

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.024

经阿托伐他汀治疗的急性冠脉综合征患者 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平变化及与预后的关系 *

张 驰¹ 王 珣^{2△} 管倩倩¹ 赵生娣¹ 王丽岳¹

(1 武汉科技大学附属普仁医院心内科 湖北 武汉 430081; 2 武汉市第三医院心内科 湖北 武汉 430060)

摘要 目的:探讨经阿托伐他汀治疗的急性冠脉综合征(ACS)的 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平变化及与预后的关系。**方法:**选择 128 例 ACS 患者,随机分为对照组(64 例)和观察组两组(64 例),其中对照组患者给予常规治疗,观察组患者在上述基础上外加阿托伐他汀治疗。比较两组患者的细胞因子、CD4⁺T 及 CD4⁺CD28⁺T 水平变化,随访 6 个月,观察两组患者预后终点事件发生情况。并将观察组患者根据预后是否并发终点事件,将其分为预后良组(未并发终点事件)和预后不良组(并发终点事件)两组,分析不同预后 ACS 患者 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平变化及与预后发生终点事件的相关性。**结果:**治疗后两组的高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、干扰素- γ (IFN- γ)水平均明显降低,白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平均明显升高,且观察组改善更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后 CD4⁺T 明显升高,CD8⁺T、CD4⁺CD28⁺T 明显降低,且观察组上述指标改善更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访 6 月中,对照组患者预后有 23 例终点事件发生,观察组患者预后有 26 例终点事件发生,差异无统计学意义($P>0.05$)。与预后良好组相比,预后不良组患者的 CD4⁺T 降低,CD4⁺CD28⁺T 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者预后发生终点事件与 CD4⁺T 水平呈现负相关($r=-0.682, P=0.000$),与 CD4⁺CD28⁺T 水平呈现正相关($r=0.733, P=0.000$)。**结论:**经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者预后发生终点事件与 CD4⁺T 水平呈现负相关,与 CD4⁺CD28⁺T 水平呈现正相关,可为临床 ACS 患者预后的预测提供参考。

关键词:阿托伐他汀;急性冠脉综合征;CD4⁺T;CD4⁺CD28⁺T;终点事件

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)22-4312-04

Changes of CD4⁺T and CD4⁺CD28⁺T levels in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Atorvastatin and Their Relationship with Prognosis*

ZHANG Chi¹, WANG Xun^{2△}, GUAN Qian-qian¹, ZHAO Sheng-di¹, WANG Li-yue¹

(1 Department of Cardiology, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430081, China;

2 Department of Cardiology, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of CD4⁺T, CD4⁺CD28⁺T levels and prognosis in patients with acute coronary syndrome treated with atorvastatin. **Methods:** 128 patients with ACS were randomly divided into the control group (64 cases) and the observation group (64 cases). The control group received routine treatment, and the observation group received atorvastatin on the above basis. The changes of cytokines, CD4⁺T and CD4⁺CD28⁺T levels were compared between the two groups. The follow-up was observed for 6 months. The prognosis endpoints of the two groups were observed. Patients in the observation group were divided into good prognosis group (no concurrent end point event) and poor prognosis group (concurrent end point event) according to whether the prognosis was concurrent with the end point event. The changes of CD4⁺T and CD4⁺CD28⁺T levels in patients of ACS with different prognosis were analyzed and their correlation with prognostic endpoint events. **Results:** After treatment, the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interferon- γ (IFN- γ) in the two groups were significantly decreased, while the levels of interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) were significantly increased, and the improvement in the observation group was more obvious, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, CD4⁺T increased significantly, CD8⁺T and CD4⁺CD28⁺T decreased significantly in both groups, and the above indexes improved more significantly in the observation group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). During the follow-up period of 6 months, there were 23 endpoint events in the control group and 26 endpoint events in the observation group, with no significant difference ($P>0.05$). Compared with the good prognosis group, the CD4⁺T decreased and the CD4⁺CD28⁺T increased in poor prognosis group ($P<0.05$). The prognostic endpoint events of ACS patients treated with atorvastatin were negatively correlated with CD4⁺T level ($r=-0.682, P=0.000$), and positively correlated with CD4⁺CD28⁺T level ($r=0.733, P=0.000$). **Conclusion:** The prognosis endpoint of ACS patients treated with atorvastatin was negatively correlated with

