

· 临床研究 ·

## 心房颤动射频消融患者血浆脑钠肽水平的变化及临床价值

贺 勇<sup>1</sup>, 王 晶<sup>1</sup>, 贾锋鹏<sup>2△</sup>, 王 新<sup>3</sup>

(重庆医科大学: 1. 附属永川医院检验科, 重庆永川 402160; 2. 附属第一医院心内科, 重庆 400016; 3. 附属永川医院网络医学部, 重庆永川 402160)

**摘要:**目的 探讨无器质性心脏病的心房颤动(简称房颤)患者,导管射频消融(RFCA)前、后氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的变化规律性,以及对房颤 RFCA 术后 6 个月内复发的预测价值。方法 对 105 例无器质性心脏病心功能正常的房颤患者,根据房颤发作类型不同分为两组:阵发性房颤组(64 例)和持续性房颤组(41 例)。分别检测两组术前 24 h、术后 3 d 及术后 3 个月时 NT-proBNP 的水平,以及超声心动图检测左心房内径等参数。比较两组患者间消融前、后 NT-proBNP 水平的变化,以及 NT-proBNP 是否与术后 6 个月内房颤复发有相关性。结果 术前持续性房颤组患者 NT-proBNP 水平较阵发性房颤组患者高[(842.09±197.31) pg/mL vs. (658.35±202.45) pg/mL,  $P=0.040$ ]。阵发性房颤组患者术后 3 d NT-proBNP 水平较术前、术后 3 个月有下降,但差异无统计学意义( $P=0.060$ )。持续性房颤组患者,术后 3 d NT-proBNP 水平较术前和术后 3 个月显著降低( $P=0.040$ ),术后 3 个月与术前基线相比有降低,但差异无统计学意义( $P=0.420$ )。随访 6 个月阵发性房颤组有 15 例(23.44%)出现复发,持续性房颤组有 12 例(29.27%)出现复发,两组中房颤复发患者基线 NT-proBNP 水平均高于未发生房颤复发患者。进一步多因素分析显示,术前 NT-proBNP 水平( $P=0.048$ )以及左心房内径( $P=0.049$ )是房颤复发的独立预测因素。结论 无器质性心脏病心功能正常的房颤患者,房颤射频消融术后 3 d NT-proBNP 水平呈下降趋势,以持续性房颤患者最为显著,术前较高的基线 NT-proBNP 水平及左心房内径可作为预测房颤射频消融术后 6 个月内复发的指标。

**关键词:**心房颤动;氨基末端脑钠肽前体;射频消融;复发

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)14-1585-04

## Plasma NT-proBNP level change and its clinical value in patients with atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation

He Yong<sup>1</sup>, Wang Jing<sup>1</sup>, Jia Fengpeng<sup>2△</sup>, Wang Xin<sup>3</sup>

(Chongqing Medical University: 1. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing 402160, China; 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Chongqing 400016, China; 3. Network Medical Service, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing 402160, China)

**Abstract:** Objective To investigate the change regularity of plasma N-terminal fragment pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) levels before and after radiofrequency catheter ablation(RFCA) in atrial fibrillation(AF) without organic heart disease and its prediction value of AF recurrence within 6 months after RFCA. **Methods** 105 of AF without organic heart disease and with normal heart function were divided into the paroxysmal AF group(64 cases) and the persistent AF group(41 cases) according to the different attack types. The NT-proBNP levels were detected at preoperative 24 h and postoperative 3 d and 3 months. Left atrial diameter and left ventricular systolic function were also assessed. 6-month follow-up was performed. The recurrence rate of fast atrial arrhythmia was monitored by the dynamic electrocardiogram. The levels NT-proBNP before and after RFCA were compared between the two groups. The correlation of NT-proBNP level with the AF recurrence within 6 months after RFCA was investigated. **Results** The preoperative NT-proBNP level in the persistent AF group was higher than that in the paroxysmal AF group [(842.09±197.31) pg/mL vs. (658.35±202.45) pg/mL,  $P=0.040$ ]. The NT-proBNP level on postoperative 3 d in the paroxysmal AF group was significantly decreased than that before operation and in postoperative 3 months, difference showing no statistical significance( $P=0.060$ ). The NT-proBNP level on postoperative 3 d in the persistent AF group was decreased significantly( $P=0.040$ ), whereas which in postoperative 3 months was decreased compared with the preoperative baseline without statistical difference( $P=0.420$ ). during 6-month follow up, 15 cases(23.44%) in the paroxysmal AF group and 12 cases(29.27%) in the persistent AF group had AF recurrence. The base line NT-proBNP level in AF recurrence was higher than that without AF recurrence in both two groups. Further multifactors analysis showed that the preoperative NT-proBNP level( $P=0.048$ ) and the left atrial diameter( $P=0.049$ ) were the independent prediction factors for AF recurrence after RFCA. **Conclusion** Plasma NT-proBNP level shows the decreasing trend on 3 d after RFCA in AF patients without organic heart disease and with normal heart function, especially in patients with persistent AF. Higher baseline NT-proBNP level before operation and the left atrial diameter can be used as the index of AF recurrence within 6 months after RFCA.

