

• 论 著 •

IL-27、Treg/Th17 对扩张型心肌病心力衰竭患者 1 年预后的预测价值*

张 坤

沈阳医学院附属中心医院干诊科, 辽宁沈阳 110024

摘 要:**目的** 探讨扩张型心肌病(DCM)心力衰竭患者白细胞介素(IL)-27、调节性 T 细胞(Treg)/辅助性 T 细胞 17(Th17)动态变化及其对 1 年预后的预测价值。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2020 年 5 月该院收治的 117 例 DCM 心力衰竭患者,根据 1 年内预后分为病死组、存活组。比较两组基线资料和入院时、3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 水平,采用 Cox 回归分析预后的相关影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 对预后的预测价值,采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。**结果** 病死组美国纽约心脏病协会(NYHA)分级与存活组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Treg/Th17 水平均较入院时降低($P<0.05$),Th17 水平均较入院时升高($P<0.05$);病死组 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Treg/Th17 水平低于存活组($P<0.05$),Th17 水平高于存活组($P<0.05$);将 NYHA 分级控制后,DCM 心力衰竭患者 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 均是预后的相关影响因素($P<0.05$);6 个月后各指标预测预后的 AUC 大于 3 个月对应指标的 AUC,6 个月后各指标联合预测预后的 AUC 最大;IL-27、Treg/Th17 高危患者生存率低于低危患者($P<0.05$)。**结论** DCM 心力衰竭患者 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 动态变化与 1 年预后情况有关,联合检测可作为预测预后的一个有效方案,并有望成为防治患者不良预后新的干预靶点。

关键词: 扩张型心肌病; 心力衰竭; 白细胞介素-27; 调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.012 **中图法分类号:**R542.2

文章编号:1673-4130(2022)19-2364-06 **文献标志码:**A

Clinical study of IL-27 and Treg/Th17 changes in predicting the 1-year prognosis of dilated cardiomyopathy and heart failure*

ZHANG Kun

Department of Geriatrics, Affiliated Central Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110024, China

Abstract:**Objective** To investigate the dynamic changes of interleukin(IL)-27, regulatory T cells(Treg)/helper T cell 17(Th17) in patients with dilated cardiomyopathy(DCM) and heart failure, and to investigate predict value for the one-year prognosis. **Methods** A total of 117 patients with DCM and heart failure admitted to the hospital from March 2018 to May 2020 were divided into death group and survival group according to the prognosis within 1 year. The baseline data and the levels of IL-27, Treg, Th17, Treg/Th17 at admission, 3 months and 6 months after admission of the two groups were compared. Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors, and the receiver operating characteristic(ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to analyze the predictive value of IL-27, Treg, Th17 and Treg/Th17 on prognosis at 3 months and 6 months after admission, and the Kaplan-Meier curve was used for survival analysis. **Results** The New York Heart Association(NYHA) classification of the death group was compared with that of the survival group, and the difference was statistically significant($P<0.05$); the levels of IL-27, Treg, Treg/Th17 were lower in the two groups at 3 months and 6 months after admission($P<0.05$), the level of Th17 was higher than that of at admission($P<0.05$); the levels of IL-27, Treg, Treg/Th17 in the death group were lower than the survival group at 3 months and 6 months after admission($P<0.05$), and the level of Th17 was higher than that of the survival group($P<0.05$); after NYHA classification control, IL-27, Treg, Th17, Treg/Th17 were all related prognostic factors at 3 months and 6 months after admission($P<0.05$); at 6 months af-

* 基金项目: 辽宁省科学技术计划(2018020130-315)。

作者简介: 张坤, 女, 副主任医师, 主要从事心律失常、心力衰竭的诊治方面的研究。

ter admission, the AUC of indicators for predicting prognosis were greater than AUC of the corresponding indicators at 3 months after admission; the survival rate of IL-27 and Treg/Th17 high-risk patients were lower than those of low-risk patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The dynamic changes of IL-27 and Treg/Th17 in patients with DCM and heart failure are related to the one-year prognosis. Combined detection can be used as an effective prognosis prediction program, and is expected to become a new intervention target for the prevention and treatment of patients with poor prognosis.

