

Progressive Study of Correlation between Tumor Necrosis Factor Alpha and Left Ventricular Remodeling

Meihong Nong, Xuecheng Huang

Department Cardiology of the Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi
Email: xchhnn@sina.com

Received: Feb. 27th, 2017; accepted: Mar. 7th, 2017; published: Mar. 14th, 2017

Abstract

Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) is one of the most potent pro-inflammatory cytokines, which is mainly secreted by activated monocytes/macrophages and plays an important role in inflammation, immunoregulation, cell growth and apoptosis. Left ventricular remodeling can lead to progressive cardiomyopathy, and even cause malignant arrhythmia, heart failure and sudden cardiac death; TNF-alpha is closely related to the progress of left ventricular remodeling. The research of TNF-alpha may help clinical physicians to identify patients with no clinical evidence of ventricular remodeling, and anti-TNF may play a significant role in delaying the progress of ventricular remodeling and improving the prognosis of patients. This paper makes a review of the recent research progress on the correlation between TNF-alpha and left ventricular remodeling.

Keywords

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-Alpha), Left Ventricular Remodeling, Anti-TNF, Correlation

肿瘤坏死因子- α 与左心室重构关系的研究进展

农美虹, 黄学成

广西医科大学第三附属医院心内科, 广西 南宁
Email: xchhnn@sina.com

收稿日期: 2017年2月27日; 录用日期: 2017年3月7日; 发布日期: 2017年3月14日

摘要

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是最主要的促炎症细胞因子之一, 主要是由激活的单核/巨噬细胞分泌, 在炎症、

免疫调节反应、细胞生长、细胞凋亡中起重要作用。左心室重构可导致心肌病进行性发展, 甚至引起恶性心律失常、心力衰竭及心源性猝死的发生, 其进展过程中与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)密切相关, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的研究可帮助临床医师及早识别无临床症状患者心室重构的发生, 且通过抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的治疗对延缓心室重构及改善患者预后发挥着重要作用。本文就肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与左心室重构关系的最新研究进展进行综述。

关键词

肿瘤坏死因子- α , 左心室重构, 抗肿瘤坏死因子- α , 关系

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是一种最重要的促炎症细胞因子, 在炎症、免疫调节反应、细胞增殖、抗病毒反应、细胞生长、细胞凋亡中起作用。主要是由激活的单核/巨噬细胞分泌的。有资料表明 TNF- α 参与了心室重构的形成, 并参与多种心脏疾病如充血性心力衰竭、心肌炎、缺血性心脏病、扩张性心肌病和败血症所致的心肌病的病理生理过程[1]。本文就 TNF- α 和心室重构近几年研究进展综述如下。

2. TNF- α 的结构及其生物学作用

2.1. 结构

TNF- α 由 157 个氨基酸组成, 分子内有一对二硫键, 无糖基侧链, 相对分子质量为 17 kDa, 以二聚体、三聚体或五聚体的形式存在于溶液中, 以三聚体形式与细胞表面的 TNF 受体(TNFR)结合, 介导多种生物学活性。TNF- α 可分为跨膜型 TNF- α 和分泌型 TNF- α , 由激活的单核/巨噬细胞产生, 跨膜型 TNF- α 的一级结构有 233 个氨基酸残基, -76~-1 位为引导肽序列, 该序列中-1~-70 位是连接段, -21~-46 位是疏水区域, 可形成跨膜段, 其余部分为胞内段。在金属蛋白酶 TACE 作用下, 跨膜型 TNF- α 胞外段 1~157 位可被水解, 脱落为分泌型的 TNF- α , 分泌型 TNF- α 释放入血发挥生物学作用。

2.2. TNF- α 的生物学作用

TNF- α 的生物学作用均是通过与细胞表面的相应受体结合后激活了下游信号传导途径而实现的。TNF- α 受体分两型, 即 TNFR1(p55)和 TNFR2(p75), 他们同属于一个受体超家族, 即 TNF 受体超家族。这两种受体亚型均存在于人类的心肌细胞膜上。TNFR1 是多数细胞类型中的主要受体亚型, 其中包括心肌细胞[2]。实验发现除 TNFR2 基因的转基因小鼠心衰恶化、死亡率增加, 而剔除 TNFR1 的小鼠心衰延缓、死亡率下降, 提示 TNFR1 信号转导途径可能介导心室重构, 对心脏具有毒性作用, 而 TNFR2 信号途径可能拮抗 TNFR1 的作用, 有心脏保护作用, 延缓心室重构[2]。

