

充血性心力衰竭心气虚、心阳虚证与肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素关系的研究

陈 瑞¹ 梁凤霞² 黄艳霞¹ 李 彬¹

摘要 目的 探讨充血性心力衰竭(CHF)患者心气虚、心阳虚证与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及白细胞介素-10(IL-10)的关系。方法 选取 CHF 心气虚、心阳虚证住院患者 67 例,分别进行 NYHA 心功能分级,并采用心脏多普勒仪测定射血分数(EF)、E 峰/A 峰(E/A)比值,采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IL-10。结果 心气虚证组患者心功能分级以舒张功能不全、心功能 I 级、II 级为多,心阳虚证组患者以 III 级、IV 级为多(Ridit 分析, $P < 0.01$);心气虚证组患者 E/A 值、EF 值高于心阳虚证组患者($P < 0.01$);心阳虚证组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平高于心气虚证组患者($P < 0.01$, $P < 0.05$);心阳虚证组患者血清 IL-10 水平低于心气虚证组患者($P < 0.01$)。结论 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 与 IL-10 可能在 CHF 心气虚证向心阳虚证发展过程中起重要的作用,可能成为心气虚证、心阳虚证微观辨证的指标。

关键词 心力衰竭;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-6;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-10;心气虚;心阳虚

Study on Relationship between TCM Syndrome Types (Xin-Qi and Xin-Yang Deficiency) and Contents of Cytokines (Tumor Necrosis Factor- α and Interleukins) in Patients with Congestive Heart Failure CHEN Rui, LIANG Feng-xia, HUANG Yan-xia, et al *Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430022)*

Objective To explore the relationship between TCM Syndromes types, Xin-qi deficiency (XQD) and Xin-yang deficiency (XYD), and contents of cytokines, including tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β and IL-10 in patients with congestive heart failure (CHF). **Methods** Sixty-seven CHF in-patients with Xin-qi deficiency or Xin-yang deficiency syndrome were enrolled, their NYHA (New York Heart Association) cardiac function was assessed, ejection fraction (EF) and E peak/A peak (E/A) ratio were determined by Doppler ultrasonic echocardiograph, and serum TNF- α , IL-6, IL-1 β and IL-10 were measured by double antibody sandwich ELISA assay. **Results** The cardiac function grading in patients of XQD was mostly of I and II grade, while that in patients of XYD was mostly of III and IV grade (by Ridit analysis, $P < 0.01$). The E/A and EF values were higher in patients of XQD than those in patients of XYD ($P < 0.01$). Levels of TNF- α , IL-6 and IL-1 β were higher and IL-10 was lower in patients of XYD than those in patients of XQD ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) respectively. **Conclusion** TNF- α , IL-6, IL-1 β and IL-10 probably play an important role in the development process of XQD to XYD, and could be taken as the microcosmic indexes for differentiation of the two syndromes.

Key words heart failure; tumor necrosis factor α ; interleukin-6; interleukin-1 β ; interleukin-10; Xin-qi deficiency; Xin-yang deficiency

近 10 余年来,多项研究发现细胞因子在充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)的病理生理和发病机制中起着重要作用,而在细胞因子的网络调控

中,肿瘤坏死因子- α 和部分白细胞介素等在介导并参与心肌细胞坏死、凋亡,促使 CHF 发生、发展过程中起着非常重要的作用^[1,2],还有一些细胞因子可能起着保护性作用^[3]。另外,有人通过对 CHF 心虚证与心功能关系进行探讨,发现心气虚证患者心脏的纽约心脏病学会(NYHA)功能分级小于心阳虚证患者^[4]。本实验以上述研究为基础,选取 CHF 中心气虚与心阳虚证患

作者单位:1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院(武汉 430022); 2. 湖北中医学院

通讯作者:陈 瑞, Tel: 027 - 85726395, E-mail: chrui1975@sina.com

者,分别观察肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及白细胞介素-10(IL-10)等水平,分析它们与充血性心衰心气虚、心阳虚证的关系。

资料与方法

1 临床资料 67 例均为本院心内科住院患者,心衰的诊断均符合 1985 年 Carlson-Boston 诊断标准,心功能分级符合 NYHA 的分级方案。心阳虚证、心气虚证辨证参照《中医诊断学》所述标准^[5]。67 例中心阳虚证 32 例,心气虚证 35 例。心阳虚证组 32 例中男 14 例,女 18 例,年龄 51~84 岁,平均(69.21 $\pm$ 6.25)岁;病程 4~18 年,平均(9.73 $\pm$ 3.16)年;心功能 I 级 1 例,II 级 3 例,III 级 17 例,IV 级 10 例,舒张功能不全 1 例。心气虚证 35 例中男 18 例,女 17 例,年龄 46~83 岁,平均(65.02 $\pm$ 9.33)岁;病程 3~11 年,平均(6.87 $\pm$ 1.80)年;心功能 I 级 5 例,II 级 15 例,III 级 7 例,IV 级 3 例,舒张功能不全 5 例。按照 NYHA 分级,心气虚证患者心功能以舒张功能不全、I 级、II 级为多,心阳虚证患者心功能以 III 级、IV 级为主。

