

临床医学



细胞因子致心血管损害 的机制及对策

作者

上海市静安区中心医院心内科 ···· 严铭玉 王骏 杨钢 王鸣和

摘要

细胞因子是由机体免疫细胞和非免疫细胞合成的、具有调节细胞生理功能的小分子多肽，对充血性心力衰竭的发生发展起着重要作用。因此，细胞因子拮抗剂有望成为充血性心力衰竭患者的又一新治疗途径。

关键词

充血性心力衰竭；细胞因子拮抗剂

充血性心力衰竭为多种病因引起的一组临床症候群，常见病因有扩张性心肌病、机械负荷超载性心肌肥厚及缺血性心脏病。试验动物(鼠)的心肌炎模型显示，随着病变的形成，心肌内可迅速出现致炎性细胞因子，并持久表达，组织学检查呈典型的扩张性心肌病变。压力负荷超载动物模型早期，心室肌出现适应性肥厚，至晚期则演变为充血性心力衰竭。研究发现其与细胞因子加剧心肌细胞生长致心脏功能减退有关。另外，缺血心肌的动物模型试验也显示，非缺血部分心肌肥厚与缺血区域疤痕组织引起心肌重构的过程为临床最终导致充血性心力衰竭的重要原因。据此，免疫调节药物或细胞因子拮抗剂有望成为充血性心力衰竭的又一新治疗途径。

细胞因子为一类可溶性肽类，包括白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(INF)、集落刺激因子、转化生长因子等。其中与充血性心力衰竭密

作者简介

严铭玉：现任上海市静安区中心医院心内科副主任医师，主要从事临床心血管介入诊治工作。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

[文章编号] 1001-8247(2003)07-428-04

切相关的有 TNF- α 、 β ；IL-1、2、6、8 及其可溶性受体；INF 等。细胞因子可经细胞表面的特殊受体介导细胞间的相互作用，调控免疫细胞激活、分化、生长、死亡及其效应器功能。研究发现，绝大多数细胞因子是以自分泌或旁分泌形式而显示其生物效应的。近期研究发现，细胞因子可循多种机制调控心血管功能，其中已被认可的是继鸟嘌呤调节蛋白抑制作用的改变，腺苷酸环化酶之 β 受体的耦合裂解，一氧化氮合成酶 (NOS) 活性增强，大量一氧化氮 (NO) 释出导致细胞内钙离子失衡^[1]，或循激活中性神经鞘磷脂酶途径显现直接的负性效应^[2]，甚至心肌细胞的凋亡^[3]。

扩张性心肌病

扩张性心肌病 (DCM) 为充血性心力衰竭最常见的病因，且多与心肌的炎性病变有关。最近的研究发现，即便临床反映心肌炎症的体征已完全消失，但采用分子生物学技术仍可在患者心肌内检获病毒的 RNA 序列。据报道，病毒侵入心肌后在 7 天内引起心肌炎，至 7~10 天出现明显的充血性心力衰竭。采用聚合酶链反应基因扩增技术，可于心肌内检出病毒基因组。约 3 个月后，左心室逐渐扩大，出现心肌进行性肥厚并纤维化等扩张性心肌病的特征性病理改变。于试验动物模型中尚发现，感染后的 3 天内，心肌细胞内存在一定数量的 IL-1 β 及 TNF- α ，至 3~7 天则常能检出免疫调控细胞因子、IFN- γ 及 IL-2 的 mRNA。上述细胞因子的表达甚类似于 T 细胞在心肌内浸润的短暂改变，遂提示浸润之细胞为引起细胞因子上调的原因，而并非由自身心肌细胞所致^[4, 5]。再者，遍及疾病全过程的 IL-2 及 IFN 的 mRNA 与心肌病毒基因组 RNA 的数量相关，提示病毒的持续存在是上述细胞因子的主要诱导因素，而由病毒感染所致 DCM 的基本病变过程是心脏继早期保护性免疫应答被激活后，于晚期所表现的一种由免疫反应介导的结果^[6]。

心肌炎及充血性心力衰竭试验动物 (鼠) 模型发现，急性阶段给予人重组 IL-2 可增加患者的存活率，并减轻心肌的病变程度；而在晚期给予 IL-2 则可加剧疾病的严重

性并降低患者的存活率。因此，同一种细胞因子可在疾病的不同阶段及不同类型的疾病中以不同的方式进行调控，而宿主对其反应的最终结果则取决于细胞因子的有益效应与损伤作用两者间的平衡。

