

白细胞介素-17 在病毒性心肌炎中的表达及黄芪甲甙干预对其的影响*

刘海英,刘丹莉,高顺利

(南华大学附属第一医院儿科,湖南衡阳 421001)

摘要:目的 探讨白细胞介素-17(IL-17)在病毒性心肌炎(VMC)小鼠心肌中的表达及黄芪甲甙干预对其表达的影响。方法 60 只雄性 Balb/c 小鼠随机分为对照组、模型组及低、高剂量干预组,每组 15 只,后 3 组小鼠经腹腔接种 0.1 mL 柯萨奇病毒 B3(CVB3),低、高剂量干预组接种后当天分别以 0.01、0.09 g/L 黄芪甲甙 0.1 mL 灌胃,第 15 天处死小鼠,计算各组小鼠死亡率及心脏质量/体质量(HW/BW),通过 HE 染色判断炎症细胞浸润与心肌坏死病理积分,荧光实时定量 PCR、Western blot 检测 IL-17 mRNA、蛋白表达,ELISA 测定心肌组织 IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果 高剂量干预组死亡率、炎症细胞浸润与心肌坏死病理积分明显低于模型组($P < 0.05$)。模型组 HW/BW、心肌 IL-17 mRNA 及蛋白表达水平、心肌 IL-6、TNF 水平均明显高于对照组($P < 0.01$)。与模型组比较,高剂量干预组 HW/BW、心肌 IL-17 mRNA 及蛋白表达水平、心肌 IL-6、TNF 水平明显降低($P < 0.05$)。结论 IL-17 可能参与 VMC 发病过程,黄芪甲甙对 VMC 的治疗作用可能与其抑制 IL-17 介导的炎症反应有关。

关键词:病毒性心肌炎;黄芪甲甙;白细胞介素 17;白细胞介素 6;肿瘤坏死因子 α

中图分类号:R542.21

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)19-2449-03

The express of interleukin-17 in viral myocarditis and intervenient studies of astragaloside*

Liu Haiying, Liu Danli, Gao Shunli

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of South China University, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Objective To explore the expression of interleukin-17 (IL-17) in the murine myocardium with viral myocarditis (VMC), and the influence of astragaloside intervention on its expression. **Methods** 60 male 4-week-old Balb/c mice were randomly divided into four groups, namely normal control group, model control group, low-dose and high-dose intervention groups, 15 mice in each group. Mice in the latter three groups were inoculated with 0.1 mL coxsackie B3 virus intraperitoneally. Then, mice in low-dose and high-dose intervention groups were treated with 0.01 g/L and 0.09 g/L astragaloside solution, respectively. All mice were killed on 15 days. The mortality and heart weight/body weight (HW/BW) were calculated. Histological cross sections of heart were stained with hematoxylin-eosin and histopathologic scores of inflammatory cells infiltration and myocardial necrosis were evaluated under optical microscope. The expression levels of myocardial IL-17 mRNA and protein were detected through real-time quantitative PCR and Western blot. The contents of IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the myocardium were examined by ELISA. **Results** The mortality and histopathologic scores of inflammatory cells infiltration and myocardial necrosis in high-dose intervention group were significantly lower than those in model control group ($P < 0.05$). Compared with normal control group, the HW/BW, the expression levels of myocardial IL-17 mRNA and protein as well as the contents of IL-6 and TNF- α in the myocardium were markedly increased in model control group ($P < 0.01$), whereas these parameters were significantly decreased in high-dose intervention group as compared to model group ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-17 may be involved in the pathogenesis of VMC. The therapeutic effect of astragaloside on VMC may be associated with inhibiting IL-17-mediated inflammatory response.

Key words: viral myocarditis; astragaloside; interleukin-17; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是由柯萨奇病毒 B3(coxsackievirus B3, CVB3)等嗜心肌病毒引起的心肌炎症性疾病,近年来发病率呈上升趋势^[1]。众多临床及动物实验证实细胞因子在 VMC 的发病机制中起重要作用。白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)是一种由 Th17 细胞分泌的前炎症细胞因子,可诱导 IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)产生,具有强大的促炎作用^[2]。已有研究发现,IL-17 有助于 VMC 与自身免疫性心肌炎的发生、发展^[3-4]。黄芪甲甙是从中药黄芪中提取的一单体成分,对 VMC 有较好的治疗效果^[5],然而,其抗 VMC 机制仍未完全阐明。为此,本研究通过 CVB3 感染 Balb/c 小鼠建立 VMC 动物模型,采用荧光实时定量 PCR、免疫组化观察 IL-17 在 VMC 小鼠心肌组织中的表达情况,并以黄芪甲甙进行干预研究,从而探索 IL-17 在 VMC 发病机制中的作用及黄芪甲甙的干预效果。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 病毒 本实验使用 CVB3 为 Nancy 株,由复旦大学附属中山医院卫生部病毒性心脏病重点实验室提供,在 HeLa 细胞中进行传代,然后离心,提取上清液,并检测 50% 组织感染率(TCID₅₀),TCID₅₀ 为 10⁷,保存于-70℃冰箱备用,实验所用病毒剂量为 1×10² TCID₅₀。

