

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.012

老年慢性心力衰竭患者肿瘤坏死因子、脑钠肽水平变化及其相关性分析*

周熙琳 梁 辉[△] 陆 英 黄 耀 陈永刚

(上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院老年科 上海 202150)

摘要 目的:探讨老年慢性心力衰竭(CHF)肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及脑利钠肽水平的变化,并对其进行相关性分析。**方法:**选择老年 CHF 患者 59 例,根据心功能分级,II 级 19 例,III 级 25 例,IV 级 15 例;另选心功能正常的老年人 36 例。所有入选者予以血清 BNP、TNF- α 测定,并采用彩色多普勒超声测定左心室舒张末内径并计算左室射血分数(LVEF)。**结果:**与对照组比较,CHF 组心功能 III、IV 级患者 TNF- α 水平明显升高($P < 0.05$),心功能 II、III、IV 级患者血 BNP 水平明显升高($P < 0.05$),并随心功能分级加重而增加。血 TNF- α 水平与 BNP 呈正相关 ($r=0.57, P < 0.05$)。CHF 患者中血清 TNF- α 和 BNP 水平与 LVEF 比较均呈负相关 ($r=-0.48, r=-0.64, P < 0.05$)。**结论:**老年 CHF 患者血 TNF- α 显著升高,并与 BNP 及 LVEF 关系密切,是反应 CHF 患者心功能恶化的重要预测指标。

关键词:心力衰竭;肿瘤坏死因子;脑利钠肽;超声心动图

中图分类号:R541 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)08-1446-03

Changes and Correlation of Tumor Necrosis Factor and Brain Natriuretic Peptide in Patients with Chronic Heart Failure*

ZHOU Xi-lin, LIANG Hui[△], LU Ying, HUANG Yao, CHEN Yong-gang

(The Chongming branch of affiliated Xinhua hospital of school of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 202150, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the change of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and brain natriuretic peptide (BNP) level in elderly patients with chronic heart failure (CHF), and to investigate their correlation. **Methods:** 59 elderly patients with CHF were selected, according to the classification of cardiac function, 19 cases of grade II, 25 cases of grade III, 15 cases of grade IV; 36 normal elderly subjects were selected as the control group. The detection of BNP and TNF- α was performed on all subjects, and the determination of left ventricular end-diastolic diameter and left ventricular ejection fraction (LVEF) by color Doppler ultrasound was also investigated. **Results:** Compared with the control group, the concentration of TNF- α in CHF group with cardiac function on grade III and IV increased significantly ($P < 0.05$), the concentration of BNP in CHF group with cardiac function on grade II, III and IV increased significantly ($P < 0.05$), and both increased with the increase of cardiac function classification. Serum TNF- α level was positively correlated with BNP ($r=0.57, P < 0.05$). In patients with CHF, serum TNF- α and BNP levels were negatively correlated with LVEF ($r=-0.48, r=-0.64, P < 0.05$). **Conclusion:** The serum TNF- α of elderly patients with CHF increased significantly, and showed relationship with BNP and LVEF, it is an important predict of deterioration of cardiac function in patients with CHF.

Key words: Heart failure; Tumor necrosis factor; Brain natriuretic peptide; Ultrasound heartbeat graph

Chinese Library Classification(CLC): R541 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)08-1446-03

前言

随着我国人口老龄化进程的加快,心血管疾病的发病率逐年上升。心衰作为各种心脏疾病发展到终末期共同的临床表现,是引起死亡的重要原因,其五年死亡率与部分恶性肿瘤相仿^[1-3]。脑钠肽(BNP)作为心脏内分泌活动主要活性物质之一,在心衰的诊断和预后方面的应用逐渐得到人们的认可,并在 2007 年被正式列入心力衰竭的诊断指南,在判断心力衰竭预后及排他性诊断中优势独特。另外,近年来的众多研究表明包

括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在内的炎症因子在心力衰竭的发展中也扮演了非常重要的角色。本研究对慢性心力衰竭(CHF)患者进行血清 TNF- α 、BNP 及超声心动图测定左室射血分数(LVEF)等检查,探讨其水平变化及其与心衰严重程度的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月~2011 年 12 月我院住院的以收缩功能

* 基金项目:上海市崇明县科委课题(cky2012-27)

作者简介:周熙琳(1972-),女,本科,主治医师,E-mail:chongmdao@126.com

[△]通讯作者:梁辉,E-mail:lianghuiwu@sina.com

(收稿日期:2013-09-04 接受日期:2013-09-28)