**Key words:** atrial fibrillation; N-terminal fragment pro-brain natriuretic peptide; radiofrequency ablation; recurrence

心房颤动(简称房颤)是致死率和致残率较高的一类常见心律失常。对于一些无严重器质性心脏病的阵发性房颤,或持

表 1 两组患者基线资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	房颤发病时间(月)	LAD(cm)	LVEF	NT-proBNP(pg/mL)
阵发性房颤组	64	49.71±13.04	38.14±26.78	3.26±0.62	0.58±0.08	658.35±202.45
持续性房颤组	41	54.32±10.16	46.32±23.04	4.31±0.75*	0.52±0.09	842.09±197.31*

\*:  $P<0.05$ , 与阵发性房颤组比较。

续时间不长的持续性房颤,导管射频消融(RFCA)治疗效果较好<sup>[1]</sup>,但较高的术后早期复发率是该项技术目前面临的一个主要问题<sup>[2]</sup>。寻找可靠的预测术后早期房颤复发的指标,有助于早期识别复发患者,减少复发率。B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)对心力衰竭的诊断、治疗评估和预后评价有重要价值<sup>[3-4]</sup>。目前为数不多的研究发现不同类型房颤患者BNP水平有差异,甚至可以预测房颤发生的时间<sup>[5]</sup>。氨基末端B型利钠肽(N-terminal fragment pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)与BNP相比,其生物半衰期较长,在血清和血浆中较稳定,几乎没有昼夜间变异,且不受患者体位及运动状况影响等优点,目前已广泛用于急性呼吸困难心源性因素的鉴别诊断,以及心力衰竭和急性冠状动脉综合征的危险评估<sup>[6]</sup>。根据目前RFCA治疗房颤的策略<sup>[7]</sup>,消融时于心房肌细胞产生了不同程度的损伤,是否对NT-proBNP的水平有影响,消融前、后NT-proBNP的变化有无规律性,以及对房颤RFCA术后早期复发有无预测价值,目前研究甚少且有争议。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2009年1月至2011年5月连续入住重庆医科大学附属第一医院在三维解剖标测系统指导下第1次行房颤RFCA的患者共105例。其中男66例,女39例;年龄24~74岁,平均(57.58±12.67)岁。根据房颤类型分为阵发性房颤组和持续性房颤组,阵发性房颤组64例,男39例,女25例,年龄24~73岁,平均(49.71±13.04)岁;持续性房颤组41例,男27例,女14例,年龄26~74岁,平均(54.32±10.16)岁。所有患者无器质性心脏病,左心室射血分数(LVEF)≥50%。

## 1.2 方法

**1.2.1 心内电生理检查和消融过程** 术前均经食道超声检查排除心房血栓,已服用华法林者术前至少停用3d,并改用低分子肝素替代至术前1d,停用抗心律失常药物大于或等于5个半衰期。患者签署心内电生理检查及射频消融治疗知情同意后,在空腹、镇静状态下实施手术。局部麻醉下穿刺左锁骨下静脉放置冠状静脉窦电极,经右侧股静脉途径行房间隔穿刺,成功后给予普通肝素100 IU/kg,再检测活化凝血时间(ACT)追加肝素,使ACT维持于250~350s。通过专用3.5mm标测消融导管在左心房取点行左心房三维解剖重建。消融功率30~35W,预设温度45℃,盐水流速17 mL/min,放电间歇2 mL/min。每一点消融终点是局部双极心内膜电图振幅降低70%以上或有效放电至30s。消融终点为阵发性房颤患者,用肺静脉环状电极验证全部肺静脉均实现电隔离。持续性房颤患者还需要加行线性消融,包括左心房顶部、二尖瓣峡部、三尖瓣峡部,消融终点为尽量实现峡部双向阻滞<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 NT-proBNP的检测和超声心动图检测** 超声心动图检测:采用PHILIPS7500型多功能彩色多普勒诊断系统,按美国超声协会推荐的方法,测量左心房内径(LAD)、LVEF等指标。采用电化学发光法(罗氏公司Elecsys 2010全自动电化学发光免疫分析仪和NT-proBNP试剂盒)检测术前、术后3d和术后3个月的NT-proBNP水平。采集标本时记录心电图,并

