

• 临床论著 •

不同程度老年冠心病慢性左心心力衰竭患者 细胞间黏附分子-1、CD14⁺CD16⁺单核细胞、 肿瘤坏死因子- α 和可溶性肿瘤坏死因子 受体-1、2水平分析

胡有东 赵庆娜 李侠

【摘要】 目的 观察不同程度老年冠心病慢性左心心力衰竭患者血循环细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、CD14⁺CD16⁺单核细胞(CD14⁺CD16⁺)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性肿瘤坏死因子受体-1(sTNFR-1)和可溶性肿瘤坏死因子受体-2(sTNFR-2)水平。**方法** 根据美国纽约心脏病学会(NYHA)分级临床标准将符合纳入标准的住院患者90例分成4组,Ⅰ级组22例、Ⅱ级组28例、Ⅲ级组22例、Ⅳ级组18例和同期健康对照组30例。再按照左心室射血分数(LVEF)将入选患者分成LVEF \geq 40%组50例,LVEF<40%组40例。使用流式细胞仪和ELISA法检测不同程度老年冠心病慢性左心心力衰竭患者ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1和sTNFR-2水平。**结果** ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、TNFR-1、TNFR-2与LVEF相关性系数分别为-0.87,-0.91,-0.69,-0.70,-0.76, P 均<0.01,即随着慢性左心心力衰竭程度的加重,ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1和sTNFR-2水平显著升高。ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、TNFR-1、TNFR-2在各NYHA组间差异有统计学意义, P 均<0.01。LVEF \geq 40%组ICAM-1(15.3 \pm 1.3)%、CD14⁺CD16⁺(3.2 \pm 0.4)%、TNF- α (29.2 \pm 10.5)ng/L、sTNFR-1(857.9 \pm 157.1)ng/L、sTNFR-2(1120.7 \pm 346.9)ng/L vs. LVEF<40%组ICAM-1(37.5 \pm 2.4)%、CD14⁺CD16⁺(14.7 \pm 0.7)%、TNF- α (116.4 \pm 11.7)ng/L、sTNFR-1(2113.9 \pm 1282.8)ng/L、sTNFR-2(2991.8 \pm 1067.3)ng/L,差异有统计学意义(P 均<0.05)。**结论** ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1和sTNFR-2的水平可能预测老年冠心病慢性左心心力衰竭的严重程度。

【关键词】 心力衰竭; 老年人; 胞间黏附分子1; 单核细胞; 肿瘤坏死因子- α ; 受体,肿瘤坏死因子

The levels of ICAM-1, CD14⁺CD16⁺, TNF- α and its soluble receptors-1,2 in elderly coronary heart disease patients with various degrees chronic left ventricular failure HU You-dong, ZHAO Qing-na, LI Xia. Department of Geriatrics, The Affiliated Huaian Hospital, Xuzhou Medical College, Huaian 223002, China

Corresponding author: LI Xia, Email: xial_li@yahoo.com

【Abstract】 Objective To study the levels of circulating ICAM-1, CD14⁺CD16⁺, TNF- α and its soluble receptors-1,2 in elderly coronary heart disease (CHD) patients with various degrees of chronic left ventricular (LV) failure. **Methods** According to New York Heart Association (NYHA) class and left ventricular ejection fraction (LVEF %), the healthy subjects and the elderly CHD patients were divided into seven groups: control group, class I group, class II group, class III group, class IV group, LVEF \geq 40% group and LVEF<40% group. Peripheral blood ICAM-1, CD14⁺CD16⁺, TNF- α and its soluble receptors-1,2 (sTNFR-1 and sTNFR-2) were measured in elderly CHD patients with various degrees chronic LV failure. **Results** The levels of ICAM-1, CD14⁺CD16⁺, TNF- α , sTNFR-1 and sTNFR-2 were elevated in elderly CHD patients with severe chronic LV failure (correlation coefficient -0.87, -0.91, -0.69, -0.70, -0.76, P <0.01). The levels of ICAM-1, CD14⁺CD16⁺, TNF- α , sTNFR-1 and sTNFR-2 were elevated in different NYHA class groups, all P <0.01. LVEF \geq 40% group ICAM-1 (15.3 \pm 1.3)%, CD14⁺CD16⁺ (3.2 \pm 0.4)%, TNF- α (29.2 \pm 10.5)ng/L, sTNFR-1 (857.9 \pm 157.1)ng/L,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.05.098