Key words: dilated cardiomyopathy; heart failure; interleukin-27; regulatory T cells/helper T cell 17; prognosis

扩张型心肌病 (DCM) 是引起心律失常、心力衰竭、猝死的常见病因, 当 DCM 患者出现严重心力衰竭时, 心脏移植就成为患者的最终选择, 但心脏移植费用昂贵, 且心脏来源有限, 导致患者预后极差, 52 个月病死率高达 42.24%, 极大威胁患者生命安全, 因此掌握 DCM 心力衰竭与病情进展机制, 早期预测患者预后意义重大^[1-2]。白细胞介素 (IL)-27 具有调控免疫炎症反应的作用, 与慢性心力衰竭患者氨基末端脑钠肽前体水平呈负相关, 具有保护心功能的作用, 但是否与 DCM 心力衰竭患者预后有关尚不明确^[3]。调节性 T 细胞 (Treg)/辅助性 T 细胞 17 (Th17) 是机体两类特殊的 T 细胞亚群, 其中 Treg 在维持免疫耐受中起重要作用, Th17 是效应性 T 细胞, 可介导免疫炎症反应等, 二者动态平衡对维持机体免疫功能具有重要意义^[4-5]。目前研究已证实免疫功能异常与 DCM 及其病情进展有关, 故推测 Treg、Th17 可能与 DCM 病情及预后有关^[6]。基于此, 本研究尝试探讨 DCM 心力衰竭患者 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 动态变化及其对患者 1 年预后的预测价值, 旨在为临床深入了解病情进展机制、预后预测等提供客观依据, 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 5 月本院收治的 117 例 DCM 心力衰竭患者, 根据 1 年内预后分为病死组、存活组。纳入标准: (1) 符合 DCM 及心力衰竭诊断标准^[1,7]; (2) 承诺可配合随访; (3) 无痛风、风湿病史。排除标准: (1) 入组 6 个月内死亡者; (2) 脱落、失访者; (3) 同时参加其他研究者; (4) 有血液系统疾病者。本研究获得医院伦理委员会审核通过。患者及家属充分知情, 自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者年龄、病程、体质量指数 (BMI)、性别、美国纽约心脏病协会 (NYHA) 分级^[8]、慢性病史、心房颤动情况, 其中心房颤动通过心电图、超声等检查明确。

1.2.2 治疗方法 根据患者心功能、一般情况等给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂等对症处理。

1.2.3 检测方法 于入院时、3 个月后、6 个月后分

别采集患者外周静脉血 5 mL, 肝素抗凝, 1 000 r/min 离心 10 min, 分离上清液。采用酶标仪 (芬兰 Lab-systems 公司, Multiskan Ascent 型) 及配套的酶联免疫吸附法试剂盒检测 IL-27 水平, 采用流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司, XL 型) 与 CELL Quest 软件检测 Treg、Th17 水平。

1.3 观察指标 (1) 比较两组基线资料。(2) 比较两组入院时、3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 水平。(3) 分析预后的相关影响因素。(4) 分析 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 对 1 年预后的预测价值。(5) 比较 IL-27、Treg/Th17 高危者、低危者生存率, 以 6 个月后 IL-27、Treg/Th17 的截断值为分界将患者分为 IL-27、Treg/Th17 低水平 ($\leq$ 截断值) 与高水平 ($>$ 截断值), 其中低水平为高危, 高水平为低危。对患者进行 1 年的随访, 统计患者的病死、存活情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 不同时间点、组别交互作用下 IL-27、Treg、Treg/Th17、Th17 采用重复测量方差分析, 采用 Cox 回归分析预后的相关影响因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 分析 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 对预后的预测价值, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析, 采用 Log-rank 检验比较 IL-27、Treg/Th17 高危者、低危者生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 随访 1 年, 117 例 DCM 心力衰竭患者中有 2 例失访, 获访的 115 例患者中, 25 例病死, 90 例存活。病死组、存活组年龄、病程、BMI、性别、慢性病史、心房颤动情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 病死组 NYHA 分级与存活组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 水平比较 两组 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Treg/Th17 水平均较入院时降低 ($P < 0.05$), Th17 水平均较入院时升高 ($P < 0.05$); 组间比较显示, 病死组 3 个月后、6