标明是否存在房颤发生。

**1.2.3 随访** 术后口服华法林抗凝至少3个月,维持国际标准化比率(INR)为1.5~2.5。抗心律失常药物3个月,根据患者情况选用胺碘酮、普罗帕酮或索他乐儿,之后停药观察消融效果。术后3d和3个月时复查超声心动图。术后第1个月内每周随访,其后每个月进行主动电话随访和门诊随访。随访内容:包括有无房颤、心房扑动或房性心动过速在内的症状性快速房性心律失常发生;术后3d及术后每月进行12导联心电图和24h动态心电图复查,以期发现可能存在的无症状性快速心律失常发生。复发定义为术后6个月内发生快速房性心律失常。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS11.5统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两个独立样本的t检验和Fisher直接计算概率法。将年龄,房颤类型、LVEF、左房直径、术后服用胺碘酮的比例、术前基线时NT-proBNP值代入Logistic多元回归模型,对房颤6个月内复发预测因素进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组的基线资料比较** 所有患者均完成手术,术后即刻均为窦性心律。除2例患者出现腹股沟穿刺处血肿外,余无其他严重并发症发生。术后3d内阵发性房颤组12例患者,持续性房颤组13例患者出现复发,给予胺碘酮药物或电复律为窦性。持续性房颤组患者LAD明显扩大,其基线NT-proBNP水平高于阵发性房颤组患者( $P<0.05$ );术后服用胺碘酮阵发性房颤组55例(85.94%),持续性房颤组37例(90.24%),两组间其他指标如年龄、LVEF等差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。阵发性房颤组患者中,进一步多因素分析显示,术前基线NT-proBNP水平与年龄、性别、发病时间、LAD、LVEF、采集血标本时是否房颤发作等因素无明显相关性。

**2.2 两组患者房颤射频消融前、后血浆NT-proBNP水平变化** 阵发性房颤组患者术后3d NT-proBNP水平较术前、术后3个月有下降但差异无统计学意义( $P=0.060$ )。持续性房颤组患者,术后3d NT-proBNP水平较术前和术后3个月显著降低( $P=0.040$ ),术后3个月与术前基线比较有降低,但差异无统计学意义( $P=0.420$ ),见表2。

表 2 两组患者 RFCA 前、后 NT-proBNP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

组别	n	术前1d	术后3d	术后3个月
阵发性房颤组	64	658.35±202.45	493.61±258.76	554.08±197.89
持续性房颤组	41	842.09±197.31 <sup>△</sup>	442.56±245.36*	696.32±268.71

<sup>△</sup>:  $P<0.05$ , 与阵发性房颤组比较; \*:  $P<0.05$ , 与组内不同时间点比较。

**2.3 血浆NT-proBNP水平与房颤6个月内复发的关系** 随访6个月阵发性房颤组有15例(23.44%)出现复发,复发患者术前基线NT-proBNP水平高于手术成功的阵发性房颤患者[(703.56±104.82) vs. (541.93±176.76),  $P<0.05$ ];持续性

房颤组患者有 12 例 (29.27%) 复发, 复发患者基线 NT-proBNP 水平也明显高于未复发患者 [(806.36 ± 175.68) vs. (568.69 ± 235.19),  $P < 0.05$ ]. 进一步多因素分析显示, 术前 NT-proBNP 水平 ( $OR: 0.860, 95\% CI: 0.760 \sim 0.980, P = 0.048$ ) 和 LAD ( $OR: 0.746, 95\% CI: 0.620 \sim 0.980, P = 0.049$ ) 是房颤复发的独立预测因素。

### 3 讨 论

本研究发现, 在无器质性心脏病, LVEF 正常的持续性房颤患者, 术前基线 NT-proBNP 水平高于阵发性房颤患者; 不同的房颤射频消融策略对 NT-proBNP 水平产生一定的影响; 无论阵发性或持续性房颤, 基线较高的 NT-proBNP 水平与术后 6 个月复发有一定的相关性。