机械负荷超载性心肌肥厚

左心室对过度机械负荷的反应是心腔扩大并心肌肥厚。病变早期，后者为其重要的代偿机制，室壁应力趋于正常，并恢复泵功能至相对正常的状态。然而，延至失代偿期则心力衰竭接踵而至。近期，有报道以高盐食物喂食试验动物可迅速出现以左心室肥厚为特征的心脏病变，且在数周内进展为严重心功能不全合并心脏扩大。研究发现，肥厚心肌的 IL-1 β 表达增加，且随充血性心力衰竭的加剧而增加。免疫组织化学研究显示，IL-1 β 蛋白位于小动脉内皮细胞处并浸润于肥厚心肌的巨噬细胞内，且 IL-1 β 的 mRNA 数量与心室质量有关。单核细胞趋化活化因子/单核细胞趋化蛋白-1 (MCAF/MCP-1) 为一种强烈的巨噬细胞趋化因子，可随巨噬细胞数量的增多而增加。有研究提示，血液循环中致炎细胞因子浓度的升高主要是因为单核细胞及巨噬细胞的激活。

研究发现，周围血液中血小板-单核细胞的相互作用可提高充血性心力衰竭患者体内兴奋性神经递质的浓度。另有研究认为，机械性牵张可促进巨噬细胞趋化性因子基因的表达。集聚的巨噬细胞为细胞因子，尤其是 IL-1 β 生成的主要来源。Bozukur 报道^[7]，试验动物模型 (小鼠) 腹腔内持续输注 TNF- α 后，可出现左心室扩大以及左室功能受抑，提示 TNF- α 可导致衰竭心脏的重构。然而，部分研究者认为 IL-1 β 的作用更为突出。因此，由代偿性肥厚演变为心力衰竭的过程可能有多种因素在起作用。心肌细胞结构及功能的改变不仅可由其机械负荷所调控，同时还为全身或局部的神经体液所制约。机械负荷超载引起心肌细胞的牵张可激活多种第二信使系统，并直接导致原癌基因表达及蛋白质的合成。心肌肥厚的早期，机械性牵张刺激自分泌，导致心肌释放血管紧张素 II，后者协同激活细胞内蛋白激酶的级联反应，并促使各种

生长因子的基因表达。内皮素-1 (ET-1) 具有促有丝分裂作用, 但仅见于心力衰竭后心肌内 ET-1 基因表达出现明显上调时^[6]。因此, ET-1 对心肌肥厚并无明显的作用, 但却是心功能恶化的直接原因。当细胞因子与上述因素协同作用时, 则可使心肌细胞生长及左室重构的进程明显增速。

缺血性心脏病

冠状动脉急性闭塞时, 缺血心肌的收缩功能减退可通过肌小节延长迅速代偿; 延至慢性阶段, 梗死瘢痕区的心肌仅能恢复极少的功能, 而非梗死区心肌的舒张末长度持续增加, 出现收缩功能减退现象, 并有慢性容量超载的病理变化。这种变化在心脏重构的早期对心室的泵血功能具有重要的代偿作用, 然而及至后期则可导致充血性心力衰竭^[9]。

对心肌梗死试验动物 (鼠) 模型行心脏超声心动图检查显示, 左室腔出现进行性扩大伴收缩期功能受损^[10]。冠状动脉闭塞后 1 周, 可见梗死部位 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 表达急骤上升, 尔后不久, 逐渐恢复正常, 历时近 20 周; 而非梗死部位, 上述细胞因子在 1 周时的表达呈中度上调, 且在试验的全过程中均有明显升高。

在所提及的细胞因子中, IL-1 β 的表达极为突出, 且其水平与慢性阶段非梗死区心肌内的胶原沉积密切相关^[10]。研究发现, IL-1 β 具有多种生物学作用。试验动物细胞培养显示, IL-1 β 可促进心肌细胞生长, 并调控其表现型。有观点认为, IL-1 β 所具有的刺激生长效应, 可由各种信息通路及第二信使参与完成。此外, IL-1 β 基因表达与心脏胶原密度密切相关, 故 IL-1 β 被视为一种成纤维细胞增殖的调节因子。然而, 研究发现 IL-1 β 对心肌细胞及成纤维细胞具有不同的作用。IL-1 β 可抑制成纤维细胞的增殖, 而同时对心肌细胞却具有致增殖作用。因此, 尽管 IL-1 β 可影响心肌结构及功能, 但有关其生物学效应的作用机制迄今尚存在多种争议。

细胞因子拮抗剂治疗充血性心力衰竭

研究表明, 充血性心力衰竭的某些病理过程系由细胞因子介导的免疫反应所引发。基于此, 实施调节细胞因子的治疗方法已引起医学界的极大关注。细胞因子具有多效性及交叉性的特征, 单一的细胞因子在不同的器官系统中可履行多种功能, 而不同的细胞因子却又可显示完全相同的生物学活性。因此, 仅通过破坏靶基因或使用中和抗体以使单一细胞因子从生物体内消失的治疗方法常不能奏效。近期研究发现, 某些药物对细胞因子具有抑制作用, 可改善充血性心力衰竭患者的生存率。

» 维司力农 (vesnarinone)

