

• 综 述 •

中药抑制炎症标志物干预慢性心力衰竭的研究进展^{*}

全振华 综述,刘 莉,艾 民,金 娟[△] 审校
(黑龙江中医药大学附属第一医院检验科,黑龙江哈尔滨 150040)

关键词:慢性心力衰竭; 中药; 炎症; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.08.031 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2016)08-1092-03

慢性心力衰竭是与各种病理生理相关的复杂疾病,多种机制共同参与了疾病的发生发展过程,其中炎症因子在慢性心力衰竭的发展进程中发挥重要作用,现在越来越多的证据支持炎症在慢性心力衰竭进展中的关键作用。慢性心力衰竭有关的炎症标志物较多,如传统炎症标志物 C-反应蛋白(CRP),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)6 等,已被证实与慢性心力衰竭严重程度密切相关,有助于慢性心力衰竭的危险分层^[1]。据近几年文献报道,半乳糖凝集素-3(Galectin-3)、可溶性 ST2(sST2)等新型炎症标志物也与慢性心力衰竭密切相关,在心室重构中起重要作用^[2]。目前,中医药在心力衰竭治疗中的独特作用越来越受到学术界关注,中药可从多途径、多环节、多靶点治疗慢性心力衰竭,逆转心衰进程,改善患者预后。我国自主创新研发的现代中药芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭研究被《美国心脏病学会杂志》周刊评为 2013 年度亮点。下面主要对炎症标志物与慢性心力衰竭的关系及中医药抑制炎症反应来干预慢性心衰进行综述。

1 Galectin-3

1.1 Galectin-3 与慢性心力衰竭 Galectin-3 是半乳糖凝集素家族的一员,主要由巨噬细胞分泌,分布在心脏、肝脏、肾脏、肠道等组织器官中,也可在巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞及肥大细胞中表达。Galectin-3 是心力衰竭的新型生物标志物,作为一种强大的炎症因子及纤维化的标志物,一方面在炎症反应中通过介导中性粒细胞、单核巨噬细胞、肥大细胞及纤维细胞,诱导心脏胶原沉积,引起心肌肥厚、促进心肌纤维化及心力衰竭的发生^[3];另一方面 Galectin-3 可通过基质金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)抑制细胞外基质的降解,从而导致心肌成纤维细胞增生,胶原蛋白合成增加。Lin^[4]等研究表明,Galectin-3 水平与心肌纤维化标志物 MMP-2 具有相关性,Galectin-3 的表达水平可以反映心肌纤维化的发展进程。文献报道,心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平与心力衰竭的发生、发展及不良预后密切相关^[5]。史菲等^[6]对 Galectin-3 在慢性充血性心力衰竭中的临床价值及与中医分型的相关性研究中发现,心力衰竭组 Galectin-3 水平明显高于健康对照组,心力衰竭程度越重升高也越明显,并且 Galectin-3 水平与中医各证型之间具有良好的相关性,按气阴两亏证,气虚血瘀证,阳虚水泛证的顺序依次升高,可以作为心力衰竭中医辨证分型的客观化指标。由此,有学者提出,通过抑制 Galectin-3 的表达,预防及逆转心肌纤维化,可能是预防、治疗慢性心力衰竭的一个新靶点^[7]。

1.2 中医药对 Galectin-3 的影响 近期国内的一些临床研究

表明,中药对 Galectin-3 有很好的抑制作用。蔡茵萍等^[8]研究发现,芪苈强心胶囊有效降低慢性心力衰竭患者血清中的 Galectin-3 水平,减少心脏不良事件的发生。赵凤荣等^[9]的研究表明,在常规抗心力衰竭治疗基础上联合使用黄芪注射液,可大幅降低患者血清中 Galectin-3 的水平,有利于改善心肌纤维化和左室重构过程,提高临床治疗效果。冯庆涛^[10]在参桂益心汤治疗慢性心力衰竭临床效果的研究中显示,使用参桂益心汤的治疗组与对照组比较,Galectin-3 水平明显降低,延缓心肌重构。马伟利^[11]的近期一项研究表明,常规抗心力衰竭治疗基础上加用血脂康胶囊辅助治疗,可有效降低患者血清 Galectin-3 水平,进一步改善左室舒张功能。

