

DOI:10.13350/j.cjpb.241009

• 论著 •

心力衰竭合并 cvb3 感染病毒性心肌炎大鼠抗原特异性的自反应 T 细胞表达分析^{*}

杜海燕¹, 李长青², 包秋红^{3**}(1. 内蒙古医科大学附属医院全科医学科, 内蒙古呼和浩特 010030; 2. 内蒙古医科大学附属医院心内科;
3. 内蒙古医科大学附属医院老年医学中心)

【摘要】 **目的** 探究心力衰竭合并 cvb3 感染病毒性心肌炎大鼠抗原特异性的自反应 T 细胞表达特征。 **方法** 研究对象选取 A/J 雄性大鼠合计 30 只, 建立慢性心力衰竭模型后随机分为对照组及感染组, 感染组使用 CVB3 菌株感染, 比较两组大鼠心脏和胰腺病理学变化; 获取大鼠淋巴细胞, 使用 IA k/IE k 右旋聚体对细胞染色后进行流式细胞术检测, 观察大鼠 Myhc 334-352、ANT 21-40、BCKDk 111-130、SERCA2a 971-990 和 β 1 AR 181-200/211-230 特异性抗原 T 细胞表达。 **结果** 感染组大鼠胰腺及心脏组织表现出心房炎症浸润, 心肌浸润伴坏死和矿化, 胰腺炎症浸润、萎缩和坏死/矿化, 呈现炎症损伤; 感染组淋巴结淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P < 0.05$), 两组 ANT 21-40、BCKDk 111-130、 β 1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 感染组肝脏淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990、ANT 21-40 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P < 0.05$), 两组 BCKDk 111-130、 β 1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 感染组心脏淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P < 0.05$), 两组 ANT 21-40、BCKDk 111-130、 β 1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 心力衰竭合并 cvb3 感染病毒性心肌炎大鼠表现出心脏及胰腺炎症损伤, CVB3 感染可能导致具有多种抗原特异性的致病性自身反应性 T 细胞的产生, 其中以 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 为主, T 细胞可能是 CVB3 感染中心脏自身免疫的主要介质。

【关键词】 心力衰竭; cvb3 感染; 病毒性心肌炎; 抗原特异性; T 细胞

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1162-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Oct.; 19(10): 1162-1166.]

Expression analysis of antigen-specific self-reactive T cells in heart failure rats infected with viral myocarditis with cvb3

DU Haiyan¹, LI Changqing², BAO Qiuhong³ (1. General Medicine Department of Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot 010030; China; 2. Cardiology Department of Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital; 3. Geriatrics Center of Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital)***

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression characteristics of antigen-specific self-reactive T cells in rats with heart failure combined with cvb3 infection with viral myocarditis. **Methods** A total of 30 male A/J rats were selected to establish a chronic heart failure model and randomly divided into control group and infection group. The infection group was infected with CVB3 strain, and the pathological changes of the heart and pancreas of the two groups were compared. Rat lymphocytes were obtained, stained with IA k/IE k right-handed polymers and detected by flow cytometry. The expression of Myhc 334-352, ANT 21-40, BCKDk 111-130, SERCA2a 971-990 and β 1AR 181-200/211-230 specific antigen T cells were observed. **Results** In the infected group, the pancreas and heart tissues showed atrial inflammatory infiltration, myocardial infiltration with necrosis and mineralization, and pancreatic inflammatory infiltration, atrophy and necrosis/mineralization with inflammatory injury. The expression of antigen-specific T cells Myhc 334-352 and SERCA2a 971-990 in lymph node lymphocytes of infection group was higher than that of control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of antigen-specific ANT 21-40, BCKDk 111-130, β 1AR 181-200/211-230 T cells

* **【基金项目】** 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(No. 202201239); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(No. YKD2020KJBW(LH)002)。

