

高原地区肺心病患者血清碱性成纤维细胞生长因子水平与肺动脉压的关系

杨生岳 沈君礼 冯恩志 徐军 黄宁侠 赵丽红 吴雪梅 张冬天 张瑛

【摘要】 目的 探讨血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)在低氧性肺动脉高压发病中的作用。方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测高原地区(海拔 2 260~3 300 m)38 例慢性肺源性心脏病(肺心病)急性加重期患者、30 例慢性阻塞性肺疾病(COPD)缓解期患者和 30 例当地健康人血清 bFGF 含量,并使用彩色多普勒超声心动仪测定肺动脉血流频谱,计算平均肺动脉压(MPAP),使用血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO₂)。结果 肺心病组血清 bFGF(87.54±12.15)ng/L、MPAP(45.86±5.63)mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)显著高于 COPD 组〔分别为(55.72±9.08)ng/L 和(22.95±2.56)mm Hg, P 均<0.01〕,COPD 组显著高于健康对照组〔分别为(49.83±8.78)ng/L 和(20.34±2.23)mm Hg, P 均<0.05〕;肺心病组 PaO₂ [(38.79±4.56)mm Hg]显著低于 COPD 组[(58.22±6.18)mm Hg, P <0.01],COPD 组则显著低于健康对照组[(66.57±5.48)mm Hg, P <0.01]。肺心病组和 COPD 组血清 bFGF 水平与 MPAP 均呈显著正相关($r_{\text{肺心病}}=0.788, r_{\text{COPD}}=0.674, P$ 均<0.01),与 PaO₂ 均呈显著负相关($r_{\text{肺心病}}=-0.735, r_{\text{COPD}}=-0.587, P$ 均<0.01)。结论 慢性肺心病患者血清 bFGF 水平明显升高,可能与其慢性低氧性肺动脉高压形成有一定关系。

【关键词】 成纤维细胞生长因子,碱性; 肺源性心脏病,慢性; 肺疾病,阻塞性,慢性; 高原

Change in serum basic fibroblast growth factor level and its relationship to pulmonary arterial pressure in patients with acute exacerbation of chronic cor pulmonale on plateau YANG Sheng-yue, SHEN Jun-li, FENG En-zhi, XU Jun, HUANG Ning-xia, ZHAO Li-hong, WU Xue-mei, ZHANG Dong-tian, ZHANG Ying. Department of Respiratory Disease of Lanzhou Command, the Fourth Hospital of PLA, Xi'ning 810007, Qinghai, China

【Abstract】 **Objective** To assess the role of serum basic fibroblast growth factor (bFGF) in the development of hypoxic pulmonary hypertension in the patients with chronic cor pulmonale on highland (HACCP). **Methods** The levels of bFGF in serum of 38 patients with HACCP in the acute exacerbation stage, 30 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the remission stage and 30 normal control subjects were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mean pulmonary arterial pressure (MPAP) was measured by echocardiography. The partial pressure of oxygen in artery blood (PaO₂) was measured by blood gas analyzer. **Results** The level of serum bFGF [(87.54±12.15) ng/L] and MPAP [(45.86±5.63)mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)] in the patients with HACCP were significantly higher than those in the patients with COPD [(55.72±9.08) ng/L, (22.95±2.56)mm Hg, respectively, both P <0.01], those of the patients with COPD were both significantly higher than those of the normal control subjects [(49.83±8.78)ng/L, (20.34±2.23)mm Hg, respectively, both P <0.05]. The PaO₂ [(38.79±4.56)mm Hg] in the patients with HACCP was significantly lower than those in patients with COPD and normal subjects [(58.22±6.18) mmHg and (66.57±5.48)mm Hg, respectively, all P <0.01]. The level of serum bFGF in the patients with HACCP and the patients with COPD was positively correlated with MPAP (cor pulmonale group $r=0.788, P$ <0.01; COPD group $r=0.674, P$ <0.01), negatively correlated with PaO₂ (cor pulmonale group $r=-0.735, P$ <0.01; COPD group $r=-0.587, P$ <0.01). **Conclusion** The level of serum bFGF in patients with HACCP is significantly increased; it may play an important role in the process of sustained hypoxic pulmonary hypertension in patients with HACCP.

