

肿瘤坏死因子- α 在心力衰竭及其治疗中的研究进展

孟丹 曹雪滨

心力衰竭(心衰)是由于各种原因引起的心肌损伤,使心肌结构或功能发生急性或慢性改变,最终影响心脏的泵血功能,从而产生一系列心功能不全的症状。众多机制参与了心衰的发病过程,包括神经体液机制、氧化应激、心肌细胞凋亡和心室重构等。近年研究发现,心衰是一种免疫激活和慢性炎症反应性疾病,炎症因子在其发生发展过程中的作用越来越受到关注。而肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是其中一种重要的炎症反应因子,可加速心衰的发展进程。现就 TNF- α 与心衰的关系进行综述。

1 TNF- α 的一般特性

TNF- α 主要由单核/巨噬细胞分泌,非免疫细胞在某些应激状态下也能产生 TNF- α ,如心衰时的心肌细胞,分为分泌型 TNF- α (sTNF- α) 和跨膜型 TNF- α (mTNF- α), mTNF- α 为 sTNF- α 的前体,经 TNF- α 转化酶膜金属蛋白酶 TACE 的催化,从膜上裂解,脱落成 sTNF- α ,并在循环血液中发挥其生物作用。TNF- α 通过和细胞膜上相应受体 TNFR 结合发挥多种生物学作用,如促进细胞生长、分化、凋亡及免疫激活、引发炎症等。TNFR 有 TNFR1 和 TNFR2 两种类型, TNFR1 中含有死亡结构域,而 TNFR2 不含。但由于 TNFR2 亲和力更强,可先与 TNF- α 结合,然后将其呈递给 TNFR1,并进一步由 TNFR1 介导其生物活性。TNFR 具有多种生理作用,如抗 TNF、抗细胞毒、抗炎等,对体内过多的 TNF 是一种保护; TNF- α 水平在健康者体循环中较低,而在病理状态时明显升高^[1]。有随访研究发现,心肌梗死后心衰与多种细胞因子有关,但只有 TNFR1 可作为短期、长期的独立预后因子^[2]。也有资料表明, TNFR2 可作为心衰左室重构的一个独立预后因子^[3]。

2 TNF- α 在心衰中的作用

心衰时心肌细胞缺血缺氧,室壁张力增高,肾上腺系统、醛固酮系统激活,这种应激条件下可刺激心肌 TNF- α 的产生。早在 1995 年 Ferrari 等^[4]就在心肌细胞中检测到 TNF- α 的基因及其受体; 1996 年 Torre-Amione 等^[5]研究又发现了在衰竭的心肌中可产生 TNF- α ,并且左室心肌产生的 TNF- α 水平与局部心室扩张成正比。2002 年 Heberto Herrera Garza 等^[6]研究证实,健康的心肌不表达 TNF- α ,而衰竭的心肌中 TNF- α 水平明显升高,并证明其是由心肌细

胞合成。以上研究均证实了心衰时 TNF- α 呈高表达趋势。

2.1 TNF- α 参与细胞凋亡:细胞凋亡是主动的细胞死亡,虽然诱导细胞凋亡的机制很多,但通过 TNFR 积极诱导是最好的凋亡方式之一^[7]。最早认为成熟的无再生能力的细胞不会发生凋亡,如心肌细胞、神经细胞等,但随后的研究观察证实了心肌细胞也存在凋亡现象。细胞过多凋亡或凋亡不足都会导致疾病发生,众多研究均证实在心衰发生的复杂机制中也包括了心肌细胞凋亡的作用。

TNF- α 介导心肌细胞凋亡可以通过死亡受体通路,即 TNF- α 与细胞表面的同源受体 TNFR (含死亡结构域) 结合,诱导心肌细胞发生凋亡。具体过程为:心肌细胞受到缺血缺氧等刺激后, TNF- α 生成增加,当 TNF- α 结合到 TNFR1 上后,通过 TNFR1 中含有的死亡结构域,募集 TNFR 相关死亡结构域 (TRADD), TRADD 三聚化后,再招募 Fas 相关死亡结构域蛋白 (FADD), FADD 募集天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 8 (caspase-8) 前体,结合后 caspase-8 自身激活,进而激活 caspase-3,诱导心肌细胞凋亡^[8]。另外, TNF- α 还可以激活线粒体,随后释放活性氧 (ROS)、细胞色素 C 和促凋亡蛋白 Bax,诱导 caspase-9 和 caspase-3 相继激活,进而引发凋亡^[9]。

