

细胞因子在暴发性心肌炎中的作用

贾晓怡 张晨美

【摘要】 暴发性心肌炎是血流动力学障碍为突出表现的急性心肌炎症病变,大部分由病毒感染导致,病毒引起的免疫过程在暴发性心肌炎中都起着重要作用,非特异性免疫尤其是细胞因子在疾病发展中起到重要桥梁作用。本文将探讨暴发性心肌炎中各类细胞因子与疾病发展及预后的关系。

【关键词】 暴发性心肌炎 免疫机制 非特异性免疫 细胞因子

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)是以急性血流动力学障碍为突出表现的急性心肌炎,其临床表现多样,大部分患儿不是以心血管系统症状为主诉就诊,而是以呼吸道、消化道,甚至是神经系统症状为首发就诊^[1],临床上易漏诊、误诊,发展迅速、病死率高。FM 的提出最早是基于临床定义,其多为病毒感染引起的心肌炎症疾病,在新生儿及幼儿中,急性心力衰竭为病毒感染心肌后最主要的临床表现。既往研究认为,肠道病毒尤其是柯萨奇病毒为病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)最常见的病因^[2],但近年来,越来越多的研究提示细小病毒 B19(parvovirus B19, PVB19)在儿童 VMC 中检出率越来越高,且其引起 FM 的概率极高^[3]。

根据不同遗传背景的动物模型研究,认为 FM 的发病是一个多机制过程,涉及了宿主遗传学、病毒遗传学及它们相互作用的环境。非特异性免疫中的细胞因子作为一类重要的免疫活性介质,在 FM 发病过程中起着双重效应。笔者就病毒感染后 IL 为主的细胞因子对 FM 起到的作用作一综述如下。

1 细胞因子

细胞因子是免疫原或其他刺激剂诱导多种细胞产生的低分子量可溶性蛋白质,在 VMC 及 FM 疾病发展中对细胞免疫、体液免疫的调节有重要作用。根据细胞因子的结构同源性可将其分为几个蛋白质家族,如 IL-1 家族、IL-6 家族、IL-10 家族、TNF 家族和趋化因子

等,在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。通常认为病毒由胃肠道、呼吸道等途径进入人体心外池,再由受体介导进入心脏,一方面感染内皮细胞、间质细胞、心肌细胞产生局部细胞因子(干扰素- γ 、IL、TNF 等)及局部效应 T 细胞导致上皮细胞功能障碍引起心肌缺血,导致基质金属蛋白酶激活引起胶原障碍,心肌损害引起心肌纤维化/瘢痕,病毒蛋白酶的作用产生肌营养不良蛋白的心室扩张;另一方面持续诱发机体免疫应答,产生交叉反应性自身抗体,导致左室功能受损^[4]。可见,在 FM 的发展中细胞因子对细胞免疫、体液免疫的调节起着重要的调节作用。

2 与 FM 相关的 IL

IL 是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,其在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用,其中以 IL-1、IL-2、IL-6、IL-12 与 FM 关系密切。

2.1 IL-1 家族(IL-1F) IL-1F 的配体和受体是参与急性炎症主要的细胞因子家族,包括 11 个配体和另一套受体,共同受体和抑制受体,其中大多数配体是促进炎症的,而其他则充当拮抗剂,其中 Mann 等^[5]认为 IL-1 可通过生产一氧化氮(NO)延迟通路,同时活化和(或)释放 IL-18 间接产生负性肌力作用;Noji 等^[6]认为 IL-1 β 可降低 cAMP 依赖的 I 型钙通道 β 肾上腺素反应能力,可增加 NO 活性,通过对线粒体的直接攻击或抑制线粒体功能,降低能量产生,可减少调节钙稳态蛋白(磷、肌浆网钙 ATP 酶)的基因表达,从而使心肌收缩功能受损,促进心肌炎的进展。有动物模型试验证实,给健康小鼠一次或多次注射 IL-1 β 后,小鼠会产生可逆

