

CD4⁺ CD25⁺ CD127^{lo} 调节性 T 细胞表达变化预测 急性心肌梗死后患者再发心绞痛的危险性

李昌义, 金 炜

(上海交通大学附属上海市第一人民医院心内科, 上海市 200080)

[关键词] 急性心肌梗死; 调节性 T 细胞; 心绞痛; 预后

[摘要] **目的** 观察急性心肌梗死患者 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比,并研究其表达百分比与患者心功能、冠状动脉病变严重程度及预后的关系,探讨急性心肌梗死患者调节性 T 细胞表达变化的意义。**方法** 入选 114 例急性心肌梗死患者(其中 ST 段抬高性心肌梗死 86 例,非 ST 段抬高性心肌梗死 28 例),38 例健康体检者作为对照组。采用流式细胞术检测所有入选研究对象外周血调节性 T 细胞表达百分比,通过检测 B 型脑钠肽水平和测算左心室射血分数评估患者心功能,采用 SYNTAX 评分和病变冠状动脉支数评估患者冠状动脉病变严重程度。出院后 1 个月电话通知患者来门诊随访,随访内容包括再发心绞痛、NYHA 心功能分级。**结果** 急性心肌梗死患者组与对照组之间调节性 T 细胞表达百分比差异具有统计学意义($2.04\% \pm 1.20\%$ 比 $3.68\% \pm 1.25\%$, $P < 0.01$)。ST 段抬高性心肌梗死与非 ST 段抬高性心肌梗死之间调节性 T 细胞表达百分比差异没有统计学意义($2.10\% \pm 1.23\%$ 比 $1.85\% \pm 1.13\%$, $P = 0.34$)。调节性 T 细胞表达百分比与 B 型脑钠肽水平、左心室射血分数、SYNTAX 评分及病变冠状动脉支数间均不存在统计学相关性($r = 0.015$, $P = 0.87$; $r = -0.059$, $P = 0.56$; $r = 0.024$, $P = 0.81$; $r = -0.083$, $P = 0.41$)。随访发现出院后 1 个月发生心绞痛患者与不发生心绞痛患者间调节性 T 细胞表达百分比存在统计学差异($1.54\% \pm 0.70\%$ 比 $2.23\% \pm 1.11\%$, $P < 0.01$),其百分比与心绞痛事件密切相关($OR = 0.414$, 95% CI 0.223 ~ 0.770, $P < 0.01$)。**结论** 急性心肌梗死患者调节性 T 细胞表达百分比显著降低,并能预测患者出院后 1 个月发生心绞痛的危险性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Reduced Levels of Circulating CD4⁺ CD25⁺ CD127^{lo} Regulatory T Cells in Patients with Acute Myocardial Infarction Predict a High Risk of Reoccurrence of Angina Pectoris during Postinfarction Period

LI Chang-Yi, and JIN Wei

(Department of Cardiology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Regulatory T Cells; Angina Pectoris; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the circulating CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells (Tregs) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) and controls. Furthermore, to determine the relation between initial Tregs levels and cardiac function, the severity of coronary atherosclerosis and prognosis. **Methods** 114 patients with AMI (86 with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 28 with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)) and 38 normal subjects were enrolled. Initial circulating Tregs levels were measured using flow cytometry in all subjects at entry. In 114 patients with AMI, heart function was evaluated by serum B-type brain natriuretic peptide (BNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) determined by echocardiogram. SYNTAX score and the number of affected main vessels were obtained to reflect the severity of coronary atherosclerosis. At one-month after discharge, information about reoccurrence of angina pectoris and NYHA heart function classification was obtained by outpatient follow-up. **Results** Levels of circulating Tregs were lower in patients with AMI at admission in comparison with normal subjects ($2.04\% \pm 1.20\%$ vs $3.68\% \pm 1.15\%$, $P < 0.01$). No significant differences in circulating Tregs levels were observed

