

· 临床研究 ·

血浆细胞因子水平与老年慢性心力衰竭
患者多器官功能衰竭的关系

司良毅 何坪 彭念寅

【摘要】 目的 探讨老年慢性心力衰竭(CHF)时多器官功能衰竭(MOF)的发生与血浆细胞因子的关系。**方法** 62例老年CHF者,男44例,女18例,平均年龄(70 ± 13)岁。根据是否合并MOF分为单纯CHF组和CHF+MOF组,各31例;再根据治疗后是否存活分为存活及死亡两个亚组。另设正常对照组31例。分别于入院时和治疗后测定左室射血分数(LVEF),血浆肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素-1 β (IL-1 β)、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、心钠素(ANP)水平。**结果** 血浆中TNF α 、IL-1 β 、sICAM-1水平在存活与死亡之间比较,MOF组较CHF组明显升高;而组内比较,死亡者又较存活者明显增加。CHF组与MOF组在同是存活或死亡之间比较,LVEF和ANP无明显差异,但两组内存活和死亡者之间比较,在治疗后则有明显差异;两组治疗后与治疗前比较均有明显差异,存活者改善而死亡者恶化。**结论** 细胞因子TNF α 、IL-1 β 、ICAM-1的血浆水平增加与MOF的发生发展密切相关,通过检测血浆中上述细胞因子的水平,可作为判断有无MOF及其严重程度的指标。

【关键词】 心力衰竭;多器官功能衰竭;细胞活素类;老年人

Relationship between plasma cytokine expression and
multiple organ failure in elderly patients
with chronic heart failure

SI Liangyi, HE Ping, PENG Nianyin

Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma cytokine expression and the development of multiple organ failure (MOF) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 62 CHF patients [44 male, 18 female with an average age of (69.6 ± 12.5) years old] were equally distributed into two groups: CHF group and CHF + MOF group. Both groups were subdivided into survived and deceased patients subgroup after therapy. Additional 31 normal cases were selected as the control. The expression of plasma tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-1 β (IL-1 β), soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1), atrial natriuretic peptide (ANP), and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured on admission and after treatment. **Results** The plasma expressions of TNF α , IL-1 β , and sICAM-1 were significantly higher in CHF + MOF group than in CHF group, and they were higher in the deceased subgroup than in the survived one, too. No significant differences of the LVEF and plasma ANP concentrations were found between CHF group and CHF + MOF one; but there were significant differences between the survived and the deceased subgroup after treatment. **Conclusions** The higher expression of plasma TNF α , IL-1 β , sICAM-1 (but not ANP) were independent risk factors of MOF. The development of MOF could be predicted by measuring plasma expression of these cytokines.

【Key words】 Heart failure; Multiple organ failure; Cytokines; Aged

作者单位:400038 重庆,解放军第三军医大学西南医院老年病科
作者简介:司良毅,男,医学博士,教授,主任医师,解放军第三军医大学西南医院老年科主任,博士研究生导师
通讯作者:何坪, E-mail: sly and zxl@mail.tmmu.com.cn

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)常在严重感染,心、肺、肝、肾、胃肠等器官的功能衰竭时发生,预后较差。年龄越大发生MOF的机会越高,病死率也越高。MOF发生机制如何,怎样防

