

# 冠心病患者血清可溶性纤维介素 2 的变化及其与炎症因子的关系

汪道利, 何非, 许邦龙, 吴继雄, 王晓晨, 盛建龙

**摘要** 目的 探讨冠心病患者外周血清中可溶性分泌型纤维介素 2 (sFGL2) 水平及其与炎症因子的关系。方法 选择 52 例初诊急性冠脉综合征 (ACS) 患者、50 例初诊稳定性心绞痛 (SAP) 患者和 50 例冠脉造影正常者作为研究对象, 分别测定外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> 调节性 T 淋巴细胞 (Treg)、外周血 sFGL2、炎症因子白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子-β1 (TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, RT-PCR 测定外周血淋巴细胞膜型纤维介素 2 (FGL2) mRNA 表达量, 并进行统计学分析。结果 与对照组和 SAP 组相比, ACS 组外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 百分比及血清 sFGL2、IL-10、TGF-β1 显著降低 ( $P < 0.01$ ), 而 TNF-α 和 hs-CRP 显著升高 ( $P < 0.01$ )。血清 sFGL2 与外周血 Treg、IL-10、TGF-β1 呈正相关性, 与 TNF-α 和 hs-CRP 呈负相关性。逐步多元回归分析表明, sFGL2 与外周血 Treg 和 IL-10 呈正相关性。结论 ACS 患者外周血 sFGL2 明显降低, 可以反映循环血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 数量及血清 IL-10 水平, sFGL2 降低可能参与了 ACS 发生和发展。

**关键词** 冠心病; 急性冠脉综合征; 可溶性纤维介素 2; 炎症因子

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)06-0816-05

纤维介素 2 (fibrinogen-like protein 2, FGL2) 也称为 FGL2 凝血酶原酶, 属于纤维蛋白原相关蛋白超家族。有膜型 FGL2 和分泌型 FGL2 (soluble FGL2, sFGL2) 两种类型。sFGL2 主要由 T 淋巴细胞分泌, 是 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 的重要效应性分子<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>证实 sFGL2 作为一种免疫调节蛋白, 有调节 T 淋巴细胞反应的作用, 参与了自身免疫性肝炎等疾病的发生发展。炎症免疫反应在冠状动脉内不稳定斑块的形成及破损过程中扮演了重要角色。该研究检测冠心病患者血清 Treg、sFGL2、炎症因子白介素 10 (interleukin-10, IL-

10)、转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 和超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的变化及探讨其意义。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选择 2013 年 1 月 ~ 2014 年 7 月于安徽医科大学第二附属医院心血管内科 152 例住院患者作为研究对象, 依据冠脉造影、心电图、心脏彩超及心肌坏死标志物等检查结果分为: 初诊急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者 52 例, 初诊稳定性心绞痛 (SAP) 患者 50 例, 冠脉造影正常者 50 例。排除标准: 近 1 个月曾服用他汀类、贝特类调脂药物、β 受体阻断剂等可能影响外周血白细胞计数和有免疫调节作用的药物; 排除心肌病、恶性肿瘤、心脏瓣膜性疾病、阻塞性肺部疾病、尿崩症、创伤、烧伤、血液病严重肝肾功能不全、血液系统疾病、既往半年有脑卒中及心血管手术病史、最近 1 个月内合并有严重感染性疾病及应用免疫抑制剂者。

