

辛伐他汀治疗急性心肌梗死的作用机制研究

赵文萃^{1*}, 张艳萍², 房颖³(1. 长春208医院药剂科, 长春 130062; 2. 长春208医院心脏介入科, 长春 130062; 3. 长春208医院质控科, 长春 130062)

中图分类号 R542.2² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0763-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.16

摘要 目的: 研究辛伐他汀治疗急性心肌梗死(AMI)的作用机制。方法: 将64例首次发作的AMI患者随机均分为辛伐他汀组和安慰剂组, 另选择30例正常志愿者作为对照组。所有患者发病后24 h内即进行经皮冠状动脉再灌注治疗, 入院3 d后分别给予辛伐他汀20 mg/d和安慰剂治疗, 持续治疗6个月。比较各组患者(正常志愿者)血浆中可溶性酪氨酸激酶1(sFlt-1)、血管内皮生长因子(VEGF)和胚胎生长因子(PIGF)的水平, 以及辛伐他汀组、安慰剂组患者的左心室功能, 并探讨sFlt-1、VEGF、PIGF水平同左心室功能的关系。结果: 患者AMI发作的急性期内sFlt-1水平降低, 显著低于对照组($P < 0.05$), 治疗2周时逐渐升高; 而游离VEGF、PIGF水平在急性期升高, 显著高于对照组($P < 0.05$), 治疗2周时逐渐降低。同安慰剂组患者比较, 治疗6个月时辛伐他汀组患者sFlt-1的水平显著增高($P < 0.05$), 游离VEGF、PIGF水平显著降低($P < 0.05$)。辛伐他汀组患者治疗6个月时的左心室射血分数(LVEF)显著高于安慰剂组($P < 0.05$), 而左室舒张末期容积指数(LVEDVI)、左室收缩末期容积指数(LVESVI)相比安慰剂组有下降趋势。LVEF的变化同sFlt-1水平呈正相关, 而同游离VEGF、PIGF水平呈负相关。结论: AMI患者sFlt-1与游离VEGF、PIGF水平的变化趋势相反。使用辛伐他汀可增加sFlt-1水平, 降低VEGF与PIGF水平, 从而有利于AMI后期左心室功能的恢复。**关键词** 辛伐他汀; 急性心肌梗死; 可溶性酪氨酸激酶1; 血管内皮生长因子; 胚胎生长因子; 左心室功能

Mechanism of Simvastatin in the Treatment of Acute Myocardial Infarction

ZHAO Wen-cui¹, ZHANG Yan-ping², FANG Ying³(1. Dept. of Pharmacy, Changchun No. 208 Hospital of PLA, Changchun 130062, China; 2. Dept. of Interventional Cardiology, Changchun No. 208 Hospital of PLA, Changchun 130062, China; 3. Dept. of Quality Control, Changchun No. 208 Hospital of PLA, Changchun 130062, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the mechanism of simvastatin in the treatment of acute myocardial infarction (AMI). **METHODS:** 64 patients with first attack of AMI were randomly divided into simvastatin group and placebo group, and other 30 healthy volunteers were included in control group. All patients received percutaneous coronary reperfusion within 24 h after attack, and 3 days after admission they were given simvastatin 20 mg/d and placebo for consecutive 6 months. The plasma levels of soluble tyrosine kinase 1 (sFlt-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and embryonic growth factor (PIGF) were compared among 3 groups. The left ventricular function of patients were compared between simvastatin group and placebo group, and the relationship of plasma levels of sFlt-1, VEGF and PIGF with left ventricular function was also discussed. **RESULTS:** In the acute phase of AMI, the plasma level of sFlt-1 in patients were lowered and significantly lower than that of control group ($P < 0.05$), and then increased gradually after 2 weeks. The plasma levels of free VEGF and PIGF in patients were increased and significantly higher than those of control group ($P < 0.05$), and then decreased gradually after 2 weeks. Compared with placebo group, the plasma level of sFlt-1 in simvastatin group were significantly increased after 6 months of treatment ($P < 0.05$), while the plasma levels of free VEGF and PIGF decreased significantly ($P < 0.05$). LVEF of simvastatin group was significantly higher than that of placebo group after 6 months of treatment ($P < 0.05$); while LVEDVI and LVESVI of simvastatin group were decreased, compared with placebo group. The change of LVEF displayed a moderate positive correlation to the change of sFlt-1, and a moderate negative correlation to the change of free VEGF and PIGF. **CONCLUSIONS:** The change trend of sFlt-1 is the opposite of the plasma levels of free VEGF and PIGF. Simvastatin can increase plasma level of sFlt-1 but decrease plasma levels of VEGF and PIGF. These changes concerned with the recovery of left ventricular function of AMI patients at later stage.