治其发生发展,是目前医学领域研究的难点和焦点之一。现就第三军医大学西南医院 1998~2001 年住院的 62 例老年慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)及并发 MOF 患者进行研究,探讨细胞因子水平与 MOF 发生发展之间的关系,以期为临床上防治 MOF 提供理论和实践依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 患者为 1998~2001 年住院的 62 例老年 CHF 患者,男 44 例,女 18 例,平均年龄(70 ± 13)岁(60~88 岁)。其心功能分级按照 NYHA 标准均在 III~IV 级。根据是否合并 MOF 分为单纯 CHF 组和 CHF 合并 MOF(CHF + MOF)组。两组入选患者按照年龄、性别、体重指数、病因及心功能相近的原则进行随机配对分组,其中单纯 CHF 及合并 MOF 各 31 例;另设正常对照组 31 例(为西南医院老年体检中健康者),其年龄、性别、体重指数与实验组均相似。所有患者均有典型的 CHF 临床表现,如呼吸困难、紫绀、肺部干湿性啰音和(或)有体循环淤血,X 线有肺淤血或肺水肿的表现。病因构成:原发性心肌病 9 例、冠心病 10 例、冠心病并高血压心脏病 11 例、冠心病并风湿性心脏病 3 例、肺心病 3 例、肺心病并冠心病 8 例、肺心病并高血压心脏病 2 例、糖尿病性心肌病 9 例、糖尿病性心肌病并高血压心脏病 7 例。MOF 诊断标准采用王士雯等^[1]提出的标准。CHF 合并 MOF 组衰竭器官发生率为肺 26 例(83.8%),脑 15 例(48.3%),肾 23 例(74.2%),胃肠 8 例(25.8%),肝 11 例(35.5%),衰竭器官数目与死亡率:本组患者均有 2 个以上器官衰竭,其中 2 个器官衰竭 4 例,死亡 1 例(25.0%);3 个器官衰竭 15 例,死亡 8 例(53.3%);4 个器官衰竭 14 例,死亡 12 例(85.7%);5 个器官衰竭者 1 例,死亡 1 例。全组 31 例患者总死亡 22 例,存活 9 例,死亡率为 70.9%;单纯 CHF 组住院死亡 8 例,存活 23 例,死亡率为 25.8%。

1.2 指标检测

1.2.1 测定指标 心功能指标:左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);血浆指标:肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、可溶性细胞间粘附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)。

1.2.2 仪器和试剂 TNF α Ab, ICAM-1 MAb 为美国 R&D 公司产品;IL-1 从北京邦定公司购买;ANP

放免药盒由中国原子能科学研究院同位素所提供;SN 682B 放射免疫 γ 计数器,上海原子核物理研究所日环仪器厂;DG 3022 型酶联免疫吸附检测仪,ATL HDI 5000 型超声诊断仪,美国;其余试剂均为分析纯级。

1.2.3 测定方法 各组受试者均于入院第 2 天清晨空腹采静脉血 5 ml,实验组还分别于病情好转 1 周或病情加重 1 周或濒死前 3~6h 再次采血 5 ml 备查;并于采血的同时用超声测定心功能。TNF α , IL-1 β , sICAM-1 蛋白质表达水平测定:静脉血,于 1 000r/min,离心,10min,将血清在 -70℃ 冰箱保存待检(不超过 15 天)。采用半定量 ELISA 法^[2]测定。其中 IL-1 β 多克隆抗体浓度为 1:1 000;ICAM-1 单克隆抗体浓度为 1:3 000;TNF α 多克隆抗体浓度为 1:500 (对照管不加抗体),TMB 显色,DG3022 型酶联免疫吸附检测仪在 449nm 处测定光吸收值。ANP 浓度:将静脉血置于含 10% 依地酸二钠 30 μ l 和抑肽酶(40MU/L)40 μ l 在试管中混匀,4℃,3 000r/min 离心,10min,分离血浆, -20℃ 保存,采用放射免疫分析法测定 ANP 浓度;左心功能测定:美国 ATL HDI5000 型超声诊断仪按常规测定 LVEF。测定软件由美国 ATL 公司提供。

1.3 数据处理及统计学分析 本实验的所有计量资料以均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,采用 Origin 统计软件进行统计处理。用 t 检验、单因素方差分析进行统计学处理。