1.1.2 动物 Balb/c 小鼠 60 只,4 周龄,雄性,纯种,体质量 12~16 g,购于上海斯莱克实验动物有限公司,饲养于无特定病原体 2000B017(SPF)条件下。

1.1.3 药物 黄芪甲甙粉剂(批号:0781-9706)购买于国家药物和生物制品检定研究所(NICBPB),不溶于水,用助溶剂羧甲基纤维素钠制成均匀悬液,根据预实验将浓度设置为 0.01、0.09 g/L。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、模型制备及药物干预 60 只 Balb/c 小鼠按

* 基金项目:衡阳市科技局科研课题(2010kj40)。 作者简介:刘海英(1973-),副主任医师,本科,主要从事病毒性心肌炎的防治。

随机数字表法分为 4 组:对照组、模型组、低剂量干预组以及高剂量干预组,每组 15 只。对照组小鼠仅腹腔注射 0.1 mL 不含 CVB3 的病毒培养液,其余 3 组小鼠腹腔接种 0.1 mL 内含 1×10^2 TCID₅₀ CVB3 的病毒液,以诱发 VMC,对照组和模型组于接种当日即用 0.1 mL 羧甲基纤维素钠溶液灌胃,低剂量干预组和高剂量干预组分别以 0.01、0.09 g/L 黄芪甲甙 0.1 mL 灌胃,每天灌胃 1 次,连续 14 d,并记录各组小鼠一般状况及每天存活数。第 15 天称体质量(BW)后断颈处死小鼠,摘取心脏,称心脏质量(HW),计算 HW/BW,然后将小鼠心脏沿左心室中线切为两部分,一部分用甲醛固定、石蜡包埋,用 HE 染色和免疫组化检测;另一部分迅速置于液氮中,再转移至 -70 °C 冰箱冻存,用于总 RNA 的提取与 ELISA 检测。

1.2.2 HE 染色 按常规方法进行 HE 染色,在 200 倍光镜下分析小鼠心肌病理学变化,参照文献[6]计算心肌病(炎症浸润或坏死)积分:每张心肌切片随机选择 5 个高倍视野,计算每个视野中炎症细胞浸润或坏死区域面积与整个视野面积比值,0 分表示无病理学改变,1 分表示心肌病变面积小于 25%,2 分表示心肌病变面积为 25%~50%,3 分表示心肌病变面积大于 50%~75%,4 分表示心肌病变面积大于 75%。

1.2.3 荧光实时定量 PCR 检测 采用美国 Invitrogen 公司生产的 Trizol 试剂提取小鼠心肌组织总 RNA,溶于无 RNase 水中,紫外分光光度计测定 OD_{260}/OD_{280} 的比值为 1.8~2.0。取总 RNA 2 μ g,用 Fermentas 公司逆转录试剂盒合成 cDNA。按照文献[7]由上海生工生物技术有限公司合成引物序列。IL-17 上游引物:5'-GTC AAT GCG GAG GGA AAG-3',下游引物:5'-CAC GAA GCA GTT TGG GAC-3',扩增产物长度 349 bp; β -actin 上游引物:5'-CCA GCC TTC CTT CTT GGG TAT-3',下游引物:5'-TTG GCA TAG AGG TCT TTA CGG-3',扩增产物长度 102 bp。取 10 μ L 逆转录产物进行 PCR 反应,反应条件:94 °C 预变性 3 min,94 °C 变性 45 s,58 °C 复性 30 s,72 °C 延伸 45 s,总共 35 个循环,72 °C 延伸 10 min。溶解曲线分析表明 PCR 反应产物为单独的双链 DNA。用 $\Delta\Delta$ Ct 值法,以 β -actin 表达为内参定量 IL-17 的表达。

