

• 论 著 •

CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平与 ACS 患者 GRACE 评分的关系*

李 樱¹, 黄 媛², 陈 献^{3△}, 王亦文⁴

1. 武警特色医学中心军人全科医学科, 天津 300162; 2. 武警后勤学院临床医学系, 天津 300162;

3. 武警特色医学中心急诊医学科, 天津 300162; 4. 河北医科大学

第一医院心脏中心心功能科, 河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平与急性冠状动脉综合征(ACS)患者全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分之间的关系。方法 选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月武警特色医学中心收治的 212 例 ACS 患者作为研究组, 并以同期 168 例非冠心病检查者作为对照组, 根据 GRACE 评分结果对 ACS 组患者病情进行分级, 分为低危组(GRACE<109 分, 68 例)、中危组(109 分≤GRACE≤140 分, 62 例)以及高危组(GRACE>140 分, 82 例)。检测各组 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平。应用 Pearson 相关性分析 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平与 ACS 患者 GRACE 评分之间相关性, 并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平诊断 ACS 患者的价值。**结果** 研究组 ACS 患者生化检查指标总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、脑利钠肽前体(Pro-BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)以及 CD4⁺CD45RA⁺T 细胞、CD4⁺TIM-3⁺T 细胞水平较对照组均明显升高, 高密度脂蛋白水平(HDL)较对照组降低($P<0.05$); 且高、中、低危组 3 组 ACS 患者间生化指标和 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示, ACS 患者的 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞水平、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平均与 GRACE 评分呈正相关($r=0.644, 0.518, P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, CD4⁺TIM-3⁺T 细胞诊断高危 ACS 患者最佳截断值为 0.129, 曲线下面积为 0.856(95%CI: 0.790~0.910), 灵敏度、特异度分别为 79.27%、78.46%。CD4⁺CD45RA⁺T 诊断高危 ACS 患者最佳截断值为 0.165, 曲线下面积分别为 0.837(95%CI: 0.874~0.901), 灵敏度、特异度分别为 75.61%、80.77%。且低 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞组和低 CD4⁺CD45RA⁺T 细胞组患者发生院内心脏不良事件发生率分别明显高于高 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞组和高 CD4⁺CD45RA⁺T 细胞组($P<0.05$)。**结论** ACS 患者 CD4⁺CD45RA⁺T 细胞、CD4⁺TIM-3⁺T 细胞水平均显著高于健康人群, 且二者均与 ACS 患者 GRACE 评分呈正相关, 并对预测高危 ACS 和患者预后情况具有较高诊断价值。

关键词:急性冠状动脉综合征; CD4⁺TIM-3⁺T 细胞; CD4⁺CD45RA⁺T 细胞; 全球急性冠状动脉事件注册评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.05.018

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2022)06-0601-06

文献标志码:A

Relationship between CD4⁺TIM-3⁺T cell, CD4⁺CD45RA⁺T cell levels and GRACE scores in ACS patients*

LI Ying¹, HUANG Yuan², CHEN Xian^{3△}, WANG Yiwen⁴

1. Department of Military General Medicine, Armed Police Characteristic Medical Center, Tianjin 300162, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Armed Police Logistics College, Tianjin 300162, China; 3. Department of Emergency Medicine, Armed Police Characteristic Medical Center, Tianjin 300162, China; 4. Department of Cardiac Function, First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between CD4⁺TIM-3⁺T cell, CD4⁺CD45RA⁺T cell lev-

* 基金项目:河北省卫生健康委员会重点科技研究计划(20190472)。

作者简介:李樱,女,主治医师,主要从事常见老年病、内科危重症疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: chenxian58@sina.cn。

本文引用格式:李樱,黄媛,陈献,等. CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平与 ACS 患者 GRACE 评分的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(5): 601-606.

els and acute coronary syndrome (ACS) patients' Global Register of Acute Coronary Events (GRACE) score.

