

- oxide aggregate in a model of apexification[J]. Endod, 2002,28(5):386-390.
- [27] Reynolds K, Johnson JD, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: a case report[J]. Int Endod, 2009,42(1):84-92.

• 综 述 •

- [28] 钟小奕, 杨亦萍, 陈文霞, 等. 年轻恒前牙感染根管内血管再生的动物实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(6):672-674.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-05-13)

# Th17 细胞在病毒性心肌炎中的作用

雷 茜 综述, 钟家蓉<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心内科, 重庆 400014)

**关键词:** Th17 细胞; 病毒性心肌炎; 扩张性心肌病; 自身免疫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.041

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)23-2799-03

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是由嗜心肌病毒感染所致的以心肌炎症病变为主的疾病, 儿童发病率较高, 并有增加趋势。VMC 发病机制未明且临床缺乏有效的治疗方法, 部分心肌炎患者因病毒反复、持续感染而导致慢性心肌纤维化, 最终演变为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、心力衰竭直至死亡。现多将 VMC 分为 3 期即病毒复制期、免疫反应期和 DCM 期<sup>[1]</sup>。目前, 普遍认为病毒感染心肌组织所造成的直接损伤、病毒感染后引起的机体免疫系统紊乱为主要发病机制。Th17 细胞是由 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化而成的一种重要细胞, 近年来对 Th17 细胞在参与 VMC 的病理过程中的作用有深入研究。本文就 Th17 细胞在病毒性心肌炎发病机制中的作用的相关研究综述如下。

## 1 Th17 细胞的分化及转录调控机制

CD4<sup>+</sup> T 细胞是一种辅助 T 淋巴细胞, 在不同的细胞因子环境下, 初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞可分化为 4 类 T 细胞亚群, 即: Th1、Th2、Treg 和 Th17。这 4 类细胞亚群通过表达不同的转录因子及分泌不同的细胞因子发挥作用。在 TGF-β 及 IL-6、IL-1、IL-23 等细胞因子作用下诱导初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Th17 细胞, Th17 细胞表达不同的细胞转录因子, 如 Ror-γt、Rorα、BATf、AhR 等, 调控 Th17 细胞表达各种细胞因子, 即 Th17 细胞的效应因子, 包括 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-26 等<sup>[2]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 细胞在 TGF-β 和 IL-16 影响下可分化为表达 Ror-γt 的 Th17 细胞, 另外也可形成表达 Rorα 的 Th17 细胞, 主要分泌细胞因子 IL-17。BATf 转录因子与 Ror-γt 形成转录复合体, 在调节 IL-17 的分泌中有重要作用, 缺乏 BATf 者不能产生其他的转录因子及效应细胞分子。CD4<sup>+</sup> T 细胞还可分化为表达 AhR 的 Th17 细胞, 与 IL-22 的表达有关, AhR 缺乏的 Th17 细胞不能分泌 IL-22。

## 2 Th17 细胞促进病毒复制

病毒在心肌炎发病机制中的作用包括病毒直接破坏心肌细胞结构<sup>[3]</sup>; 病毒在心肌细胞中复制并合成病毒蛋白, 导致细胞功能障碍<sup>[4]</sup>; 病毒激活 Fas/FasL 通路、Bcl-2 家族、Bax、Caspase 家族等启动心肌细胞凋亡促进凋亡等。研究显示用 CVB3 感染小鼠使其获得 VMC, 检测得到病毒复制、Th17 细胞表达、血清 IL-17、心肌 IL-17 mRNA 均升高, 且病毒感染后