2 方法 全部受试者清晨空腹卧位采肘静脉血 8ml,分离血清,均置于 -20℃ 冰箱内保存待测。血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IL-10 测定采用双抗体夹心 ELISA 法,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IL-10 试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。射血分数(EF)、E 峰/A 峰比值(E/A)测定用彩色多普勒血流显像仪。

3 统计学方法 所有计量资料用 *t* 检验及方差分析;等级资料检验用 Ridit 分析。

结 果

心气虚证、心阳虚证 E/A 值、EF 值及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IL-10 含量比较:见表 1。反应心脏舒张功能的指标 E/A 值心气虚证与心阳虚证比较差异有显著性($P<0.05$),心阳虚证组低于心气虚证组;反应心脏收缩功能的指标 EF 值心气虚证与心阳虚证比较差异亦有显著性($P<0.05$),心气虚证组明显高于心阳虚证组。血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 含量心阳虚证组显著高于心气虚证组;IL-10 含量心气虚证组高于心阳虚证($P<0.01$)。

表 1 心气虚、心阳虚证 E/A 值、EF 值及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-10 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	E/A	EF 值(%)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-10(ng/L)
心气虚证	35	0.90 $\pm$ 0.21	51.03 $\pm$ 6.58	39.20 $\pm$ 10.23	151.52 $\pm$ 42.10	7.37 $\pm$ 2.13	35.14 $\pm$ 10.37
心阳虚证	32	0.78 $\pm$ 0.13*	42.52 $\pm$ 8.03*	50.50 $\pm$ 15.06**	199.08 $\pm$ 36.21*	16.54 $\pm$ 3.19*	12.96 $\pm$ 9.79**

注:与心气虚证组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

讨 论

根据中医脏腑理论,脏腑之气是脏腑活动的源泉^[6],所以,心气即为心的一切生理活动的源泉。心气虚,则是心的生理活动将不能正常发挥,临床表现为心悸、气短、神疲乏力等一系列虚弱症状。心阳虚常由心气虚进一步发展而来,临床症状除心气虚症状加重外,还应该“寒象”,即所谓的“阳虚生外寒”。

已有研究发现^[7,8],在 CHF 中,TNF- α 可通过以下途径发挥其损伤作用:(1)TNF- α 增加细胞内四氯嘌呤的含量,四氯嘌呤可以作为辅助因子增加一氧化氮合酶(iNOS)的表达,使心肌内 NO 的合成增加,当 NO 增加后,不仅可以抑制心肌细胞的收缩力,而且通过细胞毒作用触发心肌细胞凋亡。(2)TNF- α 可以促进左室重塑、心肌纤维化及瘢痕形成。(3)TNF- α 可以解离心肌 β -肾上腺素能受体。按以上结论推理:TNF- α 可以通过损害心肌细胞,降低心肌细胞功能,增加心肌纤维化等机制,导致心脏实质细胞(主要为心肌细胞)的不断减少,代之以间质成分的不断增加和剩余心肌细胞代偿。而心脏的泵血功能(心主血功能的一部分),是由心肌细胞的正常收缩舒张来完成,随着 TNF- α 浓度的增加,通过以上途径,损害心肌细胞,出现心悸、气短、神疲乏力等心气虚症状,并逐渐加重,随着剩余心肌细胞代偿能力的进一步减弱,进而导致心脏泵血功能进一步降低,影响外周血液循环,毛细血管收缩,使整个机体出现“寒象”,最终导致“心阳虚”。本研究结果显示,CHF 心气虚证与心阳虚证血清 TNF- α 含量差异有显著性,据此推测 TNF- α 的升高可能是心气虚向心阳虚进展过程中的内在物质基础。

IL-6 是在慢性心力衰竭患者中检测到升高的前炎性细胞因子。动物实验显示 IL-6 能抑制心脏乳头肌的收缩功能,这种抑制作用是浓度依赖性的^[9]。另外,IL-6 还参与左心室肥厚的发展^[10]。由于以上的机制,导致 IL-6 与心力衰竭症状的严重程度密切相关,也就是说,随着 IL-6 浓度的升高,心脏的收缩功能降低,导致心输出量降低,使整个机体血供减少,出现“寒象”并逐渐加重,最终出现一派“心阳虚”临床表现。本研究结果提示,IL-6 血清浓度在充血性心力衰竭心气虚证与心阳虚证含量有显著性差异,IL-6 浓度升

