetes history, proportion of patients with hyperlipidemia history, proportion of patients with family of coronary heart disease, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT) in the multi-vessel disease group were higher than those in the single-vessel disease group, age in the multi-vessel disease group was older than that in the single-vessel disease group, and BMI in the multi-vessel disease group was lower than that in the single-vessel disease group ($P<0.05$). There were significant differences in the allele frequency of rs1570360 loci between the two groups ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, BMI, smoking history, diabetes history and LDL-C were the independent influencing

factors of coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease ($P < 0.05$). **Conclusion** This paper doesn't find that polymorphisms of rs1570360 and rs3025039 loci of VEGF gene are the influencing factors of coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease. Increased age, smoking history, diabetes history and increased LDL-C are the risk factors of coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease, increased BMI is a protective factor of coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease.

【 Key words 】 Coronary disease; Vascular endothelial growth factor; Gene polymorphism

冠心病指冠状动脉发生粥样硬化后出现脂质斑块,引起管腔狭窄或闭塞,进而造成心肌缺血缺氧或坏死而导致的心脏病^[1]。目前,随着全国胸痛中心的普及,冠心病患者急性发病可得到及时、精准、规范的救治,但仍有部分患者冠状动脉狭窄程度严重、病变复杂、冠状动脉狭窄血管数量多,导致预后不良^[2]。冠状动脉多支病变患者的预后较差,对于此类患者除了干预生活方式及预防高危原发病以外,给予基因靶向治疗也具有重要意义^[3]。有研究表明,伴有冠状动脉侧支循环形成的冠心病患者的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平较健康人群明显升高,且VEGF表达水平升高为严重冠状动脉狭窄患者冠状动脉侧支循环良好的独立预测因素^[4]。另有研究证实,冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)前VEGF表达水平明显高于PCI后,且PCI后支架内再狭窄发生风险与VEGF表达水平呈正相关^[5-7]。另外,血清VEGF表达水平与冠状动脉病变支数也呈正相关^[8-9]。目前已知VEGF的生物学功能对心血管疾病有保护作用,若VEGF基因发生突变,可导致病情进展,影响疾病转归,但仍需进一步研究其确切的作用机制及VEGF基因多态性是否为心血管疾病的影响因素,从而为未来实现高风险患者筛查或基因治疗提供依据。既往研究表明,VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性与颈内动脉狭窄程度密切相关,且rs1570360和rs3025039的单倍型ACC被认为是缺血性心脑血管疾病的危险因素^[10]。本研究旨在探讨VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性与冠心病患者冠状动脉多支病变的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月—2018年1月青岛市市立医院收治的冠心病患者286例为研究对象。纳入标准:(1)符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[11]中冠心病的诊断标准;(2)冠状动脉造影显示左主干、左前降支、右冠状动脉、左回旋支中任意一支腔内直径狭窄 $\geq 50\%$,同时排除心肌桥、冠状动脉痉挛等病变^[12]。排除标准:(1)存在心源性休克者;(2)血压波动较大或高血压急症者;(3)患有脑血管病和其他动脉粥样硬化性疾病者;(4)合并肝肾功能不全、感染、恶性肿瘤

者;(5)妊娠期妇女。根据冠状动脉病变支数将患者分为单支病变组(153例)和多支病变组(133例)。本研究通过青岛市市立医院伦理委员会批准(2023临审字第161号)。

1.2 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、心律失常史、冠心病家族史和入院时血压、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)及服用药物(阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林联合氯吡格雷、硝酸酯类药物)情况。

1.3 VEGF基因检测

患者禁食禁饮8~12 h,清晨采集空腹静脉血5 ml于抗凝管中,以3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm),分离血清后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下保存待测。取200 μl 血细胞,按照DNA提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司生产)说明书进行基因组DNA提取,并行紫外分光光度计定量检测,随后进行PCR扩增。引物设计:rs1570360上游引物:5'-GGCCCTGTCCGCACGTAACC-3',下游引物:5'-CGGGACAGCGCAGCCTAAGC-3';rs3025039上游引物:5'-AAGGAAGAGGAGACTCTGCCGAGAGC-3',下游引物:5'-TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTCTACAGG-3'。PCR扩增条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性,5 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 40 s、58 $^{\circ}\text{C}$ 40 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 90 s,35个循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 延长10 min。PCR扩增结束后,取10 μl 产物行琼脂糖凝胶电泳,并在紫外灯下观察扩增结果。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;采用多因素Logistic回归分析探讨冠心病患者冠状动脉多支病变的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组有饮酒史者占比、有心律失常史者占比、收缩压、舒张压、FBG、TC、TG、HDL-C、ApoB及服用阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林联合氯吡格雷、硝酸酯类药物者占比比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 多支病变组男性占比、有吸烟史者占比、有高血压史者占比、有糖尿病史者占比、有高脂血症史者占比、有冠心病家族史者占比、LDL-C、ALT高于单支病变组, 年龄大于单支病变组, BMI低于单支病变组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表1。