第 5 天, 即病毒复制的高峰时心肌 IL-17 mRNA 与 CVB3RNA 之间有显著关系, 且随着细胞因子 IL-17、TNF-α 和 IL-1β 减少, 病毒滴度会下降, 提示 Th17 细胞有助于 VMC 时 CVB3 复制。试验进一步发现中和 IL-17 可增加 CD8<sup>+</sup> T 细胞表达, 而 CD8<sup>+</sup> T 细胞在病毒感染后第 3 天开始抑制 CVB3 复制, 故推测 IL-17 可以通过抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞促进病毒复制<sup>[5]</sup>。而另有试验提示 Th17 细胞可通过活化 TGF-β 而促进病毒复制<sup>[6]</sup>。VMC 时, 心肌纤维和浸润的炎症细胞可分别产生 Fas 和 Fas 受体介导心肌细胞凋亡, 研究发现树突状细胞及 CD4<sup>+</sup> T 细胞中的 Fas 与 Fas 受体之间的相互作用可导致局部心肌组织产生 IL-23 和促炎细胞因子, 进一步促进 Th17 细胞的增殖和心肌细胞凋亡<sup>[7]</sup>。

## 3 Th17 细胞促进 B 淋巴细胞作用

B 淋巴细胞介导的体液免疫在 VMC 急性期即发挥重要作用。Takagi 等<sup>[8]</sup>研究发现, Th17 细胞可产生 CXCL13(一种 B 细胞强效的化学诱导剂), 可有效促进 B 细胞产生保护性抗体以终止感染。有进一步研究表明在 IL-17 与 BAEF 协同作用下, NF-κB 信号通路被激活后可有效保护 B 细胞引发的凋亡程序, 延长 B 细胞生存时间至 96 h; 记忆 B 细胞表面的 CD40 及 Toll 样受体 9(TLR9)接受病原刺激后可使 B 细胞的增殖显著增加, 促进 B 细胞活化和浆细胞分化, 使免疫球蛋白产生增加, 并通过上调胞嘧啶脱氧核苷酶表达以调控免疫蛋白亚型之间的转换<sup>[9]</sup>。而最新研究显示在 TGF-β、IL-23 或 IL-6 刺激下, CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> B 细胞自身可产生 IL-17A 及 IL-17F, 进一步正反馈加强 B 淋巴细胞在 VMC 中的体液免疫作用<sup>[10]</sup>。病毒感染心肌细胞后, 由于病毒衣壳的糖蛋白分子结构与心肌细胞膜的糖蛋白有交叉反应, 故机体所产生的抗体既针对病毒, 亦针对心肌细胞<sup>[11]</sup>。在 VMC 后期受损心肌细胞解体后自身蛋白作为抗原暴露, 激活 B 细胞产生自身抗体引发自身免疫。研究发现 VMC 和 DCM 时 IgG 型抗心脏抗体(AHA)伴随 B 细胞表达的 IL-17R 增加而增加, 且 B 细胞升高与 IL-17 和 IL-4 正相关, 而与 IFN 无关<sup>[12]</sup>。体外研究进一步证实使用 IL-17 单克隆抗体后, CD19<sup>+</sup> B 淋巴细胞增殖和抗 ANT 自身抗体的产生均受到显著抑制<sup>[13]</sup>, 说明 Th17 细胞促使 B 细胞产生 AHA, 介导心肌自身免疫反应。综上所述,

Th17 细胞可通过各种方式促进 B 细胞的活性及发挥效应。

#### 4 Th17 细胞在细胞免疫及自身免疫中的作用

传统认为 VMC 细胞免疫机制主要表现为急性期免疫功能低下,免疫反应期和 DCM 期则免疫功能失调,即  $CD4^+$ / $CD8^+$  T 细胞比例失调, $CD8^+$  T 细胞相对降低, $CD4^+$  T 细胞增高明显,而  $CD4^+$  T 淋巴细胞中 Th1/Th2 比例失衡,Th1 反应过强,由 Th1 细胞分泌的细胞因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  显著增高,使其介导的细胞免疫持续过度进行,导致心肌进行性损伤<sup>[14]</sup>。近年来,研究表明 Th17 细胞在心肌损伤中也有重要作用。研究表明 VMC 患者的 Th17 细胞,IL-17 及 INF- $\gamma$  等细胞因子,Ror- $\gamma$ t 和 T-bet 及 GATA-3 等核心转录因子均升高<sup>[15]</sup>。袁璟等<sup>[15]</sup>研究发现 VMC 患者心肌组织及外周血中 Th17 细胞亚群及 IL-17R mRNA 表达水平较正常对照组均有升高。心肌炎症在 CVB 感染后 2 周达高峰,而 Th17 细胞、IL-17 及 IL-23 在 CVB 感染 1 周后明显升高,在第 4 周时达高峰,并持续至第 6 周<sup>[16]</sup>,这些均提示 Th17 细胞在 VMC 急性期中起到重要的致病作用。而 Yang<sup>[17]</sup>进一步研究发现给予 VMC 小鼠重组 IL-23 后血浆 Th17 细胞、IL-17 含量均升高,推断 IL-23 可促进 IL-17 的产生,在 VMC 免疫反应过程中,IL-23/IL-17 轴有重要作用。Baldeviano 等<sup>[18]</sup>研究发现 IL-17 缺乏小鼠以及 IL-17 单克隆抗体处理后小鼠,与野生型小鼠相比,循环中 IL-17 及抗 ANA 均显著下降,心肌间质纤维化程度轻,发展为扩张型心肌病的概率小,提示 IL-17 在 VMC 恢复期也有重要的致病作用。

