

CTGF、TGF- β 1与非ST段抬高型急性冠脉综合征患者冠脉病变程度相关性的研究进展

孙嘉玉¹, 孙宓颖^{2*}

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院心血管内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月26日

摘要

CTGF (结缔组织生长因子)和TGF- β 1 (转化生长因子- β 1)是两种具有广泛生物学活性的细胞信号分子, 参与细胞增殖、迁移、分化及细胞外基质的合成与沉积, 尤其在纤维化过程中起重要作用。TGF- β 1是CTGF表达的最强诱导剂之一, 两者在多种病理过程中表现出协同作用。目前, 已有大量研究表明两者在心肌纤维化中起到关键作用。同时多项研究表明, 血清CTGF和TGF- β 1水平与冠状动脉粥样硬化的发展进程存在密切关系, 可为临床提供更敏感的疾病评估指标。其与冠状动脉病变复杂及严重程度的相关性, 一直作为近年来学者的研究热点。非ST段抬高急性冠状动脉(冠脉)综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)的核心病理机制为冠状动脉粥样病变基础上继发血栓形成和/或痉挛。临床上NSTEMI-ACS患者在冠状动脉狭窄基础上, 往往同时伴有弥漫性多支血管病变。本文旨在分析NSTEMI-ACS患者中CTGF和TGF- β 1水平与SYNTAX评分之间的相关性并进行比较。

关键词

结缔组织生长因子(CTGF), 转化因子生长因子(TGF- β 1), 非ST段抬高急性冠脉综合征(NSTEMI-ACS), 冠状动脉病变程度

Research Progress on the Correlation between CTGF, TGF- β 1 and the Degree of Coronary Lesions in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

Jiayu Sun¹, Miying Sun^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 孙嘉玉, 孙宓颖. CTGF、TGF- β 1 与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者冠脉病变程度相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1827-1833. DOI: 10.12677/acm.2025.1551563

Abstract

CTGF (connective tissue growth factor) and TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) are two cell signaling molecules with extensive biological activities, participating in cell proliferation, migration, differentiation, and the synthesis and deposition of extracellular matrix, especially playing a significant role in the process of fibrosis. TGF- β 1 is one of the strongest inducers of CTGF expression, and the two exhibit a synergistic effect in various pathological processes. Currently, numerous studies have demonstrated that they play a crucial role in myocardial fibrosis. Meanwhile, multiple studies have shown that the levels of serum CTGF and TGF- β 1 are closely related to the development process of coronary atherosclerosis, providing more sensitive disease assessment indicators for clinical practice. The correlation between them and the complexity and severity of coronary artery lesions has been a research hotspot in recent years. The core pathological mechanism of non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) lies in the secondary thrombosis and/or spasm on the basis of coronary atherosclerotic lesions. Clinically, patients with NSTEMI often have diffuse multi-vessel lesions in addition to coronary artery stenosis. This article aims to analyze and compare the correlation between the levels of CTGF and TGF- β 1 and the SYNTAX score in patients with NSTEMI.

Keywords

Connective Tissue Growth Factor (CTGF), Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1), Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTEMI), Degree of Coronary Artery Lesion

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)作为冠心病的主要临床类型,可依据病理特征及辅助检查分为 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)。其中, NSTEMI 与 UA 在发病机制和临床特征方面具有高度相似性,因此在临床被统称为 NSTEMI-ACS [1]。近年来,我国 ACS 的发病率持续攀升,且大部分患者首次就诊均在急诊科完成[2]。NSTEMI-ACS 作为 ACS 的主要亚型,占比接近 70%,已成为当前最常见的 ACS 类型,且其并发症发生率高,临床预后较差。大多数 NSTEMI-ACS 患者接受侵入性治疗,虽然现护理流程和血运重建技术已显著改善,但 NSTEMI-ACS 患者的病死率仍未得到有效控制, NSTEMI-ACS 也因其高死亡风险而备受关注[3]-[5]。