另有研究报道,缺血时 TNF- α 诱导细胞凋亡并增加细胞坏死,而核转录因子- κ B (NF- κ B) 作为重要的效应器可引出这些反应^[10]。Chen 等^[11]通过用过氧化氢诱导 TNF- α 分泌发现, TNF- α 还可通过 ROS 依赖的 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 途径增加心肌细胞凋亡。因此, TNF- α 可以通过多种机制参与细胞凋亡。

2.2 TNF- α 对心肌收缩力的影响:当心肌受到刺激时,会促进 TNF- α 生成,持续大量的 TNF- α 会抑制心肌收缩力,最终影响左室射血分数 (LVEF)。TNF- α 对心肌收缩作用的通路至少有 3 种。

2.2.1 直接通路:在最初的几分钟内明显发生,由激活的中性神经磷脂酶介导。神经酰胺主要由神经鞘磷脂通过鞘磷脂酶水解生成,而鞘磷脂酶则由 TNF- α 激活,然后神经酰胺脱酰成神经鞘氨醇,神经鞘氨醇通过缩短动作电位时程、抑制细胞膜上的钙通道及内质网膜上的钙离子泵活性,导致心肌兴奋-收缩耦联功能障碍,从而抑制心肌收缩力^[12]。

2.2.2 延迟通路:需要几小时或几天才会发生,由一氧化氮 (NO) 介导。TNF- α 通过增强一氧化氮合酶 (NOS) 转录增加 NO 合成,过量的 NO 可减弱心肌收缩力。在人心肌组织中有两种 NOS,即内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)。eNOS 可短时间内诱导 NO 生成,但为

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.022

基金项目:国家自然科学基金 (81173585)

作者单位:071000 河北保定,河北大学中医学院(孟丹);

071000 河北保定,解放军第二五二医院内科(曹雪滨)

通讯作者:曹雪滨, Email: caoxb252@163.com

钙依赖型酶; iNOS 可独立促进 NO 生成, 而不受钙浓度的影响, 但需几小时到几天, NO 生成后使心肌细胞内环腺苷酸水平增加, 阻断心肌细胞内钙离子内流, 抑制心肌收缩。故 iNOS 促进 NO 合成也解释了 NO 为延迟通路的原因。

2.2.3 心肌收缩蛋白巯基亚硝酸化: TNF- α 导致 ROS 和 iNOS/NO 增加, 从而使体内过氧化亚硝酸盐合成增多, 收缩蛋白巯基发生亚硝酸化, 降低心肌收缩力^[13]。还有研究发现, TNF- α 和白细胞介素-1 (IL-1) 可通过激活并释放 IL-18 来抑制心肌收缩^[14], 但具体机制仍需进一步研究。

2.3 TNF- α 与心室重构: 心室重构是心脏受到损伤后, 心脏大小、形状等发生一系列改变。TNF- α 在心室重构, 包括心肌细胞肥大的进展中发挥重要作用。该作用机制包括改变心肌细胞的表达、通过细胞凋亡促进心肌细胞的减少; 另外, 对大鼠或犬持续输注 TNF- α 的研究也显示, 随着细胞外基质 (ECM) 降解, 左室逐渐扩张, 表明 TNF- α 可通过改变 ECM 来促进心室重构。