KEYWORDS Simvastatin; Acute myocardial infarction; Soluble tyrosine kinase 1; Vascular endothelial growth factor; Embryonic growth factor; Left ventricular function

随着我国进入老龄化社会, 缺血性心脏病的发生率逐年升高。目前, 他汀类药物在心血管疾病治疗中应用广泛, 这类药物除能改善患者血脂代谢外, 还能降低冠状动脉性心脏病

(Coronary artery disease, CAD)患者血浆中游离血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平。而VEGF作为内皮细胞特异的丝裂原^[1-2], 参与人体许多病理过程, 包括组织血管再生、炎症反应等, 是目前已知最强、最主要的诱导血管疾病发生的生长因子^[3]。为了更好地了解辛伐他

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: zhaowencuijl@163.com

汀的作用机制,为临床药物应用提供理论基础,笔者通过本试验研究了辛伐他汀对急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)患者血浆中可溶性酪氨酸激酶1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、VEGF和胚胎生长因子(Placenta growth factor, PIGF)水平的影响及其与左心室功能恢复的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为2012年10月—2013年2月在我院治疗的64例首次发作AMI的患者,所有患者在发病后24 h内立即进行经皮冠状动脉再灌注治疗。AMI的诊断标准:持续性胸痛 ≥ 30 min;标准12导联心电图检查显示2个及以上的连续导联ST段升高 >0.2 mV;血清中肌酸激酶升高大于上限值2倍。本研究排除总胆固醇 >240 mg/dl或使用了降脂药物治疗的患者。将所有患者按随机数字表法均分为辛伐他汀组和安慰剂组,另外选择30例经血管造影检查冠状动脉与左心室正常的志愿者作为对照组。各组患者(正常志愿者)性别、年龄、实验室检查等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1[注:吸烟定义为 ≥ 10 支烟/天,时间 ≥ 10 年;高血压定义为 $>140/90$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),或使用了降压药治疗;BMI为体质量指数;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;CAD为冠状动脉疾病;Killip分级为AMI所致心力衰竭临床分级;CK-MB为肌酸激酶同工酶]。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或家属均签署了知情同意书。

表1 各组患者(正常志愿者)基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients and healthy volunteers among groups($\bar{x} \pm s$)

项目	辛伐他汀组(n=32)	安慰剂组(n=32)	对照组(n=30)	P
年龄,岁	64.5 \pm 2.1	62.7 \pm 2.2	64.1 \pm 1.1	>0.05
男性患者比例,%	68	72	75	>0.05
BMI,kg/m ²	23.3 \pm 0.6	24.5 \pm 0.6	24.5 \pm 0.6	>0.05
吸烟比例,%	56	48	55	>0.05
高血压比例,%	72	64	70	>0.05
糖尿病比例,%	60	64	55	>0.05
总胆固醇,mg/dl	196 \pm 8	202 \pm 8	198 \pm 5	>0.05
甘油三酯,mg/dl	133 \pm 17	143 \pm 12	124 \pm 8	>0.05
HDL-C,mg/dl	46 \pm 3	45 \pm 3	49 \pm 2	>0.05
LDL-C,mg/dl	120 \pm 6	116 \pm 7	115 \pm 4	>0.05
MI位置比例,%				
前部	52	56		>0.05
内部	28	20		>0.05
其他	20	24		>0.05
CAD范围比例,%				
1支	36	48		>0.05
2支	40	32		>0.05
3支	24	20		>0.05
Killip分级比例,%				
I级	72	64		>0.05
II~III级	28	36		>0.05
CK-MB,ng/ml	266 \pm 45	294 \pm 77		>0.05
再灌注时间,h	6.4 \pm 0.9	6.1 \pm 0.8		>0.05