相比 STEMI, NSTEMI-ACS 患者虽无持续性 ST 段抬高,但其冠状动脉病变往往更为弥漫。对于临床医生来说,早期对 NSTEMI-ACS 患者进行风险评估与识别,为后续抢救争取时间是实现高效急救的关键。

冠状动脉病变是 NSTEMI-ACS 的核心病理机制, 早期准确评估患者冠状动脉狭窄复杂及严重程度对临床决策具有重要意义。通过及时判断血管病变的复杂及严重性, 能够为制定个体化治疗方案提供依据, 从而减少不良事件发生率, 最终改善患者的临床结局[6], 因此早期评估患者冠脉病变复杂及严重程度极为重要。

现临床上多用心肌损伤标志物、GRACE 评分对 ACS 患者进行风险评估。循环快速检测肌钙蛋白 cTnI 在 NSTEMI-ACS 患者早期识别与诊断中应用广泛, 也可反映疾病严重程度与预后[7]。GRACE 评分则是联合观测生命体征、实验室检测结果及心电图变化等综合评估指标[8]。是 ACS 短期、长期风险预测的敏感工具[9]。也有研究提示二者联合可有效提升 MI 的早期诊断效能[10]。然而, 无论 cTnI、GRACE 评分还是二者联合, 均不能用于评估 NSTEMI-ACS 患者的冠脉病变的复杂及严重程度。且风险评估是一个连续的过程, 需根据临床情况动态考量, 即使分层相同, 但冠脉病变的复杂、严重程度不同, 可出现不同的终点事件。临床医生将通过多种检查评估 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变的严重程度, 其中冠状动脉造影检查(Coronary Angiography, CAG)是诊断的“金标准”。目前临床上常采用 SYNTAX 评分[11]系统评估患者冠状动脉病变的复杂及严重程度, 该评分体系基于冠状动脉造影结果对 NSTEMI 患者进行量化分析。研究表明 SYNTAX 评分与病变严重程度呈正相关, 分数越高提示冠状动脉病变越复杂、严重。

冠脉病变的复杂程度直接影响 NSTEMI-ACS 患者手术风险及预后[12]。因此, 若在术前能初步了解患者的冠脉病变情况, 对于医生及患者来说具有诸多好处。可以提高诊断准确性, 明确病变位置和程度, 减少漏诊和误诊; 可优化手术方案, 为不同患者制定个性化的手术计划, 大大程度减少手术时间; 可降低手术风险, 通过识别高风险患者, 采取预防措施, 降低并发症发生率, 提高手术安全性; 可减少医疗成本, 对于病变轻微的患者, 避免不必要的手术; 对于患者及家属来说, 术前了解病变可增加信心、减少焦虑。且对于体弱、高龄、合并碘剂过敏或肝肾功能不全以及经济条件受限的患者, 通过非侵入性检查评估冠状动脉病变程度, 有助于制定个体化治疗方案。不仅能优化患者的危险分层, 还能显著改善 NSTEMI-ACS 患者的临床预后。因此, 临床上亟需开发简便、经济、微创且安全性高的检测方法, 用于术前评估 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变的复杂及严重程度。

因此, 本研究旨在探索新型无创指标与 Gensini 评分的相关性, 为 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变程度评估提供更便捷的临床工具。

2. NSTEMI-ACS 与心肌纤维化

大多数的 NSTEMI-ACS 是由于原有狭窄病变的冠状动脉由于各种原因导致急性或亚急性心肌供血减少和缺血加重所造成。NSTEMI-ACS 通常是由非完全性冠脉闭塞或间歇性闭塞引起, 不稳定斑块的特点为以纤维帽薄、脂质核心大的易损斑块为主, 易发生破裂或侵蚀, 触发血小板聚集和血栓形成[13] [14]。NSTEMI-ACS 患者通常存在多个易损斑块, 对于 NSTEMI 来说其他非梗死相关血管也可能有高风险病变, 增加未来事件风险。NSTEMI-ACS 患者常合并多支冠状动脉病变或小血管弥漫性狭窄, 缺血范围可能较局限(如心内膜下), 但病变范围更广泛。在此过程中微血管功能障碍也可能参与发病, 导致心肌灌注不足。NSTEMI-ACS 患者的侧支循环通常较好, 因慢性缺血可促进侧支循环形成, 部分代偿主支血管狭窄, 避免透壁性梗死。

