

· 临床研究 ·

超短波对慢性肺源性心脏病患者肺动脉高压的影响

车晓文 王伟

【摘要】目的 研究超短波对慢性肺源性心脏病患者肺动脉高压的影响,并探讨其作用机制。**方法** 将 87 例急性发作期慢性肺源性心脏病患者随机分为超短波治疗组 45 例和对照组 42 例。对照组给予常规治疗,超短波治疗组在常规治疗的基础上给予超短波治疗。2 组患者均于治疗前、后测定血浆中血管内皮生长因子(VEGF)和内皮素-1(ET-1)含量,动脉血氧分压(PaO_2)和平均肺动脉压(mPAP)水平以及肺通气功能中第 1 秒用力呼气量(FEV1.0)。**结果** 与对照组比较,超短波治疗组治疗后 FEV1.0% pred 和 PaO_2 水平显著升高($P < 0.01$),VEGF、ET-1 含量和 mPAP 水平明显降低($P < 0.01$);VEGF、ET-1 与 PaO_2 呈负相关($P < 0.01$),与 mPAP 呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 超短波治疗可降低慢性肺源性心脏病患者的肺动脉高压,其作用机制可能与 VEGF、ET-1 的合成和释放有关。

【关键词】 超短波; 慢性肺源性心脏病; 血管内皮生长因子; 内皮素-1

The effect of ultrashortwave diathermy on pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary heart disease CHE Xiao-wen, WANG Wei. Department of Respiration, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ultrashortwave diathermy on pulmonary hypertension in patients with chronic cor pulmonale (CCP), and its mechanism. **Methods** Eighty-seven cases of acute phase CCP were divided into 2 groups: an ultrashortwave treatment group, in which 45 patients were treated with both ultrashortwave diathermy and conventional treatment; and a control group, in which 42 patients received regular treatment. The plasma levels of VEGF, ET-1 and the PaO_2 , mPAP and FEV1.0 in the two groups were measured before and after treatment. **Results** In contrast to the control group, the FEV1.0 and PaO_2 of the experimental group were remarkably increased, while their VEGF, ET-1 and mPAP were significantly decreased after treatment. VEGF and ET-1 were negatively related to PaO_2 , and positively related to mPAP. **Conclusions** Ultrashortwave therapy is effective in treating pulmonary hypertension in patients with CCP. The mechanism for this may involve the synthesis and release of VEGF and ET-1.

【Key words】 Ultrashortwave diathermy; Chronic cor pulmonale; Vascular endothelial growth factor; Endothelin-1

慢性肺源性心脏病简称慢性肺心病(chronic cor pulmonale, CCP),是由肺组织、肺血管或胸廓的慢性病变引起的肺组织和(或)功能异常,产生肺血管阻力增加,肺动脉压力增高,使右心室扩张或(和)肥厚伴或不伴右心功能衰竭的心脏病;其病因以慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)最为多见;缺氧性肺动脉高压是肺心病发生发展过程中重要的病理环节^[1]。临床上应用超短波辅助治疗 COPD 常有较好疗效^[2],但超短波对 CCP 患者肺动脉高压是否有影响以及其可能的作用机制尚未见报道。本研究旨在观察超短波对 CCP 患者肺动脉高压的影响,并探讨其作用机制。

资料与方法

一、研究对象

选取 87 例急性发作期 CCP 患者,随机分为超短波治疗组 45 例和对照组 42 例,均符合 1977 年全国第 2 次慢性肺心病会议制定的诊断标准^[3]。超短波治疗组男 26 例,女 19 例;年龄为 52~86 岁,平均 66.2 岁;病程为 5~17 年;其基础疾病为慢性支气管炎 27 例,阻塞性肺气肿 18 例。对照组男 22 例,女 20 例;年龄为 49~80 岁,平均 65.4 岁;病程为 4~20 年;其基础疾病为慢性支气管炎 25 例,阻塞性肺气肿 17 例。2 组患者年龄、性别、病程、病情等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。另选 40 例无吸烟史的健康体检者作为健康组,其中男 21 例,女 19 例;年龄为 48~78 岁,平均 65.0 岁,排除心、肺、肝、肾、脑、内分泌及恶性

肿瘤等疾病。

二、治疗方法

对照组行吸氧、止咳、祛痰、解痉、抗感染等常规治疗,超短波治疗组在此基础上给予超短波治疗。应用上海产 LDT-CD31 型落地式超短波电疗机,频率为 40.68 MHz,波长为 7.4 m,最大输出功率为 200 W。以 2 个面积为 20 cm × 29 cm 的电极于胸背部对置,间隙 2 ~ 3 cm,采用微热量。每天治疗 1 次,每次 20 min,疗程为 2 周。

