

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.003
文章编号: 1005-8982 (2019) 24-0015-07

白细胞介素-17对脱氧皮质酮/盐诱导的高血压 心肌纤维化大鼠巨噬细胞极化的影响*

周俊岭¹, 范彬², 马礼坤¹

(1. 中国科学技术大学附属第一医院 心血管内科, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽医科大学
第四附属医院 心血管内科, 安徽 合肥 230041)

摘要: **目的** 探讨脱氧皮质酮(DOC)/盐诱导的高血压心肌纤维化(MF)大鼠中白细胞介素-17(IL-17)对巨噬细胞极化的作用。**方法** 30只雄性清洁级SD大鼠予右肾切除处理, 术后用含0.1%氯化钾和1%氯化钠的饮水灌胃2周, 随机分成对照组、DOC组、DOC+IL-17抗体组。使用尾套法测量大鼠动脉收缩压, 1次/2周; 天狼猩红染色法检测心肌间质纤维化程度; 免疫组织化学法观察心肌组织CD11c、CD206表达; 逆转录聚合酶链反应检测诱导性一氧化氮合酶(iNOS)、精氨酸酶1(Arg1)mRNA的表达; Western blotting检测各组IL-17、iNOS和Arg1蛋白表达。**结果** 各组收缩压比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。DOC组心肌间质胶原面积/视野总面积比值较对照组增加($P < 0.05$); 使用IL-17抗体中和干预治疗后, DOC+IL-17抗体组心肌间质胶原面积/视野总面积比值较DOC组减少($P < 0.05$)。DOC组iNOS、Arg1 mRNA相对表达量和IL-17、iNOS、Arg1、CD11c、CD206蛋白相对表达量较对照组升高($P < 0.05$), 使用IL-17抗体中和后, DOC+IL-17抗体组iNOS、Arg1 mRNA相对表达量较DOC组降低($P < 0.05$), IL-17、iNOS、Arg1、CD11c和CD206蛋白相对表达量较DOC组降低($P < 0.05$)。**结论** DOC/盐诱导的高血压大鼠MF中巨噬细胞极化很可能与IL-17有关。

关键词: 白细胞介素-17; 脱氧皮质酮; 炎症

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

Effect of interleukin-17 on macrophage polarization in myocardial fibrosis of DOC/salt hypertensive rats*

Jun-ling Zhou¹, Bin Fan², Li-kun Ma¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230031, China; 2. Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of interleukin-17 (IL-17) on macrophage polarization in DOC/salt hypertensive rats. **Methods** Thirty male right uninephrectomized SD rats were treated with 0.1% KCl and 1% NaCl in the drinking water for 2 weeks and randomly divided to three groups: vehicle control rats (CON group); DOC treated group (DOC group); DOC and IL-17 antibody treated group (DOC+ IL-17 antibody group). Systolic blood pressure (SBP) was measured biweekly using the tail-cuff method. The extent of myocardial interstitial fibrosis was analyzed by sirius red staining. CD11c and CD206 were analyzed by immunohistochemistry. Expressions of mRNA of inducible nitric oxide synthases (iNOS) and arginase 1 (Arg1) were determined by real time PCR.

收稿日期: 2019-06-25

* 基金项目: 2016年安徽省科技攻关计划项目(No.: 1604a0802074)

[通信作者] 马礼坤, E-mail: lkma119@163.com; Tel: 0551-62283339

Western blotting assay was performed to detect the protein expression of IL-17, iNOS and Arg1. **Results** There was significant difference in systolic blood pressure among three groups ($P < 0.05$). The ratio of collagen area to total area of visual field in doc group was higher than that in control group ($P < 0.05$); after neutralization with IL-17 antibody, the ratio of collagen area to total visual field area in the doc + IL-17 antibody group was lower than that in the doc group ($P < 0.05$). The expression of iNOS and Arg1 mRNA and the expression of IL-17, iNOS, Arg1, CD11c and CD206 protein were increased in DOC group compared with CON group ($P > 0.05$). After neutralizing with IL-17 antibody, the expression of iNOS and Arg1 mRNA in DOC+IL-17 antibody group was significantly lower than that of the DOC group ($P < 0.05$), and the expression of IL-17, iNOS, Arg1, CD11c and CD206 protein was decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** Macrophage polarization is likely to be associated with IL-17 in DOC/salt hypertensive rats.

