

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 07. 016

慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平与心功能分级及肾功能损害程度的相关性分析

杨 洁,张霄娜[△]

(陕西省西安市长安医院心内科 710016)

摘 要:目的 探究血清白细胞介素(IL)-1、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等血清炎症因子与慢性心力衰竭(CHF)患者心功能分级及肾功能损害程度的关系。**方法** 选择该院心内科 2016 年 9 月至 2017 年 6 月收治的 97 例 CHF 患者作为研究对象,按美国纽约心脏病学会(NYHA)分级分为Ⅱ级(33 例)、Ⅲ级(35 例)和Ⅳ级(29 例);按肾小球滤过率(eGFR)分为肾功能正常(32 例)、肾功能轻度损害(41 例)和肾功能中重度损害(24 例)。采用酶联免疫吸附试验检测各组患者血清炎症因子水平并分析其差异,分析炎症因子水平与心功能分级及肾功能损害程度的关系,分析各组患者预后情况。**结果** NYHA 心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级的 CHF 患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平较Ⅱ级患者明显升高,且 NYHA 心功能分级为Ⅳ级的患者各炎症因子水平明显高于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肾功能轻度及中重度损害的 CHF 患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平较肾功能正常患者明显升高,且肾功能中重度损害患者各炎症因子水平明显高于轻度损害患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平与 NYHA 心功能分级及肾功能损害程度呈正相关($P<0.05$)。NYHA 心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级的 CHF 患者再次发生心力衰竭概率、冠状动脉事件概率、恶性心律失常发生率及心血管病死率均明显高于Ⅱ级患者,且 NYHA 心功能分级为Ⅳ级的患者除脑卒中外,各心血管事件发生率均明显高于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);肾功能轻度及中重度损害的 CHF 患者再次发生心力衰竭概率、冠状动脉事件概率、恶性心律失常发生率及心血管病死率均明显高于肾功能正常患者,肾功能中重度损害患者除脑卒中外,各心血管事件发生率均明显高于轻度损害患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平与心功能分级及肾功能损害程度呈正相关,心功能分级及肾功能损害程度与 CHF 患者的预后有关。

关键词:慢性心力衰竭; 炎症因子; 心功能分级; 肾功能损害; 相关性

中图分类号:R541;R586

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)07-0919-04

Correlation analysis between serum inflammatory factors and cardiac function grading and renal function impairment in patients with chronic heart failure

YANG Jie,ZHANG Xiaona[△]

(Department of Cardiology, Chang'an Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum inflammatory factors [interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] levels and cardiac function grading and renal dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** 97 CHF patients admitted to cardiology department of our hospital from September 2016 to June 2017 were divided into Ⅱ ($n=33$), Ⅲ ($n=35$) and Ⅳ grade ($n=29$) according to New York College of Cardiology (NYHA) classification results. Patients were divided into normal renal function ($n=32$), mild renal function injury ($n=41$) and moderate renal function injury ($n=24$) according to the glomerular filtration rate (eGFR). The levels and the differences of serum inflammatory factors in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), then its relationship with cardiac function and renal dysfunction was also analyzed, furthermore, the prognosis of each group was analyzed. **Results** IL-1, IL-6 and TNF- α levels of three groups ranked in an ascending order was Ⅱ group, Ⅲ group and Ⅳ group ($P<0.05$). IL-1, IL-6 and TNF- α levels of three groups ranked in an ascending order was normal renal function group, mild renal function injury group and moderate renal function injury group ($P<0.05$). Serum levels of IL-1, IL-6 and TNF- α were positively correlated with NYHA cardiac function and renal injury ($P<0.05$). The possibility of heart failure, coronary events, and the incidence rate of malignant arrhythmia, and cardiovascular mortality of Ⅲ group and Ⅳ group were higher than those of Ⅱ group ($P<0.05$). Moreover, the incidence rate of cardiovascular events except stroke of Ⅳ group was higher than

that of the Ⅲ group ($P < 0.05$). The possibility of heart failure, coronary events, and the incidence rate of malignant arrhythmia and cardiovascular mortality in mild renal function injury group and moderate renal function injury group were higher than those of the normal renal function group ($P < 0.05$). Moreover, the incidence rate of cardiovascular events except stroke of moderate renal function injury group was higher than that of the mild renal function injury group ($P < 0.05$). **Conclusion** The grade of heart function and the degree of renal injury in NYHA are positively correlated with levels of IL-1, IL-6 and TNF- α in serum of patients with CHF, which are also related to the prognosis of patients with CHF.

