白细胞介素-13 与免疫细胞相互作用在心血管疾病中的研究进展

富悦 任家孚 阿荣
(内蒙古医科大学附属医院,内蒙古 呼和浩特 010000)

【摘要】白细胞介素(IL)-13 属于 Th2 细胞因子家族中的一员,具有重要的免疫调节活性,与多种免疫细胞相互作用产生影响,而近年来 IL-13 与心肌损伤的关系受到关注。心肌损伤表现为心肌细胞的缺血、缺氧、损伤及坏死,最终导致心肌功能失常,可由多种疾病引起,如冠心病、心力衰竭、心肌炎等。现对 IL-13 与免疫细胞如单核巨噬细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞在心肌损伤机制中的相互作用做一综述。

【关键词】白细胞介素-13;免疫细胞;心肌损伤
【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 04. 013

Interaction of Interleukin-13 and Immunocyte in Cardiovascular Disease

FU Yue, REN Jiafu, A Rong
(*The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University*, *Hohhot* 010000, *Inner Mongolia*, *China*)

【**Abstract**】Interleukin(IL)-13 is a member of Th2 cytokine family, which has important immunomodulatory activities and interacts with a variety of immunocytes. In recent years, the relationship between IL-13 and myocardial injury has attracted attention. Myocardial injury is manifested as ischemia, hypoxia, injury and necrosis of myocardial cells, and eventually lead to myocardial dysfunction, which can be caused by a variety of diseases, such as coronary heart disease, heart failure, myocarditis and so on. This article reviews the interaction between IL-13 and immunocyte such as monocyte-macrophages, T lymphocytes, and eosinophils in the mechanism of myocardial injury.

【**Keywords**】Interleukin-13; Immunocyte; Myocardial injury

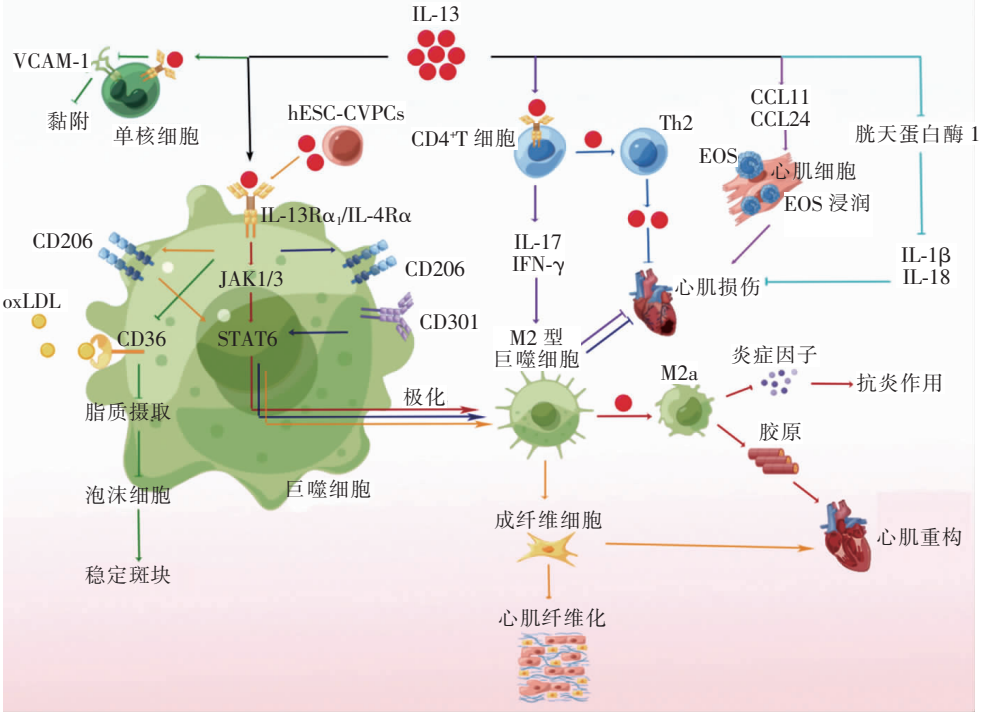
白细胞介素(interleukin, IL)-13 属于辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)2 细胞因子家族中的一员,主要由活化的 $CD4^+$ T 细胞产生,小部分由 $CD8^+$ T 细胞、肥大细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)产生。IL-13 有 2 种受体,一种是由 IL-13Rα_1 和 IL-4Rα 异二聚化形成的Ⅱ型受体,另一种是 IL-13Rα_2[1]。IL-13 与Ⅱ型受体结合后通过激活 JAK 激酶(Janus kinase, JAK)1 和酪氨酸激酶 2,导致信号转导及转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)6、STAT3 磷酸化,使其易位到细胞核,也可激活磷脂酰肌醇 3 激酶和丝裂原活化蛋白激酶等其他信号通路[2]。IL-13 与 IL-13Rα_2 结合的亲和力高于Ⅱ型受体,但 IL-13Rα_2 在生物学中的作用尚不十分明确。由于 IL-13Rα_2 有一个较短的胞质尾巴,能强力结合游离 IL-13,并从细胞外内化 IL-13而充当 IL-13 的"中和剂",所以许多人认为 IL-13Rα_2是一种诱饵受体。然而,最近研究[3]表明,IL-13Rα_2 不仅是诱饵受体,也可以激活一些信号通路,发挥重要作用。