Methods A total of 212 patients with ACS admitted to Armed Police Characteristic Medical Center from March 2018 to March 2020 were selected as the study group, and 168 examiners with non-coronary heart disease during the same period were selected as control group. According to the GRACE score results, the ACS group were classified and divided into low-risk group ($GRACE < 109$ points, 68 cases), intermediate-risk group ($109 \leq GRACE \leq 140$ points, 62 cases), and high-risk group ($GRACE > 140$ points, 82 cases). The levels of $TIM-3^+ CD4^+$ T cells, $CD4^+ CD45RA^+$ T cells in each group were detected. Pearson correlation was used to evaluate the correlation between $CD4^+ TIM-3^+$ T cells, $CD4^+ CD45RA^+$ T cell levels and GRACE scores in ACS patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze $CD4^+ TIM-3^+$ T cell, $CD4^+ CD45RA^+$ T cell level in predicting the diagnostic value of ACS patients.

Results The levels of biochemical indicators total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), cardiac troponin I (cTnI), N-terminal pro brain natriuretic peptide (Pro-BNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and $CD4^+ CD45RA^+$ T cells and $CD4^+ TIM-3^+$ T cells in the study group were significantly higher than those in the control group, and high density lipoprotein (HDL) was lower than that in the control group ($P < 0.05$). In addition, there were significant differences in biochemical indicators and $CD4^+ TIM-3^+$ T cell, $CD4^+ CD45RA^+$ T cell levels among the high-risk, intermediate-risk, and low-risk groups ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of $CD4^+ TIM-3^+$ T cells and the level of $CD4^+ CD45RA^+$ T cells in ACS patients were significantly positively correlated with GRACE score ($r = 0.644, 0.518, P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the cut-off value of $CD4^+ TIM-3^+$ T for the diagnosis of high-risk ACS patients was 0.129, the area under the curve was 0.856 (95%CI: 0.790–0.910), and the sensitivity and specificity were 79.27% and 78.46%, respectively. The cut-off value of $CD4^+ CD45RA^+$ T for the diagnosis of high-risk ACS patients was 0.165, the area under the curve was 0.837 (95%CI: 0.874–0.901), and the sensitivity and specificity were 75.61% and 80.77%, respectively. In addition, the incidence of in-hospital cardiac adverse events in the low $CD4^+ TIM-3^+$ T cell group and high $CD4^+ CD45RA^+$ T cell group was significantly higher than that in the high $CD4^+ TIM-3^+$ T cell group and low $CD4^+ CD45RA^+$ T cell group ($P < 0.05$).

Conclusion The levels of $CD4^+ CD45RA^+$ T cells and $CD4^+ TIM-3^+$ T cells in ACS patients are significantly higher than those in healthy people, and the two are significantly positively correlated with GRACE scores in ACS patients, which are useful for predicting high-risk and the prognosis of ACS patients.

Key words: acute coronary syndrome; $CD4^+ TIM-3^+$ T cell; $CD4^+ CD45RA^+$ T cell; Global Register of Acute Coronary Events score

急性冠状动脉综合征 (ACS) 是临床常见的以老年人群为主要发病群体的一种心血管疾病。ACS 主要是由冠状动脉发生粥样硬化形成斑块且斑块不稳定导致的急性综合征, 可分为不稳定型心绞痛 (UAP)、急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 或非急性 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI), 其中不稳定斑块纤维帽破裂、内膜浅表糜烂是 ACS 的主要病理基础^[1-2]。目前已有研究证实, ACS 的发生和病程进展与机体的免疫机制密切相关, 其中 $CD4^+$ T 细胞作为机体免疫反应中重要成员, 可通过表达多种炎症反应因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 参与早期动脉粥样硬化的形成过程, 从而在 ACS 病程中发挥关键作用^[3]。针对上述免疫因素和免疫炎症应答反应的治疗方案研究逐渐成为目前 ACS 的重要研究方向之一。近年来有研究报道 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋

白-3 (TIM-3) 作为表达于免疫细胞表面的一种重要抑制性分子, 可以通过对 T 细胞功能发挥调控作用参与机体免疫耐受^[4]。 $CD4^+ CD45RA^+$ T 细胞属于初始 T 细胞, 经抗原刺激后转化为记忆 T 细胞即 $CD4^+ CD45RO^+$ T 细胞, 记忆 T 细胞被刺激激活后可以迅速活化, 并具备一系列细胞因子分泌功能以强化机体免疫功能。但目前关于 TIM-3 在 $CD4^+$ T 细胞中的表达情况以及其对 ACS 患者 T 细胞功能调控作用的报道罕见。本研究旨在探讨 $CD4^+ TIM-3^+$ T 细胞、 $CD4^+ CD45RA^+$ T 细胞水平在 ACS 发病过程中作用机制, 从而为该病的诊断治疗提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月武警特色医学中心收治的 212 例 ACS 患者作为研究

组,并以同期 168 例非冠心病检查者作为对照组。212 例 ACS 患者中 UAP、STEMI、NSTEMI 患者分别有 85 例、69 例、58 例。根据全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分结果对 ACS 组患者病情进行分级,分为低危组($GRACE < 109$ 分,68 例)、中危组($109 \leq GRACE \leq 140$ 分,62 例)以及高危组($GRACE > 140$ 分,82 例)。所有研究对象均在知情同意书上签字,且本研究得到武警特色医学中心伦理委员会批准。

纳入标准:(1)研究组患者均经冠状动脉造影确诊为冠心病,且各分型符合 ACS 诊断标准^[5];对照组为因出现可疑心肌缺血症状入院检查,行冠状动脉造影后确定为冠状动脉狭窄程度 $< 50\%$ 或冠状动脉正常的非冠心病患者。(2)年龄 60~80 岁者;(3)无认知功能障碍,具备基本读写能力者。

排除标准:(1)严重全身性炎症、严重肝、肾功能异常或精神疾病;(2)既往诊断患有风湿性心脏病、严重心力衰竭、急性心肌梗死或心脏瓣膜病变等疾病,以及左主干严重病变;(3)恶性肿瘤、自身免疫性疾病或血液系统疾病;(4)1 年内行重大手术或外伤;(5)接受过冠状动脉支架植入术或冠状动脉旁路移植术;(6)近半年内服用细胞毒性药物、皮质醇类激素或升白细胞药物。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有患者的一般临床资料,主要包括年龄、性别、血压(收缩压、舒张压)、身高、体质量、高血压史、糖尿病史以及相关实验室血清检查指标等。所有患者入院后 30 min、药物开始治疗前抽取肘静脉血液标本,行血常规全项、心肌损伤标志物[心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]、肾功能、脑钠肽(Pro-BNP)以及血脂相关指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)]检测。

1.2.3 冠状动脉造影 由两名及以上具有丰富冠状动脉造影临床经验的医师进行冠状动脉造影检查,检查过程中所有医生均严格按照手术流程进行操作。并安排两名经验丰富的且具有冠状动脉介入资格的副高级以上职称专家对每例研究对象冠状动脉造影结果进行评估,并界定左右冠状动脉及主要分支狭窄程度,认为冠状动脉直径狭窄程度 $< 50\%$ 符合冠心病诊断^[5]。

1.2.4 GRACE 评分 参考文献^[6],纳入年龄、收缩压、血肌酐、心率、Killip 分级等 8 个临床指标并输入计算机系统中进行计算。GRACE 评分为 1~372 分。根据 GRACE 评分结果,参考相关文献^[6]报道的分组方法,对 ACS 组患者病情进行分级,分为低危组

($GRACE < 109$ 分,68 例)、中危组($109 \leq GRACE \leq 140$ 分,62 例)以及高危组($GRACE > 140$ 分,82 例)。