三、检测方法

所有患者于入院第 1 天治疗前及治疗 10 ~ 14 d 病情缓解后,采外周血冻存待检,同时测定肺通气功能中第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume, FEV_{1.0})、动脉血氧分压(partial pressure of arterial oxygen, PaO₂)及平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)。健康组于清晨 7 时采血待检并测定 FEV_{1.0}、PaO₂ 和 mPAP。

1. 标本的采集和处理:采集肘正中静脉血 5 ml,注入含 10% 乙二胺四乙酸二钠 30 μl 和抑肽酶 800 U 的试管中密封后轻轻混匀,置于 4℃ 低温离心机中,以 3 000 转/min 的速度离心 15 min,离心半径为 10 cm,取血浆, -20℃ 下冻存。于 3 个月内检测血浆血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)含量。

2. 血浆 VEGF 和 ET-1 含量的测定:血浆 VEGF 含量的检测采用双抗体夹心 ELISA 法,试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司;血浆 ET-1 含量的检测采用放射免疫非平衡法,试剂盒购自北京东雅生物技术研究,操作均严格按照试剂盒说明进行。

3. PaO₂ 的测定:自股动脉取抗凝血 2 ml 测定 PaO₂。

4. mPAP 的测定:应用东芝 6000 型彩色超声心动图仪,取心底短轴切面,获得肺动脉瓣返流的连续多普勒频谱图像,测定最大肺动脉瓣返流压差,即为 mPAP 值。

5. 肺功能的测定:应用肺功能仪测定 FEV_{1.0},并

计算 FEV_{1.0} 占预计值的百分数,即 FEV_{1.0}% pred。

四、统计学分析

应用 SPSS 10.0 版统计软件进行统计学分析,数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间与组内比较采用配对 *t* 检验,2 个变量间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

一、2 组患者治疗前、后血浆 VEGF 和 ET-1 含量的比较

2 组患者治疗后,VEGF 和 ET-1 含量均显著降低,与治疗前比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);治疗后组间比较,超短波治疗组 VEGF 和 ET-1 含量均明显低于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 1。

二、2 组患者治疗前、后 PaO₂ 水平的比较

2 组患者治疗后,PaO₂ 均显著增加,与治疗前比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);治疗后组间比较,超短波治疗组 PaO₂ 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 1。

三、2 组患者治疗前、后 mPAP 水平的比较

2 组患者治疗后,mPAP 均显著降低,与治疗前比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);治疗后组间比较,超短波治疗组 mPAP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),见表 1。

四、2 组患者治疗前、后肺功能的比较

超短波治疗组治疗后,FEV_{1.0}% pred 显著增加,与治疗前比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);对照组虽有增加趋势,但与治疗前比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 1。

五、2 组患者治疗前、后血浆 VEGF、ET-1 含量与 PaO₂、mPAP 水平的相关性分析

直线相关分析表明,血浆 VEGF 含量与 PaO₂ 水平呈负相关 (*r* = -0.801, *P* < 0.01),与 mPAP 水平呈正相关 (*r* = 0.857, *P* < 0.01);ET-1 含量也与 PaO₂ 水平呈负相关 (*r* = -0.862, *P* < 0.01),与 mPAP 水平呈正相关 (*r* = 0.811, *P* < 0.01)。

表 1 各组 VEGF、ET-1 含量和 PaO₂、mPAP 水平及 FEV_{1.0}% pred 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	VEGF (ng/L)	ET-1 (ng/L)	PaO ₂ (mmHg)	mPAP (mmHg)	FEV _{1.0} % pred
超短波治疗组	45					
治疗前		185.3 ± 45.2 *	83.3 ± 9.1 *	53.1 ± 8.1 *	37.0 ± 12.7 *	73.60 ± 10.03 *
治疗后		107.5 ± 15.3 *#△	49.1 ± 8.2 *#△	83.2 ± 10.2 *#△	24.5 ± 6.5 *#△	82.20 ± 9.53 #
对照组	42					
治疗前		184.5 ± 43.3 *	84.1 ± 10.5 *	52.2 ± 8.1 *	37.4 ± 11.9 *	74.85 ± 12.01 *
治疗后		117.4 ± 17.2 *#	54.2 ± 8.2 *#	73.1 ± 11.0 *#	29.3 ± 7.5 *#	76.12 ± 11.78
健康组	40	57.1 ± 22.2	23.1 ± 7.0	98.3 ± 2.0	16.4 ± 4.5	81.91 ± 5.02

注:与健康组相比,* *P* < 0.05;组内与治疗前相比,# *P* < 0.05;与对照组治疗后相比,△ *P* < 0.05

讨 论

一、VEGF 和 ET-1 与肺动脉高压的关系

缺氧性肺动脉高压是 CCP 发生发展的重要环节,缺氧性肺血管收缩和肺血管重建是缺氧性肺动脉高压发生发展的两个重要机制,而缺氧性肺血管重建主要与血管内皮细胞的增生和分泌细胞外基质有关。多种炎性介质和细胞因子参与了缺氧性肺动脉高压的发病过程。缺氧时,缩血管和促进血管重塑的因子合成增加。