IL-13 在过敏性炎症和寄生虫感染中起关键作用,可以激活 EOS、嗜碱性粒细胞和肥大细胞,并诱导 B 细胞增殖,产生释放 IgE 和 IgG4 类免疫球蛋白;可以促进成纤维细胞增殖和胶原蛋白产生,并诱导内皮细胞上血管细胞黏附分子-1 的表达;可以诱导杯状细胞增殖和化生,促进黏液分泌,以及平滑肌细胞收缩,导致气道重塑[3];此外,IL-13 还可以通过下调促炎细胞因子表达,抑制炎症趋化因子及炎症介质的形成,在银屑病、1 型糖尿病和实验性自身免疫性脑脊髓炎等多种疾病中发挥抗炎作用[3]。但是有关 IL-13 在心肌损伤中的研究报道比较少,IL-13 到底通过什么机制在心脏疾病中发挥什么作用尚不十分清楚。

心肌损伤表现在心肌炎、缺血性心肌病等多种心脏疾病中,病原体入侵或血流动力学改变后的心肌损伤常导致心脏先天性和适应性免疫系统激活。先天性免疫系统是针对病原体或组织损伤的全面但非特异性反应,而适应性免疫系统是由 B 细胞和 T 细胞介

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY23143);内蒙古医科大学"三位一体"大学生创新创业培育项目(SWYT2022022)
通信作者:阿荣,E-mail:arong0308@126. com

导的特异性反应。近年来发现 IL-13 既可以通过先天性免疫系统也可以通过适应性免疫系统介导免疫细胞,在心肌损伤中发挥重要作用。现就 IL-13 如何与免疫细胞如单核巨噬细胞、T 细胞、EOS 之间相互作用进而参与心肌损伤的发生发展进行综述(见图 1),以期为心血管疾病的诊疗提供新的思路。



注:VCAM-1,血管细胞黏附分子-1;hESC-CVPCs,人胚胎干细胞来源的心血管祖细胞;CD,分化簇;oxLDL,氧化型低密度脂蛋白;IFN-γ,γ 干扰素;CCL,CC 趋化因子配体。