NSTEMI-ACS 的这些特点决定了它的心肌纤维化程度可能会更严重。因心肌缺血多局限于心内膜下层, 而透壁性坏死较少, 这种局灶性或层状坏死可能引起修复性纤维化; 多支病变或易损斑块, 可能经历多次亚临床缺血事件, 导致心肌反复微损伤, 累积性纤维化可能更显著; 长期低灌注或间歇性缺血可导致心肌细胞凋亡和间质纤维化, 尤其在未及时血运重建的情况下; 微循环障碍可导致心肌持续缺血, 促进纤维化; 易损斑块的炎症状态可持续激活心肌内炎症通路, 加速纤维化进程。

心肌梗死后, 心肌细胞因缺血缺氧发生坏死, 随后启动修复过程, 其中心肌纤维化是核心病理改变之一。心肌梗死作为始动因素, 通过多种途径诱发心肌纤维化进程。其中最重要的是心肌组织坏死后心肌氧供需之间平衡失调, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活[15]。但根据心肌梗死的时序演变, 急性期时心肌细胞虽通过多种途径开始激活, 但纤维化尚未启动, 因时间滞后性, 胶原合成需成纤维细胞活化、增殖及 ECM 重塑, 此过程至少需要 5~7 d 启动; 炎症优先, 急性期以清除坏死组织为主, 纤维化是修复后期的适应性反应。在对犬心肌梗死模型和人类尸检研究中[16][17], 均表明胶原纤维在 MI 后 5~7 d 才开始明显沉积, 早期主要是坏死和炎症。而瘢痕成熟(交叉连接胶原形成)则需要 2~4 w [18]。因此心肌梗死初期心肌纤维化水平不受此次梗死心肌的影响。

心肌纤维化的分子调控机制涉及多因子网络协同作用。研究表明, TGF- β 1、CTGF 构成关键调控轴: TGF- β 1 通过激活 SMAD 和 MAPK 信号转导通路, 上调 CTGF 表达; 而 CTGF 又可正反馈增强 TGF- β 1 的促纤维化效应, 形成级联放大环路。该调控网络可显著促进心肌成纤维细胞的胶原合成及细胞外基质沉积[19][20]。

3. CTGF、TGF- β 1 与纤维化

TGF- β 1 是一种多功能细胞因子, 属于 TGF- β 超家族成员, 在细胞生长、分化、免疫调节、组织修复和纤维化等生理和病理过程中发挥关键作用。可刺激成纤维细胞增殖, 促进胶原、纤连蛋白等细胞外基质(ECM)沉积, 与器官纤维化息息相关。而 CTGF 作为 TGF- β 1 关键的下游分子, 在 1988 年由 Almendral [21]等人在动物实验研究中首次发现, CTGF 是一种重要的细胞外基质调控蛋白, 广泛分布于肝脏、肾脏、肺脏、心脏及生殖系统等多种组织中。其合成和分泌主要由局部微环境刺激(如机械应力、炎症或损伤)触发, 多种细胞类型(包括成纤维细胞、上皮细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞等)均可产生 CTGF。此后 1991 年 Bradham [22]等人提出生理状态下, CTGF 在成人的各个器官及组织中均有基础量的表达, 通过介导细胞增殖、迁移及细胞外基质沉积, 参与组织修复、纤维化及血管生成等生理病理过程。其表达受 TGF- β 、血管紧张素 II 等因子调控, 并与整合素、生长因子受体等相互作用, 激活下游信号通路(如 ERK、Akt)。而在病理状态下, TGF- β 1 可显著激活多种细胞(如成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞等), 诱导其异常高表达 CTGF, 可驱动多种疾病的进展。随着研究的深入[23][24], CTGF 被证实是组织损伤修复和纤维化疾病进展的关键调控分子。其在多种慢性纤维化疾病中呈现持续性高表达, 且表达水平与纤维化程度呈显著相关性, 因此被视为驱动纤维化进程的核心开关。