表1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	单支病变组 (n=153)	多支病变组 (n=133)	χ^2 (t) 值	P值
性别 [n (%)]			6.401	0.011
男	75 (49.0)	85 (63.9)		
女	78 (51.0)	48 (36.1)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.7 ± 11.3	67.9 ± 11.1	-3.149 ^a	0.002
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.5 ± 3.2	24.5 ± 3.1	2.543 ^a	0.012
吸烟史 [n (%)]	45 (29.4)	71 (53.4)	16.959	<0.001
饮酒史 [n (%)]	72 (47.1)	67 (50.4)	0.313	0.576
高血压史 [n (%)]	106 (69.3)	109 (82.0)	6.124	0.013
糖尿病史 [n (%)]	34 (22.2)	53 (39.8)	10.445	0.001
高脂血症史 [n (%)]	82 (53.6)	91 (68.4)	6.544	0.011
心律失常史 [n (%)]	45 (29.4)	52 (39.1)	0.158	0.691
冠心病家族史 [n (%)]	7 (4.6)	15 (11.3)	4.502	0.034
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	132 ± 11	135 ± 12	0.971 ^a	0.108
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	92 ± 8	93 ± 9	0.825 ^a	0.226
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.97 ± 1.42	6.08 ± 1.35	0.613 ^a	0.482
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.41 ± 0.92	4.59 ± 0.81	0.443 ^a	0.631
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.51 ± 0.47	1.56 ± 0.41	0.147 ^a	0.835
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.02 ± 0.99	2.75 ± 1.16	-5.734 ^a	<0.001
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.45 ± 0.36	1.41 ± 0.32	0.987 ^a	0.325
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	17.46 ± 3.79	20.89 ± 3.71	7.709 ^a	<0.001
ApoB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.02 ± 0.34	1.05 ± 0.41	0.676 ^a	0.499
服用药物 [n (%)]				
阿司匹林	71 (46.4)	64 (48.1)	0.084	0.772
氯吡格雷	32 (20.9)	24 (18.0)	0.372	0.542
阿司匹林联合氯吡格雷	50 (32.7)	45 (33.8)	0.043	0.836
硝酸酯类药物	47 (30.7)	52 (39.1)	2.207	0.137

注: FBG=空腹血糖, TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, ALT=丙氨酸氨基转移酶, ApoB=载脂蛋白B; 1 mmHg=0.133 kPa; ^a表示t值。

2.2 两组VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性比较

两组VEGF基因rs1570360位点基因型及rs3025039

位点基因型、等位基因频率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组VEGF基因rs1570360位点等位基因频率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2~3。

表2 两组VEGF基因rs1570360位点多态性比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of polymorphisms of the rs1570360 loci of the VEGF gene between the two groups

组别	例数	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
单支病变组	153	51 (33.3)	4 (2.6)	98 (64.1)	106 (34.6)	200 (65.4)
多支病变组	133	30 (22.6)	7 (5.2)	96 (72.2)	67 (25.2)	199 (74.8)
χ^2 值		4.909			6.027	
P值		0.086			0.014	

表3 两组VEGF基因rs3025039位点多态性比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of polymorphisms of the rs3025039 loci of the VEGF gene between the two groups

组别	例数	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
单支病变组	153	103 (67.3)	44 (28.8)	6 (3.9)	250 (81.7)	56 (18.3)
多支病变组	133	93 (69.9)	36 (27.1)	4 (3.0)	222 (83.5)	44 (16.5)
χ^2 值		0.313			0.305	
P值		0.855			0.581	

