维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)04－0511－02

缬沙坦在体外对充血性心力衰竭患者血清 TNF－α 的影响

陈齐红，覃　敉，汪华玲

(重庆医科大学临床学院心血管内科，重庆　400016)

【摘　要】目的：检测充血性心力衰竭(CHF)患者血清肿瘤坏死因子－α(TNF－α)、一氧化氮(NO)的浓度变化；观察缬沙坦对 CHF 患者外周血单个核细胞(PBMC)分泌 TNF－α、NO 的影响，探讨缬沙坦治疗 CHF 的细胞因子机制。方法：12 例Ⅲ—Ⅳ级的 CHF 患者静脉血离心取 PBMC，分别加入缬沙坦和脂多糖，使缬沙坦终浓度为(0、0.01、0.1、1)μmol/L，经 24h 孵化后，检测培养上清液中 TNF－α、NO 的浓度。结果：CHF 患者血清 TNF－α、NO 显著高于对照组($P<0.01$)。心功能Ⅳ级组明显高于心功能Ⅲ级($P<0.01$)。不同病因 CHF 患者之间 TNF－α、NO 差异无显著性。不同浓度的缬沙坦对正常人和 CHF 组 PBMC 分泌 TNF－α、NO 均有抑制作用，且随着缬沙坦浓度的升高，TNF－α、NO 的分泌呈下降趋势。结论：CHF 的程度与 TNF－α、NO 浓度的相关程度提示 TNF－α、NO 在 CHF 的发生和发展中起重要作用，缬沙坦能够直接抑制 PBMC 分泌 TNF－α、NO，可能是血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗 CHF 的细胞因子机制之一。

【关键词】充血性心力衰竭；TNF－α；NO；缬沙坦

【中国图书分类法分类号】R541.61　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2003－10－09

The effect of valsartan on TNF－α production in patients with congestive heart failure

CHEN Qihong, et al

(*Department of Cardiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To examine the change of serum tumor necrosis－α (TNF－α), nitric oxide (NO) in patients with congestive heart failure(CHF) in vitro and the effect of valsartan on TNF－α production in peripheral blood mononuclear cell(PBMC), and to assess the mechanisms of valsartan in treating CHF. *Methods*: Venous blood sumples were obtained from both CHF patients ($n=12$) and healthy volunteers($n=8$). Serum TNF－α and NO were measured. PBMC was obtained from both the control and the patient groups. PBMC were cultured with 0, 0.01, 0.1, 1 μmol/L of valsartan in the presence of lipopolysaccharide. After 24 hours' incubation, TNF－α and NO were measured in the culture supernatants. *Results*: Serum TNF－α and NO were significantly higher than these of the control group($P<0.01$), and the higher the heart failure degree, the higher the levels of the cytokines($P<0.01$). Valsartan inhibited TNF－α and NO production in a concentration－dependent manner. *Conclusion*: TNF－α plays an important role in the development of CHF. The fact that valsartan inhibits TNF－α production in PBMC may be one of mechanisms in treating CHF by ARB.

【Key words】Congestive heart failure; TNF－α; NO; Valsartan

许多研究发现缬沙坦能明显改善心功能，降低肿瘤坏死因子－α(TNF－α)的血浆浓度，但这种作用是直接抑制了细胞因子的产生或通过肾素血管紧张素系统改变间接产生的则不清楚。本实验通过分离充血性心力衰竭(CHF)患者外周血单个核细胞(PBMC)，研究缬沙坦对脂多糖(LPS)诱导 PBMC 分泌 TNF－α 的影响，探讨缬沙坦治疗 CHF 的细胞因子机制。

作者介绍：陈齐红(1977－　)，男，住院医师，硕士生，主要研究方向：心力衰竭的治疗。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选择 2003 年 4 月至 2003 年 9 月，在本院心内科住院的 CHF 患者 12 例作为病例组，据 NYHA 心功能分级标准，分为：心功能Ⅲ级 7 例，男 4 例、女 3 例，年龄 62.5±6.6(46～68)岁，其中冠心病 4 例，扩张型心肌病(DCM)1 例，风湿性心脏病(RHD)2 例；心功能Ⅳ级 5 例，男 3 例、女 2 例，年龄 60.55±10.2(48～70)岁，其中冠心病 3 例，扩张型心肌病 1 例，风湿性心脏病 1 例，并除外急慢性感染，糖尿病、自身免