TNF- α 可抑制心肌的收缩功能, 该作用具有浓度、时间依赖性[3]。TNF- α 对心肌收缩功能的作用可分为早期和晚期两个时相。早期效应在 TNF- α 作用后数分钟内发生, 被认为是由 TNF- α 作用于 TNFR1 后鞘脂代谢产生的鞘氨醇所介导, 鞘氨醇可阻断肌浆网上的 ryanodine 受体, 减少胞浆内钙离子流动从而抑制心肌的收缩功能。晚期效应一般在 TNF- α 作用数小时后发生并依赖于 NO, TNF- α 诱导 iNOS 表达

使细胞产生大量 NO, 引起肌丝对钙离子的脱敏从而导致持续的心肌收缩障碍[3]。

3. TNF- α 引起心室重构

TNF- α 参与广泛的生理和病理调控, 可导致心肌细胞和内皮功能障碍, 引起心肌细胞外基质重构、心肌细胞肥大、心室扩张, 使心脏舒张和收缩功能不全, 最终导致心室重构。

现在已经证明成熟的心肌细胞也可分泌 TNF- α , 而且心肌细胞膜存在 TNF- α 受体。因此, 心肌既是 TNF- α 的分泌场所, 也是 TNF- α 作用的靶子[4]。表明 TNF- α 可在心内合成, 并且可能和左心室肥大有关。Stamm 等[5]通过结扎兔主动脉诱导左室肥大发现, 随着左室肥大的进展, 心肌内 TNF- α 的表达进行性增高, 而血浆 TNF- α 只有在出现心力衰竭后才升高。Satoh 等[6]临床研究也发现 TNF- α 仅出现在衰竭的心肌而不出现在非衰竭的心肌中。龚玮琦等[7]对 LVEF 正常的 CHF 患者的研究中发现, TNF- α 与心功能分级有明显的相关性, TNF- α 对于 LVEF 正常的 CHF 患者的早期诊断有重要意义。李代桃等[8]在对风湿性心脏病引起 CHF 的研究表明, 随着心功能的恶化, 血清 TNF- α 水平随之升高, 是评价风湿性心脏病心力衰竭治疗及预后的指标。刘娟等[9]在对扩张型心肌病引起 CHF 患者的研究中发现, 扩张型心肌病患者血清中 TNF- α 水平明显升高。

近年来国内外研究发现, 在心室重构的发生、发展过程中 TNF- α 主要通过以下途径发挥作用: (1) TNF- α 可促进内皮素-1 的产生, 导致细胞增生、分化, 炎症、坏死和新血管的形成, 可引起血管壁的损伤, 促进动脉粥样硬化的形成及斑块的破裂, 造成心肌细胞缺血、坏死[10]。(2) TNF- α 可增加心肌细胞耗氧量, 主要作用于脂蛋白脂肪酶, 使其活性增高, 导致心肌细胞中由三酰甘油衍生的游离脂肪酸生成及利用度增加, 影响心肌细胞的代谢, 从而对衰竭的心肌细胞产生损伤。(3) TNF- α 使细胞内一氧化碳合成酶 mRNA 的表达增多, 加速心肌细胞内一氧化氮合成增加, 造成心肌细胞损伤, 使心肌细胞收缩力下降。(4) TNF- α 增加心肌细胞对钙离子的敏感性, 降低心肌收缩力, 增加氧自由基的释放, 加速心肌细胞的凋亡[11]。

通过动物实验研究提示, 过度表达 TNF- α 和长期输注 TNF- α 可能导致动物出现心肌炎、心肌肥厚、心室扩张、收缩功能障碍、心肌细胞坏死、心肌纤维化等表现。Kubota 等[12]证实, 过度表达 TNF- α 的转基因鼠在 24 周观察中表现出左室进行性扩张, 其机制为 TNF- α 通过影响基质金属蛋白酶(MMPs), 基质金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)等的表达和或活性间接影响细胞外基质的代谢, 使胶原含量改变, 从而促进心室的重构。Yokoyama [13]证实 TNF- α 对成熟的心肌细胞及乳头肌细胞均有浓度依赖性的负性肌力作用。用 TNF- α 持续灌注大鼠心脏导致时间依赖性降低心室功能并使心脏扩大[3]。有研究证明, 将豚鼠心肌细胞在不同浓度的 TNF- α 溶液中浸入 2~3 min, 心肌收缩力呈浓度依赖性减弱, 去掉 TNF- α 后心肌收缩功能还可恢复正常。Pagani 等[14]动物实验已证明灌注 TNF- α 可以产生明显的左室扩大, 表现为左室舒张末压力-容积曲线右移, 左室舒张末压力-应变曲线的左移。