2 结果

2.1 心脏收缩功能指标 LVEF 各组各时相点与对照组比较均有明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);入院和治疗后同时相点,CHF 组与 CHF + MOF 组存活之间或死亡之间比较无明显差异($P > 0.05$);同时相点 CHF 组与 CHF + MOF 组,两组内存活和死亡者之间比较,在治疗前无明显差异,但在治疗后则有明显差异;无论 CHF 组和 CHF + MOF 组两组的存活和死亡者与其治疗前比较均有明显差异($P < 0.01$)。

2.2 血浆 TNF α 水平 各时相点与对照组比较均有明显升高($P < 0.01$);同时相点,存活与存活、死亡与死亡比较,CHF + MOF 组较 CHF 组明显升高($P < 0.01$);同时相点 CHF 组与 CHF + MOF 组两组内存活和死亡之间比较,在治疗后的两组中有明显差异,无论 CHF 组和 CHF + MOF 组两组的存活和死亡者与其治疗前比较均有明显差异,存活者明

显降低,而死亡者明显增高($P<0.01$),表 1。

2.3 血浆 IL-1 β 水平 除治疗后 CHF 组存活者外,余各时相点与对照组比较均有明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);同时相点,存活与存活、死亡与死亡比较,CHF+MOF 组较 CHF 组明显升高($P<0.01$);同时相点两组内存活和死亡之间比较,在治疗后的两组中及治疗前 CHF+MOF 组有明显差异($P<0.05$, $P<0.01$);无论 CHF 组和 CHF+MOF 组两组的存活和死亡与其治疗前比较,除 CHF 存活者外其余均有明显差异,存活者明显降低而死亡者明显增高($P<0.01$),表 1。

2.4 血浆 sICAM-1 蛋白水平 除 CHF 组治疗前后存活者外,余各时相点与对照组比较均有明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);同时相点,存活与存活、死亡与死亡比较,CHF+MOF 组较 CHF 组明显升高($P<0.01$);同时相点两组内存活和死亡之间比较,在治疗后的两组中及治疗前 CHF+MOF 组有明显差异($P<0.05$, $P<0.01$);无论 CHF 组和 CHF+MOF 组两组的存活和死亡者与其治疗前比较,在 CHF+MOF 组有明显差异($P<0.01$),表 1。

2.5 血浆 ANP 含量 各时相点与对照组比较均有明显升高($P<0.01$);同时相点,存活与死亡比较,CHF+MOF 组与 CHF 组无明显差异($P>0.05$);同时相点两组内存活和死亡者之间比较,在治疗后

的两组及治疗前 CHF 组均有明显差异($P<0.05$, $P<0.01$);无论 CHF 组和 CHF+MOF 组两组的存活和死亡组与其治疗前比较均有明显差异,存活者明显降低而死亡者明显增高($P<0.01$),表 1。

3 讨论

MOF 常于老年慢性疾病的基础上发生,是老年病致死的主要原因之一,其发生机制较复杂,常是多种因素综合所致^[3],其诱因除最常见的肺部疾病外,慢性心力衰竭也是重要原因之一^[4]。过去研究的重点主要在于探讨年龄、心功能程度对 MOF 的影响,但有一个问题尚未得到应有的重视,即虽然年龄越大,心功能越差,MOF 的发生越高,但并不是所有的老年重度心功能衰竭患者均发生 MOF。那么,除心功能衰竭外,还有什么因素导致了 MOF 的发生?为进一步阐明引起 MOF 的发生发展机制,作者选择了年龄、心功能相似,具有可比性的慢性心力衰竭基础的患者作为对照,以便在除外心力衰竭因素后,研究其发生 MOF 和未发生 MOF 时循环血浆中细胞因子的变化特征,结果发现射血分数(ejection fraction, EF)无论单纯 CHF 组或是 CHF+MOF 组均随治疗好转而改善,随病情加重而恶化,两组间并无明显差别,血浆 ANP 的变化规律与 EF 类似;本组结果与国外学者报道相似^[5,6],提示 ANP 参与了