* 基金项目:湖北省卫计委联合基金面上项目(WJ2018H0107);武汉市卫生局临床医学科研项目(WX12D01)

作者简介:张驰(1982-),男,硕士,主治医师,研究方向:冠心病,E-mail: Zhangchi999@126.com

△ 通讯作者:王珣(1980-),女,硕士,主治医师,研究方向:冠心病,E-mail: wx1980010@163.com

(收稿日期:2019-04-08 接受日期:2019-05-03)

CD4⁺T level and positively correlated with CD4⁺CD28⁺ T level, which could provide a reference for predicting the prognosis of patients with ACS.

Key words: Atorvastatin; Acute coronary syndrome; CD4⁺T; CD4⁺CD28⁺T; Endpoint events

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4312-04

前言

随着人们生活水平以及生活饮食习惯的改变,我国冠心病的发病率和死亡率正逐年增加^[1,2],其中急性冠脉综合征(ACS)是冠心病的一种急症,临床分为心肌梗死和不稳定性心绞痛,严重威胁患者的生命健康^[3,4]。研究显示,动脉粥样硬化(AS)是引发 ACS 的重要病理基础,其斑块破裂,造成血栓的形成,进而阻塞冠状动脉管腔,诱发 ACS 的发生^[5-7]。炎症免疫反应在 AS 的形成、发展、不稳定性斑块破裂以及形成血栓等阶段起着重要的作用,又是引发斑块破裂的重要因素^[8,9]。研究显示,免疫炎症反应在 ACS 疾病的发病过程中起着较为重要的作用,淋巴细胞、单核巨噬细胞以及树突状细胞等免疫炎症细胞的高度激活,干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-10(IL-10)等炎症细胞因子的大量合成分泌,也一定程度促进了 ACS 局部或者全身的免疫炎症反应机制^[10,11]。近年研究发现 ACS 患者的外周血中 CD4⁺CD28⁺T 淋巴细胞的变化可能与其并发有关^[12,13],而具有多效性的他汀类药物可以对 ACS 患者细胞因子分泌和 T 淋巴细胞的增殖分化进行调节^[14]。另外,有研究显示,ACS 患者预后通常会并发不同程度的不良心脏事件。故本文探讨经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平变化及与预后的关系,为 ACS 患者的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2016 年 2 月-2018 年 2 月收治的 128 例 ACS 患者,随机分为对照组(64 例)和观察组(64 例),其中对照组患者男 28 例,女 36 例,年龄 40-75 岁,平均年龄(56.38 $\pm$ 3.69)岁,BMI 为(23.31 $\pm$ 0.34) kg/m²,合并糖尿病 24 例,高血压 22 例,饮酒史 13 例,吸烟史 17 例,急性心肌梗死 35 例,不稳定心绞痛 29 例;观察组患者男 30 例,女 34 例,年龄 41-75 岁,平均年龄(56.22 $\pm$ 3.71)岁,BMI 为(23.26 $\pm$ 0.41) kg/m²,合并糖尿病 26 例,高血压 21 例,饮酒史 11 例,吸烟史 18 例,急性心肌梗死 36 例,不稳定心绞痛 28 例,两组患者在年龄、性别、BMI、合并症、饮酒吸烟史以及疾病类型等一般资料差异不显著($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

急性心肌梗死诊断标准^[15]:① 患者有胸痛时间 >0.5 h 较严重的病史;② 心电图显示异常,如电流传导性障碍、持久的 QS 与 Q 波、对称性倒置的 T 波及损伤电流等;③ 心肌酶、肌钙蛋白等先升高后降低。符合其中任何 2 条。即可诊断为 AMI。不稳定性心绞痛诊断标准:参考心血管病中华医学会分会关于不稳定性心绞痛的诊断标准^[16],具体如下:① 患者初发为自发性心绞痛、恶化劳力性心绞痛以及初发劳力性心绞痛的一种情况;② 患者症状发作时心电图出现 T 波改变或者有 ST 段改

