

• 临床论著 •

# NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$ 1 与左心室舒张功能衰竭 心室重构的相关性研究

李博 朱平先 刘强 刘宇 彭立军 刘光金 江秋兰 罗清芬

**【摘要】** 目的 探讨左心室舒张功能衰竭(DHF)患者外周血NF- $\kappa$ B、血清TGF- $\beta$ 1的水平变化及其与心室重构的相关性。方法 选取150例DHF患者(实验组)和30例正常人(对照组),采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血NF- $\kappa$ B和血清TGF- $\beta$ 1的表达水平。利用心脏超声检测结果计算左心室心肌质量指数(LVMI)、平均室壁应力(MWS)。结果 DHF患者NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平和LVMI、MWS均显著高于对照组( $P<0.01$ ),且随着心衰程度的加重而增加( $P<0.01$ );DHF患者NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与反应心室重构的指标LVMI、MWS正相关( $P<0.01$ )。多元线性回归分析显示,NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与LVMI均呈独立正相关( $P<0.01$ )。结论 DHF患者NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平增加,与DHF患者心室重构严重程度呈独立、显著的相关性。

**【关键词】** 左心室舒张功能衰竭; 心室重构; 核因子- $\kappa$ B; 转化生长因子 $\beta$ 1

**Correlative study of ventricular remodeling among NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1 and left ventricular diastolic dysfunction**  
LI Bo\*, ZHU Ping-xian, LIU Qiang, LIU Yu, PENG Li-jun, LIU Guang-jin, JIANG Qiu-lan, LUO Qing-fen. \*Department of Internal Medicine, Pinghu People's Hospital, Shenzhen 518111, China  
Corresponding author: ZHU Ping-xian, Email: zhupx@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression changes of peripheral blood NF- $\kappa$ B and serum TGF- $\beta$ 1 in patients with left ventricular diastolic dysfunction(DHF) and explore their correlation with ventricular remodeling. **Methods** 150 patients diagnosed with DHF were recruited as the experimental group and 30 normal subjects were selected as control group. A double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the peripheral blood NF- $\kappa$ B level and serum TGF- $\beta$ 1 level. Echocardiography was employed. Furthermore, left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular mean wall stress (MWS) were calculated. **Results** Compared with the control group, the NF- $\kappa$ B levels, TGF- $\beta$ 1 levels, LVMI and MWS were significantly higher in DHF patients( $P<0.01$ ), and the NF- $\kappa$ B levels, TGF- $\beta$ 1 levels, LVMI and MWS rose correspondingly when cardiac function worsened( $P<0.01$ ). The NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1 levels in DHF patients were positively correlated with LVMI and MWS( $P<0.01$ ). The positive association between NF- $\kappa$ B and LVMI, TGF- $\beta$ 1 and LVMI remained significant in a multivariate regression model( $P<0.01$ ). **Conclusion** Higher levels of peripheral blood NF- $\kappa$ B and serum TGF- $\beta$ 1 in DHF patients are significantly correlated with the severity of ventricular remodeling.

**【Key words】** Left ventricular diastolic function failure; Ventricular remodeling; Nuclear factor kappa B; Transforming growth factor beta 1

左心室舒张功能衰竭即舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF), 又称左心室射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, HFPEF), 是指一组具有心力衰竭症状和体

征、左心室收缩功能正常或接近正常, 而以心肌舒张功能障碍和顺应性减退、僵硬程度增高为特点的临床综合征<sup>[1]</sup>。研究表明, 促使心力衰竭发生发展的基本机制是心室重构。心室重构以心肌细胞肥大, 细胞数量减少以及细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的表达等为特征。

近年来研究表明, 舒张性心力衰竭时神经内分泌激素和细胞因子系统的过度激活诱导心肌细胞发生结构和功能的改变, 从而促进心室重构, 是DHF病理过程发生、发展的关键途径<sup>[2]</sup>。对于心室重构分子机制的