2.3 冠心病患者冠状动脉多支病变影响因素的多因素Logistic回归分析

以冠心病患者冠状动脉病变支数为因变量 (赋值: 单支病变=0, 多支病变=1), 以表1~3中差异有统计学意义的项目 (性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、冠心病家族史、LDL-C、ALT、rs1570360位点等位基因) 为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 年龄、BMI、吸烟史、糖尿病史、LDL-C是冠心病患者冠状动脉多支病变的独立影响因素 ($P<0.05$), 见表4。

3 讨论

冠心病的发病受多种因素影响, 包括VEGF在内的多种生长因子均可影响冠状动脉病变的发生发展^[13-14]。目前研究证实, 当心肌细胞缺血缺氧时, 可通过刺激VEGF过度表达形成新生血管, 进而改善心肌供血^[15]; 也有研究证实, VEGF表达水平在缺氧情况下会升高, 但在正常血供的情况下不升高^[16]。VEGF还可以扩张冠状动脉, 无论急性或慢性缺血, 其均可促使毛细血管增生和延伸, 形成侧支循环^[17]。VEGF不仅可以促进新生血管形成, 还可以保护现有血管。有研究表明, VEGF可以增强内皮细胞保护血管的功能, 抑制血栓形成, 其作用机制可能与其抑制平滑肌细胞增殖、改变细胞周围环境以及促使一氧化氮与前列腺素结合有关^[18-19]。VEGF能够改善左心室收缩功能,

表4 冠心病患者冠状动脉多支病变影响因素的多因素Logistic回归分析**Table 4** Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of coronary multi-vessel disease in patients with coronary heart disease

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
性别	女=0, 男=1	0.223	0.385	0.334	0.563	1.249	0.588~2.656
年龄	实测值	0.052	0.014	13.134	<0.001	1.053	1.024~1.083
BMI	实测值	-0.101	0.044	5.187	0.023	0.904	0.829~0.986
吸烟史	无=0, 有=1	1.363	0.397	11.805	0.001	3.909	1.796~8.507
高血压史	无=0, 有=1	0.467	0.341	1.878	0.171	1.595	0.818~3.110
糖尿病史	无=0, 有=1	0.717	0.309	5.399	0.020	2.049	1.119~3.752
高脂血症史	无=0, 有=1	0.437	0.076	2.003	0.147	1.845	0.794~4.208
冠心病家族史	无=0, 有=1	0.552	0.108	2.547	0.367	2.019	0.884~3.761
LDL-C	实测值	0.798	0.155	26.418	<0.001	2.221	1.638~3.011
ALT	实测值	0.461	0.514	1.947	0.352	1.793	0.677~2.945
rs1570360位点基因型	AA=0, AG=1, GG=2	0.208	0.165	1.688	0.194	1.231	0.900~1.685
rs3025039位点基因型	CC=0, CT=1, TT=2	0.334	0.194	1.978	0.287	1.109	0.857~2.305

尤其是急性心肌梗死患者^[20-21]。但有小样本临床研究证实, 心绞痛患者接受抗VEGF治疗3~12 d后, 正电子发射型计算机断层显像显示其心肌灌注储备明显增加^[22]。STEWART等^[23]研究显示, 难治性心绞痛患者采用VEGF-121基因治疗6周后其CCS分级明显改善。上述研究表明, 心肌细胞缺血缺氧时VEGF表达升高, 进而起到促进血管新生、保护血管的作用。但VEGF基因突变是否会影响到VEGF表达及疾病转归? 具体哪些位点多态性会影响VEGF表达? 目前国内外研究尚未找到有力证据。VEGF有30多个单核苷酸多态性位点, 其中rs1570360、rs3025039位点被证实与冠心病侧支循环形成密切相关^[24]。为此, 本研究旨在证实VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性与冠心病患者冠状动脉多支病变的相关性。

本研究结果显示, 多支病变组VEGF基因rs1570360位点G等位基因频率高于单支病变组。VEGF是促进血管生成的主要因子之一, 可以改善血管内皮细胞的功能。目前关于VEGF基因多态性的研究已经证实, VEGF与脑梗死、脑微出血等血管疾病密切相关^[25-26]。VEGF基因位于人体染色体6号, 包括多个单核苷酸多态性位点, 研究最多的是-2578C/A、-1154G/A、-634G/C和936C/T, 这些位点多态性可能导致VEGF基因的不同变体, 进而影响VEGF的表达水平。研究证实, -2578C/A位点的A等位基因与冠心病发病风险增加相关, 可导致VEGF表达水平下降, 进而影响新生血管生成; 另外, -2578C/A位点的G等位基因可能导致VEGF表达过多, 从而引发血管生成异常和炎症^[27]。但本研究并未发现VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性是冠心病患者冠状动脉多支病变的影响因素。