1.2.4 Western blot 检测 将心肌组织放入液氮碾磨,三去

污裂解液裂解。利用 BCA 蛋白定量测定试剂盒(Hyclone-Pierce 公司)检测蛋白水平,50 μ g 蛋白与加样缓冲液混合,在 10%不连续十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳胶中电泳分离,电转移至 PVDF 膜,孵育一抗(美国 Santa Cruz 公司)、二抗,以 β -actin 为内参照,用 ECL 发光法显色,曝光、显影、定影。胶片条带用薄层扫描仪进行扫描后,运用 Imager2200 软件分析各产物积分光密度值,计算 IL-17 蛋白表达水平。IL-17 蛋白表达水平 = IL-17 积分光密度值/ β -actin 积分光密度值。

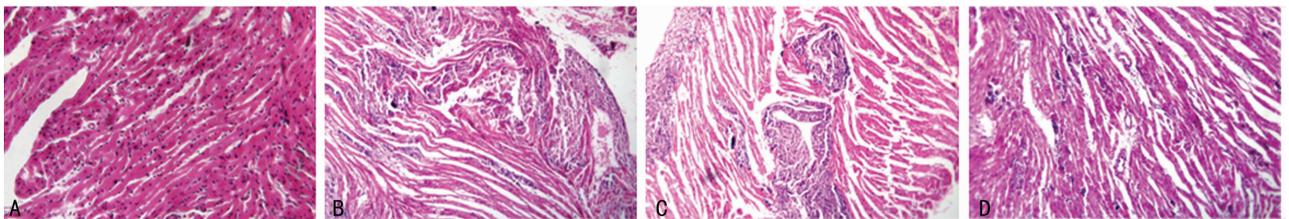
1.2.5 ELISA 检测 通过苯甲磺酰基氟化物(PMSF)将心肌组织匀浆,然后离心,提取上清液,利用 ELISA 试剂盒(深圳晶美生物工程公司)检测上清液中 IL-6、TNF- α 水平,严格按照说明书由专人进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,多组均数比较行单因素方差分析及两两之间比较的 q 检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 黄芪甲甙对小鼠死亡率与 HW/BW 的影响 在实验期间,对照组无小鼠死亡,模型组死亡率为 46.67%(7/15),低剂量干预组死亡率为 33.33%(5/15),高剂量干预组死亡率为 20.00%(3/15);高剂量干预组死亡率较模型组降低($P < 0.05$),但低剂量干预组死亡率与模型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,模型组 HW/BW 明显增加($P < 0.01$);经黄芪甲甙处理后,高剂量干预组 HW/BW 较模型组降低($P < 0.05$),然而低剂量黄芪甲甙对 HW/BW 无影响($P > 0.05$),见表 1。

2.2 黄芪甲甙对心肌病理组织学变化的影响 对照组心肌呈规则排列,未见到炎症细胞浸润和心肌细胞坏死;模型组出现大片心肌细胞坏死,周围可见众多炎症细胞浸润;低剂量干预组心肌病变程度与模型组相似;高剂量干预组坏死灶和炎症细胞浸润明显减少。与模型组比较,高剂量干预组炎症细胞浸润与心肌坏死积分显著降低($P < 0.01$);而低剂量干预组与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1、表 1。



A:对照组;B:模型组;C:低剂量干预组;D:高剂量干预组。

图 1 各组心肌病理学改变($\times 200$)

表 1 各组死亡率、HW/BW 及病理积分比较

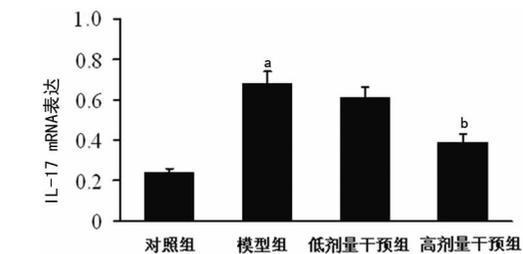
组别	n	死亡率 (%)	HW/BW (g/kg)	病理积分(分)	
				浸润	坏死
对照组	15	0.00	3.37 \pm 0.41	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
模型组	8	46.67	6.15 \pm 0.96 ^a	3.08 \pm 0.57	3.36 \pm 0.64
低剂量干预组	10	33.33	5.92 \pm 0.87	3.01 \pm 0.52	3.28 \pm 0.59
高剂量干预组	12	20.00 ^b	4.68 \pm 0.62 ^b	1.79 \pm 0.34 ^b	1.86 \pm 0.42 ^b