不全为主的老年 CHF 患者共 59 例(CHF 组),其中男 32 例,女 27 例,年平均年龄(68±7.8)岁。另选择同期体格检查的健康老年人 36 例(对照组),其中男 20 例,女 16 例,平均年龄(65±5.8)岁。根据纽约心脏病协会心功能分级(NYHA)标准,Ⅱ级 19 例,Ⅲ级 25 例,Ⅳ级 15 例。排除标准:脑血管意外、严重肝肾疾病、合并感染性疾病、恶性肿瘤、严重高血压、结缔组织疾病、呼吸衰竭。CHF 组与对照组在年龄、性别、血压、血脂、血糖等方面差异无统计学意义。CHF 组均接受了小剂量利尿剂,ACEI/ARB 或 β 受体阻滞剂的治疗。

1.2 方法

1.2.1 全血 BNP 测定 慢性心力衰竭患者于住院次日清晨(对照组在体检当天)、静息状态下抽取静脉全血 1 mL,加入枸橼酸钠(EDTA)抗凝试管,摇匀,样品保持在室温下并在 4 小时内检测。应用电化学法,采用博透 Triage 干式快速定量心肌梗死诊断仪(美国 Biosite 公司)及配套的 Triage 检测板测定 BNP 浓度。

1.2.2 血清(TNF- α)测定 慢性心力衰竭患者于住院次日清晨(对照组在体检当天)、静息状态下抽取静脉血 4 mL,加入分离胶试管中,静置 30 min 后 3000 r/min 离心 5 分钟分离出血清。应用化学发光法,采用德国西门子公司提供的 I2mmulite1000 型及配套试剂盒检测。

1.2.3 超声心电图检查 慢性心力衰竭患者于住院 3d 内(对照组在体检当天)、应用 Sequoia512 型彩色多普勒超声诊断进行心功能心动图检查,探头频率为 2.5 MHz,患者取平卧位或侧卧位,在左心室长轴切面和胸骨旁左心室短轴切面分别测定左心室舒张末内径(LVEDD)及计算左心室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS16.0 软件包进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,两组数据间的相关性比较采用 pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHF 组与对照组 TNF- α 及 BNP 水平比较

CHF 组心功能Ⅲ、Ⅳ级患者血 TNF- α 较对照组水平明显增高($P < 0.05$),心功能Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级患者血 BNP 水平较对照组明显升高($P < 0.05$,表 1),各级心力衰竭患者组间 TNF- α 及 BNP 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 各级心力衰竭患者与对照组 TNF- α 与 BNP 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Table 1 Comparison of TNF- α and BNP levels between heart failure patients with different grade and the control group ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Group	n	BNP	TNF
Control group	36	112.8± 56.9	8.5± 3.2
Grade II group	19	288.5± 101.8 ^a	11.3± 5.1
Grade III group	25	743.6± 305.7 ^{ab}	22.5± 7.6 ^{ab}
Grade IV group	15	1972.2± 1128.5 ^{abc}	35.4± 9.5 ^{abc}

注:与对照组比较:^a $P < 0.05$;与Ⅱ级心力衰竭比较,^b $P < 0.05$;与Ⅲ级心力衰竭比较,^c $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ^a $P < 0.05$; Compared with the Grade II group, ^b $P < 0.05$; Compared with the Grade III group, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 CHF 组患者血清 TNF- α 、BNP 水平与心脏功能的关系

通过 Pearson 直线相关分析发现,CHF 患者 TNF- α 与 BNP 水平呈正相关($r=0.57$, $P < 0.05$),CHF 患者中血清 TNF- α 和 BNP 水平与 LVEF 比较均呈负相关($r=-0.48$, $r=-0.64$, $P < 0.05$),见表 2。

表 2 CHF 组患者血清 TNF- α 、BNP 水平与心脏功能的关系

Table 2 The Relationship between cardiac function and serum

TNF- α and BNP levels in CHF group

Indexes	BNP	TNF- α	LEVF	P
BNP	-	0.57	-0.64	< 0.05
TNF- α	0.57	-	-0.48	< 0.05
LEVF	-0.64	-0.48	-	< 0.05

3 讨论

慢性心力衰竭是大多数心血管疾病的终末阶段,总体预后很差,但如果能对轻、中度慢性心衰及早诊断和干预可明显改善患者的预后,具有重要意义^[4-6]。

目前已经明确,心衰时机体的神经内分泌系统如肾素-血管紧张素-醛固酮、利钠肽系统等异常激活,最终导致心室重构是心力衰竭发生发展的基本机制。BNP 是心脏内分泌活动主要活性物质之一,主要由心室肌细胞合成和释放,是由 32 个氨基酸组成的多肽,在心脏压力或容量负荷增加时,通过心壁应力的增加而释放增加,因此与心功能变化密切相关^[7-12]。其主要生理功能包括 3 个方面:扩张血管、利钠利尿、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感系统活性等,参与心力衰竭发生发展的病理生理过程^[13],因此在维持心血管系统功能的稳定性方面发挥重要作用。近年来的多项研究表明,BNP 可作为心力衰竭的生物标志物,用于心力衰竭的诊断、病情评价和近远期预后的判断^[14-16]。本研究主要针对以收缩功能不全为主的老年 CHF 患者,研究结果表明,与心功能正常的老年人比较,血 BNP 水平明显升高,随心功能分级加重而逐渐增加,且与超声检测指标 LVEF 呈负相关。这与以往的报道相符^[5,6]。