此外,Th17 细胞与其他  $CD4^+$  T 细胞亚群之间有相互作用关系。Th1 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  及 Th2 细胞分泌的 IL-4 可抑制 Th17 细胞分化,TGF- $\beta$  因子可促使初始  $CD4^+$  细胞向 Treg 细胞亚群分化,减少 Th17 细胞的产生;在 VMC 时,病毒感染后 IFN- $\gamma$  及 TGF- $\beta$  大量分泌,在一定程度上减少 Th17 细胞的生成,从而减轻 Th17 细胞引起的自身免疫反应<sup>[2,19]</sup>。由于在病毒感染后的免疫反应阶段,Th2 细胞反应受抑制,而 Treg 细胞具有抑制免疫应答作用,可减轻免疫损害<sup>[20]</sup>,则 VMC 时心肌免疫损害由 Th1、Th17 细胞共同作用所致为主。但 Th1 细胞与 Th17 细胞谁在心肌损害中占主要地位尚无统一结论。Nindl 等<sup>[21]</sup>最新试验研究提示 IFN- $\gamma$  和 IL-17 共同作用使心肌炎转变为 DCM,并倾向于考虑 IFN- $\gamma$  是心肌炎症反应过程中的重要效应因子,而 IL-17A 在炎症进一步加重过程中起关键作用。

#### 5 Th17 细胞在心肌纤维化及心室重构中的作用

在 VMC 90 d 以后,小鼠心肌病理检查可见左心室腔直径、心脏体积、重量、心脏体积/小鼠体积比均增大,炎症细胞浸润消失,而心肌纤维化显著,尤以左室游离壁内 2/3 突出,心肌胶原弥漫性增生,即逐渐演变为扩张型心肌病心肌病理特征。心肌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种能降解细胞外基质的水解酶,和金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)在心肌胶原降解中起关键作用。TIMPs/MMPs 比值升高,引起心肌胶原降解不足而在心肌间质中过度沉积。

当 VMC 发展到 DCM 期时,以 Th2 细胞介导的体液免疫为主,Th2 细胞使心肌纤维化加重。最新研究提示 Th17 细胞也可促进心肌纤维化。Baldeviano 等<sup>[18]</sup>研究 VMC 动物模型时发现,IL-17 缺陷小鼠与野生型小鼠比较,野生型小鼠左室进行性扩张,收缩及舒张功能下降明显,IL-17 缺陷小鼠左室功能则无明显差异。心肌染色显示 IL-17 缺陷小鼠心肌间质

