

# 川芎嗪对慢性肺源性心脏病患者趋化因子 Fractalkine 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达的影响

李 略<sup>1</sup> 王良兴<sup>2</sup> 董央庆<sup>1</sup> 毛雨萍<sup>1</sup> 陈志萍<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 探讨趋化因子 Fractalkine(FKN)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )与慢性肺源性心脏病(简称肺心病)的关系,揭示川芎嗪抑制肺动脉高压的作用机制。**方法** 将 35 例确诊为慢性肺心病患者随机分为川芎嗪组(19 例)及常规治疗组(16 例),并选取 18 名健康体检者为健康组。常规治疗组给予常规治疗(吸入西林/他唑巴坦针 3.375 g 静脉滴注,每天 2 次;左氧氟沙星针 0.6 g 静脉滴注,每天 1 次;氨溴索针 60 mg 静脉滴注,每天 1 次;多索茶碱针 0.2 g 静脉滴注,每天 1 次,均连用 10~14 天,并纠正酸碱失衡及电解质紊乱),川芎嗪组在常规治疗基础上加用盐酸川芎嗪(商品名:川青,每支 120 mg,240 mg 加入生理盐水注射液 250 mL 中静脉滴注,每天 1 次,连用 10~14 天),分别于治疗前后采用酶联免疫法检测血清 FKN、TNF- $\alpha$  水平,应用多普勒超声仪检测治疗前后肺动脉压(mPAP)的变化。**结果** (1)治疗前常规治疗组、川芎嗪组血清 FKN 及 TNF- $\alpha$  水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但均高于健康组(均  $P<0.01$ );(2)川芎嗪组治疗后 FKN、TNF- $\alpha$  及 mPAP 水平显著低于治疗前,且低于常规治疗组治疗后( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。(3)FKN 与 TNF- $\alpha$  水平呈显著正相关( $r=0.662$ ,  $P<0.01$ )。**结论** (1)慢性肺心病患者存在 FKN 及 TNF- $\alpha$  的高表达状态;(2)川芎嗪能抑制慢性肺心病患者 FKN 与 TNF- $\alpha$  的表达,这可能是其降低肺动脉压的重要作用机制之一。

**关键词** 川芎嗪;慢性肺源性心脏病;趋化因子;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;肺动脉压

**Effects of Tetramethylpyrazine on Fractalkine and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Expression in Patients with Chronic Pulmonary Heart Disease** LI Lue, WANG Liang-xing, DONG Yang-qing, et al *Department of Respiratory Diseases, Zhoushan People's Hospital, Zhejiang (316004)*

**ABSTRACT** **Objective** To reveal the relationship of chronic pulmonary heart disease (CPHD) with the chemotactic factor Fractalkine (FKN) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and to explore the action mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) for suppressing pulmonary hypertension. **Methods** Patients with CPHD were randomly assigned to two groups, 19 in Group A and 16 in Group B, and a control group (group C) consisting of 18 healthy adults was setup. Conventional treatment were given to all patients, which consisted of Piperacillin 3.375 g iv dripping twice a day, Levofloxacin 0.6 g + Ambroxol 60 mg + Doxofylline 0.2 g iv dripping once a day, all for 10-14 days, and acid-base and electrolytes balance in patients were monitored and corrected. At the same time, TMP (trade name: Chuanqing, containing 120 mg of TMP in a 2 mL ampoule) was given additionally to patients in Group B at the dosage of 240 mg/d by adding in 250 mL of normal saline via iv dripping. Serum levels of FKN and TNF- $\alpha$  were detected before and after treatment by enzyme-linked immunoassay, and the change of mean pulmonary arterial pressure (mPAP) was measured as well. **Results** Before treatment, difference of FKN and TNF- $\alpha$  levels between the two patients' groups were insignificant ( $P>0.05$ ), but all higher than those in Group C respectively ( $P<0.01$ ). While after treatment, the two indices and mPAP levels in Group B were statistically lower than those before treatment, also than those in Group A. Regression analysis showed a positive correlation between TNF- $\alpha$  and FKN ( $r=0.662$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusions** A high blood FKN and TNF- $\alpha$  expression state exists in CPHD patients, which could be suppressed by TMP, and these suppressive effects may be one of the important mechanisms responsible for the pulmonary arterial pressure lowering action of TMP.