2 ST2

2.1 ST2 与慢性心力衰竭 ST2 是 IL-1 家族成员中的一员,在体内有两种存在形式,sST2 及跨膜性 ST2 受体(ST2L),IL-33 是其共同配体。ST2L 与 IL-33 结合,产生的生物学效应是拮抗心肌细胞肥大、抑制心肌重塑;而 sST2 可作为一种诱骗受体,与 IL-33 结合后,产生的生物学效应则是竞争性抑制 ST2L 与 IL-33 的结合,中和 IL-33/ST2L 信号通路抗心肌重构的作用,加重心力衰竭^[12]。ST2 作为一种新的心力衰竭标志物,目前已被国内外指南认可并应用于心力衰竭患者的风险评估。据文献报道,sST2 对心力衰竭的诊断及治疗中具有较高的预测价值,可以提供危险分层和预后信息^[13]。张荣成等^[14]选取晚期心力衰竭患者 64 例,分别测定患者入院时、住院 3 天及 6 天血浆 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、B 型利钠肽(BNP)及 sST2 的水平,心力衰竭再住院、心脏移植或心血管死亡作为终点事件,随访 6 个月,根据不同阶段标志物水平绘制 6 个月发生心血管事件判定的 ROC 曲线,结果显示,与入院时水平相比,治疗后 6 天各标志物水平可以更好地预测心血管事件,sST2 在各研究阶段预测心血管事件的能力均高于 NT-proBNP 与 BNP。

2.2 中医药对 ST2 的影响 国内有关 ST2 与中药的相关性报道较少,杨兵生等^[15]复制 24 只舒张功能不全性高血压大鼠模型,研究益心舒胶囊对 IL-33/ST2 信号通路的影响,Western blot 法检测心肌细胞中 IL-33 及 ST2 蛋白,结果发现与对照组比较益心舒胶囊组 ST2 表达显著减少,从而增强舒张性心力衰竭小鼠的左室收缩压,改善左心室舒张功能。

3 hs-CRP

3.1 hs-CRP 与慢性心力衰竭 CRP 是由肝脏在炎症因子如 TNF- α 等的刺激下合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,hs-CRP 是临床实验室采用了超敏感检测技术检

^{*} 基金项目:中国博士后科学基金资助项目(2015M571452)。 作者简介:全振华,女,主管技师,主要从事临床生化检验的研究。 [△]通讯作者,E-mail:jinjuan_723@163.com。

测的低浓度 C 反应蛋白。研究证明,心力衰竭时血清炎症标志物 hs-CRP 水平升高,是慢性心力衰竭 预后的独立预测因子。

3.2 中医药对 hs-CRP 的影响 2014 年,慢性心力衰竭中医诊疗专家共识对于慢性心力衰竭的中医基本证候特征认为可用气虚血瘀统驭^[16],因此采用益气活血法治疗慢性心力衰竭具有较好疗效。邵正斌等^[17]在芪参益气滴丸对 hs-CRP 影响的研究中发现,芪参益气滴丸有效降低慢性心力衰竭患者 hs-CRP 水平,并改善心功能。王京等^[18]研究证实,参附注射液可降低慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP、IL-6 水平,有效抑制炎症。薛龙等^[19]在芪蒺强心胶囊对慢性心力衰竭患者炎症细胞因子的影响中证实,慢性心力衰竭患者经芪蒺强心胶囊治疗之后,血清 hs-CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 等多种炎症因子水平显著降低,近期临床疗效得到有效改善。

