DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.06.040
第23卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 6
710 2001年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2001

论著

文章编号:1000-5404(2001)07-0710-03

肿瘤坏死因子、白细胞介素-6与心力衰竭患者心功能的关系

王 江,祝善俊,耿建萌 (第三军医大学附属新桥医院心血管内科,重庆 400037)

提 要:目的 研究心衰患者血清TNFα和IL-6水平,观察不同病因和心功能改善后TNFα和IL-6水平变化。方法 采用酶联免疫吸附实验测定57例心衰患者治疗前后和20例健康体检者血清TNFα和IL-6水平。结果 中重度心衰组患者血清TNFα明显高于对照组和轻中度心衰组($P<0.01$);所有心衰患者血清IL-6水平均明显高于对照组($P<0.01$),且中重度心衰患者高于轻中度心衰患者($P<0.01$);不同病因心衰患者血清TNFα和IL-6水平差异不显著($P>0.05$);经治疗心功能改善后,中重度心衰组患者血清TNFα和IL-6水平明显降低($P<0.05$)。结论 中重度心衰患者血清TNFα和IL-6水平升高,且随着心功能改善而降低,细胞因子水平与心衰病因无关。

关键词:充血性心力衰竭;肿瘤坏死因子-Alpha;白细胞介素-6
中图法分类号:R331.31;R392.11;R541.6 文献标识码:A

The relationship between tumor necrosis factor-alpha or interleukin-6 and congestive heart failure

WANG Jiang, ZHU Shan-jun, GENG Jian-meng (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the serum level of tumor necrosis factor-alpha(TNFα), interleukin-6(IL-6) and the heart function of patients with congestive heart failure. Methods Serum levels of TNFα and IL-6 in 57 patients with congestive heart failure and 20 healthy people were determined by ELISA. Results Serum level of TNFα in patients with moderate to severe heart failure were higher than those with mild heart failure and healthy people($P<0.01$). Serum level of IL-6 in all patients were significantly higher than healthy people($P<0.01$), and the level in moderate to severe patients were higher than those in mild to moderate patients($P<0.01$). The level of TNFα and IL-6 were similar in patients with heart failure result from different etiology($P>0.05$). TNFα and IL-6 levels of mild to moderate heart failure patients decreased after improvement of cardiac function($P<0.05$). Conclusion Serum levels of TNFα and IL-6 in patients with moderate to severe heart failure are higher than healthy people, the levels of these cytokines are not related to the etiology of heart failure.

Key words: congestive heart failure; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-6

充血性心力衰竭(心衰)是临床上十分常见的危重的综合征,心衰的形成与多种机制参与有关,如:神经体液反应、心肌细胞及间质重构等。近年来细胞因子在心衰中的作用成为新的研究热点,它通过介导心肌重构、降低心肌收缩力、促进心肌细胞凋亡等作用引发和加重心衰。心脏分泌细胞因子,这些细胞因子再作用于心脏,被视为心脏的"自杀行为"。最近我们观察了57例不同病因所致心衰患者血中肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-alpha, TNFα)和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平,以及临床心功能改善后这些细胞因子水平的变化,初步探讨细胞因子与心功能的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

57例心衰患者,男31例,女26例,年龄39~72岁,平均61岁。其中冠状动脉粥样硬化性心脏病28例,高血压心脏病15例,心肌病14例。心功能按美国纽约心脏协会(NYHA)分级,分为以下几组:轻中度心衰组(心功能Ⅰ~Ⅱ级)25例,中重度心衰组(心功能Ⅲ~Ⅳ级)32例。所有患者均常规检查胸片、心电图及超声心动图,经血生化及其他特殊检查排除急性心肌梗死(时间在3个月之内)、肾衰、糖尿病、肿瘤、结缔组织疾病和炎症,所有患者均未使用抗生素。入院后常规药物治疗心力衰竭,心功能均提高Ⅰ~Ⅱ级。正常对照组20例为本院健康体检者,年龄及性别与心衰病人基本相似。

1.2 血标本采集

所有心衰患者于入院第2天及出院前(住院时间为20~40 d)的清晨空腹采集静脉血4 ml,3 000 r/min离心15 min,分离血清并储存于-20 ℃待测。正常对照组于早餐前抽血,同样方法分离保存血清。

1.3 血清TNFα及IL-6水平测定

采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定,绘制标准曲线,我院检验科酶标光度计(BIO-RAD,美国)读取检测结果,试剂盒购自北京邦定公司,操作步骤均严格按说明书进行。