## 1.2 方法

**1.2.1 流式细胞仪检测外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 百分率** 患者均于入院次日清晨、空腹至少 8 h 后采集静脉血 5 ml, 肝素抗凝, 4 h 内 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液, PBS 反复离心洗涤 3 次, 制成细胞悬液, 调整细胞密度为  $(1 \sim 6) \times 10^6$  /ml。采用三色直接免疫荧光标记法, PE 标记的抗人 CD127 单抗、FITC 标记的抗人 CD25 单抗和 PE-Cy5-CD4 同型阴性对照试剂购自美国 Beckman-Coulter 公司。操作步骤: 取 2 支试管分别加入抗凝全血 100 μl, 其中一管加入 CD25-FITC、CD127-PE 以及 CD4-PC5-Cy5 单抗各 10 μl, 另一管则作为对照管加入 CD4-PC5-Cy5、FITC-IgG1 和各单抗相对应的同型对照 PE 10 μl; 充分混匀后室温下避光孵育 15 min, 加入 1 ml 溶血剂, 37 °C 水浴箱内放置约 10 min, 待完全溶血后立刻上流式细胞仪检测。流式细胞仪为美国 Beckman-Coulter 公司 FC500 系列, 荧光激发光波长为 488 nm 和 633 nm, 分析软件为 CXP 系统, 检测后数据以 Listmode 文件形式保存。

2015-03-10 接收

基金项目: 安徽医科大学校科学研究基金 (编号: 2011xkj058)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院心血管内科, 合肥 230601

作者简介: 汪道利, 男, 硕士研究生;

许邦龙, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-

mail: Xubanglong@126.com

**1.2.2 ELISA 法检测血清 sFGL2、IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 水平** 患者均于入院次日清晨、空腹至少 8 h 后采集静脉血 5 ml 3 000 r/min 离心 15 min 取血清, -80  $^{\circ}$ C 冷冻保存。血清 sFGL2、IL-10、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 水平采用 ELISA 法, 试剂盒购自美国 BioLegend 公司 (San Diego, CA)。所有操作均按试剂盒说明进行。

**1.2.3 RT-PCR 采集静脉血 10 ml, 肝素抗凝, Ficoll 密度梯度分离法获取外周血单个核细胞, TRIzol 法提取细胞总 RNA, 扩增条件:** 94  $^{\circ}$ C 2 min 预变性, 95  $^{\circ}$ C 10 s 变性, 60  $^{\circ}$ C 20 s 退火, 72  $^{\circ}$ C 45 s 延伸 40 个循环。在 Bio-rad IQ5 型荧光定量仪上行 PCR 检测。对每一循环的系统荧光强度进行实时检测, 根据扩增曲线确定 Ct 值。实时荧光定量分析采用  $\Delta\Delta$ Ct 相对定量法, PCR 引物采用 Primer Premier 6.0 软件设计, 由美国 Invitrogen 公司合成。sFGL2 上游引物: 5'-ACTGTGACATGGAGACCATG-3', 下游引物: 5'-TCCTFACTCTTGCTCAGAAG-3';  $\beta$ -actin 上游引物: 5'-CTCACGAACTGGAAAAGC-3', 下游引物: 5'-AAGCCACACGTACTAAAGGT-3'。

**1.2.4 血清生化指标检测** 冠心病患者均于入院即刻、介入治疗后 12、24、48 h 采集静脉血 5 ml 30 min 内送检验科, 采用日立 7600 全自动生化分析仪测定血清肌酐 (Creatinine, Cr)、血脂、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 及 hs-CRP。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件进行分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示; 组间的均数比较采用 One-Way ANOVA, 组间多重比较采用 LSD 法, 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验, 指标间的相关性采用 Pearson 相关分析及多元线性回归分析。

## 2 结果

**2.1 临床基线资料比较** 各组年龄、性别、吸烟、血压、FBG、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、三酰甘油 (triglycerides, TG) 和 Cr 的差异无统计学意义, ACS 组患者低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平高于对照组及 SAP 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 冠心病患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 的变化** 流式细胞术结果表明, 冠心病患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 占 CD4<sup>+</sup> 细胞比例的差异有统计学意义 ( $F = 173.522, P < 0.01$ )。进一步两两比较发现, SAP 组外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 占 CD4<sup>+</sup> 细胞比例与对照组比较差异