[收稿日期] 2011-12-05

[作者简介] 李昌义,硕士研究生,研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 lichangyi1212@sina.com。通讯作者金炜,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 jinwei8585@hotmail.com。

between STEMI and NSTEMI ($2.10\% \pm 1.23\%$ vs $1.85\% \pm 1.13\%$, $P=0.34$). Initial circulating Tregs levels had no correlation with BNP levels, LVEF, and SYNTAX score, the number of affected main vessels ($r=0.015$, $P=0.87$; $r=-0.059$, $P=0.56$; $r=0.024$, $P=0.81$; $r=-0.083$, $P=0.41$). The initial levels of circulating Tregs were lower in patients with reoccurrence of angina pectoris than those without ($1.54\% \pm 0.70\%$ vs $2.23\% \pm 1.11\%$, $P<0.01$), initial Tregs levels were associated with the risk of recurrent angina pectoris during the first month after AMI (OR=0.414, 95% CI 0.223-0.770, $P<0.01$). **Conclusions** Levels of circulating Tregs significantly reduced at onset of AMI compared with controls. Lower initial Tregs levels predict a high risk of reoccurrence of angina pectoris during the first month of postinfarction period.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是由多种因素导致的一种动脉血管壁慢性炎症免疫反应,固有及获得性炎症免疫机制参与其发生和进展过程。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是一种具有免疫抑制功能的成熟T细胞亚群,它能够通过细胞间接触、分泌细胞因子来诱导自身免疫耐受和维持免疫系统平衡^[1,2]。Tregs在As的发生和发展过程中的重要作用已在动物实验中得到证实,而且研究发现能够通过体外转移或其它方法提高Tregs表达百分比实现抗As的作用^[3,4]。在人类的动脉粥样斑块中发现有Tregs表达^[5],但由于临床不能有效地直接定量测量As的病变程度,大多数人体实验是通过临床心血管事件(心肌梗死、心绞痛)研究Tregs与As的关系。有实验研究发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者外周血Tregs的表达百分比及功能会降低^[6],但目前Treg细胞在AMI中的作用仍不十分清楚。目前检测Tregs的标记方法主要分为CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}^[7]、CD4⁺CD25⁺foxp3⁺^[8]两种。我们检测AMI患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性T细胞表达百分比,研究其与患者心功能、冠状动脉病变严重程度及预后的关系,探讨AMI患者Tregs表达变化的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年1月至2011年8月入住上海市第一人民医院内科冠心病重症监护室(coronary heart disease intensive care unit, CCU)的AMI患者114例,男性84例,女性30例,年龄 67.7 ± 14.2 岁;ST段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)86例,非ST段抬高性心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)28例。选择上海市第一人民医院体检中心38例(男性29例,女性9例,年龄 66.1 ± 12.8 岁)健康体检者作为对照组。

AMI患者入选标准:典型胸痛持续时间超过30 min;典型心电图动态演变;心肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌钙蛋白I(troponin I, TnI)、肌红蛋白(myoglobin, MYO)]有动态变化;发病12 h以内。对照组入选标准:年龄、性别与AMI组相匹配,经冠状动脉CT血管成像检查排除冠状动脉粥样硬化。排除标准:所有研究对象排除感染性疾病、慢性消化系统、泌尿系统、免疫系统疾病、肿瘤、服用免疫抑制剂、心功能不全者。

1.2 主要仪器和试剂

荧光素标记抗体:异硫氰酸荧光素(fluoresceine isothiocyanate, FITC)标记的抗人CD4抗体、PC5标记的抗人CD25抗体、藻红蛋白(phycoerythrin, PE)标记的抗人CD127抗体,作为同型对照的PE标记IG1鼠抗人抗体均购自美国Beckman Coulter公司。FACS裂解液购于美国BD公司。EPLCS XL COULTER流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)。B型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)免疫测试条、Triage Meter Plus荧光免疫分析仪(美国Biosite公司)。Vivid 7型彩色多普勒超声诊断仪、Innova 2100全数字血管造影系统(美国GE公司)。

1.3 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}表达百分比检测

所有入选对象采集静脉血2 mL(梗死后12 h内),置于乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管中(12 h内检测)。取干净的空试管,分别加入FITC-CD4抗体、PC5-CD25抗体、PE-CD127抗体各10 μL,取另一支试管分别加入FITC-CD4抗体、PC5-CD25抗体、PE-IgG1(鼠抗人抗体)各10 μL作为阴性对照,加入抗体时注意贴壁,3种抗体间切勿接触,避免造成抗体量的损失,然后加入血样100 μL,摇匀后,避光孵育30 min,取出两支试管后分别加入红细胞裂解液500 μL,随后上流式细胞仪检测。