高,心阳虚症状明显,其结果与国外学者研究一致。说明 IL-6 血清浓度在慢性心力衰竭心气虚向心阳虚发展过程中可能起着关键性作用。

国内外研究表明,CHF 患者血清 IL-1 β 升高主要来源于巨噬细胞的表达增多^[10],而 IL-1 β 能够诱导心肌细胞肥大、表型改变^[11],还能促进心肌纤维化^[12],对心肌细胞具有负性肌力作用^[13]。结合本研究结果,可以推测 IL-1 β 在心气虚向心阳虚进展过程中起着与 TNF- α 类似的作用。

IL-10 在充血性心力衰竭中的确切作用机制目前仍未清楚,但是 CHF 患者血清 IL-10 水平显著低于正常人^[14],有可能参与充血性心力衰竭发生发展的全过程^[15],本临床研究显示心气虚证组患者 IL-10 水平明显高于心阳虚证组,虽然不能明确是由于血清 IL-10 水平减低引起心气虚证向心阳虚证发展,还是心气虚证向心阳虚证发展引起 IL-10 水平减低,但是 IL-10 水平可以用来判断心虚证的程度。

总之,在 CHF 病情进展过程中,损伤性细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 含量增多,这些增多的损伤性细胞因子使心气虚证逐渐向心阳虚证发展,导致临床症状逐渐加重;相反,IL-10 这样的细胞因子随着心气虚向心阳虚的进展而含量减少。所以,我们临床上对 CHF 进行微观辨证时,除了以往的 E/A 值、EF 值等外,还可以通过 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-10 等免疫学的相关指标协助诊断,以提高中医辨证的准确性,更好地指导临床治疗。

参 考 文 献

- 杜登贵,何海明,施根林.冠心病患者血清肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 水平及其关系.心脏杂志 2001;13(3):173—174.
- Du DG, He HM, Shi GL. Study of serum TNF, IL-6 levels in patients with coronary heart disease and their relationship. Chin Heart J 2001;13(3):173—174.
- Torre Aminoe G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. Circulation 1996;93:704—707.
- Pulkki KJ. Cytokines and cardiomyocyte death. Am Med 1997;29(4):339—343.
- 沈建平,王德春.充血性心力衰竭心虚证与心功能关系的探讨.辽宁中医杂志 1997;24(6):245.
- Shen JP, Wang DC. Relationship between heart-deficiency syndrome and heart function of congestive heart failure. Liaoning J TCM 1997;24(6):245.
- 朱文峰.中医诊断学.北京:人民卫生出版社,1999:657—658.
- Zhu WF. Diagnosis theory of traditional Chinese medicine. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999:657—658.
- 吴敦序.中医基础理论.上海:上海科学技术出版社,2000:47.
- Wu DX. Basic theory of traditional Chinese medicine. Shanghai: Shanghai Science and Technical Publishers, 2000:47.
- Hatakeama K, Kagamiyama H, Simmons RL, et al. Trahydrobiopterin synthesis and inducible nitric oxide production in pulmonary artery smooth muscle. Am J Physiol 1994;266:455.
- Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure-recognizing the role of proinflammatory cytokine. Chest 1994;105:897—901.
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 1992;257:387.
- 杨建峰,魏经汉,董建增,等.慢性心力衰竭患者血清 sFas、白细胞介素-1 β 水平及临床意义.中国综合临床 2002;18(1):20—21.
- Yang JF, Wei JH, Dong JZ, et al. sFas and IL-1 β levels in the patients with chronic heart failure and their significances. Clin Med China 2002;18(1):20—21.
- Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, et al. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiomyocytes. Clin Invest 1995; 96(2):1093—1099.
- Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, et al. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. Immunol 1993;150(9):4188—4196.
- Billigand JL, Unngureanu-longrosis D, Simmons WW, et al. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiomyocytes-characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiomyocytes in vitro. Biol Chem 1994; 269(44):27580—27588.
- Aukrust P, Uelnd T, Lien E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999;83:376—382.
- 许金成,王淑斐,王胜春.老年心力衰竭患者血清白细胞介素 10 水平的临床研究.中华老年医学杂志 2002;22(1):11—12.
- Xu JC, Wang SF, Wang SC. Studying the serum interleukin 10 in elderly patients with congestive heart failure. Chin J Geriatr 2002;22(1):11—12.

(收稿:2003-11-22 修回:2004-03-18)