

左卡尼汀对儿童病毒性心肌炎 Th1/Th2 平衡的影响

王 波¹, 黄 艳^{1*}, 顾 坚², 卢玉琳¹, 谈美琳¹, 史杰新¹

(1. 重庆市南川区人民医院, 重庆 南川 400018; 2. 湖北医药学院附属太和医院)

摘要: 目的 探讨左卡尼汀对病毒性心肌炎患儿 TH1/TH2 平衡的影响。方法 将 30 例病毒性心肌炎患儿设为治疗组, 给予左卡尼汀 100mg/(kg·d) 静脉滴注, 疗程均为 14d; 对照组为 30 例健康体检儿童。采用酶联免疫吸附法检测患儿治疗前后及对照组血清 IL-2、IL-4 及 IFN- γ 水平。结果 治疗前, 治疗组 IL-2、IFN- γ 水平明显高于对照组, IL-4 水平低于对照组, 差异均有显著性意义 (P 均 <0.05)。治疗组经左卡尼汀注射液治疗 14d 后, 与治疗前比较, IL-2、IFN- γ 水平明显下降, 差异均有显著性意义 (P 均 <0.05); 但仍高于对照组 (P 均 <0.05); 而与治疗前比较, IL-4 水平明显升高 ($P < 0.05$), 与对照组相比, 差异无显著性意义。结论 左卡尼汀对儿童病毒性心肌炎有良好的治疗作用, 可引起 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移, 促进受损心肌的恢复。

关键词: 左卡尼汀; 病毒性心肌炎; Th1/Th2

中图分类号: R725.4

文献标识码: B

文章编号: 2095-4646(2016)01-0046-02

DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2016.01.0046

左卡尼汀近年来被广泛应用于治疗小儿病毒性心肌炎 (VMC) 等疾病, 其主要作用机制是促进脂类代谢, 改善心肌细胞供能^[1]; 亦有研究报道左卡尼汀可以抑制炎症细胞因子的作用, 调节免疫反应, 从而减轻心肌损害程度, 达到治疗 VMC 的目的^[2]。我们观察左卡尼汀对 VMC 患儿的 TH1/TH2 平衡的影响, 现将结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察组 30 例为 2011 年 1 月至 2013 年 1 月在本院儿科住院的 VMC 患儿, 诊断均符合 2000 年中华医学会儿科学分会心血管学组制定的 VMC 诊断标准^[3], 男 13 例, 女 17 例, 年龄 1~13 岁, 平均 (6.0 ± 4.3) 岁。对照组为同期在本院体检的健康儿童 30 例, 年龄 1~10 岁, 平均 (5.0 ± 3.4) 岁; 男 14 例, 女 16 例。两组在性别、年龄上比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

1.2 治疗方法 观察组给予左卡尼汀注射液 (商品名: 雷卡, 国药准字 H20000543, 规格 1.0g/支) 100mg/kg + 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注, 1 次/d, 疗程为 14d。对照组未进行任何治疗。

1.3 标本采集及检测 治疗组 (治疗前及治疗 14d 后) 与对照组在清晨、空腹各抽取肘静脉血 5ml, 立即送至检验科分离血清, -80°C 冰箱保存

备用。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-2、IL-4 及 IFN- γ 水平, 试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司提供, 严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用成组资料的 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

治疗前, 观察组 IL-2、IFN- γ 水平明显高于对照组, IL-4 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 IL-2、IFN- γ 水平明显下降, 但仍高于对照组 ($P < 0.05$), 而 IL-4 水平升高, 与对照组相比, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 但与治疗前比较, IL-2、IFN- γ 水平明显下降 (P 均 <0.05), 而 IL-4 水平明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组血清 IL-2、IL-4 及 IFN- γ 水平比较 ($n=30$ $\mu\text{g/L}$)

组别		IL-2	IFN- γ	IL-4
观察组	治疗前	$37.6 \pm 16.6^*$	$454.8 \pm 76.5^*$	$12.8 \pm 8.6^*$
	治疗后	$25.6 \pm 10.5^{*\Delta}$	$380.6 \pm 89.5^{*\Delta}$	$18.7 \pm 8.9^{\Delta}$
对照组		17.4 ± 9.8	311.2 ± 78.5	21.3 ± 9.5