表 1 入院时及治疗后各组不同时相点心功能和血浆细胞因子表达水平($\bar{x} \pm s_x$)

组别	例数	EF(%)	TNF α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	sICAM-1(μ g/L)	ANP(ng/L)
对照组	31	56.3 $\pm$ 14.2	85.2 $\pm$ 17.3	21.4 $\pm$ 5.6	173.2 $\pm$ 53.8	153.7 $\pm$ 36.2
入院治疗前						
存活 CHF	23	41.2 $\pm$ 7.8**	216.5 $\pm$ 84.1**	28.1 $\pm$ 13.2*	192.6 $\pm$ 58.9	423.6 $\pm$ 153.3**
存活 CHF+MOF	9	38.7 $\pm$ 7.4**	354.3 $\pm$ 132.8*** $\Delta\Delta$	67.5 $\pm$ 24.5*** $\Delta\Delta$	335.7 $\pm$ 114.3*** $\Delta\Delta$	464.2 $\pm$ 165.1**
死亡 CHF	8	39.3 $\pm$ 6.2**	234.2 $\pm$ 97.3**	33.7 $\pm$ 13.4**	210.2 $\pm$ 63.7*	463.9 $\pm$ 157.8** Δ
死亡 CHF+MOF	22	37.2 $\pm$ 6.6**	376.4 $\pm$ 148.8*** $\Delta\Delta$	87.9 $\pm$ 33.1*** $\Delta\Delta\Delta$	413.6 $\pm$ 136.8*** $\Delta\Delta\Delta$	489.2 $\pm$ 178.5**
治疗后						
存活 CHF	23	47.7 $\pm$ 8.9**	163.4 $\pm$ 71.1*** Δ	24.3 $\pm$ 5.5	187.2 $\pm$ 56.6	287.8 $\pm$ 87.4*** Δ
存活 CHF+MOF	9	45.1 $\pm$ 7.3***	276.3 $\pm$ 132.4*** $\Delta\Delta\Delta$	43.3 $\pm$ 15.1*** $\Delta\Delta\Delta$	302.1 $\pm$ 97.8*** $\Delta\Delta\Delta$	299.3 $\pm$ 93.1*** Δ
死亡 CHF	8	28.8 $\pm$ 5.3*** $\Delta\Delta\Delta$	1226.2 $\pm$ 546.9*** $\Delta\Delta\Delta$	46.8 $\pm$ 17.7*** $\Delta\Delta\Delta$	233.5 $\pm$ 71.2 Δ	783.6 $\pm$ 274.7*** $\Delta\Delta\Delta$
死亡 CHF+MOF	22	26.6 $\pm$ 5.7*** $\Delta\Delta\Delta$	2011 $\pm$ 985.7*** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	178.5 $\pm$ 66.4*** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	853.2 $\pm$ 236*** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	821.2 $\pm$ 304.6*** $\Delta\Delta\Delta$

注:对照组与各实验组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;同组同指标治疗前后比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;相同时相点相同指标两组内存活与存活、死亡与死亡之间比较, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$;相同时相点相同指标两组存活与死亡者之间比较, $\Delta\Delta$ $P<0.05$, $\Delta\Delta\Delta$ $P<0.01$