图 1　IL-13 与免疫细胞在心肌损伤中可能的作用机制

1　IL-13 与单核巨噬细胞之间的相互作用

IL-13 可以通过诱导单核巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化在动脉粥样硬化发生发展的过程中发挥保护作用。巨噬细胞根据细胞微环境中刺激物的不同,极化为具有经典活化作用的 M1 型巨噬细胞和替代活化作用的 M2 型巨噬细胞,分别发挥杀伤或修复的相反作用。动脉粥样硬化发生后,循环单核细胞被募集到动脉壁,以响应炎症损伤,并分化成巨噬细胞[4],IL-13与其Ⅱ型受体结合后,通过激活 JAK1 及 JAK3,诱导巨噬细胞向替代性活化的 M2 型巨噬细胞极化[5-6]。M2 型巨噬细胞依据激活分子的不同,分为 M2a、M2b、M2c 三种亚型,IL-13 能诱导 M2 型巨噬细胞向 M2a 亚型转化并抑制炎症因子的释放,发挥强大的抗炎功能,并通过分泌细胞外基质、胶原、转化生长因子(transforming growth factor,TGF)-β1,参与炎症后期组织修复过程[1,7]。同时,外源性施用 IL-13,可以降低血管细胞黏附分子-1 依赖性单核细胞的黏附与募集,也可以抑制巨噬细胞中清道夫受体 CD36 的表达以及对氧化型低密度脂蛋白的摄取能力,进而降低粥样斑块内泡沫细胞的含量,维持斑块的稳定[8-9]。在心肌梗死中,人胚胎干细胞来源的心血管祖细胞可以通过分泌 IL-13/IL-4 等信号因子促进 M2 型巨噬细胞标志物 CD206 的表达及 STAT6 磷酸化,STAT6 可能作为关键信号调节巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞,从而提高心肌细胞的存活率并促进成纤维细胞的活化和瘢痕形成,以改善心脏重构并促进梗死愈合[10-11]。

IL-13 诱导单核巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化在心肌炎中发挥保护作用。在柯萨奇病毒 B3 诱导的心肌炎小鼠模型中,microRNA-155 基因敲除小鼠可出现减毒病毒性心肌炎,沉默 microRNA-155 会增强 IL-13 诱导的 M2 型巨噬细胞标志物 $CD206^+$ 和 $CD301^+$ 的表达,同时 IL-13 也会诱导 STAT6 磷酸化,使其易位到细胞核,促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化,进而减轻病毒性心肌炎导致的心脏损伤和功能障碍[12-13]。在实验性自身免疫性心肌炎(experimental autoimmune myocarditis,EAM)中,IL-13 缺乏可导致促纤维化因子(如 IL-1β、IL-4、TGF-β 和组胺)的产生增加,而 IL-13 和 IL-4 分泌增加可通过激活 STAT6 信号通路促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化,减少 EAM 中心肌纤维化的发生[14-15]。

IL-13 通过诱导骨髓源性单核巨噬细胞分化为心肌纤维细胞发挥致心力衰竭(heart failure,HF)作用。

与健康人相比,HF 患者血浆 IL-13 浓度上调,并与纽约心功能分级、脑钠肽和 C 反应蛋白水平相关[16-17]。心肌细胞在机械拉伸和血管紧张素Ⅱ刺激下分泌 IL-13,IL-13 与 IL-13Rα_1 结合后,在维持心肌稳态和修复中发挥双重作用。在生理条件下,通过诱导 STAT3 和 STAT6 磷酸化激活下游信号通路,调节细胞外基质沉积,减轻心脏超负荷诱导的心脏纤维化,发挥抗重构作用;但在慢性 HF 期间,持续的、不受控制的 IL-13Rα_1/STAT3 信号刺激,可能导致过度的细胞外基质沉积,促进心肌纤维化的发生[18-19]。除此之外,IL-13 与不同细胞上的 IL-13Rα_1 结合也可发挥不同的作用,IL-13 与巨噬细胞上的 IL-13Rα_1 结合在心肌纤维化中发挥保护作用,但是 IL-13 通过介导骨髓源性单核巨噬细胞分化为心肌纤维细胞,并与心肌纤维细胞上的 IL-13Rα_1 受体结合,使心肌纤维细胞进入到心脏分化为心肌成纤维细胞,促进心肌纤维化的发生[20-21]。另一方面,IL-13 也可以诱导巨噬细胞以自分泌或旁分泌的方式分泌 IL-13,并上调心肌细胞上 IL-13Rα_2 的表达,IL-13Rα_2 可能与 HF 期间心肌细胞的许多生物学反应有关[22]。也有研究[23]发现,IL-13 水平与非经典 CD14^{dim}CD16$^+$ 单核细胞亚群数量呈正相关,并与 HF 患者左心室舒张末期直径呈负相关。该研究认为 IL-13 和非经典 CD14^{dim}CD16$^+$ 单核细胞亚群可以减缓心肌重构,并可用作 HF 严重程度分级的新型生物标志物,然而这一切都需要进一步研究。