** **【通讯作者】** 包秋红, E-mail: bqh_0228@qq.com

【作者简介】 杜海燕(1979-), 女, 内蒙古呼和浩特人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: (心血管内科学) 高血压、冠心病、心衰、心律失常。E-mail: ddyh2020@126.com

between the two groups ($P>0.05$). The expression of antigen-specific T cells Myhc 334-352, SERCA2a 971-990 and ANT 21-40 in liver lymphocytes of infection group was higher than that of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of antigen-specific self-reactive T cells of BCKDk 111-130 and β 1AR 181-200/211-230 between the two groups ($P>0.05$). The expression of antigen-specific T cells Myhc 334-352 and SERCA2a 971-990 in cardiac lymphocytes in the infected group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of antigen-specific ANT 21-40, BCKDk 111-130, β 1AR 181-200/211-230 T cells between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Rats with heart failure combined with cvb3 infection with viral myocarditis show inflammatory damage to the heart and pancreas, and CVB3 infection may lead to the production of a variety of antigen-specific pathogenic autoreactive T cells, mainly Myhc 334-352 and SERCA2a 971-990. T cells may be the main mediator of cardiac autoimmunity in CVB3 infection.

【Keywords】 heart failure; cvb3 infection; viral myocarditis; antigen specificity; T cell

慢性心力衰竭是由于各种因素引起的心脏结构及功能改变,进而引起自内脏收缩及舒张功能异常的临床综合征,目前认为,合并心力衰竭患者更易发生心脏病毒感染,引发心肌炎^[1-2]。心肌炎的发生可能与多种感染源、全身性疾病以及对药物和毒素过敏有关。在北美和欧洲,柯萨奇病毒 B(CVB)3 等肠道病毒和腺病毒通常被怀疑分别是病毒性心肌炎的病因,并且病毒反应性抗体和病毒 RNA 在高达 50%~70% 的受影响者中检测到 CVB3,这表明 CVB3 可能是 DCM 发病机制的重要触发因素^[3-4]。自身免疫是一种可能的机制,因为 DCM 患者可以携带心肌肌球蛋白重链- α (Myhc)、腺嘌呤核苷酸易位蛋白 1 (ANT)、 β 1-肾上腺素能受体(β 1)的自身抗体 AR)、支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKD)、肌浆/内质网 Ca^{2+} ATP 酶 2a (SERCA2a) 和心肌肌钙蛋白 I (TNI),但是,自身反应性 T 细胞的作用仍有待研究^[5]。大鼠模型通常用于确定 CVB 感染的免疫发病机制,研究显示受影响的动物表现出针对各种心脏和非心脏蛋白的抗体,如心肌肌球蛋白、ANT、 β 1 AR、BCKD、SERCA2a、TNI、层粘连蛋白和毒蕈碱受体,表明自身反应性 T 细胞在自身抗体生成中具有重要作用^[6]。有研究证实感染 CVB3 的 A/J 小鼠显示出具有致病性的 Myhc 334-352 特异性 CD4 T 细胞,表明具有多种抗原特异性的自身反应性 T 细胞可能作为受感染动物体内的继发事件而产生^[7]。

本研究通过分析心力衰竭合并 cvb3 感染病毒性心肌炎大鼠抗原特异性的自反应 T 细胞特征,旨在进一步明确 T 细胞在心力衰竭 CVB3 感染中心脏自身免疫作用,结果报道如下。

材料与方法

1 材料

1.1 研究对象 研究对象选取 A/J 雄性大鼠合计 30 只,体质量 180~210 g,购自维通利华动物实验室。

本研究获本院伦理委员会审核批准。

1.2 主要试剂 CVB3 菌株购自中国微生物菌种资

源库;HE 染色试剂盒购自北京生物海洋生物技术有限公司;Myhc 334-352、ANT 21-40、BCKDk 111-130、SERCA2a 971-990 和 β 1 AR 181-200/211-230 右聚体购自默克生物等。

1.3 主要仪器 Couvter 型高速冷冻离心机,美国 Beckman 公司生产;DM 750 型光学显微镜,日本 Olympus 公司生产;Spectra Max M5 型多功能酶标仪,美国 Molecular Devices 公司生产;RM2235 型石蜡切片机,德国 Leica 公司生产。