1.2 给药方法

辛伐他汀组患者口服辛伐他汀(北京双鹭药业股份有限公司,规格:10 mg/片)20 mg/d;安慰剂组患者口服安慰剂(与

辛伐他汀相同外观的药片),用法用量同辛伐他汀组患者。两组患者均采用双盲法给药(患者和医务人员均不知情),在入院3 d后开始给药,持续治疗6个月。

1.3 血浆样本收集及相关指标测定

在患者心肌损伤急性期,收治后立即静脉采血,前24 h内每隔4 h采血1次;在治疗2周和6个月时分别再采血1次。对照组在上述3个时间点也同时进行静脉采血。血浆样品用抗凝采血管采集后立即以有效离心半径15 cm、离心速度3 000 r/min离心10 min,4 ℃条件下分装,冻存于-80 ℃冰箱中备用。相关指标采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法进行测定。sFlt-1 ELISA试剂盒购自美国R&D公司,所有步骤根据试剂盒说明书进行,该试剂盒能够检测血浆中全部sFlt-1,包括结合到VEGF与PIGF上的。VEGF、PIGF通过竞争ELISA法进行检测;白介素(IL)-8采用夹心ELISA法进行检测(试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司)。sFlt-1、游离VEGF、游离PIGF、总VEGF的检测下限分别是14.4、9.7、0.195 ng/ml。血清C反应蛋白(CRP)使用速率散射比浊法检测。总胆固醇、LDL-C、HDL-C、甘油三酯、糖化血红蛋白(HbA_{1c})等常规指标采用BS300迈瑞生化分析仪检测。

1.4 左心室功能检测

在患者AMI急性期、治疗2周和6个月这3个时间点进行心导管插入。治疗2周和6个月时进行左心室造影,测量左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期容积指数(Left ventricular end diastolic volume index, LVEDVI)与左室收缩末期容积指数(Left ventricular end systolic volume index, LVESVI)。

1.5 统计学分析

数据统计分析采用SPSS 16.0软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用非配对 t 检验比较;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验比较。应用线性回归方法分析sFlt-1、VEGF、PIGF水平同左心室功能的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者(正常志愿者)血浆中细胞因子水平比较

患者AMI发作的急性期内sFlt-1水平降低,显著低于对照组($P<0.05$),治疗2周时逐渐升高;而游离VEGF、PIGF水平在急性期升高,显著高于对照组($P<0.05$),治疗2周时逐渐降低。同安慰剂组患者比较,治疗6个月时辛伐他汀组患者sFlt-1的水平显著增加($P<0.05$),游离VEGF和PIGF水平显著降低($P<0.05$),详见图1。

2.2 两组患者实验室检查指标、左心室功能和用药频率比较

两组患者治疗2周时的血脂等实验室指标、左心室功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);辛伐他汀组患者治疗6个月时的LVEF显著高于安慰剂组($P<0.05$),而LVEDVI、LVESVI相比安慰剂组有下降趋势;治疗期间,两组患者心血管用药频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者实验室检查指标、左心室功能和用药频率比较详见表2(注:SBP为收缩压;LVEDP为左心室舒张末期压强;CI为心脏指数;ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB为血管紧张素II受体阻滞药;SU为磺酰脲类药物);两组患者LVEF比较详见图2。

2.3 患者治疗期间sFlt-1、VEGF、PIGF血浆水平的变化与左心室功能的关系

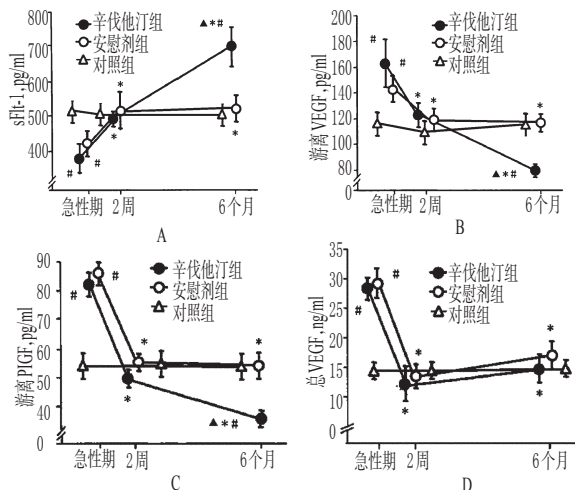


图1 各组患者(正常志愿者)血浆中细胞因子水平比较

A. sFlt-1水平比较; B. 游离 VEGF 水平比较; C. 游离 PIGF 水平比较; D. 总 VEGF 水平比较; * 与本组心肌梗死急性期比较差异有统计学意义, $P < 0.05$; # 与对照组同时时间点比较差异有统计学意义, $P < 0.05$; ▲ 与安慰剂组同时时间点比较差异有统计学意义, $P < 0.05$