^a: $P < 0.01$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

2.3 黄芪甲甙对心肌 IL-17 mRNA 表达的影响 条带密度

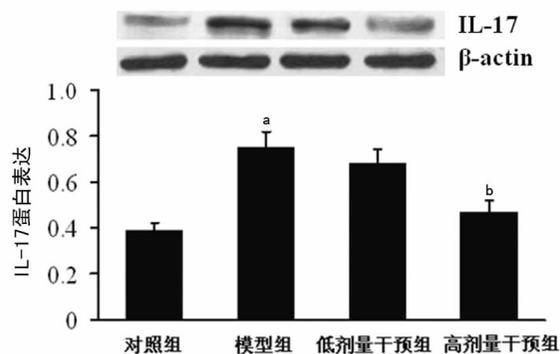
扫描及半定量分析显示,模型组心肌组织中 IL-17 mRNA 表达水平较对照组显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,经过高剂量黄芪甲甙处理后,其表达水平明显降低($P < 0.05$);低剂量干预组 IL-17 mRNA 表达水平与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。

2.4 黄芪甲甙对心肌 IL-17 蛋白表达的影响 Western blot 检测显示,模型组 IL-17 蛋白表达水平较对照组显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,经过高剂量黄芪甲甙处理后,IL-17 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$),但低剂量黄芪甲甙对其无明显影响($P > 0.05$),见图 3。



^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

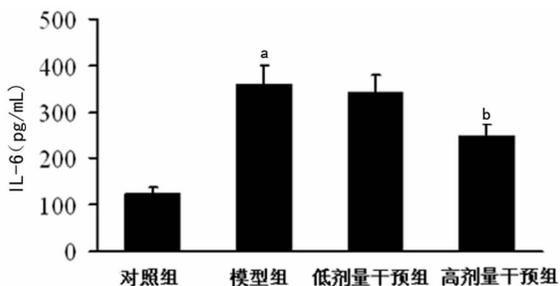
图 2 各组小鼠心肌 IL-17 mRNA 表达比较



^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

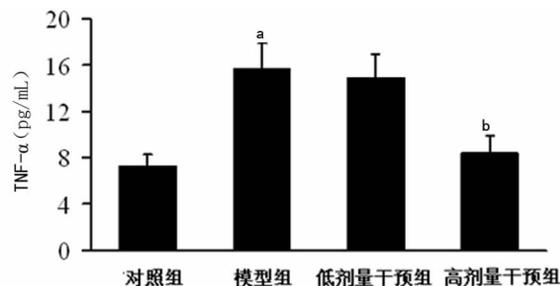
图 3 各组小鼠心肌 IL-17 蛋白表达比较

2.5 黄芪甲甙对心肌组织 IL-6、TNF- α 水平的影响 ELISA 检测结果显示,模型组心肌组织中 IL-6、TNF- α 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$);经高剂量黄芪甲甙处理后,IL-6、TNF- α 水平较模型组明显降低 ($P < 0.05$),但低剂量黄芪甲甙对上述指标无影响 ($P > 0.05$),见图 4、5。



^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

图 4 各组小鼠心肌 IL-6 水平比较



^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

图 5 各组小鼠心肌 TNF- α 水平比较

3 讨 论

IL-17 是 Th17 细胞分泌的特征性因子,由 155 个氨基酸组成,相对分子质量为 3×10^3 ,N 端为 19~23 个氨基酸残基组成的信号多肽,其基因定位于染色体 2q31。近年研究发现,

IL-17 是一种强大的前炎症因子,可诱导中性粒细胞的发育和成熟,并能刺激 T 细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、上皮细胞分泌多种炎症介质,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、一氧化氮合酶 2、单核细胞趋化蛋白-1、生长调节因子 α 、金属蛋白酶及化学增殖素等,从而诱导炎症反应^[8]。Yuan 等^[9]报道,Th17 细胞及血清 IL-17 水平在急性 VMC 患者中升高。Chang 等^[10]在心肌肌球蛋白诱导的实验性自身免疫性心肌炎中发现,心脏组织中 IL-17、IL-17 受体、IL-23 表达均增加,其中以 IL-17 增加最为明显。有研究表明,IL-17 在 VMC 小鼠心肌组织中表达显著升高,并且与心肌病变程度呈正相关^[7]。本研究结果显示,在正常小鼠心肌组织中存在低水平的 IL-17 表达,当小鼠感染 CVB3 后,IL-17 的表达量显著升高,与文献^[7]报道一致,表明在生理条件下组成性表达的 IL-17 可能参与维持心脏结构与功能的平衡,而 CVB3 感染所致的 IL-17 过表达可能与 VMC 的发生、进展密切相关。因此,抑制 IL-17 的表达及其介导的炎症反应可能成为治疗 VMC 的一个潜在的、有价值的靶点。