1.4 B型脑钠肽水平检测和左心室射血分数测量

AMI患者入院时采集静脉血2 mL, EDTA抗凝。应用双抗夹心免疫荧光法上Triage Meter Plus荧光

免疫分析仪检测 BNP 水平。由熟练的检验医师严格按照试剂说明书操作方法进行检验。

患者入院 1 周后,采用 Vivid 7 型彩色多普勒超声诊断仪、M3S 探头(频率 1.5 ~ 4.3 MHz),用改良 Simpson 方法测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。测量工作由一位技术熟练的心脏彩超医生完成。

1.5 SYNTAX 评分、病变冠状动脉支数

由一位专业介入医生根据造影结果、依据 SYNTAX 评分细则对患者冠状动脉病变情况进行评分,同时记录冠状动脉回旋支(left circumflex coronary artery, LCX)、左前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)三支主要冠状动脉中狭窄程度大于 50% 的血管数量。

1.6 出院随访

114 例 AMI 患者,院内死亡 11 例,6 例采取溶栓治疗,3 例转入心外科行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)治疗。对 94 例接受经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的患者出院 1 个月后电话通知患者来门诊随访,随访内容包括再发心绞痛、NYHA 心功能分级。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示,两组间比较分别采用 t 检验和 χ^2 检验。非正态分布资料组间比较采用秩和检验。非正态分布和正态分布资料相关分析分别采用 Spearman's、Pearson's 检验。多因素 Logistic 回归分析用来确定 AMI 患者预后影响因素。所有统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 调节性 T 细胞表达百分比比较

AMI 患者组与正常对照组间 Tregs 表达百分比差异具有统计学意义($2.04\% \pm 1.20\%$ 比 $3.68\% \pm 1.25\%$, $P < 0.01$)。STEMI 与 NSTEMI 两组间 Tregs 表达百分比差异没有统计学意义($2.10\% \pm 1.23\%$ 比 $1.85\% \pm 1.13\%$, $P = 0.34$;图 1)。

2.2 调节性 T 细胞表达百分比与 B 型脑钠肽水平、左心室射血分数、SYNTAX 评分、病变冠状动脉支数相关性分析

调节性 T 细胞表达百分比与 BNP 水平、LVEF 的相关性不具有统计学意义($r = 0.015$, $P = 0.87$; $r = -0.059$, $P = 0.56$)。Tregs 表达百分比与 SYNTAX 评