4 TNF- α

TNF- α 主要由激活的巨噬细胞生成,已有大量的研究资料都表明,心力衰竭时 TNF- α 显著升高,并随着 NYHA 心功能分级增高而升高,与心功能密切相关。近期一项研究认为, TNF- α 与中医证型密切相关,气阳虚高于气阴虚,因此血清中 TNF- α 浓度可作为气阳虚、气阴虚微观辨证的参考指标^[20]。王靛等^[21]用冠状动脉结扎法制备慢性心力衰竭大鼠模型,然后用苓桂术甘汤干预,结果发现苓桂术甘汤明显降低模型大鼠心肌组织 TNF- α 蛋白及 mRNA 表达,降低模型大鼠血清 NF- κ B、IL-1 β 水平,提示苓桂术甘汤通过细胞因子网络防治慢性心力衰竭。高风华等^[22]研究发现荞麦花叶总黄酮通过降低阿霉素致心力衰竭模型大鼠血清 TNF- α 水平,改善心力衰竭大鼠心功能。

5 IL-6

IL-6 是一种具有多种生物学效应的细胞因子,慢性心力衰竭时 IL-6 血清中浓度明显升高,并且心力衰竭程度越重升高也越明显。在一项慢性心力衰竭大鼠模型的研究发现,加味参附颗粒通过抑制 IL-6 等炎症因子水平保护心力衰竭大鼠超微结构^[23]。有研究显示,温阳振衰颗粒能降低慢性心力衰竭模型兔、IL-1 及 IL-6 的水平,抑制炎症反应,改善心功能^[24]。吉利等^[25]建立急性心梗后心力衰竭大鼠模型,发现益气通脉饮通过降低 IL-6 等炎症因子水平,延缓慢性心力衰竭的发生与发展。

6 小 结

综上所述,慢性心力衰竭的发生及发展过程中,常伴有炎症免疫系统的激活,心力衰竭患者心肌组织及外周血液中 Galectin-3、ST2、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等多种炎症因子的表达增加,促进心肌重塑。目前,慢性心力衰竭的治疗模式主要是抑制神经内分泌的过度激活及逆转心室重构,大量基础及临床研究显示,中医药对炎症细胞因子具有明显的抑制作用,为慢性心力衰竭的诊断及治疗开辟了新领域。然而,目前有关慢性心力衰竭的中医药种类繁多,相关的炎症因子也多种多样,新型炎症标志物不断涌现,不同阶段、不同类型的慢性心力衰竭又有不同的炎症反应等等多种因素,造成系统性研究的难度。今后的研究重点应放在多中心、多样本的大规模循证医学研究,对不同程度、不同病因的慢性心力衰竭提出特定的抗炎治疗方法,为临床上治疗慢性心力衰竭提供更好的方案。

参考文献

[1] Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Psaty BM, et al. Inflammato-

ry markers and incident heart failure risk in older adults; the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19): 2129-2137.

[2] Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure; implication on interpretation of test results[J]. Am Heart J, 2013, 165(6): 995-999.

[3] Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(13): 5060-5065.

[4] Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients[J]. Clin Chim Acta, 2009, 409(1/2): 96-99.

[5] Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study[J]. Clin Res Cardiol, 2010, 99(5): 323-328.

[6] 史菲, 罗海明. 半乳糖凝集素-3 在慢性充血性心力衰竭中的临床价值及与中医分型的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(12): 1409-1411.

[7] Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(1): 107-117.

[8] 蔡茵萍, 祝亚文, 张爱军. 芪蒺强心胶囊对慢性心力衰竭患者血清半乳糖凝集素-3 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(7): 801-802.

[9] 赵凤荣, 章德本. 黄芪注射液佐治慢性心力衰竭 51 例及对血清半乳糖凝集素-3、B 型脑钠肽的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(9): 22-24.

[10] 冯庆涛. 参桂益心汤治疗慢性心力衰竭临床效果及对超声学指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 165-168.

[11] 马伟利. 舒张性心力衰竭血脂康胶囊辅助治疗前后患者血清 gal-3 水平及左室舒张功能变化[J]. 山东医药, 2015, 55(31): 60-61.

[12] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. J Clin Invest, 2007, 117(6): 1538-1549.

[13] Breidhardt T, Balmelli C, Twerenbold R, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance[J]. J Card Fail, 2013, 19(12): 821-828.