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.19.009

基金项目: 深圳市龙岗区科技计划医疗卫生项目 (ys2012050)

作者单位: 518111 广东省, 深圳市平湖人民医院内科 (李博、刘宇、彭立军、刘光金、江秋兰、罗清芬); 广东省深圳市龙岗区人民医院心内科 (朱平先); 深圳市孙逸仙心血管病医院 CCU (刘强)

通讯作者: 朱平先, Email: zhupx@163.com

研究,为心衰的治疗提供了一种新的思路。近年研究表明,核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号通路介导的炎症反应、免疫应答、细胞分化和增殖、细胞凋亡等在心室重构及心衰的病理生理过程中都发挥着重要的作用<sup>[3]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 是最重要的促心肌纤维化细胞因子之一,可以刺激成纤维细胞的增生、促进胶原合成、使心肌间质纤维化,降低心室顺应性,影响心肌收缩及舒张功能等,在心室重构中起着极其重要的作用<sup>[4-5]</sup>。

本实验旨在研究 DHF 不同 NYHA 心功能分级患者外周血 NF- $\kappa$ B、血清 TGF- $\beta$ 1 水平的变化,以及与心室重构参数左心室心肌质量指数 (LVMI)、平均室壁应力 (MWS) 和心功能的相关性,探讨 NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$ 1 在 DHF 患者心室重构过程中的作用,以期为 DHF 的治疗和预后提供理论依据。

### 资料和方法

1. 研究对象:选取我院及外院 2012 年 1 月到 2013 年 7 月确诊为 DHF 的患者 150 例为试验组,其中男 87 例,女 63 例,平均年龄 (71.8 $\pm$ 9.5) 岁。诊断均符合 2008 欧洲心脏病学会 (ESC) 提出的 DHF 诊断标准。排除标准:6 个月内合并急性心肌梗死或急性心肌炎;3 个月内患不稳定型心绞痛;1 个月内曾行血管重建术;合并急性心包炎、急性心肌炎、肺动脉栓塞、肺心病、脑血管意外、心源性休克、主动脉狭窄、心瓣膜病、心肌病、肿瘤或自身免疫性疾病;肝、肾功能不全和急、慢性感染性疾病等。DHF 患者按美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级标准分为 3 个亚组,其中心功能 II 级组 45 例、心功能 III 级组 55 例、心功能 IV 级组 50 例;另收集我院同期门诊体检正常者 30 例为对照组,其中男 18 例,女 12 例,平均年龄 (67.2 $\pm$ 9.6) 岁。各组间年龄、性别差异无统计学意义。研究经伦理委员会授权同意,所有受试者均签订知情同意书。

2. 方法:(1) 外周血 NF- $\kappa$ B 及血清 TGF- $\beta$ 1 的检测:所有 DHF 患者及正常健康者,均于清晨空腹采集静脉血 5 ml,检测外周血 NF- $\kappa$ B 的浓度,分离血清检测 TGF- $\beta$ 1 的浓度。采用双抗体夹心酶联免疫吸附 (ELISA) 法,按照试剂盒说明书操作,酶标仪 450 nm 处测 OD 值,绘制标准曲线,分别计算出样品中 NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1 的浓度。

(2) 超声心动图检查:按照美国超声心动图协会推荐的测量方法,抽血同日由两名经验丰富的超声科医生交叉对受试者进行超声心动图检查,取均值。所

有受试者左侧卧位,取左心室长轴切面来测定室间隔厚度 (IVST)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室后壁舒张末期厚度 (PWD) 及左心室后壁收缩末期厚度 (PWS);取心尖四腔切面,采用 Simpson 法测量左心室舒张末容积 (LVEDV)、收缩末容积 (LVESV)、室间隔舒张末期厚度 (IVSD) 及左心室射血分数 (LVEF);所有超声参数均取 3 个心动周期的平均值。超声检查的同时测量左上肢肱动脉收缩压 (SBP)。计算左心室心肌质量指数 (LVMI) 及平均室壁应力 (MWS)。

