

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.06.026

文章编号: 1005- 8982 (2017) 06- 0123- 04

病毒性心肌炎患者治疗前后血清 IL-35 水平的变化及其意义

刘艳宾¹, 贾新萍², 秦洁洁¹, 杨树涵¹, 金卫东¹, 邢永生¹

(1. 河南省新乡市中心医院 心内一科, 河南 新乡 453000; 2. 新乡医学院第三附属医院 心内科, 河南 新乡 453000)

摘要:目的 观察病毒性心肌炎患者治疗前后血清白细胞介素 35 (IL-35) 水平的变化, 探讨其在病毒性心肌炎中的临床意义。**方法** 选取 2012 年 1 月 - 2015 年 12 月在该院心内科住院的病毒性心肌炎患者 54 例, 以及健康体检者 54 例作为研究对象, 将其分为观察组和对照组, 测定血清 IL-35、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、白细胞介素 17 (IL-17) 水平。**结果** 54 例患者总有效率为 94.4%。治疗前观察组 IL-35 [189.34±25.46 ng/L] 与对照组 [398.35±24.27 ng/L] 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组 cTnI、CK-MB 和 IL-17 水平 [0.45±0.04 μg/L, 34.53±4.37 u/L 和 546.57±24.34 pg/ml] 与对照组 [0.03±0.01 μg/L, 8.57±1.26 u/L 和 183.34±13.26 pg/ml] 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组治疗后 IL-35 水平 [366.35±22.43 ng/L] 与治疗前 [189.34±25.46 ng/L] 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后 cTnI、CK-MB 和 IL-17 水平 [0.07±0.02 μg/L, 11.35±1.65 u/L 和 276.48±17.46 pg/ml] 与治疗前 [0.45±0.04 μg/L, 34.53±4.37 u/L 和 546.57±24.35 pg/ml] 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗前后, 男性和女性患者血清 IL-35 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。病毒性心肌炎患者血清 IL-35 水平与 cTnI、CK-MB、IL-17 呈负相关 ($P<0.05$)。**结论** 病毒性心肌炎患者血清 IL-35 水平下降, 经治疗后血清 IL-35 水平升高, IL-35 可能参与病毒性心肌炎的发生、发展过程。

关键词: 病毒性心肌炎; 白细胞介素 35; 心肌肌钙蛋白 I; 肌酸激酶同工酶; 白细胞介素 17

中图分类号: R542.21

文献标识码: A

Change of serum IL-35 level in patients with viral myocarditis before and after treatment and its clinical significance

Yan-bin Liu¹, Xin-ping Jia², Jie-jie Qin¹, Shu-han Yang¹,

Wei-dong Jin¹, Yong-sheng Xing¹

(1. Department of Cardiology, Xinxiang Central Hospital of Henan Province, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453000 China)

Abstract: Objective To observe the change of serum interleukin-35 (IL-35) level in patients with viral myocarditis before and after treatment and to explore its clinical significance. **Methods** This study included 54 patients with viral myocarditis (observation group) and 54 healthy subjects (control group). The levels of serum IL-35, cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and interleukin-17 (IL-17) were measured. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.4% (51/54). The IL-35 level in the observation group before treatment [(189.34±25.46) ng/L] was lower than that in the control group [(398.35±24.27) ng/L, $P<0.05$]. The levels of cTnI, CK-MB and IL-17 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). In the observation group, the IL-35 level after treatment was

significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$); the levels of cTnI, CK-MB and IL-17 after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). Before and after treatment, the serum IL-35 levels in the male and female patients were not significantly different ($P > 0.05$). The serum IL-35 level was negatively correlated with the serum levels of cTnI, CK-MB and IL-17 in the patients with viral myocarditis ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum IL-35 level decreases in patients with viral myocarditis. After treatment, serum IL-35 level increases. IL-35 may be involved in the development of viral myocarditis.

