

## 血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、核因子- $\kappa$ B 与慢性心力衰竭病人 心功能及预后的关系

黄政, 方存明, 程久佩, 马小林, 胡学俊

作者单位: 宣城市人民医院心内科, 安徽 宣城 242000

通信作者: 方存明, 男, 主任医师, 研究方向为冠心病及心力衰竭的临床研究, E-mail: sshfang@126.com

**摘要:**目的 观察慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)病人血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)浓度变化, 探讨其与 CHF 病人心功能及预后的关系。方法 选取 2015 年 5 月至 2016 年 1 月期间在宣城市人民医院就诊的 52 例 CHF 病人(CHF 组)和 45 例健康体检人员(对照组), 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定受试者血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平; 比较 CHF 组与对照组以及不同心功能分级 CHF 亚组间血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平; 采用 logistic 回归模型分析影响 CHF 病人生存的危险因素。结果 CHF 组与对照组比较, 血清 TNF- $\alpha$ [(17.5  $\pm$  4.4) ng/mL 比 (5.3  $\pm$  1.2) ng/mL]、NF- $\kappa$ B[(46.3  $\pm$  7.5) pg/mL 比 (16.5  $\pm$  4.6) pg/mL] 显著升高, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平随心衰加重而升高, NYHA II 级、NYHA III 级、NYHA IV 级三个亚组间血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); logistic 回归分析提示血清 TNF- $\alpha$ ( $OR = 1.409$ , 95%  $CI$ : 1.125 ~ 1.765,  $P = 0.003$ )、NF- $\kappa$ B( $OR = 1.465$ , 95%  $CI$ : 1.147 ~ 1.872,  $P = 0.002$ ) 水平是影响 CHF 病人生存的危险因素。结论 血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平与 CHF 病人心功能状况相关, 可作为评价 CHF 预后的指标。

**关键词:** 心力衰竭; NF- $\kappa$ B; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 心脏功能试验; 预后

## Correlations of serum TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B with cardiac function and prognosis in patients with chronic heart failure

HUANG Zheng, FANG Cunming, CHENG Jiupei, MA Xiaolin, HU Xuejun

Author Affiliation: Department of Cardiology, Xuancheng People's Hospital, Xuancheng, Anhui 242000, China

**Abstract:** **Objective** To observe the change of serum TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in patients with chronic heart failure (CHF), and to explore its relationships with cardiac function and prognosis value for CHF patients. **Methods** Fifty-two patients with CHF (CHF group) and 45 volunteers received health examination (control group) in Xuancheng People's Hospital from May 2015 to January 2016 were enrolled in the study. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to test the concentration of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in the blood. Serum levels of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B were compared between the CHF group and the control group as well as subgroups of the CHF group with different cardiac function grade. Logistic regression model was used to analyze the risk factors affecting the survival of CHF patients. **Results** Compared with the control group, serum TNF- $\alpha$  [(17.5  $\pm$  4.4) ng/mL vs. (5.3  $\pm$  1.2) ng/mL] and NF- $\kappa$ B [(46.3  $\pm$  7.5) pg/mL vs. (16.5  $\pm$  4.6) pg/mL] were significantly increased in the CHF group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); serum TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B increased with the aggravation of CHF, and the differences of serum TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B between NYHA class II, NYHA class III and NYHA class IV were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the levels of serum TNF- $\alpha$  ( $OR = 1.409$ , 95%  $CI$ : 1.125-1.765,  $P = 0.003$ ) and NF- $\kappa$ B ( $OR = 1.465$ , 95%  $CI$ : 1.147-1.872,  $P = 0.002$ ) were risk factors affecting the survival of CHF patients. **Conclusion** Serum levels of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B are correlated with the cardiac function and may be used as indexes to evaluate the prognosis of CHF patients.