基金项目:江苏省高校自然科学研究计划项目(KJD310234);江苏省淮安市科技局科技项目(HAS04020);江苏省淮安市科技支撑计划项目(HAS2011020)

作者单位:223002 江苏省,徐州医学院附属淮安医院老年病科

通讯作者:李侠,Email:Xial_li@yahoo.com

sTNFR-2(1120.7 ± 346.9) ng/L vs. LVEF < 40% group ICAM-1(37.5 ± 2.4)%, CD14⁺ CD16⁺(14.7 ± 0.7)%, TNF-α(116.4 ± 11.7) ng/L, sTNFR-1(2113.9 ± 1282.8) ng/L, sTNFR-2(2991.8 ± 1067.3) ng/L, all *P* < 0.05.

Conclusions The changes in the level of ICAM-1, CD14⁺ CD16⁺, TNF-α, sTNFR-1 and sTNFR-2 may predict various degrees chronic LV failure in elderly CHD patients.

【Key words】 Heart failure; Aged; Intercellular adhesion molecule-1; Monocytes; Tumor necrosis factor-alpha; Receptors, tumor necrosis factor

由于老年慢性左心心力衰竭具有高发病率、高病死率、临床表现多样性、非典型性以及预后险恶的重要特点,故深入研究老年慢性左心心力衰竭诊断的方法和严重程度及预后的评估已成为一个备受国内外关注的领域。研究认为^[1-2],细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平升高与冠心病发生率上升相关。外周血 CD14⁺ CD16⁺单核细胞(CD14⁺ CD16⁺)水平上调,促使心肌梗死罪犯冠状动脉粥样硬化斑块易损和破裂^[3-4]。研究显示^[5-6],心力衰竭时循环肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、可溶性肿瘤坏死因子受体-1(sTNFR-1)和可溶性肿瘤坏死因子受体-2(sTNFR-2)水平均显著上升,TNF-α可通过 TNFR-1 和 TNFR-2 信号转导通路,促使心力衰竭的发生发展^[7-8]。

本研究旨在研究不同程度老年冠心病慢性左心心力衰竭患者循环 ICAM-1、CD14⁺ CD16⁺、TNF-α、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平变化的规律,探讨诊断老年冠心病慢性左心心力衰竭和评估心力衰竭严重程度以及预后的新途径。

对象和方法

一、对象

按照老年左心心力衰竭的临床诊断标准^[9],选择2010年1月至2012年12月符合WHO(1979)冠心病缺血性心肌病诊断标准的老年冠心病合并慢性左心心力衰竭住院患者90例。所有患者心力衰竭病史>6个月,年龄60~79岁。入选病例排除3个月内的心肌梗死、未控制高血压、严重肝脏疾病、右心室功能受损、恶性肿瘤、急慢性感染、内分泌疾病、血液系统疾病、免疫系统疾病、肾功能衰竭、近期手术、外伤和非甾体抗炎药物、脑血管意外、心源性休克、心肌炎、心肌病、吸烟、高胆固醇血症、糖尿病、风湿性瓣膜病、肺源性心脏病、甲状腺功能异常、严重贫血、使用糖皮质激素和免疫抑制剂。

根据美国纽约心脏病学会(NYHA)分级临床标准将所有入选者分成4组。同期健康对照组无任何心血管危险因素,未服任何药物。再按照左心室射血分数(LVEF)将入选患者分成 LVEF ≥ 40% 组和 LVEF < 40% 组。上述各组在性别、年龄之间差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表1,2。

表1 根据 NYHA 分级各组基本情况

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)	
			男	女
对照组	30	68.8 ± 6.2	21	9
NYHA I 组	22	67.2 ± 5.6	16	6
NYHA II 组	28	68.6 ± 4.3	19	9
NYHA III 组	22	71.2 ± 6.9	14	8
NYHA IV 组	18	70.7 ± 7.3	10	8

表2 根据 LVEF 分组各组基本情况

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)	
			男	女
LVEF ≥ 40% 组	50	67.2 ± 8.1	35	15
LVEF < 40% 组	40	69.7 ± 8.1	24	16