胶原沉积明显降低,基因分析示心肌 II、III 型胶原基因表达及 MMP 表达降低,TIMP 表达增多,故心肌纤维化降低;进一步发现 IL-17 受体(IL-17R,主要是 IL-17RA)在心脏成纤维细胞表达,IL-17 主要作用于成纤维细胞等间充质细胞,诱导细胞因子和 MMPs 等的表达,以促进心肌胶原的沉积,由此推测 IL-17 在心肌纤维化及心室重构中有重要作用。另外,Kania 等<sup>[22]</sup>研究发现病毒感染后心肌细胞可抑制祖细胞分化为心肌细胞,而 TGF- $\beta$  可有效促进祖细胞及成纤维细胞向病理性心肌纤维化细胞分化,且孙景辉等<sup>[23]</sup>进一步实验发现小鼠心肌组织中的结缔组织因子表达与 TGF- $\beta$ 1 的表达呈显著正相关,抑制 TGF- $\beta$  活性可减轻炎症后的纤维化发展,而 TGF- $\beta$  又与 Th17 细胞的分化密切相关,提示 TGF- $\beta$  为促心肌纤维化的细胞因子之一。

#### 6 小 结

近年来,对 Th17 细胞亚群的研究已经成为一个热点,对于其在自身免疫疾病发病机制中的作用的研究也不断深入,由于病毒性心肌炎的发病机制的复杂性,Th17 细胞亚群的发现是病毒性心肌炎发病机制的研究上的一项重大突破,为心肌炎新的临床治疗方案可能提供更好的理论基础。目前的大量研究已经认识到 Th17 细胞在 VMC 发病机制的各个环节中均有一定的作用,但是,Th17 细胞在心肌炎不同阶段的不同程度的重要性及其主要效应因子 IL-17 的具体作用机制需要更多基础及临床研究和深入探讨。

#### 参考文献:

- [1] Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myoc arditis[J]. Eur Heart J, 2011, 32(21): 2616-2625.
- [2] Hirota K, Martin B, Veldhoen M. Development, regulation and functional capacities of Th17 cells[J]. Semin Immunopathol, 2010, 32(1): 3-16.
- [3] 李淑清, 刘巍. Th17 细胞在病毒性心肌炎发病机制中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(1): 34-36.
- [4] Opavsky MA, Martino T, Rabinovitch M, et al. Enhanced ERK-1/2 activation in mice susceptible to coxsackievirus-induced myocarditis[J]. J Clin Invest, 2002, 109(12): 1561-1569.
- [5] Yuan J. Th17 cells contribute to viral replication in coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis[J]. J Immunol, 2010, 185(7): 4004-4010.
- [6] Xie YQ, Chen RZ, Zhang X, et al. The role of Th17 cells and regulatory T cells in coxsackievirus B3-induced myocarditis [J]. Virology, 2011, 421(1): 78-84.
- [7] Kondo M. Roles of proinflammatory cytokines and the Fas/ Fas ligand interaction in the pathogenesis of inflammatory myopathies[J]. Immunology, 2009, 128(1): e589-e599.
- [8] Takagi R, Higashi T, Hashimoto K, et al. B cell chemoattractant CXCL13 is preferentially expressed by human Th17 cell clones[J]. J Immunol, 2008, 181(1): 186-189.
- [9] Doreau AS. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus[J]. Nature Immunology, 2009, 10(7): 778-787.
- [10] Vazquez-Tello A, Halwani R, Li R, et al. IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes[J]. Int Arch Allergy Immunol,