基质金属蛋白酶 (MMPs) 在 ECM 中发挥主要作用^[15]。Sivasubramanian 等^[16]研究发现, 过表达 TNF- α 的转基因小鼠 MMP 活性增强, 心肌纤维胶原蛋白不断丢失, 固定心肌细胞的胶原纤维不断降解, 使心室内肌原纤维束出现“打滑”。但是, TNF- α 长期刺激 (大约 8~12 周) 后, 随着 MMPs 活性下降, 基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 表达逐渐增加。也就是说, 在炎症早期阶段, 因 MMP/TIMP 比值高, 出现了促进心室扩张的结果。随后 TIMP 活性增加, 使胶原成分过度生成, 导致心肌纤维化^[17]。故 MMP 和 TIMP 活化的平衡在心室重构、心肌纤维化中都具有重要作用。

3 抗 TNF- α 药物在治疗心衰中的应用

TNF- α 过度激活, 使机体内促炎和抗炎反应失衡, 对机体造成损害。目前, 通过拮抗 TNF- α 来治疗类风湿关节炎和克罗恩病已用于临床。随着抗 TNF- α 治疗在心衰中应用证据的不断增加, 以 TNF- α 为靶向的治疗方法可能为心衰治疗提供新方向。

3.1 TNF- α 拮抗剂: 早期体外实验以及小规模临床研究显示, 依那西普能够逆转 TNF- α 的有害作用, 改善心衰, 减少左心室容量, 增加 LVEF。近几年进行了两个评估依那西普疗效的随机对照临床试验——依那西普的抗细胞因子研究 (RENAISSANCE, 北美) 和依那西普在心衰中抗细胞因子研究 (RECOVER, 欧洲和澳大利亚)^[18], 但疗效都不甚满意, 尤其是对 LVEF ≤ 0.35 的重度心衰患者。对英昔单抗也进行了一项抗 TNF- α 的治疗研究 (ATTACH 研究), 结果显示, 英昔单抗不仅不能改善中重度心衰, 大剂量应用时还可增加住院病死率。分析原因可能与炎症因子变化、药物剂量及多效性或者仅拮抗 TNF- α 而不能阻断包括 IL-6、IL-1 等在内的炎症网络等有关。由于临床效应和理论存在差异, 故 TNF- α 拮抗剂暂不能广泛用于心衰, 还需进一步明确机制及临床数据的支持。

3.2 他汀类药物: 他汀类药物最初用于调脂, 但随着研究的不断深入, 发现其对心衰患者具有多效性, 即改善内皮、抗

炎、抗氧化及抗凋亡等^[19]。Araújo 等^[20]通过动物实验证实, 阿托伐他汀可抑制 TNF- α 和转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 等炎症因子的分泌。Zhang 等^[21]通过对他汀类药物治疗心衰炎症的影响进行 Meta 分析, 结果显示, 他汀类药物治疗可降低超敏 C-反应蛋白和血管细胞黏附分子的水平, 但其有益作用并未从 TNF- α 、IL-6 上体现; 随后的分组分析表明, 患者年龄、病因、LVEF 基础值、他汀类型等都能影响他汀类药物的治疗效果。近来关于辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀等在心衰治疗中对炎症因子 TNF- α 的影响均有临床报道, 但具体机制尚不明确, 且需要大规模临床研究证实。

3.3 免疫球蛋白: 免疫球蛋白是一种多克隆抗体, 在体内发挥广泛的免疫调节功能, 可以降低炎症细胞因子的表达及减少组织中有关炎症细胞因子的含量。2005 年 Gullestad 和 Aukrust^[22]对 40 例静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 治疗 LVEF < 0.40 、心功能 II~IV 级的慢性心衰患者进行了研究, 结果发现 sTNFR 和 IL-1 受体拮抗剂水平明显升高; 2011 年国内首次使用大鼠进行实验, 通过 IVIG 治疗心衰, 发现心衰时大鼠血清中 IL-6、TNF- α 显著增高, 采用 IVIG 干预后血清中 IL-6、TNF- α 明显降低^[23]。