2 方法

2.1 模型建立及干预 心力衰竭大鼠模型采用多点异丙肾上腺素皮下注射建立,注射剂量 5 mg/kg,1 次/d,连续注射 7 d,使用超声心动图检测确认模型建立成功后进行后续实验。大鼠心力衰竭模型建立成功后进行 cvb3 感染,使用 Vero 细胞培养 cvb3 菌株,测定组织培养感染剂量(TCID₅₀)值,并将病毒储液保存在-80℃。将病毒在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中稀释至最终浓度为 50~2 000 TCID₅₀/200 μ L 腹腔内施用。将动物饲养在顶部有过滤器的笼子中,每 3 d 更换一次直至终止。临床上,每天检查动物的皮毛皱褶、孤立、活动迟缓或死亡情况。在感染后 18 d 使用二氧化碳安乐死处死大鼠,收集淋巴器官(淋巴结)和非淋巴器官(心脏、胰腺和肝脏)用于组织学和体外实验。

2.2 HE 染色 获取大鼠胰腺和心脏组织,切成 5 μ m 厚的切片,二甲苯和乙醇处理,苏木精和伊红染色,光镜下观察炎症变化及病理学变化。

2.3 淋巴细胞获取 安乐死后,通过向左心室注射 10 mL 冰冷的 PBS 对动物进行灌注,并收集淋巴结、脾脏、心脏和肝脏以分离淋巴细胞,将组织切碎,并用胶原酶 IV 和 DNase I 在摇床培养箱中于 37℃ 处理 30 min。洗涤后,使用 40%/75% percoll 梯度离心程序收获淋巴细胞。将细胞悬液通过 70 μ mol/L 细胞滤网过滤,并使用碎片去除试剂盒去除残留碎片并裂解红细胞后,获得淋巴悬液。

2.4 四聚体染色 用肽刺激淋巴细胞 2 d,然后添加

补充有白细胞介素(IL)-2的生长培养基(IL-2培养基)。刺激后第8~10 d,用IA k/IE k右旋聚体对细胞进行染色,然后用抗CD4(和7-氨基放线菌素-D(7-AAD)进行染色,最后,洗涤细胞并通过流式细胞术获取dext⁺CD4⁺的频率使用FlowJo软件对活细胞内的T细胞进行计数。为了用H-2D d/MHC I类四聚体染色,首先用10%小鼠血清和Fc阻断剂处理细胞,然后用抗CD4、抗CD8a和7-AAD在冰上放置15 min。添加H-2D d/MHC I类四聚体后,在冰上继续染色15 min,洗涤后,通过流式细胞术获取细胞,并使用FlowJo软件分析四聚体(Myhc 334-352、ANT 21-40、BCKDk 111-130、SERCA2a 971-990和β1 AR 181-200/211-230)⁺CD8⁺细胞的百分比。具体流程见图1。