3. 统计学分析:应用 SPSS 16.0 统计软件,外周血 NF- $\kappa$ B、血清 TGF- $\beta$ 1 水平均符合正态分布,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组比较采用非配对  $t$  检验,组内两两比较采用 SNK 法,采用直线相关分析法进行相关性分析,采用多元线性回归分析左心室质量指数的独立决定因子, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组外周血 NF- $\kappa$ B 及血清 TGF- $\beta$ 1 水平变化 (表 1): DHF 组患者外周血 NF- $\kappa$ B、血清 TGF- $\beta$ 1 的浓度明显高于健康对照组 ( $P < 0.01$ ),并且随着心衰程度的加重而显著上升,心功能 IV 级患者明显高于心功能 III 级和 II 级患者,心功能 III 级患者明显高于 II 级患者 ( $P < 0.01$ ),提示 NF- $\kappa$ B 及 TGF- $\beta$ 1 水平与 DHF 的严重程度相关。

表 1 两组 NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1 的水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 180$ )

组别	例数	NF- $\kappa$ B	TGF- $\beta$ 1
对照组	30	57.22 $\pm$ 3.34	850.43 $\pm$ 73.30
DHF 组	II 级	63.72 $\pm$ 2.90 <sup>a</sup>	890.38 $\pm$ 91.23 <sup>a</sup>
	III 级	68.34 $\pm$ 3.51 <sup>ab</sup>	963.37 $\pm$ 195.18 <sup>ab</sup>
	IV 级	75.39 $\pm$ 3.48 <sup>abc</sup>	996.38 $\pm$ 200.37 <sup>abc</sup>

注:与正常对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 II 级相比,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与 III 级相比,<sup>c</sup> $P < 0.01$

2. 两组心脏超声学指标比较 (表 2):与对照组相比 DHF 组 IVST、LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 均明显增加 ( $P < 0.01$ ),且 IVST、LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 随着心功能级别的增加而增加 ( $P < 0.01$ )。

3. 两组心室重构指标 LVMI、MWS 的变化 (表 3): DHF 组 LVMI、MWS 均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。DHF 患者心功能愈差, LVMI、MWS 增高愈显著,心功能 IV 级患者明显高于心功能 III 级和 II 级患者,心功能 III 级患者高于 II 级患者 ( $P < 0.01$ )。提示 LVMI、MWS 与 DHF 的严重程度相关。

表2 两组心脏超声心动图指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=180$ )

组别	例数	IVST(mm)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEDV(ml)	LVESV(ml)	LVEF(%)	
对照组	30	11.23±1.4	45.68±5.45	2.60±0.26	125±17	85.00±25	71.10±3.12	
DHF组	Ⅱ级	45	12.45±1.3 <sup>a</sup>	46.58±2.15 <sup>a</sup>	3.25±0.22 <sup>a</sup>	157±18 <sup>a</sup>	92.00±28 <sup>a</sup>	69.32±5.46
	Ⅲ级	55	13.54±1.7 <sup>ab</sup>	47.87±3.78 <sup>ab</sup>	4.18±0.32 <sup>ab</sup>	175±20 <sup>ab</sup>	102.60±24 <sup>ab</sup>	66.00±7.48
	Ⅳ级	50	14.50±1.5 <sup>abc</sup>	48.54±2.25 <sup>abc</sup>	5.31±0.40 <sup>abc</sup>	194±21 <sup>abc</sup>	113.00±27 <sup>abc</sup>	64.21±8.05

注:与正常对照组相比,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与Ⅱ级相比,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与Ⅲ级相比,<sup>c</sup> $P<0.01$

表3 两组LVMI、MWS的变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=180$ )