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.6.2018-2383

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院重症医学科

通信作者:张晨美, E-mail: chzcm@zju.edu.cn

的收缩功能障碍及减少左心室收缩能力储备,而予 IL-1 β 抗体或人 IL-1 受体拮抗剂预处理的小鼠可以避免心功能失代偿^[7];Cavalli 等^[8]报道了临床在体外膜肺氧合(ECMO)无效的情况下使用 IL-1 受体拮抗剂治疗的 FM 患者,在 24h 内可迅速改善心肌收缩力,提示 IL-1 β 促进炎症反应对心肌收缩及储备功能的损伤,拮抗剂可改善心功能治疗 FM。

IL-1F 小部分成员有心肌正向效应,IL-33 和 ST2 是配体和受体,结合后进入心肌细胞防止心肌的肥大与纤维化,ST2 包括两种亚型:跨膜受体 ST2L 和可溶性受体 sST2,在不利条件如纤维化、炎症的影响下脱落,IL-33 的心肌正向作用就被阻断,sST2 含量增加,被认为是急性失代偿期 1 年病死率的独立预测指标^[9]。

2.2 IL-2 家族(IL-2F) IL-2F 有 5 个成员,是信号传导都依赖于 γ c 链的一组细胞因子,包括 IL-2、IL-4、IL-13、IL-15 和 IL-21。

IL-2 又称 T 细胞生长因子(TCGF),能增强各免疫细胞活性,在转移性肾细胞癌及转移性恶性黑色素瘤等疾病中,大剂量的 IL-2 治疗有良好的治疗效果及长期缓解作用,但有临床病例报道证实其可引起 FM^[10-11],这可能是由于大剂量的 IL-2 诱导淋巴细胞活化及其他炎症细胞迁移至心肌细胞,与活化的内皮细胞相互作用导致毛细血管渗漏,微循环紊乱,细胞毒性损伤和心肌细胞坏死^[12],在杀灭感染的病原体及肿瘤细胞的同时,过度的炎症反应对心肌细胞的伤害导致心功能降低,从而导致 FM 的发生。

2.3 IL-12/IL-6 家族 (IL-12/IL-6F) IL-12/IL-6F 是一类由异源二聚体分子组成的细胞因子,包含 5 个成员:IL-6、IL-12、IL-23、IL-27(即 IL-30)、IL-35。

2.3.1 IL-6 IL-6 是一种多肽,由 α 链和 β 链两条糖蛋白链组成,是一种多效性细胞因子。FM 患者体循环中 IL-6 水平较高,与左心室功能障碍的严重程度有关,同时也有判断预后的作用。IL-6 通过分解细胞因子网络和病毒清除,促进心肌损害,何爽等^[13]通过建立心肌炎小鼠模型,腹腔注射 IL-6 单克隆抗体(IL-6mAb)干预,测定 Th17 和 Treg 细胞数目,测定细胞因子血清浓度,发现 IL-6mAb 可中和 IL-6,改善心肌炎,减少心脏自身免疫反应进展,减少 FM 的发生,IL-6mAb 可通过抑制 Th14 和 Treg 细胞对心肌产生保护作用,同时也证明,高水平 IL-6 在 FM 的疾病进展中起着促进炎症反应导致心肌损害作用,若不当控制,会触发 Th17 系统的自动攻击性反应^[14]。在急性期 IL-6 的产生可以保护心肌细胞不受氧化应激损伤,其可诱导 T 细胞抗凋亡程

序,但同时 IL-6 家族信号传导也抑制了心肌细胞的基础收缩性以及细胞的 β -肾上腺素能反应性,导致心室射血功能下降,Tanaka 等^[15]研究中也认为 IL-6 的心脏过度表达导致心肌损害加速,以及病毒清除率下降,在这些情况下,持续的 IL-6 信号传导不再具有保护作用,但会导致心室射血功能明显下降从而导致 FM 的发生。

2.3.2 IL-12 IL-12 是由两个亚基 p40 和 p35 组成、约 75kDa 共价连接的异二聚体,IL-12 和 IFN- γ 相互正反馈调节并调节 Th1 淋巴细胞炎症反应,引起在自身免疫疾病中引起组织损伤,IL-12 可以通过诱导/扩增 Th1 型细胞促进疾病发展,但来自这些细胞同时可以产生 IFN- γ 限制疾病进展^[16]。