二、方法

入选者均清晨空腹采集肘静脉血5ml测定ICAM-1和CD14⁺ CD16⁺。通过美国贝克曼库尔特公司的EPICS ALTRA™ Flow Cytometer with Hypersort™ 流式细胞分析分选仪,使用ICAM-1-FITC小鼠抗人单克隆IgG1抗体和CD14⁻ FITC、CD16⁻ PE及阴性对照羊抗鼠IgG1-FITC,以百分比代表外周血ICAM-1和CD14⁺ CD16⁺表达水平,抗体均购自AbD serotech公司。采用ELISA法测定TNF-α、sTNFR-1和sTNFR-2,试剂盒均由美国BIB Biomedicals公司提供。使用彩色多普勒超声显像仪(PHILIPS HDI 5000)测定LVEF^[10]。

三、统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行统计学处理,计量数据以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用方差分析、*q*检验分析不同NYHA组间水平差异;采用Pearson相关性分析判断不同程度LVEF与ICAM-1、CD14⁺ CD16⁺、TNF-α、sTNFR-1和sTNFR-2的相关性。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、NYHA各级别组ICAM-1、CD14⁺ CD16⁺、TNF-α、sTNFR-1和sTNFR-2的水平

随着NYHA级别的升高,ICAM-1和CD14⁺ CD16⁺水平逐渐升高,各NYHA级别组之间的差异有统计学

表3 NYHA 各级别组 ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ICAM-1 (%)	CD14 ⁺ CD16 ⁺ (%)	TNF- α (ng/L)	sTNFR-1 (ng/L)	sTNFR-2 (ng/L)
对照组	30	13.3 \pm 1.2	1.9 \pm 0.3	19.1 \pm 10.1	263.9 \pm 36.4	349.2 \pm 69.3
NYHA I 组	22	14.1 \pm 0.9 ^d	2.1 \pm 0.7 ^d	28.7 \pm 11.3 ^d	540.1 \pm 51.7 ^d	791.1 \pm 101.4 ^d
NYHA II 组	28	20.2 \pm 0.3 ^{ad}	3.8 \pm 0.2 ^{ad}	40.2 \pm 12.9 ^{ad}	1184.9 \pm 406.6 ^{ad}	1921.9 \pm 927.1 ^{ad}
NYHA III 组	22	29.4 \pm 0.7 ^{abd}	6.7 \pm 0.5 ^{abd}	57.5 \pm 14.1 ^{abd}	1910.3 \pm 1010.1 ^{abd}	2873.7 \pm 1104.5 ^{abd}
NYHA IV 组	18	40.6 \pm 0.1 ^{abcd}	8.2 \pm 0.9 ^{abcd}	70.3 \pm 10.7 ^{abcd}	2931.7 \pm 1102.8 ^{abcd}	5317.5 \pm 1207.8 ^{abcd}
F 值		53.8	70.2	54.3	60.3	79.6
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与 NYHA I 组比较,^a $P < 0.01$;与 NYHA II 组比较,^b $P < 0.01$;与 NYHA III 组比较,^c $P < 0.01$;与对照组比较,^d $P < 0.01$

表4 LVEF 各组 ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ICAM-1 (%)	CD14 ⁺ CD16 ⁺ (%)	TNF- α (ng/L)	sTNFR-1 (ng/L)	sTNFR-2 (ng/L)
LVEF $\geq 40\%$ 组	50	15.3 \pm 1.3	3.2 \pm 0.4	29.2 \pm 10.5	857.9 \pm 157.1	1120.7 \pm 346.9
LVEF $< 40\%$ 组	40	37.5 \pm 2.4	14.7 \pm 0.7	116.4 \pm 11.7	2113.9 \pm 1282.8	2991.8 \pm 1067.3 ^a
t 值		2.54	2.59	7.94	8.98	2.51
P 值		0.02	0.01	0.00	0.00	0.02

意义(P 均 < 0.01)。TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平随着 NYHA 级别的升高而升高,各 NYHA 级别组和对照组间 TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平的两两相比,差异有显著统计学意义(P 均 < 0.01)。提示 ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平变化与老年慢性左心心力衰竭严重程度有关,见表 3。

二、不同 LVEF 组间 ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平的比较

LVEF $\geq 40\%$ 组 ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平低于 LVEF $< 40\%$ 组,两组相比差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 4。