【Key words】 basic fibroblast growth factor; chronic cor pulmonale; chronic obstructive pulmonary disease; plateau

在慢性阻塞性肺疾病(COPD)致慢性肺源性心脏病(肺心病)过程中,肺动脉高压是中心环节,其发

生及严重程度明显影响着 COPD 和肺心病的病程及预后。肺动脉高压的主要病理生理改变为肺血管收缩增强及以平滑肌细胞增生为主要特征的肺血管结构重建^[1]。肺血管结构重建是肺动脉压升高的基础,但其发生机制尚不完全清楚。近年来研究发现,一些细胞因子参与了肺心病的病理生理过程^[2,3]和

基金项目:全军“十五”医学科研基金资助项目(01MB014)

作者单位:810007 青海西宁,解放军第四医院,兰州军区呼吸内科中心

作者简介:杨生岳(1948-),男(汉族),宁夏彭阳人,主任医师。

肺血管结构的重建^[4],其中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)有促进细胞增殖和血管活性生成的作用^[4]。我们检测了我院 2004 年 12 月—2005 年 8 月收治的高原地区(海拔 2 260~3 300 m)慢性肺心病急性加重期患者和 COPD 缓解期患者血清 bFGF 水平的变化,并观察 bFGF 水平与平均肺动脉压(MPAP)的关系,旨在探讨 bFGF 在高原地区慢性肺心病患者肺动脉高压发生中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象:肺心病组 38 例,男 26 例,女 12 例;年龄 55~75 岁,平均(58.2±7.9)岁;诊断符合 1980 年全国肺心病专业会议制定的标准^[5],均为急性加重期。COPD 组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 54~74 岁,平均(57.8±7.2)岁;诊断符合 2002 年中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊治指南^[6],均为缓解期。健康对照组 30 例为我院健康体检者,其中男 20 例,女 10 例;年龄 50~68 岁,平均(56.5±7.2)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集和处理:取各组受检者空腹静脉血各 5 ml,室温下静置 30 min,4℃下 3 000 r/min(离心半径为 6 cm)离心 15 min,取上清液置-20℃冰箱内贮存待测。

1.2.2 MPAP 测定^[7]:所有受试者均采用彩色多普勒超声心动仪(康柏 RT6800 型)测定肺动脉血流频谱的右室射血前期时间(RVPEP)与肺动脉血流加速时间(AT)。RVPEP 指心电图 Q 波起点到肺动脉收缩期血流频谱起点的时间;AT 指从肺动脉收缩期血流频谱起点到达峰值速度的时间;MPAP=42.1×(RVPEP/AT)-15.7。

1.2.3 动脉血气分析:在未吸氧条件下,取股动脉血 2 ml,用 AVL-940 型血气分析仪分析动脉血氧分压(PaO₂)。

1.2.4 血清 bFGF 水平检测:采用 R & G Systems 公司生产的重组人 bFGF 双抗体夹心酶联免疫吸附(Sandwich ELISA)试剂盒,灵敏度为 1 ng/L。在抗人 bFGF 单克隆抗体包被的酶标板孔加入稀释液后,依次加入 bFGF 标准品及待检血清孵育,洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的抗人 bFGF 单克隆抗体,加底物显色液。用酶标仪(Bio-Rad3550 型)测定波长 450 nm 处的吸光度值,绘制标准曲线,计算血清 bFGF 含量。

1.3 统计学分析:用 SPSS 统计学软件处理。数据

以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析和 *q* 检验,两组间比较采用 *t* 检验,两个变量间的关系采用直线相关分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 bFGF、MPAP 和 PaO₂ 比较(表 1):COPD 组血清 bFGF、MPAP 均显著高于健康对照组(P 均 <0.01),且肺心病组显著高于 COPD 组(P 均 <0.01);COPD 组 PaO₂ 显著低于健康对照组,且肺心病组显著低于 COPD 组(P 均 <0.01)。