变,病情发作以后又再次恢复至发作前的水平;③ CTnI 不高于 1.0 μ g/L 或者 CK-MB 值明显高于正常值的 2 倍以上,经过冠状动脉造影处理,至少有一支冠状动脉主干狭窄程度不小于 50%。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:① 符合以上诊断标准;② 经本院医学伦理委员会批准;③ 患者及家属签署知情同意书。排除标准:① 合并有免疫性疾病、急慢性炎症疾病血液系统疾病以及恶性肿瘤者;② 合并有心肌病、瓣膜性心脏病以及先天性心脏病等疾病者;③ 急性或者慢性的肝肾疾病;④ 妊娠哺乳期患者;⑤ 近期有他汀类药物服用史者;⑥ 依从性差,中途退出者。

1.4 治疗方法

对照组患者给予降压药物、抗血小板聚集、G 受体阻滞剂以及硝酸酯制剂进行治疗。观察组患者在上述资料的基础上外加 20 mg/d 的阿托伐他汀(国药准字 H20051408;辉瑞制药有限公司)治疗,治疗周期均为 6 周。

1.5 观察指标

① 细胞因子水平测定:采集所有对象入院前以及治疗后静脉血(清晨空腹)5 mL,4℃下采用离心机(湘仪集团)在 3000 r/min 条件下,离心 10 分钟,取上清,-80℃备存。采用酶联免疫吸附法对其高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IFN- γ 、IL-10、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平进行测定,试剂盒购于上海纯试生物技术有限公司,操作方法严格按照说明书执行。② CD4⁺T 细胞及 CD4⁺CD28⁺T 细胞水平测定:对照管和测试管中均加入 100 μ L 的 RP-Mi1640 培养集合 100 μ L 的经过肝素抗凝处理的全血;将 5 μ L 的 PE 标记的鼠 IgG1、5 μ L FITC 标记的 IgG1 和 5 μ L TC 标记的鼠 IgG1 加入到对照管中;将 5 μ L TICC 标记的抗人 CD4 单抗、5 μ L PE 标记的抗人 CD28 单抗和 5 μ L LTC 标记的抗人 CD3 单抗加入到测试管中,在振荡器中混合均匀,之后置于避光室温条件下,进行 10 min 的孵育,再将 100 μ L 的溶血素分别加入其中,离心机 3000 rpm 条件下离心 5 min,PBS 洗涤 1 次,加入离子水 1 mL,避光室温条件下,再次孵育 5 min,采用流式细胞仪(BD FACSCalibur 342973 型;碧迪医疗器械(上海)有限公司)对其水平进行测定。③ 终点事件:对所有患者进行为期 6 个月的随访,以发生主要心血管事件(MACE,因继发性心力衰竭、再发心绞痛、再次心肌梗死致再次入院者以及心源性死亡为终点)为终点^[17]。

1.6 统计学分析

采用统计学专用软件 SPSS20.00 对上述资料进行整理分析,计数资料采用[例(%)]表示,行卡方检验,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)进行表示,行 t 检验,通过 Spearman 等级分析法对经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平与预后的相关性进行分析,当 $P<0.05$ 时,数据差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组细胞因子水平比较