2 IL-13 与 T 细胞之间的相互作用

虽然单核巨噬细胞一直被认为在心肌损伤的愈合和重构中起主要作用,但最近研究表明,CD4$^+$T 细胞通过与 IL-13 相互作用也可直接或间接影响这一过程。研究[24-25]发现,在 CD4$^+$T 细胞基因敲除的心肌梗死小鼠模型中可使用超声心动图看到左心室扩张增加以及促炎性单核细胞总数增加,说明在实验性心肌梗死后被激活的 CD4$^+$T 细胞可能有益于心肌损伤的愈合。进一步实验[26]发现,CD4$^+$T 细胞极化为 Th2 亚型后可促进 IL-13 的分泌,IL-13 不仅可以反过来增强 CD4$^+$T 细胞活化,还可以通过调节成纤维细胞分化和增殖进而影响细胞外基质的形成,在心肌损伤中发挥保护作用。但是 Boag 等[27]和 Yuan 等[28]发现,在闭胸急性心肌梗死再灌注小鼠模型中,IL-13 与 CD4$^+$T 细胞水平动态演变过程并不具有一致性,CD4$^+$T 细胞数量在浸润心脏后第 7 天时达到高峰,在第 14 天时逐渐降至正常,而 IL-13 在第 14 天时仍然保持一个较高的水平,可能归因于受损心脏中的单核巨噬细胞也可以分泌 IL-13。除此之外,考虑到 CD4$^+$T 细胞在心肌梗死中的作用具有时间特异性,在 1 ~ 14 d 时被激活发挥保护作用,8 周后反而加重心室功能障碍,提示选择合适的时间对免疫细胞亚群进行调节,在心血管疾病治疗中至关重要[29]。

CD4$^+$T 细胞产生的 IL-13 除了在心肌损伤的愈合和重构中起作用,也可在心肌炎症中作为抗炎因子发挥抗炎作用,并且这一过程主要受组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶的调节。研究[30]表明,在心肌炎患者心脏 CD4$^+$T 细胞中,组蛋白去乙酰化酶 11 通过与 IL-13 的转录因子 E4 启动子结合蛋白 4 相互作用,维持心脏中 IL-13 的表达稳态,在心肌炎中发挥抗炎作用,提示改变组蛋白去乙酰化酶 11 或 IL-13 的转录因子 E4 启动子结合蛋白 4 的活性进而调节 IL-13 表达可能对心肌炎患者具有治疗潜力。胸腺衍生的 CD25$^+$调节性 T 细胞占小鼠和人类外周 CD4$^+$T 细胞的 5% ~10%,在维持免疫稳态和免疫耐受中至关重要,然而在外周血中,这种细胞数量少、无活性表型、抗原非依赖性表达等情况阻碍了其治疗发展。Skapenko 等[31]发现,IL-13 能够诱导外周幼稚的 CD25$^-$CD4$^+$T 前体细胞发育为具有调节能力的 CD25$^+$CD4$^+$调节性 T 细胞,并且在 IL-13 存在的情况下,体外产生的 CD25$^+$CD4$^+$调节性 T 细胞对自体抗原提呈细胞反应主要以抗原依赖形式表达,可以精确靶向治疗抗原特异性的免疫反应。