无统计学意义, ACS 组外周血 Treg 比例低于对照组和 SAP 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 1 临床基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n=50)	SAP 组 (n=50)	ACS 组 (n=52)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
性别 (n 男/女)	23/27	28/22	28/24	4.657	0.097
年龄 (岁)	60 $\pm$ 9	60 $\pm$ 8	61 $\pm$ 10	0.078	0.925
吸烟 (n)	11	12	15	1.446	0.485
收缩压 (kPa)	16.3 $\pm$ 1.6	16.5 $\pm$ 1.7	17.3 $\pm$ 2.4	1.156	0.316
舒张压 (kPa)	10.3 $\pm$ 1.2	10.9 $\pm$ 1.5	11.5 $\pm$ 1.3	1.796	0.168
FBG (mmol/L)	5.1 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 1.4	5.8 $\pm$ 1.2	0.920	0.402
TG (mmol/L)	1.9 $\pm$ 0.8	1.8 $\pm$ 0.9	2.1 $\pm$ 1.0	0.917	0.403
TC (mmol/L)	5.1 $\pm$ 1.1	5.4 $\pm$ 1.2	5.7 $\pm$ 1.1	0.232	0.632
LDL (mmol/L)	3.2 $\pm$ 1.5	3.8 $\pm$ 1.8	4.5 $\pm$ 1.9	3.757	0.027
HDL (mmol/L)	1.9 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 1.0	0.091	0.961
Cr (mmol/L)	70.6 $\pm$ 14.7	85.9 $\pm$ 22.8	78.6 $\pm$ 22.2	1.333	0.263
近 1 个月服用阿司匹林 (n)	2	4	5	1.262	0.532

**2.3 冠心病患者外周血 sFGL2 的变化** 冠心病患者外周血 sFGL2 水平差异有统计学意义 ( $F = 74.16, P < 0.01$ )。进一步两两比较表明, SAP 组外周血 sFGL2 水平与对照组比较差异无统计学意义, ACS 组则低于对照组和 SAP 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.4 冠心病患者外周血炎症因子水平** 冠心病患者外周血 IL-10、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。进一步两两比较表明, SAP 组外周血 4 种炎症因子水平与对照组比较差异无统计学意义, ACS 组 IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 低于对照组和 SAP 组, TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 则高于对照组和 SAP 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 冠心病患者外周血 Treg、sFGL2 及炎症因子水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n=50)	SAP 组 (n=50)	ACS 组 (n=52)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	5.4 $\pm$ 1.2	4.9 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.7	173.522	<0.01
CD127 <sup>low</sup> Treg (%)	29.6 $\pm$ 8.0	28.7 $\pm$ 8.4	13.4 $\pm$ 5.7	74.160	<0.01
sFGL2 (ng/ml)	17.5 $\pm$ 5.0	15.1 $\pm$ 4.6	7.1 $\pm$ 3.4	77.540	<0.01
IL-10 (pg/ml)	16.8 $\pm$ 2.3	16.6 $\pm$ 2.4	12.4 $\pm$ 3.0	46.666	<0.01
TGF- $\beta$ 1 (ng/ml)	118.6 $\pm$ 12.8	120.4 $\pm$ 12.1	146.8 $\pm$ 14.8	71.005	<0.01
hs-CRP (mg/L)	2.4 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 1.4	87.841	<0.01

**2.5 冠心病患者外周血 FGL2 mRNA 表达水平** FGL2 逆转录产物扩增曲线和熔解曲线见图 2。RT-PCR 结果表明, 冠心病患者外周血单个核细胞中 FGL2 mRNA 表达水平差异有统计学意义 ( $F = 1608.045, P < 0.001$ ) 其中 SAP 组与对照组相比差异无统计学意义, ACS 组患者 FGL2 mRNA 表达量明显下降, 为对照组的 0.31 倍。见表 3、图 3。