TGF- β 1 水平均明显升高,且观察组改善更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of cytokine levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	hs-CRP (mg/L)		IFN- γ (ng/mL)		IL-10 (ng/mL)		TGF- β 1 (ng/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=64)	6.92 $\pm$ 1.38	4.01 $\pm$ 1.22*	48.12 $\pm$ 9.28	36.25 $\pm$ 8.16*	13.05 $\pm$ 3.66	16.08 $\pm$ 6.59*	41.35 $\pm$ 8.25	53.66 $\pm$ 9.51*
Observation group(n=64)	6.95 $\pm$ 1.41	2.15 $\pm$ 0.96*	47.98 $\pm$ 8.11	23.64 $\pm$ 5.72*	13.21 $\pm$ 3.74	28.63 $\pm$ 7.31*	41.27 $\pm$ 8.16	91.38 $\pm$ 12.39*
t	0.122	9.585	0.091	10.123	0.245	3.030	0.055	19.320
P	0.452	0.000	0.464	0.000	0.404	0.001	0.478	0.001

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后 CD4⁺T 及 CD4⁺CD28⁺T 水平变化

显降低,且观察组上述指标改善更为明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CD4⁺T 及 CD4⁺CD28⁺T 水平变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of CD4⁺T and CD4⁺CD28⁺T levels in two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD4 ⁺ T (/μL)		CD8 ⁺ T (/μL)		CD4 ⁺ CD28 ⁺ T (%)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=64)	696.57 $\pm$ 106.37	752.38 $\pm$ 109.84*	346.58 $\pm$ 140.36	328.66 $\pm$ 132.51*	11.23 $\pm$ 5.36	6.37 $\pm$ 3.25*
Observation group (n=64)	689.31 $\pm$ 108.52	836.37 $\pm$ 112.69*	347.85 $\pm$ 139.68	300.01 $\pm$ 130.83*	11.31 $\pm$ 5.42	3.01 $\pm$ 2.54*
t	0.682	4.270	0.051	15.342	0.104	6.517
P	0.351	0.000	0.480	0.000	0.459	0.000

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者终点事件发生情况比较

随访 6 月中,对照组患者预后有 23 例终点事件发生,观察组患者预后有 26 例终点事件发生,差异无统计学意义($\chi^2=0.298$, $P=0.585$)。

2.4 经阿托伐他汀治疗的 ACS 不同预后患者 CD4⁺T 及 CD4⁺CD28⁺T 水平变化

与预后良好组相比,预后不良组患者的 CD4⁺T 降低,CD4⁺CD28⁺T 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 经阿托伐他汀治疗的 ACS 不同预后患者 CD4⁺T 及 CD4⁺CD28⁺T 水平变化($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes of CD4⁺T and CD4⁺CD28⁺T levels in patients with different prognosis of ACS treated with atorvastatin($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD4 ⁺ T (/μL)	CD4 ⁺ CD28 ⁺ T (%)
Poor prognosis group(n=26)	723.19 $\pm$ 108.92	5.89 $\pm$ 2.36
Good prognosis group(n=38)	823.65 $\pm$ 105.67	4.23 $\pm$ 2.18
t	3.689	2.893
P	0.000	0.003

2.5 经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平与预后发生终点事件的相关性

经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者预后发生终点事件与 CD4⁺T 水平呈现负相关 ($r=-0.682$, $P=0.000$),与 CD4⁺CD28⁺T 水平呈现正相关($r=0.733$, $P=0.000$)。

3 讨论

ACS 的始动环节为冠状动脉粥样硬化斑块的破裂,此类不稳定的斑块通常具有较多的炎症细胞浸润、较大的脂肪核以及薄的纤维帽^[18,19]。而不稳定斑块的破裂不是由于斑块的大小决定的,而是由其炎症反应的程度所决定的^[20,21]。目前临床上较为常见的不稳定斑块有肥大细胞、巨噬细胞以及 T 细胞等免疫细胞的浸润,上述细胞可以介导的炎症反应,与不稳定斑块的破裂存在一定的关系^[22]。近年,临床上发现了一种可浸润至不稳

