

· 综 述 ·

细胞因子与心力衰竭关系的研究进展

张巍巍, 傅 强*, 李志樑

(南方医科大学附属珠江医院心内科, 广州 510282)

【摘 要】 心力衰竭是各种心脏疾病发生发展过程中的严重阶段。目前, 大量研究提示免疫激活及细胞因子可以调节心血管系统的状态, 在心力衰竭病理生理过程中发挥重要作用。循环中细胞因子的水平与心力衰竭心功能分级、预后、危险分层等密切相关, 针对炎症免疫激活的治疗亦存在重要的应用潜能。本文就细胞因子与心力衰竭关系的研究进展进行综述。

【关键词】 免疫; 细胞因子; 心力衰竭

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00098

Cytokines and heart failure: the recent advances

ZHANG Weiwei, FU Qiang*, LI Zhiliang

(Department of Cardiology, Affiliated Zhujiang Hospital, Nanfang Medical University, Guangzhou 510282, China)

【Abstract】 Heart failure is the serious stage in the process of cardiovascular diseases. Immune activation and cytokines regulate cardiovascular system and play important roles in the pathophysiological process of heart failure. There is a close relationship between levels of circulatory cytokines and cardiac function, prognosis and risk stratification of heart failure. The treatment of immune activation also shows significant therapeutic potential. In this paper, we summarize the relationship of cytokines and heart failure.

【Key words】 immunization; cytokines; heart failure

This work was supported by Guangdong Provincial Natural Science Foundation (9151051501000056) and Guangzhou Scientific and Technological Program (2009B030801206).

心力衰竭 (heart failure, 简称心衰, HF) 是一种复杂的临床症候群。随着其发病率和死亡率的逐年增加, 人们对其发病机制及病理生理过程的研究亦不断深入。在 20 世纪 60 至 70 年代, HF 被认为是心肌“机械泵”的衰竭, 据此理论对 HF 的患者给予强心、利尿治疗。到 80 年代, 随着心衰神经内分泌激素模型的阐述, HF 的治疗发展到应用血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等的新阶段; 使 HF 的治疗不再局限于症状的改善, 而是从其病理生理过程中去干预、延缓其进展。到 90 年代, 自肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 被发现在 HF 患者循环中明显升高以来, 细胞因子与心衰关系的研究成为热点, 并逐步提出了 HF 的“细胞因子假说”^[1]。

1 HF 病程中炎症免疫反应激活及细胞因子产生的机制

HF 中免疫反应的激活是细胞因子产生的基础。

但免疫激活的机制目前还不明确, 主要有以下几种假说。(1) 衰竭心肌本身作为抗原激活免疫反应, 是细胞因子的初始来源。心肌梗死或心肌机械应力刺激下产生大量细胞因子, 参与到衰竭心肌的重构中^[2,3]。但是细胞因子并不是局限在心肌组织, 循环中同样存在大量的细胞因子, 且相关实验没有发现 TNF- α 从心肌组织向周围释放的证据^[4]。(2) 缺血缺氧应激。HF 患者心脏泵出的有效循环血量不能满足机体的需要, 继发机体器官缺血、缺氧。机体组织暴露于缺氧环境中诱发了促炎细胞因子的产生。(3) Anker 等提出“内毒素-细胞因子”假说。慢性 HF 患者由于肠系膜静脉充血, 增加了肠壁的渗透性, 进而肠道细菌增殖、移位并释放大量内毒素; 转移到循环的内毒素与 CD14 结合, 激活免疫反应^[5,6]。(4) 继发于神经内分泌的过度激活和自主神经功能紊乱^[4,7,8]。此外, 有研究表明循环 Tregs 活性和 PBMCs 上 Foxp3 的表达可以抑制 CD4⁺CD25⁺T 细胞增值和减弱促炎细胞因子分泌的功能; 而在慢性

收稿日期: 2011-07-17; 修回日期: 2011-10-18

基金项目: 2009 年度广东省自然科学基金(9151051501000056); 广州市科技计划项目(2009B030801206)