Key words: chronic heart failure; inflammatory factors; cardiac function grading; renal dysfunction; correlation

慢性心力衰竭(CHF)是由于心脏结构或功能异常引起的临床综合征,是各种心脏疾病发展的终末期。近年来,CHF 发病率及致死率稳步上升,且易感人群有年轻化趋势。CHF 作为一种慢性进行性疾病,在未遭受不良刺激的情况下仍可发生,且病情反复,严重危害患者的生活质量及生命健康。CHF 不仅使患者心脏功能减退,还可导致肾功能损害^[1]。肾脏是人的主要排泄器官,对体内环境稳态的维持有重要意义,因此,肾脏损伤对 CHF 患者的预后具有消极作用^[2]。有研究发现,白细胞介素(IL)-1、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子在 CHF 进程及肾脏损伤过程中异常表达^[3-4]。本研究通过比较不同心功能分级及肾损伤程度的 CHF 患者的血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平差异,探究各炎症因子与 CHF 患者心功能分级及肾功能损害程度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院心内科 2016 年 9 月至 2017 年 6 月收治的 97 例 CHF 患者作为研究对象,其中男 57 例,女 40 例,年龄 59~77 岁,平均(64.15 $\pm$ 8.73)岁。入选患者按美国纽约心脏病学会(NYHA)^[5]心功能分级分为Ⅱ级(33 例)、Ⅲ级(35 例)和Ⅳ级(29 例),按肾小球滤过率(eGFR)分为肾功能正常(32 例)、肾功能轻度损害(41 例)和肾功能中重度损害(24 例)。各组年龄、性别构成比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者及家属充分理解本研究的目的及流程,并自愿签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)按 NYHA 分级标准^[5],心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级;(2)未合并恶性肿瘤;(3)入组前 1 个月内未接受心脏介入治疗及心脏移植手术。

1.2.2 排除标准 (1)合并全身感染性疾病;(2)有除心力衰竭以外原因所致的肾脏疾病病史;(3)合并内分泌疾病及自身免疫性疾病;(4)严重精神障碍。

1.3 方法

1.3.1 血清 IL-1、IL-6、TNF- α 检测 所有患者于入院第 2 天晨起抽取 5 mL 空腹静脉血,将血标本于离体 60 min 内置于离心机中以 3 000 r/min 离心 10

min,取上清液。采用上海歌凡生物科技有限公司酶联免疫吸附试验试剂盒测定血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 水平。由专业操作人员完成操作。

1.3.2 eGFR 检测 嘱患者检查前 3 d 暂停服用利尿药物及其他显影剂,注射显影剂前排空尿液。准确测量患者身高与体质量,让患者取坐位或仰卧位,采用弹丸式注射法经患者肘静脉注入 6 mCi 的^{99m}Tc-DTPA。采用 SPECT 采集程序扫描肾脏,按孙科等^[6]采用的计算公式计算患者 eGFR。结果判定:eGFR ≥ 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)提示肾功能正常;60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²) $\leq$ eGFR < 90 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)提示肾功能轻度损伤;eGFR < 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)提示肾功能中重度损伤。

1.3.3 随访 以定期复查及电话、信件相结合的方式对入组患者进行随访,随访从入组起至 1 年或死亡为止。随访内容为再次发生心力衰竭、冠状动脉事件、脑卒中及恶性心律失常情况,以及心血管疾病死亡情况。