IL-13 可能通过影响 IL-17、IL-1β、IL-18 的产生预防 EAM 的发生。Th17 是新发现的效应 CD4$^+$T 细胞亚群,通过产生 IL-17 在心血管疾病中发挥相互矛盾的作用,一方面通过促进内皮细胞活化和白细胞募集发挥促炎作用,另一方面通过调节 M2 型巨噬细胞的分化参与心肌损伤组织的重构[32]。研究[33-34]发现,IL-13 与 Th17 细胞上的受体结合后,通过降低转录因子 RORγt 表达,增加 STAT6 磷酸化,减少 IL-17 的产生,发挥抗炎作用。同时,在 IL-13 基因敲除的 EAM 小鼠心脏中观察到促炎和促纤维化细胞因子 IL-1β、IL-18 表达水平显著增加,pro-IL-1β 和 pro-IL-18 可以通过胱天蛋白酶 1 转化为 IL-1β、IL-18 活性形式,因此 IL-13 可能通过降低单核细胞中脂多糖依赖性胱天蛋白酶 1 活性来降低 IL-1β 和 IL-18 的水平预防 EAM 的发生[15]。

3 IL-13 与 EOS 之间的相互作用

目前有关 IL-13 与 EOS 之间相互作用的研究较少,大多数停留在假设与猜想阶段,比如心脏中 EOS 产生的 IL-13 可能通过促进嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)的分泌减轻心肌损伤。EOS 可以产生 IL-4、IL-13 并分泌 ECP[35]。EOS 产生的 IL-4 和 ECP 通过提高心肌细胞凋亡相关基因

B 细胞淋巴瘤-2 基因的表达保护心脏免受 $H_2O_2^-$ 诱导的死亡。但是只有 ECP 能抑制 TGF-β 诱导的小鼠心肌成纤维细胞中的 Smad2/3 磷酸化,IL-4 却不能。然而在相同的实验条件下,IL-4 和 IL-13 抑制 TGF-β 诱导的小鼠心肌成纤维细胞中的 Smad2/3 磷酸化。故可以合理怀疑是否 IL-13 也可以通过促进 EOS 中的 ECP 的分泌,阻断心肌成纤维细胞中的 Smad2/3 磷酸化,进而减少心肌细胞凋亡,改善心功能,然而尚未有实验证明[36-37]。EOS 浸润心脏是嗜酸性粒细胞性心肌炎(eosinophilic myocarditis, EMC)的主要特征,尽管大多数心肌炎患者可以从急性病程中恢复过来,但仍有部分患者会继发性引起炎症性扩张型心肌病。IL-4 基因敲除小鼠可以避免由心肌炎进展为炎症性扩张型心肌病,但进一步实验[38]发现,EOS 产生的特异性的 IL-4 缺失对炎症性扩张型心肌病保护作用有限,这可能是 IL-4/IL-13 基因重组不完全的结果,也可能是其他类型细胞或其他 EOS 衍生介质产生的影响(如 IL-13)。

EOS 产生 IL-13 除了在心肌损伤中发挥保护作用,还可以将 EOS 募集到心脏,促进 EMC 的发生[39]。通过建立 EMC 小鼠模型发现,将 EOS 转运到心脏需要 2 个条件:心脏中高表达的 CC 趋化因子配体(C-C chemokine ligand, CCL)11、CCL24、CCL26 及 CC 趋化因子受体 3[40]。IL-13/IL-4 可以刺激心脏成纤维细胞和巨噬细胞分泌 CCL11 和 CCL24,它们通过与 EOS 细胞表面的 CC 趋化因子受体 3 结合发挥趋化 EOS 的作用,导致心内膜细胞嗜酸性浸润和心肌纤维化形成[41]。同时,为了明确这一机制是否在人类中适用,研究[42]发现 EMC 患者心肌组织中 EOS 趋化因子 CCL11 和 CCL26 的表达显著高于慢性淋巴细胞性心肌炎患者,并且与 EOS 的数量呈正相关,IL-13/IL-4 可能也通过诱导 EOS 驱化因子的表达,导致大量的 EOS 浸润到心肌细胞促进 EMC 的发生,阻断该途径可减轻 EOS 介导的心肌损伤。