个月后 IL-27、Treg、Treg/Th17 水平低于存活组 ($P<0.05$), Th17 水平高于存活组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 预后的 Cox 回归分析 以预后为因变量(0=存活, 1=死亡), 以两组比较差异有统计学意义的指标

为自变量, Cox 回归分析显示, 将 NYHA 分级控制后, 3 个月后、6 个月后 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 均是预后的相关影响因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	病程(个月)	BMI(kg/m ²)	男	女
病死组	25	71.02±10.34	58.48±15.01	23.18±1.27	10(40.00)	15(60.00)
存活组	90	68.76±12.28	55.97±12.62	23.30±1.05	41(45.56)	49(54.44)
<i>t</i> / χ^2		0.840	0.843	0.482	0.245	
<i>P</i>		0.402	0.401	0.631	0.621	

组别	<i>n</i>	NYHA 分级			慢性病史			心房颤动	
		Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	高脂血症	糖尿病	高血压	无	有
病死组	25	0(0.00)	6(24.00)	19(76.00)	6(24.00)	5(20.00)	9(36.00)	18(72.00)	7(28.00)
存活组	90	26(28.89)	51(56.67)	13(14.44)	25(27.78)	12(13.33)	26(28.89)	71(78.89)	19(21.11)
<i>t</i> / χ^2		5.247			0.142	0.733	0.467	0.531	
<i>P</i>		<0.001			0.706	0.392	0.494	0.466	

表 2 两组 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-27(ng/mL)			Treg(%)		
		入院时	3 个月后	6 个月后	入院时	3 个月后	6 个月后
病死组	25	0.39±0.12	0.22±0.07 ^{ab}	0.16±0.05 ^{ab}	2.45±0.77	1.84±0.46 ^{ab}	1.26±0.39 ^{ab}
存活组	90	0.37±0.10	0.30±0.09 ^a	0.25±0.07 ^a	2.50±0.69	2.22±0.51 ^a	1.93±0.45 ^a

组别	<i>n</i>	Th17(%)			Treg/Th17		
		入院时	3 个月后	6 个月后	入院时	3 个月后	6 个月后
病死组	25	9.64±1.88	12.77±2.39 ^{ab}	15.37±2.24 ^{ab}	0.25±0.07	0.14±0.04 ^{ab}	0.08±0.02 ^{ab}
存活组	90	9.73±1.95	10.84±2.12 ^a	12.96±2.05 ^a	0.26±0.08	0.20±0.05 ^a	0.15±0.04 ^a

注:与同组入院时比较,^a $P<0.05$;与存活组同时时间点比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 动态变化对预后的预测价值 ROC 曲线分析显示,以病死组各指标为阳性样本,以存活组各指标为阴性样本,结果显示,