Yu 等^[17]建立小鼠模型实验发现,通过口服 mIL-12 转化的双歧杆菌可减轻病毒感染后心肌的炎症反应。而既往有实验证明 IL-12 是 CD4⁺T 细胞介导的心肌炎症性疾病所必需的,Fairweather 等^[18]通过 CVB3 感染 IL-12p35 缺陷小鼠引起心肌炎模型,认为 IL-12 有募集和(或)维持适当的巨噬细胞和嗜中性粒细胞,从而减少心肌细胞中病毒的复制作用,但心肌细胞中病毒滴度与心肌炎症无相关性。

3 TNF- α

TNF- α 被认为是促炎因子,Mann 等^[5]研究中,TNF 通过一条即时通路调节心肌功能,在最初的数分钟内最明显,通过激活中性鞘磷脂酶途径,对左心室功能有抑制作用。另外还存在延迟反应,需要数小时到数天发展,由 NO 介导的 β 肾上腺素能信号传导介导,产生负性肌力作用,导致心肌射血功能的下降,促进 FM 的疾病发展。同时持续 TNF 的存在,诱发胶原水解基质金属蛋白酶(MMPs)的激活,导致胶原蛋白降解和进行性左心室扩张,联合基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)和肥大细胞介导的 TGF- β 信号传导^[9],导致了炎症发作期间细胞外基质降解以及后续的进行性心肌纤维化,促进左心室重塑。

但近年有报道 1 例患有复发性多软骨炎的 51 岁女性应用 TNF- α 拮抗剂阿达姆单抗治疗导致 FM 最终死亡的病例^[20],可能与其导致体内免疫系统紊乱有关。Huang 等^[21]也同时证明 TNF 敲除小鼠的心肌病毒载量增加,病死率增加,对其应用重组人 TNF 治疗可改善病毒感染感染后的存活率,同时其得出结论认为 TNF- α 是粘附分子表达和将白细胞募集到炎症部位所必需的,缺乏 TNF 会导致病毒清除障碍。可见,TNF- α 对 FM 疾

病的发生、发展起着双重作用。

4 趋化因子

趋化因子是指能够吸引白细胞移行到感染部位的一些低分子量(多为 8~10kD)的蛋白质(如 IL-8、MCP-1 等),在炎症反应中具有重要作用。在病毒感染后,趋化因子 10(CXCL10)有促进心肌炎症发展的作用,初期水平明显升高,其通过调节自然杀伤细胞深入心肌及相关的干扰素- γ 的表达起到抑制病毒复制^[22],从而在初期起到保护心肌细胞、改善心脏功能的作用。而趋化因子 9、趋化因子 10、趋化因子 11(CXCL9、CXCL10、CXCL11)已被证明是有效的心力衰竭和左心室功能不全的生物标志物^[23-24],其血清分泌水平与 FM 的不良心肌重塑发展有紧密的病理生理学关系。

5 小结

FM 起病急骤,可在短期内出现心室射血功能降低,导致多器官损伤,在柯萨奇病毒 B3 病毒(CVB3)感染的实验小鼠心肌炎模型中,遗传易感性强的小鼠在血液中病毒已被清除后仍可出现 T 淋巴细胞激活,自身反应性 T 淋巴细胞破坏未感染的心肌细胞,造成严重心肌损害^[25],免疫反应的快速激活可导致心肌受损、心室功能的急速下降,在超声心动图上常表现为室壁运动减弱、左心功能减退、左室射血分数下降以及瓣膜反流等,心脏供血不足,影响相关器官功能,导致心外症状常为首发表现。而 IL 在内的细胞因子对免疫系统的激活运行起着重要作用,这为临床提供了关于 FM 发展的免疫机制思路,通过检测其血清细胞因子水平对患者预后评估有指导意义,有报道称低水平脂联素与 FM 患者较差的预后有紧密关联^[26];Dennert 等^[27]认为在细小病毒 B16 感染导致的心肌炎患者中在应用人免疫球蛋白治疗有效,IL-1 阻滞剂也被证明能有效对抗心肌炎症反应和改善心室功能^[8]。因此,通过调节细胞因子水平等免疫机制的方法治疗 FM 是目前可行的治疗思路,通过对非特异性免疫过程的研究可能会给 FM 治疗提供新的选择方向,比如皮质类固醇、人免疫球蛋白、环孢素等免疫调节治疗现已在临床上应用,而更多针对性的细胞因子调节治疗方法仍有待进一步的研究。

