

• 论 著 •

不同心功能分级慢性心力衰竭患者血清 BNP、TNF-α、MMP-9、IL-6 检测的临床价值探讨

吴勇进, 李 玲

(湖北省中西医结合医院, 湖北武汉 430015)

摘要:目的 探讨不同心功能分级慢性心力衰竭(CHF)患者血清脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞介素-6(IL-6)检测的临床价值,并探讨与 CHF 之间的相关性。方法 选择 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在该院就诊的 CHF 患者 67 例作为观察组并进行 NYHA 分级:Ⅰ级 15 例、Ⅱ级 21 例、Ⅲ级 23 例、Ⅳ级 9 例,另选同期 30 例健康体检者作为对照组,均静脉采血且分别测定其血清 BNP、TNF-α、MMP-9、IL-6,通过超声心动图检查分别测定其 LVEF、LVEDD、LVESD,对所得数据采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。结果 观察组、各心功能组血清 BNP、TNF-α、MMP-9、IL-6 水平明显较高,两组相比较差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组、各心功能组 LVEF 明显下降,LVEDD、LVESD 明显升高,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),采用线性回归分析 CHF 患者血清 BNP、TNF-α、MMP-9 及 IL-6 与左心室超声心动图参数之间的相关性,结果表明 CHF 患者血清 BNP、TNF-α、MMP-9 以及 IL-6 水平分别与 LVEF 呈负相关(均 $P<0.05$),而与 LVEDD、LVESD 呈正相关(均 $P<0.05$)。结论 血清 BNP、TNF-α、MMP-9、IL-6 水平是诊断 CHF 的良好指标,且可以准确地反映不同心功能分级 CHF 患者的心脏功能状态,与 CHF 的发生、发展过程关系密切。

关键词:慢性心力衰竭; 脑钠肽; 肿瘤坏死因子-α; 基质金属蛋白酶-9; 白细胞介素-6
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.014 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2016)07-0904-03

Clinical value of serum BNP, TNF-α, MMP-9 and IL-6 detection in CHF patients with different heart function grades

Wu Yongjin, Li Ling

(Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430015, China)

Abstract:**Objective** To discuss the clinical value of serum brain natriuretic peptide(BNP), tumor necrosis factor-α(TNF-α), matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and interleukin-6(IL-6) detection in chronic heart failure (CHF) patients with different heart function grades and their correlation with CHF. **Methods** Totally 67 cases of CHF in our hospital from Jan. 2013 to Jun. 2015 were selected as the observation group and the NYHA classification was performed: grade I in 15 cases, grade II in 21 cases, grade III in 23 cases and grade IV in 9 cases. Other 30 individuals undergoing the healthy physical examination were chosen as the control group at the same period. The venous blood samples were collected for detecting serum BNP, TNF-α, MMP-9 and IL-6. LVEDD, LVESD and LVEF were measured by echocardiography. Then the obtained data were analyzed by using the SPSS 21.0 software. **Results** The serum BNP, TNF-α, MMP-9 and IL-6 levels in the observation group and various cardiac function groups were higher, the differences between them were statistically significant ($P<0.05$); LVEF in the observation group and various cardiac function groups were obviously declined, while LVEDD and LVESD were obviously increased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The linear regression was adopted to analyze the correlation between serum BNP, TNF-α, MMP-9 and IL-6 with the left ventricular echocardiographic parameters in the CHF patients, the results showed that serum BNP, TNF-α, MMP-9 and IL-6 levels were negatively correlated with LVEF ($P<0.05$), while positively correlated with LVEDD and LVESD ($P<0.05$). **Conclusion** The serum BNP, TNF-α, MMP-9 and IL-6 levels are the good indexes for diagnosing CHF, moreover can accurately reflect different heart function status in the CHF patients with different cardiac function grades, which are closely related to the occurrence and development process of CHF.