神经激素模式是慢性心力衰竭主要的发病机制之一,同时炎症细胞因子的假设又进一步补充了其发病机制^[17]。炎症反应是近年来备受关注的一种引起心血管疾病的危险因素。Cesari 等发现 TNF- α 是心力衰竭的独立预测因子,其表达增加可以导致心力衰竭发生的危险增加^[18]。TNF- α 作为机体炎症和免疫应答的重要递质,在触发炎症反应中处于核心地位,能诱导炎症因子生成、激活和黏附分子表达并刺激细胞生长。近年来研究表明 TNF- α 在慢性心力衰竭发生发展过程中起重要作用,其生物学作用与心力衰竭患者一系列临床特征如心功能不全、心肌肥厚、肺水肿等相关。本研究显示:在Ⅲ级、Ⅳ级老年心力衰竭患者中血清 TNF- α 的水平较对照组明显升高,但Ⅱ级心衰患者中水平与对照组相比无明显统计学差异,各级心衰患者的 TNF 水平随着心功能的恶化亦逐渐增高,这与相关文献报道大致相符^[19,21]。

综上所述,本研究结果显示 TNF、BNP 与慢性心力衰竭的严重程度有关, TNF 水平不仅与 LVEF 等具有相关性,而且与 BNP 水平也具有一定的相关性,故其在评价心力衰竭患者心功

能程度中具有一定的参考意义,但 TNF 参与慢性心力衰竭的具体机制,需要我们在今后的临床工作中做进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] China Medical Association cardiovascular Association, editorial board of Chinese Journal of cardiovascular diseases. Diagnosis and management of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of cardiovascular disease, 2007, 35 (12): 1076-1095
- [2] Pramote P, Pornwalee P, Hendrik Z, et al. B Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy [J]. Arch Intern Med, 2010, 170(6): 507-514
- [3] Wang Feng, Jiang Li-ping, Yu Zhon-gen, et al. Plasma brain natriuretic peptide to evaluate the value in diagnosis of elderly patients with chronic heart failure[J]. Chinese Med, 2011, 14 (12): 4099-4100
- [4] Yin Shao-hua, Ma Jie. Plasma B - type natriuretic peptide assay in the diagnosis of heart failure [J]. Journal of internal medicine critical, 2010, 3(16): 148-150
- [5] Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, et al. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart[J]. Curr Heart Fail Rep, 2008, 5(2): 69-74
- [6] Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events :results from the health ABC study [J]. Circulation, 2003, 108(19): 2317-2322
- [7] Jurkovitz C, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(2): 117-122
- [8] Hillege HI, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure [J]. Circulation, 2006, 113(5): 677-678
- [9] Pedersen C T, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial(COMET)[J]. Heart, 2007, 93(8): 968-973
- [10] Zaphiriou A, Robb S, Murray Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(4): 537-541
- [11] Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure [J]. Br J Gen Pract, 2006, 56 (526): 327-333
- [12] Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (prde) study[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(8): 948-954
- [13] Sayar N, Lutfullah Orhan A, Cakmak N, et al. Correlation of the myocardial performance index with plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with mitral regurgitation [J]. Int J Cardilvasc Imaging, 2007, 36(5): 308-309
- [14] Mueller C, Scholer A, Janle-kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea [J]. N Engl J Med, 2004, 350(7): 647-654
- [15] Yeo KT, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to Biosite Triage BNP assay[J]. Clin Chim Acta, 2003, 338(1-2): 107-115
- [16] Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6: 295-300
- [17] Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients[J]. Eur Heart J, 2006, 27(3): 330-337
- [18] Selma Kenar Tiryakioglu, Osman Tiryakioglu, Hasan Ari, et al. Left Ventricular Longitudinal Myocardial Function in Overt Hypothyroidism: A Tissue Doppler Echocardiographic Study[J]. Echocardiography, 2010, 27 (5): 505-511
- [19] S. W. Lee, E. Y. Choi, S.Y Jung, et al. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis [J]. Clinical and experimental rheumatology, 2010, 28 (2Suppl.58): 195-201
- [20] Stewart RA, Kerr AJ, Whalley GA, et al. Left ventricular systolic and diastolic function assessed by tissue Doppler imaging and outcome in asymptomatic aortic stenosis [J]. European Heart Journal, 2010, 31 (18): 017-021
- [21] Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use [J]. Echocardiography, 2007, 24(5): 522-532