1.4 观察指标 心功能分级及肾功能损害程度不同的 CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平;各炎症因子与 CHF 患者心功能分级及肾功能损害程度的关系;心功能分级及肾功能损害程度不同的 CHF 患者随访期间预后情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理,其中两组间计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析各炎症因子与 CHF 患者心功能分级及肾功能损害程度的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同心功能分级 CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平比较 见表 1。心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级的 CHF 患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平较Ⅱ级患者明显升高,且心功能分级为Ⅳ级的患者各炎症因子水平明显高于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同肾功能损害 CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平比较 见表 2。肾功能轻度及中重度损害的 CHF 患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平均较肾功能正常患者明显升高,且肾功能中重度损害患者各炎症因

子水平明显高于轻度损害患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 不同心功能分级 CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

心功能分级	<i>n</i>	IL-1	IL-6	TNF-α
Ⅱ级	33	91.75±16.84	86.89±18.15	39.84±13.97
Ⅲ级	35	103.58±22.37 [#]	101.23±20.49 [#]	67.33±10.81 [#]
Ⅳ级	29	124.54±28.61 ^{*#}	113.61±26.57 ^{*#}	90.62±15.80 ^{*#}

注:与心功能Ⅱ级比较,[#] $P<0.05$;与心功能Ⅲ级比较,^{*} $P<0.05$

表 2 不同肾功能损害 CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

肾功能损害	<i>n</i>	IL-1	IL-6	TNF-α
肾功能正常	32	84.93±7.26	78.59±12.05	33.24±4.37
肾功能轻度损害	41	106.19±15.08 [*]	117.84±12.87 [*]	91.61±15.53 [*]
肾功能中重度损害	24	139.52±21.70 ^{*#}	131.68±15.91 ^{*#}	97.85±15.74 ^{*#}

注:与肾功能正常组比较,^{*} $P<0.05$;与肾功能轻度损害组比较,[#] $P<0.05$

2.3 血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平与心功能分级及肾功能损害的相关性 见表 3。血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平与心功能分级及肾功能损害程度均呈正相关($P<0.05$)。

2.4 不同心功能分级 CHF 患者预后情况比较 见表 4。入组后 1 年随访期间,不同心功能分级的 CHF

患者脑卒中发生率差异无统计学意义($P>0.05$);心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级的 CHF 患者再次发生心力衰竭、冠状动脉事件、恶性心律失常发生率及心血管病死率明显高于Ⅱ级患者,且心功能分级为Ⅳ级的患者除脑卒中外,各心血管事件发生率均明显高于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 血清 IL-1、IL-6、TNF-α 水平与心功能分级及肾功能损害的相关性

项目	IL-1		IL-6		TNF-α	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
心功能分级	0.611	<0.001	0.539	<0.001	0.810	<0.001
肾功能损害	0.785	<0.001	0.841	<0.001	0.800	<0.001

2.5 不同肾功能损害程度 CHF 患者预后情况比较 见表 5。入组后 1 年随访期间,肾功能损害程度不同的 CHF 患者脑卒中发生率差异无统计学意义($P>0.05$);肾功能轻度及中重度损害的 CHF 患者再次发生心力衰竭、冠状动脉事件、恶性心律失常发生率及心血管病死率明显高于肾功能正常患者,肾功能中重度损害患者除脑卒中外,各心血管事件发生率均明显高于轻度损害患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 不同心功能分级 CHF 患者预后情况比较[*n*(%)]

心功能分级	<i>n</i>	再次发生心力衰竭	再次发生冠状动脉事件	脑卒中	恶性心律失常	心血管死亡
Ⅱ级	33	5(15.15)	7(21.21)	0(0.00)	2(6.06)	2(6.06)
Ⅲ级	35	11(31.43) [#]	13(37.14) [#]	1(2.86)	7(20.00) [#]	8(22.86) [#]
Ⅳ级	29	14(48.28) ^{*#}	21(72.41) ^{*#}	3(10.34)	10(34.48) ^{*#}	11(37.93) ^{*#}

注:与心功能Ⅱ级比较,[#] $P<0.05$;与心功能Ⅲ级比较,^{*} $P<0.05$

表 5 不同肾功能损害程度 CHF 患者预后情况比较[*n*(%)]