作者单位:1. 浙江省舟山人民医院呼吸内科(浙江 316004);2. 浙江省温州医学院附属第一医院呼吸内科

通讯作者:李 略, Tel:13575614283, E-mail: liluelym@yahoo.com.cn

**KEYWORDS** tetramethylpyrazine; chronic pulmonary heart disease; chemotactic factor; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; pulmonary artery pressure

慢性肺源性心脏病(简称肺心病)的发病机制较为复杂,其发病的重要环节是肺动脉高压。近年来实验研究结果发现:在慢性缺氧性肺动脉高压的形成过程中,血管内皮通过合成、代谢、分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、趋化因子 Fractalkine (FKN) 调控血管平滑肌的舒缩和增殖,可能参与了肺血管的重构过程<sup>[1,2]</sup>。应用川芎嗪(TMP)治疗肺动脉高压已有较多报道,但其作用机制尚未完全明确,目前国内外未见有关川芎嗪对 FKN 影响的报道。本研究通过观察川芎嗪对慢性肺心病患者肺动脉压(PAP)、血清 TNF- $\alpha$ 、FKN 水平的影响,以揭示川芎嗪抑制肺动脉高压的作用机制,探讨 FKN、TNF- $\alpha$  与慢性肺心病的关系,为临床应用川芎嗪治疗慢性肺心病提供依据。

### 资料与方法

**1 临床资料** 35 例均为 2007 年 6 月—2008 年 12 月在浙江舟山医院住院的慢性肺心病患者。均符合 1980 年全国第三次肺心病专业会议修订的慢性肺源性心脏病临床诊断标准<sup>[3]</sup>。同时排除患有恶性肿瘤、结核、自身免疫性疾病、严重肝肾、血液系统疾病,2 周内曾口服或静脉应用糖皮质激素及心房纤颤者。分为常规治疗组与川芎嗪组,其中常规治疗组 16 例,男 12 例,女 4 例;年龄 45~87 岁,平均(70±13)岁;病程 1~7 年,平均(3.4±1.7)年;川芎嗪组 19 例,男 13 例,女 6 例;年龄 53~81 岁,平均(67±9)岁;病程 1~9 年,平均(4.1±2.0)年;两组年龄、性别、病程差异均无统计学意义。另选取健康体检者 18 名作为健康组,其中男 10 名,女 8 名;年龄 51~78 岁,平均(64±8)岁。

**2 治疗方法** 常规治疗组给予吸氧、抗感染(哌拉西林/他唑巴坦针 3.375 g 静脉滴注,每天 2 次,连用 10~14 天;左氧氟沙星针 0.6 g 静脉滴注,每天 1 次,连用 10~14 天)、祛痰(氨溴索针 60 mg 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注,每天 1 次,连用 10~14 天)、平喘(多索茶碱针 0.2 g 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注,每天 1 次,连用 10~14 天)、纠正酸碱失衡及电解质紊乱(氯化钾口服或静脉滴注,具体剂量、疗程个体化,根据血气分析及电解质检查结果酌情调整)等常规治疗。川芎嗪组在常规治疗基础上加用盐酸川芎嗪(商品名:川青,每支 120 mg,为人工合成,哈尔滨三联药业有限公司生产,批号 H20030553)240 mg 加入生理盐水注射液 250 mL 中静脉滴注,每天 1 次,连用