通讯作者: 傅 强, Tel: 027-62783686, E-mail: dr.fuqiang@gmail.com

HF 患者循环中, Tregs 活性和 PBMCs 上 Foxp3 表达明显降低, 并且独立于 HF 的病因, 提示 Tregs 功能失调可能是 CHF 患者免疫激活的机制^[9]。还有单核细胞激活、TLR 受体-NF- κ B 通路等亦有参与到炎症免疫反应的激活中^[10]。

需要指出的是, 炎症免疫激活和细胞因子的产生是继发于 HF、还是为 HF 的诱因, 目前并不清楚。但是其在 HF 病理生理过程中的作用已不容置疑。

2 细胞因子在心肌重构中的作用

心肌重构是 HF 的根本机制。在宏观上表现为心肌重量增加、心室扩张、心肌收缩力下降、室壁变薄等; 在微观上贯穿着心肌胚胎基因的激活、心肌细胞的生长、凋亡、自我吞噬、细胞外基质的沉积等。间质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 被认为是最重要的间质重构介质^[11]。动物实验表明, TNF- α 和白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 可以调节心肌细胞增殖及以 MMP 为主的心肌间质重构酶的活性^[12,13], 从而促进心肌重构。NF- κ B 是多种炎症细胞因子发挥作用的下游通路之一, 研究显示, 核因子 (nuclear factor, NF) - κ B p65 的持续激活可以通过促炎、促纤维化、促凋亡而加速心肌重构^[14]。

心肌组织中存在大量炎症细胞因子的表达, 同时, 机体循环系统中亦存在细胞因子水平的变化, 并已有大量研究对其在 HF 的严重性、预后及治疗等方面的作用进行探讨。

3 循环中细胞因子与 HF 的关系

3.1 循环中细胞因子水平在 HF 中的变化

SOLVD 和 VEST^[15]等一系列经典临床研究发现, HF 患者外周血中各种促炎细胞因子水平明显升高, 主要包括 TNF- α , IL-6, IL-1 β 及其受体, 并且其水平变化与心功能分级密切相关。近年, IL-9 及 IL-1 受体家族成员 ST2 等细胞因子亦被发现在 HF 患者血浆中水平明显升高, 而 IL-33/ST2 信号也已明确参与到心肌纤维化、心肌重构过程中^[16,17]。同时, 大量研究亦发现, HF 特别是心功能严重恶化的患者, 血浆中抗炎细胞因子水平亦有显著变化, 包括 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra), IL-10, IL-5, IL-7, 干扰素 (interferon, IFN) - γ 及 IL-6-gp130 信号通路等^[4,18]。在一些环境下, TNF- α 也可以发挥心肌保护的作用, 特别在 NF- κ B 参与的下游通路中^[4]。

随着对 HF 中炎症免疫反应研究的深入, 人们发现, 在 HF 早期、甚至无症状左室收缩功能不全患者的外周血中即可检测到细胞因子水平的变化, 并

且与左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 及病情发展密切相关^[19]。Hudzik 等^[20]观察了血浆中 IL-6 水平与无症状左室收缩功能障碍的程度关系, 发现 IL-6 水平和 LVEF 及发展为 HF 的时间呈显著的负性相关。

3.2 促炎细胞因子与 HF 预后的预测

2003 年的 Health ABC 研究观察血浆 IL-6, TNF- α 及 C-反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 水平与冠心病、猝死、充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 等心血管事件的关系。研究发现, 血浆 IL-6 水平与三个终点事件发生均密切相关, TNF- α 水平与冠心病和 CHF 密切相关, CRP 水平与 CHF 密切相关。联合检测 IL-6, TNF- α 和 CRP 可以显著提高心血管事件的预测效率^[21]。Framingham 心脏研究和近期另一组 Health ABC 研究^[22,23]观察了老年无 HF 病史群体, 发现血浆 IL-6, TNF- α 及 CRP 水平与发展为 CHF 的几率呈明显正性相关。Niizeki 等^[24]同时检测 7 种 CHF 的预测标志物 (包括脑钠肽、尿酸、钠、血红蛋白、肌酐、肌酐清除率、hs-CRP) 在 CHF 患者血浆中的水平, 并提出联合检测可以有效增加心脏事件预测的准确性。近年来成为心血管疾病研究热点之一的 PTX3, 亦被提出是心脏事件的独立预测因素^[25]。

