

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0077-04

Th17、IL-17 在长程持续性心房颤动中的作用机制*

葛卫力¹, 江建军¹, 朱敏², 李涛¹, 陆抑非¹, 米亚非¹

(温州医科大学附属台州医院 1. 心内科, 2. 医学研究中心, 浙江 台州 317000)

摘要: 目的 探讨外周血中辅助性 T 细胞 17 (Th17) 及其细胞因子在长程持续性心房颤动 (以下简称房颤) 中的作用机制。**方法** 回顾性收集 2017 年 1 月-2017 年 12 月该院收治的长程持续性房颤患者的临床资料, 将该 50 例作为观察组, 选取同期健康成人 50 例作为对照组。观察两组外周血中 Th17 及其细胞因子表达水平, 并进一步分析长程持续性房颤患者 Th17、白介素-17 (IL-17) 与临床特征的相关性。**结果** 与对照组比较, 观察组 Th17、IL-17 升高 ($P < 0.05$)。合并高血压患者的 Th17 水平高于未合并高血压患者 ($P < 0.05$); 合并高血压或糖尿病房颤患者的 IL-17 水平高于未合并患者 ($P < 0.05$)。长程持续性房颤患者 Th17、IL-17 与左室内射血分数呈负相关 ($r = -0.212$ 和 -0.209 , $P = 0.021$ 和 0.028)。**结论** 长程持续性房颤患者外周血中 Th17、IL-17 升高, 与高血压、糖尿病和心功能不全有关。

关键词: 辅助性 T 细胞 17; 长程持续性心房颤动; 细胞因子; 作用机制

中图分类号: R541.75

文献标识码: A

Roles of Th17 and IL-17 in persistent atrial fibrillation*

Wei-li Ge¹, Jian-jun Jiang¹, Min Zhu², Tao Li¹, Yi-fei Lu¹, Ya-fei Mi¹

(1. Department of Cardiology, 2. Medical Research Center, Taizhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou, Zhejiang 317000, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of T helper cell 17 (Th17) and its cytokines of peripheral blood in long-standing persistent atrial fibrillation. **Methods** From January to December 2017, 50 patients with long-standing persistent atrial fibrillation in our hospital were selected as an observation group, and 50 healthy adults were served as a control group. The expression levels of Th17 and its cytokines were observed in both groups, and the correlations of Th17 and interleukin -17 (IL-17) with clinical characteristics of the patients were further analyzed. **Results** Compared with the control group, the Th17 and IL-17 increased in the observation group ($P < 0.05$). Th17 in the patients with long-standing persistent atrial fibrillation complicated with hypertension was higher than that of the patients without hypertension ($P < 0.05$). IL-17 in the patients with long-standing persistent atrial fibrillation complicated with hypertension or diabetes was higher than that of the patients without hypertension or diabetes ($P < 0.05$). Th17 and IL-17 in the patients with long-standing persistent atrial fibrillation were negatively correlated with left ventricular ejection fraction ($r = -0.212$ and -0.209 , $P = 0.021$ and 0.028). **Conclusions** The increase of Th17 and IL-17 in the peripheral blood of the patients with long-standing persistent atrial fibrillation is related to hypertension, diabetes and cardiac insufficiency.

Keywords: T helper cell 17; long-standing persistent atrial fibrillation; cytokine; mechanism

收稿日期: 2018-01-23

* 基金项目: 2017 年浙江省医药卫生科技计划项目 (No: 2017KY164)

[通信作者] 米亚非, E-mail: miyf@enzemed.com; Tel: 15867043939

高龄患者心房颤动(以下简称房颤)的发生率可高达 10%,其发生与心力衰竭、肺源性心脏病等密切相关^[1-3]。部分患者持续房颤时间 >1 年,即为长程持续性房颤。长程持续性房颤多由其他心血管疾病引发,由于血管内慢性炎症参与心血管疾病的发展过程,因此其发生、发展可能与炎症有关。目前研究证实,炎症参与长程持续性房颤的发展过程^[4-7]。近年来,辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)在心血管疾病中的作用日益得到重视,但 Th17、白介素-17(Interleukin-17, IL-17)在长程持续性房颤患者中的作用机制尚不清楚。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2017 年 1 月-2017 年 12 月温州医科大学附属台州医院收治的长程持续性房颤患者的临床资料,并将 50 例作为观察组。男性 31 例,女性 19 例;年龄 51 ~ 75 岁,平均(63.54 ± 3.22)岁。收集同期 50 例健康成人作为对照组。男性 31 例,女性 19 例;年龄 51 ~ 75 岁,平均(63.28 ± 3.36)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。排除标准:合并肝肾功能不全,急慢性感染,恶性肿瘤,免疫性疾病,甲状腺功能异常等代谢性疾病,孕妇及哺乳期妇女。观察组患者中,28 例合并高血压病,21 例合并糖尿病,8 例合并扩张型心肌病,12 例合并冠状动脉粥样硬化性心脏病。