分析其原因可能为: (1) VEGF基因位点较多, 虽然rs1570360、rs3025039位点多态性与冠心病、脑血管疾病的关系已被证实, 但其与冠状动脉病变程度关系不大。(2) 研究对象的种族、地域及样本量也会影响研究结果。因此, 后续研究将继续扩大样本量、优化研究对象, 进行其他基因位点的研究, 以证实VEGF基因多态性与冠心病患者冠状动脉病变支数的关系。本研究结果还显示, 年龄增大、有吸烟史、有糖尿病病史、LDL-C升高是冠心病患者冠状动脉多支病变的危险因素, BMI升高是冠心病患者冠状动脉多支病变的保护因素。有研究者认为, BMI与冠状动脉病变严重程度呈正相关^[28]。但也有少量研究表明, 超重及肥胖的人群冠状动脉病变较轻^[29]; 低BMI患者较正常BMI及高BMI患者冠状动脉病变更重^[30]。因此, 关于冠状动脉病变与BMI的关系值得进一步研究探究。

4 结论

综上所述, 本研究并未发现VEGF基因rs1570360、rs3025039位点多态性是冠心病患者冠状动脉多支病变的影响因素, 年龄增大、有吸烟史、有糖尿病病史、LDL-C升高是冠心病患者冠状动脉多支病变的危险因素, BMI升高是冠心病患者冠状动脉多支病变的保护因素。但本研究样本量较小, 今后需要更大规模的研究加以证实, 特别是在不同人群和地理区域中的验证, 以确保结果的可靠性和广泛性。

作者贡献: 蔡宇豪、戴红艳进行文章的构思与设计; 蔡宇豪、邵一兵进行研究的实施与可行性分析; 蔡宇豪、宋小龙进行资料收集; 蔡宇豪、侯雪梅进行资料整理; 蔡宇豪、惠波进行论文撰写及修订, 统计学处理; 管军负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 石郑雨, 陈明. 微血管病性冠心病的研究进展 [J]. 重庆医学, 2021, 50 (15): 2684-2689. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.035.
- [2] CHO Y K, NAM C W. Percutaneous coronary intervention in patients with multi-vessel coronary artery disease: a focus on physiology [J]. Korean J Intern Med, 2018, 33 (5): 851-859. DOI: 10.3904/kjim.2018.006.
- [3] 杜胜利, 刘宇, 王乐丰. 急性心肌梗死伴多支冠状动脉病变患者的治疗研究进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15 (15): 1664-1667. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.15.002.
- [4] 张志杰, 王健, 颜培冉, 等. 血浆Netrin-1、VEGF水平与严重冠脉狭窄患者冠脉侧支循环形成的关系 [J]. 山东医药, 2022, 62 (31): 75-79. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.31.019.
- [5] 侯申岩, 王鹏. VEGF、LCN2、hs-CRP在老年冠心病患者冠状动脉侧支循环形成中的诊断价值及相关性 [J]. 中国医学创新, 2021, 18 (29): 129-132. DOI: 10.3969/