可以看出, 对循环细胞因子水平进行检测有助于 HF 等心血管事件发生的预测; 而细胞因子的联合检测较单一细胞因子可以明显提高预测的准确性、增加 HF 不良预后的预测效能、有助于 HF 的危险分层。

3.3 细胞因子应用于 HF 的治疗

衰竭心肌本身可以检测到细胞因子表达的变化; HF 患者循环中亦存在细胞因子水平的变化, 并且与心功能、预后、危险分层密切相关。这些均提示, 抗炎治疗可能成为 HF 治疗的新方向。而其他炎症性疾病抗炎治疗的明确疗效为 HF 的抗炎治疗提供了良好的应用平台。

随着“细胞因子假说”的建立, 特异性抗细胞因子的治疗成为研究热点。RENAISSANCE, RECOVER 和 ATTACH 试验^[26,27]分别观察益赛普 (重组人 TNF 受体蛋白) 和英夫利昔单抗 (免疫球蛋白-G1 的人鼠嵌合单克隆抗体) 用于 HF 治疗的疗效, 均以没有临床疗效而告终。抗 TNF 治疗的失败引发了学者们的思考, 对其治疗失败的解释也众说纷纭。包括药物剂量、人群纳入、药物相互作用, 或其治疗中补体的介入, 诱发细胞溶解, 进而加重 HF 心衰进展^[28,29]等。

其实,特异性抗TNF- α 治疗的失败却从另一方面证实了“细胞因子网络平衡”这一概念^[15]。首先, HF中细胞因子的产生是一个复杂的过程,机制仍尚未明了。接着,细胞因子按照其对炎症反应的调节机制,又可分为促炎和抗炎两类,且两者在某些情况下又可相互转化。其次,在细胞因子发挥免疫调节中起关键作用的信号通路亦错综复杂。再者,与HF病理生理过程密切相关的新的细胞因子、及其信号通路、受体不断被发现。除此之外, HF中细胞因子网络在机体的平衡状态还与机体其他系统、反应等密切相关^[30]。如此庞大复杂的细胞因子网络,其平衡在HF中发挥关键作用。单一的细胞因子抗体不可能改善不平衡的细胞因子网络,甚至会使“天平”倾斜的更为严重。

于是,研究者们将思路转到广谱抗炎、免疫调节治疗策略。增强自身对损伤心肌的耐受性、调节自身免疫反应、稳定机体的炎症状态,成为目前CHF抗炎治疗的新视点。并在某些方面取得肯定的结果。

有临床试验发现,服用他汀类药物可以降低HF患者循环中TNF- α 、IL-6等炎症细胞因子的水平,改善心脏功能^[31]。在一个小规模、前瞻性临床研究中发现,给予免疫吸附治疗可以在一定程度上改善LVEF、减少左室内径^[32]。Celacade疗法应用于轻度HF患者,可以在一定程度上改善HF症状^[33]。

综合看来,广谱抗炎、免疫调节治疗较特异性抗TNF- α 治疗显示出较为明朗的应用前景。但是,免疫调节治疗距离真正应用到临床还很遥远。

综上所述,细胞因子在 HF 这一复杂病理生理过程中发挥了重要调节作用,通过与神经内分泌系统、凝血系统、内皮功能等多系统相互作用,影响HF的发病和进展。HF患者循环中发现了大量的细胞因子及其受体和下游信号等。它们与左室收缩功能、心功能情况密切相关,联合检测循环中细胞因子的水平能显著提高 HF 预后预测和危险分层的准确性。而针对 HF 炎症免疫激活的治疗,目前试验取得的结果并不令人满意。仍应继续深入认识“细胞因子假说”、完善“细胞因子网络平衡”,以将其用于临床,为 HF 的诊断、治疗等提供依据。