三、ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 与 LVEF 相关性分析

ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1、sTNFR-2 与 LVEF 相关性分析提示,总体呈负相关,相关系数分别为 -0.87 、 -0.91 、 -0.69 、 -0.70 、 -0.76 , $P < 0.01$,即随着 LVEF 值的下降,ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1、sTNFR-2 水平升高。

讨 论

实验研究显示^[5-6],TNF- α 是骨髓抑制细胞因子。心力衰竭伴 LVEF 明显降低时,外周血 TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平显著上升。TNF- α 通过 TNFR-1 和 TNFR-2 信号转导通路,激活核因子- κ B (NF- κ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 c-Jun 氨基端激酶 2(JNK2),在心力衰竭病理生理中起重要作用,是心力衰竭发生发展和死亡的重要因素^[7-8]。CD14⁺CD16⁺

的促动脉粥样硬化趋化因子受体密度增高,促使内皮细胞损伤,参与老年动脉粥样硬化的发生发展。研究进一步证实,心肌梗死患者的罪犯冠状动脉和外周血 CD14⁺CD16⁺ 水平均明显上调,与动脉粥样硬化斑块的浸润、易损性和破裂有关^[3,4]。

Herbst 等^[1]和 Bielinski 等^[2]研究认为,随着 ICAM-1 水平升高,冠心病和颈动脉粥样硬化(AS)发生率上升。缺乏 ICAM-1 的小鼠动脉壁粥样硬化发生减少。AS 形成过程中,AS 易发处 ICAM-1 表达上调,ICAM-1 受体和 ICAM-1 的相互作用促使白细胞牢固黏附并迁移至动脉内膜细胞,细胞外基质病理性堆积,引起炎症性损伤,呈现动脉壁细胞凋亡和干细胞缺失,导致 AS 斑块形成。

本研究发现,随着 NYHA 级别的升高和 LVEF 的下降,ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平升高,老年冠心病慢性左心心力衰竭程度越重,ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 表达水平就越高。本研究认为,ICAM-1、CD14⁺CD16⁺、TNF- α 、sTNFR-1 和 sTNFR-2 水平变化,可能成为老年冠心病慢性左心心力衰竭死亡风险升高和预后评估的预测指标,为今后老年慢性左心心力衰竭的诊治、治疗和预后评估提供了新的研究思路。

参 考 文 献

- [1] Herbst SM, Klegerman ME, Kim H, et al. Delivery of stem cells to porcine arterial wall with echogenic liposomes conjugated to antibodies against CD34 and intercellular adhesion molecule-1. Mol Pharm, 2010, 7:1-3.
- [2] Bielinski SJ, Reiner AP, Nickerson D, et al. Polymorphisms in the ICAM1 gene predict circulating soluble intercellular adhesion mole-

cule-1 (sICAM-1). *Atherosclerosis*, 2011, 216:390-394.

[3] Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, et al. Senescent CD14⁺ CD16⁺ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J Immunol*, 2011, 186:1809-1815.

[4] Kashiwagi M, Imanishi T, Ozaki Y, et al. Differential expression of Toll-like receptor 4 and human monocyte subsets in acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2012, 221:249-253.

[5] Navas T, Zhou L, Estes M, et al. Inhibition of p38alpha MAPK disrupts the pathological loop of proinflammatory factor production in the myelodysplastic syndrome bone marrow microenvironment. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49:1963-1975.

[6] Dome P, Teleki Z, Rihmer Z, et al. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*, 2009, 14:523-531.

[7] Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Mortality in Heart Failure. *Circulation*, 2008, 118:625-631.

[8] Hamid T, Gu Y, Ortines RV, et al. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*, 2009, 119:1386-1397.

[9] Ahmed A. DEFEAT Heart Failure: a guide to management of geriatric heart failure by generalist physicians. *Minerva Med*, 2009, 100:39-50.

[10] Gimelli A, Landi P, Marraccini P, et al. Left ventricular ejection fraction measurements: accuracy and prognostic implications in a large population of patients with known or suspected ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008, 24:793-801.

(收稿日期:2012-12-24)
(本文编辑:张岚)

胡有东, 赵庆娜, 李侠. 不同程度老年冠心病慢性左心力衰竭患者细胞间粘附分子-1、CD14⁺ CD16⁺单核细胞、肿瘤坏死因子- α 和可溶性肿瘤坏死因子受体-1、2水平分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(5):1991-1994.

