

高原地区慢性肺心病心力衰竭患者血浆炎症因子、内皮素的变化及意义

刘小燕 董红梅 祁玉曙 袁春平 殷 和

摘要 目的 观察高原地区(海拔 2260 ~ 3500m)慢性肺心病右心衰竭患者血浆炎症细胞因子与内皮功能水平的变化及意义。方法 278 例高原地区慢性肺心病心力衰竭患者和 48 例正常对照组分别测定肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、内皮素(endothelin-1, ET-1)及肺动脉收缩压(PASP)、心功能参数。结果 肺心病右心衰竭患者与对照组比较, TNF- α 升高, IL-6 升高, ET-1 升高, LVEF、RVEF 降低, PASP 升高, 肺心病心力衰竭患者 TNF- α 、IL-6、ET-1 与 LVEF、RVEF 呈显著负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与 PASP 呈显著正相关($P < 0.01$)。肺心病右心衰竭患者 TNF- α 、IL-6 与 ET-1 呈显著正相关($P < 0.01$)。结论 炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 和内皮素 ET-1 与高原地区慢性肺心病右心衰竭病情严重程度密切相关, 细胞因子网络调控和内皮功能紊乱可能参与了高原地区慢性肺心病心力衰竭的发生、发展。

关键词 细胞因子 慢性阻塞性肺疾病 心力衰竭 高海拔

Changes of the Cytokines and Endothelium Function in Patients with Chronic Pulmonary Heart Failure Disease at High Altitude Area. Liu Xiaoyan, Dong Hongmei, Qi Yushu, et al. Institute of Cardiovascular Science of PLA, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Abstract Objective To investigate the changes and clinical significance of the plasma cytokines and endothelium function in patients with chronic pulmonary heart failure disease at high altitude area. **Methods** Plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), endothelin-1 (ET-1) were measured in 278 chronic pulmonary heart patients with various degrees of heart failure and in 48 healthy controls. Left ventricular ejection fraction (LVEF), Right ventricular ejection fraction (RVEF) and Pulmonary (PASP) were examined with echocardiography. **Results** Plasma levels of TNF- α , IL-6, ET-1 were elevated in patients of functional classes II to IV as compared with age-matched control subjects and were progressively elevated with the decreasing functional status of the patients. The levels of TNF- α , IL-6, ET-1 respectively were positively correlated with PASP but negatively correlated with LVEF and RVEF ($P < 0.05$ or 0.01). The levels of ET-1 were positively correlated with TNF- α and IL-6 ($P < 0.01$). **Conclusion**

There was significant correlation between the plasma levels of cytokines and endothelin-1 and the severity in patients with chronic pulmonary heart failure disease at high altitude area. The dysregulated cytokine network and endothelium function may be involved in the development and progression of chronic pulmonary heart failure disease.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Heart failure; High altitude

慢性肺心病为高原地区多发病和常见病, 高寒缺氧, 红细胞代偿性增多, 肺小动脉持续收缩, 导致肺动脉高压, 使右心室扩张或肥厚, 更加重了慢性肺心病心力衰竭的发生。我们对高原地区(海拔 2260 ~ 3500m)慢性肺心病心力衰竭患者, 通过观察血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、内皮素 (ET-1) 水平的变化及与肺动脉收缩压 (PASP)、心

功能的相关性, 探讨炎症因子和内皮功能在高原慢性肺心病心力衰竭发生发展中的病理生理机制。

资料与方法

1. 一般资料: 2007 年 10 月 ~ 2009 年 8 月对住院的肺心病右心衰竭患者 278 例 (男性 140 例、女性 138 例), 年龄 53 ~ 78 岁, 平均年龄 59.8 ± 8.4 岁。有不同程度的发绀、颈静脉怒张, 肺部干湿性啰音, 肝颈静脉回流呈阳性, 肝大, 下肢水肿等, 右心衰竭 I° 90 例, II° 92 例, III° 96 例。健康体检者设为对照组 48 例 (男性 25 例、女性 23 例), 年龄 60.0 ± 8.3 岁。各组之间年龄、性别、体重无差异。