【参考文献】

- [1] Valen G. Innate immunity and remodeling[J]. Heart Fail Rev, 2011, 16(1): 71-78.
- [2] Nian M, Lee P, Khaper N, *et al.* Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling[J]. Circ Res, 2004, 94(12): 1543-1553.
- [3] Li M, Georgakopoulos D, Lu G, *et al.* p38 MAP kinase mediates inflammatory cytokine induction in cardiomyocytes and extracellular matrix remodeling in heart[J]. Circulation, 2005, 111(19): 2494-2502.
- [4] Ewa AJ, Piotr P, Massimo F, *et al.* Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure —Pathophysiological links[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70(3): 434 - 445.
- [5] Anja S, Juergen B, Alexander S, *et al.* Altered intestinal function in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(16):1561-1569.
- [6] Peschel T, Schonauer M, Thiele H, *et al.* Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2003, 5(5): 609-614.
- [7] Muller-Werdan U, Werdan K. Immune modulation by catecholamines—a potential mechanism of cytokine release in heart failure[J]? Herz, 2000, 25(3): 271-273.
- [8] Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse[J]. Sports Med, 2004, 34(9): 555-566.
- [9] Tang TT, Ding YJ, Liao YH, *et al.* Defective circulating CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127(low) regulatory T-cells in patients with chronic heart failure[J]. Cell Physiol Biochem, 2010, 25(4-5): 451-458.
- [10] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 805-820.
- [11] Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, *et al.* Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix[J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(3): 413-423.
- [12] Zitta K, Brandt B, Wuensch A, *et al.* Interleukin-1b regulates cell proliferation and activity of extracellular matrix remodelling enzymes in cultured primary pig heart cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 399(4): 542-547.
- [13] Mustonen E, Säkkinen H, Tokola H, *et al.* Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor Fn14 during cardiac remodelling in rats[J]. Acta Physiol(Oxf), 2010, 199(1):11-22.
- [14] Hamid T, Guo SZ, Kingery JR, *et al.* Cardiomyocyte NF- κ B p65 promotes adverse remodelling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(1): 129-138.
- [15] Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(4): 331-341.
- [16] Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, *et al.* Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): 607-613.

- [17] Kakkar R, Lee RT. The IL33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10): 827-840.
- [18] Cappuzzello C, Di Vito L, Melchionna R, *et al*. Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5, IL-7, and IFN-g in patients with chronic heart failure[J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1):28.
- [19] Yan AT, Yan RT, Cushman M, *et al*. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(7): 875-882.
- [20] Hudzik B, Szkodinski J, Romanowski W, *et al*. Serum interleukin-6 concentration reflects the extent of asymptomatic left ventricular dysfunction and predicts progression to heart failure in patients with stable coronary artery disease[J]. *Cytokine*, 2011, 54(3): 266-271.
- [21] Cesari M, Penninx BW, Newman AB, *et al*. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events results from the Health ABC Study[J]. *Circulation*, 2003, 108(19): 2317-2322.
- [22] Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, *et al*. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2003, 107(11): 1486-1491.
- [23] Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, *et al*. Inflammatory 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.
- [24] Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, *et al*. Combination of conventional biomarkers for risk stratification in chronic heart failure[J]. *J Cardiol*, 2009, 53(2): 179-187.
- [25] Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, *et al*. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(1): 75-81.
- [26] Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86(2-3): 123-130.
- [27] Chung ES, Packer M, Lo KH, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial[J]. *Circulation*, 2003, 107(25): 3133-3140.
- [28] El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(1): 61-74.
- [29] Feldman AM, McTiernan C. Is there any future for tumor necrosis factor antagonists in chronic heart failure [J]? *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004, 4(1): 11-19.
- [30] Mongirdienė A, Kuršvietienė L, Kašauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2010, 46(9): 642-647.
- [31] Strey CH, Young JM, Molyneux SL, *et al*. Endothelium-ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q10 reductions in chronic heart failure[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179(1): 201-206.
- [32] Muller J, Wallukat G, Dandel M, *et al*. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2000, 101(4): 385-391.
- [33] Torre-Amione G, Bourge RC, Colucci WS, *et al*. ACCLAIM Investigators. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCLAIM trial rationale and design[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(5): 369-376.

(编辑: 王雪萍)