Fig 1 Comparison of plasma cytokine level of patients (healthy volunteers) among groups

A. comparison of sFlt-1 level; B. comparison of free VEGF level; C. comparison of free PIGF level; D. comparison of total VEGF levels; * means there was statistically significant difference in acute phase of myocardial infarction, $P < 0.05$; # means there was statistically significant difference, compared with control group, $P < 0.05$; ▲ means there was statistically significant difference, compared with placebo group, $P < 0.05$

患者治疗2周到6个月时, LVEF的变化同sFlt-1水平呈中等程度的正相关($r = 0.34, P = 0.02$), 而同游离 VEGF、PIGF水平呈中度程度的负相关($r = -0.33, P = 0.02; r = -0.38, P < 0.01$), 详见图3。

3 讨论

目前, 辛伐他汀是治疗冠心病尤其是治疗AMI的主要药物之一。除降脂作用之外, 辛伐他汀具有抑制炎症、抗心室重塑、改善神经体液调节、改善血管内皮功能、抗氧化等作用^[4]。sFlt-1是VEGF与PIGF的主要受体之一, 由血管内皮层与胚胎Flt基因选择性剪切产生^[5]。sFlt-1在血液中可以同VEGF、PIGF结合, 从而降低了可结合血管内皮受体的游离VEGF、PIGF水平。所以, sFlt-1水平决定了血浆中游离的VEGF、PIGF水平及生理活性。本研究结果证实, 同健康志愿者相比, AMI患者在心肌梗死急性期sFlt-1水平显著下降, 而游离VEGF、PIGF水平显著升高, 在治疗2周时, 上述指标的水平恢复到同健康志愿者相近。笔者推测在心肌梗死急性期VEGF、PIGF水平的升高, 可能是心肌缺血后诱导新生血管生成的一种适应机制。sFlt-1是一种天然的VEGF、PIGF拮抗剂, sFlt-1水平的降低有助于VEGF、PIGF的促血管生成活性发挥。本研究还发现, AMI患者使用辛伐他汀治疗6个月时, 同安慰剂组相比, sFlt-1水平显著升高, 而游离VEGF、PIGF水平显著降低。说明辛伐他汀是通过提高sFlt-1水平发挥作用的, 而且这些变化在AMI发生2周到6个月内与心肌梗死左心室功能的改变相关, 即LVEF的变化同sFlt-1水平呈中度正相关, 而同游离VEGF、PIGF水平呈中度负相关。VEGF与PIGF诱导的

表2 两组患者实验室检查指标、左心室功能和用药频率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of laboratory indicators, left ventricular function and medication frequency in AMI patients between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	辛伐他汀组(n=32)		安慰剂组(n=32)	
	2周	6个月	2周	6个月
实验室检查指标				
总胆固醇, mg/ml	201 ± 8	166 ± 8**	209 ± 8	201 ± 8
LDL-C, mg/ml	130 ± 6	87 ± 8**	122 ± 7	116 ± 7
HDL-C, mg/ml	49 ± 3	54 ± 3	46 ± 3	50 ± 3
甘油三酯, mg/ml	134 ± 15	117 ± 13	139 ± 12	133 ± 21
HbA1c, %	6.2 ± 0.3	6.0 ± 0.2	6.2 ± 0.2	6.0 ± 0.2
SBP, mm Hg	129 ± 6	124 ± 5	123 ± 4	126 ± 4
CRP, mg/ml	0.80 ± 0.26	0.11 ± 0.05*	0.74 ± 0.20	0.16 ± 0.03*
IL-8, mg/ml	77.9 ± 3.1#	77.6 ± 3.5	91.8 ± 5.0	76.7 ± 5.9*
BMI, kg/m ²	22.8 ± 0.5	23.0 ± 0.6	23.5 ± 0.5	24.4 ± 0.6
左心室功能				
LVEF, %	54.3 ± 2.3	63.5 ± 2.7**	53.5 ± 0.5	55.2 ± 2.6
LVEDVI, ml/m ²	94.2 ± 3.3	93.0 ± 3.1	95.8 ± 4.9	99.1 ± 3.5
LVESVI, ml/m ²	41.2 ± 4.4	34.0 ± 3.1	42.3 ± 4.7	43.5 ± 6.3
LVEDP, mm Hg	13.1 ± 0.9	13.8 ± 0.9	14.3 ± 1.5	14.0 ± 0.7
CI, L/(min·m ²)	2.9 ± 0.1	3.0 ± 0.1	2.8 ± 0.7	2.8 ± 0.1
心血管用药频率				
ACEI, %	76	64	64	52
ARB, %	24	32	36	40
β受体阻滞药, %	20	16	12	8
钙离子通道阻滞药, %	36	44	32	40
阿司匹林, %	100	96	100	100
噻氯匹定, %	76	20*	72	20*
SU, %	8	8	8	12
胰岛素, %	12	12	8	8