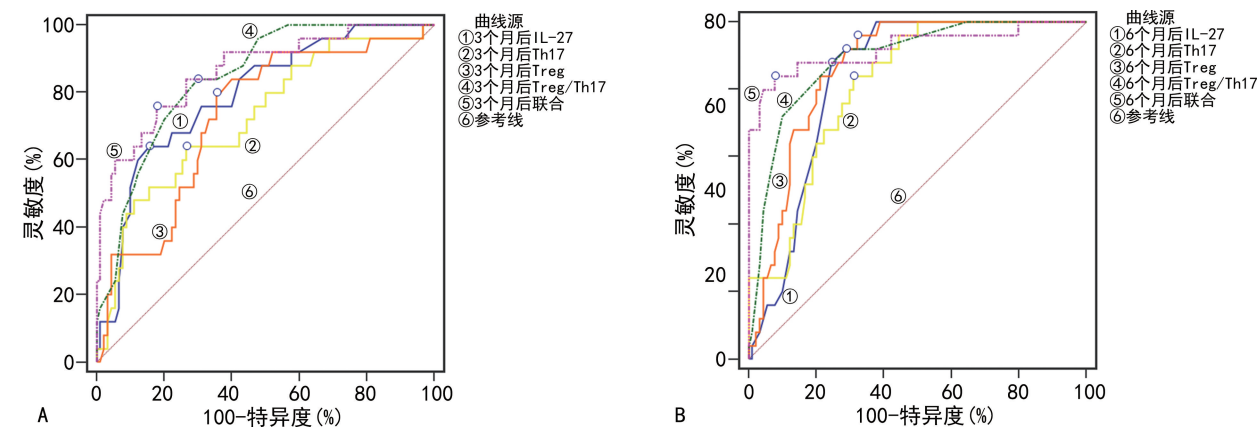
6 个月后各指标预测预后的 AUC 大于 3 个月后各指标,至 6 个月后,各指标联合预测的 AUC 最大,见图 1、表 4。

表 3 预后的 Cox 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
3 个月后						
IL-27	-0.415	0.116	12.807	0.660	0.478~0.912	<0.001
Treg	-0.396	0.103	14.802	0.673	0.515~0.879	<0.001
Th17	1.236	0.265	21.760	3.442	2.879~4.116	<0.001
Treg/Th17	-0.161	0.032	25.471	0.851	0.735~0.985	<0.001
6 个月后						
IL-27	-0.353	0.109	10.492	0.703	0.529~0.933	<0.001
Treg	-0.286	0.076	14.133	0.751	0.624~0.905	<0.001
Th17	1.374	0.421	10.658	3.953	3.304~4.729	<0.001
Treg/Th17	-0.116	0.035	11.025	0.890	0.799~0.992	<0.001

2.5 不同 IL-27、Treg/Th17 水平患者 Kaplan-Meier 生存曲线比较 由于 6 个月后各指标预测预后的 AUC 大于 3 个月后各指标,且 Treg/Th17 的 AUC 大于 Treg 和 Th17,故以 6 个月后 IL-27、Treg/Th17 的截断值为分界将患者分为 IL-27 高危(≤ 0.21 ng/

mL)与低危(> 0.21 ng/mL)、Treg/Th17 高危(≤ 0.13)与低危(> 0.13),应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,IL-27、Treg/Th17 高危患者生存率低于低危患者($\chi^2=26.994,44.279,P<0.001$)。见图 2。



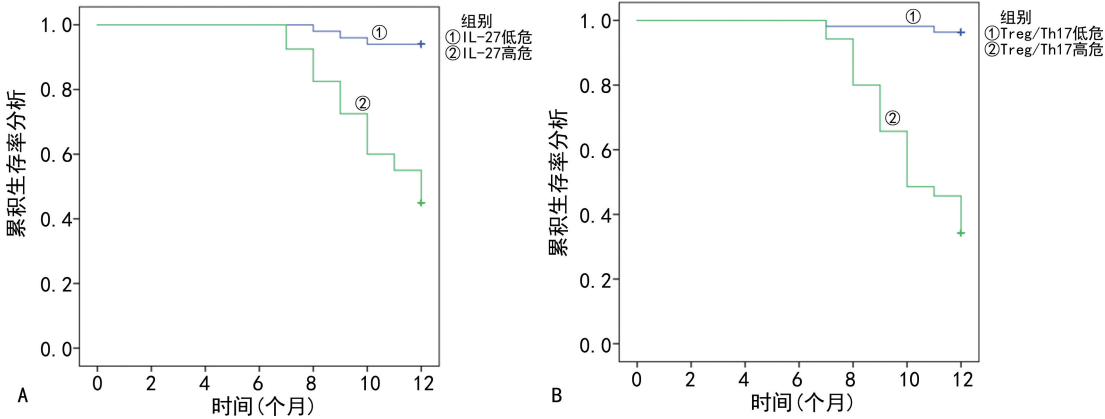
注:A 为 3 个月后各指标及联合预测预后的 ROC 曲线;B 为 6 个月后各指标及联合预测预后的 ROC 曲线。

