

· 综 述 ·

白细胞相关衍生炎症指标在冠心病诊疗方面的研究进展

殷民明¹, 廖清池^{2*}

(¹ 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044; ² 苏北人民医院心血管内科, 江苏 扬州 225001)

【摘 要】 近年来,冠心病在我国的发病率呈逐年递增趋势。白细胞作为炎症反应的重要组成部分,在冠心病的发病机制中发挥着重要作用。最新研究表明,一些与白细胞相关的衍生炎症指标在冠心病的诊疗方面具有临床预测价值。本文将对中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值或单核细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值及单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值在冠心病诊疗方面的临床预测价值进行综述。

【关键词】 白细胞;冠心病;炎症反应

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.09.167

Progress in research of leukocyte-associated inflammatory markers in diagnosis and treatment of coronary heart disease

YIN Min-Ming¹, LIAO Qing-Chi^{2*}

(¹ Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; ² Department of Cardiology, North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Recently, the incidence of coronary heart disease has been increasing in China year by year. As a major component of the inflammatory response, white blood cells play an important role in the pathogenesis of coronary heart disease. Recent studies have shown that some leukocyte-derived inflammatory markers have crucial clinical value in predicting the diagnosis and treatment of coronary heart disease. This article reviews clinical predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio or monocyte/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio in the diagnosis and treatment of coronary heart disease.

【Key words】 white blood cells; coronary heart disease; inflammatory response

Corresponding author: LIAO Qing-Chi, E-mail: lqchyl@163.com

炎症反应是冠心病病理生理学机制的重要组成部分,包括对血小板聚集的调控和干预粥样硬化斑块的形成、演变过程。白细胞中的中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞属于典型的炎症细胞,它们通过分泌炎症细胞因子或介导细胞免疫,参与了冠心病的发病过程。近年来,众多研究发现,通过使用比值的方式结合两种炎症细胞,或纳入某些公认的参与了冠心病疾病发展的化验指标,如血小板值、高密度脂蛋白胆固醇等,可以更加全面地反映冠心病疾病的本质。为此,本文将近年来讨论较多的中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)或单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte

ratio, PLR)、单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)进行综述,以期对冠心病的诊疗发展提供参考。

1 中性粒细胞/淋巴细胞比值

1.1 冠心病诊断方面的预测价值

研究表明 NLR 对冠心病的诊断具有预测价值。Sharma 等^[1]的研究表明 NLR 值 2.13 可作为截断点,有效预测印度西部人群冠心病的发病率。Li 等^[2]研究表明 NLR 是一种潜在的诊断冠状动脉慢性阻塞性病变(coronary total occlusion, CTO)的预测因子。Korkmaz 等^[3]通过检测运动平板试验前后的 NLR 值得出 NLR 差值,结果运动平板试验阳性患者

NLR 差值较阴性患者水平显著升高;并且结合冠状动脉造影结果,NLR 差值 0.2 为截断点可预测患者冠状动脉是否存在显著狭窄,表明 NLR 作为一种炎症指标可辅助运动平板试验来诊断冠心病。

1.2 评估冠状动脉病变程度

冠状动脉病变程度主要体现在病变部位、病变血管数量及狭窄程度。Misumida 等^[4]的研究表明病变部位在左主干和(或)三支病变的急性冠状动脉综合征患者短期和长期不良心血管事件发生风险极高;其研究显示 NLR 预测冠心病是否存在左主干病变和(或)三支病变的最佳截断点为 2.80;当患者 $NLR \geq 2.80$ 时,患者一般年龄较大,并且其发生左主干病变和(或)三支病变的可能性显著增加;多变量 logistic 回归分析结果显示 $NLR \geq 2.80$ 是预测冠心病患者发生左主干病变和(或)三支病变的独立危险因素。

NLR 还可反映冠状动脉的狭窄程度。Li 等^[5]运用 meta 分析评价了共计 7 017 例冠心病患者的 17 项观察性研究数据;他们的研究通过运用 Gensini 评分和 SYNTAX 评分客观评价了冠心病患者的冠状动脉狭窄程度,并根据此评价结果分析 NLR 能否准确预测冠心病患者的冠状动脉狭窄程度;结果显示随着冠状动脉狭窄程度加重,NLR 值逐渐升高,且冠状动脉重度狭窄组患者 NLR 值显著高于轻度狭窄及中度狭窄组。