6 参考文献

- [1] 王颖,袁越,王勤,等.暴发性心肌炎 71 例临床特点分析[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(06):643-644. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2013.06.27.
- [2] Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, et al. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies[J]. Nat. Rev. Cardiol, 2015, 12(11): 670-680. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.108.
- [3] Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(2): 177-180. DOI:10.1136/archdischild-2014-308080.
- [4] Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis: diagnosis, aetiology and management[J]. Drugs, 2009, 69(10): 1287-1302. DOI:10.2165/00003495-200969100-00001.
- [5] Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1254-1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
- [6] Noji Y. Anakinra in Fulminant Myocarditis: Targeting Interleukin-1 and the Inflammasome Formation[J]. Crit Care Med, 2016, 44(8): 1630-1631. DOI:10.1097/CCM.0000000000001769.
- [7] Van Tassel BW, Arena RA, Toldo S, et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33438. DOI:10.1371/journal.pone.0033438.
- [8] Cavalli G, Pappalardo F, Mangieri A, et al. Treating Life-Threatening Myocarditis by Blocking Interleukin-1[J]. Crit Care Med, 2016, 44(8): e751-754. DOI:10.1155/2014/893106.
- [9] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(3): 418-426. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
- [10] Wu S, Sarcon A, Do K, et al. A Case of Myocarditis and Near-Lethal Arrhythmia Associated With Interleukin-2 Therapy[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2018, 6: 2324709617749622. DOI:10.1177/2324709617749622.
- [11] Chow S, Cove-Smith L, Schmitt M, et al. High-dose interleukin 2-induced myocarditis: can myocardial damage reversibility be assessed by cardiac MRI? [J]. J Immunother, 2014, 37(5): 304-308. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000036.
- [12] Thavendiranathan P, Verhaert D, Kendra KL, et al. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma[J]. Br J Radiol, 2011, 84(1001): e99-e102. DOI: 10.1259/bjr/13448473.
- [13] He S, Han LN, Wang YT, et al. The protective role of interleukin-6 monoclonal antibody on experimental autoimmune myocarditis and its mechanism[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2014, 30(2): 119-123.
- [14] Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure[J]. Cytokine, 2015, 74(1): 62-68. DOI:10.1016/j.cyto.2014.12.024.
- [15] Tanaka T, Kanda T, McManus BM, et al. Overexpression of interleukin-6 aggravates viral myocarditis: impaired increase in tumor necrosis factor- α [J]. J Mol. Cell Cardiol, 2001, 33(9): 1627-1635. DOI:10.1006/jmcc.2001.1428.
- [16] Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell re-