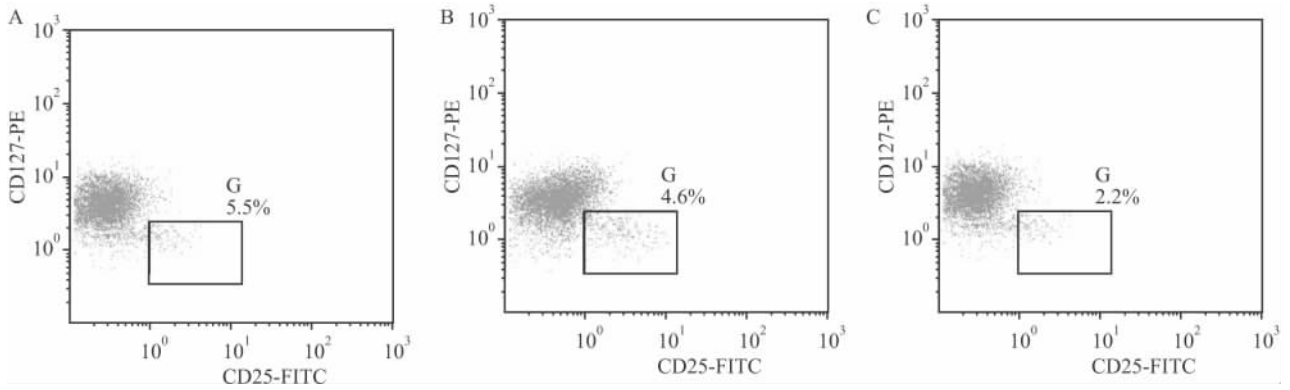


图1 流式细胞术检测冠心病患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 百分率

A:对照组 B:SAP组 C:ACS组

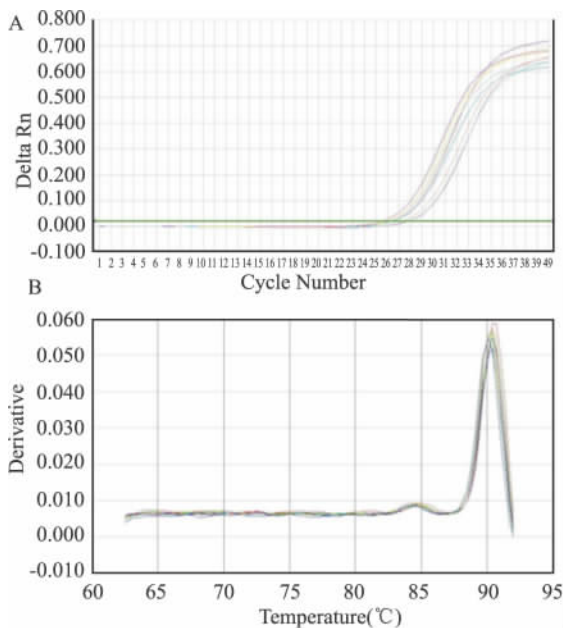


图2 FGL2 逆转录产物熔解曲线和扩增曲线

A:FGL2 逆转录产物扩增曲线;B:熔解曲线

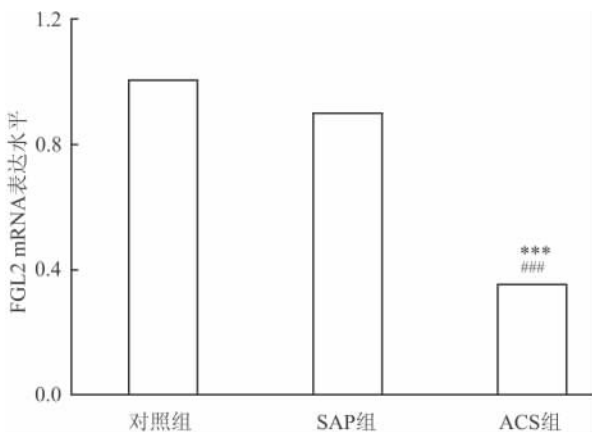


图3 冠心病患者外周血单个核细胞 FGL2 mRNA 比较与对照组比较:\*\*\* $P < 0.001$ ;与 SAP 组比较:### $P < 0.001$