2. 入选标准: 所有患者均符合第 3 次全国肺心病专业会议修订的慢性肺源性心脏病诊断标准 (1980 年), 并采用美国纽约心肺病学会 (NYHA) 提出的分级方案判定心力衰竭的有

作者单位: 400037 重庆, 第三军医大学新桥医院全军心血管研究所 (刘小燕、董红梅); 810001 解放军第四医院兰州军区呼吸中心 (祁玉曙、袁春平、殷和)

无^[1]。排除标准:排除冠心病、高血压、风湿性心瓣膜病、先天性心脏病、原发性心肌病等。

3. 方法:观察指标:各组于清晨抽取空腹肘静脉血标本,立即分别注入放在冰水浴冷却的 EDTA 抗凝管中,2000r/min 离心 20min,分离血浆置入-70℃冰箱保存,定期同批测定细胞因子。同时采动脉血测血气分析。TNF-α 和 IL-6 测定:夹心双抗体 ELISA 法测定血浆 TNF-α、和 IL-6,试剂由美国 Genzyme 公司提供,深圳晶美生物工程有限公司分装。ET 测定:采用放射免疫法,试剂盒购自解放军总医院科技开发中心放免所。心脏收缩功能的测定:用美国产 Aspen 彩色多普勒诊断分析仪测定。采用左室长轴切面,用二维超声指导 M 型超声在呼气末取样以机器电脑计算出左心室射血分数(LVEF)。采用心尖四腔心切面和右心室心尖两腔心切面,用 Simpson's 法,由电脑计算出右心室舒张末容积和右心室收缩

末容积及射血分数(RVEF)。根据测三尖瓣反流计算右心室收缩压,因无右心室流出道梗阻及肺动脉狭窄,肺动脉收缩压等于右心室收缩压。

4. 统计学方法:所有数据均输入计算机,用 SPSS10.0 软件,变量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,组间 ONE WAY ANONA 分析,分类变量用 χ^2 检验,指标关系采用相关回归分析, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

结 果

1. 肺心病右心衰竭患者及正常组血浆炎症因子、心功能及内皮素的比较,见表 1。肺心病右心衰竭患者与对照组比较,TNF-α 升高,IL-6 升高,ET-1 升高,LVEF、RVEF 降低,PASP 升高,经统计学处理差异有显著性($P < 0.05$)。

表 1 肺心病右心衰竭患者 TNF-α、IL-6、ET-1 及心功能检测结果($\bar{x} \pm s$)

心功能	<i>n</i>	TNF-α (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	ET-1 (ng/L)	LVEF	RVEF	PASP
对照组	48	0.56 ± 0.19	13.22 ± 4.13	39.22 ± 9.16	69.25 ± 6.73	44.55 ± 5.56	25
I°	90	1.62 ± 0.20**	29.28 ± 6.17**	48.35 ± 15.23**	65.25 ± 8.32	35.43 ± 6.78*	33.45 ± 10.98*
II°	92	2.56 ± 0.17**△△	41.53 ± 6.24**△△	62.28 ± 13.26**△△	50.55 ± 7.43*△	32.41 ± 6.59*△	50.96 ± 12.67**△
III°	96	2.94 ± 0.21**△△△	58.97 ± 9.15**△△△	78.51 ± 16.14**△△△	38.25 ± 5.68**△△	21.05 ± 5.08*△△	70.48 ± 13.85**△△△

与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与心功能 I°组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与心功能 II°组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;肺心病右心衰竭患者与正常组比较,血 TNF-α、IL-6、ET-1 明显升高($P < 0.01$),LVEF、RVEF 降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),PASP 升高($P < 0.01$)。肺心病右心衰竭 II°组与 I°组比较,血 TNF-α、IL-6、ET-1 明显升高($P < 0.01$),LVEF、RVEF 降低($P < 0.05$),PASP 升高($P < 0.05$)。肺心病心力衰竭 III°组与 I°组比较,血 TNF-α、IL-6、ET-1 明显升高($P < 0.01$),LVEF、RVEF 降低($P < 0.05$),PASP 升高($P < 0.01$)。肺心病心力衰竭 III°组与 II°组比较,血 TNF-α、IL-6 升高($P < 0.05$),ET-1 明显升高($P < 0.05$),LVEF、RVEF 降低($P < 0.05$),PASP 升高($P < 0.05$)