定斑块的特殊 T 细胞 CD4⁺CD28⁺T, 其不表达产生 T 细胞重要的协同信号分子^[23]。其在正常人体的外周血中相对较为罕见, 是一种 CD4⁺T, 可以与特异性受体结合, 进行转导协同刺激的信号。CD4⁺CD28⁺T 可以产生大量的 IFN- γ , 并释放到患者的外周血中; 而活化单核巨噬细胞是 IFN- γ 重要的功能之一, 可增加 ACS 患者单核巨噬细胞的活性^[24]。另外经过活化的 CD4⁺T 诱导产生的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 以及 IL-10 等炎症因子, 可对患者内皮细胞功能以及细胞外基质代谢产生较为显著的影响。ACS 患者外周血中的 CD4⁺CD28⁺T 还具有一定的溶细胞毒的功能, 可以将体内的内皮细胞杀死, 而外周血中的 hs-CRP 又可将这种杀伤效应快速的放大, 另外 CD4⁺CD28⁺T 还可以合成分泌 TNF- α 相关的凋亡诱导配体, 并与 ACS 患者体内的相关平滑肌细胞进行特异性结合, 进而诱导平滑肌的凋亡, 加重病情的恶化^[25]。

临床研究显示, 阿托伐他汀可以很好的对斑块产生稳定效果, 甚至可以阻止其发展, 并使斑块逐渐消退^[26-28], 其无法用阿托伐他汀的传统降脂作用来解释, 可能与其多效性有关。近年对于阿托伐他汀的研究显示, 其对风湿性关节炎等自身性免疫性疾病具有较好的免疫调节作用^[29]。本次研究中相关细胞因子以及 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 水平变化结果, 提示阿托伐他汀对抗原提呈细胞高表达 MHC-II 类分子具有较好的抑制作用, 同时 CD86⁺T、CD80⁺T、CD40⁺T 等共刺激分子可对抗原提呈细胞的功能产生影响, 也可以对自身反应性 Th1 淋巴细胞的增殖效果产生较为显著的影响, 促使其向 Th2 细胞进行转化, 进而对患者自身免疫的炎症反应产生减轻效果。另外, 在 CD4⁺T 表面进行表达的 CD4⁺CD28⁺T 存在的缺陷可能与慢性抗原关系密切, CD4⁺T 通过与树突状细胞的相互作用, 促使 CD4⁺CD28⁺T 分子的表达下降, 也有可能是相关细胞因子启动信号, 降低了 CD4⁺T 对 CD4⁺CD28⁺T 分子的表达^[30]。本次研究中经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者预后发生终点事件与 CD4⁺T、CD4⁺CD28⁺T 的相关性结果, 这可能是由于 CD4⁺CD28⁺T 水平的升高, 可以一定程度诱导血管细胞发生凋亡, 增加了终点事件的发生率, 可以作为预后终点事件的预测指标。

综上所述, 经阿托伐他汀治疗的 ACS 患者预后发生终点事件与 CD4⁺T 水平呈现负相关, 与 CD4⁺CD28⁺T 水平呈现正相关, 可为临床 ACS 患者预后的预测提供参考。

参考文献(References)