1.2.5 外周血中 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平测定 分别于对照组体检时以及研究组入院后抽取静脉血 5 mL 于肝素抗凝管中,并统一置于 4℃ 冰箱中保存,将下层细胞分离后取 100 μ L 采用流式细胞仪(厂家:赛默飞世尔;型号:Attune NxT)检测两组 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平。分别加入 CD45-多甲藻黄素-叶绿素-蛋白复合物(PerCP,美国 BD 公司)、CD45RA-异硫氰酸荧光素(FITC,美国贝克曼公司)以及抗 CD4FITC(美国 BD 公司)和抗 TIM-3-PE(美国 BD 公司)进行免疫荧光抗体标记。将所有样品放置于 4℃ 条件下孵育 30 min,进行充分洗涤后加入适量多聚甲醛(浓度为 4%)PBS 溶液进行固定,然后对 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。多组间采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。应用 Pearson 相关分析 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平与 ACS 患者 GRACE 评分之间相关性;采用 Hanley-McNeil 方法比较受试者工作特征(ROC)曲线下面积。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、研究组一般资料的比较 两组研究对象年龄、性别、体质量指数、糖尿病、高血压、收缩压和心率等一般基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者生化指标水平及 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平比较 研究组 ACS 患者生化检查指标 TC、TG、LDL、cTnI、Pro-BNP、CK-MB 以及 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞水平均高于对照组,HDL 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组 ACS 患者生化指标及 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平比较 高、中、低危组 ACS 患者间生化指标和 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ACS 患者 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T 细胞、 $CD4^+$ CD45RA $^+$ T 细胞水平与 GRACE 评分相关性分析 Pearson 相关分析显示,ACS 患者的 $CD4^+$ TIM-3 $^+$ T

细胞水平、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平均与 GRACE 评分呈正相关($r=0.644, 0.518, P<0.05$)。

2.5 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平诊断高危 ACS 患者 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,CD4⁺TIM-3⁺T 细胞诊断高危 ACS 患者最佳截断值为 0.129,曲线下面积为 0.856(95%CI:

0.790~0.910),灵敏度、特异度分别为 79.27%、78.46%。CD4⁺CD45RA⁺T 诊断高危 ACS 患者最佳截断值为 0.165,曲线下面积分别为 0.837(95%CI:0.874~0.901),灵敏度、特异度分别为 75.61%、80.77%,见表 4。

表 1 两组研究对象一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (<i>n</i> / <i>n</i> ,男/女)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	心率 ($\bar{x}\pm s$,次/分)
研究组	212	70.48±2.62	125/87	24.53±2.52	53(25.00)	85(40.09)	128.62±8.43	75.65±5.32
对照组	168	70.87±2.41	85/83	24.85±2.37	33(19.64)	53(31.55)	127.47±7.85	76.24±5.63
<i>t</i> /χ ²		1.493	2.654	1.262	1.368	2.960	1.361	1.046
<i>P</i>		0.136	0.103	0.208	0.242	0.085	0.174	0.296