黄芪为一传统中药,具有补气升阳、益卫固表、利尿消肿、托毒生肌、益气理虚、伏正固本之功效。黄芪甲甙是黄芪注射液中的主要有效成分,它是一种黄芪皂甙类单体成分。众多实验不但发现其对实验性 VMC 动物模型疗效较好,而且已初步阐明其机制:抗病毒作用;抗心肌细胞凋亡作用^[11];下调心肌柯萨奇-腺病毒受体表达,从而减少 CVB3 对心肌细胞的亲和力^[12];抑制心肌细胞 L 型钙通道电流及钙超载^[10]。然而,这种药物抗 VMC 的机制仍未完全阐明。本研究中,VMC 小鼠给予高剂量黄芪甲甙干预治疗后,小鼠死亡率、HW/BW、炎症细胞浸润与心肌坏死病理积分降低,IL-17 mRNA 和蛋白表达水平显著下调,而低剂量黄芪甲甙干预治疗则无此作用,提示黄芪甲甙对 VMC 有良好的治疗作用,其机制可能与抑制 IL-17 表达有关。

炎症因子 IL-6、TNF- α 过表达在 VMC 的发生、发展中起重要作用。已有研究证实 IL-17 能促进 IL-6、TNF- α 分泌。Yang 等^[13]报道,腹腔注射 IL-17 单克隆抗体阻断 IL-17 的作用,可以明显改善 VMC 小鼠心肌病变程度,并下调心肌组织中 IL-6、TNF- α 的表达水平。为了进一步探讨黄芪甲甙治疗 VMC 的机制,作者通过 ELISA 检测了心肌组织 IL-6、TNF- α 水平,发现模型组心肌组织中 IL-6、TNF- α 水平显著高于对照组,经高剂量黄芪甲甙处理后,IL-6、TNF- α 水平较模型组明显降低,提示黄芪甲甙对 VMC 的治疗作用可能与其抑制 IL-17 介导的炎症反应有关。

综上所述,本研究结果表明 IL-17 在 VMC 小鼠心肌组织中表达升高,提示 IL-17 可能参与了 VMC 的发病过程,黄芪甲甙对 VMC 治疗作用较好,这种作用可能与其抑制 IL-17 介导的炎症反应有关,可为黄芪甲甙的进一步开发应用打下基础。

参考文献:

[1] Shauer A, Gotsman I, Keren A, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment[J]. Isr Med Assoc J, 2013, 15(3): 180-185.
 [2] Miossec P, Kolts JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(10): 763-776.
 [3] 梁妍斌, 丁海涛, 朱华. T 辅助细胞 17 及白介素-17 与心肌炎的相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(2): 151-153.
 (下转第 2454 页)

方式加强病历内涵质量监测的管理目标。

加强运行病历质控促进了医疗核心制度的贯彻落实,尤其是三级查房、交接班、疑难病历讨论、临床用血审核等医疗核心制度;加强质控重点管理提高了临床医师规范书写病历的能力,质量管理科通过制订管理规定、开展操作培训、重点抽查与督导、现场协助分析等多种形式进行病历书写的管理与监控,提高了临床医师对病历书写的重视程度,提高了病历书写技能^[12];加强病历书写内容的完整性、规范性、及时性、准确性督导质控,促进了临床各专业、各科室质控小组人员对运行病历内涵质量质控认识的提高。

3 结 语

新版电子病历的核心价值是满足临床诊疗现场的信息需求及能够有效地改善医生的临床决策支持,开放式结构化数据录入使临床描述信息结构化,并使临床医疗和科研活动充分利用这些数据成为可能^[13]。电子病历网络环节质控已是病历质量监控的重要手段,但在质量管理体制上如何利用电子病历系统建立科学有效公平的质控指标体系及考核系统,仍然需要不断完善,才能切实提高电子病历质量,发挥电子病历在质量控制中的作用^[14]。

本项目的实施促进了医院管理思想的转变,即让临床医生的精力更加专注于医疗工作,并为区域病历质量管理人员与专家提供了高效的检测与管理工具;同时,为建立区域终末病历质量、病历格式、内涵质量的整体监测体系提供了有效手段,为提高区域医院的整体病历质量管理水平与医疗服务水平提供了有力的信息化支撑^[15]。

参考文献:

- [1] 张必胜,贺买宏. 浅谈电子病历质量管理存在的问题及对策[J]. 福建医科大学学报:社会科学版,2009,10(1):49-51.
- [2] 马锡坤,于京杰,杨霜英,等. 电子病历系统的集成和建设

[J]. 中国医疗设备,2012,27(1):59-60.