图 1 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 预测预后的 ROC 曲线

表 4 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
3 个月后						
IL-27	0.792	0.695~0.889	0.23 ng/mL	64.00	84.44	<0.001
Treg	0.728	0.618~0.838	2.06%	80.00	64.44	<0.001
Th17	0.724	0.609~0.840	12.03%	64.00	73.33	<0.001
Treg/Th17	0.843	0.766~0.919	0.18	84.00	70.00	<0.001
联合	0.863	0.778~0.948	—	76.00	82.22	<0.001
6 个月后						
IL-27	0.834	0.763~0.905	0.21 ng/mL	88.00	75.56	<0.001
Treg	0.866	0.801~0.931	1.70%	96.00	67.78	<0.001
Th17	0.813	0.733~0.893	13.87%	84.00	68.89	<0.001
Treg/Th17	0.890	0.822~0.957	0.13	92.00	71.11	<0.001
联合	0.923	0.848~0.998	—	84.00	92.22	<0.001

注:—表示该项无数据。



注:A 为不同 IL-27 水平患者 Kaplan-Meier 生存曲线比较;B 为不同 Treg/Th17 水平患者 Kaplan-Meier 生存曲线比较。

图 2 不同 IL-27、Treg/Th17 水平患者 Kaplan-Meier 生存曲线比较

3 讨 论

T 细胞调节机制异常能引起抗原提呈细胞持续激活静息 T 细胞、自身抗原的改变等,诱发机体免疫系统对自身组织应答,造成心脏持续炎症反应和免疫损伤,从而参与 DCM 的发病过程^[9]。但目前临床能检测的标志物仅局限于氨基末端脑钠肽前体、肌钙蛋白等,由于以上心肌损伤标志物是心力衰竭的“结果”而并非是“诱因”,所以无法解释患者病情进展及不良预后的机制,导致对长期预后的预测价值有限,因此研究新的标志物是必要的。

IL-27 系 IL-12 家族的一个新成员,可作用于巨噬细胞、B 细胞、树突状细胞、T 细胞、自然杀伤细胞等多种免疫细胞,可诱导初始 CD4⁺ T 细胞活化与迅速增殖,并能抑制 Th17 细胞亚群分化^[10]。樊伟军等^[11]报道,DCM 患者 IL-27 低于健康对照人群,并随心功能分级升高逐渐降低,提示 IL-27 越低,心功能越差。本研究结果显示,病死组 IL-27 低于存活组,是预后相关影响因素,提示 IL-27 与 DCM 心力衰竭患者病情进展有关,检测其水平可预测患者预后。IL-27 与其受体结合后,可抑制 T 细胞向 Th17 转化,减少 Th17 的活化及其分泌的促炎因子 IL-17 的表达,抑制心肌炎性反应,且 IL-27 还能通过活化信号传导与转录激活因子 3 信号通路,抑制 T 细胞的异常活化,减少肿瘤坏死因子- α 、IL-1 等促炎因子合成与分泌,从而保护心功能^[12-13]。本研究中,存活组 3 个月后、6 个月后的 IL-27 水平与病死组均呈降低趋势,提示即使短期内未发生不良预后的患者其病情仍呈缓慢地进行性加重,亦应重视此类患者的管理与干预。结合本研究结果,采用相关措施增加 IL-27 表达,有望成为预防 DCM 心力衰竭患者不良病情转归的一个新靶点,但由于机体免疫系统调节错综复杂,这一观点仍需深入研究 with 论证。

