

细胞因子与病毒性心肌炎

刘皇军 金立军 刘雪银 蕾 茹 杨学新 周 荣 何小玲

【摘要】 炎性细胞浸润和心肌细胞坏死、纤维化是病毒性心肌炎(VMC)最具特征性的病理改变,大量研究已表明其发生、发展与细胞因子的关系密切。细胞因子能直接介导免疫反应而造成心肌细胞不可逆的损伤,亦能对受病毒感染的心肌细胞起保护作用。多种细胞因子组成十分复杂的调节网络,相互促进或抑制,共同参与 VMC 的发病过程。

【关键词】 细胞因子;病毒性心肌炎;炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.005

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是一类主要由柯萨奇病毒引起的常见心肌疾病,多见于青壮年及儿童,病理表现为心肌细胞的变性坏死和心肌间质炎症,其发病机制至今仍未完全阐明。

1 巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)

MIF 作为一种重要的前炎症细胞因子,广泛参与炎症反应、免疫调节、皮肤创伤修复及心肌损伤等多种生理及病理生理反应^[1,2]。MIF 不仅抑制巨噬细胞游走、黏附、吞噬和聚集,还促进巨噬细胞在炎症局部浸润、增生、激活,通过调节细胞信号转导而促进某些细胞因子的表达,并使一氧化氮(NO)释放增加,磷脂酶 A2 的表达增强,间接增强巨噬细胞的功能,极大地促进机体的炎症反应和免疫应答^[3,4]。自身性免疫性心肌炎模型研究发现,模型组心肌 MIF 的 mRNA 和蛋白质表达水平显著高于正常对照组^[5]。这与 Matsui 等^[6]的研究结果相似。此外,他们发现实验组的血清 MIF 水平也显著升高。如用 MIF 中和抗体阻断 MIF 的表达,则可以明显减轻心肌的损伤程度,并降低心肌中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)的表达,提示 MIF 在 VMC 的发生、发展中起重要作用。

2 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)

OPN 是最早从骨基质中分离出来的一种细胞因子,通过与细胞表面的 CD44 分子的黏附,介导其

趋化作用,参与炎症浸润、细胞免疫、骨组织的矿化、肿瘤的生长转移、组织修复、血管重塑、细胞凋亡等。VMC 主要病理变化为心肌细胞的变性坏死和心肌纤维化,持续或重复感染发生心肌重塑则可进一步发展为扩张型心肌病。OPN 与心肌纤维化及重构密切相关^[7,8],巨噬细胞中早期 OPN 表达的增加是心肌重构与纤维化的决定性因素^[9]。轮状病毒感染 HT-29 肠上皮细胞株及柯萨奇病毒 B3(CVB3)感染心肌成纤维细胞,均可使 OPN 基因表达上调^[10,11]。在正常小鼠心脏组织中 OPN 的表达很少,当小鼠受 CVB3 感染患 VMC 后,OPN 的表达显著升高,且 OPN 的表达与单个核细胞的浸润成明显的正相关性。OPN 表达的升高又促进炎症细胞的募集,进一步加重心肌细胞的损伤。感染、损伤和缺氧等多种因素都能促进 OPN 的表达^[12]。巨噬细胞中 OPN 的高表达可能提示活跃的炎症进程,并可作为心脏纤维化与重构前炎症反应的生物标志物^[9]。

3 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)

IGF-1 是一种单链多肽类生长因子,在人体主要由肝脏分泌,部分来自组织的自分泌或旁分泌,对各种组织细胞都有明显的促生长发育作用^[13]。心肌组织本身也具有分泌 IGF-1 的能力。IGF-1 的释放受生长激素释放激素-生长激素-IGF-1-IGF 结合蛋白(IGFBP)轴的调控,可受细胞因子、体液 pH 值及炎症介质等多种因素影响^[14]。小鼠感染 CVB3 病毒后,炎症及其引起的免疫反应使心肌组织出现不同程度的炎性病变及坏死,血液及心肌组织中 IGF-1 和

IGF-1 受体、IGFBP3 等相关蛋白表达增高^[15]。VMC 存在心肌细胞凋亡现象, IGF-1 能促进心肌细胞增生和抗心肌细胞凋亡, 减少心肌细胞的损伤^[16]。大量研究表明, IGF-1 在 VMC 发病过程中对心肌细胞具有保护作用, 但其确切保护机制有待进一步研究, 有研究认为 IGF-1 可能通过三磷酸肌醇/苏氨酸激酶 (PI3/Akt) 信号途径抑制凋亡^[17]。