1.3 预测冠状动脉侧支循环

冠状动脉侧支循环(coronary collateral circulation, CCC)的形成是机体为了维持缺血心肌的组织灌注而对心肌缺血的一种自我调节。研究表明良好的 CCC 可一定程度上改善冠心病患者的预后^[6]。Ileri 等^[7]根据 CCC 血流情况将患者分为良好 CCC 组和较差 CCC 组;logistics 回归分析结果表明 NLR 是较差 CCC 的正性独立预测因子。拥有良好 CCC 的 CTO 患者其冠心病病情较 CCC 发育不良者进展缓慢;且其如要进一步行经皮冠状动脉介入治疗,可以选用逆向入路策略来解除阻塞病变。Nacar 等^[8]的研究纳入 275 例 CTO 患者,他们同样发现,在 CCC 较差患者 NLR 值显著高于 CCC 良好患者,证实 NLR 值为 CTO 患者 CCC 较差的独立预测因素。

2 淋巴细胞/单核细胞比值或单核细胞/淋巴细胞比值

2.1 预测冠状动脉严重程度

Chen 等^[9]通过运用 Gensini 评分评估了所研究患者的冠状动脉病变程度,他们发现非 ST 段抬高型

心肌梗死(non-ST segment elevated myocardial infarction, NSTEMI)患者 MLR 与冠状动脉病变程度独立相关,通过获取 NSTEMI 患者的 MLR 值,我们可以通过无创性方式预测该类患者的冠脉严重程度。Kose 等^[10]通过运用 SYNTAX 评分评估冠状动脉病变程度,得出了 LMR 值与稳定性心绞痛患者的冠状动脉严重程度有关的结论。心理压力和抑郁状态是冠心病的主要危险因素之一;Serfozo 等^[11]发现,社会心理压力和抑郁状态是冠心病的主要危险因素之一;个体抑郁症状的严重程度与嗜铬粒蛋白 A 及一些炎症因子所反映的神经内分泌-交感活动密切相关。该研究证明,当 MLR 升高时,与抑郁症状严重程度有关的神经内分泌-交感活动增强;因此他们得出结论,升高的 MLR 与抑郁症状密切相关;MLR 通过反映稳定性心绞痛患者的神经内分泌-交感活动活跃程度,可以反映冠脉病变的严重程度。

2.2 预测经皮冠状动脉介入术后的相关并发症

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)相关的并发症包括有 PCI 术相关的一系列住院及出院后长期不良心血管事件、无复流及支架内再狭窄等。Wang 等^[12]的研究发现,PCI 术前的 LMR 数值可预测 STEMI 患者术后住院以及长期不良心血管事件是否发生。Kurtul 等^[13]的研究表明 PCI 术前获取 STEMI 患者的 LMR 值,可筛查 PCI 术后发生无复流的高危患者。而支架内再狭窄同样也是 PCI 术后常见的并发症。Murat 等^[14]发现,稳定性心绞痛患者 PCI 术后的 LMR 值与其体内裸支架内再狭窄率成负性相关;当患者复查冠状动脉造影前其 LMR 值显著降低时,可预测该患者 PCI 术后发生支架内再狭窄的危险程度显著升高。通过获取冠心病患者 PCI 术前 LMR 值,我们可以预测冠心病患者 PCI 术后发生手术相关并发症的危险程度,并及时对其进行干预以减少冠心病患者主要不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)的发生率,提升其生活质量。

2.3 预测冠状动脉斑块稳定性

随着冠状动脉粥样硬化斑块的动态进展,其稳定性将逐渐减弱,最终形成以薄纤维帽以及纤维帽下巨大坏死核为特征的易损斑块。Fan 等^[15]通过运用虚拟组织学血管内超声技术准确评估了冠心病患者的斑块性质,并根据斑块性质的不同,将所纳入的稳定性心绞痛患者分为薄纤维帽组和非薄纤维帽组;最终结果表明 MLR 水平升高是冠心病患者靶病变处存在薄纤维帽的独立危险因素,并且与靶病变中的坏死核含量呈正相关。Fan 等^[15]认为稳定性

心绞痛患者的 MLR 值在识别易损斑块方面具有巨大潜力。在未来,我们可能通过获取稳定性心绞痛患者的 MLR 值来反映其冠状动脉斑块性质,并据此采取不同的个体化治疗策略。