10~14 天。

**3 观察项目及检测方法** 分别于治疗前后检测血清 TNF- $\alpha$ 、FKN 及 mPAP 水平,采用全自动酶联免疫吸附(ELISA)法检测仪(BIO-TEK ELX-800);FKN ELISA 试剂盒及 TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒由美国 RB 公司提供。多普勒彩色超声仪(SEQUIOA 512)。根据公式计算患者的平均肺动脉压:mPAP = 42.1 × (PEP/ACT) - 15.7;其中 PEP 为右室电机机械延搁等容收缩期,ACT 为快速射血期<sup>[4]</sup>。

**4 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,所有数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间计量资料比较采用两样本均数  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验,多组间计量资料比较采用  $F$  检验,TNF- $\alpha$  与 FKN 的关系采用直线相关分析; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

**1 3 组治疗前 FKN、TNF- $\alpha$  及 mPAP 测定结果比较(表 1)** 治疗前常规治疗组及川芎嗪组 FKN、TNF- $\alpha$  水平及 mPAP 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );其中常规治疗组及川芎嗪组 FKN、TNF- $\alpha$  水平均显著高于健康组(均  $P < 0.01$ )。

表 1 3 组治疗前 FKN、TNF- $\alpha$  及 mPAP 测定结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数 | FKN (pg/mL)      | TNF- $\alpha$ (pg/mL) | mPAP (mmHg)  |
|------|----|------------------|-----------------------|--------------|
| 常规治疗 | 16 | 779.57 ± 342.08* | 54.83 ± 16.13*        | 37.45 ± 9.80 |
| 川芎嗪  | 19 | 796.66 ± 329.98* | 55.88 ± 18.07*        | 38.22 ± 8.80 |
| 健康   | 18 | 416.26 ± 85.55   | 16.86 ± 7.41          | —            |

注:与健康组比较,\* $P < 0.01$

**2 两组治疗前后 FKN、TNF- $\alpha$  及 mPAP 测定结果比较(表 2)** 两组治疗后 mPAP、FKN 及 TNF- $\alpha$  水平较治疗前均有不同降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),川芎嗪组亦显著低于常规治疗组( $P < 0.05$ )。

表 2 川芎嗪组与常规治疗组 mPAP、FKN 及 TNF- $\alpha$  比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数 | 时间  | mPAP (mmHg)                 | FKN (pg/mL)                    | TNF- $\alpha$ (pg/mL)        |
|------|----|-----|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 川芎嗪  | 19 | 治疗前 | 38.22 ± 8.80                | 796.66 ± 329.98                | 55.88 ± 18.07                |
|      |    | 治疗后 | 27.99 ± 5.80** <sup>Δ</sup> | 502.23 ± 132.92** <sup>Δ</sup> | 29.82 ± 12.86** <sup>Δ</sup> |
| 常规治疗 | 16 | 治疗前 | 37.45 ± 9.80                | 779.57 ± 342.08                | 54.83 ± 16.13                |
|      |    | 治疗后 | 33.85 ± 8.49*               | 654.12 ± 240.42*               | 40.94 ± 12.52**              |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与常规治疗组治疗后比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$

**3 FKN 与 TNF- $\alpha$  直线相关分析** 结果显示:血清 FKN 与 TNF- $\alpha$  呈显著正相关( $r = 0.662$ ,  $P <$

0.01)。

## 讨 论

FKN 是 1997 年才发现的一种兼有黏附和趋化活性的趋化因子,目前国内外对于 FKN 在慢性肺动脉高压方面的研究大多局限于动物实验,临床研究报道极少。郑碧霞等<sup>[5]</sup>研究提示 FKN 在低氧性肺血管重建中具有一定作用。Balabanian K 等<sup>[6]</sup>对严重肺动脉高压患者进行临床对照研究发现,血浆可溶性 FKN 浓度升高;在肺动脉内皮细胞上有 FKN mRNA 和蛋白产物的表达。这些研究结果提示 FKN 可能参与了慢性肺心病肺动脉高压的形成。