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

* 通讯作者, E-mail: 332004482@qq.com

3 讨论

VMC 发病机制至今尚未完全阐明,病毒的直接作用与 VMC 密切相关,但免疫致病作用日益受到重视,而细胞介导的免疫损伤在 VMC 发病过程中愈来愈占主导地位,T 细胞介导的细胞免疫是本病的重要因素,细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)介导的细胞毒作用和 Th 细胞分泌的细胞因子是 VMC 心肌损伤的重要机制,CTL 主要通过两个作用途径即穿孔素/颗粒酶^[4]和 Fas/FasL 途径导致心肌损伤^[5],而 Th 细胞导致心肌损伤的分子机制尚未完全阐明。根据产生细胞因子种类的不同 Th 细胞可分为 Th1 和 Th2 两个亚群,机体接触抗原后 Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β 等,介导细胞免疫应答;Th2 细胞主要产生 IL-4、IL-5、IL-10 等,促进抗体的产生,介导体液免疫反应。Th1/Th2 动态平衡的破坏能使抗原特异的 Th 细胞发生异常变化,这种免疫紊乱及异常刺激诱导 B 淋巴细胞分化为浆细胞产生自身抗体,参与 VMC 的发生。

本研究中,VMC 患儿血清 IL-2、IFN- γ 水平明显高于正常对照组,而 IL-4 水平明显低于正常对照组,提示 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移。在炎症早期,Th1 细胞在 T 细胞辅助细胞介导的心肌损伤中占有主导地位,在炎性细胞因子的作用下,血管内皮细胞表面的配体表达上调,选择蛋白-选择蛋白配体的相互作用导致 Th1 细胞在炎症病灶局部聚集,促进活化 B 细胞增生及抗体的产生、刺激自然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞从而导致心肌细胞的免疫损害^[6]。经过治疗后,血清 IL-2、IFN- γ 水平虽仍明显高于正常对照组,但较治疗前明显下降,而 IL-4 水平较治疗前明显升高,与正常对照组无显著差异,提示 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移。抑制 T 细胞的激活,诱导 T 细胞的免疫耐受,抑制抗体依赖性 T 细胞的增生,下调免疫功能,减轻心肌炎症,促进受损心肌的恢复。因此推断 Th1 应答与 VMC 发病关系密切,而 Th2 应答有利于疾病恢复。

左卡尼汀是近年来倍受重视的能量代谢治疗药物,外源性补充左卡尼汀将能改善心肌细胞的能量代谢,对缺血再灌注的心肌起保护作用。目前认为左卡尼汀改善心肌能量代谢的主要机制

为^[7]:①加速脂肪酸转入线粒体内膜的速度,防止长链脂肪酸堆积,使缺血缺氧心肌从无氧糖酵解为主转化为以脂肪酸 β 氧化为主;②刺激丙酮酸脱氢酶,提高丙酮酸氧化;③减少心肌缺血缺氧所致的心肌细胞凋亡,改善左室收缩和舒张功能;④对抗氧自由基对心肌膜磷脂的损害。本研究中使用左卡尼汀治疗后,血清 IL-2、IFN- γ 水平较治疗前明显下降,而 IL-4 水平较治疗前明显升高,提示 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移。其引起 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移的机制可能为补充左卡尼汀后,心肌从无氧糖酵解向脂肪酸氧化功能增强,抑制因低氧导致的氧自由基大量产生,进而抑制促炎细胞因子的过度合成和分泌或直接增加炎性细胞因子的清除;同时使抗炎细胞因子合成和释放增加。

综上所述,Th1/Th2 平衡的破坏在小儿 VMC 的发病中起着重要作用,左卡尼汀治疗小儿 VMC 作用机制之一是引起 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移,促进受损心肌的恢复。

参考文献:

- [1] Baragou S, Pio M, Di BS, et al. A cause of dilated cardiomyopathy in child: Primary carnitine deficiency [J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2011, 13(7):165
- [2] 顾教伟,鲍琼,顾坚.左卡尼汀对儿童病毒性心肌炎 MCP-1 及 IL-6 的影响[J].中国妇幼保健研究,2013,24(2):255
- [3] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会.病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)[J].中华儿科杂志,2000,38(2):75
- [4] 郭春艳,韩波.穿孔素抗体对颗粒酶 B 在病毒性心肌炎中表达的影响[J].实用儿科临床杂志,2008,23(22):1754
- [5] 朱书强,晏浩,徐建军.心肌细胞 Fas/FasL 系统与程序性细胞死亡相关研究进展[J].广东医学,2011,32(7):938
- [6] Bo H, Zhenhu L, Lijian Z. Blocking the CD40-CD40L interaction by CD40-Ig reduces disease progress in murine myocarditis induced by CVB3 [J]. Cardiovasc Pathol, 2010, 19(6):371
- [7] Omori Y, Ohtani T, Sakata Y, et al. L-Carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease [J]. J Hypertens 2012, 30(9):1834

(收稿日期:2015-06-06)