**3.1 NT-proBNP 水平与房颤的相关性** 本研究发现在无器质性心脏病, 心功能正常的两组房颤患者中, 其性别、年龄、发病时间等无差异的情况下, 持续性房颤患者 NT-proBNP 水平明显增高。既往关于 NT-proBNP 与房颤相关性的研究结果存在争议。Patton 等<sup>[9]</sup>学者进行了一项基于社区的 65 岁以上老年人群中 NT-proBNP 与房颤患病率之间的关系研究, 结果显示 NT-proBNP 最高五分位者, 房颤发生风险是 NT-proBNP 最低五分位者的 5.2 倍, 校正其他危险因素后, NT-proBNP 仍然是房颤发生的强预测因子。另一项基于社区的 5 187 例健康中年人群随访 14 年发现, NT-proBNP 预测房颤和心力衰竭的发生风险, 优于血管加压素前体、胰蛋白酶抑制剂 C 等<sup>[10]</sup>。但在 354 例中度至重度心力衰竭 (NYHA III ~ IV 级) 的患者中, 房颤和 NT-proBNP 水平之间无显著的相关性<sup>[11]</sup>。也有研究比较了阵发性房颤和持续性房颤之间 BNP 水平的差异, 结果发现在无器质性心脏病患者中, 持续性房颤 BNP 水平明显高于阵发性房颤<sup>[12]</sup>, 与本研究结果相同。房颤患者 NT-proBNP 水平升高, 目前的机制还不明确。可能与房颤引起的血流动力学变化, 房颤的负荷以及心房纤维化等因素有关<sup>[13]</sup>。

**3.2 房颤 RFCA 对 NT-proBNP 水平的影响** 由于心室容积远大于心房的原因, 正常情况下 70% 的心型 BNP 来自心室, 但 BNP 在心房的表达较心室更丰富<sup>[6]</sup>。房颤射频消融基于对部分心房肌细胞的损伤以及窦性节律的恢复, 血浆 NT-proBNP 水平会出现如何变化? 几个小样本研究结果存在争议<sup>[14-15]</sup>。本研究发现, 持续性房颤组患者术后 3 d NT-proBNP 水平较术前明显下降, 术后 3 个月有下降但差异无统计学意义。阵发性房颤组术后 3 d 及 3 个月 NT-proBNP 水平, 与术前无明显变化。其机制可能为 95% 持续性房颤患者采用广泛消融策略, 大面积的心房肌细胞受到损伤, 转为窦性心律后发生心房顿抑现象严重, 术后 3 d 时 NT-proBNP 水平下降明显。术后 3 个月时, 心房顿抑恢复, 心房分泌 NT-proBNP 功能也得到恢复, 同时本组患者房颤复发率较高, 因此, 表现为术后 3 个月 NT-proBNP 水平有下降但差异无统计学意义。而阵发性房颤组因心房肌细胞受损面积小, 心房顿抑程度较轻, 并且其房颤复发率较低, 因此, 消融前、后 NT-proBNP 水平无明显变化。

**3.3 NT-proBNP 基线水平与房颤复发的相关性** 有研究观察了 43 例持续性房颤患者电复律前、后 BNP 和 NT-proBNP 水平的变化, 以及与房颤复发的关系, 结果发现这两个指标均不能预测长期窦性心律的维持<sup>[14]</sup>。Yamada 等<sup>[16]</sup>对 66 例无器质性心脏病的阵发性房颤患者 RFCA 前、后 BNP 水平进行了观察, 结果显示维持窦性心律的患者, 术后 3 个月 BNP 水平到正常, 但术前基线 BNP 水平并不能预测房颤的复发。本研