1.4 统计学分析

计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,各组之间比较采用t检验。

2 结果

2.1 不同心功能状态血清TNFα和IL-6水平变化,见表1

与对照组相比,轻中度心衰组与中重度心衰组TNFα、IL-6

作者简介:王 江(1973-),女,河南省洛阳市人,硕士研究生,医师,主要从事心力衰竭与细胞因子的关系方面的研究。电话:(023)65222586

收稿日期:2001-03-22;修回日期:2001-05-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

水平有较明显的升高趋势, 差异显著。且中重度心衰组与轻中度心衰组比较, TNFα 与 IL-6 水平均有明显升高, 差异显著。

表 1　心衰患者与对照组血清 TNFα 和 IL-6 水平比较(pg/ml)

Tab 1　Serum level of TNFα and IL-6 between heart failure patients and healthy people(pg/ml)

Group	TNFα	IL-6
Control	112±23.64	15±3.66
Mild to moderate heart failure	251±36.75 **	37±5.29 **
Moderate to severe heart failure	492±59.94 **△△	59±18.24 **△△

**: $P<0.01$ *vs* control; △△: $P<0.01$ *vs* mild to moderate heart failure

2.2　不同病因心衰患者血清 TNFα 和 IL-6 水平比较, 见表 2

表 2　不同病因心衰患者血清 TNFα 和 IL-6 水平比较(pg/ml)

Tab 2　Compaisota of serum level of TNFα and IL-6 between heart failure patients of different etiology(pg/ml)

Etiology	*n*	TNFα	IL-6
Coronary heart disease	28	387±135.55	49±19.03
Hypertensive heart disease	15	375±127.72	47±14.53
Myocardiolpathy	14	398±132.54	53±19.24

$P>0.05$ between 3 groups

比较冠心病、高血压心脏病和心肌病患者在心衰时血清 TNFα 和 IL-6 水平, 各组间差异不显著($P>0.05$)。

2.3　心衰患者治疗前后血清 TNFα 和 IL-6 水平变化, 见表 3

表 3　心衰患者治疗前后血清 TNFα 和 IL-6 水平变化(pg/ml)

Tab 3　Changes of serum TNFα and IL-6 before and after treatment(pg/ml)

	Mild to moderate heart failure		Moderato to severe heart failure	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TNFα	251±36.71	240±24.47	492±59.89	431±47.54 *
IL-6	37±5.29	34.2±5.01	59±18.47	47±13.57 *

*: $P<0.05$ *vs* before treatment

经临床综合治疗好转后, 中重度患者血清 TNFα 和 IL-6 水平均有不同程度降低, 与治疗前相比差异较为显著。但轻中度患者血清 TNFα 和 IL-6 水平虽有下降趋势, 差异不显著。

3　讨论

心力衰竭的发病机制十分复杂, 自 Levine 等[1] 于 1990 年首先报道心衰恶病质患者血 TNFα 水平升高以来, 越来越多的学者开始关注心衰患者机体免疫系统活化与心衰发生的关系, 随后的许多临床研究证实了这一现象, 包括 McMurray 等[2] 所做的研究。Guy 等[3] 发现重度心衰(NYHA Ⅳ级)患者血中 TNFα 和 IL-6 水平升高, 且二者浓度呈显著正相关。Miyao 等[4] 报道心肌梗塞后 IL-6 升高, 3～7 d 达高峰, 持续 4 周, 提示 IL-6不仅是急性期反应物质, 也是慢性炎症标志。Bryant 等[5] 利用基因工程技术, 使 TNFα 基因选择性地在心肌细胞表达。结果所有动物均发生严重心力衰竭。Bryant 指出, TNFα 转基因鼠能作为可复制的心衰动物模型。本实验结果显示中重度心衰患者血清 TNFα 和IL-6水平较对照组和轻中度患者升高, 且 TNFα 和 IL-6 水平与心衰病因无显著关系, 表明该细胞因子激活只与心功能状态有关, 提示 TNFα 和 IL-6 水平可作为临床检测心功能的指标。此外, 本实验还着重观察了心衰经治疗好转后, 细胞因子有下降趋势, 提示细胞因子在心衰病理生理中的作用, 这在国内文献中尚未见有详细报道。

恶病质是终末期心衰患者的一个突出的临床表现, 表现为体重下降、肌肉萎缩、身体脂肪减少和骨密度降低等。研究发现, 恶病质的产生除了与食欲下降、营养吸收不良等因素有关以外, 细胞因子的作用尤其不可忽略。1985 年, Beulter 等纯化了一种可使动物体重严重减轻的蛋白质因子-恶病质素(Cachectin), 因为恶病质素的氨基酸顺序与 TNFα 完全一样, 故 Beulter 认为, 恶病质素实际上就是 TNFα。Berkowitz 等[6] 发现 TNFα 能降低食欲, 促进勒帕茄碱(Leptine)在脂肪组织内表达, 减少机体脂肪储存量。总之, TNFα 能加速物质分解代谢, 使分解/合成代谢比值升高。与 TNFα 相似, IL-6 也与恶病质有关, 过量表达 IL-6 的转基因鼠出现肌肉萎缩、蛋白质减少、体重下降等类似恶病质的症状, 经 IL-6 抗体治疗后好转[7]。