组别	例数	LVMI(mg/g)	MWS(mg)	
对照组	30	1.80±0.10	787.63±51.28	
DHF组	Ⅱ级	45	2.10±0.08 <sup>a</sup>	823.00±63.45 <sup>a</sup>
	Ⅲ级	55	2.27±0.12 <sup>ab</sup>	921.89±70.84 <sup>ab</sup>
	Ⅳ级	50	2.54±0.11 <sup>abc</sup>	987.00±76.34 <sup>abc</sup>

注:与正常对照组相比,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与Ⅱ级相比,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与Ⅲ级相比,<sup>c</sup> $P<0.01$

4. DHF患者NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与心室重构指标LVMI、MWS的相关性分析(表4):将NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与心室重构的两个重要指标LVMI、MWS作线性分析。结果显示,NF- $\kappa$ B水平和TGF- $\beta$ 1水平均与LVMI、MWS显著正相关( $P<0.01$ )。提示:DHF患者NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与心室重构有显著相关性。

表4 两组NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与DHF心室重构指标LVMI、MWS的相关性

指标	统计值	LVMI	MWS
NF- $\kappa$ B	r值	0.547	0.414
	P值	<0.01	<0.01
TGF- $\beta$ 1	r值	0.540	0.485
	P值	<0.01	<0.01

5. LVMI的独立相关因素分析(表5):以LVMI为应变量,分别以NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 1为自变量进行多元线性回归分析,结果发现,NF- $\kappa$ B水平与LVMI呈独立的显著正相关( $P<0.05$ ),TGF- $\beta$ 1水平与LVMI呈独立的显著正相关( $P<0.01$ ),提示NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 1都是LVMI的独立影响因素。

表5 LVMI的独立决定因子的多元线性回归分析

指标	标化相关系数 $\beta$	t值	P值
NF- $\kappa$ B	0.552	2.401	0.026
TGF- $\beta$ 1	0.408	0.775	0.009

注:调整的 $R^2=0.422$ , $P<0.001$

## 讨 论

近年随着对心衰心室重构认识的加深,认为心室重构伴随着心力衰竭的发生、发展全过程。研究表明,

促使DHF发展的基本机制是心室重构。如果心肌肥大、细胞骨架僵硬增加、基质纤维化,则心脏向心重构并产生DHF。心室重构是一系列复杂的分子和细胞机制导致心肌结构、功能和表型的变化,包括心肌细胞肥大、凋亡,胚胎基因和蛋白质的再表达,心肌细胞外基质量和组成的变化<sup>[6-7]</sup>。一直以来,临床评价心力衰竭患者常用NYHA心功能分级和超声心动图,目前认为反映心室重构较为敏感的指标有LVMI和MWS。

Wong等<sup>[8]</sup>首次通过免疫组化的方法,发现在心衰患者中,心肌细胞NF- $\kappa$ B的活性增高,此后其在心衰的作用受到关注。NF- $\kappa$ B是一种具有多向调节作用的重要核转录因子,NF- $\kappa$ B活化后,可以调控正常及病理状态下多种基因的表达如细胞因子、凋亡相关因子、白介素、生长因子、免疫调节因子等,而这些因子在心衰的发生发展过程中发挥着重要的作用。越来越多的研究证明,NF- $\kappa$ B在心室重构后心力衰竭的发病机制中扮演着重要的角色<sup>[9-13]</sup>。TGF- $\beta$ 1参与调节胚层发育、器官形成和细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等,可刺激成纤维细胞的增生、促进胶原合成、心肌细胞的肥大等,在心室重构中起着极其重要的作用<sup>[14-16]</sup>。