表 1 3 组血清 bFGF、MPAP 和 PaO₂ 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum bFGF, MPAP and PaO₂ among three groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	bFGF(ng/L)	MPAP(mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)
肺心病组	38	87.54±12.15* [△]	45.86±5.63* [△]	38.79±4.56* [△]
COPD 组	30	55.72±9.08*	22.95±2.56*	58.22±6.18*
健康对照组	30	49.83±8.78	20.34±2.23	66.57±5.48

注:与健康对照组比较:* $P<0.01$;与 COPD 组比较:[△] $P<0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 肺心病组和 COPD 组患者血清 bFGF 水平与 MPAP 及 PaO₂ 的关系:直线相关分析显示,肺心病组和 COPD 组血清 bFGF 水平与 MPAP 均呈显著正相关($r_{\text{肺心病}}=0.788, r_{\text{COPD}}=0.674, P$ 均 <0.01);与 PaO₂ 均呈显著负相关($r_{\text{肺心病}}=-0.735, r_{\text{COPD}}=-0.587, P$ 均 <0.01)。

3 讨论

3.1 高原健康人肺动脉压表现:何芝清等^[8]报道,海拔 2 000~3 000 m 高原地区健康成人经微导管直接测定的 MPAP 为(22.0±3.6)mm Hg。本研究中采用超声心动仪测定海拔 2 260~3 300 m 地区健康人的 MPAP 为(20.34±2.23)mm Hg,与其基本接近。这一结果一方面说明经超声心动仪测定肺动脉压比较准确,另一方面说明高原地区健康人确实存在轻度肺动脉高压。我们认为,居住在高原地区的健康人,由于长期受低氧环境的影响,存在一定程度的高原生理性肺动脉高压,这些人平时身体健康并能从事各种劳动,无任何不适,所以,他们的肺动脉高压是属于适应低氧环境的生理性改变。而肺动脉高压的持续存在,必然又对右心产生影响,少数人最终发生高原性心脏病。

3.2 高原肺心病血清 bFGF 水平与肺动脉压的关系:程德云等^[9]报道,平原地区肺心病患者 MPAP 明显高于 COPD 患者,前者血清 bFGF 水平明显高于后者和健康对照组;肺心病血清 bFGF 水平与 MPAP 之间呈明显正相关;高原肺心病患者血清

bFGF 水平和 MPAP 均显著高于平原地区, PaO₂ 显著低于平原地区。本组结果显示, 肺心病组血清 bFGF、MPAP 显著高于 COPD 组, PaO₂ 显著低于 COPD 组, 肺心病组血清 bFGF 水平与 MPAP 呈显著正相关, 与 PaO₂ 呈显著负相关。表明高原肺心病患者血清 bFGF 水平明显升高, 可能与其慢性低氧性肺动脉高压的形成有一定关系, 肺动脉高压是肺心病发生、发展的中心环节, 此类患者肺血管存在不同程度的结构重建而使其 MPAP 维持在较高水平, 且这些改变比平原地区严重。本组高原 COPD 患者虽无明显的肺动脉高压, 但其血清 bFGF 水平和 MPAP 均显著高于健康对照组, PaO₂ 显著低于健康对照组, 血清 bFGF 水平与 MPAP 呈显著正相关, 与 PaO₂ 呈显著负相关。提示患者随病情进展, 长期的进行性低氧血症可能会引起血清 bFGF 水平和 MPAP 逐渐增高, 最终形成慢性肺心病。