Keywords: interleukin-17; deoxycorticosterone; inflammation

心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是心肌组织中类成纤维细胞过度增殖, 大量合成细胞外基质的病理过程^[1-2]。既往在脱氧皮质酮 (Deoxycorticosterone, DOC) / 盐诱导的大鼠 MF 中观察到显著的炎症反应^[2-3]。巨噬细胞是炎症反应的主要载体, 有研究显示 MF 心肌组织中巨噬细胞浸润明显, 但其如何聚集激活和极化较少报道^[3-4]。当前探讨白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 对免疫炎症反应的调控作用已成为研究的热点之一^[5]。有研究表明 IL-17 在 MF 中发挥重要作用, 但是否对巨噬细胞有调控作用鲜有报道^[6-7]。本研究通过复制 DOC/ 盐诱导的高血压 MF 大鼠模型, 观察 IL-17 对巨噬细胞极化状态和心肌组织炎症反应的影响, 探讨 IL-17 对巨噬细胞的极化作用。

1 材料与方法

1.1 动物

30 只雄性 SD 大鼠 (体重 180 ~ 240 g) 由安徽医科大学动物实验中心提供, 清洁级环境饲养。

1.2 主要试剂和仪器

DOC 购自美国 Sigma 公司, 注射用大豆油购自浙江田雨山大豆油开发有限公司, 免疫组织化学 SP 试剂盒、DAB 显色剂及免疫印迹 BCA 定量试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司, CD206、CD11c、诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、精氨酸酶 1 (Arginase 1, Arg1) 及内参照 (β -actin) 一抗购自美国 Millipore 公司, iNOS、Arg1 引物由上海生工生物工程有限公司合成 (见表 1)^[8], mRNA 提取试剂盒购自德国 Qiagen 公司, 逆转录试剂盒及染料法逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司, ABI Step One Plus System RT-PCR 仪由安徽医科大学基础医学院寄生虫学教研室提供。

表 1 iNOS 和 Arg1 的引物序列

基因	引物序列	长度 / bp
iNOS	正向: 5' -CGTTGGATTGAGCAGAAGTG-3'	309
	反向: 5' -CATGCAAAATCTCTCCACTGCC-3'	
Arg1	正向: 5' -GGAATCTGCATGGCAACCTGTGT-3'	140
	反向: 5' -AGGCTCTACGTCTCGCAAGCCA-3'	
GADPH	正向: 5' -CCACCTTTGACGCTGGG-3'	66
	反向: 5' -CATACCAGGAAATGAGCTTGACA-3'	

1.3 高血压 MF 大鼠的模型复制

采用 10% 水合氯醛 (400 mg/kg) 对大鼠进行腹腔麻醉后实施右肾切除术, 术后用含 0.1% 氯化钾和 1% 氯化钠的饮水灌胃 2 周, 随机分成对照组、DOC 组及 DOC+IL-17 抗体组, 每组 10 只。对照组: 大豆油皮下注射, 1 次 / 4 d, 生理盐水腹腔注射, 1 次 / 周; DOC 组: 皮下注射 DOC 60 mg/kg, 1 次 / 4 d, 生理盐水腹腔注射, 1 次 / 周; DOC+IL-17 抗体组: 皮下注射 DOC 60 mg/kg, 1 次 / 4 d, 同时给予 IL-17 特异性抗体 (150 μ g / 鼠) 腹腔注射, 1 次 / 周。对照组和 DOC 组腹腔注射盐水与 IL-17 特异性抗体体积相同; 各组皮下注射大豆油体积一致。动物模型复制周期为 14 d。实验开始前和实验第 14 天分别采用尾套法测量各组大鼠收缩压。动物模型复制周期结束后, 予 10% 水合氯醛 400 mg/kg 腹腔麻醉后处死各组大鼠, 摘取心脏, 切下心室。将心室分成 3 份, 1 份放入 4% 多聚甲醛溶液中固定, 石蜡包埋切片后做 HE 染色、苦味酸-天狼猩红胶原染色和免疫组织化学染色。另 2 份 (心尖部) 放入 -80℃ 冰箱冻存, 备用于 RT-PCR 和 Western blotting。