100 多年来, 临床治疗心衰的常用药物主要有血管扩张剂、利尿剂和强心剂, 由于对心衰病理生理机制的研究未取得突破性进展, 所以心衰的治疗效果并不十分理想。本实验研究发现, 心衰患者经治疗心功能改善后, TNFα 和 IL-6 水平下降, 不仅表明 TNFα 和 IL-6 水平能作为心衰治疗有效的观察指标, 而且提示药物正是通过降低上述细胞因子水平而发挥疗效的。已知有几种药物能降低上述细胞因子水平: ①腺苷: 腺苷对缺血心肌有保护作用, 研究发现缺血再灌注心肌经腺苷预处理后, 血中 TNFα 水平下降[8]。②NFκB 抑制剂: NFκB 是一种核转录调节因子, 它能调节 TNFα mRNA 的转录水平, 已知 NFκB 抑制剂地塞米松能降低 TNFαmRNA 的稳定性从而降低 TNFα 水平。③一氧化氮(NO)抑制剂: 有报道 TNFα 通过刺激组织合成 NO 增多, 从而降低心肌收缩力。实验表明 NO 合酶抑制剂 L-NMMA能升高血压, 改善心功能, 抑制 TNFα 生成。但这一结果目前还有争议。④免疫抑制剂: 白介素-10(IL-10)具有免疫抑制作用, 它能抑制巨噬细胞生成 TNFα, 有关 IL-10 安全性的研究在 95 年已经进入Ⅰ期临床观察, 并未发现有何不良反应[9]。⑤TNFα 抗体: 针对 TNFα 本身的抗体和针对 TNFα 受体 p55 与 p75 的抗体目前已经应用到临床研究中, 通过临床Ⅰ到Ⅲ期的观察发现, TNFα 抗体并无抗原性, 是安全的治疗心衰药物, 能有效抑制 TNFα 活性, 改善心功能[10]。⑥其他: 有报道还发现雌激素、地高辛、吗啡能抑制 TNFα 和 IL-6 生成。随着我们逐步了解细胞因子在心衰发

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

病机制和病理生理中的重要作用，抗细胞因子治疗将成为一条治疗心衰的新途径，它能作用于更加准确的环节，改变心衰的自然进程。

参考文献：

[1] Levine B, Kalman J, Mayer L, *et al*. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 1990, 323(4): 236—241.

[2] McMurray J, Abdullah I, Dargie H J, *et al*. Tumor necrosis factor in severe cardiac failure[J]. Br Heart J, 1993, 70(2): 141—143.

[3] Guy A, MacGowan M B, Dougals L, *et al*. Circulating interleukin-6 in severe heart failure[J]. Am J Cardiol, 1997, 79(8): 1 128—1 131.

[4] Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, *et al*. Elevated plasma interleukin—6 levels in patients with acute myocarial infarction[J]. Am Heart J, 1993, 126(3): 1 299—1 304.

[5] Bryant D, Becker L, Richardson J, *et al*. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-α[J]. Circulation, 1998, 97(3): 1 375—1 381.

[6] Berkowitz D E, Brown D, Lee K M, *et al*. Endotoxin-induced alteration in the expression of leptin and beta-3 adrenergic reception in adipose tissue[J]. Am J Physiol, 1998, 274(6): E992—997.

[7] Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, *et al*. Interleukin-6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin-6 transgenic mice[J]. J Clin Invest, 1996, 97(1): 244—249.

[8] Cain B S, Meldrum D R, Dinarello C A, *et al*. Adenosine reduces cardiac TNFα production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion[J]. J Surg Res, 1998, 76(2): 117—123.

[9] Chernoff A E, Granowitz E V, Shapiro L, *et al*. A randomized controlled trial of IL-10 in humans[J]. J Immunol, 1995, 154(10): 5 492—5 499.

[10] Cain B S, Meldrum D R, Harken A H, *et al*. Physiologic basis for anti-cytokine clinical trials in the treatment of sepsis[J]. J Am Coll Surg, 1998, 186(3): 337—350.