[14] 张荣成, 张宇辉, 张健, 等. 血浆三种标志物变化在晚期心力衰竭患者心血管事件预测中的初步分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5): 428-432.

[15] 杨兵生, 许逸飞, 徐青云, 等. 益心舒胶囊治疗舒张性心力衰竭对 IL-33/ST2 信号通路的影响[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(10): 776-777.

[16] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.

[17] 邵正斌, 戴小华, 毛静远, 等. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能及超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 152-155.

[18] 王京, 张金, 冉高燕. 参附注射液治疗慢性心力衰竭疗效及对血清高敏 C 反应蛋白、白介素-6 水平的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 10-12.

[19] 薛龙, 孙永红. 芪蒺强心胶囊对慢性心力衰竭患者炎症细胞因子的影响[J]. 心血管病防治知识, 2014(5): 64-67.

[20] 王恒和, 李明, 朱亚萍, 等. 慢性心力衰竭中医证型与炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 相关性研究[J]. 新中医, 2015, 47(1): 33-

35.
- [21] 王靓,侯晓燕,黄金玲,等. 苓桂术甘汤对慢性心衰模型大鼠心肌组织 TNF- α 及血清 NF- κ B 和 IL-1 β 的影响[J]. 中草药,2013,44(5):586-589.
- [22] 高风华,白静,吕华. 荞麦花叶总黄酮对阿霉素致心力衰竭大鼠的保护作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(7):185-188.
- [23] 靳利利,袁丁,史振羽,等. 加味参附颗粒对慢性心力衰竭大鼠心
- 肌超微结构的影响[J]. 中国中医急症,2014,23(4):602-604.
- [24] 唐燕萍,蔡虎志,刘尚,等. 温阳振衰颗粒对慢性充血性心力衰竭模型兔 NT-proBNP、IL-1 及 IL-6 的影响[J]. 湖南中医杂志,2014,30(11):151-153.
- [25] 吉利,张艳. 益气通脉饮对慢性心力衰竭大鼠心功能及血清 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 水平的影响[J]. 西部中医药,2015,28(5):25-27.
- (收稿日期:2015-12-28)
- 综 述 •

转录因子 Sp1 与 AP-2 的研究进展^{*}

杜叶平,武春梅 综述,苗晋华[△] 审校

(中国人民解放军第二六四医院检验科,山西太原 030001)

关键词: 转录因子特化蛋白 1; 转录因子激活蛋白-2; 肿瘤; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.08.032 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)08-1094-03

转录因子是能与位于转录起始位点上游 50~5 000 bp 的顺式作用元件、沉默子或增强子结合并参与调节靶基因转录效率的一组蛋白,并能来自细胞表面的信息传递至核内基因。转录因子通常有几个功能域,可分为 DNA 结合域、转录调控域及自身活性调控域,DNA 结合域可与特定的 DNA 序列(一般长 8~20 bp)相互作用,使转录因子与靶基因中特定转录因子结合位点结合起来,进而转录调控域就可发挥其激活或抑制作用。

1 转录因子特化蛋白 1(Sp1)和转录因子激活蛋白-2(AP-2) 基因结构特点及相互作用机制

转录因子在恶性肿瘤的发病机制中起重要作用,可作为一个新的治疗靶点。AP-2 家族由 5 个相对分子质量为 52×103 的亚型(AP-2 α 、AP-2 β 、AP-2 γ 、AP-2 δ 和 AP-2 ϵ)组成,具有独立编码基因。5 个亚型具有共同的结构,N 末端有富含脯氨酸/谷氨酸的转录激活独立影响细胞的分化和发展,以及促进或抑制癌症的发生发展^[1]。