1.4 MF 检测

按照苦味酸-天狼猩红胶原染色法流程对石蜡切

片逐步染色, 烤片、封片后使用尼康显微镜照相系统拍照, 各组随机选取图像。以心肌间质胶原面积/视野总面积比值表示心肌间质纤维化程度, 采用 Image Pro Plus 6.0 图像分析软件测量。

1.5 心肌组织炎症病理改变

取出部分左心室心肌组织后, 直接浸于 4% 多聚甲醛中固定 24 h 充分水洗, 脱水, 石蜡包埋后将大鼠左室心肌组织切成 4 μm 厚的薄片, 置于防脱载玻片上烤片备用。石蜡切片进行 HE 染色, 观察心肌组织炎症反应情况。

1.6 免疫组织化学法检测 M1 型、M2 型巨噬细胞的表达

石蜡切片采用柠檬酸盐修复液 95℃ 修复 10 min, 3% 双氧水 37℃ 封闭 8 min, 10% 山羊血清 37℃ 封闭 30 min, 分别滴加 CD11c (1 : 400)、CD206 (1 : 400) 一抗 4℃ 孵育过夜, 先后滴加生物素化二抗工作液和辣根标记链酶卵白素工作液 37℃ 孵育 25 min, 然后二氨基联苯胺显色。各步骤间用磷酸盐缓冲液充分洗涤 5 次, 4 min/次, 苏木精复染 6 min, 脱水、透明并封片。磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。使用尼康显微镜照相系统随机选取阳性表达区内 10 个视野, 在 200 倍视野下拍摄图像。利用 Image Pro Plus 6.0 图像分析软件计算 CD11c、CD206 的积分光密度值 (integral optical density, IOD), 每张切片取平均值。

1.7 RT-PCR 检测 iNOS 和 Arg1 mRNA 的表达

取适量的左心室心肌组织研磨成匀浆液, 按照 Qiagen RNA 提取试剂盒说明书步骤提取总 RNA, 紫外分光光度计检测所提取总 RNA 的纯度及浓度。取 5 μl RNA, 逆转录合成 cDNA。根据 RT-PCR 试剂盒和 RT-PCR 仪推荐的反应体系进行实时定量扩增。反应体系为 20 μl , 反应条件: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 共 40 个循环。采用 RT-PCR 仪对各个样品得到的反应结果进行分析并得出 Ct 值, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法对 iNOS 和 Arg1 mRNA 表达水平进行相对定量。

1.8 Western blotting 检测 IL-17、iNOS 和 Arg1 蛋白的表达

用 RIPA 组织裂解液提取左心室心肌组织总蛋白, BCA 法测定总蛋白浓度, 加入蛋白上样缓冲液, 加热变性后电泳, 印迹转移至聚偏二氟乙烯膜 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜, 漂洗、封闭后, 将

PVDF 膜放入一抗稀释液中 4℃ 缓慢摇晃孵育过夜。将 PVDF 膜放入相应的二抗稀释液中, 室温反应 2 h, 采用辣根过氧化物酶 HRP-ECL 底物发光试剂对蛋白进行显色, 每步骤间充分漂洗, 在暗室中曝光后完全定影, 通过凝胶成像系统扫描分析定影后的条带光密度 (optical density, OD)。利用 Image Pro Plus 6.0 图像分析系统计算每个蛋白条带 OD 值。同样的方法检测内参照 β -actin 蛋白, 样本目的蛋白相对含量 = 目的蛋白条带 OD 值 / β -actin 条带 OD 值。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步的两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠收缩压比较

SD 大鼠右肾切除术后, 对照组、DOC 组及 DOC+IL-17 组第 0 天的收缩压分别为 (134 ± 12)、(139 ± 11) 和 (130 ± 11) mmHg, 第 14 天分别为 (132 ± 5)、(164 ± 5) 和 (160 ± 10) mmHg, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的收缩压比较, 差异有统计学意义 ($F = 59.063$, $P = 0.000$); ②各组收缩压比较, 差异有统计学意义 ($F = 17.566$, $P = 0.000$), DOC 组与 DOC+IL-17 组收缩压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ③各组收缩压的变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 18.323$, $P = 0.000$)。