Keywords: viral myocarditis; interleukin-35; cardiac troponin I; creatine kinase isoenzyme; interleukin-17

在心肌炎的发病过程中,病毒对心肌的直接损伤作用有限,而心肌损伤后发生的自身免疫是病毒性心肌炎的主要致病机制^[1-2]。调节性 T 细胞不仅参与免疫耐受和肿瘤的免疫逃逸^[2-4],而且在病毒感染的过程中参与对病毒的免疫应答^[5]。Th17 细胞及其分泌的白介素 17 (Interleukin-17, IL-17) 在病毒性心肌炎的免疫损伤和炎症反应中发挥重要作用^[6];白介素 35 (Interleukin-35, IL-35) 是新型的调节性 T 细胞分泌的抗炎因子和免疫抑制因子,能够抑制初始 T 细胞向 Th17 细胞分化。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月 - 2015 年 12 月在河南省新乡市中心医院心内科住院的病毒性心肌炎患者 54 例和健康体检者 54 例作为研究对象。将其分为观察组和对照组。病毒性心肌炎患者的诊断符合《2013 欧洲心脏病学会心肌炎的病因、诊断、管理和治疗共识》^[7]。本研究经本医院伦理委员会审批,研究对象均签署知情同意书。

排除标准:并发其他严重并发症及其他心脏疾病者;甲状腺功能亢进者; β 受体功能亢进者;二尖瓣脱垂综合征者;冠状动脉粥样硬化性心脏病、代谢性疾病、中毒性心肌炎、风湿性心肌炎、结缔组织病、克山病等影响心肌其他疾病者;拒绝参与实验者。

1.2 研究方法

1.2.1 病毒性心肌炎治疗 病毒性心肌炎患者入院后给予休息、注意饮食、吸氧等一般治疗。化验结果提示体内有病毒存在时给予抗病毒治疗 [利巴韦林针 10 mg/(kg·d), 静脉滴注, 4 或 5 d]、营养心肌治疗 [辅酶 Q10 10 mg, 3 次/d, 45 d; 维生素 C 200 mg/(kg·d), 2 周 1 个疗程; 二磷酸果糖 250 mg/kg, 2 周 1 个疗程]、免疫调节剂治疗等。对于治疗无效的患者, 给予转上级医院处理。

1.2.2 疗效评价 患者治疗 45 d 后进行疗效评价, 临床症状、体征消失, 心电图和肌钙蛋白 I (cardiac

troponin I, cTnI) 恢复正常为治愈; 临床症状、体征消失, 心电图及 cTnI 其中一项恢复正常为显效; 临床症状、体征好转, 心电图及 cTnI 好转为有效; 临床症状、体征、心电图及 cTnI 均无改善或加重为无效。治愈 + 显效 + 有效 = 总有效。

1.2.3 标本采集 治疗前血液标本采集: 观察组患者于入院第 2 天; 对照组于体检当天清晨抽取空腹静脉血。治疗后血液标本采集: 抽取治疗 45 d 时空腹静脉血; 若不到 45 d 已治愈, 则抽取治愈时静脉血; 治疗无效转院患者抽取转院时静脉血, 分离血清置于 -20℃ 冰箱冷冻保存备用。

1.2.4 血清 IL-35、cTnI、肌酸激酶同工酶 (creatine kinase MB, CK-MB) 及 IL-17 的测定 血清 IL-35 和 IL-17 采用酶联免疫吸附法进行测定; 血清 cTnI 和 CK-MB 采用全自动生化仪进行测定。

1.3 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, 用 t 检验或配对 t 检验; 计数资料用率或百分比表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者在年龄、性别方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 病毒性心肌炎患者治疗疗效和心电图改善情况

54 例患者治愈 12 例 (22.2%), 显效 25 例 (46.3%), 有效 14 例 (25.9%), 无效 3 例 (5.6%), 总有效率为 94.4%。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=54$)

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 例 (%)
观察组	30.12 $\pm$ 4.65	33 (61.1)
对照组	29.97 $\pm$ 5.13	29 (53.7)
t/χ^2 值	0.536	0.606
P 值	0.825	0.436

2.3 两组患者血清 IL-35、cTnl、CK-MB 及 IL-17 水平比较

两组 IL- 35、cTnl、CK- MB 及 IL- 17 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),观察组 IL- 35 水平低于对照组,观察组 cTnl、CK- MB 及 IL- 17 水平高于对照组。见表 2。

2.4 观察组治疗前后血清 IL-35、cTnl、CK-MB 及 IL-17 水平比较

观察组治疗后 IL- 35、cTnl、CK- MB 及 IL- 17 水平与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),观察组治疗后 IL- 35 水平高于治疗前,治疗后 cTnl、CK- Mb 及 IL- 17 水平低于治疗前。见表 3。