Key words:chronic heart failure; brain natriuretic peptide; tumor necrosis factor-α; matrix metalloproteinase-9; interleukin-6

大多数心血管疾病最终致死都是由心力衰竭(CHF)引起的,统计数据表明虽然近年来在药物治疗 CHF 方面取得了较大进展,但 CHF 患者病死率仍然较高^[1-2]。脑钠肽(BNP)是由心室肌细胞分泌的一种多肽类神经激素,目前有关血清 BNP 水平测定与心功能的关系的研究备受学者们关注^[3-4]。现代药理学研究证实肿瘤坏死因子-α(TNF-α)与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等细胞因子是 CHF 发病的重要介质;TNF-α 可通过

降低心肌收缩力及平均动脉压等进而导致心功能不全,还可以通过激活一氧化氮合酶诱导合成大量的 NO 进而对心肌收缩力起到抑制作用;MMP-9 作为基质金属蛋白酶(MMPs)中的 92×10^3 的明胶酶,可对心肌细胞外基质(ECM)进行降解,存在于 ECM 的合成和代谢整个过程,通过介入心肌重构与左心室扩大等影响 CHF 患者的心功能^[5-6]。IL-6 作为炎性细胞因子通过激活 MMPs 对心室重塑产生影响。本研究通过

作者简介:吴勇进,男,主管技师,主要从事临床免疫检验研究。

对不同心功能分级慢性心力衰竭患者血清 BNP、TNF- α 、MMP-9、IL-6 的变化,探讨其与 CHF 之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在本院就诊的 CHF 患者 67 例作为观察组,其中男 39 例,女 28 例,年龄 60~76 岁,平均年龄(69.7 \pm 6.9)岁,平均病程(7.1 \pm 4.6)年,并进行纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:I 级 15 例、II 级 21 例、III 级 23 例、IV 级 9 例。另选同期 30 例健康体检者作为对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 58~77 岁,平均年龄(68.7 \pm 7.3)岁。以慢性心力衰竭诊断标准为观察组纳入标准^[3],NYHA 分级 I~IV 级,病史大于或等于 3 个月。排除标准:(1)患者有心脏介入手术史;(2)患者合并有急性心力衰竭、急性心肌梗死或伴有严重心脏瓣膜病变;(3)患者伴有严重肝、肾等主要脏器病变或急慢性传染病;(4)患者为妊娠或哺乳期妇女。所有研究对象均签订患者知情同意书且经院方伦理委员会批准。两组性别、平均年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 样品采集与检测方法 对所有研究对象于清晨空腹采静脉血 5 mL 于红色真空试管,待分离血清后上机检测,3 000 r/

min 离心 10 min 后待测血清 BNP、TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平,所有血样标准均无乳糜、溶血现象。测定血清 BNP 采用电化学发光免疫分析法,仪器为 SIEMENS ADVIA Centaur XP 型化学发光免疫分析仪,所用试剂盒购自德国 SIEMENS 公司;测定 TNF- α 、MMP-9 及 IL-6 浓度采用化学发光法,仪器采用德国 SIEMENS 公司 IMMULITE 1000 型化学发光仪,所用试剂盒购自德国 SIEMENS 公司。心功能检查:对所有研究对象入院 24 h 内采用购自美国 GE 公司的 Vivid 7 型彩色多普勒超声仪进行心功能检查,测定左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。

1.3 统计学处理 对所得数据应用统计学软件 SPSS19.0 进行分析,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量数据采用 t 检验,计数数据采用 χ^2 检验,采用线性回归分析数据之间的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组、各心功能组与对照组血清 BNP、TNF- α 、MMP-9 及 IL-6 水平比较 与对照组相比,观察组、各心功能组血清 BNP、TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平明显较高,两组相比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 观察组、各心功能组与对照组血清 BNP、TNF- α 、MMP-9 及 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP	TNF- α	MMP-9	IL-6
观察组	67	399.43 \pm 45.31	418.26 \pm 43.87	443.12 \pm 45.25	3.59 \pm 0.71
心功能 I 级组	15	124.82 \pm 17.64	129.11 \pm 34.25	176.18 \pm 24.19	2.14 \pm 0.46
心功能 II 级组	21	263.22 \pm 41.94	226.32 \pm 33.48	241.62 \pm 29.71	2.42 \pm 0.61
心功能 III 级组	23	431.17 \pm 46.28	415.72 \pm 36.42	479.64 \pm 32.91	3.58 \pm 0.64
心功能 IV 级组	9	934.27 \pm 132.77	542.17 \pm 46.65	647.27 \pm 29.55	3.91 \pm 0.76
对照组	30	48.24 \pm 8.05	84.92 \pm 10.55	131.43 \pm 21.92	1.44 \pm 0.26
<i>t</i> [#]		36.427	21.024	14.493	6.672
<i>P</i> [#]		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[#]:观察组与对照组相比较, $P<0.05$ 。