2.2 各组大鼠 MF 程度

大鼠心肌间质胶原纤维呈红色, 其余心肌组织呈黄色。苦味酸-天狼猩红胶原染色法结果显示: 对照组心肌间质胶原面积/视野总面积比值为 (3.136 ± 1.389) %、DOC 组为 (32.139 ± 25.300) %、DOC+IL-17 抗体组为 (4.540 ± 1.150) %, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 247.647$, $P = 0.000$)。进一步两两比较, 经 LSD-*t* 检验, DOC 组较对照组增加 ($P < 0.05$); 使用 IL-17 抗体中和干预治疗后, DOC+IL-17 抗体组心肌间质胶原面积/视野总面积比值较 DOC 组减少 ($P < 0.05$)。见图 1、2。

2.3 各组大鼠心肌组织炎症反应

对照组大鼠左心室心肌细胞排列有序, 而 DOC

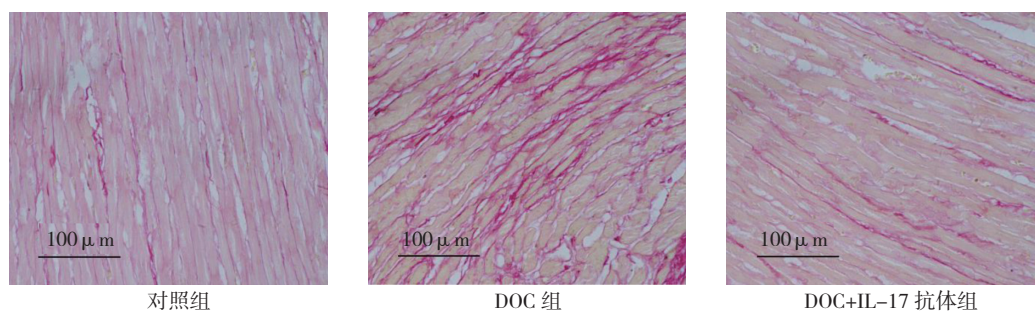
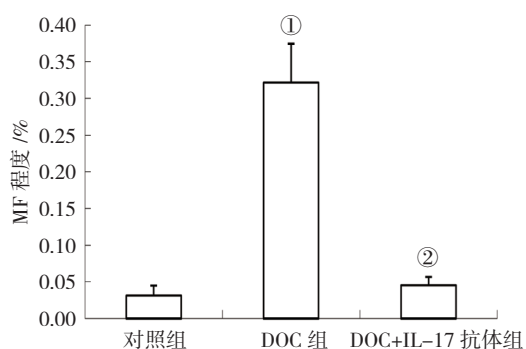


图 1 各组大鼠 MF 程度



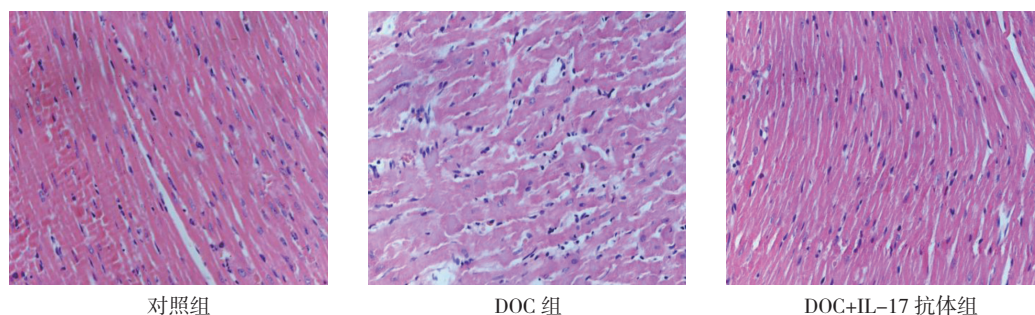
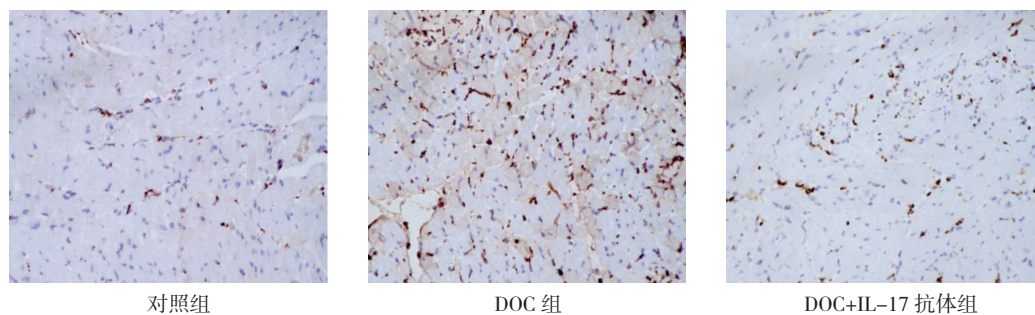
①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 DOC 组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠 MF 程度比较 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组心肌细胞排列紊乱,大量炎症细胞浸润并伴有纤维化瘢痕组织形成;经 IL-17 抗体中和干预后,DOC+IL-17 抗体组心肌细胞排列基本有序,有少量炎症细胞浸润。见图 3。