4　小结

IL-13 在许多疾病中的作用机制已经被详细阐述,如过敏性哮喘、慢性阻塞性肺病、血吸虫病、肺纤维化等。但在心脏疾病中,目前仅知道 IL-13 通过与免疫细胞相互作用后参与心脏纤维化、心肌细胞增殖、心肌肥大以及心脏趋化因子的分泌等一系列过程,但其确切的信号通路和潜在机制尚不完全清楚。随着对 IL-13 在心肌损伤中机制的深入研究发现,其可能成为抗心肌炎、抗动脉粥样硬化、抗自身免疫性疾病中有效的治疗靶点,也有望成为未来心血管疾病调控的一个新的、可持续的研究方向。

参 考 文 献

[1] Junttila IS. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes[J]. Front Immunol, 2018, 9: 888.

[2] Iwaszko M, Bialy S, Bogunia-Kubik K. Significance of interleukin(IL)-4 and IL-13 in inflammatory arthritis[J]. Cells, 2021, 10(11): 3000.

[3] Nur Husna SM, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, et al. IL-4/IL-13 axis astherapeutic targets in allergic rhinitis and asthma[J]. Peer J, 2022, 10: e13444.

[4] Farahi L, Sinha SK, Lusis AJ. Roles of macrophages in atherogenesis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 785220.

[5] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 20-33.

[6] Runtsch MC, Angiari S, Hooftman A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages[J]. Cell Metab, 2022, 34(3): 487-501.

[7] 贺玲,吕坤. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2016, 39(2): 168-171.

[8] Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, et al. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(10): 1072-1086.

[9] Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120: 85-122.

[10] Wang J, Liu M, Wu Q, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors repair infarcted hearts through modulation of macrophages via activation of signal transducer and activator of transcription 6[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(5): 369-386.

[11] Weinstock A, Rahman K, Yaacov O, et al. Wnt signaling enhances macrophage responses to IL-4 and promotes resolution of atherosclerosis[J]. Elife, 2021, 10: e67932.

[12] Zhang Y, Zhang M, Li X, et al. Silencing microRNA-155 attenuates cardiac injury and dysfunction in viral myocarditis via promotion of M2 phenotype polarization of macrophages[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22613.

[13] Yang H, Chen Y, Gao C. Interleukin-13 reduces cardiac injury and prevents heart dysfunction in viral myocarditis via enhanced M2 macrophagepolarization[J]. Oncotarget, 2017, 8(59): 99495-99503.

[14] Gao S, Zhou J, Liu N, et al. Curcumin induces M2 macrophage polarization by secretion IL-4 and/or IL-13[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 85: 131-139.

[15] Cihakova D, Barin JG, Afanasyeva M, et al. Interleukin-13 protects against experimental autoimmune myocarditis by regulating macrophage differentiation[J]. Am J Pathol, 2008, 172(5): 1195-1208.

[16] Segiet OA, Piecuch A, Mielanczyk L, et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(6): 287-299.

[17] Nishimura Y, Inoue T, Nitto T, et al. Increased interleukin-13 levels in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2009, 131(3): 421-423.

[18] Amit U, Kain D, Wagner A, et al. New role for interleukin-13 receptor α1 in myocardial homeostasis and heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e005108.

[19] Karo-Atar D, Bordowitz A, Wand O, et al. A protective role for IL-13 receptor α1 in bleomycin-induced pulmonary injury and repair[J]. Mucosal Immunol, 2016, 9(1): 240-253.

[20] She G, Ren YJ, Wang Y, et al. $K_{Ca}3.1$ channels promote cardiac fibrosis through mediating inflammation and differentiation of monocytes into myofibroblasts in angiotensin Ⅱ-treated rats[J]. Am Heart Assoc, 2019, 8(1): e010418.

[21] Sheikh F, Dickensheets H, Pedras-Vasconcelos J, et al. The interleukin-13 receptor-α1 chain is essential for induction of the alternative macrophage activation pathway by IL-13 but not IL-4[J]. Innate Immun, 2015, 7(5):

494-505.

[22] Nishimura Y, Inoue T, Morooka T, et al. Mechanical stretch and angiotensin Ⅱ increase interleukin-13 production and interleukin-13 receptor alpha2 expression in rat neonatal cardiomyocytes[J]. Circ J, 2008, 72(4): 647-653.

