

• 临床研究 •

心脏再同步治疗慢性心力衰竭患者细胞因子浓度变化及其与左室射血分数的关系

吴晓光, 王冬梅, 臧红云, 韩雅玲, 周微微, 陈宪英, 于海波

【摘要】 目的 探讨心脏再同步治疗(CRT)1个月、3个月对慢性心力衰竭患者血清细胞因子水平的影 响及其与左室射血分数(LVEF)的关系。方法 入选心功能Ⅲ~Ⅳ级的患者30例,分为CRT组15例,对照组15例。两组于治疗前、治疗后1个月及3个月分别测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)浓度,超声测量LVEF。结果 CRT组治疗3个月后TNF- α 、IL-6浓度与治疗前相比明显下降。治疗后1个月及3个月,CRT组LVEF均较治疗前明显改善。细胞因子(TNF- α 、IL-6)浓度与LVEF呈显著负相关。结论 CRT治疗3个月后心功能改善的同时细胞因子浓度降低,提示血清TNF- α 、IL-6浓度可作为慢性心力衰竭患者心功能的预测指标。

【关键词】 心力衰竭;细胞因子类;心脏再同步治疗

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)01-0041-03

Cytokines level in chronic heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy and its relationship with left ventricular ejection fraction

WU Xiaoguang*, WANG Dongmei, ZANG Hongyun, et al

* Department of Cardiology, Central Hospital of Anshan City, Anshan 114001, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum cytokines in chronic heart failure (CHF) patients who received cardiac resynchronization therapy for 1 and 3 months and its relationship with left ventricular ejection fraction (LVEF). Methods Thirty CHF patients with New York Heart Association (NYHA) class III or IV were selected. Fifteen patients received biventricular pacing therapy (CRT group) and the other 15 patients received optimal medical therapy (control group). The LVEF and serum levels of TNF- α and IL-6 were determined before treatment, at 1, 3 months after treatment respectively. Results The serum TNF- α and IL-6 concentrations were decreased significantly after 3 months of CRT treatment, and LVEF was improved remarkably after 1 and 3 months of CRT treatment. The serum cytokines (TNF- α and IL-6) level had a significant negative correlation with LVEF. Conclusion After 3 months of CRT treatment, the heart function is improved, and serum cytokines (TNF- α , IL-6) concentrations are decreased. It indicates that serum level of TNF- α and IL-6 may have predictive value for the heart function of patients with CHF.

【Key words】 heart failure; cytokines; cardiac resynchronization therapy

慢性充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)被预言为21世纪心血管疾病的世界性难题,基于多中心、大规模的临床研究结果,2005年ESC及ACC/AHA心力衰竭治疗指南确定对左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) \leq 35%,窦性心律,NYHA分级Ⅲ级或能下床活动的Ⅳ级的心力衰竭患者,经最优化的药物治疗症状持续存在,同时存在心脏失同步即当前的心电图表现为QRS $>$ 120 ms且无禁忌证的患者,心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)为I A

类适应证。同时,大量研究证明,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子与CHF有关,持续的细胞因子激活导致CHF的不断进展^[1]。本试验旨在观察接受CRT的CHF患者治疗前后血清细胞因子(TNF- α , IL-6)浓度变化,探讨细胞因子与CHF患者LVEF的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例选择及分组 2004年12月至2005年12

作者单位:114001 辽宁鞍山市,鞍山市中心医院内科(吴晓光);110016 辽宁沈阳市,沈阳军区总医院内科(王冬梅,臧红云,韩雅玲,周微微,陈宪英,于海波)

通讯作者:王冬梅, Tel:024-28851149, E-mail:slwang@126.com

月因 CHF 住沈阳军区总医院心内科患者共 30 例。其中男 22 例,女 8 例,平均年龄(56±14)岁。心功能 NYHA 分级Ⅲ级 20 例,Ⅳ级 10 例;左心室舒张末期径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)≥55 mm, LVEF≤35%;心电图 QRS 宽度≥130 ms 25 例,<130 ms 5 例。根据是否行 CRT 治疗分为 2 组,CRT 组 15 例,予以 CRT 及优化药物治疗。对照组 15 例,予以优化药物〔包括 β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、醛固酮拮抗剂及洋地黄、呋塞米〕治疗。两组治疗前的临床状况见表 1。