分、病变冠状动脉支数相关性也不具有统计学意义($r = 0.024$, $P = 0.81$; $r = -0.083$, $P = 0.41$;图 2)。

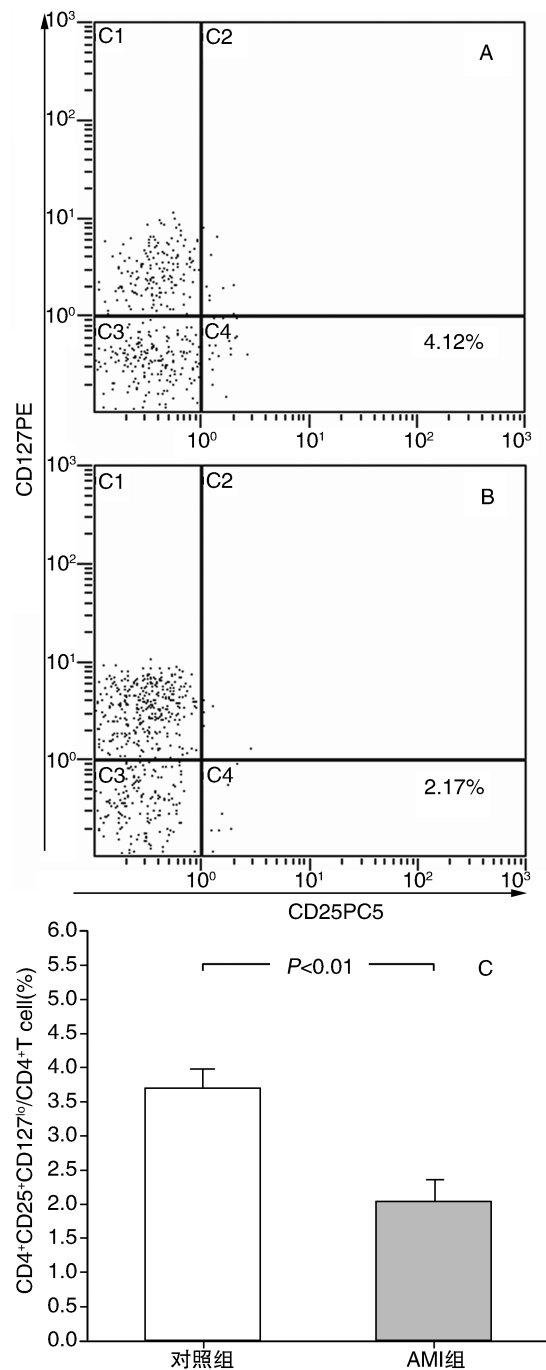


图 1. 正常对照组与 AMI 组外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比比较 A、B 分别为一位健康体检者和一位 AMI 患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比, C4 表示 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例。C 为 38 例健康体检者与 114 例 AMI 患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比。

Figure 1. The comparing of CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells levels between controls and patients with acute myocardial infarction

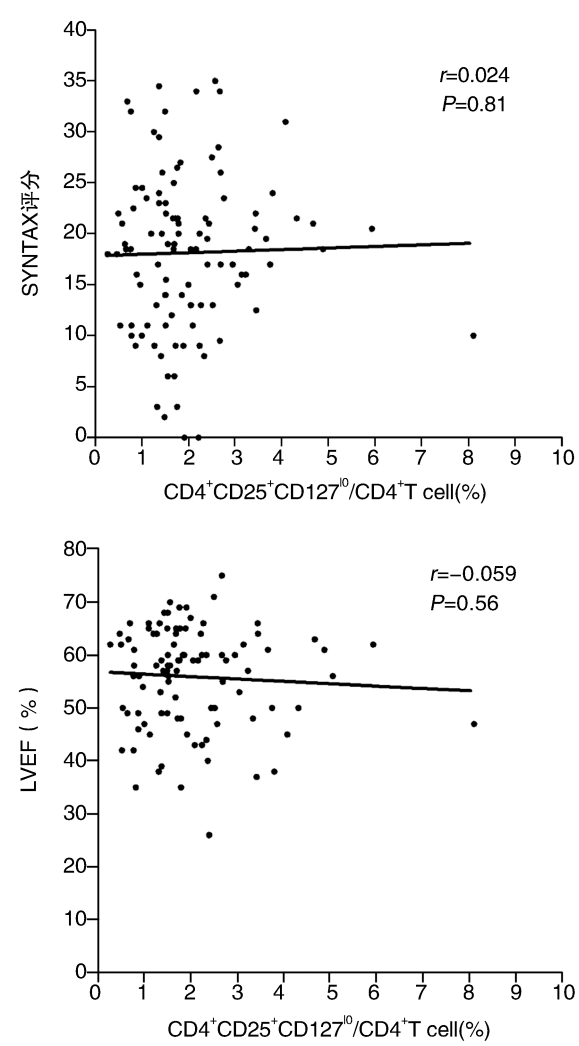


图2. CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性T细胞表达百分比与SYNTAX评分、LVEF相关性分析 A为CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性T细胞表达百分比与SYNTAX评分相关性。B为CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性T细胞表达百分比与LVEF相关性。

Figure 2. Correlation between CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells levels and SYNTAX score, LVEF

2.3 出院后1个月随访结果

随访94例接受PCI治疗的出院患者,失访6例。资料完整患者88例,有心绞痛发作的患者30例,无心绞痛发作患者58例,两组间Tregs细胞表达百分比差异具有统计学意义(1.54%±0.70%比2.23%±1.11%,*P*<0.01)。患者NYHA心功能分级与Tregs细胞表达百分比间相关性不具有统计学意义(*r*=0.003,*P*=0.98)。将年龄(以10岁为一个分段)、性别、BNP水平(<100 ng/L, 100~400 ng/L, ≥400 ng/L)、LVEF(<50%, ≥50%)、SYNTAX评分、Tregs表达百分比6个变量对出院后心绞痛事件的影响作多因素Logistic逐步回归分析,结果