表 2 两组患者生化指标水平及 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)
研究组	212	5.98±1.20	2.36±0.49	2.79±0.75	0.74±0.12
对照组	168	4.17±1.41	1.96±0.46	2.19±0.64	1.06±0.14
<i>t</i>		13.262	8.119	8.409	23.553
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	cTnI (μg/dL)	Pro-BNP (μg/dL)	CK-MB (μg/mL)	CD4 ⁺ TIM-3 ⁺ T 细胞水平	CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T 细胞水平
研究组	212	11.52±3.20	174.62±11.25	51.02±3.24	0.196±0.038	0.166±0.042
对照组	168	0.07±0.02	85.46±10.47	2.98±1.63	0.158±0.040	0.102±0.035
<i>t</i>		52.098	79.102	187.949	9.402	8.605
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 3 组 ACS 患者生化指标及 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)
高危组	82	6.23±1.29 ^{ab}	2.88±0.52 ^{ab}	3.16±0.79 ^{ab}	0.49±0.10 ^{ab}
中危组	62	5.64±1.35 ^a	2.41±0.48 ^a	2.69±0.63 ^a	0.66±0.12 ^a
低危组	68	5.14±1.21	2.12±0.42	2.35±0.41	0.87±0.11
<i>F</i>		13.537	48.475	30.19	224.465
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	cTnI (μg/dL)	Pro-BNP (μg/dL)	CK-MB (μg/mL)	CD4 ⁺ TIM-3 ⁺ T 细胞水平	CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T 细胞水平
高危组	82	13.41±3.69 ^{ab}	194.42±12.26 ^{ab}	69.47±5.32 ^{ab}	0.168±0.041 ^{ab}	0.188±0.041 ^{ab}
中危组	62	10.07±3.23 ^a	87.48±10.58 ^a	43.98±4.23 ^a	0.136±0.039 ^a	0.148±0.039 ^a
低危组	68	6.10±2.12	56.17±8.62	34.21±4.10	0.122±0.035	0.115±0.032
<i>F</i>		100.449	3470.590	1162.650	27.690	10.848
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与低危组比较,^a $P<0.05$;与中危组比较,^b $P<0.05$ 。

2.6 不同 CD4⁺TIM-3⁺T 细胞、CD4⁺CD45RA⁺T 细胞水平患者院内心脏不良事件发生率比较 分别

以 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞、CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞水平最佳截断值为界值,低 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞组 [18.46% (12/65)] 院内心脏不良事件(新发心力衰竭、心律失常、心源性休克、再梗死和全因死亡)的发生率明显低于高 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞组 [44.22%

(65/147)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.927, P < 0.05$); 低 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞组院内心脏不良事件发生率 [24.19% (15/62)] 患者明显低于高 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞组 [41.33% (62/150)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.572, P < 0.05$)。

表 4 CD4 ⁺ TIM-3 ⁺ T 细胞、CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T 细胞水平对高危 ACS 患者诊断价值									
指标	AUC	95%CI		灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	最佳截断值	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
		下限	上限						
CD4 ⁺ TIM-3 ⁺ T 细胞	0.867	0.829	0.906	79.27	78.46	0.577	0.129	69.89	85.71
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ T 细胞	0.814	0.766	0.862	75.61	80.77	0.564	0.165	71.26	84.00

3 讨 论

GRACE 评分是目前临床首选的一种 ACS 患者入院时评分系统,也是目前针对 ACS 患者进行风险管理和评估预后情况的有效指标之一^[7]。GRACE 评分以 8 个预后变量为基础建立一种预测性逻辑模型,从而在 GRACE 风险计算器中计算以得出预后评分,以评估 ACS 患者治疗期间以及出院后的心血管意外发生风险^[8]。目前已有研究证实 ACS 患者的冠状动脉病变严重程度、左心功能不全、院内外心脏不良事件发生率均与 GRACE 评分存在显著相关性,是评估 ACS 长、短期预后的一种可靠评分工具^[9]。

多种免疫机制及免疫细胞如 T 淋巴细胞、巨噬细胞以及单核细胞均参与冠心病和 ACS 发生及发展过程。CD4⁺ T 细胞也称辅助/诱导性 T 细胞(Th),包括调节性 T 细胞、Th1、Th2、Th17 等亚型。CD4⁺ T 细胞具有合成和产生细胞因子功能,能够协助 B 细胞分泌抗体并发挥调节其他 T 细胞免疫应答功能,在维持免疫平衡中发挥关键作用^[10]。动脉粥样硬化斑块中主要以 CD4⁺ T 细胞为主,其对动脉粥样硬化抗原进行特异性识别后,会启动一系列免疫反应并促进白细胞介素(IL)-2、TNF-α、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)等促炎因子分泌以及免疫细胞在血管中的黏附,从而进一步加重血管炎性反应和动脉粥样硬化斑块形成与进展^[11]。CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞在体内经抗原刺激后转化为记忆 T 细胞即 CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞,记忆 T 细胞被刺激激活后可以发生迅速活化,然后具备一系列细胞因子分泌功能以强化机体免疫功能。但在人体外周血中大部分 Treg 表型属于 CD45RA⁻,仅可检测一部分初始 T 细胞的表型属于 CD45RA⁺^[12-13]。本研究结果显示,研究组生化检查指标以及 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞水平高于对照组, HDL 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。提示 ACS 患者的 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞经抗原刺激后转化为记忆 T 细胞数量一定程度上减少,ACS 患者的免疫机制受到