- sponses[J]. Immunity, 2003, 19(5): 641–644. DOI: 10.1016/S1074-7613(03)00296-6.
- [17] Yu Z, Huang Z, Sao C, et al. Bifidobacterium as an oral delivery carrier of interleukin-12 for the treatment of Coxsackie virus B3-induced myocarditis in the Balb/c mice[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(1): 125–130. DOI:10.1016/j.intimp.2011.10.022.
- [18] Fairweather D, Zhen H, Chongwen S, et al. IL-12 protects against coxsackievirus B3-induced myocarditis by increasing IFN- γ and macrophage and neutrophil populations in the heart[J]. J Immunol, 2005, 174(1): 261–269. DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.261.
- [19] Zhang W, Chancey AL, Tzeng HP, et al. The development of myocardial fibrosis in transgenic mice with targeted overexpression of tumor necrosis factor requires mast cell-fibroblast interactions[J]. Circulation, 2011, 124(19): 2106–2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.052399.
- [20] Adamson R, Yazici Y, Katz ES, et al. Fatal acute necrotizing eosinophilic myocarditis temporally related to use of adalimumab in a patient with relapsing polychondritis[J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(7): 386–389. DOI:10.1097/RHU.0b013e3182a701cb.
- [21] Huang CH, Jesus GV, George K, et al. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis[J]. Basic Res. Cardiol, 2009, 104(3): 228–237. DOI:10.1007/s00395-008-0765-5.
- [22] Altara R, Manca M, Brandão RD, et al. Emerging importance of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in cardiovascular diseases[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(7): 463–478. DOI:10.1042/CS20150666.
- [23] Altara R, Gu YM, Struijker-Boudier Harry AJ, et al. Left Ventricular Dysfunction and CXCR3 Ligands in Hypertension: From Animal Experiments to a Population-Based Pilot Study[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141394. DOI:10.1371/journal.pone.0141394.
- [24] Altara R, Marco M, Marleen HH, et al. CXCL10 Is a Circulating Inflammatory Marker in Patients with Advanced Heart Failure: a Pilot Study[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2016, 9(4): 302–314. DOI: 10.1007/s12265-016-9703-3.
- [25] Horwitz MS, La Cava A, Fine C, et al. Pancreatic expression of interferon- γ protects mice from lethal coxsackievirus B3 infection and subsequent myocarditis[J]. Nat Med, 2000, 6(6): 693–697. DOI:10.1038/76277.
- [26] Choi JO, Yun SH, Sung K, et al. Thioredoxin, adiponectin and clinical course of acute fulminant myocarditis[J]. Heart, 2011, 97(13): 1067–1073. DOI:10.1136/hrt.2010.219568.
- [27] Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load[J]. Antivir. Ther, 2010, 15(2): 193–201. DOI:10.3851/IMP1516.

(收稿日期:2018-12-18)

(本文编辑:严玮雯)

2019 年本刊推荐直接采用缩写的常用词汇

AIDS: 获得性免疫缺陷综合征

ALP: 碱性磷酸酶

ALT: 丙氨酸转氨酶

APTT: 活化部分凝血活酶时间

TT: 凝血酶时间

PT: 凝血酶原时间

AST: 天冬氨酸转氨酶

AUC: 曲线下面积

BMI: 体重指数

CV: 变异系数

DBil: 直接胆红素

ELISA: 酶联免疫吸附测定

ESR: 红细胞沉降率

FBS: 胎牛血清

GFR: 肾小球滤过率

Hb: 血红蛋白

HBeAg: 乙型肝炎病毒 e 抗原

HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原

HBV: 乙型肝炎病毒

HCV: 丙型肝炎病毒

HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

HIV: 人类免疫缺陷病毒

HLA: 人类白细胞抗原

ICU: 重症监护病房

IFN: 干扰素

IL: 白细胞介素

LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

MIC: 最小抑菌浓度

MRI: 磁共振成像

NF- κ B: 核因子- κ B

NK 细胞: 自然杀伤细胞

PaCO₂: 动脉血二氧化碳分压PaO₂: 动脉血氧分压

PBS: 磷酸盐缓冲液

PET: 正电子发射断层扫描

PLT: 血小板计数

PPD: 精制结核菌素试验

RBC: 红细胞计数

RCT: 随机对照试验

ROC 曲线: 接受者操作特征曲线

RT-PCR: 逆转录-聚合酶链反应

SARS: 严重急性呼吸综合征

T₃: 三碘甲状腺原氨酸T₄: 甲状腺素

TBil: 总胆红素

TC: 总胆固醇

TG: 甘油三酯

Th: 辅助性 T 淋巴细胞

TNF: 肿瘤坏死因子

WBC: 白细胞计数

WHO: 世界卫生组织

抗-HBe: 乙型肝炎病毒核心抗体

抗-HBe: 乙型肝炎病毒 e 抗体

抗-HBs: 乙型肝炎病毒表面抗体

抗-HCV: 丙型肝炎病毒抗体

抗-HIV: 人类免疫缺陷病毒抗体