目前, 越来越多的研究表明[25]-[28], CTGF 在纤维化疾病中占据枢纽地位, 其表达水平可作为评估纤维化进展的潜在生物标志物, 而且一定程度上能作为标志物反映器官纤维化程度。

4. CTGF、TGF- β 1 与 ACS

早在 1997 年 Oemar [29]等学者通过大量实验发现了正常血管组织几乎检测不到 CTGF 的表达, 而动脉粥样硬化病变的血管中该基因呈现显著高表达。研究表明[30], hCTGF 的 mRNA 及蛋白水平在动脉粥样硬化病变组织中显著上调, 表达量较正常血管高出 50~100 倍, 且主要富集于细胞外基质和纤维化区域, 尤其是纤维帽的肩部。这一发现提示, CTGF 可能通过促进细胞外基质的合成和内膜增厚参与动脉硬化的进展; 同时, 其介导的机制沉积可能增强纤维帽的稳定性, 从而影响斑块的病理进程。

相继在 1998 年 Hiromichi [31]团队通过结扎大鼠左冠状动脉构建心肌梗死模型, 观察到梗死区 CTGF mRNA 表达随时间推移成倍数上升, 提示该因子可能促进胶原沉积。此外, 在心肌重塑过程中, 非梗死区心肌组织同样出现 CTGF 的持续高表达。这种局部过表达的 CTGF 可刺激成纤维细胞增生[32][33]。在 2003 年[34]时有学者进一步证实了 CTGF 可能成为心肌梗死一种早期诊断标志物。李勇等学者研究显

示[35]在 STEMI 患者发病后不同时间点(1、2、7、14 天)及心绞痛患者入院后 24 小时内检测血清 CTGF 水平变化,发现其表达动态与传统心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶(CK-MB)的活性变化趋势存在关联。研究进一步证实 CTGF 浓度与心肌梗死范围呈正相关,提示该指标可用于临床评估心肌坏死面积。2016 年的一项研究[36]通过统计学分析发现,血清中 CTGF 和 TGF- β 1 的表达水平与冠状动脉狭窄程度存在相关性,提示这些生物标志物可能作为评估冠脉病变严重程度和进行风险分层的潜在指标。

基于上述分析及综合考量,动脉粥样硬化作为 NSTEMI-ACS 的基础病因,CTGF、TGF- β 1 在动脉粥样硬化的进展中起到关键作用,二者在 NSTEMI-ACS 的病理过程中同样起到不可替代的重要作用。但二者对于 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变的复杂及严重程度的相关性鲜有报道。

5. 结语与展望

CTGF、TGF- β 1 作为心肌纤维化指标,在冠状动脉粥样硬化疾病的进展中起到关键作用,但较少见其血清水平与冠脉病变复杂及严重程度相关性研究的发表。本研究旨在分析 TGF- β 1、CTGF 水平与 SYNTAX 评分的相关性。综合分析是否可以通过对 NSTEMI-ACS 患者的 CTGF、TGF- β 1 血清水平在术前对冠脉病变复杂及严重程度进行更细致的评估。