表 1 基线资料在两组的比较

项目	CRT 组	对照组
年龄(岁)	58±12	55±17
病因		
扩张型心肌病(n)	13	10
缺血性心肌病(n)	1	3
高血压型心肌病(n)	1	2
心功能 NYHA 分级		
Ⅲ级(n)	11	9
Ⅳ级(n)	4	6
QRS 宽度		
≥130 ms(n)	13	12
<130 ms(n)	2	3
LVEDD(mm)	71.5±6.1	70.0±7.5
LVEF	0.30±0.05	0.32±0.05
TNF-α(μg/L)*	1.70±0.19	1.69±0.17
IL-6(ng/L)*	190.2±11.8	188.3±18.0

注:CRT:心脏再同步治疗。两组间各项指标比较,均 P>0.05,两组各指标与正常值相比,*P<0.05;本实验室正常值:TNF-α 0.53~1.03 μg/L, IL-6 108.8~171.0 ng/L

1.2 CRT 植入术 双心室同步起搏器植入步骤如下:锁骨下静脉穿刺成功后,采用冠状静脉引导系统和球囊导管行冠状静脉造影,显示心脏静脉分支后,将左室电极导线送至心脏静脉的侧支(心脏侧静脉或侧后静脉)。测试左室起搏的最满意参数后,再分别植入右心耳及右室心尖部电极导线,固定电极导线后连接双室脉冲发生器(Insync 8042 型 12 例,7272 型 3 例,美敦力公司)。

表 2 两组治疗前后细胞因子浓度比较(x±s)

组别	TNF-α(μg/L)			IL-6(ng/L)		
	术前	术后		术前	术后	
		1个月	3个月		1个月	3个月
CRT 组	1.70±0.19	1.66±0.26	1.56±0.13 ^{△*}	190.21±11.78	180.03±30.42	160.19±42.90 ^{△*}
对照组	1.69±0.17	1.68±0.20	1.71±0.24	188.31±18.03	183.42±18.11	199.48±38.72

注:与各组相应治疗前比较,*P<0.05,△P<0.01;与对照组相比较,△P<0.05

1.3 药物治疗 两组患者入选后开始最佳药物治疗,β-受体阻滞剂及 ACEI 治疗均达到靶剂量,两组患者均在开始治疗 14 d 后调整至靶剂量,其他药物调整至最佳有效剂量。

1.4 观察指标 患者分别于治疗前及治疗后 1 个月、3 个月抽静脉血测定细胞因子(TNF-α、IL-6)浓度,超声心动图测量 LVEF,观察细胞因子浓度及 LVEF 变化及二者相关性。

1.5 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间及两组间各参数均采用 t 检验,相关性检验采用双变量相关分析(Pearson 法),均使用 SPSS 11.5 统计软件处理。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞因子 CRT 组治疗后 1 个月 TNF-α 浓度稍有下降,治疗后 3 个月显著下降,且与对照组相比有显著差异;对照组治疗后 1 个月 TNF-α 浓度有下降趋势,治疗后 3 个月与治疗前相比略有增加。CRT 组治疗后 1 个月,IL-6 浓度无变化,治疗后 3 个月显著下降,且与对照组相比有显著差异;对照组治疗后 1 个月有下降趋势,治疗后 3 个月又有所增加(表 2)。

2.2 左室射血分数 CRT 组 LVEF 于治疗后 1 个月(0.38±0.07)、3 个月(0.38±0.08)均较治疗前(0.30±0.05)明显改善。对照组无明显变化(P>0.05)。CRT 组治疗后 1 个月、3 个月与对照组相比,均有显著差异(图 1)。