心力衰竭的发生发展过程, ANP 可作为判断心功能好坏的一个指标。心功能衰竭是导致患者死亡的重要因素之一, 但不是导致 MOF 的唯一关键因素, ANP 虽然参与了心力衰竭的发生发展过程, 但对 MOF 的发生并不产生明显的促进作用。本组结果显示, 血浆 $\text{TNF}\alpha$ 在两组的存活与死亡者中入院时即有明显升高, 死亡较存活者升高明显, 但 CHF + MOF 组较单纯 CHF 组升高更显著, 治疗后单纯 CHF 组和 CHF + MOF 组均随治疗好转而改善, 随病情加重而恶化, 但无论在存活及死亡者中, CHF + MOF 组较单纯 CHF 组其表达水平变化均更明显; IL-1 β 和 sICAM-1 的变化规律与 $\text{TNF}\alpha$ 类似。提示细胞因子虽然也参与了心力衰竭的发生发展, 但其对 MOF 的发生发展无疑发挥了更重要的促进作用。研究显示, 在应激状态下, TNF 释放增加, $\text{TNF}\alpha$ 可激活 IL-1 β , 促进其表达, IL-1 β 激活后又可刺激许多组织器官上调 sICAM-1 的表达水平, 进而导致更严重的全身炎症反应, 引起组织器官损伤, 导致器官功能衰竭, 这可能是导致 MOF 的关键环节之一^[7,8]。mICAM-1 等在 MOF 时明显和持续增高, 可作为 MOF 诊断的一个可靠指标^[9]。本实验结果提示, 除心功能外, 在心力衰竭时, $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , sICAM-1 的表达增加, 共同参与了 MOF 的发生发展过程, 通过检测血浆中上述细胞因子的表达水平, 可作为判断有无 MOF 及其严重程度的参考指标。但要彻底阐明 MOF 的发生机制, 尚需作进一步的研究。

参考文献

- 1 王士雯, 叶平, 范利, 等. 老年重症多器官衰竭 55 例临床分析. 解放军医学杂志, 1987, 12: 340-342.
- 2 蔡文琴, 主编. 实用免疫细胞化学与核酸分子杂交技术. 成都: 四川科学技术出版社, 1994, 103-105.
- 3 杨丽霞, 王先梅, 郭传明, 等. 心力衰竭病人细胞因子与心功能的相关性研究. 中国急救医学, 2001, 21: 657-659.
- 4 de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med, 2000, 26: 915-921.
- 5 Akioka K, Takeuchi K, Yanagi S, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns and cardiac natriuretic peptides in patients with chronic congestive heart failure admitted for episodes of acute decompensation. Heart Vessels, 2000, 15: 53-60.
- 6 Luchner A, Borgeson DD, Grantham JA, et al. Relationship between left ventricular wall stress and ANP gene expression during the evolution of rapid ventricular pacing-induced heart failure in the dog. Eur J Heart Fail, 2000, 2: 379-386.
- 7 Zallen G, Moore EE, Johnson JL, et al. Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines. J Trauma, 1999, 46: 42-48.
- 8 Zhang W, Smith C, Howlett C, et al. Inflammatory activation of human brain endothelial cells by hypoxic astrocytes *in vitro* is mediated by IL-1 β . J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20: 967-978.
- 9 Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, et al. Interleukin-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. Crit Care Med, 2000, 28: 2600-2607.

(收稿日期: 2002-03-08)

(本文编辑 周国泰)

1 王士雯, 叶平, 范利, 等. 老年重症多器官衰竭 55 例临床

· 启 事 ·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由中国人民解放军总后勤部卫生部主管、中国人民解放军总医院主办的医药卫生类专业学术期刊。1999 年 12 月创刊, 2000 年起已纳入国家科技统计源期刊。

本刊主要内容: 国内外老年心脑血管病的临床诊断与治疗新技术、新进展及发病机制的探讨; 老年心脑血管病基础研究的新成果及新动态; 老年心脑血管病保健工作的经验体会及相关学科的学术经验交流等。主要栏目: 专家论坛、临床研究、基础研究、综述、病例报告、论著摘要等。

本刊为双月刊, 大 16 开本, 72 页, 图随文排, 每期订价 10 元, 全年 60 元, 邮发代号: 2-379, 国内统一刊号: CN 11-4468/R, 国际标准刊号: ISSN 1009-0126。欲购本刊的单位及读者, 请直接到各地邮局办理订购手续, 也可直接汇款至本刊编辑部。地址: 北京市复兴路 28 号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部, 邮政编码: 100853。电话: 010-66936463, 传真: 010-68212494。