2. 肺心病右心力衰竭患者血浆炎症因子水平与心功能的相关性,见表 2。肺心病右心衰竭患者 TNF-α 与 LVEF 呈显著负相关($r = -0.926$, $P < 0.01$),TNF-α 与 RVEF 呈显著负相关($r = -0.814$, $P < 0.05$),TNF-α 与 PASP 呈显著正相关($r = 0.745$, $P < 0.01$)。IL-6 与 LVEF 呈显著负相关($r = -0.617$, $P < 0.05$),IL-6 与 RVEF 呈显著负相关($r = -0.877$, $P < 0.05$),IL-6 与 PASP 呈显著正相关($r = 0.679$, $P < 0.01$)。ET-1 与 LVEF 呈显著负相关($r = -0.572$, $P < 0.01$),ET-1 与 RVEF 呈显著负相关($r = -0.643$, $P < 0.01$),ET-1 与 PASP 呈显著正相关($r = 0.723$, $P < 0.01$)。

表 2 肺心病心力衰竭患者血浆炎症因子、ET-1 水平与心功能的相关性($\bar{x} \pm s$)

	LVEF	RVEF	PASP
TNF-α	-0.926**	-0.814*	0.745**
IL-6	-0.617*	-0.877*	0.679**
ET-1	-0.572**	-0.643**	0.723**

* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;LVEF 左心室射血分数;RVEF 右心室射血分数;PASP 肺动脉收缩压

3. 肺心病右心衰竭患者血浆炎症因子与 ET-1 水平的相关性:肺心病心力衰竭患者 TNF-α 与 ET

-1 呈显著正相关($r = 0.817$, $P < 0.01$),IL-6 与 ET-1 呈正相关($r = 0.791$, $P < 0.01$)。

讨 论

1. 肺心病右心衰竭患者血浆炎症因子与心功能的关系:细胞因子是一类由多种细胞产生的具有强大的、多效的生物学作用的内源性多肽,近年研究发现炎症性细胞因子有促进心室重构和负性肌力作用,并诱导心功能不全^[2,3]。肺心病患者因感染、低氧、高碳酸血症能刺激炎细胞产生 TNF-α,而且心力衰竭时,心肌细胞也产生 TNF-α。TNF-α 作为一种关键的促炎的细胞因子,可以激活中性粒细胞、单核-吞噬细胞增强吞噬杀菌作用,刺激单核-吞噬细胞合成 IL-6 和 TNF 等炎症因子,促进炎症反应。IL-6 是一种具有多种免疫调节功能的细胞因子有广泛的生物学活性属于前炎性细胞因子,许多研究证 IL-6 在复杂的细胞因子网络中处于中心地位。在小鼠实验中发现,TNF-α 降低肺泡 II 细胞表面的蛋白 C 启动子功能,亦可通过影响弹性蛋白酶活性导致肺气肿。血浆中 TNF-α 升高与肺毛细血管通透性增加、肺水肿的发展相关。TNF-α 还可引起心肌细胞凋亡。最近有研究提示,在糖尿病患者血浆 TNF-α 和 IL-6 升高与心力衰竭左心室舒张功能显著相

关^[3,4]。本研究结果提示 TNF- α 和 IL-6 在高原地区肺心病右心衰竭患者中是激活的,且随着心功能恶化,其浓度增高。TNF- α 和 IL-6 分别与左心室射血分数、右心室射血分数和肺动脉收缩压呈显著正相关,进一步证实细胞炎症因子在肺心病心力衰竭的发生、发展中有重要的病理作用,血中 TNF- α 和 IL-6 增高是心功能恶化的重要生物学标志。