**Key words:** Heart failure; NF-kappa B; Tumor necrosis factor-alpha; Heart function tests; Prognosis

心力衰竭是各种心血管疾病的终末期表现和主要死因。目前认为, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统在心力衰竭发病过程中起关键作用。然而临床实践证明, 拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经并不能完全逆转心衰进展, 心力衰竭病死率仍然很高。研究表明, 一些炎症细胞因子在调节衰竭心脏的功能和结构改变中起重要作用<sup>[1-3]</sup>。本研

究旨在观察肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)这两个重要炎症相关因子在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)病人血清中的表达情况, 并评价其与 CHF 病人心功能及预后的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 5 月至 2016 年 1 月期间在宣城市人民医院就诊的 52 例 CHF 病人作为

CHF 组,其中男性 28 例,女性 24 例,年龄( $64.3 \pm 9.5$ )岁,CHF 病因为缺血性心肌病、高血压心脏病、扩张型心肌病,排除合并感染、自身免疫性疾病、肾功能不全和肿瘤等可引起血清炎症因子升高的疾病。对照组为同期在宣城市人民医院体检中心行健康体检的人员共 45 例,其中男性 26 例,女性 19 例,年龄( $63.7 \pm 9.8$ )岁。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求且获得病人或其近亲属知情同意后进行。

**1.2 方法** 所有 CHF 组病人均按 2014 版中国心力衰竭诊断和治疗指南给予规范化的抗心衰治疗,包括利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI/ARB 类药物等。所有受试者均行血常规、肝肾功能、血糖、血脂检查,同时留取血清标本一份置冰箱  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存,在 1 周内进行 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 检测。血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 的测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒(货号:LH-E10183HU, LH-E10218HU)由武汉六合生物技术公司提供,操作按说明书进行。

**1.3 随访方式** 通过电话、门诊、查阅再住院资料等方式对 CHF 病人进行随访,随访终点为全因死亡,随访时间( $17.5 \pm 2.3$ )个月。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 24.0 软件分析处理数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法;计数资料的构成比比较采用  $\chi^2$  检验;应用 logistic 回归模型分析影响 CHF 病人生存的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 主要临床指标比较** 对照组与 CHF 组在年

龄、性别构成、白细胞计数、肝肾功能、血糖等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ );CHF 组病人血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平较对照组有明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 NYHA 分级与 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  关系** 根据心功能情况将 CHF 组病人分为 NYHA II 级(11 例)、NYHA III 级(25 例)、NYHA IV 级(16 例)三组。随着 NYHA 心功能分级增加,病人血清 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  水平呈依次升高趋势,三组整体及两两组间均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1。

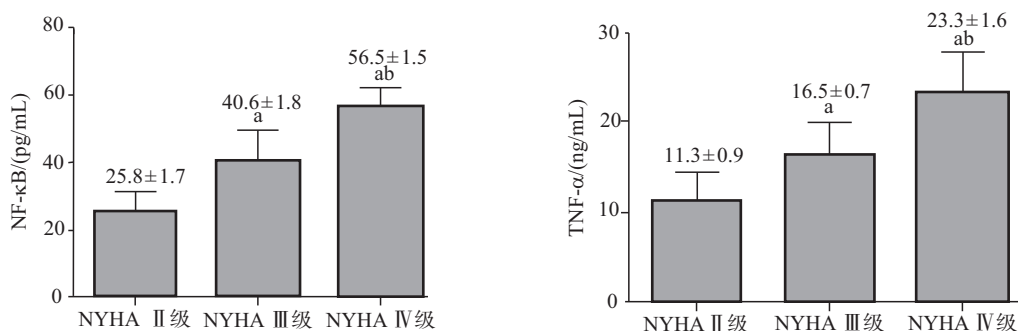
**2.3 影响 CHF 病人生存的危险因素分析** 以病人生存状况为因变量( $0 = \text{生存}, 1 = \text{全因死亡}$ )、年龄、性别( $0 = \text{女}, 1 = \text{男}$ )、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVDd)、血清 NF- $\kappa$ B、血清 TNF- $\alpha$  为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果提示年龄、LVEF、LVDd、血清 NF- $\kappa$ B 及 TNF- $\alpha$  水平是影响病人生存的危险因素,见表 2。

## 3 讨论

本研究中 CHF 组血清 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  水平较对照组明显升高,提示 CHF 病人体内存在炎症反应激活。衰竭心脏由于缺血、缺氧、室壁张力等刺激,心肌细胞可合成并分泌一些炎症因子,如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素家族、细胞间粘附分子家族、趋化因子、C 反应蛋白等。这些炎症因子在调节细胞活动、分化、增值、死亡等过程中发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。研究表明,CHF 病人血清炎症因子的表达水平能够反应心力衰竭的严重程度,且有可能成为评价心力衰竭预后的指标<sup>[6-7]</sup>。

