

肿瘤坏死因子与心力衰竭关系的研究

周清芬综述 张凤如审校

【摘要】 肿瘤坏死因子为炎症细胞因子标志之一,其在心血管疾病中的作用越来越受到重视。许多研究提示肿瘤坏死因子与心力衰竭的发生、发展有一定相关性,其对心力衰竭的作用机制被逐步深入了解。传统观念认为肿瘤坏死因子与心力衰竭的治疗也有相关作用,但 RENAISSANCE、ATTACH 等研究显示抗肿瘤坏死因子治疗效果不尽如人意。该文主要对肿瘤坏死因子在心力衰竭中的作用、相关药物治疗等最新研究进行综述。

【关键词】 肿瘤坏死因子;心力衰竭;相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.007

心力衰竭(HF)是多种心脏疾病终末期表现,一些实验显示 HF 患者血浆中的肿瘤坏死因子(TNF- α)值上升且与 HF 的程度呈一定相关。通过了解 TNF 对 HF 的作用机制,以期寻找治疗 HF 的新方法。本文主要对 TNF- α 在 HF 中的作用、相关药物治疗的最新研究等进行综述。

1 TNF 与 HF 的相关性

许多研究显示 TNF 值也与 HF 的严重程度相关:HF 越严重,NYHA 等级越高,TNF 值升高越显著。了解两者间的相关性,有利于评估 HF 的治疗效果。

对于 TNF 在慢性(C)HF 患者中的作用,Zhao 等^[1]通过酶联免疫吸附试验检测了 109 例排除其他引起 TNF 升高因素的不同心脏病患者的血浆 TNF 水平。患者被分成 3 组:非 HF 组、HF 组和心脏病性恶液质组。相比非 HF 组的血浆 TNF 水平 $[(0.09 \pm 0.03) \text{ ng/ml}]$,HF 组的 TNF 显著升高 $[(0.51 \pm 0.26) \text{ ng/ml}]$,恶液质组更高 $[(6.19 \pm 2.76) \text{ ng/ml}]$ 。恶液质组 67.5%、HF 组 30.5%的患者血浆 TNF 水平 $\geq 100 \text{ pg/ml}$,而非 HF 组只有 13.8%患者超过此标准。经多因素分析得出 TNF 上升值与 HF 严重程度及其恶液质存在相关性。HF 越严重,TNF 值升高越显著。高水平的 TNF- α 进而能诱导左室功能紊乱、发生左室重塑及心肌细胞代谢异常和凋亡,从而使心血管功能受损^[2]。Lin

等^[3]指出 TNF- α 水平除与 HF 患者的心功能分级有关,也与其住院率及死亡率呈正相关。

2 TNF 对 HF 影响的作用机制

血中 TNF 含量增高能产生炎症反应、影响心肌收缩力、使心室重构等不良作用,最终导致 HF。研究发现 HF 的许多病因与 TNF 有关。HF 也能使 TNF 进一步升高,形生恶性循环。

2.1 TNF 及 TNF 受体

(1)大量的感染或炎症刺激使 TNF 初期的转录及翻译增加,继而大量的成熟蛋白被快速释放至血循环中。(2)TNF 一旦从细胞中释放,其将与相应的 2 种受体(TNFR-1、TNFR-2)产生作用。(3)几分钟内受体暴露于 TNF 后,尽管其没有内在蛋白激酶活性,受体内的几个不同蛋白质会发生磷酸化,这可能导致细胞激酶激活。(4)可溶性受体结合配体能限制 TNF 的细胞活动。因此作为生物缓冲,可溶性配体蛋白脱落后能加速 TNF 的活动^[4]。

2.2 TNF- α 的多效性

(1)低浓度的 TNF- α 影响粒细胞和内皮细胞的自分泌及旁分泌调节。其能增强巨噬细胞和中性粒细胞的趋化作用,通过诱导增加细胞间黏附分子(ICAMS)和内皮细胞白细胞黏附分子(ELAMS)在炎症中的表达。(2)随着 TNF 过多释放入血,超过相应受体的数量。TNF- α 可影响内分泌及外分泌作用,包括代谢消耗、微血管凝血、高血压及发热。(3)TNF- α 也显示出在组织破坏与重建间的调制作用:能够直接刺激成纤维细胞和间质细胞增殖,并诱导其他生长因子的生物合成;相反,对内皮细胞

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通讯作者:周清芬,E-mail:zhouqingfen_happy@163.com

有直接细胞毒作用并可诱导胶原酶、蛋白酶、活性氧簇及花生四烯酸代谢物的生物变化。(4)TNF- α 引起细胞死亡的重要机制包括:第二信使途径、花生四烯酸代谢、蛋白激酶、氧自由基、一氧化氮、多种细胞基因转录、核调节因子调控等。(5)TNF- α 为许多疾病的致病因素:感染性休克、类风湿关节炎等^[4]。