2.4 各组大鼠巨噬细胞浸润情况

以 CD11c 阳性表达细胞代表 M1 型巨噬细胞浸润情况,以 CD206 阳性表达细胞代表 M2 型巨噬细胞浸润情况,结果:①各组 CD11c 的 IOD 值比较,经方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进一步两两比较经 LSD- t 检验,DOC 组 CD11c 的 IOD 值较对照组增加 ($P < 0.05$);使用 IL-17 抗体中和干预治疗后,DOC+IL-17 抗体组 CD11c 的 IOD 值较 DOC 组减少 ($P < 0.05$)。②各组 CD206 的 IOD 值比较,经方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进一步两两比较经 LSD- t 检验,DOC 组 CD206 的 IOD 值较对照组增加 ($P < 0.05$);使用 IL-17 抗体中和干预治疗后,DOC+IL-17 抗体组 CD206 的 IOD 值较 DOC 组减少 ($P < 0.05$)。见图 4 ~ 6 和表 2。

图 3 各组大鼠心肌组织病理切片 (HE 染色 $\times 200$)图 4 各组大鼠心肌组织 CD11c 阳性表达 (免疫组织化学 $\times 200$)

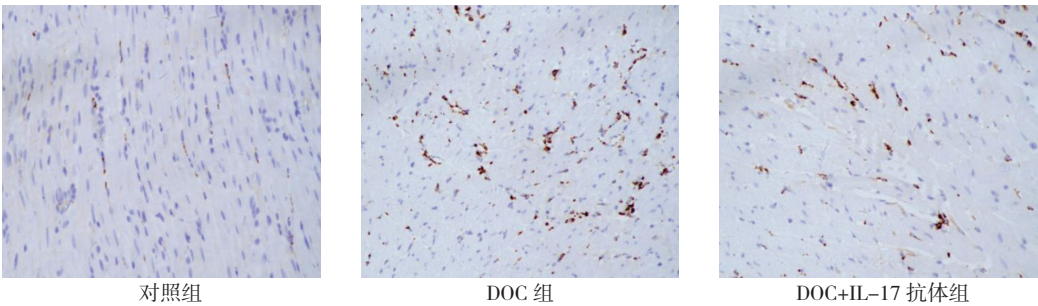
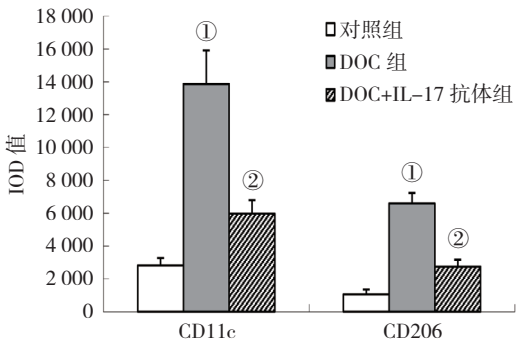


图 5 各组大鼠心肌细胞 CD206 阳性表达 (免疫组织化学 × 200)



①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 DOC 组比较, $P < 0.05$ 。

图 6 各组大鼠 CD11c、CD206 IOD 值比较 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

表 2 各组大鼠 CD11c、CD206 的 IOD 值比较 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

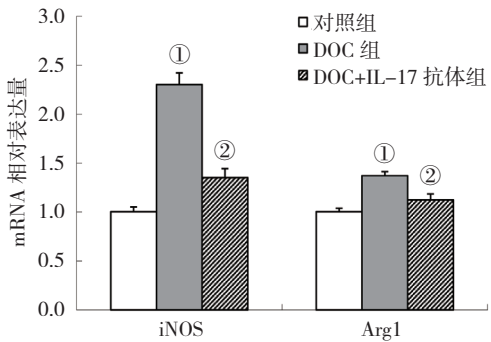
组别	CD11c	CD206
对照组	2 812.173 ± 459.245	1 059.458 ± 305.194
DOC 组	13 876.401 ± 2 046.109	6 586.125 ± 647.570
DOC+IL-17 组	5 963.516 ± 847.240	2 754.287 ± 421.503
F 值	194.514	345.888
P 值	0.000	0.000