2.2 观察组、各心功能组与对照组左心室超声心动图参数的比较 与对照组相比,观察组、各心功能组 LVEF 明显下降、LVEDD、LVESD 明显升高,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 观察组、各心功能组与对照组左心室超声心动图参数的比较 $\bar{x}\pm s$

组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
观察组	67	29.83 \pm 3.01	53.88 \pm 7.49	47.29 \pm 10.33
心功能 I 级组	15	34.68 \pm 4.05	48.39 \pm 4.82	35.47 \pm 9.02
心功能 II 级组	21	31.54 \pm 3.69	50.63 \pm 4.23	44.64 \pm 9.25
心功能 III 级组	23	24.99 \pm 2.89	56.93 \pm 3.97	49.18 \pm 9.76
心功能 IV 级组	9	16.88 \pm 3.45	62.42 \pm 3.23	54.46 \pm 11.24
对照组	30	43.45 \pm 3.66	45.24 \pm 5.13	30.26 \pm 10.19
<i>t</i> [#]		4.716	3.905	5.944
<i>P</i> [#]		<0.05	<0.05	<0.05

[#]:观察组与对照组相比较, $P<0.05$ 。

2.3 相关性分析 采用线性回归分析 CHF 患者血清 BNP、

TNF- α 、MMP-9 以及 IL-6 与左心室超声心动图参数之间的相关性,结果表明 CHF 患者血清 BNP、TNF- α 、MMP-9 以及 IL-6 水平分别与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),而与 LVEDD、LVESD 呈正相关($P<0.05$),详见表 3。

表 3 血清 BNP、TNF- α 、MMP-9 以及 IL-6 与左心室超声心动图参数之间相关性分析

指标	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
BNP	-0.56	0.48	0.48
TNF- α	-0.52	0.49	0.49
MMP-9	-0.59	0.60	0.60
IL-6	-0.63	0.45	0.44

3 讨 论

CHF 是各种心血管疾病患者死亡的主要原因,是心血管疾病的终末发展阶段。肺部感染是 CHF 患者最常见的并发症,会直接影响患者预后与生存质量,进而对患者心功能产生影响。TNF- α 可通过降低心肌收缩力及平均主动脉压等进而导致心功能不全,还可以通过激活一氧化氮合酶诱导合成大量的 NO 进而对心肌收缩力起到抑制作用,是重要的炎症因

子^[7]。MMP-9 存在于 ECM 的合成和代谢整个过程,通过介入心肌重构与左心室扩大等影响 CHF 患者的心功能。IL-6 也是一种重要的炎性细胞因子,其主要通过激活 MMPs 对心室重塑产生影响^[8]。BNP 是由心室肌细胞分泌的一种多肽类神经激素,其浓度的变化与心功能关系密切^[9-10]。

神经内分泌系统的过度激活及心室重构被认为是诱发 CHF 的主要原因,在此过程中 TNF- α 、MMP-9 等细胞因子起到了非常重要的作用,但其过度激活会加重心肌损害,进而加剧心力衰竭的严重程度,心衰的加重会诱发循环和组织中常见的 IL-6、BNP 等炎性细胞因子水平增高^[11-12],这些新产生的炎性细胞同 TNF- α 、MMP-9 一起共同损害心肌细胞,导致心功能和心衰渐进式恶化,为了探讨 TNF- α 、MMP-9 的表达水平与心衰的关系,许多文献资料均对此进行了研究,胡华元等^[13]观察发现心衰患者的 TNF- α 、BNP 等血清表达水平与心衰程度显著相关,李娜等^[14]报道 MMP-9 的异常高水平表达能促进心衰患者的左心室重塑。研究结果表明心衰严重程度与以上细胞因子的表达水平密切相关。