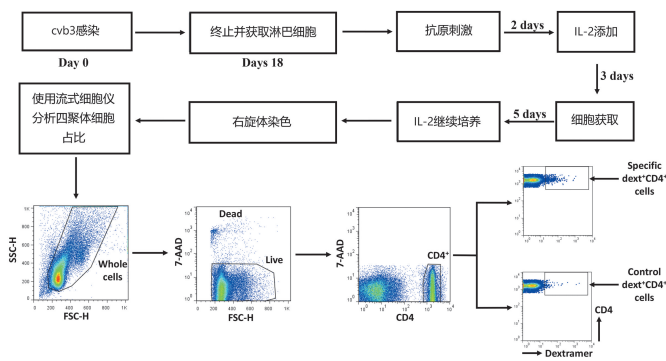


图1 实验流程

Fig. 1 Experimental flow chart

3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 HE染色结果

感染组大鼠胰腺及心脏组织表现出心房炎症浸润,心肌浸润伴坏死和矿化,胰腺炎症浸润、萎缩和坏死/矿化,呈现炎症损伤。见图2。

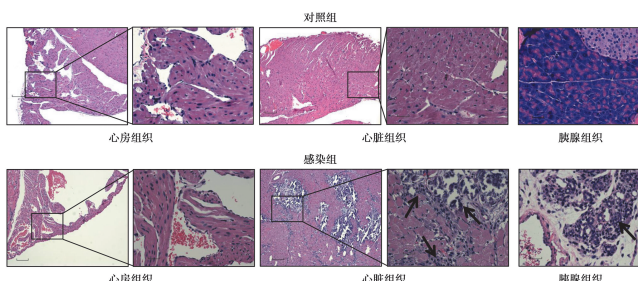


图2 HE染色结果

Fig. 2 HE staining result

2 大鼠淋巴结流式细胞结果

感染组淋巴结淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P < 0.05$),两组 ANT 21-40、BCKDk 111-130、β1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表1和图3。

表1 大鼠淋巴结流式细胞结果

Table 1 Flow cytometry results of rat lymph nodes

组别	Myhc 334-352(%)	SERCA2a 971-990(%)	ANT 21-40(%)	BCKDk 111-130(%)	β1 AR 181-200/211-230(%)
对照组	0.27±0.03	0.45±0.04	0.19±0.05	0.18±0.04	0.51±0.09
感染组	0.62±0.07	1.04±0.11	0.21±0.07	0.21±0.06	0.55±0.13
t	17.799	19.523	0.901	1.161	0.980
P	<0.05	<0.05	0.377	0.122	0.337

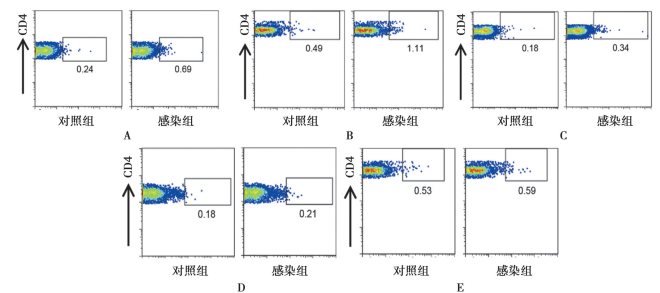


图3 大鼠淋巴结流式细胞结果

A Myhc 334-352 B SERCA2a 971-990 C ANT 21-40 D BCKDk 111-130 E β1 AR 181-200/211-230

Fig. 3 Flow cytometry results of rat lymph nodes

3 大鼠肝脏淋巴细胞流式细胞结果

感染组肝脏淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990、ANT 21-40 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P < 0.05$),两组 BCKDk 111-130、β1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表2。

表2 大鼠肝脏淋巴细胞流式细胞结果

Table 2 Flow cytometry results of rat liver lymphocytes

组别	Myhc 334-352(%)	SERCA2a 971-990(%)	ANT 21-40(%)	BCKDk 111-130(%)	β1 AR 181-200/211-230(%)
对照组	0.49±0.05	0.28±0.03	0.52±0.05	0.55±0.07	0.51±0.05
感染组	0.93±0.10	0.65±0.07	1.03±0.10	0.51±0.06	0.53±0.06
t	15.242	18.816	17.667	1.680	0.992
P	<0.05	<0.05	<0.05	0.104	0.330

4 大鼠心脏淋巴细胞流式细胞结果

感染组心脏淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P < 0.05$),两组 ANT 21-40、BCKDk 111-130、β1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表 3 大鼠心脏淋巴细胞流式细胞结果
Table 3 Flow cytometry results of rat heart lymphocytes

组别	Myhc 334-352(%)	SERCA2a 971-990(%)	ANT 21-40(%)	BCKDk 111-130(%)	β1 AR 181-200/211-230(%)
对照组	0.37±0.04	0.55±0.06	0.48±0.05	0.39±0.04	0.34±0.03
感染组	0.74±0.07	1.03±0.11	0.52±0.6	0.41±0.05	0.35±0.05
t	17.774	14.837	1.984	1.210	0.664
P	<0.05	<0.05	0.058	0.237	0.514