2.5 各组大鼠 iNOS 和 Arg1 mRNA 相对表达量比较

M1 型巨噬细胞分泌 iNOS, M2 型巨噬细胞主要分泌 Arg1。各组 iNOS 和 Arg1 mRNA 相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步的两两比较经 LSD- t 检验, DOC 组 iNOS 和 Arg1 mRNA 相对表达量较对照组升高 ($P < 0.05$); 使用 IL-17 抗体中和干预治疗后, DOC+IL-17 抗体组 iNOS 和 Arg1 mRNA 相对表达量较 DOC 组降低 ($P < 0.05$)。见图 7 和表 3。

2.6 各组大鼠 IL-17、iNOS 和 Arg1 蛋白相对表达量比较

各组 IL-17、iNOS 和 Arg1 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 进一步的两两比较经 LSD- t 检验, DOC 组 IL-17、iNOS 和



①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 DOC 组比较, $P < 0.05$ 。

图 7 各组大鼠 iNOS 和 Arg1 mRNA 的相对表达量比较 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

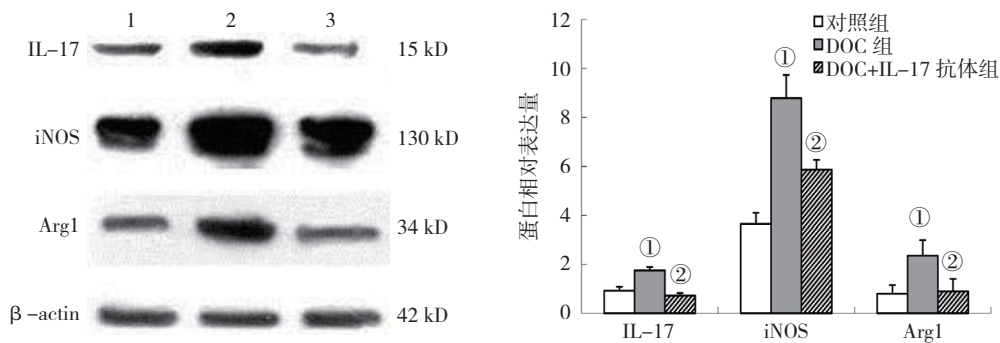
表 3 各组大鼠 iNOS 和 Arg1 mRNA 相对表达量比较 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	iNOS	Arg1
对照组	1.003 ± 0.051	1.002 ± 0.036
DOC 组	2.302 ± 0.118	1.371 ± 0.041
DOC+IL-17 组	1.351 ± 0.092	1.123 ± 0.062
F 值	556.148	157.140
P 值	0.000	0.000

Arg1 蛋白相对表达量较对照组升高 ($P < 0.05$); 使用 IL-17 抗体中和干预治疗后, DOC+IL-17 抗体组 iNOS 和 Arg1 蛋白相对表达量较 DOC 组降低 ($P < 0.05$)。见表 4 和图 8。

表 4 各组大鼠 IL-17、iNOS 和 Arg1 蛋白相对表达量比较 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17	iNOS	Arg1
对照组	0.924 ± 0.151	3.645 ± 0.456	0.8023 ± 0.346
DOC 组	1.751 ± 0.138	8.785 ± 0.948	2.3472 ± 0.643
DOC+IL-17 组	0.725 ± 0.102	5.864 ± 0.397	0.895 ± 0.507
F 值	163.218	157.515	28.585
P 值	0.000	0.000	0.001



1: 对照组, 2: DOC 组, 3: DOC+IL-17 组; ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 DOC 组比较, $P < 0.05$ 。

图 8 各组大鼠 IL-17、iNOS 和 Arg1 蛋白相对表达量比较 ($n=10$)