一定程度的抑制。说明机体免疫系统和 T 细胞参与 ACS 发生、发展,但其具体机制仍有待进一步研究。马岳等^[14] 研究结果显示,UAP、STEMI、NSTEM 与非冠心病者相比,外周血中 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例明显升高,且 CD4⁺ CD45RO⁺ T 细胞比例明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 3 组患者间相比,CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析可能原因如下,CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞分化具有一定可逆性,其发生分化后可能会再次表达 CD45RA 抗原。且 ACS 患者 3 组亚组虽然表现类型不同,但均属于冠状动脉粥样硬化病理改变,因此 CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞比例变化差异不显著^[15]。

TIM-3 是新近发现的一种新型免疫调节分子,其在分化中末期 Th 细胞上具有表达选择性,且具有介导免疫耐受反应作用。研究报道抑制 TIM-3 表达已经成为部分实体瘤进行针对性免疫治疗的重要研究方向,且已经取得一定成效^[16]。TIM-3 可以通过抑制 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞的活性,从而减少相关炎症因子的分泌。已有前期研究证实冠心病患者 T 细胞以及自然杀伤 T 细胞表面的 TIM-3 表达水平高于健康人群^[17]。禹海文等^[18] 研究报道 TIM-3 还可以通过抑制血管内皮细胞中 LDL 表达从而诱导和促进动脉粥样硬化斑块形成,加重冠状动脉粥样硬化及 ACS 患者病情进展,且研究发现慢性心衰患者 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞中 TIM-3 阳性细胞比例均呈高表达。本研究结果显示,研究组 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞水平高于对照组 ($P < 0.05$),与禹海文等^[18] 研究结果相似,提示 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞水平在 ACS 等心血管病变疾病中发挥重要作用。ACS 和心力衰竭患者外周血中 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞水平高表达提示机体出现了 T 细胞功能紊乱。本研究进一步证实高、中、低危组 3 组 ACS 患者间生化指标和 CD4⁺ TIM-3⁺ T 细胞、CD4⁺ CD45RA⁺ T 细胞水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示不同病情严重程度 ACS 患者的 T

细胞功能紊乱程度不一致。相关分析显示, ACS 患者 $CD4^+TIM-3^+T$ 细胞、 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞水平分别与 GRACE 评分呈正相关, 对于评估 ACS 患者疾病严重程度及预后评估方面具有一定临床价值。ROC 曲线分析发现, $CD4^+TIM-3^+T$ 细胞、 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞水平诊断高危 ACS 患者均具有较高诊断价值。低 $CD4^+TIM-3^+T$ 细胞组 [18. 46% (12/65)] 院内心脏不良事件的发生率明显低于高 $CD4^+TIM-3^+T$ 细胞组 [44. 22% (65/147)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 低 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞组院内心脏不良事件发生率 [24. 19% (15/62)] 明显低于高 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞组 [41. 33% (62/150)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步证实 $CD4^+TIM-3^+T$ 细胞和 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞水平对于 ACS 患者病情严重程度和预后的评估具有一定价值, 且具有简便和可操作性强等优势。

综上所述, ACS 患者 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞、 $CD4^+TIM-3^+T$ 细胞水平均显著高于健康人群, 且二者均与 ACS 患者 GRACE 评分呈正相关, 并对预测高危 ACS 和患者预后情况具有较高诊断价值。

参考文献

[1] NOTARANGELO F M, MAGLIETTA G, BEVILACQUA P, et al. Pharmacogenomic approach to selecting antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: PHARMCLO trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(17): 1869-1877.