3.4 中西医结合治疗: 在心衰治疗中, 用中药辅助治疗往往比单纯使用西药疗效更好。姚淮芳等^[24]用温肾益心丹治疗充血性心衰患者时发现, 治疗后患者血清中 TNF- α 、IL-6 明显下降, 较单纯西药治疗更能改善心功能。徐志清等^[25]在使用参附注射液治疗急性心肌梗死 (AMI) 后急性左心衰时发现, 参附注射液可抑制 TNF- α 的激活、释放, 从而有效提高疗效, 改善心功能。另外, 参附注射液还可降低心肺复苏后心室纤颤 (室颤) 心肌 TNF- α 水平, 通过平衡辅助性 T 细胞 1/2 (Th1/Th2) 调节免疫, 从而对复苏后心肌发挥保护作用^[26]。华新宇等^[27]研究显示, 三七总皂苷可明显降低凋亡相关因子 sFas、sFasL、TNF- α 水平, 抑制心肌细胞凋亡, 防止或延缓心肌重构, 治疗心衰。

3.5 其他药物

3.5.1 β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂通过阻断交感-肾上腺素系统, 减轻对心肌的刺激条件, 减少 TNF- α 的生成与分泌, 从而发挥心脏保护作用^[28]。一项研究显示, 卡维地洛通过阻断交感神经过度激活, 下调血浆中 TNF- α 水平及心肌细胞炎症状态, 能减少心肌耗氧量, 增加射血分数^[29]。然而也有实验发现, 肾上腺素激动剂可减少 TNF- α 分泌, 给予比索洛尔后, 可增加 TNF- α 水平, 从而得出比索洛尔促进了 TNF- α 分泌的结论^[30]。同一类药物产生了矛盾的结果, 因此具体机制仍需进一步研究。

3.5.2 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI): Berezin^[31]在研究福辛普利对心衰患者神经体液和炎症反应时发现, 福辛普利能降低患者体内 TNF- α 水平, 改善心肌收缩, 减少细胞凋亡, 延缓心肌左室重构。

3.5.3 肾上腺素激动剂: 有研究发现, 肾上腺素激动剂或通过增加细胞内环磷酸腺苷水平, 或通过刺激 $\beta 1$ 肾上腺素能受体, 抑制 TNF- α 的生成。然而在心衰常规治疗中不使用

该类药物,故目前对此研究较少。

3.5.4 黄嘌呤衍生物:己酮可可碱通过阻断基因转录过程降低 TNF- α 水平和凋亡信号 Fas/Apo-1 水平,增加射血分数,减少缺血/再灌注的心脏发生心功能不全^[32]。

4 结 语

综上所述,心衰与炎症因子 TNF- α 密切相关,从病理生理及临床治疗方面都进行了大量研究,为心衰的治疗提供了新的方向。但是由于炎症因子之间相互关系复杂,且在某些特定条件下对心肌起保护作用,针对某一炎症因子而不考虑与其他炎症因子之间的关系或过度抗炎都可能起不到改善心衰的效果,故必须要进一步明确 TNF- α 的心肌保护机制、致病机制及与其他炎症因子的相互作用,才能制定有效、安全的治疗策略。