3.3 高原肺心病血清 bFGF 增高的作用及机制: 低氧引起的肺血管重建主要表现为肺小动脉中膜肥厚, 平滑肌细胞增生、肥大以及新肌层化^[10]。目前认为, 在这一系列改变过程中, 低氧刺激产生的多种细胞因子发挥了重要作用。其中, bFGF 具有极强的促进成纤维细胞和平滑肌细胞增生的作用, 参与了血管形成和组织再生过程; 有利于缺血/再灌注损伤后期黏膜完整性的恢复^[11]。对低氧性肺动脉高压大鼠的研究发现, 低氧大鼠肺血管壁增厚伴平滑肌细胞 bFGF 表达明显增强^[4,12], 提示 bFGF 参与了低氧所致的肺血管重建过程。本研究结果表明, 具有低氧性肺动脉高压的高原肺心病患者血清 bFGF 水平显著升高, 且 MPAP 随着血清 bFGF 水平升高而增加, 两者之间呈明显正相关, 进一步证实 bFGF 参与了低氧性肺动脉高压的形成过程。但肺心病患者血清 bFGF 增高的机制尚不十分清楚。多种细胞如成纤维细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞以及 T 淋巴细胞等均可合成和分泌 bFGF, 低氧可明显刺激上述细胞合成、分泌 bFGF^[4,12,13]。本研究中 PaO₂ 与血清 bFGF 水平呈明显负相关, 亦说明低氧是促进 bFGF 合成的重要因素之一。体外培养发现, 在低氧介导的培养肺微血管内皮细胞形成毛细血管过程中, bFGF 分泌明显增强^[14]。各种细胞合成的 bFGF 可与一种相对分子质量为 (55~60)×10³ 的 FGF R1 片段结合而存在于血液循环中^[15]。肺心病患者存在长期低氧血症, 低氧可引起局部肺血管壁 bFGF 合成增多^[4,12], 通过旁分泌或自分泌途径作用于血管平滑

肌细胞, 或由于肺血管内皮细胞受损, 血中 bFGF 可通过内皮细胞裂隙到达血管平滑肌细胞^[16], 刺激其增生、肥厚, 引起肺血管重建, 导致肺心病患者肺动脉压持续高于正常水平。可以认为, 肺心病低氧性肺动脉高压形成与低氧所致 bFGF 增加密切相关。

参考文献:

- 李智, 王颖, 鄂姝玉. 肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞 1, 4, 5-三磷酸肌醇受体表达的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13:721-723.
- 杨生岳, 冯恩志, 沈君礼, 等. 高原地区慢性肺心病患者血浆肾上腺髓质素和脑钠素变化的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17:361-363.
- 张波, 刘树芬, 孙文杰, 等. 哮喘及肺源性心脏病急性加重期血浆降钙素基因相关肽及内皮素-1 含量变化[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9:211-213.
- 陈文彬, 颜浩, 莫晓能. 汉防己甲素对慢性低氧性肺动脉高压大鼠肺内 bFGF 表达的影响[J]. 华西医科大学学报, 2001, 32:12-14, 58.
- 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1449-1453.
- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25:453-460.
- 唐兰珍, 张尔永, 安琪, 等. 二维/多普勒超声检测肺动脉压的价值-与手术直测对照[J]. 中国胸心血管外科杂志, 1996, 3:9-11.
- 何芝清, 张鑫生, 陶莲. 高原健康人、慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉压直接测定与超声心动图对比观察[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1985, 8:150-152.
- 程德云, 陈文彬, 肖欣荣, 等. 肺心病患者血清碱性成纤维细胞生长因子水平的变化及其与肺动脉压的关系[J]. 华西医科大学学报, 2002, 33:501-503.
- Anand I S. Hypoxia and the pulmonary circulation[J]. Thorax, 1994, 49(suppl):S19-24.
- 孙晓庆, 付小兵, 杨银辉, 等. 应用外源性 bFGF 对缺血/再灌注后脏器组织损伤及修复的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12:460-462.
- 欧阳能太, 冉丕鑫, 杜志强, 等. 缺氧对大鼠肺组织成纤维细胞生长因子和 C-myc 癌基因表达的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20:22-24.
- 陈文彬, 颜浩. 慢性低氧性肺动脉高压大鼠血清碱性成纤维细胞生长因子含量的变化[J]. 华西医科大学学报, 1998, 29:372-374.
- Phillips P G, Birnby L M, Narendran A. Hypoxia induces capillary network formation in cultured bovine pulmonary microvessel endothelial cells[J]. Am J Physiol, 1995, 268:L789-800.
- Hill D J, Tevaarwerk G J, Arany E, et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) is present in maternal and cord serum, and in the mother is associated with a binding protein immunologically related to the FGF receptor-1[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80:1822-1831.
- Muthukrishnan L, Warder E, McNeil P L. Basic fibroblast growth factor is efficiently released from a cytosolic storage site through plasma membrane disruptions of endothelial cells[J]. J Cell Physiol, 1991, 148:1-16.

(收稿日期: 2006-07-26 修回日期: 2006-11-26)

(本文编辑: 李银平)