TNF- $\alpha$  是具有多种生物学效应的一种单核因子。国外研究表明低氧血症能使血浆 TNF- $\alpha$  浓度升高, TNF- $\alpha$  在肺血管组织上的表达增加,致使内皮细胞功能失常,导致肺动脉高压及右心室肥厚的形成或加重<sup>[7]</sup>。本研究结果提示慢性肺心病患者存在 TNF- $\alpha$  的高表达状态,说明 TNF- $\alpha$  可能参与了慢性肺心病的发生与发展。

川芎嗪(TMP)是中药川芎的提取物,目前国内外尚未见有关川芎嗪对 FKN 影响的研究报道。本研究结果表明,川芎嗪能抑制慢性肺心病患者的 PAP 及 FKN 的高表达,提示川芎嗪抑制 FKN 的高表达可能是其降低肺动脉压力的作用机制之一。Gao S 等<sup>[8]</sup>的研究表明川芎嗪能抑制烧伤大鼠血清 TNF- $\alpha$ 。本研究结果提示川芎嗪降低肺动脉压的作用机制之一可能是通过抑制 TNF- $\alpha$  的高表达。

有报道 FKN 在人气道平滑肌细胞的表达可受 TNF- $\alpha$  的刺激而上调<sup>[9]</sup>。本研究结果显示:血清 TNF- $\alpha$  与 FKN 呈显著正相关,提示 TNF- $\alpha$  可能具有调控 FKN 分泌的作用,但其具体作用机制还有待进一步研究。

总之,本研究结果表明慢性肺心病患者存在 FKN 及 TNF- $\alpha$  的高表达。川芎嗪能抑制慢性肺心病患者 FKN 与 TNF- $\alpha$  的高表达,这可能是其降低 PAP 的重要作用机制之一。

## 参 考 文 献

肺动脉高压的实验研究[J]. 中国现代医药杂志, 2004, 5(4):24-26.

Wang RL, Wang WJ, Yang XQ, et al. Experimental study of hypoxic pulmonary hypertension induced by TNF- $\alpha$  in rats[J]. J Mod Chin Med, 2004, 5(4):24-26.

[2] Perros F, Dorfmueller P, Souza R, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2007, 29(5):937-943.

[3] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性肺源性心脏病临床诊断及疗效判断标准[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1980, 3(2):23.

Chinese Society of Respiratory Diseases. A criteria of clinical diagnosis and efficacy judging for chronic pulmonary heart disease[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 1980, 3(2):23.

[4] 钱蕴秋. 临床超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社, 1991:418.

Qian YQ. Ultrasound diagnostics[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 1991:418.

[5] 郑碧霞,程德云,陈小菊,等. 低氧性肺动脉高压大鼠肺内 fractalkine 的变化[J]. 四川大学学报(医学版) 2008, 39(2):227-230.

Zhen BX, Chen DY, Chen XJ, et al. The change of fractalkine in lung tissue of rat with hypoxic pulmonary hypertension[J]. J Sichuan Univ (Med Sci Edi), 2008, 39(2):227-230.

[6] Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension[J]. Am Respir Crit Care Med, 2002, 165(10):1419-1425.

[7] Smith RM, McCarthy J, Sack MN. TNF- $\alpha$  is required for hypoxia mediated right ventricular hypertrophy[J]. Mol Cell Biochem, 2001, 219(1):139-143.

[8] Gao S, Chen ZW, Zheng H, et al. Ligustrazine attenuates acute myocardium injury after thermal trauma[J]. Burns, 2007, 33(3):321-327.

[9] Sukkar MB, Issa R, Xie S, et al. Fractalkine/CX3CL1 production by human airway smooth muscle cells: induction by IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  and regulation by TGF- $\beta$  and corticosteroids[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(6):L1230-L1240.

(收稿:2009-07-24 修回:2010-01-18)

[1] 王荣丽,王文军,杨小琼,等. 肿瘤坏死因子介导缺氧性