2.3 TNF- α 对心肌的生物学效应

TNF- α 有直接负性肌力作用。此作用是可逆的,可被心肌中的(神经)鞘氨醇缓解。在 HF 时,TNF- α 除了直接的负性肌力作用,也能使细胞及生化发生异常,产生间接的负性肌力作用。TNF- α 能刺激金属蛋白酶并限制金属蛋白酶抑制剂表达,从而刺激细胞外基质重塑。在血流动力学或环境的压力下,TNF- α 能引起心肌细胞发生适应性的肥厚性增长^[4]。

2.4 TNF- α 与 HF 病因的相关性研究

对 TNF- α 基因与吸烟状况的研究显示,在不吸烟的汉族人中,-238G>A 多态性等位基因能降低冠心病的风险。接触烟草的冠心病患者其 PPAR γ 呈低表达并释放更多的炎性细胞因子^[5,6]。Elahi 等^[7]发现英国白种人 TNF 等位基因(TNF- α -308 GG 或 GA)与冠心病风险度增加相关。在扩张型心肌病中炎症因子(包括 TNF- α)等参与心脏重塑,可导致心功能不全及 HF^[8]。在 HF 病因中,冠心病的血 TNF- α 值升高显著,TNF- α 能损伤血管内皮细胞,使血胆固醇沉积于血管壁形成动脉粥样斑块;同时受损的血管内皮细胞能释放大量的炎性细胞因子,产生恶性循环。一些心肌细胞受损度低的 HF 病因的心脏病,在病变过程中炎性因子分泌相对少。

3 临床治疗策略

3.1 TNF- α 拮抗剂

TNF- α 拮抗剂包括抗体和可溶性受体。在许多免疫介导的炎症疾病中这种拮抗剂已显示出其显著效能。抗 TNF- α 的单克隆抗体已被证实能有效缓解败血症、肿瘤、滑膜炎、炎性肠病及慢性细菌感染。基于上述 TNF- α 的作用机制,理论上 TNF- α 抑制剂对 CHF 也应有治疗作用。

然而,近几年用于 HF 者 TNF- α 拮抗剂的试验结果却不如意。RENAISSANCE 和 RECOVER 为两大随机、双模拟、对照试验,用于评估 etanercept 在 CHF 患者中的作用^[9]。这一国际多中心研究由

于不能证明 etanercept 的治疗优势而提前终止。可能原因:(1)炎症细胞因子的变化与 HF 关系较复杂。(2)etanercept 的剂量不足以抑制 TNF- α 。(3)研究的目标手段不能阻止炎症发展。研究者认为 TNF- α 是一个多效的细胞活素,其涉及许多生理、病理过程,还与心脏保护途径有关。如:TNF- α 提供内源性细胞保护信号,心肌缺血性损伤时防止心肌细胞凋亡等^[10]。

评价 infliximab 疗效第二阶段的 ATTACH 试验,采取随机、双盲双模拟、对照方法,纳入心功能 NYHA III 或 IV 级且左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 的患者,分成 3 组:安慰剂组、infliximab (5 mg/kg)组、infliximab (10 mg/kg)高剂量组,用药 6 周,随访一年^[9]。高剂量组未见预期疗效且不良反应的危险度更高(包括 HF 住院治疗及死亡指标等)。根据 TNF 对 HF 的作用机制,infliximab 治疗组的血清 TNF- α 应减少,但在 28 周后的任何时间点血清 TNF- α 仍超过基线值。研究者提出抗体治疗可使 TNF- α 分泌增加,以解释大剂量 infliximab 使用者的临床疗效差。这与之前的 TNF- α 作用机制不吻合,且在研究中未检测出具有生物活性的 TNF- α 。高 TNF- α 水平可能是非生物活性,是 TNF- α 与 infliximab 的复合物。由此得出另一个解释是,通过产生 TNF- α -infliximab 复合物,保留血中的 TNF- α 水平,延长 TNF- α 曝光,因此增强其心脏毒性作用^[10]。

上述研究显示 CHF 患者运用抗 TNF- α 治疗的预后趋势差,临床效应与理论存在差异。由于 TNF- α 拮抗剂的多效性作用,可能存在交互作用。因此,对 CHF 患者抗 TNF- α 治疗建议:(1)代偿性良好的 CHF 患者(心功能 NYHA I 或 II 级),可给予抗 TNF- α 治疗。(2)LVEF $\leq 35\%$ 尤其心功能 NYHA III 或 IV 级的 CHF 患者,应避免抗 TNF- α 治疗。(3)行抗 TNF- α 治疗的患者,若 CHF 进一步加重,应停止治疗并评估加速 HF 的原因,建议不要对此类患者再次抗 TNF- α 治疗。因此,TNF- α 拮抗剂不能普遍应用于所有 HF 患者,对重度 HF 患者须谨慎使用。

3.2 其他药物

3.2.1 β 受体阻滞剂 卡维地洛能减少心肌耗氧量,增加射血分数,降低 TNF- α 值^[11]。von Haehling 等^[12]发现对正常人使用肾上腺素、去甲肾上腺素后血中儿茶酚胺增多,能降低脂多糖诱导 TNF- α