讨 论

心力衰竭合并病毒性心肌炎是导致患者死亡的重要并发症之一,有研究自身反应性 T 细胞的特征,包括 CVB3 诱导的病毒性心肌炎中的交叉反应性 T 细胞反应,先前的报道表明,链球菌 M 蛋白特异性的抗体和 T 细胞可以与心肌肌球蛋白发生交叉反应,这表明交叉反应性 T 细胞可能有助于风湿性心脏病的发病机制^[8]。此外,虽然 ANT 和 CVB3 的抗体可以相互交叉反应,但针对一种自身抗原(即心肌肌球蛋白)产生的抗体可以与另一种自身抗原 β1 交叉反应。AR 可能导致心肌细胞凋亡,从而支持抗体在 CVB 发病机制中的作用,然而,尚不清楚 CVB3 感染中是否会针对通常与 DCM 患者自身免疫靶点有关的抗原产生致病性交叉反应性 T 细胞, Myhc、TNI、β 1 AR 和 SERCA2a、ANT、BCKDk 抗原^[9]。本研究通过 HE 染色结果可见,感染组大鼠胰腺及心脏组织表现出心房炎症浸润,心肌浸润伴坏死和矿化,胰腺炎症浸润、萎缩和坏死/矿化,呈现炎症损伤,进一步明确在 cvb 3 感染的大鼠中,会引起机体炎性损伤,由此进一步分析其作用机制。

有研究鉴定了 ANT 33-49、SERCA2a 799-813 和 TNI 138-159 的三个拟态表位,CVB 1153-1169、CVB 1839-1853 和 CVB 1527-1548。然而,通过分析它们在免疫环境中的交叉反应性 T 细胞反应,除了 ANT 33-49 的 T 细胞反应性比其他细胞更明显之外,它们都没有诱导显着的反应,这引发了关于分子拟态假说在免疫接种中的相关性的问题,抗原交叉反应性 T 细胞的检测结果表明,它们不会导致 CVB3 诱导的心肌炎的发生和进展^[10]。进一步研究了 CVB3 感染是否可以导致具有多种抗原特异性的自身反应性 T 细胞的产生,之前曾报道过 CVB3 感染可以导致致病性 Myhc 反应性 CD4 T 细胞的诱导^[11]。本研究 MHC II 类右旋聚体分析了抗原特异性 CD4 T 细胞的频率,分析结果显示,感染组淋巴结淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P<0.05$),两组 ANT 21-40、BCKDk 111-130、β1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P>0.05$);感染组肝脏淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990、

ANT 21-40 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P<0.05$),两组 BCKDk 111-130、β1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P>0.05$);感染组心脏淋巴细胞 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 抗原特异性的自反应 T 细胞表达高于对照组 ($P<0.05$),两组 ANT 21-40、BCKDk 111-130、β1 AR 181-200/211-230 抗原特异性的自反应 T 细胞表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。进一步证实 CVB3 等心脏病原体可对心肌造成损伤,导致 Myhc 和 SERCA2a 等细胞内抗原的释放,这些抗原随后在受感染的动物中产生免疫原性。未检测到显着比例的 ANT 21-40、β 1 AR 181-200/211-230 和 BCKDk 111-130 右聚体 T 细胞可能意味着这些抗原可能不会在 CVB3 感染中释放,或者这些抗原决定簇可能不具有自然存在于受感染的动物体内。