究发现, 在无器质性心脏病的房颤患者中, 无论阵发性或持续性房颤, 基线较高的 NT-proBNP 水平与术后 6 个月复发有一定的相关性。已有的研究也观察到了这种现象。Nilsson 等<sup>[17]</sup>发现基线 NT-proBNP > 15.0 pmol/L 可以独立预测术后房颤复发。另外一项 87 例的小样本临床研究也发现, 房颤术后复发的患者, 与窦性心律维持组相比, 其基线 NT-proBNP 水平明显增高<sup>[18]</sup>。在一项 726 例较大样本的研究中同样也发现, 在孤立性房颤患者中, 射频消融术前较高的 BNP 水平与术后房颤复发有较强的相关性<sup>[12]</sup>。研究也发现男性房颤患者中, 基线 BNP 水平可以预测射频消融术后房颤的复发, 但在女性患者中观察不到这种效应<sup>[19]</sup>。本研究中, 因入选的女性患者较少, 没有观察到这种现象。NT-proBNP 水平与房颤术后复发相关性的机制不明确, 推测 NT-proBNP 水平增高反应了此类患者室壁张力增加明显, 或心房纤维化程度较严重, 增加了导管射频消融术后的复发率<sup>[20]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience[J]. *Europace*, 2010, 12(2): 181-187.
- [2] Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(1): 32-38.
- [3] Pfister R, Diedrichs H, Schiedermaier A, et al. Prognostic impact of NT-proBNP and renal function in comparison to contemporary multi-marker risk scores in heart failure patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(3): 315-320.
- [4] Persson H, Erntell H, Eriksson B, et al. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure—SIGNAL-HF (Swedish Intervention study—Guidelines and NT-proBNP Analysis in Heart Failure)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(12): 1300-1308.
- [5] Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Estimation of atrial fibrillation recency of onset and safety of cardioversion using NTproBNP levels in patients with unknown time of onset[J]. *Heart*, 2011, 97(11): 914-917.
- [6] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 655-663.
- [7] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 8(1): 157-176.
- [8] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*,

2010,12(10):1360-1420.

- [9] Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study[J]. *Circulation*, 2009, 120(18):1768-1774.
- [10] Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(21):1712-1719.
- [11] Rienstra M, Van Gelder IC, Van den Berg MP, et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure; determinants and prognostic value of (NT-) ANP and (NT-pro) BNP[J]. *Europace*, 2006, 8(7):482-487.
- [12] Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia after successful ablation of lone atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2011, 123(19):2077-2082.
- [13] Lee SH, Jung JH, Choi SH, et al. Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2006, 70(1):100-104.
- [14] Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Grabowska U, et al. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation - clinical significance[J]. *Kardiologia Pol*, 2010, 68(7):781-786.
- [15] Shin DI, Jaekel K, Schley P, et al. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion[J]. *Z Kardiol*, 2005, 94(12):795-800.
- [16] Yamada T, Murakami Y, Okada T, et al. Plasma atrial natriuretic Peptide and brain natriuretic Peptide levels after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(12):1741-1744.
- [17] Nilsson B, Goetze JP, Chen X, et al. Increased NT-pro-B-type natriuretic peptide independently predicts outcome following catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009, 69(8):843-850.
- [18] den Uijl DW, Delgado V, Tops LF, et al. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(1):197-203.
- [19] Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, et al. Baseline B-type natriuretic peptide: a gender-specific predictor of procedure-outcome in atrial fibrillation patients undergoing catheter ablation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(8):858-865.
- [20] Ellinor PT, Low AF, Patton KK, et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(1):82-86.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-01-18)

(上接第 1584 页)

- C, et al. Smoking and asthma[J]. *J Am Board Fam Med*, 2011, 24(3):313-322.
- [3] Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma; clinical expression and molecular mechanisms[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2):S95-102.
- [4] 时国朝, 万欢英. 支气管哮喘的免疫发病机制-从 Th1/Th2 细胞失衡到 Th2/Treg 细胞失衡[J]. *内科理论与实践*, 2011, 6(2):92-95.
- [5] 王伟伟, 沈茜. Th17 细胞和 Treg 细胞在人类常见疾病中的表达及相互关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(3):284-288.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义, 诊断, 治疗管理方案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(3):177-185.
- [7] Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2009, 19(5):495-501.
- [8] Kanai Y, Satoh T, Igawa K, et al. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(4):367-371.
- [9] 尹静波, 黄永富. 炎性细胞因子在支气管哮喘发病机制中的作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(10):1087-1089.
- [10] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, et al. Th17 cells; biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1):8-18.
- [11] 尚云飞, 陈洁玉, 朱立成. Th17/Treg 平衡与支气管哮喘的关系研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(4):699-700.
- [12] Chapoval S, Dasgupta P, Dorsey NJ, et al. Regulation of the T helper cell type 2(Th2)/T regulatory cell(Treg) balance by IL-4 and STAT6[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(6):1011-1018.
- [13] 秦静, 赵铭山. 调节性 T 细胞在支气管哮喘发病机制中的作用[J]. *山东医药*, 2011, 51(33):112-113.
- [14] Li YN, Huang F, Liu L, et al. Effect of oral feeding with *Clostridium leptum* on regulatory T-cell responses and allergic airway inflammation in mice[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109(3):201-207.
- [15] Hong M, Zheng J, Ding ZY, et al. Imbalance between Th17 and Treg cells may play an important role in the development of chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20(1):39-50.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-02-19)