4. 抗 TNF- α 的治疗策略

TNF- α 参与多种心脏疾病的病理生理过程[1], 因此针对心脏疾病的抗 TNF- α 治疗及 TNF- α 相关药物的研究近年来始终是研究的热点, 目前临床上及在研究中的药物主要有以下几种。

(1) 生长分化因子-15(GDF-15): 研究发现[15], GDF-15 与非 ST 段抬高的急性冠脉综合征和慢性心衰有关, 使 GDF-15 成为当今较受关注的心血管疾病保护性因子。GDF-15 的表达具有明显的组织特异性, 生理情况下表达量很低或几乎不表达, 但在病理和应激情况下, 心脏细胞强烈表达 GDF-15。Kempf T 等[16]报道, GDF-15 的正常浓度 < 1200 ng/ml。各临床研究初步证实 GDF-15 可通过抗细胞凋亡机制减轻心脏细胞的损伤, 抑制心肌肥厚及其向心力衰竭的转变。

(2) 血管紧张素转换酶 2(ACE2): ACE2 可水解血管紧张素 II 生成血管紧张素-(1-7), 负性调节 RAS, 延缓或逆转病理型心室重构。Epelman 等[17]发现, 在非心肌梗死后心力衰竭的患者中, 血清可溶性 ACE2 的活性升高, 与左心室射血分数恶化程度及血清 B 型钠尿肽浓度呈高度正相关, 并能反映心力衰竭的严重程度。随后, Ohtsuki 等[18]证实, 在非心肌梗死后终末期心力衰竭患者的心肌中 ACE2 基因表达升高, 并与左心室舒张末容积和左心室射血分数恶化程度呈明显相关性。上述临床结果提示, ACE2 可能作为一种代偿适应机制来延缓心力衰竭患者的心室重构。

(3) 基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPS): (MMPS 是细胞外基质蛋白的降解酶, 其内源性特异性抑制因子(TIMPS)与调节 MMPS 的活动密切相关, TIMPS 是一种内源性低分子量蛋白质, 其在水中所起的作用为抑制 MMPS 的活性, MMPS/TIMPS 失衡可使胶原堆积, 导致心肌纤维化, 心肌纤维化影响心肌的代谢与性能, 最终影响心功能和或导致心律失常。TIMPS 通过抑制 MMPS 而改善心功能已被许多试验所证实[15]。

(4) TNF- α 抑制: TNF- α 抑制剂分为大分子抑制剂和活性小分子抑制剂, 而大分子抑制剂主要由单克隆抗体类和其他蛋白质类组成。单克隆抗体类有英利昔单抗(Infliximab, INF)、阿达木单抗(Adalimumab, ADA)、赛妥珠单抗(Certolizumab, CDP)和高利单抗(Golimumab, CNTO-148), 其他蛋白质类有依那西普(Etanercept, ETA)、颗粒蛋白前体(Progranulin, PGRN); 活性小分子抑制剂主要包括 TACE 抑制剂和 P38 促丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)抑制剂。目前, 最经典的三种抑制剂为 INF、ADA 和 ETA, 已经大量应用于临床治疗并取得了优异的疗效, 但其作用机制依然在研究过程中, 有许多问题尚待解决[19]。

(5) 可溶性受体 TNFR I 和 TNFR II: 杨帆等[20]的研究发现 TNF 诱导生物学效应的第一步是与靶细胞表面的特异性受体结合, 两种受体介导 TNF 的不同的生物学活性: TNFR I 主要介导细胞毒性效应和诱导某些基因的表达, 而 TNFR II 能够介导初级胸腺细胞和细胞毒性 T 细胞的增生。可溶性受体本身就是细胞表面受体的胞外部分脱落下来形成的, 因此它与 TNF 结合就能直接、完全阻断 TNF 与靶细胞表面上的完整受体的结合, 于是抑制了 TNF 的生物活性。从这个角度上来说, 它们比抗 TNF 或抗 TNF 受体的抗体对 TNF 的活性的抑制作用更大, 效果更好。

专一的抗 TNF- α 治疗在心力衰竭临床试验中没有得到预期的结果, 可能有两种原因, 一是在试验中应用的药物有内在的毒性, 二是对 TNF- α 的拮抗在重度心力衰竭中有不利作用。在心急性损伤状态下, TNF- α 的生理学浓度有细胞保护性作用, 在组织修复中有重要作用, 而专一拮抗 TNF- α 导致这一有利的生物学作用丧失。

5. 总结

TNF- α 参与多种心脏疾病的病理生理过程, 心室重构的发生、发展过程与 TNF- α 水平密切相关, 针对心脏疾病的抗 TNF- α 治疗对心室重构的发生发展将起到积极的预防作用。因此, 针对 TNF- α 采取干预措施有可能成为治疗心力衰竭的新思路。