2.5 不同性别患者治疗前后 IL-35 水平比较

病毒性心肌炎男性和女性患者治疗前与治疗后血清 IL- 35 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗前后,病毒性心肌炎男性与女性患者血清 IL- 35 水平比较,差异无统计学意义 ($t=1.023$ 和 1.536 , $P=0.198$ 和 0.265)。见表 4。

2.6 病毒性心肌炎患者血清 IL-35 水平与 cTnl、CK-MB、IL-17 的相关性

病毒性心肌炎患者血清 IL- 35 水平与 cTnl、

CK- MB、IL- 17 呈负相关 ($r=-0.592$ 、 -0.547 和 -0.479 , $P=0.000$)。

3 讨论

病毒性心肌炎的发病机制为病毒直接损伤和免疫损伤^[10-11],cTnl 是能够反映心肌损伤和心肌细胞坏死的标志物,在心肌坏死中的敏感性和特异性比较高^[12];CK- MB 位于心肌中,为判断心肌损伤的重要检测手段^[13]。本研究结果发现,54 例患者治愈 12 例 (22.2%),显效 25 例 (46.3%),有效 14 例 (25.9%),无效 3 例 (5.6%),总有效率为 94.4%;病毒性心肌炎患者血清 cTnl 和 CK- MB 水平均高于健康人群;病毒性心肌炎患者治疗后血清 cTnl 和 CK- MB 水平降低,表明病毒性心肌炎患者心肌损伤,经治疗后心肌损伤恢复。

病毒性心肌炎患者心肌细胞的免疫损伤有两种:① 病毒性心肌炎患者体内存在自身反应性细胞毒性 T 淋巴细胞,自身反应性细胞毒性 T 淋巴细胞对正常心肌细胞有损伤作用;② 病毒感染机体后产生心脏反应性自身抗体,心脏反应性自身抗体和正常心肌细胞结合,造成心肌细胞损伤。在病毒性心肌炎的免疫损伤和炎症反应中,Th17 细胞和 IL- 17 发挥重要作用^[14-15]。IL- 35 主要有调节性 T 细胞分泌,为新发现的抑制性细胞因子,对免疫系统和免疫反应有负向抑制作用^[16]。有研究发现,IL- 35 能够抑制 Th17 和 Th1 细胞的增殖和分化,增加抗炎细胞数量,减少 IL- 17 和 γ - 干扰素的分泌^[17]。IL- 35 在炎症性肠病、自身免疫性脑脊髓炎等多种自身免疫性疾病中发挥炎症抑制作用^[18-19]。本研究对病毒性心肌炎患者的血清 IL- 35 和 IL- 17 水平进行研究,结果发现,病毒性心肌炎患者血清 IL- 35 水平低于健康者,病毒性心肌炎患者血清 IL- 17 水平高于健康者,病毒性心肌炎患者治疗后血清 IL- 35 水平高于治疗前,治疗后血清 IL- 17 水平低于治疗前。病毒性心肌炎男性和女性患者治疗后血清 IL- 35 水平均高于治疗前;治疗前后,男性和女性患者血清 IL- 35 水平比较差异无统计学意义。病毒性心肌炎患者血清 IL- 35 水平与 cTnl、CK- MB、IL- 17 呈负相关。可见,病毒性心肌炎患者存在 Th17 和调节性 T 细胞的功能和分化失调,调节性 T 细胞的功能和数量不足,引起体内 IL- 35 水平下降,对心肌的保护作用下降,IL- 35 水平的降低使其对调节性 T 细胞的促分化和促增殖作用减弱,造成病毒性心肌炎患者的免疫系统活化异常,自身免

表 2 两组患者血清 IL-35、cTnl、CK-MB 及 IL-17 水平比较 ($n=54,\bar{x}\pm s$)

组别	IL- 35(ng/L)	cTnl(μ g/L)	CK- MB(u/L)	IL- 17(pg/ml)
观察组	189.34 $\pm$ 25.46	0.45 $\pm$ 0.04	34.53 $\pm$ 4.37	546.57 $\pm$ 24.35
对照组	398.35 $\pm$ 24.27	0.03 $\pm$ 0.01	8.57 $\pm$ 1.26	183.34 $\pm$ 13.26
t 值	41.535	82.153	56.836	84.264
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 观察组治疗前后血清 IL-35、cTnl、CK-MB 及 IL-17 水平比较 ($n=54,\bar{x}\pm s$)