既往研究指出 BCKDk 111-130 致敏的 CD4 T 细胞可以在 BCKDk 111-130 免疫的 A/J 小鼠中诱导自身免疫性肝炎和心肌炎^[12]。本研究进一步对 CVB3 感染动物的肝脏浸润物进行右旋聚体分析,结果检测到 SERCA2a 971-990、Myhc 334-352 和 ANT 21-40 右旋聚体呈阳性的 T 细胞,但未检测到其他抗原的阳性。预计不会在肝脏中检测到 ANT 21-40 反应性 T 细胞。之前的报道表明,抗原敏化的 CD8 T 细胞,包括自身反应性 T 细胞,可以迁移到肝脏并通过细胞凋亡而死亡^[13-14]。尽管不排除在本研究中检测到的自身反应性 T 细胞可能代表那些注定要死亡的细胞的可能性,但仍需要更多的研究来确定为什么只选择性地检测到 SERCA2a、Myhc 和 ANT 反应性 CD4 T 细胞在肝脏中。SERCA2a 971-990 和 ANT 21-40 致敏 T 细胞也可能分别与其同种型 SERCA2b 和 ANT-2 发生交叉反应,后者的表达也可能发生在肝脏中。重要的是,位于肝脏的自身反应性 T 细胞是否可以在感染动物体内再循环也需要详细分析。同样,尽管与 CD8 T 细胞相比,人们对 CD4 T 细胞耗竭知之甚少^[15-16],我们在研究中观察到的自身反应性 CD4⁺ T 细胞是否具有耗竭表型可能值得将来研究。然而,由于 CVB3 感染会影响肝脏,因此位于肝脏的自身反应性 T 细胞可能在 CVB3 感染中发挥致病作用。

综上所述,心力衰竭合并 cvb3 感染病毒性心肌炎大鼠表现出心脏及胰腺炎性损伤,CVB3 感染可能导致具有多种抗原特异性的致病性自身反应性 T 细胞的产生,其中以 Myhc 334-352、SERCA2a 971-990 为主,可能导致各种细胞内和表面抗原(包括隐性表位)的释放,并触发自身反应性 T 细胞的产生,反之又会渗透心脏并加剧炎症,T 细胞可能是 CVB3 感染中心脏自身免疫的主要介质。