参考文献 (References)

- [1] 陈红, 连楹林, 陈力. 肿瘤坏死因子和心脏疾病[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(4): 380-382.
- [2] 李强. 肿瘤坏死因子- α 与慢性心力衰竭[J]. 中国医刊, 2009, 44(1): 58-59.
- [3] Bozkurt, B., Kribbs, S.B., Clubb, F.J., et al. (1998) Pathophysiologically Relevant Concentration of Tumor Necrosis Factor- α Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation*, **97**, 1382-1391. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.14.1382>
- [4] Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., Bies, R.D., Lebovitz, R. and Mann, D.L. (1995) Expression and Functional

- Significance of Tumor Necrosis Factor Receptors in Human Myocardium. *Circulation*, **92**, 1487-1493. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.6.1487>
- [5] Stamm, C., Friehs, I., Cowan, D.B., *et al.* (2001) Inhibition of Tumor Necrosis Factor-Alpha Improves Postischemic Recovery of Hypertrophied Hearts. *Circulation*, **104**, 1350-1355. <https://doi.org/10.1161/hc37t1.094851>
- [6] Satoh, M., Nakamura, M., Tamura, G., *et al.* (1997) Inducible Nitric Oxide Synthase and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Myocardium in Human Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **29**, 716-724. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00567-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00567-0)
- [7] 龚玮琦, 江华, 陈巍, 刘玥. 左心室射血分数正常的慢性心力衰竭患者血清脂联素, B 型脑钠肽及肿瘤坏死因子- α 的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2013(14): 1221-1223.
- [8] 李代挑, 解少强, 邱正强. 肿瘤坏死因子- α 在冠心病中的表达及其与心功能关系的研究[J]. 陕西医学杂志, 2014(4): 403-405.
- [9] 刘娟, 景世宁. 扩张型心肌病 TNF, IL-1 和 SIL-2R 的检测及其意义[J]. 河南诊断与治疗杂志, 2002, 16(6): 423-424.
- [10] Winkles, J.A. (2008) The Tweak-Fn14 Cytokine-Receptor Axis: Discovery, Biology and Therapeutic Targeting. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**, 411-425. <https://doi.org/10.1038/nrd2488>
- [11] 张丽枫, 刘素云. 血浆脂联素和肿瘤坏死因子- α 与充血性心力衰竭的相关性研究[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(S1): 48-50.
- [12] Kubota, T., McTiernan, C.F., Frye, C.S., *et al.* (1997) Dilated Cardiomyopathy in Transgenic Mice with Cardiac-Specific Over Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Circulation Research*, **81**, 627-635. <https://doi.org/10.1161/01.RES.81.4.627>
- [13] Yokoyama, T., Vaca, L., Rossen, R.D., Durante, W., Hazarika, P. and Mann, D.L. (1993) Cellular Basis for the Negative Inotropic Effects of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Adult Mammalian Heart. *Journal of Clinical Investigation*, **92**, 2303-2312. <https://doi.org/10.1172/JCI116834>
- [14] Pagani, F.D., Baker, L.S., His, C., *et al.* (1992) Left Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction after Infusion of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Conscious Dogs. *Journal of Clinical Investigation*, **90**, 389-398. <https://doi.org/10.1172/JCI115873>
- [15] 杨天睿, 段靳岚. 心血管保护性因子与心血管疾病的关系[J]. 中国社区医师, 2016, 32(2): 10-11.
- [16] Damman, P., Kempf, T., Windhausen, F., *et al.* (2014) Growth-Differentiation Factor 15 for Long-Term Prognostication in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: An Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Substudy. *International Journal of Cardiology*, **172**, 356-363. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.025>
- [17] Epelman, S., Tang, W.H., Chen, S.Y., *et al.* (2008) Detection of Soluble Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Heart Failure: Insights into the Endogenous Counter-Regulatory Pathway of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 750-754. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.088>
- [18] Ohtsuki, M., Morimoto, S., Izawa, H., *et al.* (2010) Angiotensin Converting Enzyme 2 Gene Expression Increased Compensatory for Left Ventricular Remodeling in Patients with End-Stage Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **145**, 333-334. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.057>
- [19] 黄璟, 周毅. 肿瘤坏死因子- α 及其抑制剂的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(1): 63-68.
- [20] 杨帆, 杨秀荣. 肿瘤坏死因子与可溶性受体之间相互作用的动力学研究[J]. 分析化学, 2013, 41(5): 664-669.

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org