参考文献

- [1] 俞坤武, 曾秋棠. 《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)》解读[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(9): 697-700.
- [2] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 中国急救医学, 2019, 39(4): 301-308.
- [3] Denktas, A.E. (2021) Ischemia-Guided Approach versus Early Invasive Approach for NSTEMI-ACS: How Early Is Early? *Current Cardiology Reports*, 23, Article No. 34. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01462-x>
- [4] Bhatt, D.L., Lopes, R.D. and Harrington, R.A. (2022) Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*, 327, 662-675. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
- [5] Kotanidis, C.P., Mills, G.B., Bendz, B., Berg, E.S., Hildick-Smith, D., Hirlekar, G., et al. (2024) Invasive vs. Conservative Management of Older Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Individual Patient Data Meta-analysis. *European Heart Journal*, 45, 2052-2062. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae151>
- [6] Amsterdam, E.A. and Wenger, N.K. (2015) The 2014 American College of Cardiology ACC/American Heart Association Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Ten Contemporary Recommendations to Aid Clinicians in Optimizing Patient Outcomes. *Clinical Cardiology*, 38, 121-123. <https://doi.org/10.1002/clc.22354>
- [7] 张维, 辉红蕾, 李金龙, 许钟艺, 尹冶, 王玉明. 不同性别和年龄的非心肌梗死人群血清高敏心肌钙蛋白 T 水平差异[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(1): 31-36.
- [8] Granger, C.B., Goldberg, R.J., Dabbous, O., Pieper, K.S., Eagle, K.A., Cannon, C.P., et al. (2003) Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Archives of Internal Medicine*, 163, 2345-2353. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>
- [9] 黄振华, 廖瑾莉, 肖孝勇, 叶子, 蒋鹏, 陈伟栋, 等. GRACE 评分对急性胸痛患者 30 d 心血管不良事件的预测价值[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2018, 39(1): 82-86.
- [10] 张玲玲. 急诊科首次肌钙蛋白 I 联合 GRACE 评分对急性心肌梗死的预测价值分析[J]. 中国现代药物应用, 2025, 19(4): 74-77.
- [11] Farooq, V., Head, S.J., Kappetein, A.P. and Serruys, P.W. (2013) Widening Clinical Applications of the SYNTAX Score. *Heart*, 100, 276-287. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304273>
- [12] Serruys, P.W., Morice, M., Kappetein, A.P., Colombo, A., Holmes, D.R., Mack, M.J., et al. (2009) Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 360, 961-972. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804626>
- [13] Virmani, R., Kolodgie, F.D., Burke, A.P., Farb, A. and Schwartz, S.M. (2000) Lessons from Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20, 1262-1275. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1262>