本品可口服给药。实验室研究提示, 本品可在转录水平抑制细胞因子基因的表达, 进而使多种细胞因子生成减少。于是继特殊构型磷酸二酯酶受抑后, 细胞内 cAMP 增加而显示其正性肌力作用。此外, 试验尚发现, 即便心肌处于持续缺血状态中, 维司力农仍可发挥其心脏保护作用, 并循腺苷依赖性机制而达到再灌注^[11]。医学界据此对维司力农作为一种潜在的细胞因子拮抗剂寄予希望。然而, 近期大规模多中心研究结果表明, 长期使用维司力农后并未显示出更多的临床疗效, 且由于其突出的磷酸二酯酶抑制作用而可增加患者猝死的危险性。因此, 对于维司力农在临床的广泛应用争议颇多。

» 洋地黄

尽管临床对心力衰竭患者长期使用洋地黄制剂治疗异议甚多, 但近期大规模临床研究结果表明, 长期接受地高辛治疗者其远期病死率并未增加, 从而确立了该药在充血性心力衰竭治疗中的重要地位。然而, 试验动物模型显示, 虽然对受脂多糖 (LPS) 刺激的细胞而言, 毒毛花苷 G (ouabain) 可抑制其产生细胞因子, 但对未受 LPS 刺激的细胞而言, 毒毛花苷 G 却可诱导其产生致炎细胞因子。因此, 洋地黄对衰竭心脏与正常心脏的临床效应是不一致的。

» 胺碘酮

胺碘酮目前为充血性心力衰竭合并危及生命的室性心

律失常的一线治疗用药。尽管本品并不能降低病死率,但研究表明,对于非缺血性心力衰竭患者采用胺碘酮治疗,可明显降低心脏性死亡及心力衰竭恶化事件的发生率^[12]。另有报道,胺碘酮可减少 TNF- α 的生成,这可能是其对充血性心力衰竭有益的作用机制之一^[13]。

» 钙拮抗剂

有观点认为,使用钙拮抗剂治疗充血性心力衰竭,会增加病残率和病死率。然而,前瞻性随机氨氯地平生存评估研究(PRAISE)的结果表明,氨氯地平可延长非缺血性扩张性心肌病合并重症心力衰竭患者的存活时间^[14]。研究提示,氨氯地平可抑制脑心肌炎病毒(EMC)引起的单核/巨噬细胞系统生成 NO,而由细胞因子介导的 NO 增多在充血性心力衰竭的发病机制中也起着重要的作用。据此可以认为,氨氯地平治疗充血性心力衰竭的部分有益作用与抑制 NO 过度生成有关。

» 己酮可可碱 (pentoxifylline)

为一种黄嘌呤衍生物,用于周围血管疾病的治疗已逾 20 年。最近研究发现,己酮可可碱可改善扩张性心肌病患者的临床症状及左心室收缩功能,其作用机制与在转录水平抑制 TNF- α 的生成有关^[15]。

参考文献

- Oyama J, Shimokawa H, Momii H, *et al.* Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest*, 1998, 101(10): 2207-2214
- Oral H, Dorn GW, Mann DL. Sphingosine mediates the immediate negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian cardiac myocyte. *J Biol Chem*, 1997, 272(8): 4836-4842
- Krown KA, Page MT, Nguyen C, *et al.* Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest*, 1996, 98(12): 2854-2865
- Shioi T, Matsumori A, Sasayama S, *et al.* persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. *Circulation*, 1996, 94(11): 2930-2937
- Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *J Cardiovasc Resear*, 1999, 42 (3): 557-564
- Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, *et al.* Tumor necrosis factor- α

provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*, 1997, 95(5): 1247-1252

- Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb DJ, *et al.* Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*, 1998, 97(14):1383-1391
- Iwanaga KM, Kihara Y, Hasegawa K. Cardiac endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricles during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats. *Circulation*, 1998, 98(19): 2065-2073
- McDonald KM. Prevention of ventricular remodeling. *J Lab Clin Med*, 1998, 131(2): 124-129
- Ono K, Matsumori A, Shioi T, *et al.* Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: Possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation*, 1998, 98(2): 149-156
- Kitakaze M, Minamino T, Funaya H, *et al.* Vesnarinone limits infarct size via adenosine-dependent mechanisms in the canine heart. *Circulation*, 1997, 95 (8): 2108-2114
- Massie BM, Fisher SG, Radford M, *et al.* For the CHF-STAT investigators: Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1996, 93 (12):2128-2134
- Matsumori A, Ono K, Nishio R. *et al.* Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor- α by human mononuclear cells. A possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation*, 1997, 96(5): 1386-1389
- Packer M, Oconnor CM, Ghali JK, *et al.* For the PGAISE study Group: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996, 335(15): 1107-1114
- Sliwa K, Skudicky D, Candy G, *et al.* Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1998, 351(9109): 1091-1093

[收稿日期: 2002-10-10]

广告索引

封二: 上海医南药业
封三: 药物综合数据库
封底: 利百素产品
前插 1: 罗菟素
前插 2: 乐力钙
前插 3: 安万特医药(中国)
前插 4: 青尔齐
前插 5: 麝香保心丸
后插 1: 浙江医药股份有限公司新昌制药厂
后插 2: 中国人民解放军医学图书馆数据库