转录因子 Sp1 是首个被证实的 Sp1/Krüppel 家族成员,DNA 结合区域在 Sp 家族中是最保守的。Sp1 的 DNA 结合区域包含 3 个 Cys2His2 锌指结构,突变分析显示锌指结构 2 和 3 在 DNA 结合活性起重要作用。Sp1 可以通过磷酸化、乙酰化、糖基化、甲基化等多种翻译后修饰,调控编码蛋白和非编码基因等多种基因的表达和活性^[2]。在真核基因表达过程中,经常会发生转录干扰的现象,即一个转录因子过表达导致另一个转录因子的表达受到抑制。AP-2 抑制 Sp1 依赖的转录活性解释为三种模型:(1)立体位阻模型:AP-2 通过 Sp1 特异的立体干扰机制,干扰 Sp1 基因的转录起始活性,进而抑制 SP1 启动子活性;(2)相互作用模型:Sp1 与 AP-2 相互作用影响 Sp1-DNA 复合体结构;(3)竞争模型:AP-2 与 Sp1 的结合位点有重叠,AP-2 竞争性抑制 Sp1 结合位点^[3]。

2 转录因子 Sp1 与 AP-2 在不同肿瘤中的作用

肿瘤的发生发展依赖的因子,包括生长因子及其受体、细胞外基质蛋白类、蛋白类、炎症趋化因子、细胞黏附分子等。这些因子的表达受外环境和微环境的影响,受基因和外界因素的

影响。

转录因子 AP-2 α 在细胞分化发生中调节一些基因的表达情况。因此,AP-2 α 的表达缺失可能会导致细胞的分化、增殖、侵袭和转移。有研究报道显示,在胃癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、和一些其他的一些恶性肿瘤中,AP-2 α 具有肿瘤抑制作用^[4-10]。

在哺乳动物和细菌中,Sp1 是第一个被鉴定克隆的转录因子和特异性 DNA 结合蛋白,Sp1 是一种普遍存在的转录因子,牵涉到不同的生物进程,包括细胞增殖及生长进程,Sp1 的异常活化与多种肿瘤的发生发展密切相关^[11-16]。

2.1 胃癌中的作用 Zhou C 等报道^[17],Sp1 在胃癌中呈现过表达状态,可在转录水平调控人类 MTA2 基因启动子(-1 043~-843 bp)区域,进而上调 MTA2 基因的表达。在胃癌 SGC-7901 细胞和 AGS 细胞中基因敲除 MTA2,可抑制细胞的侵袭和迁移。

Wang 等^[1]研究证实,AP-2 α 在胃癌的发生发展中起着重要作用。单变量分析显示,在胃癌组织中,AP-2 α 的表达减低与患者的生存率密切相关。多因素分析表明,在胃癌患者中,AP-2 α 的表达情况与一些传统的肿瘤预测因素,比如肿瘤位置,肿瘤大小,肿瘤深度,淋巴结转移位置及转移情况等,均可作为独立的风险评估因素。结果表明,AP-2 α 表达减低,对胃癌患者来说是个不利因素,可能提示胃癌患者预后不良,同时,AP-2 α 可作为胃癌患者的一个新的预后因素。

2.2 大肠癌中的作用 AP-2 α 表达缺失与大肠癌的进展密切相关,例如,在大肠癌中,AP-2 α 的表达缺失,会解除管制 c-Kit、MCAM/MUC18、PAR-1、MMP-2 等基因的表达,抵制凋亡、黏附上皮细胞,增加血管发生和侵袭,进而促进转移表型。将全长 AP-2 α 转染入 AP-2 α 缺失的大肠癌 sw480 细胞中,导致 E-cadherin 表达上调,MMP-9 表达下调,同时,细胞生长受到抑制、细胞的侵袭潜能明显下降。AP-2 α 在大肠癌中扮演着肿瘤抑制基因的角色^[18]。在大肠癌 SW480 细胞中,Sp1 是一个关键的转录因子可调节 OPN 基因的表达,进而影响细胞的黏附、迁移和侵袭^[19]。

^{*} 基金项目:山西省自然科学基金资助项目(2013011043-4)。

作者简介:杜叶平,女,主管技师,主要从事肿瘤分子生物学的研究。

[△] 通讯作者,E-mail:dyphappiness@163.com。