1.2 诊断标准

长程持续性房颤的诊断标准为心电图或动态心电图显示房颤,且持续时间 >1 年。

1.3 数据采集

1.3.1 外周血 Th17 抽取空腹静脉血 5 ml 保存于乙二胺四乙酸二钠试管,加入相对应单克隆抗体,避光反应 30 min,用 Epics XL 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测 Th17 细胞,单克隆抗体购自江苏菲亚生物科技有限公司。

1.3.2 IL-17 抽取空腹静脉血 5 ml,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,按 ELISA 试剂盒说明书进行操作,试剂盒购自江苏菲亚生物科技有限公司。

1.3.3 临床特征 同时收集长程持续性房颤患者临

床特征,包括合并高血压病、扩张型心肌病、糖尿病、左室射血分数、心排血量、心排指数和心室率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;相关性分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者外周血 Th17、IL-17 水平比较

两组患者外周血 Th17、IL-17 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组 Th17、IL-17 升高。见表 1。

表 1 两组患者外周血中 Th17、IL-17 水平比较
($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	Th17/%	IL-17/(pg/ml)
观察组	1.64 ± 0.32	12.48 ± 3.33
对照组	1.12 ± 0.28	9.28 ± 2.21
t 值	8.647	5.662
P 值	0.000	0.000

2.2 不同合并症患者 Th17、IL-17 水平比较

2.2.1 Th17 有无合并高血压患者的 Th17 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),合并高血压患者的 Th17 水平高于未合并高血压患者。有无合并糖尿病、扩张型心肌病患者的 Th17 水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2.2 IL-17 有无合并高血压、糖尿病患者的 IL-17 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),合并高血压或糖尿病患者的 IL-17 水平高于未合并患者。有无合并扩张型心肌病患者的 IL-17 水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 Th17、IL-17 与临床指标的相关性

长程持续性房颤患者 Th17、IL-17 与左室内射血分数呈负相关($r = -0.212$ 和 $-0.209, P = 0.021$ 和 0.028)。见表 3。

表 2 不同合并症患者 Th17、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th17/%	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	IL-17/ (pg/ml)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
高血压病							
有	28	1.71 ± 0.28	2.037	0.047	13.93 ± 2.88	4.004	0.000
无	22	1.55 ± 0.27					
糖尿病							
有	21	1.69 ± 0.29	1.000	0.322	13.87 ± 2.93	2.808	0.007
无	29	1.60 ± 0.33					
扩张型心肌病							
有	8	1.74 ± 0.35	1.068	0.291	14.03 ± 3.27	1.448	0.154
无	42	1.62 ± 0.28					

表 3 Th17、IL-17 与临床指标的相关性

指标	左室射血分数	心排量	心排指数	心室率
Th17				
<i>r</i> 值	-0.212	-0.174	-0.178	0.128
<i>P</i> 值	0.021	0.192	0.184	0.204
IL-17				
<i>r</i> 值	-0.209	-0.187	-0.198	0.141
<i>P</i> 值	0.028	0.106	0.083	0.201

3 讨论

房颤是一种心律失常, 在临床上极为常见, 正常人群发病率约为 1%。房颤发病率随着年龄的增加而升高, 随着我国人口的老龄化, 预计我国房颤人数可达 800 万。房颤可诱发致死性心律失常、认知功能障碍等, 导致患者生活质量严重下降^[8-10]。对于多数房颤患者而言, 经积极治疗后, 往往能转为窦性心律, 但部分患者难以根治, 病程延长。目前临床对于病程持续 >1 年的房颤患者称为长程持续性房颤, 更容易给患者带来身心困扰。探讨长程持续性房颤的发病机制, 有助于临床医师诊治长程持续性房颤。本研究探讨 Th17 及其细胞因子 IL-17 在长程持续性房颤患者中的表达水平及临床意义, 结果发现与健康人群相比, 长程持续性房颤患者外周血中 Th17、IL-17 表达水平升高; 合并高血压患者的 Th17 水平高于未合并高血压患者; 合并高血压或糖尿病患者的 IL-17 水平高于未合并患者。长程持续性房颤患者 Th17、IL-17 与左室内射血分数呈负相关。