显示Tregs表达百分比能够预测AMI患者出院后1个月发生心绞痛的危险性(OR=0.414, 95%CI 0.223~0.770, *P*<0.01),其表达百分比上升1%,发生心绞痛的危险性降低58.6%。但尚不能认为年龄、性别、BNP水平、LVEF、SYNTAX评分对出院后1个月心绞痛事件有影响(*P*>0.05;表1和图3)。

表1. 88例随访患者临床资料
Table 1. Clinical characteristics of eighty-eight patients followed up

项 目	心绞痛组	非心绞痛组	<i>P</i> 值
年龄(岁)	63.6±14.6	65.4±12.8	0.55
男/女(例)	25/5	43/15	0.33
STEMI(例)	23(76.7%)	47(81.0%)	0.63
评测指标			
LVEF	54.79±8.80	57.90±9.40	0.15
SYNTAX 评分	17.6±8.1	17.1±7.0	0.77
BNP 水平	45.75	60.95	0.16
病变支数	2	2	0.30
NYHA 心功能分级	I 级	I 级	0.21
危险因素			
吸烟(例)	13(43.3%)	33(56.9%)	0.23
高血压(例)	9(30.0%)	25(43.1%)	0.23
糖尿病(例)	10(33.3%)	15(25.9%)	0.46
高脂血症(例)	11(36.7%)	30(51.7%)	0.18
药物			
阿司匹林(例)	30(100.0%)	58(100.0%)	
β受体阻滞剂(例)	26(86.7%)	53(91.4%)	0.75
硝酸酯类(例)	8(26.7%)	15(25.9%)	0.94
他汀类(例)	30(100.0%)	58(100.0%)	
ACEI(例)	25(83.3%)	49(84.5%)	1.00
氯吡格雷(例)	30(100.0%)	58(100.0%)	
利尿剂(例)	12(40.0%)	22(37.9%)	0.85
钙离子拮抗剂(例)	3(10.0%)	8(13.8%)	0.87
支架种类			
雷帕霉素及其衍生物(例)	21(70.0%)	42(72.4%)	0.81
紫杉醇(例)	11(36.7%)	17(29.3%)	0.48

ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor)。BNP 水平、病变支数、NYHA 心功能分级采用中位数表示。