表3 冠心病患者外周血单个核细胞 FGL2 mRNA 及内参基因 Ct 及  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目		对照组 (n=50)	SAP 组 (n=50)	ACS 组 (n=52)
FGL2 mRNA	Ct	30.99 ± 0.11	31.00 ± 0.10	32.00 ± 0.09
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	1 ± 0.06	0.91 ± 0.02	0.31 ± 0.09
$\beta$ -actin	Ct	8.37 ± 0.08	8.23 ± 0.03	8.32 ± 0.05

2.6 冠心病患者外周血炎症因子水平及其与 sFGL2 的相关性分析 双变量相关分析结果显示,外周血 sFGL2 水平与 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg、IL-10、TGF- $\beta$ 1 呈正相关性 ( $r = 0.646、0.531、0.429$ ),与 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 呈负相关性 ( $r = -0.404、-0.446$ )。

以外周血 sFGL2 水平作为因变量,各炎症因子作为自变量,进行线性回归分析。结果显示,sFGL2 与 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 和 IL-10 存在线性回归关系,建立的回归方程为  $sFGL2 = 2.942 \times Treg + 0.327 \times IL-10 + 1.828$ ,  $r^2 = 0.459$ 。见表4。

表4 冠心病患者外周血 sFGL2 与炎症因子的多元线性回归分析

项目	B	SE	95% CI	t 值	P 值
常数项	1.828	8.169	-14.317 ~ 17.974	0.224	0.823
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> Treg	2.942	0.562	1.831 ~ 4.053	5.235	0.000
IL-10	0.327	0.140	0.049 ~ 0.604	2.328	0.021

### 3 讨论

自从1999年 Ross 提出动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种炎症性疾病以后,大量研究<sup>[4-5]</sup>证实了这种假设。冠状动脉(冠脉)局部或全身的炎症与免疫反应在 AS 的发生、发展过程及其所致

的并发症中起着重要作用,炎症反应的激活可能是导致 AS 斑块不稳定的主要因素。ACS 则是由于冠脉内 AS 斑块不稳定、破裂、血管收缩和局部血栓形成引起部分或全部血管堵塞,导致的不稳定型心绞痛、急性心肌梗死或心脏性猝死的急性缺血综合征<sup>[6]</sup>。

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 细胞是一组有免疫负调节功能的 T 细胞亚群,通过细胞间接触和分泌有抑制作用的细胞因子(如 IL-10、TGF-β1)来发挥免疫负调节作用<sup>[7]</sup>。Treg 在 ACS 的炎症免疫中的作用亦日益受到重视,有研究<sup>[8-9]</sup>表明,输注或诱导产生 Treg 细胞可延缓 AS 的发展、抑制 AS 斑块的形成,表明 Treg 在 AS 及 ACS 的调节中起重要作用。既往研究<sup>[10]</sup>的结果表明,ACS 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 细胞的数量明显降低,同时炎症因子 CRP 水平增加,提示 ACS 的斑块失稳定可能与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 减少所引起免疫激活有关,但其具体机制尚不明确。