Treg/Th17 平衡状态是自身免疫性疾病领域研究的热点,生理状态下 Treg、Th17 功能和分化相互遏制,保持着动态平衡^[14-15]。本研究显示,病死组 3 个月后、6 个月后 Treg、Treg/Th17 低于存活组,Th17 高于存活组,均是预后相关影响因素,可作为预测预后的生物标志物。DCM 发生后,心肌细胞出现肿胀、坏死,激发以淋巴细胞、单核细胞为主的炎性细胞浸润,导致 Th17 的活化及心肌炎性反应的加重^[16]; Treg 能识别 Th17 的增加,并迅速产生应激性和适应性增高,以抑制 Th17 引起的炎性反应,发挥心脏保护作用,但病情进展至心力衰竭阶段时,Treg 被持续大量消耗,机体免疫系统新产生的 Treg 已无法充分中和 Th17 带来的心肌细胞炎性损伤与凋亡,即出现失代偿而表现为降低,Treg 越低,心脏炎症后纤维化重塑和心脏功能障碍越明显,预后越差^[17-18]。因此对 DCM 心力衰竭患者,应重视其免疫功能的检测与评

估,必要时给予相关干预,纠正免疫失衡状态,可能有助于改善心脏功能,并进一步减少不良预后的发生,延长患者生存时间。

本研究后续的 ROC 曲线分析显示,单一指标中,Treg/Th17 的 AUC 大于 Treg 和 Th17,且各指标入院 6 个月后的 AUC 大于 3 个月后,提示与单独的 Treg 和 Th17 相比,检测 6 个月后 Treg/Th17 能为临床预测预后提供更准确的参考信息,这可能与 Treg/Th17 能更全面地反映机体免疫系统平衡状态有关。但 Treg/Th17 预测预后的 AUC 仍低于 6 个月时各指标联合的 AUC,故建议联合检测 IL-27、Treg/Th17 对患者的 1 年预后进行预测。IL-27、Treg/Th17 高危患者生存率低于低危患者,再次佐证了 IL-27、Treg/Th17 对其预后的预测价值。本研究难点在于,动态检测 IL-27、Treg/Th17 变化周期较长,需患者保持良好的依从性,预测前应对患者进行健康宣教,使患者充分认识到定期随访的重要性及意义,以促进其保持遵医行为,为临床检测提供基础。

综上所述,DCM 心力衰竭患者 IL-27、Treg、Th17、Treg/Th17 动态变化与 1 年预后情况有关,联合检测可作为预测预后的一个有效方案,并有望成为防治患者不良预后新的干预靶点,从而为临床诊疗提供参考。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
- [2] PETERS S,JOHNSON R,BIRCH S,et al. Familial dilated cardiomyopathy[J]. Heart Lung Circ,2020,29(4):566-574.
- [3] 陈鹏,于震寰,陈曦. 温阳强心汤对阳虚水泛型慢性心力衰竭患者血浆 IL-27、hsCRP 及 NT-proBNP 的影响研究[J]. 世界中医药,2019,14(10):2707-2710.
- [4] GÖSCHL L,SCHEINECKER C,BONELLI M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies[J]. Semin Immunopathol,2019,41(3):301-314.
- [5] YASUDA K,TAKEUCHI Y,HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol,2019,41(3):283-297.
- [6] IMANAKA-YOSHIDA K. Inflammation in myocardial disease:from myocarditis to dilated cardiomyopathy[J]. Pathol Int,2020,70(1):1-11.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [8] CARBONE R G,PAREDI P,MONSELISE A,et al. New York Heart Association class associated with imaging is a prognostic mortality risk predictor in interstitial lung diseases[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(17):9012-9021.

在日龄 2 周左右常规补铁,补铁后有可能影响 Hb、Ret%、MCV、MCH 等相关数据的变化。

综上所述,判断红细胞的水平高低、红细胞的大小是否正常,不能使用在健康足月儿或儿童中建立的正常参考值区间,而应该使用大样本量的 VPT 数据集获得的参考区间。本研究参考区间可为临床医生提供参考,帮助医生评估和管理有一定血液学问题的 VPT,更好地对 VPT 进行个体化管理,提高其生存质量。

参考文献

[1] BLENCOWE H, COUSENS S, CHOU D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births [J]. *Reprod Health*, 2013, 10(Suppl 1): S2.