表 1 慢性心力衰竭 52 例与健康体检者 45 例主要临床指标比较

| 组别            | 例数 | 年龄/<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 性别<br>(男/女)/例 | 白细胞计数/<br>( $\times 10^9/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ ) | 谷丙转氨酶/<br>(U/L, $\bar{x} \pm s$ ) | 肌酐/<br>( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ ) | 血糖/<br>(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | NF- $\kappa$ B/<br>(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ ) | TNF- $\alpha$ /<br>(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ ) |
|---------------|----|------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 对照组           | 45 | $63.7 \pm 9.8$               | 26/19         | $5.4 \pm 0.30$                                         | $18.5 \pm 6.3$                    | $74.6 \pm 18.3$                                | $4.4 \pm 1.9$                     | $16.5 \pm 4.6$                               | $5.3 \pm 1.2$                                |
| CHF 组         | 52 | $64.3 \pm 9.5$               | 28/24         | $5.5 \pm 0.41$                                         | $19.2 \pm 7.4$                    | $75.2 \pm 19.4$                                | $4.6 \pm 1.8$                     | $46.3 \pm 7.5$                               | $17.5 \pm 4.4$                               |
| $t(\chi^2)$ 值 |    | 0.306                        | (0.151)       | 1.382                                                  | 0.497                             | 0.156                                          | 0.532                             | 23.921                                       | 19.187                                       |
| $P$ 值         |    | 0.761                        | 0.697         | 0.170                                                  | 0.620                             | 0.876                                          | 0.596                             | 0.000                                        | 0.000                                        |



注:与 NYHA II 级组比较,  $^a P < 0.05$ ; 与 NYHA III 级组比较,  $^b P < 0.05$

图 1 慢性心力衰竭 52 例不同心功能分级血清 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  水平比较

表2 慢性心力衰竭52例全因死亡的logistic回归分析

| 变量             | 回归系数  | 标准误   | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   | OR 值  | OR 95% CI   |
|----------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------------|
| 年龄             | 0.682 | 0.239 | 8.095           | 0.004 | 1.974 | 1.236~3.153 |
| LVEF           | 0.723 | 0.326 | 4.919           | 0.027 | 2.061 | 1.088~3.904 |
| LVDd           | 0.598 | 0.184 | 10.563          | 0.001 | 1.818 | 1.268~2.608 |
| NF- $\kappa$ B | 0.382 | 0.125 | 9.339           | 0.002 | 1.465 | 1.147~1.872 |
| TNF- $\alpha$  | 0.343 | 0.115 | 8.896           | 0.003 | 1.409 | 1.125~1.765 |

此外,也有研究表明抑制 CHF 病人炎症因子表达有利于延缓心室重构,改善病人心功能及预后<sup>[8-10]</sup>。

TNF- $\alpha$  是最早被证实且研究最为深入的与心力衰竭相关的炎症因子。研究<sup>[8,11-12]</sup>表明,TNF- $\alpha$  对心脏有负性肌力作用,并能够刺激心肌细胞肥大、诱导心肌细胞凋亡、促进心肌细胞坏死、重塑细胞外基质。因此,理论上 TNF- $\alpha$  表达量越多,心力衰竭越严重。本研究中,从 NYHA II级到 NYHA IV级,血清 TNF- $\alpha$  水平呈依次升高趋势,logistic 回归分析提示血清 TNF- $\alpha$  水平是影响病人生存的危险因素之一,这说明血清 TNF- $\alpha$  水平与 CHF 病人心功能状况及预后相关。NF- $\kappa$ B 是广泛存在于多种细胞中的重要转录因子。NF- $\kappa$ B 信号通路在调节心肌组织炎症反应、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等过程中发挥重要作用<sup>[13-15]</sup>。TNF- $\alpha$ 、白介素等炎症因子可与 NF- $\kappa$ B 结合,诱导其活化,NF- $\kappa$ B 活化后促进基因转录,进而上调 TNF- $\alpha$ 、白介素等多种炎症因子表达,形成放大的炎症反应,使心力衰竭恶化。作为多种细胞因子活化的共同通路,NF- $\kappa$ B 的表达量可能更能反映衰竭心脏炎症机制的激活。许多研究<sup>[16-17]</sup>表明,拮抗 NF- $\kappa$ B 功能可以抑制心室重构,延缓心力衰竭进展。在本研究中,我们发现 CHF 组病人血清 NF- $\kappa$ B 水平随 NYHA 分级的恶化呈明显升高趋势,而对可能影响 CHF 病人生存的多因素 logistic 回归分析提示,血清 NF- $\kappa$ B 水平升高是危险因素之一,这说明血清 NF- $\kappa$ B 可以作为评价 CHF 严重程度和预后的指标。