3 血小板/淋巴细胞比值

3.1 预测冠状动脉造影或冠状动脉搭桥患者的预后

Lee 等^[16]对具有冠心病高危因素的患者行冠状动脉造影,他们发现冠状动脉造影前获取的 PLR 值是通过冠状动脉造影确诊有冠心病患者长期全因死亡率的独立危险因素;通过获取具有冠心病高危因素患者的 PLR 值,可能能够有效地预测此类患者的预后并及时进行干预以改善其生活质量。随着 PCI 技术的普及,由对比剂诱导的急性肾损伤引起了医学界的关注;Hudzik 等^[17]发现 PLR 可预测合并糖尿病心肌梗死患者 PCI 术后发生对比剂相关急性肾损伤的危险程度;Parlar 等^[18]发现冠状动脉搭桥患者术前及术后 PLR 值可预测该类患者术后早期阶段的急性肾损伤是否发生。通过获取冠状动脉介入或搭桥手术患者的 PLR 值,可能能够预测其急性肾损伤发病风险,并有效改善该类患者术后的肾功能状态。

3.2 预测冠状动脉斑块的稳定性

光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)与血管内超声相比,能够更加清楚地分辨含有薄纤维帽的易损斑块。Wang 等^[19]通过运用 OCT 技术精确地评估了冠心病患者的斑块性质;并以此为基础,发现 PLR 数值升高与急性冠状动脉综合征患者非罪犯血管斑块性质更倾向于易损斑块密切相关。通过获取急性冠状动脉综合征患者的 PLR 值,可反映其非罪犯血管的斑块性质。

4 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值

4.1 预测急性心肌梗死患者的预后

危险评分在临床中运用较为方便,并能预测 STEMI 患者早期(30 d)和 1 年的死亡率。Sercelik 等^[20]发现,STEMI 患者 MHR 值不断升高,其心肌梗死溶栓治疗(the thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)危险评分也逐渐增高,MHR 与 TIMI 评分显著相关,并且 MHR 值是 TIMI 评分的独立预测因素。MHR 作为炎症相关的衍生标记物,通过其与 TIMI 危险评分的密切相关性,可能在评估 STEMI 患者是否发生不良心血管事件方面具有重要预测价值。

4.2 预测冠状动脉搭桥患者的预后

冠状动脉搭桥患者术后可并发心房颤动。其房

颤的危险性不容忽视,它可导致患者出现血流动力学不稳定,进而并发血栓栓塞事件,甚至有猝死风险。Saskin 等^[21]的研究通过纳入了 662 例拟行单只冠脉搭桥手术的患者,所有患者术前心律均为窦性心律;并根据其术后心律改变,将纳入患者分为 153 例术后心律转为房颤的患者和 509 例术后心律仍保持窦律的患者;其研究结果表明,术后心律转为房颤患者的术前 MHR 值较术后保持窦律的患者明显升高,因此得出结论,认为拟行冠状动脉搭桥患者术前的 MHR 值升高与该类患者术后发生房颤并因此死亡密切相关;通过获取冠状动脉搭桥患者术前 MHR 值,我们可以评估该类患者发生房颤及死亡的风险,并及时予以抗凝治疗以避免出现相关不良心血管事件。

4.3 预测冠状动脉支架内再狭窄

支架内再狭窄是 PCI 术后的可能并发症之一,其发展机制已被证实有炎症反应的参与。近来研究发现,MHR 作为炎症相关的衍生标记物,通过反映冠心病患者的炎症反应状态可以预测此类患者是否发生支架内再狭窄。Ucar^[22]发现,成功植入冠状动脉金属裸支架的冠心病患者 MHR 值升高的是该类患者发生支架内再狭窄的较强独立预测因素;而 Tok 等^[23]的研究也得到了相似结论,他们发现所研究心绞痛患者的术前 MHR 值是评估该类患者发生金属裸支架内再狭窄的独立预测因子。这些研究表明,既往有冠状动脉支架植入史的患者若再次因心绞痛入院,我们通过术前获取其 MHR 值,可能预测这类患者是否发生支架内再狭窄。