维普资讯 http://www.cqvip.com

疫性疾病、恶性肿瘤、严重的肝肾功能疾病、3 个月内风湿活动及心肌梗死。对照组 8 例，为我院体格检查健康者。其中男 4 例、女 4 例，年龄 61.3±7.8(50～65)岁。

1.2 方法

1.2.1 PBMC 的分离及处理

各组均于清晨采空腹静脉血 8ml，肝素 12.5U/ml 抗凝，其中 2ml 离心后，取血清，－20℃保存备测。用 Ficoll 氏液分离 PBMC，用 RPMI1640 培养液(其中含 15% 胎牛血清、100U/ml 青霉素、100μg/ml 链霉素)悬浮细胞，将细胞浓度调至 2×10^6/ml，显示活细胞数大于 95% 后，加入 24 孔培养板中，置 37℃ 5% CO_2 培养箱中。CHF 组和对照组分为 A、B、C、D 四组，分别加入缬沙坦，终浓度分别是(0、0.01、0.1、1)μmol/L，用 1μg/mL 的 LPS 活化 PBMC，培养 24h 后离心取上清液，－20℃保存备测。

1.2.2 标本测定及试剂

TNF－α 采用双抗体夹心 ELISA 法测定，试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司。NO 测定采用硝酸还原酶法，试剂盒购自南京建成生物工程有限公司，操作按药盒说明书进行。脂多糖购自 Sigma，缬沙坦原料药由常州康丽制药有限公司惠赠。

1.3 统计分析

数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用两样本均数比较的 t 检验进行统计学处理，以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

CHF 患者血清 TNF－α、NO 水平显著高于对照组($P<0.01$)。心功能Ⅳ级组明显高于心功能Ⅲ级($P<0.01$)。不同病因 CHF 患者之间 TNF－α、NO 差异无显著性。

不同浓度的缬沙坦对正常人和 CHF 组 PBMC 分泌 TNF－α、NO 均有抑制作用。随着缬沙坦浓度的升高，TNF－α、NO 的分泌呈下降趋势。对照组和 CHF 组培养后，TNF－α 和 NO 的浓度均较培养前显著升高，见表 1～3。

表 1 CHF 和正常人外周血 TNF－α，NO 的变化($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	TNF－α(pg/ml)	NO(μmol/L)
对照组	8	42.4±7.5	33.7±13.6
心功能Ⅲ级组	7	75.4±10.6▲▲	76.4±18.8▲▲
心功能Ⅳ级组	5	127.8±24.8▲▲	100.3±25.7▲▲

注：与对照组相比较，心功能Ⅲ级组与心功能Ⅳ级组相比较，▲▲$P<0.01$。

表 2 缬沙坦对 CHF 和正常人 PBMC 分泌 TNF－α 的影响($\bar{x}\pm s$，pg/ml)

组别	例数	0μmol/L	0.01μmol/L	0.1μmol/L	1μmol/L
对照组	8	276.1±47.7	258.3±55.9	234.9±38.0▲	186.5±46.3▲▲
CHF 组	12	480.2±55.4	425.3±49.4▲	324.5±67.8▲▲	300.8±66.0▲▲

注：与 0μmol/L 相比较，▲$P<0.05$，▲▲$P<0.01$。

表 3 缬沙坦对 CHF 和正常人 PBMC 分泌 NO 的影响($\bar{x}\pm s$，μmol/L)

组别	例数	0μmol/L	0.01μmol/L	0.1μmol/L	1μmol/L
对照组	8	60.4±20.6	55.2±12.8	44.6±16.9▲	37.6±10.3▲▲
CHF 组	12	100.4±24.8	80.5±34.6▲	67.4±21.9▲▲	50.8±25.0▲▲

注：与 0μmol/L 相比较，▲$P<0.05$，▲▲$P<0.01$

3 讨 论

TNF－α 是由激活的单核－巨噬细胞分泌的具有多种生物学效应的细胞因子[1]。近年来研究发现，CHF 患者血清 TNF－α 明显增加，并且与心功能分级呈正相关，与射血分数呈负相关[2]。TNF－α 在 CHF 的进展中起到重要的病理生理作用，其通过许多机制调节心血管功能，如引起心肌细胞坏死，诱导心肌细胞凋亡，刺激心肌细胞间质蛋白表达，使心肌间质纤维化，心肌顺应性降低[3]。正常体内并无诱生型 NO 合成酶(iNOS)的表达，但 TNF－α 可以诱导合成 iNOS，以至体内细胞产生高浓度的 NO，从而抑制心肌收缩，促进心肌凋亡[4]。本研究发现，CHF 患者 PBMC 培养上清液 TNF－α、NO 水平显著高于对照组。心功能Ⅳ级组明显高于心功能Ⅲ级组，提示 TNF－α、NO 在 CHF 的发生和发展中起重要作用。