注: 与本组治疗2周时比较, * $P < 0.05$; 与安慰剂组同时时间点比较, * $P < 0.05$

Note: vs. the same group after 2 weeks of treatment, * $P < 0.05$; vs. placebo group at same time points, * $P < 0.05$

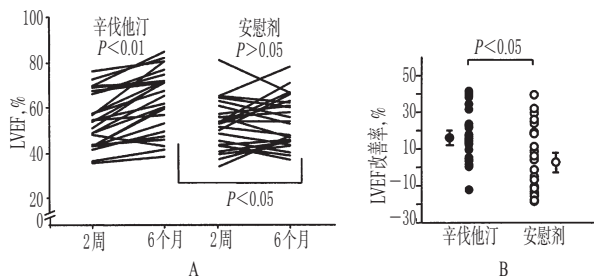


图2 两组患者LVEF比较

A. LVEF水平比较; B. LVEF改善率比较

Fig 2 Comparison of LVEF in patients between 2 groups

A. comparison of LVEF level; B. comparison of LVEF improvement rate
血管生成在短期内可改善心肌供血, 但从长期看, 斑块内新生血管形成却与斑块破裂、血管壁出血及不稳定性心绞痛高度相关。Hahn JY等^[6]研究了不稳定性心绞痛与斑块中新生血管间的关系。结果表明, 在18例有不稳定性心绞痛的标本中, 9例(50%)有大量新生血管形成, 由此认为斑块血管生成区域有大量的细胞增殖, 这包括巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞, 新生内皮细胞上VCAM-1、ICAM-1、E-选择素等黏附分子表达增加, 导致病变中炎症细胞的浸润增加, 加速了粥样硬化,

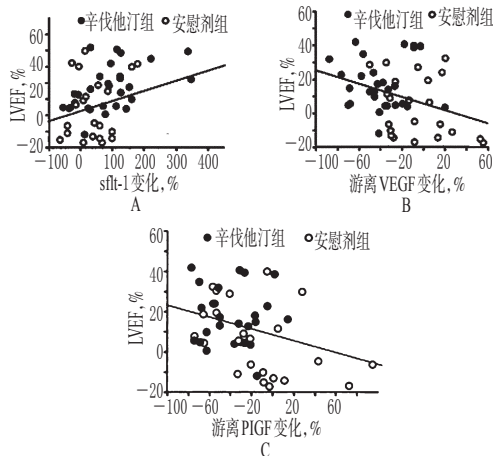


图3 患者LVEF与细胞因子水平的相关性

A. LVEF与sFlt-1水平的相关性; B. LVEF与游离VEGF水平的相关性; C. LVEF与游离PIGF水平的相关性

Fig 3 Correlation of LVEF with cytokine level of patients

A. the correlation between LVEF and sFlt-1; B. the correlation between LVEF and free VEGF; C. the correlation between LVEF and free PIGF

使心肌供血进一步下降, 心功能减弱, 最重要的是新生血管由于管壁发育不完善而易碎, 导致斑块内出血、斑块破裂和血栓形成。这与本研究的结论是一致的。尽管辛伐他汀诱导的血浆sFlt-1及游离VEGF、PIGF水平改变的长期临床意义仍需要进一步研究, 但VEGF升高对心肌功能的恢复从长期来看是不利的^[7]。