- [1] 孙文慧, 李建彬, 冯化飞, 等. 2015-2016 年郑州市居民冠心病监测数据分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(18): 3422-3424, 3428
- [2] 覃策, 胡敏. 重庆江北区居民冠心病流行病学调查及危险因素分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(8): 1653-1655
- [3] Edmondson D, Richardson S, Falzon L, et al. Correction: Posttraumatic Stress Disorder Prevalence and Risk of Recurrence in Acute Coronary Syndrome Patients: A Meta-analytic Review [J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213635
- [4] Pop C, Matei C, Petris A. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome: Review of Major Therapeutic Advances [J]. Am J Ther, 2019, 26(2): e184-e197
- [5] 杨玉亚, 冯六六, 刘天华. 急性冠状动脉综合征患者血浆微囊泡浓度及其与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 42-45
- [6] 王迪, 赵玫. 血清胱抑素 C、尿酸水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者发生急性冠状动脉综合征的相关分析[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(4): 305-307
- [7] Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016, 2(1): 5-12
- [8] 王晨阳, 周福良, 刘伟, 等. 动脉粥样硬化的免疫机制研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(11): 1431-1433
- [9] 吴艳梅, 张颖, 周琳, 等. 动脉粥样硬化发病机制免疫细胞方面的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(32): 23-24
- [10] 张力, 申鸿, 贺帅. 血清免疫细胞因子水平检测在急性冠脉综合征早期诊断中的应用价值[J]. 医学临床研究, 2018, 35(11): 2225-2227
- [11] 周龙, 林岚, 陈蓉, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清 NT-proBNP、Hcy 及 hs-CRP 水平变化及临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1625-1628
- [12] Kovalcsik E, Antunes RF, Baruah P, et al. Proteasome-mediated reduction in proapoptotic molecule Bim renders CD4⁺CD28⁺T cells resistant to apoptosis in acute coronary syndrome [J]. Circulation, 2015, 131(8): 709-720
- [13] 于兰. 急性冠状动脉综合征患者外周 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的表达及临床意义[J]. 中国医药指南, 2018, 16(31): 93-94
- [14] 卢清玉, 刘庚, 张伶, 等. 强化他汀类药物对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症-凝血网络的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2018, 24(4): 369-373
- [15] 郭艺芳. 对急性冠状动脉综合征患者他汀类药物治疗策略的再思考[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(4): 943-945
- [16] 庄晓华, 陆铭, 凌佳, 等. 急性冠脉综合征患者冠脉病变程度与患者血清促炎因子相关性分析[J]. 贵州医药, 2015, 39(6): 496-498
- [17] Cordero A, Lópezpalop R, Carrillo P, et al. Changes in Acute Coronary Syndrome Treatment and Prognosis After Implementation of the Infarction Code in a Hospital With a Cardiac Catheterization Unit[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(8): 754-759
- [18] 李溪, 仇玉民, 马列, 等. 不同性别冠心病患者冠状动脉粥样硬化斑块的血管内超声研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(5): 552-555
- [19] 宋颖, 李晓燕. 冠状动脉粥样硬化斑块稳定性与血清基质金属蛋白酶-9 及超敏 C 反应蛋白浓度的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5): 610-613
- [20] 肖利, 殷明刚, 肖勇强. 急性冠脉综合征患者血清游离脂肪酸含量与脂代谢紊乱、炎症反应激活的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8): 821-824, 828
- [21] 裴振莹, 于波. 降钙素原与急性冠脉综合征的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3): 377-378
- [22] Kvisvik B, Mørkrid L, Røsjø H, et al. High-Sensitivity Troponin T vs I in Acute Coronary Syndrome: Prediction of Significant Coronary Lesions and Long-term Prognosis [J]. Clin Chem, 2017, 63(2): 552-562
- [23] Tuttolomondo A, Pecoraro R, Casuccio A, et al. Peripheral frequency of CD4⁺CD28⁺ cells in acute ischemic stroke: relationship with stroke subtype and severity markers[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(20): e813