膜型 FGL2 分子量约 70 ku,可由活化的巨噬细胞、微血管内皮细胞等表达,具有凝血酶原酶的作用,但与传统的凝血机制不同,能直接催化凝血酶原转化为凝血酶,启动凝血过程,同时还可能具有诸如黏附相关的活性、细胞因子样作用等<sup>[11]</sup>。sFGL2 分子量约 50 ku,主要由 Treg 分泌,具有免疫调节作用,并且在部分生理或病理状态下可能产生与膜型 FGL2 完全相反的作用<sup>[12]</sup>。sFGL2 以剂量依赖方式抑制效应 T 细胞增殖和树突状细胞的成熟<sup>[13]</sup>。离体研究<sup>[14-15]</sup>表明,sFGL2 特异性抗体使得 Treg 的功能明显受损,CD8<sup>+</sup>T 细胞的数量相应地增加,并且此作用显著强于 IL-10 和 TGF-β 阻断剂,提示 sFGL2 可能是 Treg 更为重要的效应分子。目前与 sFGL2 有关的临床研究主要见于肾移植研究领域。Zhao et al<sup>[3]</sup>报道存在急性排斥反应的肾移植患者外周血 sFGL2 水平明显升高,进一步表明这些患者血清 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 含量明显升高,其效应分子 sFGL2 通过上调亡基因 Caspase-3、Bax 等的表达促进小管内皮细胞凋亡,参与了急性排斥反应过程<sup>[15]</sup>。目前尚未见研究报道 sFGL2 与冠心病的关系。本研究在既往研究的基础上进一步发现冠心病患者外周血 sFGL2 水平存在差别,其中 SAP 患者外周血 sFGL2 水平与对照组差异无统计学意义,但 ACS 患者外周血 sFGL2 水平明显降低,变化趋势与

Treg 一致。相关及回归分析显示 sFGL2 与 Treg 数量及抗炎因子 IL-10 和 TGF-β1 水平呈正相关性,与促炎因子 TNF-α 和 hs-CRP 水平呈负相关性,说明 sFGL2 作为新型 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 的效应分子,可以较好地反映外周血 Treg 的数量及体内炎症反应情况,可能对冠心病的预后判断有所帮助。

此外,有研究<sup>[16]</sup>表明 sFGL2 调控 ERK、JNK 和 NF-κB 的表达,这些信号通路在 AS 的发生发展、心肌缺血再灌注损伤等过程中均扮演了重要的角色,所以 sFGL2 可能不仅仅是 Treg 数量的标志物,还可能直接参与了冠心病的发生和发展,具体机制需要进一步的基础和临床研究证实。通过实验手段上调 sFGL2 的表达可能会对冠心病产生有益的作用,并且比输注 Treg 方便、快捷,无需考虑排异反应。

综上所述,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 细胞的新型效应分子 sFGL2 在冠心病,尤其是 ACS 的发生、发展中扮演了重要的角色,但由于本研究的样本量较小,实验结果存在一定的局限性。今后通过大样本临床试验及深入的基础研究,有助于进一步明确 sFGL2 的冠心病炎症反应及冠心病发生、发展中的作用及其机制。

## 参考文献

- [1] Wang L, Yang C, Xu M, et al. The role of soluble fibrinogen-like protein 2 in transplantation: protection or damage[J]. *Transplantation*, 2014, 97(12):1201-6.
- [2] Xu L, Yang D, Liu Y, et al. Inhibitory function of Tregs via soluble FGL2 in chronic hepatitis B[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2012, 32(4):540-5.
- [3] Zhao Z, Yang C, Tang Q, et al. Serum level of soluble fibrinogen-like protein 2 in renal allograft recipients with acute rejection: a preliminary study[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(10):2982-5.
- [4] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-26.
- [5] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9):2045-51.
- [6] 岳霞,吴华,陈新山. 炎症与急性冠状动脉综合征的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2005, 21(6):378-80.
- [7] Shigematsu Y, Hanagiri T, Shiota H, et al. Immunosuppressive effect of regulatory T lymphocytes in lung cancer, with special reference to their effects on the induction of autologous tumor-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4):625-30.
- [8] Li H, Ding Y, Yi G, et al. Establishment of nasal tolerance to heat shock protein-60 alleviates atherosclerosis by inducing TGF-beta-dependent regulatory T cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Tech*

