

促炎细胞因子对心血管疾病发病机制的影响及作用机制研究

陈 果 胡 赛*
长沙市第四医院 湖南 长沙 410006

摘 要：本研究旨在阐明促炎细胞因子在心血管疾病（CVD）发病机制中的调控作用，为CVD靶向治疗策略研发提供理论依据。研究通过系统梳理IL-6、TNF α 等关键促炎细胞因子的生物学特征，整合领域最新研究进展，采用机制分析方法探讨其在CVD病理生理过程中的作用及与氧化应激、钙稳态失衡的相互作用。研究手段包括归纳细胞因子信号传导通路、解析炎症与其他致病机制的交互网络。结果显示，促炎细胞因子通过自分泌/旁分泌途径激活复杂信号通路，调控免疫细胞功能及心肌细胞凋亡、纤维化；炎症与氧化应激、钙稳态失衡形成恶性循环，共同推动CVD进展；不同促炎细胞因子的双向功能及介导作用，为筛选CVD治疗分子靶点提供了重要实验基础。

关键词：促炎细胞因子；心血管疾病；氧化应激

1 引言

心血管疾病（CVD）在全球范围内的发病频次与致死风险均居各类疾病之首，已然成为对人类健康构成严峻挑战的关键公共卫生难题。世界卫生组织（WHO）数据显示，2019年全球因CVD死亡的人数接近1800万^[1]。鉴于其高发病率、高致死率及沉重的经济压力，深入阐明CVD的病理生理机制，进一步完善其诊疗与管理策略，仍是当前医学领域亟待解决的关键课题。正常生理状态下，炎症反应受到精密调控，但当这一调控机制失衡导致炎症失控时，持续进展至晚期则会诱导细胞损伤。过去数十年的大量研究证实，免疫系统功能紊乱及炎症反

应异常在心脏疾病的病理进程中占据重要地位。多种细胞参与炎症反应的调控，其中巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞是核心免疫效应细胞^[2]。为实现炎症反应的协调进行，不同细胞类型会分泌一类称为细胞因子的小分子蛋白质，作为细胞间信号传导与通讯的关键介质。然而，细胞因子网络具有高度复杂性，其内在的功能冗余特性已被诸多研究者证实^[3]。目前已知的与心脏疾病相关的促炎及抗炎细胞因子汇总于表1^[4-6]。其中，抗炎细胞因子主要通过调控促炎活性以减少组织自身损伤，被认为是炎症反应动态变化过程中的重要调节因子。

表1 心脏病中的促炎和抗炎细胞因子

细胞因子	促炎或抗炎	细胞因子	促炎或抗炎
白细胞介素6(IL-6)	双	白细胞介素17 (IL-17)	促炎
肿瘤坏死因子 α (TNF α)	促炎	白细胞介素12 (IL-12)	双
转化生长因子- β (TGF- β)	双	白细胞介素10 (IL-10)	抗炎
干扰素- γ (IFN- γ)	促炎	白细胞介素4 (IL-4)	抗炎
粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	促炎	白细胞介素7 (IL-7)	促炎
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)	促炎	白细胞介素21 (IL-21)	促炎
白细胞介素 2 (IL-2)	双	白细胞介素13 (IL-13)	抗炎

综上所述，本文将阐述促炎细胞因子在心肌纤维化形成及细胞死亡过程中的介导作用，并深入分析其与氧化应激、细胞内钙超载等其他致病因素之间的相互作用

机制。

2 促炎细胞因子的一般特征

细胞因子的异质性也使它们在体循环中以及定位于心肌和血管组织中都很重要。下面简要概述了一些与心脏病相关的主要促炎细胞因子。

2.1 白细胞介素-6 (IL-6)

IL-6 是与心血管疾病（CVD）密切相关的多功能细

第一作者简介：陈果，1992年12月生，职称，主治医师，主要研究方向：危重创伤，心血管疾病。

通讯作者：胡赛，1982年7月生，职称，主任医师，主要研究方向：休克、重症营养、危重创伤。

胞因子,兼具促炎与抗炎特性,机制复杂。CVD 中,巨噬细胞等多种细胞及 TLR 激活的骨髓细胞可产生 IL-6,通过正反馈显著放大其生成。IL-6 结合 IL-6R 后与 gp130 作用,激活 Jak/Stat 通路;可溶性 IL-6R 介导反式信号。经典信号抗炎,反式激活促炎,其水平与 CRP 相关,二者均为临床炎症生物标志物^[7-9]。