[2] CHRISTENSEN R D, HENRY E, BENNETT S T, et al. Reference intervals for reticulocyte parameters of infants during their first 90 days after birth [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(1): 61-66.

[3] HENRY E, CHRISTENSEN R D. Reference intervals in neonatal hematology [J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(3): 483-497.

[4] 陈超, 魏克伦, 姚裕家, 等. 早产儿管理指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 57(3): 188-191.

[5] 魏莲, 熊蕾, 李仁凤, 等. 极早产儿输血相关危险因素分析 [J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(12): 1261-1264.

[6] MAISELS M J, KRING E. The contribution of hemolysis to early jaundice in normal newborns [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): 276-279.

[7] CHRISTENSEN R D, LAMBERT D K, HENRY E, et al. End-tidal carbon monoxide as an indicator of the he-

molytic rate [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 54(3): 292-296.

[8] BUONOCORE G, ZANI S, SARGENTINI I, et al. Hypoxia-induced free iron release in the red cells of newborn infants [J]. *Acta Paediatr*, 1998, 87(1): 77-81.

[9] ASADA N. Tubular immaturity causes erythropoietin-deficiency anemia of prematurity in preterm neonates [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4448.

[10] JELKMANN W. Erythropoietin [J]. *Front Horm Res*, 2016, 47: 115-127.

[11] KLING P J, SCHMIDT R L, ROBERTS R A, et al. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis [J]. *J Pediatr*, 1996, 128(6): 791-796.

[12] SALEH M, NALBANT D, WIDNESS J A, et al. Population pharmacodynamic analysis of erythropoiesis in preterm infants for determining the anemia treatment potential of erythropoietin [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(9): R772-R781.

[13] OHLSSON A, AHER S M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): CD004863.

[14] AHER S M, OHLSSON A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2(2): CD004868.

[15] OBLADEN M, SACHSENWEGER M, STAHNKE M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care [J]. *Eur J Pediatr*, 1988, 147(4): 399-404.

(收稿日期: 2022-01-20 修回日期: 2022-05-30)

(上接第 2368 页)

[9] DAMASIO M P S, ROCHA M O C, SOUSA G R, et al. PD1 and PDL1 molecules control suppressor activity of regulatory T cells in chronic Chagas cardiomyopathy patients [J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(7): 517-522.

[10] TAIT WOJNO E D, HUNTER C A, STUMHOFFER J S. The immunobiology of the interleukin-12 family: room for discovery [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 851-870.

[11] 樊伟军, 王晓叶, 张丽娥. 抗 CHRM3 抗体和白细胞介素-27 与扩张型心肌病的相关性 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2020, 26(4): 452-457.

[12] 范倩. IL-27 在心血管疾病中双向作用的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(11): 1863-1867.

[13] 杨瑶琳, 赵一俏, 靳文, 等. 慢性心力衰竭患者血浆中 IL-27 和 IL-18 水平变化及其临床意义 [J]. *现代医院*, 2019, 19(1): 90-93.

[14] OHKURA N, SAKAGUCHI S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases

[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 465-474.

[15] TERRAZA-AGUIRRE C, CAMPOS-MORA M, ELIZONDO-VEGA R, et al. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and Th17 cells [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1660.

[16] ZARAK-CRNKOVIC M, KANIA G, JAZWA-KUSIOR A, et al. Heart non-specific effector CD4⁺ T cells protect from postinflammatory fibrosis and cardiac dysfunction in experimental autoimmune myocarditis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 115(1): 6.

[17] 刘春明, 王正飞, 杨龙, 等. 外周血 Th17/Treg 平衡与冠状动脉旁路移植术后心房颤动发生的关系 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(1): 71-74.

[18] 丁树盛, 王吉祥, 张荣华. 心脏术后呼吸机相关肺炎 Th17/Treg 水平 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3307-3311.

(收稿日期: 2022-01-09 修回日期: 2022-05-27)