本研究结果表明,与对照组相比,观察组、各心功能组血清 BNP、TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平明显较高,两组相比较差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组、各心功能组 LVEF 明显下降,LVEDD、LVESD 明显升高,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),患者心功能等级越差则细胞因子血清表达水平越高,这也为临床诊断心衰等级提供实验室参考指标。采用线性回归分析 CHF 患者血清 BNP、TNF- α 、MMP-9 及 IL-6 与左心室超声心动图参数之间的相关性,结果表明 CHF 患者血清 BNP、TNF- α 、MMP-9 及 IL-6 水平分别与 LVEF 呈负相关(均 $P<0.05$),而与 LVEDD、LVESD 呈正相关(均 $P<0.05$)。

综上所述,血清 BNP、TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平是诊断 CHF 的良好指标,且可以准确地反映不同心功能分级 CHF 患者的心脏功能状态,与 CHF 的发生、发展过程关系密切。

参考文献

[1] 梁瑞芳,李兰菊,郭洪海,等.血清 BNP 和 IL-8 联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并心力衰竭中的诊断价值[J].山西医药杂志,2012,41(7):677-678.

[2] Ana SR,Slavica Radovanovic,Tatjana P,et al. The role of serum VCAM-1 and TNF- α as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure[J]. J Clin Lab Anal,2013,27(2):213-217.

[3] Cappuzzello C,Di Vito L,Melchionna R,et al. Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5,IL-7,and IFN- γ in patients with chronic heart failure[J]. Journal of Translational Medicine,2011,9(1):28-33.

[4] 杨晓霞,杨衍涛,马莉,等. BNP、CRP、TNF- α 、IL-6 与慢性充血性心力衰竭的诊断和心功能分级相关性[J]. 兰州大学学报:医学版,2012,38(2):40-42.

[5] Olsen V,Rohde LE,Beck-da-Silva L,et al. QRS widening rates and genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in a cohort of patients with chronic heart failure[J]. The Canadian Journal of Cardiology,2014,30(3):345-351.

[6] Christian Z,Peter M. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort:symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice[J]. Advances in Therapy,2014,31(9):961-974.

[7] Stephen AH,Ronald AB,Lina S,et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department:a systematic review of the evidence[J]. Heart Failure Reviews,2014,19(4):421-438.

[8] 刘毅,张萱,王青. 慢性心力衰竭患者血清 BNP、MMP-9、IL-6 检测的临床价值[J]. 实用检验医师杂志,2013,5(3):160-163.

[9] 耿庆亚. 老年慢性心力衰竭患者血清 TNF- α 和 MMP-9 等的检测水平及对预后判断的意义[J]. 浙江实用医学,2014,19(6):387-389.

[10] 王肇俊. 老年慢性心力衰竭血清标志物 TNF- α 和 MMP-9 的检测及对预后判断的价值[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(8):696-698.

[11] 郑俊华,唐浩然,景丽英,等. 芪参益气滴丸联合阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能和 BNP、TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2014,8(16):2972-2975.

[12] 许静莉,张继军. 冠心病心力衰竭患者血 BNP、MMP-2 的变化及临床意义[J]. 陕西医学杂志,2014,43(12):1652-1653.

[13] 胡华元,刘建修,杨栗毅. 心力衰竭并肺部感染患者血浆脑钠肽、血浆 TNF- α 及 IL-6 变化及其与心功能的关系[J]. 海南医学,2011,22(1):7-8.

[14] 李娜,郑芳,苏燕. 心力衰竭合并肺部感染的患者血浆脑钠肽(BNP)、TNF- α 及 IL-6 变化及其与心功能的关系[J]. 医药指南,2013,11(2):208-209.

(收稿日期:2015-11-10)

统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。