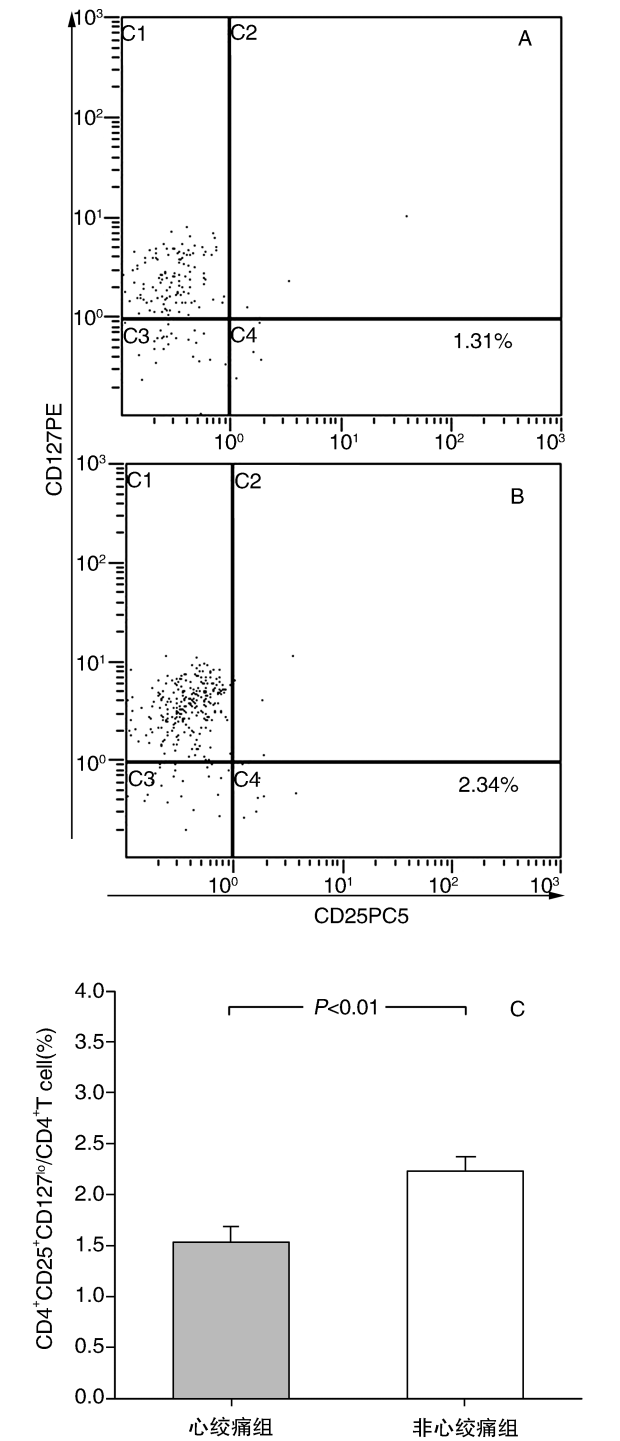


图 3. 发生心绞痛与不发生心绞痛患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比比较 A、B 分别为一位发生心绞痛和一位不发生心绞痛患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比, C4 表示 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例。C 为 30 例心绞痛患者与 58 例非心绞痛患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{lo}调节性 T 细胞表达百分比。

Figure 3. The comparing of CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells levels between patients with angina pectoris and those without

3 讨论

动脉粥样硬化是一种慢性炎症免疫反应性疾病,具有炎症免疫抑制功能的 Tregs 在 As 过程中的作用日益受到人们的关注。尽管动物实验研究发现 Tregs 具有抗 As 的作用,但是 Tregs 在人类 As 过程中的作用仍不十分清楚。本研究证实 AMI 患者与正常对照相比 Tregs 表达百分比降低,差异具有统计学意义,这与人研究结果相似^[5]。本研究首次发现 AMI 出院后发生心绞痛与不发生心绞痛患者间的 Tregs 表达百分比存在统计学差异,Tregs 表达百分比能够预测 AMI 患者出院后 1 个月发生心绞痛的危险性。年龄、性别、BNP 水平、LVEF、SYNTAX 评分与出院后 1 个月心绞痛事件没有密切关系,这可能与随访时间较短有关。

大多数心肌梗死是由于冠状动脉粥样斑块活动或破裂导致,并且炎症反应在此过程中发挥重要作用^[9]。研究表明纤维帽变薄、脂质核心变大,巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞激活会导致粥样斑块活动性增强甚至破裂^[10],一项动物实验研究显示 Tregs 能够增加斑块的稳定性^[11]。我们研究发现 AMI 患者 Tregs 表达百分比与正常对照组相比会降低,这表明 Tregs 可能在冠状动脉粥样斑块活动或破裂过程中发挥重要作用。心肌梗死后心绞痛是一种严重并且具有潜在危险的急症状态,其发生机制较为复杂,粥样斑块不稳定、炎症反应增强可能是其发生的重要作用机制之一。我们发现 AMI 入院时 Tregs 表达百分比较低的患者出院后 1 个月更容易发生心绞痛,所以推测 Tregs 在 AMI 发生以后对维持冠状动脉粥样斑块的稳定性,降低炎症免疫反应可能发挥重要作用。我们统计发现 STEMI 与 NSTEMI 患者之间 Tregs 表达百分比没有统计学差异。STEMI 多为纤维蛋白血栓引起冠状动脉完全闭塞,进而形成透壁性心肌梗死;NSTEMI 则多由血小板血栓引起冠状动脉次全闭塞,进而形成心内膜下心肌梗死。所以认为 Tregs 在 AMI 中的作用方式与 AMI 的发生类型可能没有直接关系。

由于 AMI 治疗水平的提高,其死亡率已明显下降,但心肌梗死后因心肌发生重构从而会导致心功能降低。目前有关炎症免疫反应在心肌重构过程中的作用日益受到研究者关注。有研究表明炎症免疫反应在心力衰竭的发生、发展过程中发挥重要作用^[12],心力衰竭患者的 Tregs 表达百分比与正常对照组相比会显著降低^[13]。AMI 后由于神经系统激活、心室壁张力升高导致 BNP 分泌增多。有研究发