肾功能损害	<i>n</i>	再次发生心力衰竭	再次发生冠状动脉事件	脑卒中	恶性心律失常	心血管死亡
肾功能正常	32	6(18.75)	8(25.00)	1(3.12)	3(9.38)	4(12.50)
肾功能轻度损害	41	12(29.27) [*]	15(36.59) [*]	2(4.88)	8(19.51) [*]	7(17.07) [*]
肾功能中重度损害	24	12(50.00) ^{*#}	18(75.00) ^{*#}	1(4.17)	10(41.67) ^{*#}	10(41.67) ^{*#}

注:与肾功能正常组比较,^{*} $P<0.05$;与肾功能轻度损害组比较,[#] $P<0.05$

3 讨 论

CHF 的发生主要与心脏负荷过重、心肌损害及舒张功能受限有关,此外,感染、过度劳累、心律失常等因素均可诱发 CHF^[6]。CHF 的病理机制主要是心肌结构与功能改变,进而导致液体潴留,呼吸无力、困难等临床症状。CHF 病情反复,伴随多种并发症,多预后不良^[7]。肾损害是 CHF 最常见的并发症之一,有研究表明,肾功能不全可降低 CHF 患者生活质量及生存率,是 CHF 预后的独立危险因素之一^[8]。分析其机制为肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与调节心血管系统稳态,其中血管紧张素及醛固酮系统可直接作用

于心肌,导致心脏结构异常,加快 CHF 发展进程^[9]。而 CHF 导致的肾损害可抑制红细胞生成,引起心脏收缩作用增强,心率加快,导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统长期处于激活状态,进而加重 CHF^[10]。CHF 及肾功能不全均可激活体内炎性反应,促使 IL-1、IL-6、TNF-α 等大量炎症因子生成,并释放入血,这些炎症因子可直接作用于心肌及肾脏,加重其损伤。而严重的 CHF 及肾损害可加重炎性反应,促使更多炎症因子产生,由此形成一个恶性循环,加重患者病情^[11]。IL 是一类由多种细胞产生具有趋化作用的细胞因子,可激活免疫细胞,在细胞增殖、分化过程中发挥

重要作用,具有调节造血及免疫功能、介导炎性反应的作用^[12]。IL-1 主要由单核巨噬细胞产生,低水平 IL-1 可上调 CD4⁺ T 细胞、B 细胞及自然杀伤细胞活性,同时增强单核巨噬细胞抗原呈递能力,促进免疫系统功能。而 IL-1 大量分泌可导致 Na⁺-K⁺-三磷酸腺苷酶活性受到抑制,使心肌细胞长期遭受负性肌力作用,还能导致心肌肥大。IL-6 由巨噬细胞、T 细胞、B 细胞分泌,作为一种具有多种功能的多肽,过量 IL-6 可促进心肌纤维化因子表达,诱导心肌纤维化,同时抑制心脏收缩功能。此外,IL-6、IL-1 能协同诱导心肌肥厚^[13]。TNF- α 是活化的单核巨噬细胞及上皮细胞的重要产物,TNF- α 可激活细胞内酯酶、神经鞘磷脂酶及蛋白水解酶,抑制心肌细胞钙转运、水解心脏收缩关键酶,降低心肌收缩能力^[14]。本研究发现,NYHA 心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级的 CHF 患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平较Ⅱ级患者明显升高,NYHA 心功能分级为Ⅳ级的患者各炎症因子水平明显高于Ⅲ级患者,且血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平均与患者心功能分级呈正相关($P < 0.05$)。提示 IL-1、IL-6、TNF- α 与 CHF 发展有关,对 CHF 患者病情评估有一定参考意义。IL-1、IL-6 及 TNF- α 相互作用,造成机体免疫瀑布效应,直接损伤肾脏细胞,导致肾功能不全^[11]。此外,IL-1、IL-6 还能减少 Na⁺ 排出量,引起液体潴留及门静脉高压,增加血管内容量,进而导致 eGFR 下降^[14]。本研究发现,肾功能轻度及中重度损害的 CHF 患者 IL-1、IL-6、TNF- α 水平较肾功能正常患者明显升高,肾功能中重度损害患者各炎症因子水平明显高于轻度损害患者,且患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平均与其肾损害程度呈正相关。提示 IL-1、IL-6 及 TNF- α 参与了 CHF 患者肾功能损害的过程。