参考文献

- [1] 郑菱,巩岩霞,路秀文,等.急性心肌梗死与稳定型心绞痛患者血清肿瘤坏死因子- α 及其受体水平的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(5):304-305.
- [2] Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, et al. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study [J]. Circulation, 2005, 111 (7): 863-870.
- [3] Rivera M, Taléns-Visconti R, Jordán A, et al. Myocardial remodeling and immunologic activation in patients with heart failure [J]. Rev Esp Cardiol, 2006, 59 (9): 911-918.
- [4] Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure [J]. Circulation, 1995, 92 (6): 1479-1486.
- [5] Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart [J]. Circulation, 1996, 93 (4): 704-711.
- [6] Heberto Herrera Garza E, Herrera Garza JL, Rodríguez González H, et al. Importance of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of heart failure [J]. Rev Esp Cardiol, 2002, 55 (1): 61-66.
- [7] Li J, Yin Q, Wu H. Structural basis of signal transduction in the TNF receptor superfamily [J]. Adv Immunol, 2013, 119: 135-153.
- [8] Philchenkov A. Caspases: potential targets for regulating cell death [J]. J Cell Mol Med, 2004, 8 (4): 432-444.
- [9] Morgan MJ, Liu ZG. Reactive oxygen species in TNF α -induced signaling and cell death [J]. Mol Cells, 2010, 30 (1): 1-12.
- [10] Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor- α friend or foe for chronic heart failure? [J]. Circ Res, 2013, 113 (5): 492-494.
- [11] Chen Z, Jiang H, Wan Y, et al. H₂O₂-induced secretion of tumor necrosis factor- α evokes apoptosis of cardiac myocytes through reactive oxygen species-dependent activation of p38 MAPK [J]. Cytotechnology, 2012, 64 (1): 65-73.
- [12] Oral H, Dorn GW, Mann DL. Sphingosine mediates the immediate negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian cardiac myocyte [J]. J Biol Chem, 1997, 272 (8): 4836-4842.
- [13] Ferdinandy P, Dhanil H, Ambrus I, et al. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure [J]. Circ Res, 2000, 87 (3): 241-247.
- [14] Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction [J]. Am Heart J, 2001, 141 (3): 367-374.
- [15] Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor α can be modulated by anti-tumor necrosis factor α therapy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97 (23): 12746-12751.
- [16] Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor [J]. Circulation, 2001, 104 (7): 826-831.
- [17] Rutschow S, Li J, Schultheiss HP, et al. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease [J]. Cardiovasc Res, 2006, 69 (3): 646-656.
- [18] Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) [J]. Circulation, 2004, 109 (13): 1594-1602.
- [19] Liu BC, Song X, Lu XY, et al. Lovastatin attenuates effects of cyclosporine A on tight junctions and apoptosis in cultured cortical collecting duct principal cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305 (3): F304-313.
- [20] Araújo FA, Rocha MA, Mendes JB, et al. Atorvastatin inhibits inflammatory angiogenesis in mice through down regulation of VEGF, TNF- α and TGF- β 1 [J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64 (1): 29-34.
- [21] Zhang L, Zhang S, Jiang H, et al. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arch Med Res, 2010, 41 (6): 464-471.
- [22] Gullestad L, Aukrust P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches [J]. Am J Cardiol, 2005, 95 (11A): 17C-23C.
- [23] 杨杰, 杨萍, 怀淑君. 免疫球蛋白对心肌梗死后大鼠血清 IL-6、TNF- α 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (5): 790-792.
- [24] 姚淮芳, 胡业彬, 程晓昱, 等. 温肾益心丹对充血性心力衰竭炎症细胞因子水平的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (3): 149-152.
- [25] 徐志清, 华靖, 黄瑛, 等. 参附注射液治疗急性心肌梗死后急性左心衰竭疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (5): 287-289.
- [26] 顾伟, 李春盛, 殷文朋, 等. 参附注射液对心肺复苏后心功能障碍猪转录因子 T-bet 和 GATA-3 表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 190-196.
- [27] 华新宇, 王晓兰, 康美清, 等. 三七总皂苷对慢性心力衰竭患者心功能及血浆细胞凋亡相关因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2014, 23 (12): 2368-2370.
- [28] Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol [J]. Circulation, 2000, 102 (5): 546-551.
- [29] Tatli E, Kurum T, Aktoz M, et al. Effects of carvedilol on right ventricular ejection fraction and cytokines levels in patients with systolic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2008, 125 (2): 273-276.
- [30] Von Haehling S, Genth-Zotz S, Bolger AP, et al. Effect of noradrenaline and isoproterenol on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production in whole blood from patients with chronic heart failure and the role of beta-adrenergic receptors [J]. Am J Cardiol, 2005, 95 (7): 885-889.
- [31] Berezin AE. Effect of fasinopril on the rate of neurohumoral and proinflammatory activation in patients with heart failure [J]. Klin Med (Mosk), 2004, 82 (9): 29-32.
- [32] Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich TB, et al. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure [J]. Am J Cardiol, 2008, 101 (11A): 89E-103E.

(收稿日期: 2015-09-08)

(本文编辑: 李银平)