2. 肺心病右心衰竭患者内皮素的关系:ET-1 是一种生物活性多肽,其在肺部有着广泛的生物学效应,不仅有收缩气管、支气管和血管平滑肌以及促平滑肌细胞、成纤维细胞增生作用,而且还有促进腺体分泌、炎性介质释放等多种作用,肺脏既是内皮素作用的靶器官,又是 ET-1 合成、分泌、代谢的主要场所。ET-1 作为一种血管活性物质,可以反应血管内皮功能,且与心力衰竭密切相关。有研究表明组织缺血、缺氧及酸中毒情况下,ET-1 释放增多,且机体对其反应性增强,ET-1 促使血管内皮强烈收缩,参与肺心病肺动脉高压形成,血 ET-1 水平在心力衰竭病人中升高,并与症状及血流动力学的严重程度相关。ET-1 是心力衰竭患者病死率的独立预测因子^[5,6]。本文结果提示 ET-1 与高原地区肺心病心力衰竭患者的心功能显著相关,ET-1 水平随着 NYHA 分级升高而升高,证明它不仅是预后因素还反映疾病的严重程度。

3. 肺心病右心衰竭患者内皮素与细胞炎症因子的关系:本文结果提示高原地区肺心病右心衰竭患者的细胞炎症因子 TNF- α 、IL-6 与 ET-1 呈显著正相关,可能 ET-1 释放增多致血管内皮细胞产生缺血性坏死,从而使血管内皮细胞本身释放 TNF- α 、IL-6 等细胞因子增加,而 TNF- α 、IL-6 等反过来对血管内皮细胞产生细胞毒性作用,又进一步加重了血

管内皮的损伤^[7,8]。

在高原地区,高寒缺氧,慢性肺源性心脏病为高原内科临床常见病、多发病,反复的气道感染和持续的低氧血症,更易并发心力衰竭。细胞炎症因子和血管内皮功能的变化与慢性肺源性心脏病右心衰竭患者心功能恶化密切相关,TNF- α 、IL-6、ET-1 的检测对慢性肺源性心脏病右心衰竭患者病情的了解和指导治疗有一定意义。

参考文献

- 1 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13版,北京:人民卫生出版社,2009:1371-1372
- 2 Bradham WS, Moe G, Wendt KA, *et al.* TNF alpha and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *American journal of physiology* [J]. *Heart Circ Physiol*, 2002, 282(4): 288-295
- 3 Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, *et al.* Over expression of tumor necrosis factor - alpha produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280: L39-L49
- 4 Dinh W, Füh R, Nickl W, *et al.* Elevated plasma levels of TNF - alpha and Interleukin - 6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8(1): 58
- 5 Pullamsetti SS, Schermuly RT. Endothelin receptor antagonists in pre-clinical models of pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2009, 39(7): 630
- 6 Isnard R, Pousset F, Trochh J, *et al.* Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(4): 417-421
- 7 Sharma R, Coats AJ, Anker SD, *et al.* The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin 1 [J]. *Int J Cardiol*, 2000, 72(2): 175-186
- 8 Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*, 2009, 135(1): 173-180

(收稿:2009-11-27)

(修回:2009-12-30)

生长激素-海藻酸钠-壳聚糖微胶囊的 制备及药物释放性能研究

赛佳明 张亦军 黄勇 张增方 江晓路

摘要 目的 研究生长激素-海藻酸钠-壳聚糖微胶囊的制备及其释放性能。方法 本课题采用脉冲电场法制备生长激素-海藻酸钠-壳聚糖微球。根据单因素试验和正交试验结果,优化工艺条件和处方组成。观测其形态、尺寸,鉴别其组分,测定生长激素含量、包封率和回收率,并进行体内、外释放实验。**结果** 选择 450 μ m 锐孔直径、2cm 液面距、1.5% 海藻酸钠浓

基金项目:青岛市 2008 年度医药科研指导计划(2008-wszd126)

作者单位:266021 青岛市骨伤科医院(赛佳明、张亦军、黄勇、张增方);266000 青岛,中国海洋大学(江晓路)