【参考文献】

- [1] 张海洋,毕胜利,冯静茹,等. 沉默信息调节因子1基因对绝经后模型小鼠慢性心力衰竭的作用及机制[J]. 中国组织工程研究, 2022,26(20):3184-3189.
- [2] 潘宇,刘晓燕. 儿童扩张型心肌病药物治疗、预后及风险预测[J]. 国际儿科学杂志, 2020(4):227-230.
- [3] Zhang Y, Zhou X, Chen S, et al. Immune mechanisms of group B coxsackievirus induced viral myocarditis[J]. Virulence, 2023, 14(1):2180951.
- [4] Yip F, Lai B, Yang D. Role of coxsackievirus B3-induced immune responses in the transition from myocarditis to dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. Internat J Mol Sci, 2023, 24(9):7717.
- [5] 周好婕,陈治奎. MiRNA在自身免疫性心肌炎中的研究进展[J]. 生命的化学, 2023(10):1562-1568.
- [6] Rasquinha MT, Lasrado N, Petro-Turnquist E, et al. PhIP-Seq reveals autoantibodies for ubiquitously expressed antigens in viral myocarditis[J]. Biology, 2022, 11(7):1055.
- [7] Sur M, Rasquinha MT, Arumugam R, et al. Transgenic mice expressing functional TCRs specific to cardiac Myhc- α 334-352 on both CD4 and CD8 T cells are resistant to the development of myocarditis on C57BL/6 genetic background[J]. Cells, 2023, 12(19):2346.
- [8] Sur M, Rasquinha MT, Mone K, et al. Investigation into cardiac Myhc- α 334-352-specific TCR transgenic mice reveals a role for cytotoxic CD4 T cells in the development of cardiac autoimmunity[J]. Cells, 2024, 13(3):234.
- [9] Massilamany C, Gangapala A, Basavalingappa RH, et al. Localization of CD8 T cell epitope within cardiac myosin heavy chain- α 334-352 that induces autoimmune myocarditis in A/J mice [J]. Internat J Cardiol, 2016, 202:311-321.
- [10] Basavalingappa RH, Arumugam R, Lasrado N, et al. Viral myocarditis involves the generation of autoreactive T cells with multiple antigen specificities that localize in lymphoid and non-lymphoid organs in the mouse model of CVB3 infection[J]. Mol Immunol, 2020, 124:218-228.
- [11] Lasrado N. Mechanisms and prevention of coxsackievirus B3-induced myocarditis[D]. The University of Nebraska-Lincoln, 2022.
- [12] Basavalingappa RH, Massilamany C, Krishnan B, et al. β 1-adrenergic receptor contains multiple I α k and I ϵ k binding epitopes that induce T cell responses with varying degrees of autoimmune myocarditis in A/J Mice[J]. Front Immunol, 2017, 8:1567.
- [13] Stoffers B, Bacmeister L, Braeuninger H, et al. GPR15-mediated T cell recruitment during acute viral myocarditis is associated with improved virus elimination and outcome[J]. Card Res, 2022, 118(Supplement_1):cvac066. 127.
- [14] Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(3):169-193.
- [15] Zhu H, Galdos FX, Lee D, et al. Identification of pathogenic immune cell subsets associated with checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. Circulation, 2022, 146(4):316-335.
- [16] Saeidi A, Zandi K, Cheok YY, et al. T-cell exhaustion in chronic infections: reversing the state of exhaustion and reinvigorating optimal protective immune responses [J]. Front Immunol, 2018, 9:2569.
- 【收稿日期】 2024-06-20 【修回日期】 2024-09-01
- ~~~~~
- (上接 1161 页)
- [8] 马丽,陈杭薇,李雪辉,等. 肺曲霉菌病的临床研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16):3835-3837.
- [9] 胡春明. 肺曲霉菌病的临床诊治现状及进展[J]. 当代医学, 2015, 21(12):19-20.
- [10] 卢旭东,陆益民. 肺曲霉菌病的诊治分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(12):72-74.
- [11] 周丽华,杨红忠. 49例肺曲霉菌病的临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(17):123-125.
- [12] 叶再挺,曹卓,潘炯伟,等. 55例肺曲霉菌病的临床及CT表现分析[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(6):998-1001.
- [13] 杜江,张林. 58例肺曲霉菌病患者的临床特点及预后影响因素分析[J]. 山东医药, 2015, 55(10):45-47.
- [14] 周丽华,杨红忠. 49例肺曲霉菌病的临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(17):123-125.
- [15] 金文芳. 侵袭性肺曲霉菌病的临床特点及其危险因素分析[D]. 安徽医科大学, 2019.
- [16] Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associate pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis[J]. Infection, 2022, 50(1):43-56.
- [17] Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis[J]. J Fungi (Basel), 2023, 9(2):131.
- [18] Singh A, Sadia Tomo U, Dodiya M, et al. Clinical, microbiological, serological and radiological profile of patients with mild-moderate and severe allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)[J]. Cureus, 2023, 15(9):e44662.
- [19] Heylen J, Vanbiervliet Y, Maertens J, et al. Acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical presentation and treatment[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2024, 45(1):69-87.
- [20] Teng GL, Huang Q, Xu L, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary aspergillosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(8):2692-2701.
- [21] 梁健华,李远章,黄晓燕,等. 陈旧性肺结核继发空洞性肺曲霉菌病CT分析[J]. 罕少疾病杂志, 2016, 23(1):24-27.
- [22] 孙建,兰频. 肺曲霉病临床特点及预后转归分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(3):335-338, 341.
- [23] 施晓慧,周佳佳,黄舒婷. 伏立康唑与伊曲康唑治疗慢性肺曲霉菌病的效果对比分析[J]. 大医生, 2024, 9(11):5-7.
- [24] 马芳,孙傲,许亚朋,等. 非粒细胞缺乏的慢阻肺合并侵袭性肺曲霉菌病诊断及预后分析[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(5):649-653, 664.
- 【收稿日期】 2024-06-05 【修回日期】 2024-08-27