2.2 肿瘤坏死因子- α (TNF α)

TNF α 是与心脏病相关的早期促炎细胞因子,心肌细胞、巨噬细胞及Th1细胞可产生,以自分泌/旁分泌发挥作用^[10]。其跨膜及可溶性形式通过TNFR1(促损伤)和TNFR2(促保护)介导不同信号^[11],可诱导心肌/内皮细胞凋亡、促进氧化应激及炎症细胞募集^[12, 13],与血管生成、血栓形成相关,参与心脏病进展^[14]。

2.3 干扰素- γ (IFN- γ)

γ 干扰素(IFN- γ)作为II型干扰素家族的独存成员,与多种心脏疾病存在关联。该细胞因子由巨噬细胞、CD4⁺及CD8⁺T淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞分泌,参与固有免疫与适应性免疫应答过程^[15]。白细胞介素-18(IL-18)和白细胞介素-2(IL-2)可诱导IFN- γ 的合成。当IFN- γ 被裂解为活性形式后,通过Jak/Stat信号通路启动传导过程,并可促进巨噬细胞内低密度脂蛋白(LDL)的蓄积^[15]。此外,IFN- γ 能上调平滑肌细胞表面清道夫受体的表达,推动其向动脉内膜迁移,同时增加活化内皮细胞表面黏附分子的表达量。该细胞因子可促使巨噬细胞向促炎性M1表型极化,这一作用在多种心脏疾病中具有重要意义。

2.4 转化生长因子- β (TGF- β)

尽管转化生长因子- β (TGF- β)因其抗炎特性已得到广泛认知,但其作为一种多效性细胞因子,在心脏疾病的炎症反应及细胞损伤过程中发挥着关键作用。心脏内多数细胞均具备合成TGF- β 的能力,其中心肌细胞与浸润性巨噬细胞堪称该因子在心脏疾病中的主要生成来源。不过,在特定情境下,活化的成纤维细胞、血管内皮细胞、肥大细胞及淋巴细胞同样可分泌TGF- β ^[16]。TGF- β 的生物学活性与T细胞的分化、内环境稳态维持及免疫耐受存在紧密关联。

2.5 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)

在人类中,G-CSF主要在心肌细胞、单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞中产生^[17]。它在心脏病理生理学中最显著的作用是刺激中性粒细胞增殖和与单核细胞分化。此外,G-CSF似乎可以保护血管内皮细胞和心肌细胞免受细胞凋亡^[17]。

2.6 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)

GM-CSF主要由T细胞产生,但也可以由上皮细胞和内皮细胞以及成纤维细胞分泌^[17, 18]。这种细胞因子在诱导炎症方面具有多种作用,包括刺激中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞的存活、分化和增殖^[17]。

3 炎症与其他致病机制的相互关系

炎症的复杂性部分在于它参与了其他几种破坏性信号通路。现在人们普遍认识到,除了炎症之外,氧化应激和钙(Ca^{2+})处理不当,与细胞功能障碍的发展密切相关^[19]。尽管这三种诱发心脏病机制的有效性和相互关系尚不完全清楚,但这些过程已被证明可以改变心脏基因表达、心肌代谢和不同蛋白酶的活性^[20]。氧化应激和钙处理不当与炎症之间的联系广泛总结如下。

3.1 氧化应激

氧化应激与炎症相互关联,二者启动顺序尚未明确。氧化应激因ROS产生/消除失衡导致过量积累,ROS主要源于线粒体及NADPH氧化酶,由抗氧化酶清除。炎症时免疫细胞“呼吸爆发”促ROS生成,而ROS可诱导炎症及促炎因子分泌^[21],形成组织损伤恶性循环,其细胞因子与氧化应激的相互作用机制仍需深入研究。

3.2 Ca^{2+} 处理不当

Ca^{2+} 稳态对心脏生理至关重要,参与兴奋-收缩耦合及心肌松弛^[22]。高低钙血症均与心脏疾病相关,细胞内 Ca^{2+} 超负荷诱导细胞死亡及炎症,促炎因子可调控 Ca^{2+} 平衡^[22],其与氧化应激的介导关系及在CVD中的作用需明确。