- j.issn.1674-4985.2021.29.031.
- [6] 康竹青, 刁景兰. 冠心病患者PCI手术前后FGF-21、VEGF变化及其与心功能的关系 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16 (8): 883-886. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2021.08.012.
- [7] 荣钰, 董莉. 血清MMP-9, TIMP-1及VEGF水平检测对冠状动脉支架内再狭窄诊断的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36 (1): 161-164. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.039.
- [8] 李雅琪, 程亚辉, 刘蓉. 冠心病单支病变经皮冠状动脉介入治疗围术期血清血管内皮生长因子的变化 [J]. 心脑血管病防治, 2015, 15 (5): 411, 414. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2015.05.22.
- [9] 井晓, 杨妙迎. 血清NT-proBNP、H-FABP、VEGF-B对冠心病病情及心功能的预测价值 [J]. 医学临床研究, 2023, 40 (1): 85-87, 91. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2023.01.025.
- [10] YADAV B K, YADAV R, CHANG H, et al. Genetic polymorphisms rs699947, rs1570360, and rs3025039 on the VEGF gene are correlated with extracranial internal carotid artery stenosis and ischemic stroke [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47 (2): 144-155.
- [11] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (9): 680-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [12] 中华医学会心血管病学分会. 心血管疾病防治指南和共识-2011 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 57-59.
- [13] 党晶艺, 郝启萌, 蒋娜, 等. 血清脂蛋白(a)、 β_2 微球蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28 (8): 702-706. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.08.012.
- [14] LAMPREA-MONTEALEGRE J A, MCCLELLAND R L, GRAMS M, et al. Coronary heart disease risk associated with the dyslipidaemia of chronic kidney disease [J]. *Heart*, 2018, 104 (17): 1455-1460. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312794.
- [15] 殷昌斌, 张健平, 任慧, 等. 血清胆红素、NO、ET-1、VEGF水平联合检测对冠心病诊断价值 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (6): 1121-1125. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.026.
- [16] 周秋香, 朱妍, 江伟伟, 等. 冠心病患者幽门螺杆菌感染与血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9和冠脉病变的相关性 [J]. 心脏杂志, 2021, 33 (2): 148-150, 155. DOI: 10.12125/j.chj.202009043.
- [17] 马卓, 吴迪, 周游. 血管内皮生长因子对冠状动脉内皮的保护作用 [J]. 中国心血管病研究, 2017, 15 (8): 681-683. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2017.08.003.
- [18] 陈冠鹏, 包浔娜, 何星球, 等. 冠心病患者血清胆红素水平与血管内皮功能的相关性 [J]. 海南医学, 2017, 28 (16): 2590-2592. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.16.003.
- [19] 孙立平, 周霞, 刘炬, 等. 从调控血管内皮生长因子及其受体激活Notch信号通路角度探讨地稗醇促血管新生及神经功能重塑作用 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (11): 63-68. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.261.
- [20] 张国英. 血清HIF-1 α 和VEGF与冠心病严重程度的相关性 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (5): 879-880. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.05.048.
- [21] 杨晓云, 郭靖涛, 刘长飞, 等. 血管内皮生长因子、支架直径和支架长度对支架内再狭窄的联合预测价值 [J]. 心脏杂志, 2020, 32 (5): 485-489. DOI: 10.12125/j.chj.202005024.
- [22] HARTIKAINEN J, HASSINEN I, HEDMAN A, et al. Adenoviral intramyocardial VEGF-D Δ N Δ C gene transfer increases myocardial perfusion reserve in refractory angina patients: a phase I/IIa study with 1-year follow-up [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (33): 2547-2555. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx352.
- [23] STEWART D J, HILTON J D, ARNOLD J M O, et al. Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF (121) (AdVEGF121) versus maximum medical treatment [J]. *Gene Ther*, 2006, 13 (21): 1503-1511. DOI: 10.1038/sj.gt.3302802.
- [24] 马丽霞, 傅广, 黄树斌, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病侧支循环形成与VEGF-A基因多态性相关性研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10 (11): 1339-1342, 1347. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.11.16.
- [25] KADDU-MULINDWA D, ROSOŁOWSKI M, ZIEPERT M, et al. VEGFR2 and VEGFA polymorphisms are not associated with an inferior prognosis in Caucasian patients with aggressive B-cell lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106 (1): 100-104. DOI: 10.1111/ejh.13526.
- [26] 肖庆博, 郭霞, 吴丽娥, 等. 血管内皮生长因子及其基因多态性与脑微出血的关系 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34 (15): 2557-2559, 2556. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.15.002.
- [27] 何皓, 曲益莹. 冠心病患者血管内皮生长因子+450C/G基因多态性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31 (8): 757-759. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.08.009.
- [28] 王雨东, 李传伟, 何多芬, 等. 高血压伴或不伴2型糖尿病患者血压晨峰与冠脉病变严重程度的相关性 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39 (1): 89-94. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201607070.
- [29] 景晓霞. 冠心病合并糖尿病患者体重指数与冠脉病变程度的相关性分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [30] 刘正阳. 低体质指数与冠状动脉病变严重程度的相关性分析 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.

(收稿日期: 2023-11-02; 修回日期: 2024-01-11)

(本文编辑: 陈素芳)