

血管紧张素转换酶抑制剂对心力衰竭患者细胞因子干预作用的研究进展

沈丽娟, 何国平* (江苏大学附属武进医院心内科, 江苏 常州 213002)

摘要: 充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)是多种心血管疾病所致的一种临床综合征, 其病理生理机制除交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活外, 细胞因子的激活和失衡也参与了 CHF 的发生发展过程。有研究证实, 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)不但能阻断 SNS 及 RAAS 的激活, 还能调整细胞因子网络的失衡, 逆转心室肥厚以及防止和延缓心室重构, 有助于延缓、遏止 CHF 进展。本文总结了 ACEI 对 CHF 患者血清炎症细胞因子的干预作用的研究现状, 探讨通过此途径治疗 CHF 的效果。

关键词: 心力衰竭; 细胞因子; 血管紧张素转换酶抑制剂; 干预作用

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)06-0449-03

Research of Intervention of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors to the Cytokines in the Patients with Heart Failure

SHEN Lijuan, HE Guoping* (Department of Cardiology, Affiliated Wujin Hospital of Jiangsu University, Changzhou 213002, China)

ABSTRACT: Congestive heart failure (CHF) is a clinical syndrome caused by a variety of cardiovascular diseases. Its pathophysiological mechanism is not only the activation of sympathetic nervous system (SNS) and rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), but also the activation and imbalance of cytokine in the development of CHF. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) have been shown to block the activation of this system, reverse myocardial hypertrophy, as well as to prevent and delay the LV remodeling, delay and prevent the progress of CHF. This paper summarizes the status research of the intervention of ACEI to the inflammatory cytokines in the patients with CHF, and explores the effects of CHF through this way.

KEY WORDS: congestive heart failure; cytokine; angiotensin converting enzyme inhibitor; intervention

充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)是指心脏由于收缩和舒张功能严重低下或负荷过重, 使泵血明显减少, 不能满足机体代谢需要而产生的临床综合征, 是各种心血管疾病的终末阶段。CHF 的病理生理机制十分复杂, 除了交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活外, 细胞因子的激活和失衡也参与了 CHF 的发生发展过程。抗细胞因子治疗 CHF 已成为目前的研究热点。有研究证实, 血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)不但能阻断 CHF 患者 SNS 及 RAAS 的激活, 还能调整细胞因子网络的失衡, 逆转心室肥厚以及防止和延缓心室重构, 有助于延缓、遏止 CHF 进展^[1]。以下就从干预的理由和效果介绍 ACEI 对 CHF 患者血清炎症细胞因

子干预作用的研究现状。

1 细胞因子在 CHF 发生发展中的作用

细胞因子是由机体免疫细胞(如单核/巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、NK 细胞等)和某些非免疫细胞(如血管内皮细胞、成纤维细胞、表皮细胞等)经刺激而合成分泌的一类生物活性物质, 作为细胞间信号传递分子, 主要介导和调节免疫应答和炎症反应, 刺激造血功能, 参与组织修复等生理和病理过程。细胞因子可分为促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子两种类型。促炎性细胞因子(pro-inflammatory cytokine)包括: 肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和白介素-8(IL-8)等; 抗炎性细胞因子(anti-inflammatory cytokine)则包括: 白介素-4(IL-4)和白介素-10(IL-10)等。促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子是一个相互影响的网络, 在正常

情况下,细胞因子网络发挥正常调控作用,使促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子处于平衡状态。CHF时细胞因子激活,其网络的正常调节发生了严重失控,表现为促炎性细胞因子大量增加,而抗炎细胞因子相对降低^[2]。血清细胞因子升高可直接或间接抑制心肌收缩力^[3]。

TNF- α 是细胞因子网络的关键部分。Levine 等^[4]首先发现CHF患者血清TNF水平明显升高。亦有研究发现^[5],扩张型心肌病患者冠状窦处血清TNF- α 浓度显著高于主动脉根部,提示CHF患者的心肌细胞能够分泌TNF- α 。TNF- α 主要通过两种病理生理改变对心脏发挥作用。一为负性肌力作用。TNF- α 直接损伤心肌纤维,使细胞间质分裂,重新分布,毛细血管液体渗出,造成心肌水肿,抑制心肌收缩;TNF- α 还可促进IL-1、IL-6和IL-8等多种具有负性变力效应的细胞因子的表达和释放,产生间接的负性变力效应,并且这些细胞因子反过来又增强组织细胞对TNF- α 的敏感性,从而使TNF- α 的负性肌力作用进一步加强^[6]。二为左室重构。TNF- α 可通过激活基质金属蛋白酶(MMPS)和抑制基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPS)表达参与细胞外基质重塑,导致渐进性的左室扩张、左室泵衰竭和心肌细胞收缩功能障碍^[7]。