4 白细胞介素-18(IL-18)

IL-18 是一种多效细胞因子, 由活化的巨噬细胞、枯否细胞、角质细胞等产生, 其缺乏分泌蛋白所具有的信号肽, 在半胱天氨酶-1 (Caspase-1) 和其他酶的作用下转变为具有生物活性的分子, 参与机体的炎症反应、免疫应答, 增强杀伤肿瘤细胞及抗细菌和病毒的能力。γ-干扰素 (IFN-γ) 在 VMC 患者血清中明显升高, IL-18 的抗病毒作用是通过刺激人类和动物的 T 细胞分泌 IFN-γ, 抗 IL-18 抗体则可抑制 IFN-γ 的产生^[18-20]。此外, 高表达的 IL-18 结合蛋白 (IL-18BP) 在转基因鼠中能有效地中和 IL-18, 对不同的炎性刺激起保护作用^[21], 这些均说明 IL-18 与免疫性疾病有关。VMC 患者的血清 IL-18、TNF-α 水平显著升高, 且血清 IL-18 与 TNF-α 水平呈正相关。VMC 患者存在细胞免疫功能紊乱, IL-18、TNF-α 增高可能与其发生、发展有关, 并可作为评估病情和判断预后的指标^[22]。

5 TNF-α

TNF-α 参与炎症反应和免疫应答、抗肿瘤、内毒素性休克、动脉硬化、静脉血栓形成和脉管炎等病理过程, 可显著增加白细胞、心肌细胞及血管内皮细胞膜免疫黏附分子的表达, 促进大量淋巴细胞向心肌浸润, 参与心血管疾病, 尤其是 VMC 的发病机制^[23]。VMC 小鼠心肌组织 TNF-α mRNA 与蛋白表达水平上调。对感染小鼠注射 TNF-α, 可明显加重心肌坏死和炎性细胞的浸润程度, 与心肌损害密切相关。相反, 给感染小鼠注射重组人抗 TNF-α 抗体则可明显减轻其心肌病变, 提高生存率^[24, 25]。TNF-α 损伤心肌的机制可能与 3 方面因素有关: (1) 参与炎症反应, 促使单核、中性粒细胞在炎症部位的附着聚集; (2) 激活巨噬细胞、T 淋巴细胞产生细胞毒作用; (3) 心肌局部 TNF-α 可能通过破坏心肌细胞内钙稳态而导致细胞死亡或功能下降, 也可能启动凋亡信号通路, 诱导心肌细胞凋亡^[26, 27]。阐明 TNF-α 与 VMC 发病机制的相关性及其确切机制, 对过度表达的 TNF-α 进行干预, 可能成为治疗

VMC 的新策略^[28]。

随着对各种细胞因子的深入研究, 进一步阐明细胞因子与 VMC 发病的具体机制, 将为 VMC 的预防和免疫调节治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] 贺海波, 石孟琼. 巨噬细胞移动抑制因子及其在缺血性心肌损伤中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(5): 895-898.
- [2] Cherepkova OA, Lyutova EM, Eronina TB, et al. Chaperone-like activity of macrophage migration inhibitory factor[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(1): 43-55.
- [3] Aeberli D, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoid sensitivity [J]. Rheumatology, 2006, 45(8): 937-943.
- [4] Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, et al. The macrophage migration inhibitory factor- glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity [J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(6): 1267-1280.
- [5] 刘佩友, 于小华, 李双杰, 等. 巨噬细胞移动抑制因子在病毒性心肌炎中的作用及黄芪甲苷干预研究[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(1): 18-21.
- [6] Matsui Y, Okamoto H, Jia N, et al. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(2): 557-566.
- [7] Collins AR, Schnee J, Wang W, et al. Osteopontin modulates angiotensin II-induced fibrosis in the intact murine heart[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(9): 1698-1705.
- [8] Szalay G, Sauter M, Haberland M, et al. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host[J]. Circ Res, 2009, 104(7): 851-859.
- [9] Klingel K, Kandolf R. Osteopontin: a biomarker to predict the outcome of inflammatory heart disease [J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(2): 195-202.
- [10] Rollo EE, Hempson SJ, Bansal A, et al. The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea [J]. J Virol, 2005, 79(6): 3509-3516.
- [11] 孙跃女, 陈淳媛, 杨作成, 等. 柯萨奇病毒性 B3 诱导体外培养心肌成纤维细胞增殖与骨桥蛋白表达 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(12): 930-931.
- [12] 印芳颖, 孙景辉, 韩燕燕. 病毒性心肌炎心肌组织中骨桥蛋白表达的研究 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(9): 710-711.
- [13] Leroith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(3): 302-310.
- [14] Bright GM, Mendoza JR, Rosenfeld RG. Recombinant human insulin-like growth factor-1 treatment: ready for primetime [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009, 38(3): 625-638.
- [15] 何春枝, 李双杰. 黄芪甲苷对急性病毒性心肌炎小鼠 IGF-1 及相关蛋白表达的作用研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011,