本研究将150例DHF患者按照不同NYHA心功能分级分为三组,对受试者抽血并于当日进行超声心动图检查,利用检测结果计算LVMI、MWS,结果显示DHF患者的外周血NF- $\kappa$ B、血清TGF- $\beta$ 1水平、LVMI、MWS均高于正常对照组,且随着NYHA心功能分级的增高而增加,提示DHF程度越重,外周血NF- $\kappa$ B和血清TGF- $\beta$ 1水平、LVMI、MWS越高;上述研究结果表明,DHF患者外周血NF- $\kappa$ B、血清TGF- $\beta$ 1水平的变化与LVMI、MWS的变化相一致,提示DHF患者的NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平的升高与LVMI、MWS的增高有一定的关系;进一步直线相关分析发现,DHF患者外周血NF- $\kappa$ B和血清TGF- $\beta$ 1水平与LVMI和MWS正相关,说明DHF患者NF- $\kappa$ B和血清TGF- $\beta$ 1水平能较好地反映心室重构,NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平的增加与心室重构的严重程度有显著相关性。采用多元线性回归分析LVMI的独立决定因子,结果显示,NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1水平与LVMI均呈正独立相关,是LVMI的独立影响因素。提示,NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1的

水平升高均可以作为DHF患者发生心室重构的独立危险因素及预测因素之一。

本研究探讨了NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 1在DHF患者心室重构过程中的作用,结果表明,DHF患者外周血NF- $\kappa$ B和血清TGF- $\beta$ 1的表达水平与心室重构程度呈独立、显著的相关性,NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 1的水平并有望成为诊断DHF心室重构的指标,本次研究为DHF的治疗和预后提供了新的理论依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 王骏, 王鸣和. 正常射血分数心力衰竭的发病机制、诊断与治疗. 心脏杂志, 2009 (3): 232-234.
- [2] Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature*, 2002, 415: 240-243.
- [3] Maier HJ, Schips TG, Wietelmann A, et al. Cardiomyocyte-specific I $\kappa$ B kinase (IKK)/NF- $\kappa$ B activation induces reversible inflammatory cardiomyopathy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 11794-11799.
- [4] Villar AV, Cobo M, Llano M, et al. Plasma levels of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 reflect left ventricular remodeling in aortic stenosis. *PLoS One*, 2009, 4: e8476.
- [5] Mascareno E, Galatioto J, Rozenberg I, et al. Cardiac lineage protein-1 (CLP-1) regulates cardiac remodeling via transcriptional modulation of diverse hypertrophic and fibrotic responses and angiotensin II-transforming growth factor  $\beta$ (TGF- $\beta$ 1) signaling axis. *J Biol Chem*, 2012, 287: 13084-13093.
- [6] Baldi A, Abbate A, Bussani R, et al. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34: 165-174.
- [7] Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*, 2006, 367: 356-367.
- [8] Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappaB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1998, 98: 100-103.
- [9] Frantz S, Fraccarollo D, Wagner H, et al. Sustained activation of nuclear factor kappa B and activator protein 1 in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*, 2003, 57: 749-756.
- [10] Kang YM, Ma Y, Elks C, et al. Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor-kappa B. *Cardiovasc Res*, 2008, 79: 671-678.
- [11] Dhingra R, Gang HY, Wang Y, et al. Bi-Directional Regulation of NF- $\kappa$ B and mTOR Signaling Functionally Links Bnip3 Gene Repression and Cell Survival of Ventricular Myocytes. *Circ Heart Fail*, 2013, 6: 335-343.
- [12] Saito T, Hasegawa Y, Ishiqaki Y, et al. Importance of endothelial NF- $\kappa$ B signalling in vascular remodelling and aortic aneurysm formation. *Cardiovasc Res*, 2013, 97: 106-114.
- [13] Van der Heiden K, Cuhlmann S, Luong le A, et al. Role of nuclear factor kappaB in cardiovascular health and disease. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 118: 593-605.
- [14] Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*, 2007, 74: 184-195.
- [15] Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart. Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*, 2003, 107: 984-991.
- [16] Rosenkranz S, Flesch M, Amann K, et al. Alterations of beta-adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta(1). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283: 1253-1262.

(收稿日期: 2013-09-11)

(本文编辑: 张岚)

李博, 朱平先, 刘强, 等. NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 1与左心室舒张功能衰竭心室重构的相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(19): 8573-8576.

中 华 临 床 医 师 杂 志