- [3] 彭珊,樊水平,刘燕. 现行病历质控体系存在的弊端及改进措施[J]. 武警医学,2012,23(8):733-734.
- [4] 刘斌. 精通 Java Web 整合开发:JSP+AJAX+Struts+Hibernate[M]. 北京:电子工业出版社,2007.
- [5] 薛为民. Java 应用教程[M]. 北京:清华大学出版社,2005.
- [6] 冯格,宋锦璘,明志强,等. 基于 HL7 标准的 XML 语言在口腔正畸电子病历中的运用[J]. 重庆医学,2008,37(5):453-455.
- [7] 耿建勇. XML 安全技术的应用研究[D]. 北京:中国科学院大学,2005.
- [8] 金晓晔,卫刚,黄荣杰,等. 基于 Web 的质量信息管理系统设计与实现[J]. 计算机与现代化,2013(10):98-101.
- [9] 任济成,叶凤萍,金芸. 基于 ORACLE 数据库的军队干部个性化疗养路径网站[J]. 中国医疗设备,2013,28(10):54-56.
- [10] 姜平,杨国士. 基于 IT 技术的病历质控的应用[J]. 解放军医院管理杂志,2012,19(4):362-364.
- [11] 庞娟,李海波. 电子病历质量控制系统的设计[J]. 当代医学,2009,15(4):17-18.
- [12] 梅晶,王琳. 从病历质量看住院医生培养中的问题[J]. 重庆医学,2011,40(16):1614-1615.
- [13] 刘阳,曾凡,黄昊,等. 电子病历的临床决策支持[J]. 重庆医学,2009,38(21):2662-2663.
- [14] 陈敏,曾宇中,王春容. 基于医疗信息技术的医疗质量管理研究[J]. 中国医院管理,2011,31(2):52-53.
- [15] 郭栋,何伟华,王建伟,等. 环节质控对终末病历质量的影响[J]. 中国病案,2013,14(2):11-12.

(收稿日期:2014-02-18 修回日期:2014-03-23)

(上接第 2451 页)

- [4] 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.
- [5] 李双杰,张召才,陈瑞珍,等. 黄芪甲甙治疗 Balb/c 小鼠 CVB3 病毒性心肌炎疗效研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 17(5):681-683.
- [6] Yu XH, Li SJ, Chen RZ, et al. Pathogenesis of coxsackievirus B3-induced myocarditis:role of macrophage migration inhibitory factor[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(1):50-55.
- [7] Yang F, Wu WF, Yan YL, et al. Expression of IL-23/Th17 pathway in a murine model of Coxsackie virus B3-induced viral myocarditis[J]. Virol J, 2011, 142(2):301-309.
- [8] Chiricozzi A, Zhang S, Dattola A, et al. Role of Th17 in the pathogenesis of cutaneous inflammatory diseases[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(3):313-318.
- [9] Yuan J, Cao AL, Yu M, et al. Th17 cells facilitate the hu-

moral immune response in patients with acute viral myocarditis[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(2):226-234.

- [10] Chang H, Hanawa H, Yoshida T, et al. Alteration of IL-17 related protein expression in experimental autoimmune myocarditis and inhibition of IL-17 by IL-10-Ig fusion gene transfer[J]. Circ J, 2008, 72(5):813-819.
- [11] 李双杰,杜九中,于小华,等. 黄芪甲甙对病毒性心肌炎细胞凋亡作用的研究[J]. 南华大学学报:医学版, 2004, 32(1):17-19.
- [12] 于小华,张新刚,李双杰,等. 黄芪甲甙对病毒性心肌炎小鼠心肌柯萨奇-腺病毒受体基因表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3):215-217.
- [13] Yang F, Wu WF, Yan YL, 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, 142(17):1449-1453.

(收稿日期:2014-02-20 修回日期:2014-03-25)