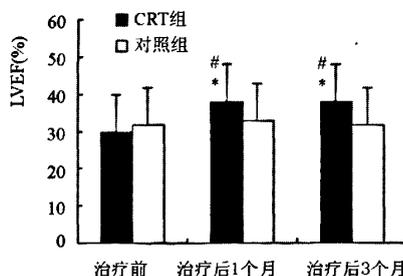


图 1 两组治疗前后 LVEF 比较

注:与各组治疗前比较,*P<0.01;与对照组比较,*P<0.05

2.3 TNF- α 浓度与 LVEF 的相关性 两组治疗前、治疗后 1 个月、3 个月 TNF- α 浓度与 LVEF 均呈负相关(表 3)。

表 3 两组治疗前后 TNF- α 浓度与 LVEF 的相关性

组别	治疗前	治疗后	
		1 个月	3 个月
CRT 组	$r = -0.80$	$r = -0.56$	$r = -0.65$
	$P < 0.01$	$P < 0.05$	$P < 0.01$
对照组	$r = -0.64$	$r = -0.55$	$r = -0.72$
	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.01$

2.4 IL-6 浓度与 LVEF 的相关性 两组治疗前及治疗后 1 个月、3 个月 IL-6 浓度均与 LVEF 呈负相关(表 4)。

表 4 两组治疗前后 IL-6 浓度与 LVEF 的相关性

组别	治疗前	治疗后	
		1 个月	3 个月
CRT 组	$r = -0.64$	$r = -0.63$	$r = -0.79$
	$P = 0.01$	$P = 0.01$	$P < 0.01$
对照组	$r = -0.87$	$r = -0.5$	$r = -0.67$
	$P < 0.01$	$P = 0.04$	$P < 0.01$

3 讨论

细胞因子是由多种细胞产生的具有强大、多效生物学作用的内源性多肽,炎症细胞因子对心力衰竭的发生、发展具有重要病理作用。它们作用于细胞膜上的特殊受体,促使左心室扩大、降低左心室收缩力和诱导细胞凋亡使心脏功能减退^[2]。细胞因子能通过正反馈机制增加自身合成,持续的细胞因子激活导致 CHF 的不断进展。本试验关注的是近年来研究较多且与心力衰竭关系较密切的细胞因子 TNF- α 及 IL-6。大量研究证实,循环中 TNF- α 的浓度与原发病无关,而与 LVEF 呈负相关,其具有抑制心肌收缩功能,促发心肌细胞凋亡及导致心脏重构的作用。IL-6 通过 IL-6 信号转换受体成分

gp130 导致心脏肥大^[3]。TNF- α 可以诱导 IL-6 的基因在多种细胞中表达与蛋白合成^[4],提示当 CHF 时,可能有细胞因子的级联反应产生。血浆 IL-6 和 TNF- α 水平是心力衰竭严重程度及心脏性死亡的预测指标^[5]。本试验结果表明,CRT 组治疗 1 个月后血清 TNF- α 及 IL-6 浓度均有下降趋势,但无统计学差异,治疗 3 个月后明显下降,提示 CRT 治疗能降低 CHF 患者血清细胞因子浓度,此可能与心脏功能改善及阻断细胞因子网络有关。

本研究结果还显示,在治疗前后,CRT 组及单纯药物治疗组血清 TNF- α 及 IL-6 浓度与 LVEF 均呈显著负相关,表明当患者心力衰竭加重时,二者产生增多;心功能改善 LVEF 升高时,二者产生减少,浓度下降,与国外文献结果一致。因此,血清 TNF- α 及 IL-6 浓度的变化可作为监测心力衰竭程度及 CRT 疗效的有效指标。

【参考文献】

- [1] Ferreira A. Cytokines in heart failure[J]. Rev Port Cardiol, 2004, 23(2): 121-127.
- [2] Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CON-TAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC[J]. Int J Cardiol, 2004, 93(2-3): 101-103.
- [3] Hirota H, Izumi M, Hamaguchi T, et al. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure[J]. Heart Vessels, 2004, 19(5): 237-241.
- [4] 孟繁波, 辛暨华, 辛 华, 等. 心力衰竭与细胞因子的关系及治疗新对策[J]. 中国免疫学杂志, 2002, 18(12): 875-879.
- [5] Pan JP, Liu TY, Chiang SC, et al. The value of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure[J]. J Chin Med Assoc, 2004, 67(5): 222-228.

(收稿日期:2008-12-15;修回日期:2009-05-04)