炎症与房颤有潜在的病因关联, 但具体机制尚不

明确。Th17 是新近发现的能够分泌 IL-17 的 T 细胞亚群, 在众多免疫性疾病中具有重要意义。β 转化生长因子、IL-6、IL-23 等可以促进 Th17 细胞成熟与活化, 激活后可产生大量的 IL-17。IL-17 是一种具有强大的招募中性粒细胞能力的前炎症细胞因子, 能够促进多种细胞释放炎症因子。近年来, Th17 和 IL-17 在心血管疾病中的作用机制越来越受到重视^[11-12]。2016 年 WU 等^[13] 研究显示, 外周血中 Th17 相关的细胞因子升高是房颤的独立危险因素。2017 年 HE 等^[14] 研究显示, Th17/ 调节性 T 细胞比例是非体外循环冠状动脉旁路移植术后房颤的良好预测指标。上述研究进一步证实 Th17 及其细胞因子在房颤患者中的作用, 在一定程度上支持本研究。但本研究纳入的研究对象是长程持续性房颤患者, 观察更为全面。本研究结果显示, 长程持续性房颤患者 Th17 及其细胞因子表达水平升高。进一步研究显示, Th17 及其细胞因子在合并高血压、糖尿病的患者中表达更高, 且与左室射血分数呈负相关。提示在长程持续性房颤患者中, Th17 及其细胞因子 IL-17 介导的慢性炎症性反应可能会加速心血管疾病、心功能损伤的进展过程。Th17、IL-17 具有强大的中性粒细胞募集活性, 高表达时可以促进多种炎症因子和中性粒细胞趋化因子, 导致血管内炎症加剧, 促进动脉粥样硬化和心肌重塑的发展过程^[15-17]。动脉粥样硬化会加剧高血压病, 同时导致高血压相关的并发症增多; 而心肌重塑至晚期, 可以导致心室功能失代偿, 进而导致心功能下降^[11-12, 18]。而对于糖尿病患者, Th17 和 IL-17 诱导的炎症反应和氧化应激, 可以导致 IL-2、肿瘤坏死因子-α 大量表达, IL-2、肿瘤坏死因子-α 可以通过上调选择性

黏附因子, 促进胰岛 β 细胞的凋亡, 还可以直接诱导胰岛 β 细胞的凋亡。目前, 糖尿病与 Th17、IL-17 的关联也被证实^[19-20]。另外, 房颤的发生与动脉粥样硬化、心肌重塑等有相关性, 房颤患者往往伴有严重的动脉粥样硬化和心功能损伤。这也可能是 Th17、IL-17 诱发长程持续性房颤的原因。

综上所述, 长程持续性房颤患者外周血中 Th17、IL-17 升高, 与高血压、糖尿病和心功能损伤也存在一定的相关性。

参 考 文 献:

- [1] WICZER T E, LEVINE L B, BRUMBAUGH J, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibuprofen[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(20): 1739-1748.
- [2] ABDEL-SALAM Z, NAMMAS W. Incidence and predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: detection by event loop recorder monitoring from a contemporary multicentre cohort[J]. *Acta Cardiol*, 2017, 72(3): 311-317.
- [3] LIAO K M, CHEN C Y. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12(11): 2523-2530.
- [4] KARAM B S, CHAVEZ-MORENO A, KOH W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 120-126.
- [5] WHAYNE T F, MORALES G X, DARRAT Y H. Clinical aspects of systemic inflammation and arrhythmogenesis, especially atrial fibrillation[J]. *Angiology*, 2017, 12(4): 882-888.
- [6] DA SILVA R M. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(1): 2-9.
- [7] BAS H A, AKSOY F, ICLIA A, et al. The association of plasma oxidative status and inflammation with the development of atrial fibrillation in patients presenting with ST elevation myocardial infarction[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(2): 77-82.
- [8] TAKARADA K, OVEREINDER I, de ASMUNDIS C, et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation-a 3-years follow-up[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 49(1): 93-100.
- [9] TARANTINI G, MOJOLI M, URENA M, et al. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(17): 1285-1293.
- [10] MUGNAI G, HUNUK B, STROKER E, et al. Long-term outcome of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and Brugada syndrome[J]. *Europace*, 2017, 22(10): 7921-7925.
- [11] GAOWA S, ZHOU W, YU L, et al. Effect of Th17 and Treg axis disorder on outcomes of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 20(14): 2473-2477.
- [12] JIANG L, HE P, LIU Y, et al. Mechanism of IFN-gamma in regulating OPN/Th17 pathway during vascular collagen remodeling of hypertension induced by ANG II[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14433-14440.
- [13] WU N, XU B, LIU Y, et al. Elevated plasma levels of Th17-related cytokines are associated with increased risk of atrial fibrillation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 6543-6548.
- [14] HE Y, CHEN X, GUO X, et al. Th17/Treg ratio in serum predicts onset of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 18(4): 673-677.
- [15] MYERS J M, COOPER L T, KEM D C, et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(9): 993-999.
- [16] WEN Y, ZENG Z, GUI C, et al. Changes in the expression of Th17 cell-associated cytokines in the development of rheumatic heart disease[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2015, 24(6): 382-387.
- [17] ZHANG Q, HU L Q, YIN C S, et al. Catechin ameliorates cardiac dysfunction in rats with chronic heart failure by regulating the balance between Th17 and Treg cells[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(8): 619-628.
- [18] FORES J P, CRISOSTOMO L G, ORII N M, et al. Th17 pathway in recent-onset autoimmune diabetes[J]. *Cell Immunol*, 2017, 8(2): 783-788.
- [19] NARGIS T, KUMAR K, GHOSH A R, et al. KLK5 induces shedding of DPP4 from circulatory Th17 cells in type 2 diabetes[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(11): 1529-1539.
- [20] KARRI S K, SHEELA A. Potential route of Th17/Treg cell dynamics in targeting type 1 diabetes and rheumatoid arthritis: an autoimmune disorder perspective[J]. *Br J Biomed Sci*, 2017, 74(1): 8-15.

(童颖丹 编辑)