207-209

- [9] 赖荣昌,叶绍华,莫松柳.肝硬化并细菌感染预后的危险因素[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(6): 596-600
- [10] 中华医学会传染病、寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62
- [11] 杨静,陈宏伟,王友春,等.血清细胞因子与肝硬化腹水感染关系分析[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1274-1275, 1278
- [12] Rojas E, Aktas A, Parikh H, et al. Platypnea-orthodeoxia Syndrome in a Patient with Cryptogenic Liver Cirrhosis: An Elusive Cause of Hypoxemia[J]. Cureus, 2019, 11(1): e3846
- [13] Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, et al. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): pii: E1358
- [14] Huang CH, Wu LS, Jeng WJ, et al. In HCV-related liver cirrhosis, local pulse wave velocity increases and in decompensated patients correlates with poorer survival[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0212770
- [15] 羊丹,张国梁,王凤梅,等.PTVE 与 TIPS 治疗肝硬化门静脉高压合并食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效比较[J].现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2876-2878, 2841
- [16] 杨丹红,潘红英,黄益澄,等.肝硬化伴全身炎症反应综合征患者预后影响因素的 Logistic 回归分析[J].国际流行病学传染病学杂志, 2016, 43(5): 294-299
- [17] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1310-1324
- [18] 娜丽. 抗菌药物预防肝硬化上消化道出血患者院内感染的价值研究[J].现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 46-47
- [19] Motawi T, Shaker OG, Hussein RM, et al. Polymorphisms of $\alpha 1$ -antitrypsin and Interleukin-6 genes and the progression of hepatic cirrhosis in patients with a hepatitis C virus infection [J]. Balkan J Med Genet, 2017, 19(2): 35-44
- [20] 陈仁,廖金瑶,陈文莉,等.重型肝炎合并肺部感染患者相关危险因素的分析以及防治对策 [J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(10): 1029-1031, 1035
- [21] Yang D, Xie Y, Pan H, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of liver cirrhosis patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Hepatol Res, 2017, 47(11): 1174-1185
- [22] 孙廷娟,杨宗强,孙延龙.肝硬化患者肺部感染的相关因素分析[J].中国病原生物学杂志, 2017, 30(1): 76-78
- [23] 王华富,桂志红,商振球,等.乙型肝炎肝硬化并发肺部感染79例病原菌分布及危险因素分析[J].中国乡村医药, 2017, 24(18): 59-60
- [24] 骆文君,郑媛钰,叶秋,等.肝硬化患者并发肺部感染 92 例临床分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10(3): 337-339
- [25] Shen TC, Chen CH, Lai HC, et al. Risk of empyema in patients with chronic liver disease and cirrhosis: A nationwide, population-based cohort study[J]. Liver Int, 2017, 37(6): 862-870
- [26] 张维燕,王晓杰,黄容海,等.肝硬化合并细菌感染患者的临床特点及死亡危险因素分析[J].中国医刊, 2016, 51(8): 86-90
- [27] 王军艳,陈建婷,张婷,等.乙型肝炎肝硬化患者院内获得性感染相关危险因素分析[J].实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 101-104
- [28] 张天.124 例慢性肝硬化失代偿期患者感染病原菌特点及危险因素[J].中国真菌学杂志, 2018, 13(4): 235-238
- [29] Yamamoto N, Okano K, Oshima M, et al. Laparoscopic splenectomy for patients with liver cirrhosis: Improvement of liver function in patients with Child-Pugh class B [J]. Surgery, 2015, 158 (6): 1538-1544
- [30] 徐小杰,郑文龙,黄磊,等.血清降钙素原监测对肝硬化患者肺部感染抗菌药物的应用价值[J].浙江临床医学, 2017, 19(1): 123-124

(上接第 4315 页)

- [24] Wang ZX, Wang CQ, Li XY, et al. Changes of naturally occurring CD4(+)CD25(+) FOXP3(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and the beneficial effects of atorvastatin treatment [J]. Int Heart J, 2015, 56(2): 163-169
- [25] 桂琳,任蕾,刘军,等. DNA 甲基化在急性冠脉综合征患者 CD4⁺CD28⁺T 细胞 CD28 表达缺失中的作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(5): 481-484
- [26] 杨文典,孟志剑,丁亚楠.依折麦布联合阿托伐他汀对 LDL-C 未达标急性冠状动脉综合征患者易损斑块的影响 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(16): 110-112
- [27] 张梅,任凌,罗淋.阿托伐他汀联合氯吡格雷对急性冠脉综合征 PCI 术后血小板活化指标、斑块稳定性及血小板膜糖蛋白的影响[J].实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 25-27
- [28] 董少元,屈艳玲.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠状动脉斑块疗效及调脂作用观察[J].中国药物与临床, 2018, 18(12): 2189-2190
- [29] 俞梅,李晓春,郭航远,等.类风湿性关节炎患者炎症因子变化及阿托伐他汀的干预作用[J].心电与循环, 2017, 36(3): 170-174
- [30] 崔亚飞. 急性冠脉综合征患者 CD4⁺CD28⁺T 细胞表面 OX40 和 4-1BB 表达上调[J].细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32 (8): 1112-1114