IL-6和IL-8这两种促炎性细胞因子主要由免疫细胞(T淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞)和非免疫细胞(内皮细胞、肝细胞、成纤维细胞)等分泌,是炎症反应的重要介导物质。业已证明,CHF患者血清IL-8水平升高,并与LVEF和心脏指数呈负相关,可能是CHF的重要预后因素^[8];CHF患者血清IL-6水平升高^[9],其与TNF- α 一样是心肌抑制因子,可直接或间接产生负性肌力作用,抑制心功能^[10]。IL-6的分泌与TNF- α 、IL-1直接相关,可能是通过释放NF- κ B诱导IL-6基因表达^[11]。目前,有关CHF时血清IL-8升高的机制尚未完全清楚,但病理学已证实,CHF时心肌组织中有大量炎症细胞浸润,后者一方面可发挥细胞介导的细胞毒作用,导致心肌损伤,另一方面可分泌多种炎症介质参与CHF的发展,如此形成恶性循环,最终导致体内多种促炎因子的高度活化,从而在心肌局部及外周循环均可检测到高水平的促炎因子。另外,IL-8的产生还受到细胞因子网络的调控^[12]。

IL-10是最重要的抗炎性细胞因子之一,在CHF免疫功能调节中可能起重要作用。IL-10是TNF- α 和其他促炎性细胞因子的强大下调剂^[13]。离

体心肌细胞实验证实IL-10能拮抗TNF- α 引起氧化应激,避免心肌细胞的损伤,二者平衡对心肌损害有重要的生理意义^[14]。关于CHF时血清IL-10水平变化的研究结果不完全一致,有明显升高者^[15],也有升高不明显者,甚至还有轻度下降^[16]。Kaur等^[17]在心肌梗死后心力衰竭的大鼠模型中检测到TNF- α 水平显著升高,IL-10水平下降,TNF- α /IL-10比值增大,并与心功能损害程度呈正相关。因此提示,在严重CHF时,IL-10不能随促炎性细胞因子升高而升高,也就是说,严重CHF时促炎性细胞因子占据了优势,抗炎性细胞因子的增加不足以拮抗促炎性细胞因子介导的心肌损伤作用。

2 ACEI对心力衰竭患者细胞因子的干预作用

如上所述,近几年有更多更新的证据显示炎症细胞因子在心力衰竭的进展中起到重要的病理生理作用。其通过许多机制调节心血管的功能,如促进心室重塑,诱导心脏的收缩功能失调,解离 β -肾上腺素能受体等机制^[18]。另外正常年轻心肌并无诱生型NO合成酶(iNOS)的表达,但可由炎症细胞因子诱导新合成iNOS,以致心肌产生高浓度NO,促进心肌凋亡^[19];国内外有大量报道均显示CHF中细胞因子、NO升高,而且细胞因子、NO和RAAS在CHF进程中有一定联系,这三者之间相互作用,共同参与了CHF的发生发展过程。

大量的临床试验均证明ACEI运用于CHF时不但能阻断SNS及RAAS的激活,还能调整细胞因子网络的失衡,逆转心室肥厚以及防止和延缓心室重构,有助于延缓、遏止CHF进展^[1]。Gullestud等^[20]观察不同剂量依那普利对慢性心衰患者免疫调节影响,结果发现大剂量依那普利治疗组(40 mg·d⁻¹)出现IL-6活性明显降低,且IL-6活性降低与左室肥大逆转密切相关。Juha等^[21]研究发现ACEI能降低CHF患者循环去甲肾上腺素水平,对血清IL-6亦有轻度的降低作用。有研究表明,群多普利能降低血清TNF- α 、C反应蛋白水平,表明雷米普利能够改善CHF患者血清细胞因子的异常,具有理想的抗炎作用,从而延缓或终止心肌重构、改善心功能^[22]。

目前ACEI对细胞因子的确切作用机制尚不十分清楚,基于现有的研究结果推测可能机制为:①血管紧张素-II(angiotensin II, Ang-II)能增强细胞因子诱导的一氧化氮(NO)的产生。高浓度的NO可以抑制心功能;而且Ang-II可以激活T细胞和巨噬细胞释放细胞因子参与心肌纤维化过程^[23],ACEI可

能通过阻断 RAAS 而消弱上述作用；②神经内分泌激活后释放的儿茶酚胺通过激活巨噬细胞产生更多细胞因子引起心肌组织损伤^[24]，ACEI 可能通过抑制交感活性而减弱这一损伤作用；③研究发现 TNF- α 与血浆肾素活性呈正相关^[25]，并认为细胞因子可以调控肾素分泌，这种调控是细胞因子通过促进储存肾素的释放以及增加肾素活性的途径而实现，ACEI 可能通过对肾素活性的影响而对细胞因子网络产生调控作用。