水平。然而在此基础上使用比索洛尔,却增加脂多糖诱导 TNF- α 水平。比索洛尔对 TNF- α 的作用与卡维地洛相反,可能:(1) von Haehling 等研究在正常人中有显著意义,对 HF 患者效果不明显。(2) 长期暴露于儿茶酚胺使 β 受体下调或脱敏,以致比索洛尔降低 TNF- α 的作用被减弱。

3.2.2 肾上腺素激动剂 地诺帕明为 β_1 -肾上腺素激动剂,具有正性肌力作用。在发生 CHF 时,其通过刺激 β_1 -肾上腺素受体,限制脂多糖诱导产生 TNF- α ,减少心肌病变。地诺帕明与 β 受体阻滞剂美托洛尔合用时,其抑制 TNF- α 的作用下降,说明刺激 β_1 -肾上腺素受体可以抑制 TNF- α 的分泌^[13]。

3.2.3 黄嘌呤衍生物 己酮可可碱能降低 TNF- α 水平,增加射血分数,减少缺血再灌注心脏发生心功能不全。数据表示在 HF 常规治疗中,己酮可可碱可能是有用的辅助疗法^[14]。

3.2.4 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) ACEI 作用于肾素-血管紧张素系统。重度 HF 时,其能改善左室收缩功能,有效降低血浆 TNF- α 水平,从而延缓心室重塑、减少心肌细胞凋亡及降低死亡率^[15]。

3.2.5 磷酸二酯酶抑制剂 磷酸二酯酶抑制剂可能通过舒血管、调节离子通道等方式抑制 TNF- α 产生。米力农与 ACEI 合用时能明显改善心功能,降低 CHF 患者体内的 TNF- α 水平^[15,16]。

综上所述,对于 TNF 与 HF 相关性、病理生理及治疗进行了大量研究,但 TNF 对 HF 的作用机制仍有许多争议。这方面的许多治疗试验缺乏相应的机理分析。只有掌握了 TNF 的作用机制,进而进行更大规模的临床验证,才能对 HF 患者作进一步治疗。

参 考 文 献

- [1] Zhao SP, Zeng LH. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia[J]. Int J Cardiol, 1997, 58(3):257-261.
- [2] Bruggink AH, van Oosterhout MF, De Jonge N, et al. TNF- α in patients with end-stage heart failure on medical therapy or supported by a left ventricular assist device[J]. Transpl Immunol, 2008, 19(1):64-68.
- [3] Lin J, Ziring D, Desai S, et al. TNF- α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety[J]. Clin Immunol, 2008, 126 (1): 13-30.

- [4] Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 537-544.
- [5] Hou L, Huang J, Lu X, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor alpha gene and coronary heart disease in a Chinese Han population: Interaction with cigarette smoking[J]. Thromb Res, 2009, 123 (6): 822-826.
- [6] Amoroso A, Gunella G, Rondano E, et al. Tobacco smoke affects expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in monocyte/macrophages of patients with coronary heart disease[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(5):1276-1284.
- [7] Elahi MM, Gilmour A, Matata BM, et al. A variant of position-308 of the tumour necrosis factor alpha gene promoter and the risk of coronary heart disease[J]. Heart Lung Circ, 2008, 17(1):14-18.
- [8] Sivakumar P, Gupta S, Sarkar S, et al. Upregulation of lysyl oxidase and MMPs during cardiac remodeling in human dilated cardiomyopathy[J]. Mol Cell Biochem, 2008, 307 (1-2): 159-167.
- [9] Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006, 20(4): 757-790.
- [10] Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, et al. The immune system and chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53 (12): 1013-1020.
- [11] Tatli E, Kurum T, Aktöz M, et al. Effects of carvedilol on right ventricular ejection fraction and cytokines levels in patients with systolic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2008, 125 (2): 273-276.
- [12] von Haehling S, Genth-Zotz S, Bolger AP, et al. Effect of noradrenaline and isoproterenol on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in whole blood from patients with chronic heart failure and the role of beta-adrenergic receptors[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(7): 885-889.
- [13] Nishio R, Matsumori A, Shioi T, et al. Denopamine, a β_1 -adrenergic agonist, prolongs survival in a murine model of congestive heart failure induced by viral myocarditis: suppression of tumor necrosis factor- α production in the heart [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(3):808-815.
- [14] Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich TB, et al. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(11A):89E-103E.
- [15] Berezin AE. Effect of fosinopril on the rate of neurohumoral and proinflammatory activation in patients with heart failure [J]. Klin Med (Mosk), 2004, 82(9):29-32.
- [16] Liu L, Zhao SP. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy[J]. Int J Cardiol, 1999, 69(1):77-82.

(收稿日期:2010-03-09 修回:2010-04-13)

(本文编辑:金谷英)