3 讨论

IL-17 是由 Th17 细胞分泌的一种炎症介质,其通过调节促炎细胞因子、趋化因子等表达,促进巨噬细胞等炎症细胞浸润,从而诱导组织炎症反应的发生、放大^[9]。MF 过程中存在低度炎症反应,炎症反应通过炎症细胞的聚集、激活,导致心脏成纤维细胞异常增殖,被认为是心室重构的起始因子^[10-11]。巨噬细胞是心脏主要炎症细胞,在启动炎症反应中发挥重要作用。健康心脏组织中,巨噬细胞占总细胞数的 1% ~ 5%,但心肌损伤后,其数量显著增加^[12-13]。巨噬细胞具有高度可塑性和分化潜能,在不同组织微环境中,可以发生表型、功能的极化,呈现出不同功能,这是巨噬细胞在 MF 中发挥作用的关键因素^[14]。本研究通过复制 DOC/ 盐诱导的高血压性大鼠模型,应用 IL-17 抗体干预,发现 IL-17 可能通过介导巨噬细胞极化,发挥促炎和促纤维化作用。

巨噬细胞的亚型受其极化状态的调控,而巨噬细胞不同的亚型在组织中的聚集和激活方式不同^[15]。巨噬细胞大致分为 2 类: M1 型和 M2 型,分别发挥不同的作用,且其极化状态受多种因素调节,这对于疾病的治疗具有重要意义^[16-17]。M1 型特征性表达 CD11c,可分泌 iNOS、IL-1 等促炎细胞因子,具有细胞毒性,也会导致机体的炎症损伤,发挥促炎作用。M2 型高表达 CD206,主要分泌 Arg1、IL-4 等,起到组织修复等作用^[18]。在不同微环境下,巨噬细胞可激活极化为 M1 型或 M2 型,不同的表型之间可相互转换^[19]。有研究显示,在心肌缺血早期,以 M1 型巨噬细胞募集为主,加速心肌的凋亡,而在心肌缺血中晚期,以 M2 型巨噬细胞募集为主,参与 MF 的发生,这表明巨噬细胞的极化状态改变是介导巨噬细胞聚集和激活的重要机

制^[20]。而前期研究均笼统地将各型巨噬细胞混在一起,未充分重视巨噬细胞极化对 MF 的重要作用,本研究以 CD11c 和 CD206 分别标记 2 种巨噬细胞,显示在 DOC/ 盐诱导的 MF 大鼠中, M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞均增加, M1 型巨噬细胞增加更加明显,提示 M1 型巨噬细胞在 MF 炎症反应阶段发挥重要作用。

近年来新发现一类 CD4⁺T 细胞亚群,其功能特征与之前发现的 Th 细胞亚群 Th1、Th2 不同,主要分泌 IL-17,诱导机体局部组织炎症反应的发生、放大和级联反应^[5, 21]。当前探讨 IL-17 阳性的细胞对免疫炎症反应的调控作用已成为研究热点之一^[22-23]。有研究表明, IL-17 参与病毒性心肌炎、肝脏纤维化等多种疾病的病理过程^[24]。有报道表明, IL-17 在 MF 中发挥重要作用^[25]。其作用机制不明确,是否对影响巨噬细胞的极化尚无报道。有研究提示 IL-17 在 DOC/ 盐诱导的 MF 进程中表达水平升高,抑制 IL-17 表达能减轻纤维化进程^[26]。本研究亦显示 MF 大鼠在 IL-17 表达增加的同时 M1 型巨噬细胞表达同时增加,应用 IL-17 抗体干预后,随着 IL-17 减少, M1 型巨噬细胞表达亦减少,心肌间质胶原蛋白量同时减少,很可能说明 IL-17 通过介导巨噬细胞的极化在 MF 中发挥重要作用。

综上所述,在 DOC/ 盐诱导的 MF 大鼠中, IL-17 和巨噬细胞表达均增加,发挥重要作用,伴随 IL-17 的中和, M1 型巨噬细胞数量随之减少,表明巨噬细胞极化很可能与 IL-17 有关,而 IL-17 具体调控巨噬细胞极化的机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] WYNN T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis[J]. J Pathol, 2008, 214(2): 199-210.