- 13(9):751-754.
- [16] 顾 坚,李堰松,王大斌. 胰岛素样生长因子-1 在病毒性心肌炎小鼠中的变化及对心肌的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(1):35-36, 38.
- [17] Metsuzaki H, Tamatani M, Mitsuda N, et al. Activation Akt kinase inhibits apoptosis and changes in Bcl-2 and Bax expression induced by nitric oxide in primary hippocampal neurons[J]. J Neurochem, 1999, 73(5):2037-2046.
- [18] Samuel CE. Antiviral actions of interferons[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 14(4):778-809.
- [19] Price SJ, Sopp P, Howard CJ, et al. Workshop cluster 1 + gammadelta T-cell receptor T cells from calves express high levels of interferon-gamma in response to stimulation with interleukin-12 and -18 [J]. Immunology, 2007, 120 (1): 57-65.
- [20] Hamasaki T, Hashiguchi S, Ito Y, et al. Human anti-human IL-18 antibody recognizing the IL-18-binding site 3 with IL-18 signaling blocking activity[J]. J Biochem, 2005, 138(4): 433-442.
- [21] Fantuzzi G, Banda NK, Guthridge C, et al. Generation and characterization of mice transgenic for human IL-18-binding protein isoform a[J]. J Leukoc Biol, 2003, 74(5):889-896.
- [22] 陈四毛. 病毒性心肌炎患者血清 IL-18、TNF- α 水平的变化研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(6):930-931.
- [23] Shijie Z, Moriya J, Yamakawa J, et al. Mao-to Prolongs the Survival of and Reduces TNF-alpha Expression in Mice with Viral Myocarditis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2010, 7(3): 341-349.
- [24] Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis [J]. Eur Heart J, 2008, 29(17): 2073- 2082.
- [25] Huber SA, Sartini D. Roles of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the p55 TNF receptor in CD1d induction and coxsackievirus B3-induced myocarditis [J]. J Virol, 2005, 79(5): 2659-2665.
- [26] 李 昭,朱 华. 细胞因子在病毒性心肌炎中的作用[J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 29(4):309-312.
- [27] Magnani JW, Dec GW. Myocarditis; Current Trends in Diagnosis and Treatment[J]. Circulation, 2006, 113(6):876-890.
- [28] Knowlton KU. CVB infection and mechanisms of viral cardiomyopathy[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2008, 323(1):315-335.

(收稿:2011-11-14 修回:2011-12-28)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 194 页)

参 考 文 献

- [1] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. Nat Med, 2007, 13(6): 688-694.
- [2] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials[J]. Lancet, 2003, 361(9351):13-20.
- [3] Bujak M, Dobaczewski M, Chatila K, et al. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling [J]. Am J Pathol, 2008, 173(1): 57-67.
- [4] Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 373(1):30-35.
- [5] Zhang Y, Sun Q, He B, et al. Anti-inflammatory effect of hydrogen-rich saline in a rat model of regional myocardial ischemia and reperfusion[J]. Int J Cardiol, 2011, 148(1): 91-95.
- [6] Sun Q, Kang Z, Cai J, et al. Hydrogen-rich saline protects myocardium against ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2009, 234(10): 1212-1219.
- [7] Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(1): 487-492.
- [8] Maher P, Salgado KF, Zivin JA, et al. A novel approach to screening for new neuroprotective compounds for the treatment of stroke[J]. Brain Res, 2007, 1173: 117-125.
- [9] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance [J]. Nutr Res, 2008, 28(3): 137-143.
- [10] Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(4): 1195-1198.
- [11] Schibilsky D, Beyersdorf F, Goebel U. Amelioration of rat cardiac cold ischemia/reperfusion injury with inhaled hydrogen or carbon monoxide, or both[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(12):1442; discussion 1442-1443.
- [12] Qian L, Cao F, Cui J, et al. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice [J]. J Radiat Res, 2010, 51(6): 741-747.

(收稿:2012-03-20 修回:2012-05-28)

(本文编辑:金谷英)