- nolog Med Sci ,2012 ,32(1) :24 - 30.
- [9] Zhong Y , Wang X , Ji Q , et al. CD4<sup>+</sup> LAP<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells induced by nasal oxidized low-density lipoprotein suppress effector T cells response and attenuate atherosclerosis in ApoE - / - mice [J]. *J Clin Immunol* ,2012 ,32(5) : 1104 - 17.
- [10] 徐林杰 , 吴继雄 , 许邦龙 , 等. 急性冠脉综合征患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> 调节性 T 细胞的变化及意义 [J]. *安徽医科大学学报* ,2014 ,(5) :637 - 40.
- [11] Ning Q , Sun Y , Han M , et al. Role of fibrinogen-like protein 2 prothrombinase/fibroleukin in experimental and human allograft rejection [J]. *J Immunol* ,2005 ,174(11) :7403 - 11.
- [12] Zhao Z , Wang L , Yang C , et al. Soluble FGL2 induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in CD4<sup>+</sup> T cells through MAPK pathway in human renal allograft acute rejection [J]. *J Surg Res* ,2013 ,184(2) :1114 - 22.
- [13] Chan C W , Kay L S , Khadaroo R G , et al. Soluble fibrinogen-like protein 2/fibroleukin exhibits immunosuppressive properties: suppressing T cell proliferation and inhibiting maturation of bone marrow-derived dendritic cells [J]. *J Immunol* ,2003 ,170(8) :4036 - 44.
- [14] Herman A E , Freeman G J , Mathis D , et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the prediabetic lesion [J]. *J Exp Med* ,2004 ,199(11) :1479 - 89.
- [15] Zhao Z , Yang C , Wang L , et al. The regulatory T cell effector soluble fibrinogen-like protein 2 induces tubular epithelial cell apoptosis in renal transplantation [J]. *Exp Biol Med ( Maywood )* , 2014 ,239(2) :193 - 201.
- [16] Zhao Z , Wang L , Yang C , et al. Soluble FGL2 induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in CD4<sup>+</sup> T cells through MAPK pathway in human renal allograft acute rejection [J]. *J Surg Res* ,2013 ,184(2) :1114 - 22.

## Changes of serum sFGL2 level and its relationship with inflammation cytokines in patients with coronary heart disease

Wang Daoli , He Fei , Xu Banglong , et al

(Dept of Cardiology , The Second Affiliate hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601)

**Abstract Objective** To investigate the serum level of soluble fibrinogen-like protein 2 (sFGL2) and its relationship with inflammation cytokines in the patients with coronary artery disease. **Methods** 152 consecutive patients were enrolled in this study. Patients were divided into acute coronary syndrome (ACS) group , stable angina pectoris (SAP) group and control group according to coronary angiography. Flow cytometry was employed to detect number of circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg cells. Serum concentrations of sFGL2 and inflammation cytokines including IL-10 , TGF-β1 , and hs-CRP were measured by ELISA. FGL2 mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) obtained from these patients was measured by RT-PCR. The association of sFGL2 with circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg and inflammation cytokines was analyzed. **Results** Compared with the control and SAP group , the concentrations of sFGL2 were significantly lower ( $P < 0.01$ ) , while concentrations of IL-10 and TGF-β1 significantly decreased ( $P < 0.01$ ). TNF-α and hs-CRP significantly elevated in ACS group ( $P < 0.01$ ). FGL2 mRNA measured by RT-PCR indicated that expression of FGL2 significantly reduced in ACS group compared with SAP and the control group. Serum concentration of sFGL2 was positively correlated with circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg level , IL-10 and TGF-β1 while negatively correlated with TNF-α and hs-CRP. Stepwise multi-regression analysis showed that serum sFGL2 level was significantly associated with circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg and IL-10 level. **Conclusion** Decreased concentration of sFGL2 is an independent risk factor for ACS. Changes in sFGL2 concentration can reflect the levels of circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg and IL-10.

**Key words** coronary heart disease; acute coronary syndrome; soluble fibrinogen-like protein 2; inflammation cytokines