- 2012,157(4):406-416.
- [11] 陈瑞珍,解玉泉.病毒性心肌炎向扩张型心肌病演变的免疫学机制[J].诊断学理论与实践,2011,10(5):414-417.
- [12] Yuan J,Cao AL,Yu M,et al. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis[J]. J Clin Immunol,2010,30(2):226-234.
- [13] Fan Y,Weifeng W,Yuluan Y,et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of coxsackievirus b3-induced viral myocarditis reduces myocardium inflammation[J]. Virol J,2011,17(8):1-7.
- [14] 吴巾红,钟家蓉. STAT3 在 小鼠急性病毒性心肌炎发病中的作用机制[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(7):995-998.
- [15] 袁璟,曹爱林,余娴,等. 急性病毒性心肌炎患者 Th17 细胞作用初步研究[J]. 临床心血管病杂志,2009,25(1):9-11.
- [16] Qing K. Distinct different expression of Th17 and Th9 cells in coxsackie virus B3-induced mice viral myocarditis [J]. Virology J,2011,8(1):267-274.
- [17] Yang F. Expression of IL-23/Th17 pathway in a murine model of coxsackie virus b3-induced viral myocarditis[J]. Virology J,2011,8(1):301-310.
- [18] Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy [J]. Circ Res, 2010,106(10):1646-1655.
- [19] 王海燕,张炬. Th17 研究进展[J]. 免疫学杂志,2009,25(5):608-615.
- [20] Martinez NE, Sato F, Kawai E, et al. Regulatory T cells and Th17 cells in viral infections: implications for multiple sclerosis and myocarditis [J]. Future Virol, 2012, 7(6):593-608.
- [21] Nindl V, Maier R, Ratering D, et al. Cooperation of Th1 and Th17 cells determines transition from autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Immunol, 2012, 42(9):2311-2321.
- [22] Kania G, Blyszczuk P, Stein S, et al. Heart-infiltrating prominin-1<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup> progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis [J]. Circ Res, 2009, 105(5):462-470.
- [23] 孙景辉,张圳,翟淑波,等. 结缔组织生长因子在病毒性心肌炎心肌组织中的变化[J]. 中华儿科杂志,2011,49(10):782-787.

(收稿日期:2013-02-05 修回日期:2013-04-17)

## 重症急性胰腺炎并发心脏损伤的临床特征及诊治

昌毓穗<sup>1</sup>, 罗小龙<sup>2</sup>, 刘明和<sup>3</sup>综述, 刘季春<sup>1△</sup>, 傅华群<sup>4</sup>审校

(1. 南昌大学一附院外科, 南昌 330006; 2. 江西省吉安县中医院口腔科 343100;  
3. 江西省吉安市青原区卫生局 343100; 4. 南昌大学二附院外科, 南昌 330006)

**关键词:**重症急性胰腺炎; 心脏损伤; 机制; 诊断; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)23-2801-03

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见的急腹症,有起病急、进展快、病情重、并发症多和病死率高等特点。其病死率可高达 20%~30%<sup>[1]</sup>。早期患者死亡主要与过度炎症反应导致的心功能障碍或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)相关。本文对 SAP 相关性心脏损伤的临床特征及诊治作一综述。

### 1 病理生理概述

胰腺炎相关性心肌损伤是以胰酶异常激活为始动因素导致的炎症因子级联瀑布效应引起的损伤,机制较复杂。早期过度炎症反应起了重要作用。

近期研究发现,胰腺炎时,胰腺炎相关蛋白(pancreatitis-associated protein, PAP)在胰腺及血中呈高表达,并且在起病 2 d 内可作为一种预测胰腺炎严重程度的精确指标<sup>[2]</sup>。也有研究表明, PAP 是胰岛 β 细胞的一种自身抗原,在胰腺炎时被诱导高表达<sup>[3]</sup>。因此,其可能通过自身免疫反应造成自身机体的损伤。还有研究表明 PAP 是一种参与免疫调节的分泌型应

激蛋白,不但刺激胰腺中单核细胞,而且能刺激肺、腹膜及血中单核细胞的活性,增加白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α 的表达<sup>[4]</sup>。从而启动炎症级联反应。此前有人发现 PAP 可促进巨噬细胞中核转录因子 kappaB 的核转位及抑制 kappaB 抑制蛋白激酶 α 的磷酸化,引发炎症的级联反应。

更直接的证据表明 PAP 与心脏损伤相关。Watanabe 等<sup>[5]</sup>在鼠自身免疫性心肌炎模型中发现 PAP 的表达水平显著增高,并且与 IL-6 的表达呈明显正相关。而 IL-6 是公认的炎症细胞因子,在介导炎症反应中发挥着重要的作用。此外,还发现心肌的药物毒性损伤时伴有持续的 PAP 高表达。由此可见, PAP 在 SAP 早期时高表达,可能在重症胰腺炎相关性心肌损害中发挥了重要作用。

实验表明, Th17 细胞能通过分泌特征性细胞因子——白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)而促进胰腺的炎症反应<sup>[6]</sup>。IL-17 可作为 SAP 早期预测严重程度的一个有效指标,其敏感