3 结语

综上所述，细胞因子网络、RAAS 和 SNS 的激活作为 CHF 的发病机制之一，共同参与了 CHF 的发生发展，为临床治疗 CHF 提供了新的思路和方法。ACEI 能阻断 CHF 患者细胞因子的激活，调整细胞因子网络的失衡，改善预后，降低死亡率。但 ACEI 对细胞因子干预作用的明确机制有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] ANDRZEJCZAK D, GORSKA D. Drugs used in cardiovascular diseases and cytokines [J]. Wlad Lek, 2006, 59(3-4): 232-237.
- [2] PARISSISJ T, ADAMOPOULOS S, RIGAS A, et al. Comparison of circulating Proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(10): 1326-1328.
- [3] MATSMORI A. Roles of cytokines in the pathogenesis of heart failure [J]. Nippon Rinsho, 2003, 61(5): 745-750.
- [4] LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure [J]. N Engl J Med, 1990, 323(4): 236-241.
- [5] TSUTAMATO T, WADA A, OHNISHI M T, et al. Transcardiac increase in tumor necrosis factor-alpha and left ventricular end-diastolic volume in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(2): 173-180.
- [6] MELDRUNM D R. Tumor necrosis factor in the heart [J]. Am J Physiol, 1998, 274(3 pt 2): R577-R595.
- [7] AUKRUST P, UELAND T, LIEN E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 1999, 83(3): 376-382.
- [8] DAMAS J K, GULLESTAD L, UELAND T, et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure-Possible role of platelets and monocytes [J]. Cardiovasc Res, 2000, 45(2): 428-436.
- [9] VASAN R S, SULLIVAN L M, ROUBENOFF R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without a prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study [J]. Circulation, 2003, 107(11): 1486-1491.
- [10] SCHULZR, AKERS, BELOSJOROW S, et al. TNF- α in ischemia/reperfusion injury and heart failure [J]. Basic Res Cardiol, 2004, 99(1): 8-11.
- [11] AUKRUST P, UELAND T, LEIN E, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardio, 1999, 83(3): 376-382.
- [12] PARK J, KIM Y, JEE Y, et al. Interleukin-8 production in tuberculous pleurisy: role of mesothelial cells stimulated by cytokine network involving tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β [J]. Scand J Immunol, 2003, 57(5): 463-469.
- [13] OBERHOLZER A, OBERHOLZER C, MOLDAWER L L. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndrome and its potential as an anti-inflammatory drug [J]. Crit Care Med, 2002, 30(1): 58-63.
- [14] KAUR K, SHAMA A K, DHINGRA S, et al. Interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(6): 1023-1030.
- [15] WYKRETOWICZ, JAROMIR F, JULIUSZ S, et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2004, 94 (2-3): 283-287.
- [16] HAEHLING S V, JANKWSKA E A, ANKER S D, et al. Tumour necrosis- α and the failing heart [J]. Basic Res Cardiol, 2004, 99 (1): 18-28.
- [17] KAUR K, SHARMA A K, SINGAL P K. Significance of changes in TNF- α and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(1): 4106-4113.
- [18] DAMAS J K, GULLESTAD L, AUKRUST P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure [J]. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2001, 2(6): 271-277.
- [19] SETTY S, TUNE J D, DOWNEY H F. Nitric oxide contributes to oxygen demand-supply balance in hypoperfused right ventricle [J]. Cardiovasc Res, 2004, 64(3): 431-436.
- [20] GULLESTAD L, AUKRUST P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(11): 17-23.
- [21] JUHA R G, GREGG F, MICHELE H, et al. Beta blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy is associated with decreased Th1/Th2 cytokine ratios and inflammatory cytokine production in patients with chronic heart failure [J]. Neuroimmunomodulation, 2004, 11(3): 173-180.
- [22] KOVACS I, TOTTH J, TARJAN J, et al. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE [J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8 (5): 451-459.
- [23] LAND L G, SCHREINER G F. Immune mechanisms of cardiac disease [J]. N Engl J Med, 1994, 330 (14): 1129-1135.
- [24] MANN D L, YOUNG J B. Basic mechanisms in congestive heart failure: Recognizing the role of proinflammatory cytokines [J]. Chest, 1994, 105 (3): 897-904.
- [25] SPINAROVAL L, VITOVEC J. Neurohumoral changes in chronic heart failure [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2007, 151 (2): 201-207.

收稿日期: 2008-05-23