4 结论

1)促炎细胞因子通过复杂信号通路调控心血管炎症反应,其与受体结合激活的下游通路及双向功能特性,在心血管疾病病理进程中发挥关键调控作用。

2)炎症与氧化应激、钙稳态失衡存在紧密交互作用,三者通过重塑心脏基因表达、代谢等过程形成恶性循环,共同推动心血管疾病进展。

3)不同促炎细胞因子在心肌细胞凋亡、纤维化及免疫细胞募集等环节的介导作用,为心血管疾病靶向治疗提供重要分子靶点及理论依据。

参考文献

[1]Birger M, Kaldjian A S, Roth G A, et al. Spending on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in the United States: 1996 to 2016[J]. Circulation, 2021, 144(4): 271-282.

[2]高爽,王天鸽,林树梅,等.中性粒细胞胞外陷阱在炎症性疾病中的“双刃剑”效应[J].黑龙江畜牧兽医,2025,

(05):59-62.

[3]徐天阳.酪酸梭菌活菌通过调节肠道菌群改善骨关节炎特征的多组学研究[D].同济大学,2022.

[4]Cicchese J M, Evans S, Hult C, et al. Dynamic balance of pro - and anti - inflammatory signals controls disease and limits pathology[J]. Immunological reviews, 2018, 285(1): 147-167.

[5]Zhang H, Dhalla N S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(2): 1082.

[6]Amin M N, Siddiqui S A, Ibrahim M, et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer[J]. SAGE open Medicine, 2020, 8: 2050312120965752.

[7]陈幸,邓燕.巨噬细胞的谷氨酰胺代谢重编程在心血管疾病中的作用[J].实用医学杂志,2024,40(22):3262-3267.

[8]Ridker P M, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. Circulation research, 2021, 128(11): 1728-1746.

[9]吴晨露,谢南南,周伸奥,等.程序性细胞坏死的分子机制及其在炎症中的作用[J].中国细胞生物学学报,2016, 38(01):7-16.

[10]刘秀华,唐朝枢.干细胞的旁分泌和自分泌功能——基础与临床研究的新视角[J].生理科学进展,2008, (03):196-202.

[11]雷旭丹,徐菲,李玉皓.肿瘤坏死因子 α 在多发性硬化及髓鞘再生中的研究进展[J].天津医药,2014,42(11): 1141-1143.

[12]朱汉华,李浪.TNF- α 介导的心肌细胞凋亡信号转

导通路在心肌损伤中的作用[J].心血管病学进展,2008,(02): 329-331.

[13]Dubnika A, Manoukian M A C, Mohammadi M R, et al. Cytokines as therapeutic agents and targets in heart disease[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2018, 43: 54-68.

[14]丁宝平.补骨脂定抗败血症心肌损伤的作用及其机制研究[D].西北大学,2022.

[15]苗嘉芮.电针对高血压前期大鼠T淋巴细胞亚群及TLR4信号通路影响的研究[D].辽宁中医药大学,2015.

[16]周文娟. MCT- β 2、TGF- β 1和ES在子宫内膜息肉组织中的表达及意义[D]. 郑州大学,2014.

[17]史敦云,张琼丽,李玉珠,等.从G-CSF动员的外周血细胞悬液培养的成纤维细胞样细胞的特性分析[J].中国病理生理杂志,2005,(11):2264-2267.

[18]石晓月.建立共表达GM-CSF、IL-4的EA.hy926内皮细胞系并诱导单核细胞向树突状细胞分化的研究[D].中国人民解放军军事医学科学院,2011.

[19]穆盛田,唐洁,阎东莉,等.乌司他丁通过抑制氧化应激反应改善TNF- α 引起的人肺微血管内皮细胞屏障功能障碍[J].中国医科大学学报,2020,49(01):52-57.

[20]Saini H K, Xu Y J, Zhang M, et al. Role of tumour necrosis factor-alpha and other cytokines in ischemia-reperfusion-induced injury in the heart[J]. Experimental & Clinical Cardiology, 2005, 10(4): 213.

[21]杨威.血管过氧化物酶1介导高血压心肌重构及机制研究[D].中南大学,2013.

[22]Barry W H, Bridge J H. Intracellular calcium homeostasis in cardiac myocytes[J]. Circulation, 1993, 87(6): 1806-1815.