现 AMI 患者 BNP 水平与心肌梗死后左室重构有关^[14],其水平能够评估 AMI 后患者左心室容量负荷,预测患者发生心力衰竭的危险性^[15]。本研究发发现 AMI 患者 Tregs 表达百分比与 BNP 水平、LVEF、出院后 1 个月 NYHA 心功能分级之间不具有统计学相关性,故推测 Tregs 表达百分比不能反应 AMI 后短期内心功能的变化。但 AMI 后 Tregs 表达百分比或其动态变化可能与 AMI 后远期心功能有关,这有待于进一步研究证实。

多数研究人类 As 与 Tregs 关系的报道与急性冠状动脉综合征有关,而关于 Tregs 在人类 As 慢性进展过程中作用的研究报道较少,并且研究结果尚不一致。Ammirati 等^[16]研究发现 Tregs 表达百分比与人体颈动脉粥样硬化进展过程无关,稳定性心绞痛患者与正常对照组相比 Tregs 表达水平相似。而另一项研究显示 Tregs 表达百分比与稳定性心绞痛患者的冠状动脉病变支数有关^[17]。SYNTAX 评分是一项基于冠状动脉造影结果对患者冠状动脉病变复杂程度的评分系统,其对血管直径大于 1.5 mm、狭窄程度大于 50% 的病变进行评估^[18]。本实验统计发现 AMI 患者 Tregs 表达百分比与 SYNTAX 评分、病变冠状动脉支数之间相关性没有统计学意义,所以推测 AMI 患者的 Tregs 表达百分比可能不适合评估其 As 病变程度。

综上所述,本研究表明 Tregs 对维持 AMI 患者冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性发挥重要作用,并且其表达百分比与 AMI 患者出院后 1 个月发生心绞痛事件密切相关,这可能为将来 AMI 的临床治疗提供新的依据。

[参考文献]

- [1] O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control[J]. *Nat Med*, 2004, 10 (8): 801-805.
- [2] von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6 (4): 338-344.
- [3] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice[J]. *Nat Med*, 2006, 12 (2): 178-180.
- [4] Sasaki N, Yamashita T, Takeda M, et al. Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice[J]. *Circulation*, 2009, 120 (20): 1 996-2 005.
- [5] Sokolov VO, Krasnikova TL, Prokofieva LV, et al. Expression of markers of regulatory CD4⁺CD25⁺foxp3⁺ cells in atherosclerotic plaques of human coronary arteries[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2009, 147 (6): 726-729.
- [6] Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2008, 127 (1): 89-97.
- [7] Banham AH. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3⁽⁺⁾ regulatory T cells[J]. *Trends Immunol*, 2006, 27 (12): 541-544.
- [8] Horis S, Nomura T, Sakaquchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. *Science*, 2003, 299 (5609): 1 057-061.
- [9] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (16): 1 685-695.
- [10] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: I[J]. *Circulation*, 2003, 108 (14): 1 664-672.
- [11] Mor A, Planer D, Luboshits G, et al. Role of naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in experimental atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (4): 893-900.
- [12] Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (11): 3C-8C.
- [13] Li N, Bian H, Zhang J, et al. The Th17/Treg imbalance exists in patients with heart failure with normal ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411 (23-24): 1 963-968.
- [14] Fertin M, Hennache B, Hamon M, et al. Usefulness of serial assessment of B-type natriuretic peptide, troponin I, and C-reactive protein to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (from the REVE-2 study)[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106 (10): 1 410-416.
- [15] Perkiömäki JS, Hämeoski S, Junttila MJ, et al. Predictors of long-term risk for heart failure hospitalization after acute myocardial infarction[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010, 15 (3): 250-258.
- [16] Ammirati E, Cianflone D, Banfi M, et al. Circulating CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo} regulatory T-Cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (9): 1 832-841.
- [17] Potekhina AV, Provatorov SI, Sokolov VO, et al. CD4⁽⁺⁾CD25^(high)CD127^(low) regulatory T cells in patients with stable angina and their dynamics after intracoronary sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72 (7): 553-557.
- [18] Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease [J]. *EuroIntervention*, 2005, 1 (12): 219-227.

(此文编辑 曾学清)