缬沙坦是是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，最近开始用于 CHF 的治疗。有人研究显示，在常规治疗 CHF 的基础上加用缬沙坦，能明显改善心功能，同时降低 TNF－α 的血浆浓度，提示缬沙坦既能改善心功能，又对内分泌和细胞因子的异常改变有良好的抑制作用，但这种作用是直接抑制了 TNF－α 的产生抑或与肾素血管紧张素有关还不清楚[5]。本研究发现，缬沙坦可以直接抑制 (下转第 520 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

近 3 年来急诊收治的 32 例重症阿片类中毒患者中，3 例死亡患者来院时瞳孔已散大，均为院前死亡；其余 29 例患者由于就诊及时，来院时瞳孔为针尖样大小，经积极抢救全部存活。

此外，文献报道[3]，阿片类中毒的另一威胁生命的严重并发症，迟发性肺水肿，多在中毒后 2.25～8.25h 发生；而且由于毒品种类繁多，$t_{1/2}$长短不一，大多数患者就诊时常不能准确提供毒品的名称而致确定具体毒品种类困难，而纳洛酮由于 $t_{1/2}$短(40～50min)，维持时间仅 1～4h，因此提倡抢救成功后至少留院观察 8h，以防迟发性肺水肿发生及中毒症状复发。本组存活患者均留院观察 8h 以上，无 1 例发生迟发性肺水肿，也无中毒症状复发。

纳洛酮作为一种阿片受体特异性拮抗剂，副作用轻微，本文观察 32 例患者，仅 2 例出现嗜睡、乏力症状，停药后均在 1h 左右消失。有报道，阿片类毒物成瘾患者使用大剂量纳洛酮易诱发戒断症状，本组患者纳洛酮用量在 0.8～2.8mg，除 3 例死亡患者外均很快缓解症状，无 1 例发生戒断症状。

综上所述，本文观察表明，纳洛酮在抢救重症阿片类中毒患者中，起效迅速，疗效显著，副作用小，值得临床广泛应用。

参 考 文 献

[1] Sporer KA. Acute heroin overdose[J]. Ann Intern Med, 1999;130(7):584－590.

[2] Lenton SR, Hargreaves KM. Should we conduct a trial of distributing naloxone to heroin users for peer administration to prevent fatal overdose[J]. Med J Aust, 2000;173(5):260－263.

[3] Osterwalder JJ. Patients intoxicated with heroin or heroin mixtures: how long should they be monitored[J]. Eur J Emerg Med, 1995;2(2):97－101.

(上接第 512 页)

CHF 和正常人单个核细胞分泌 TNF－α，而且随着缬沙坦浓度的升高，TNF－α 的分泌呈下降趋势，表明缬沙坦能直接抑制 TNF－α 的产生，这可能是 ARB(血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂)类药物用于 CHF 治疗的细胞因子机制之一。

本研究还发现，缬沙坦呈浓度依赖性的抑制 CHF 和正常人 PBMC 合成 NO，这一过程是先促进 PBMC 合成 TNF－α，TNF－α 诱导 iNOS 的表达，从而使 NO 合成增加，还是直接抑制 PBMC 合成 NO 还有待于进一步研究。

参 考 文 献

[1] Mckinney W. Bacterial lipopolysaccharide－stimulated realease of tumor necrosis factor－alpha from the isolated rat heart: the effect of aprotinin and forskolin[J]. Am－Surg, 2003;69(2):131－135.

[2] Gabriel B, Grossman M, Luis E, et al. Evidence for increased Peripheral Production of Tumor Necrosis Factor－a in Advanced Congestive Heart failure[J]. The American Journal of Cardiology, 2001;88(9):123－129.

[3] Steenbergen C. Alterations in apoptotic signaling in human idiopathic cardiomyopathic hearts in failure[J]. Am－J－Physiol－Heart－Circ－Physiol, 2003;284(1):H268－276.

[4] Mari D, Berardino F, Cugno M. Chronic heart failure and the immune system[J]. Clin－Rev－Allergy－Immunol, 2002;23(3):325－340.

[5] 唐元升，姚树展，朱兴雷，等. 细胞因子在中重度心力衰竭中的变化及受其缬沙坦的影响[J]. 中国循环杂志，2002;17(1):41－43.