[23] Amir O, Spivak I, Lavi I, et al. Changes in the monocytic subsets $CD14^{dim}$ $CD16^{+}$ and $CD14^{++}$ $CD16^{-}$ in chronic systolic heart failure patients[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012: 616384.

[24] Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, et al. Activation of $CD4^{+}$ T lymphocytes improves wound healing and survival after experimental myocardial infarction in mice[J]. Circulation, 2012, 125(13): 1652-1663.

[25] Bakhshian Nik A, Alvarez-Argote S, O'Meara CC. Interleukin 4/13 signaling in cardiac regeneration and repair[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2022, 323(5): H833-H844.

[26] Hofmann U, Knorr S, Vogel B, et al. Interleukin-13 deficiency aggravates healing and remodeling in male mice after experimental myocardial infarction[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5): 822-830.

[27] Boag SE, Andreano E, Spyridopoulos I. Lymphocyte communication in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(12): 660-675.

[28] Yuan D, Tie J, Xu Z, et al. Dynamic profile of $CD4^{+}$ T-cell-associated cytokines/chemokines following murine myocardial infarction/reperfusion[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 9483647.

[29] Kumar V, Prabhu SD, Bansal SS. $CD4^{+}$ T-lymphocytes exhibit biphasic kinetics post-myocardial infarction[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 992653.

[30] Yuan L, Chen X, Cheng L, et al. HDAC11 regulates interleukin-13 expression in $CD4^{+}$ T cellsin the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 122: 1-10.

[31] Skapenko A, Kalden JR, Lipsky PE, et al. The IL-4 receptor alpha-chain-binding cytokines, IL-4 and IL-13, induce forkhead box P3-expressing $CD25^{+}$ $CD4^{+}$ regulatory T cells from $CD25^{-}$ $CD4^{+}$ precursors[J]. J Immunol, 2005, 175(9): 6107-6116.

[32] Mora-Ruíz MD, Blanco-Favela F, Chávez Rueda AK, et al. Role of interleukin-17 in acute myocardial infarction[J]. Mol Immunol, 2019, 107: 71-78.

[33] Belpaire A, van Geel N, Speeckaert R. From IL-17 to IFN-γ in inflammatory skin disorders: is transdifferentiation a potential treatment target? [J]. FrontImmunol, 2022, 13: 932265.

[34] Newcomb DC, Zhou W, Moore ML, et al. A functional IL-13 receptor is expressed on polarized murine $CD4^{+}$ Th17 cells and IL-13 signaling attenuates Th17 cytokine production[J]. Immunol, 2009, 182(9): 5317-5321.

[35] Uchida AM, Ro G, Qiang L, et al. Human differentiated eosinophils release IL-13 in response to IL-33 stimulation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 946643.

[36] Liu J, Yang C, Liu T, et al. Eosinophils improve cardiac function after myocardial infarction[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6396.

[37] Xu JY, Xiong YY, Tang RJ, et al. Interleukin-5-induced eosinophil population improves cardiac function after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(9): 2165-2178.

[38] Diny NL, Baldeviano GC, Talor MV, et al. Eosinophil-derived IL-4 drives progression of myocarditis to inflammatory dilated cardiomyopathy[J]. J Exp Med, 2017, 214(4): 943-957.

[39] Golino M, Moroni F, Del Buono MG, et al. Change in eosinophil count in patients with heart failure treated with anakinra[J]. Cells, 2023, 12(8): 1129.

[40] Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(3): 00576-02021.

[41] Zhong Z, Yang Z, Peng Y, et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic myocarditis[J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4: 100118.

[42] Diny NL, Hou X, Barin JG, et al. Macrophages and cardiac fibroblasts are the main producers of eotaxins and regulate eosinophil trafficking to the heart[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(12): 2749-2760.

收稿日期:2023-06-12

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注"【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)",如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 http://xxgbxzz.paperopen.com 后,点击"作者投稿",在"作者投稿管理平台"中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见、无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部