（编辑 王 红）

（上接709页）

2.2 胸腹部各脏器损伤情况

平均每只绵羊为2.3个脏器损伤，其中肺脏最高（24例），其次是肝脏（13例），大肠（8例），再次为小肠（7例）和心脏（7例）。肺脏损伤以出血、水肿和缺损为主，肝脾肾等实质性脏器损伤常为星状撕裂，而胃、大小肠等空腔脏器损伤以穿孔为主，但有广泛性出血，肠系膜、肠管浆膜及肌层均可见出血，且离穿孔处10～20 cm仍可见出血，靠近伤口处肠管常为紫黑色，心脏损伤以室壁及瓣膜点片状出血为主，其中1例为贯通伤。

3 讨论

本试验30只绵羊表面受伤共69处，平均每只绵羊为2.3处。随着距离的增加，能量逐渐降低，体表受伤情况逐渐下降，由4 m的30处（平均5.0处/只）降至12 m的5处（平均0.8处/只），这显然与钢珠的密度和能量逐渐降低有关，所以试验中以盲管伤为多见。由于小质量的钢珠在体内碰到不同的组织界面时容易改变方向形成迂曲伤道，故易伤及多器官组织，造成损伤隐蔽，因而不仅救治难度大，也易漏诊。

高速小钢珠所致的非透伤及穿透伤，均可使胸腹部多脏器组织损伤。脏器损伤以4 m处发生率最高，6只动物受伤21处，受伤最多的动物有7处脏器损伤；其次是6 m处，7只动物有17处脏器损伤；最低为12 m处，6只动物仅有8处脏器损伤，且随着距离的增加脏器损伤逐渐降低。本实验损伤脏器为70处，平均每只绵羊有2.3处脏器损伤，其中以肺脏损伤最高（24例），其次是肝脏（13例），大肠（8例）。有报道，腹部火器伤中以小肠损伤最多（45.1%），其次是结肠（37.5%）和肝脏（28.7%），这与人直立有关[3]。我们推测这种差异与战伤调查和现场试验以及人和动物的体位不同有关。肺脏损伤以出血、水肿及缺损为主，而肝脾肾等实质性脏器损伤常呈“星状撕裂”，胃、大小肠等空腔脏器除穿孔外，常有间断性广泛性出血，这除与破片直接损伤外，还与冲击波有关。

肝、脾等含血量丰富的脏器损伤会在极短时间内引起失血性休克而致动物死亡。胃肠等空腔脏器损伤后虽不会立即危及生命，但容易引起感染。本组动物的存活时间与腹部空腔脏器损伤的情况相一致。据Prgoment等[1]报道，腹部战伤死亡率（2.9%）较头颈部（5.2%）及胸部（4.0%）低。本实验因肝脾损伤而即刻死亡动物数为9例，占即刻死亡率的60%；单纯胃肠损伤动物无一例即刻死亡，3.5、5、7 h各死亡1只，占动物死亡数15.8%。胸部损伤即刻死亡动物数为13只，占即刻死亡率的86.7%，死亡率较高，这与所用的致伤武器不同以及破片直接损伤胸腔脏器，导致呼吸、循环障碍，甚至穿破膈肌，造成复杂的胸膜联合伤有关。本次实验发生1例破片经右侧颈部穿入，穿破心脏、肺及膈肌致肝破裂、横结肠穿孔。

肺和鼓膜是冲击波的靶器官，较易受冲击波损伤。本实验中的肺损伤主要表现为出血和水肿，鼓膜损伤主要表现为穿孔与充血，这显然是钢珠弹的冲击波所致，也与Tatic等[4]报道绵羊爆炸冲击波致伤后组织器官形态学改变相一致。本次实验肺冲击伤为8例，破片伤为16例，肺破片伤主要表现为贯通伤及肺缺损。腹部冲击伤主要表现为广泛性出血，肠系膜、浆膜及肌层均可见出血，且离穿孔处10～20 cm仍可见出血、水肿，靠近处常为紫黑色，本次实验发现4例，而且主要发生在距爆心4、6 m处，成为近爆心处加重动物伤情的因素之一，在救治中应引起重视。

关键词：钢珠弹；胸腹部；损伤
中图法分类号：R826.5 文献标识码：B

参考文献：

[1] Prgomet D, Danic D, Milicic D, *et al*. Mortality caused by war wounds to the head and neck encountered at the Slavonski Brod Hospital during the 1991—1992 war in Croatia[J]. Mil Med, 1998, 163(7): 482—485.

[2] 黎 鳌，盛志勇，王正国 主编. 现代战伤外科学[M]. 北京：人民军医出版社，1998. 833—967.

[3] Gene Cayten C. The textbook of penetrating trauma[M]. New York: Ivatury Cay Ten, 1996. 281—299.

[4] Tatic V, Igniatovic D, Mrda V, *et al*. Morphologic changes in the tissues and organs of sheep in blast injuries caused by detonation of aerosol explosives[J]. Vojnosanit Pregl, 1991, 48(6): 541—545.

（编辑 薛国文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net