- [2] 范彬, 马礼坤, 李谦, 等. 伊马替尼减轻脱氧皮质酮诱导的大鼠 MF 与 PDGFs/PDGFRs 信号通路有关[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(3): 430-437.
- [3] BIN F, LIKUN M A, QIAN L I, et al. Correlation between platelet-derived growth factor signaling pathway and inflammation in desoxycorticosterone-induced salt-sensitive hypertensive rats with myocardial fibrosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(11): 2468-2475.
- [4] NAHRENDORF M, SWIRSKI F K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart[J]. *Circulation Research*, 2013, 112(12): 1624-1633.
- [5] PAPOTTO P H, RIBOT J C, SILVA-SANTOS B. IL-17+ $\gamma\delta$ T cells as kick-starters of inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6): 604-611.
- [6] WU L, ONG S F, TALOR M V, et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2014, 211(7): 1449-1464.
- [7] LIU Y, ZHU H, SU Z, et al. IL-17 contributes to cardiac fibrosis following experimental autoimmune myocarditis by a PKC β /Erk1/2/NF- κ B-dependent signaling pathway[J]. *International Immunology*, 2012, 24(10): 605-612.
- [8] PANG X, SONG H, ZHANG Q, et al. Hepatitis C virus regulates the production of monocytic myeloid-derived suppressor cells from peripheral blood mononuclear cells through PI3K pathway and autocrine signaling[J]. *Clin Immunol*, 2016, 25, 164: 57-64.
- [9] KONG Q, XUE Y, WU W, et al. IL-22 exacerbates the severity of CVB3-induced acute viral myocarditis in IL-17A deficient mice[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1329-1335.
- [10] RAMOS G, HOFMANN U, FRANTZ S. Myocardial fibrosis seen through the lenses of T-cell biology[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2016, 92: 41-45.
- [11] WONG C, FALKCNHAM A, MYCRS T, et al. Recruitment of pro-inflammatory Ly6ChighCCR2+ monocytes to the myocardium is critical to the development of hypertension related myocardial fibrosis[J]. *Circulation Journal*, 2016: 17949.
- [12] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 161-166.
- [13] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M. Macrophage-stem cell crosstalk after myocardial infarction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(20): 1902-1904.
- [14] YANG H T, WANG J, LIU M, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors repair infarcted hearts through modulation of macrophages via activation of STAT6[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 11.
- [15] OLEFSKY J M, GLASS C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance[J]. *Ann Rev Physiol*, 2010, 72: 219-246.
- [16] MARTINEZ F O, SICA A, MANTOVANI A, et al. Macrophage activation and polarization[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-461.
- [17] WANG X, HAUSDING M, WENG S Y, et al. Gliptins suppress inflammatory macrophage activation to mitigate inflammation, fibrosis, oxidative stress, and vascular dysfunction in models of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(2): 87-109.
- [18] MENG Q, LIU J, LIN F, et al. IL-17 contributes to the pathogenesis of obliterative bronchiolitis via regulation of M1 macrophages polarization in murine heterotopic trachea transplantation models[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 51-60.
- [19] FERNÁNDEZ-VELASCO M, GONZÁLEZ-RAMOS S, BOSCA L. Involvement of monocytes/macrophages as key factors in the development and progression of cardiovascular diseases[J]. *Biochem J*, 2014, 458(2): 187-193.
- [20] HU J, HUANG C X, RAO P P, et al. Inhibition of microRNA-155 attenuates sympathetic neural remodeling following myocardial infarction via reducing M1 macrophage polarization and inflammatory responses in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851: 122-132.
- [21] HU H, LI J, ZHANG J. Dysregulation of CD69 by overexpression of microRNA 367 3p associated with post myocardial infarction cardiac fibrosis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3085-3092.
- [22] 张海, 尹园, 柳玉梅, 等. 托珠单抗对心衰大鼠辅助性 T 细胞 17 介导的心肌炎症反应的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(35): 7-12.
- [23] ISAILOVIC N, DAIGO K, MANTOVANI A, et al. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2015, 4(6): 1-11.
- [24] TENG D K, LIU Y, LV Y F, et al. Elevated interleukin-35 suppresses liver inflammation by regulation of T helper 17 cells in acute hepatitis B virus infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 252-259.
- [25] LI M, SU Y, YU Y, et al. Dual roles of calpain in facilitating Cocksackievirus B3 replication and prompting inflammation in acute myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 1123-1131.
- [26] AMADOR C A, BARRIENTOS V, PEÑA J, et al. Spironolactone decreases DOC-Salt-Induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes[J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 797-803.

(李科 编辑)