NYHA 心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级的 CHF 患者再次发生心力衰竭概率、冠状动脉事件概率、恶性心律失常发生率及心血管病死率明显高于Ⅱ级患者,且 NYHA 心功能分级为Ⅳ级的患者除脑卒中外,各心血管事件发生率均明显高于Ⅲ级患者。肾功能轻度及中重度损害的 CHF 患者再次发生心力衰竭概率、冠状动脉事件概率、恶性心律失常发生率及心血管病死率明显高于肾功能正常患者,肾功能中重度损害患者除脑卒中外,各心血管事件发生率均明显高于轻度损害患者。提示心功能分级及肾功能损害程度与 CHF 患者预后有关。

综上所述,CHF 患者血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平与 NYHA 心功能分级及肾功能损害程度呈正相关,NYHA 心功能分级及肾功能损害程度与 CHF 患者预后有关。

参考文献

[1] EWEN S, MAHFOUD F, BÖHM M. Chronic heart fail-

ure[J]. *Internist*, 2015, 56(7): 791-802.

- [2] 艾小叶, 刘健, 李素华. 慢性肾脏病患者合并高血压的影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(19): 2282-2285.
- [3] KASPRZAK A, SZMYT M, MALKOWSKI W, et al. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6, and TNF- α) in gallbladder mucosa: comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis[J]. *Folia Morphol*, 2015, 74(1): 65-72.
- [4] PRIETO-MOURE B, LLORIS-CARSÍ J M, BELDA-ANTOLÍ M, et al. Allopurinol protective effect of renal ischemia by downregulating TNF- α , IL-1 β , and IL-6 response[J]. *J Invest Surg*, 2017, 30(3): 143-151.
- [5] 李清, 潘翠珍, 陈海燕, 等. 右心室功能对心脏再同步化治疗术后生存的预测价值[J]. *上海医学*, 2015, 38(6): 512-515.
- [6] 孙科, 荆春艳, 刘永菊, 等. 肾小球滤过率预测公式在糖尿病合并慢性肾脏病不同分期中的适用性[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(3): 313-315.
- [7] TERROVITIS J V, ANASTASIOUNANA M I, NANAS J N. Out-patient management of chronic heart failure[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 17-41.
- [8] EMMENS J E, TER MAATEN J M, MATSUE Y, et al. Plasma kidney injury molecule-1 in heart failure: renal mechanisms and clinical outcome[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(6): 641-649.
- [9] 于彦彦, 董天崑, 王爽, 等. 原发性高血压血管紧张素转换酶基因多态性与肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(5): 398-401.
- [10] 魏群, 何峰, 李焕明. 螺内酯对心梗后心衰大鼠血流动力学及甲状腺素水平的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(10): 1629-1631.
- [11] 崔志远, 曹慧, 庞晓. 慢性心力衰竭患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化及其与心肾功能的关系[J]. *山东医药*, 2016, 56(17): 66-68.
- [12] MICHAUD D S, DAUGHERTY S E, BERNDT S I, et al. Genetic polymorphisms of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, and IL-10 and risk of prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4525-4530.
- [13] ZHANG Y Q, BHARADWAJ U, LOGSDON C D, et al. ZIP4 regulates pancreatic cancer cell growth by activating IL-6/STAT3 pathway through zinc finger transcription factor CREB[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1423-1430.
- [14] 田鲁, 罗鹏程, 王港, 等. 辛伐他汀调控 DAC-PKC 及 MAPK 信号通路改善 2 型糖尿病肾病患者肾功能的研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(2): 82-85.

(收稿日期: 2018-11-18 修回日期: 2018-12-30)