[2] GALAPPATTHY P, BATADUWAARACHCHI V R, RANASINGHE P, et al. Management, characteristics and outcomes of patients with acute coronary syndrome in Sri Lanka[J]. Heart, 2018, 104(17): 1424-1431.

[3] RUGGIO A, PEDICINO D, FLEGO D, et al. Correlation between $CD4^+CD28^{null}$ T lymphocytes, regulatory T cells and plaque rupture: an optical coherence tomography study in acute coronary syndromes[J]. Int J Cardiol, 2018, 276(1): 289-292.

[4] PAOLA V, SILVIA P, GREPPi M, et al. PD-1 is expressed by and regulates human group 3 innate lymphoid cells in human decidua[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(3): 624-631.

[5] 王阶, 李军, 毛静远, 等. 冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 154-155.

[6] 黄振华, 肖孝勇, 叶子, 等. 比较 HEART、GRACE 评分对急诊科急性胸痛患者 30 天 MACE 预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 203-207.

[7] KEUN-HO P, HO J M, JOON H Y, et al. Effectiveness and safety of biolimus A9-eluting stent in patients with acute coronary syndrome; a multicenter, observational

study (BEAUTY study)[J]. Yonsei Med J, 2018, 59(1): 72-79.

[8] OTTANI F. Risk stratification in acute coronary syndromes: The grace to move beyond the GRACE[J]. Int J Cardiol, 2018, 273(15): 254-255.

[9] REANEY P D W, ELLIOT H I, NOMAN A, et al. Risk stratifying chest pain patients in the emergency department using HEART, GRACE and TIMI scores, with a single contemporary troponin result, to predict major adverse cardiac events[J]. Emerg Med J, 2018, 35(7): 420-427.

[10] KAZUTAKA K, KAYOKO S, MOTOJI S, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) expressing $CD4^+$ T cells contribute plaque instability in acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2018, 82(8): 2128-2135.

[11] PAN D, DAS A, SRIVASTAV S K, et al. Lack of T-cell-mediated IL-2 and TNF α production is linked to decreased CD58 expression in intestinal tissue during acute simian immunodeficiency virus infection[J]. J Gen Virol, 2019, 100(1): 26-34.

[12] NÉEL A, BUCCHIA M, NÉEL M, et al. B cell depletion therapy dampens $CD8^+$ T cell response in ANCA-associated vasculitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 71(4): 641-650.

[13] 张亚兰, 郑海潮, 卫晓丽, 等. HAART 对 HIV/AIDS 患者 T 淋巴细胞活化及 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞亚群的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(7): 518-522.

[14] 马岳, 张迎怡, 张敬霞, 等. 急性冠脉综合征患者外周血 $CD4^+CD45RA^+T$ 细胞和 $CD4^+CD45RO^+T$ 细胞的表达及意义[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(9): 1133-1136.

[15] YAMAGUCHI K, MISHIMA K, OHMURA H, et al. Activation of central/effector memory T cells and T-helper 1 polarization in malignant melanoma patients treated with anti-programmed death-1 antibody[J]. Cancer Sci, 2018, 109(10): 3032-3042.

[16] GORMAN J V, COLGAN J D. Acute stimulation generates Tim-3-expressing Th1-type $CD4^+$ T cells that persist in vivo and show enhanced effector function[J]. Immunology, 2018, 154(3): 418-433.

[17] MICHITAKA N, MAMORU I, RISA T, et al. PD-1 $^+$ TIM-3 $^+$ T cells in malignant ascites predict prognosis of gastrointestinal cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(9): 2986-2992.

[18] 禹海文, 董炎炎, 党瑜华. T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白-3 对慢性心力衰竭患者 T 细胞功能的调控作用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(17): 1315-1319.