- [14] Libby, P. (2002) Inflammation in Atherosclerosis. *Nature*, **420**, 868-874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>
- [15] Savarese, G., Edner, M., Dahlström, U., Perrone-Filardi, P., Hage, C., Cosentino, F., *et al.* (2015) Comparative Associations between Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers and Their Combination, and Outcomes in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *International Journal of Cardiology*, **199**, 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.051>
- [16] Jugdutt, B.I. and Amy, R.W.M. (1986) Healing after Myocardial Infarction in the Dog: Changes in Infarct Hydroxyproline and Topography. *Journal of the American College of Cardiology*, **7**, 91-102. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80265-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80265-0)
- [17] Fishbein, M.C., Meerbaum, S., Rit, J., Lando, U., Kanmatsuse, K., Mercier, J.C., *et al.* (1981) Early Phase Acute Myocardial Infarct Size Quantification: Validation of the Triphenyl Tetrazolium Chloride Tissue Enzyme Staining Technique. *American Heart Journal*, **101**, 593-600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)
- [18] Sun, Y. and Weber, K.T. (2000) Infarct Scar: A Dynamic Tissue. *Cardiovascular Research*, **46**, 250-256. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00032-8](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00032-8)
- [19] 谢亚芹, 刘宏伟, 李秀芬, 等. 转化生长因子- β 和结缔组织生长因子在慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化中的动态表达[J]. 解剖学杂志, 2011, 34(4): 446-449.
- [20] Jahan, N. and Hannila, S.S. (2015) Transforming Growth Factor β -Induced Expression of Chondroitin Sulfate Proteoglycans Is Mediated through Non-Smad Signaling Pathways. *Experimental Neurology*, **263**, 372-384. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.023>
- [21] Almendral, J.M., Sommer, D., Macdonald-Bravo, H., Burckhardt, J., Perera, J. and Bravo, R. (1988) Complexity of the Early Genetic Response to Growth Factors in Mouse Fibroblasts. *Molecular and Cellular Biology*, **8**, 2140-2148. <https://doi.org/10.1128/mcb.8.5.2140>
- [22] Bradham, D.M., Igarashi, A., Potter, R.L. and Grotendorst, G.R. (1991) Connective Tissue Growth Factor: A Cysteine-Rich Mitogen Secreted by Human Vascular Endothelial Cells Is Related to the SRC-Induced Immediate Early Gene Product CEF-10. *The Journal of Cell Biology*, **114**, 1285-1294. <https://doi.org/10.1083/jcb.114.6.1285>
- [23] Leask, A., Parapuram, S.K., Shi-wen, X. and Abraham, D.J. (2009) Connective Tissue Growth Factor (CTGF, CCN2) Gene Regulation: A Potent Clinical Bio-Marker of Fibroproliferative Disease? *Journal of Cell Communication and Signaling*, **3**, 89-94. <https://doi.org/10.1007/s12079-009-0037-7>
- [24] Lipson, K.E., Wong, C., Teng, Y. and Spong, S. (2012) CTGF Is a Central Mediator of Tissue Remodeling and Fibrosis and Its Inhibition Can Reverse the Process of Fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, **5**, S24. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-s1-s24>
- [25] Pan, L., Yamauchi, K., Uzuki, M., Nakanishi, T., Takigawa, M., Inoue, H., *et al.* (2001) Type II Alveolar Epithelial Cells and Interstitial Fibroblasts Express Connective Tissue Growth Factor in IPF. *European Respiratory Journal*, **17**, 1220-1227. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00074101>
- [26] Yokoi, H., Mukoyama, M., Sugawara, A., Mori, K., Nagae, T., Makino, H., *et al.* (2002) Role of Connective Tissue Growth Factor in Fibronectin Expression and Tubulointerstitial Fibrosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **282**, F933-F942. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00122.2001>
- [27] Hayashi, N., Kakimura, T., Soma, Y., *et al.* (2002) Connective Tissue Growth Factor Is Directly Related to Liver Fibrosis. *Hepatology-Troenterology*, **49**, 133-135.
- [28] Dean, R.G., Balding, L.C., Candido, R., Burns, W.C., Cao, Z., Twigg, S.M., *et al.* (2005) Connective Tissue Growth Factor and Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **53**, 1245-1256. <https://doi.org/10.1369/jhc.4a6560.2005>
- [29] Oemar, B.S. and Lüscher, T.F. (1997) Connective Tissue Growth Factor. Friend or Foe? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **17**, 1483-1489. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.8.1483>
- [30] Ross, R. (1999) Mechanisms of Disease: Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*, **41**, 376.
- [31] Ohnishi, H., Oka, T., Kusachi, S., Nakanishi, T., Takeda, K., Nakahama, M., *et al.* (1998) Increased Expression of Connective Tissue Growth Factor in the Infarct Zone of Experimentally Induced Myocardial Infarction in Rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **30**, 2411-2422. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0799>
- [32] Grotendorst, G.R. and Duncan, M.R. (2005) Individual Domains of Connective Tissue Growth Factor Regulate Fibroblast Proliferation and Myofibroblast Differentiation. *The FASEB Journal*, **19**, 729-738. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3217com>
- [33] Watts, K.L. and Spiteri, M.A. (2004) Connective Tissue Growth Factor Expression and Induction by Transforming Growth Factor- β Is Abrogated by Simvastatin via a Rho Signaling Mechanism. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **287**, L1323-L1332. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00447.2003>

- [34] 敖翔. CTGF 在心血管疾病中的研究进展[J]. 国外医学(生理、病理科学与临床分册), 2003(5): 466-468.
- [35] 李勇, 李莉, 祁春梅, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清结缔组织生长因子表达的研究[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(6): 540-542.
- [36] 张春阳. 结缔组织生长因子在冠状动脉狭窄形成中的作用及临床诊断价值研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2016.