综上所述,炎症反应激活是 CHF 的重要发病机制,血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 作为重要的炎症因子,其血清表达水平与病人心功能状况相关,血清 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 水平可作为评价 CHF 病人预后的参考指标。

### 参考文献

- JAVAN H, SZUCSIK AM, LI L, et al. Cardiomyocyte p65 nuclear factor- $\kappa$ B is necessary for compensatory adaptation to pressure overload[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(1):109-118.
- WU QQ, XU M, YUAN Y, et al. Cathepsin B deficiency attenuates cardiac remodeling in response to pressure overload via TNF- $\alpha$ /ASK1/JNK pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(9):H1143-H1154.
- FRANGOGIANNIS NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. Nature Reviews Cardiology, 2014, 11(5):255-265.
- TSAI CT, WU CK, LEE JK, et al. TNF- $\alpha$  down-regulates sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase expression and leads to left ventricular diastolic dysfunction through binding of NF- $\kappa$ B to promoter response element[J]. Cardiovasc Res, 2015, 105(3):318-329.
- 张开滋, 田野, 肖传实, 等. 临床心力衰竭学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2014:135-143.
- SAVIC-RADOJEVIC A, RADOVANOVIC S, PEKMEZOVIC T, et al. The role of serum VCAM-1 and TNF-alpha as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(2):105-112.
- NYMO SH, HULTHE J, UELAND T, et al. Inflammatory cytokines in chronic heart failure; interleukin-8 is associated with adverse outcome. Results from CORONA[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(1):68-75.
- YU XJ, ZHANG DM, JIA LL, et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B activity in the hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating cytokines and attenuating oxidative stress[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2015, 284(3):315-322.
- LI L, SHANG H, FANG P, et al. Hypericin protects against doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy in rats via down-regulating expression of Cx43 and inhibiting of TNF- $\alpha$ , ET-1, BNP[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 9(4):7453-7461.
- 麦华德, 顾中红. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对老年肺源性心脏病患者血浆白细胞介素-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  的影响[J]. 安徽医药, 2016, 20(8):1573-1575.
- YANG CM, LEE IT, HSU RC, et al. NADPH oxidase/ROS-dependent PYK2 activation is involved in TNF-alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in rat heart-derived H9c2 cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 272(2):431-442.
- SADEGHZADEH J, VAKILI A, BANDEGI AR, et al. Lavandula reduces heart injury via attenuating tumor necrosis factor-alpha and oxidative stress in a rat model of infarct-like myocardial injury[J]. Cell J, 2017, 19(1):84-93.
- QI HP, WANG Y, ZHANG QH, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) through NF- $\kappa$ B/Brg1 and TGF- $\beta$ 1 pathways attenuates cardiac remodeling in pressure-overloaded rat hearts[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(3):899-912.
- NIU J, JIN Z, KIM H, et al. MCP-1-induced protein attenuates post-infarct cardiac remodeling and dysfunction through mitigating NF- $\kappa$ B activation and suppressing inflammation-associated microRNA expression[J]. Basic Research in Cardiology, 2015, 110(3):26.
- WEI C, KIM IK, KUMAR S, et al. NF- $\kappa$ B mediated miR-26a regulation in cardiac fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(7):1433-1442.
- THOMAS CM, YONG QC, ROSA RM, et al. Cardiac-specific suppression of NF- $\kappa$ B signaling prevents diabetic cardiomyopathy via inhibition of the renin-angiotensin system[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(7):H1036-H1045.
- XING L, JIANG M, DONG L, et al. Cardioprotective effects of the YiQiFuMai injection and isolated compounds on attenuating chronic heart failure via NF- $\kappa$ B inactivation and cytokine suppression[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1):239-245.

(收稿日期:2017-03-25, 修回日期:2018-12-18)