组别	IL- 35(ng/L)	cTnl(μ g/L)	CK- MB(u/L)	IL- 17(pg/ml)
治疗前	189.34 $\pm$ 25.46	0.45 $\pm$ 0.04	34.53 $\pm$ 4.37	546.57 $\pm$ 24.35
治疗后	366.35 $\pm$ 22.43	0.07 $\pm$ 0.02	11.35 $\pm$ 1.65	276.48 $\pm$ 17.46
t 值	35.465	73.253	47.354	68.243
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 治疗前后不同性别患者 IL-35 水平比较 (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	男性 ($n=33$)	女性 ($n=21$)
治疗前	194.24 $\pm$ 27.52	184.23 $\pm$ 25.46
治疗后	371.24 $\pm$ 25.47	362.13 $\pm$ 23.74
t 值	36.587	34.756
P 值	0.000	0.000

疫耐受丧失, Th17 细胞过度活化, 释放大量的 IL-17 等炎症介质, 从而介导病毒性心肌炎的发病。病毒性心肌炎患者血清 IL-35 水平与 cTnI、CK-MB、IL-17 呈负相关也表明血清 IL-35 与病毒性心肌炎的发生、发展关系密切, 在病毒性心肌炎的诊断、治疗及疗效评估中具有一定临床价值。

参 考 文 献:

- [1] REDDY J, MASSLAMANY C, BUSKIEWICZ I, et al. Autoimmunity in viral myocarditis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(4): 502-508.
- [2] 张艳, 石搏, 王元春, 等. 病毒性心肌炎患儿血清 T 细胞亚群及免疫球蛋白的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(3): 552-553.
- [3] 薛海波, 马蕾, 李元宾, 等. Treg/Th17 细胞轴与桥本甲状腺炎自身免疫的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(23): 67-71.
- [4] 江波, 马志超, 李勇, 等. 特异性免疫治疗对过敏性鼻炎患儿的临床疗效及对血清白细胞介素 17 和 35 水平的影响[J]. *中国基层医药*, 2015, 22(18): 2737-2740.
- [5] BONINI C, MONDINO A. Adoptive T-cell therapy for cancer: the era of engineered T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(9): 2457-2469.
- [6] 杨占甲. Th17 及 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在急性白血病外周血中的表达及预后意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(23): 66-70.
- [7] DEWITT W S, EMERSON R O, LINDAU P, et al. Dynamics of the cytotoxic T cell response to a model of acute viral infection[J]. *J Virol*, 2015, 89(8): 4517-4526.
- [8] YU M, HU J, ZHU M X, et al. Cardiac fibroblasts recruit Th17 cells infiltration into myocardium by secreting CCL20 in CVB3-induced acute viral myocarditis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(5): 1437-1450.
- [9] CAFORIO A L, PANKUWEIT S, ARBUSTINI E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis a position statement of the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(33): 2636-2648.
- [10] 雷茜, 钟家蓉. Th17 细胞在病毒性心肌炎中的作用[J]. *重庆医学*, 2013, 42(23): 2799-2801.
- [11] CORSTEN M F, SCHROEN B, HEYMANS S. Inflammation in viral myocarditis: friend or foe[J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(7): 426-437.
- [12] BORGEAT K, SHERWOOD K, PAYNE J R, et al. Plasma cardiac troponin I concentration and cardiac death in cats with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Vet Intern Med*, 2014, 28(6): 1731-1737.
- [13] CAO Y, HAO L, HAN C H, et al. Protective effects of wusen erlian granules in experimental model of viral myocarditis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 1129-1133.
- [14] 张传峰, 苑海涛. 病毒性心肌炎患者血清 IL-17、IL-35 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2014, 54(31): 28-30.
- [15] XIE Y, ZHANG X, TIAN Z, et al. Preexposure to PM 2.5 exacerbates acute viral myocarditis associated with Th17 cell[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3837-3845.
- [16] FONSECA-CAMARILLO G, FURUZAWA-CARBALLEDA J, YAMAMOTO-FURUSHO J K. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Cytokine*, 2015, 75(2): 389-402.
- [17] NING X, JIAN Z, WANG W. Low serum levels of interleukin 35 in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 237(2): 77-82.
- [18] MCLEAN M H, NEURATH M F, DURUM S K. Targeting interleukins for the treatment of inflammatory bowel disease-what lies beyond anti-TNF therapy[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(2): 389-397.
- [19] EGWUAGU C E, YU C R, SUN L, et al. Interleukin 35: critical regulator of immunity and lymphocyte-mediated diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 587-593.

(童颖丹 编辑)