本研究观察到总VEGF(包括sFlt-1结合的VEGF与游离VEGF)的变化趋势同游离VEGF相似。与安慰剂组相比, 辛伐他汀组治疗不影响血液循环中总VEGF水平, 导致游离VEGF降低的机制主要是增加了sFlt-1的水平, 而非改变VEGF同受体的结合。VEGF与PIGF属于相同家族, 在病理条件下的血管生成过程中起到协同作用。研究表明, VEGF可与Fms样酪氨酸激酶1(Flt-1, sFlt-1属于Flt-1中的一种)、Flk-1/KDR结合。Flk-1/KDR主要表达于血管内皮层, 可介导VEGF诱导的血管生成^[8]; Flt-1表达于内皮细胞与炎性细胞, 故VEGF与PIGF也有促进免疫反应的功能, 二者可以通过Flt-1促进动脉粥样硬化^[9]。据报道, VEGF与PIGF能够刺激多种炎性细胞的产生, 包括单核细胞、内皮细胞、IL-8及其他炎性分子的产生, 当心肌损伤后, 这些炎性因子能够抑制心室的功能^[10]。因此, VEGF和PIGF能够促进炎症反应, 上述炎性因子是VEGF和PIGF影响心肌损伤后心室功能的因素之一。

研究指出, 不同免疫反应试验中总VEGF与游离VEGF的水平可能显著不同。这是因为检测的结果受多种因素的影响, 包括校准品的质量以及试验中抗体的特性^[11]。本研究中总VEGF水平远远高于游离VEGF水平, 此差异可能是由于VEGF抗体、标准品、反应系统不同以及竞争结合ELISA与双抗夹心ELISA两种检测方法灵敏度不同造成的。另外, 本研究中心肌损伤慢性期患者游离PIGF水平也高于其他研究^[12], 但其原因仍不清楚, 不排除辛伐他汀外的其他药物可能会影响PIGF的水平。

综上所述, AMI患者sFlt-1与游离VEGF、PIGF水平的变化趋势相反, 使用辛伐他汀可增加sFlt-1水平, 降低VEGF与

PIGF水平, 从而有利于AMI后期左心室功能的恢复。由于本研究纳入观察的样本量较小, 此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 包海燕. 他汀类药物在治疗心血管疾病的临床应用与进展[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(6): 18.
- [2] 张丽丽, 戴秋艳. 辛伐他汀对血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(12): 943.
- [3] Qu Z, Xu H, Tian Y, et al. Atorvastatin improves micro-environment to enhance the beneficial effects of BMSCs therapy in a rabbit model of acute myocardial infarction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(2): 380.
- [4] 朱源生. 辛伐他汀对慢性心衰患者心功能和炎性因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(11): 52.
- [5] Suzuki H, Ohkuchi A, Matsubara S, et al. Effect of recombinant placental growth factor 2 on hypertension induced by full-length mouse soluble fms-like tyrosine kinase 1 adenoviral vector in pregnant mice[J]. *Hypertension*, 2009, 54(5): 1129.
- [6] Hahn JY, Kim HJ, Choi YJ, et al. Effects of atorvastatin pretreatment on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(6): 1026.
- [7] Rosano JM, Cheheltani R, Wang B, et al. Targeted delivery of VEGF after a myocardial infarction reduces collagen deposition and improves cardiac function[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2012, 3(2): 237.
- [8] Gray RT, O'Donnell ME, Maxwell P, et al. Long-term follow-up of immunocytochemical analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF), and its two receptors, VEGF-R1 (Flt-1) and VEGF-R2 (Flk-1/KDR), in oesophagogastric cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2013, 28(1): 63.
- [9] Walkowicz W, Gasior Z, Dabek J. The impact of prior revascularization procedures on outcome of percutaneous coronary intervention in ACS[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2011, 30(175): 10.
- [10] Martinez-Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, et al. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(6): 998.
- [11] Bando H, Weich HA, Brokelmann M, et al. Association between intratumoral free and total VEGF, soluble VEGFR-1, VEGFR-2 and prognosis in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(3): 553.
- [12] Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain[J]. *JAMA*, 2004, 291(4): 435.

(收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2015-01-13)

(编辑: 周 箐)