目前发现的促进血管内皮细胞增生和分泌的生长因子很多,但特异性作用于血管内皮细胞的生长因子仅有 VEGF。VEGF 是一种分泌型的特异性内皮细胞分裂素,其生物学特性主要表现为增加血管的通透性、血管生成功能及血管维持作用。在低氧条件下,内皮细胞和平滑肌细胞的 VEGF 及其受体充分表达、结合,具有明显的促进纤维细胞和内皮细胞的生长、合成和分泌胶原等细胞外基质,以及促进血管形成的作用^[4]。动物实验研究证实,VEGF 在缺氧性肺动脉高压的肺血管重建中发挥了重要作用,可调节低氧性肺血管的舒缩功能,参与了肺动脉高压和右心室肥大的形成^[5,6]。本研究结果显示,在肺心病患者的急性加重期和缓解期,VEGF 含量均显著高于正常人,急性加重期高于缓解期,同时均与 PaO₂ 水平呈负相关,与 mPAP 水平呈正相关。这提示慢性缺氧可刺激 VEGF 的合成和释放,VEGF 参与了肺心病的病理生理过程,且在肺动脉高压的形成中发挥了重要作用,与张鸣华等^[7]的研究结果一致。

ET-1 是至今发现的体内最强有力的缩血管肽,具有收缩肺动脉,刺激肺动脉平滑肌细胞、肺动脉外膜纤维母细胞及胶原纤维增生的作用,可引起肺血管收缩、肺血管平滑肌增殖肥厚,促进管壁增生和管腔狭窄^[6],造成缺氧性肺动脉高压的发生,低氧状态可刺激 ET-1 合成、释放增加^[8]。本研究证实,在肺心病急性发作期,ET-1 水平明显增高,且与 PaO₂ 呈显著负相关,与 mPAP 呈显著正相关。这说明慢性缺氧所致的 ET-1 合成、释放增加在肺动脉高压的形成和发展中起重要作用,与杨志强等^[9]的报道相一致。

二、超短波对肺动脉高压的影响

CCP 的病因以 COPD 最为多见,其特点是气流阻塞且缓慢进展,部分 COPD 具有可逆性,病理改变表现

为慢性气道炎症,纤毛活动减弱,支气管周围炎性细胞浸润并释放炎性因子破坏管壁,导致不同程度的通气功能障碍。超短波可利用高频电场使治疗部位均匀受热,提高气道纤毛活动能力,增强肺部组织的血液循环和淋巴回流,促进炎性产物的清除,提高局部组织的药物浓度,还可缓解气道平滑肌痉挛,多种生物学效应有机地叠加可起到增效作用。我们曾应用超短波辅助治疗 COPD 患者,发现其具有减轻气道炎症、提高肺通气功能的作用^[2]。本研究显示,超短波治疗组治疗后,FEV1.0% pred 值显著增大,PaO₂ 水平明显增高,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明超短波治疗能改善肺通气功能,提高氧分压水平,改善缺氧状态;随着缺氧情况的改善,VEGF 和 ET-1 的合成与分泌减少,我们推测超短波治疗可通过减少 VEGF、ET-1 的合成和分泌来降低肺动脉高压。本研究结果证实,超短波治疗组经治疗后,mPAP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明超短波对 CCP 患者的肺动脉高压有辅助治疗作用,其作用机制可能与超短波改善了肺通气功能,提高了氧分压,从而抑制 VEGF、ET-1 的合成和释放有关。

参 考 文 献

- 1 Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer GG. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Int Rev Cytol*, 2001, 209: 241-472.
- 2 王伟, 孙强三, 徐少华, 等. 超短波辅助治疗慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症的临床研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25: 423-425.
- 3 全国肺心病防治研究协作组. 慢性肺源性心脏病诊断标准. *中华结核和呼吸杂志*, 1978, 1: 56-57.
- 4 Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, 1999, 13: 9-22.
- 5 程德云, 陈文彬, 肖欣荣. 血管内皮生长因子与低氧性肺血管重建. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21: 629-630.
- 6 钟小宁, 梁国容, 何志义, 等. 血管内皮生长因子和内皮素在低氧性肺血管重建中的作用. *中华内科杂志*, 2001, 40: 525-528.
- 7 张鸣华, 胡永启, 赵仁国, 等. 慢性肺源性心脏病急性加重期患者 VEGF 和 ET-1 水平测定及其意义. *浙江医学*, 2004, 26: 574-575.
- 8 Ruschitzka F, Shaw S, Gygi D, et al. Endothelial dysfunction in acute renal failure role of circulating and tissue endothelin-1. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 953-962.
- 9 杨志强, 顾月清. 慢性肺心病患者血浆内皮素和心钠素变化. *中国血液流变学杂志*, 2001, 11: 83-84.

(收稿日期: 2005-09-27)

(本文编辑: 吴 倩)