5 展望

NLR、LMR 或 MLR、PLR 以及 MHR 作为与白细胞相关的衍生炎症标记物,通过其反映冠心病患者炎症反应状态的特性,已被大量研究发现其在冠心病诊疗方面的预测价值;但这些炎症指标的预测价值能否最终应用于临床,仍需要进一步的流行病学调查研究及大规模、多中心的临床试验作循证医学依据。

【参考文献】

- [1] Sharma K, Patel AK, Shah KH, *et al.* Is neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of coronary artery disease in western Indians? [J]. *Int J Inflam*, 2017, 2017: 1-8. DOI:10.1155/2017/4136126.
- [2] Li C, Zhang F, Shen Y, *et al.* Impact of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) index and its periprocedural change (NLRDelta) for percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion[J]. *Angiology*, 2017, 68(7): 640-646. DOI:10.

- 1177/0003319716649112.
- [3] Korkmaz A, Yildiz A, TurkerDuyuler P, *et al.* Combination of change in hematological parameters with exercise stress test to predict coronary artery disease[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22205. DOI:10.1002/jcla.22205.
- [4] Misumida N, Kobayashi A, Saeed M, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2015, 16(6): 331–335. DOI:10.1016/j.carrev.2015.05.006.
- [5] Li X, Ji Y, Kang J, *et al.* Association between blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease: Evidence from 17 observational studies involving 7 017 cases[J]. Medicine, 2018, 97(39): e12432. DOI:10.1097/md.0000-0000000012432.
- [6] Alsanjari O, Chouari T, Williams T, *et al.* Angiographically visible coronary artery collateral circulation improves prognosis in patients presenting with acute ST segment-elevation myocardial infarction[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019. DOI:10.1002/ccd.28532. [Online ahead of print]
- [7] Ileri M, Guray U, Yetkin E, *et al.* A new risk scoring model for prediction of poor coronary collateral circulation in acute non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Cardiol J, 2016, 23(1): 107–113. DOI:10.5603/CJ.a2015.0064.
- [8] Nacar AB, Erayman A, Kurt M, *et al.* The relationship between coronary collateral circulation and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with coronary chronic total occlusion[J]. Med Princ Pract, 2015, 24(1): 65–69. DOI:10.1159/000365734.
- [9] Chen H, Li M, Liu L, *et al.* Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(26): e16267–e16277. DOI:10.1097/md.00000000000016267.
- [10] Kose N, Akin F, Yildirim T, *et al.* The association between the lymphocyte-to-monocyte ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(6): 2570–2575. DOI:10.26355/eur-rev_201903_17406.
- [11] Serfozo G, Horvath T, Foldesi I, *et al.* The monocyte-to-lymphocyte ratio correlates with psycho-neuro-inflammatory factors in patients with stable coronary artery disease[J]. Neuroimmunomodulation, 2016, 23(2): 67–74. DOI:10.1159/000443835.
- [12] Wang Q, Ma J, Jiang Z, *et al.* Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(34): e7897–e7904. DOI:10.1097/md.00000000000007897.
- [13] Kurtul A, Yarlioglues M, Celik IE, *et al.* Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the no-reflow phenomenon in patients who underwent a primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(8): 706–712. DOI:10.1097/mca.0000000000000301.
- [14] Murat SN, Yarlioglues M, Celik IE, *et al.* The relationship between lymphocyte-to-monocyte ratio and bare-metal stent in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(3): 235–240. DOI:10.1177/1076029615627340.
- [15] Fan Z, Ji H, Li Y, *et al.* Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina[J]. Biomark Med, 2017, 11(11): 979–990. DOI:10.2217/bmm-2017-0235.
- [16] Lee YSG, Baradi A, Peverelle M, *et al.* Usefulness of platelet-to-lymphocyte ratio to predict long-term all-cause mortality in patients at High risk of coronary artery disease who underwent coronary angiography[J]. Am J Cardiol, 2018, 121(9): 1021–1026. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.01.018.
- [17] Hudzik B, Szkodinski J, Korzonek-Szlacheta I, *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Biomark Med, 2017, 11(10): 847–856. DOI:10.2217/bmm-2017-0120.
- [18] Parlar H, Saskin H. Are pre-and post-operative platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio associated with early postoperative AKI following CABG? [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2018, 33(3): 233–241. DOI:10.21470/1678-9741-2017-0164.
- [19] Wang X, Xie Z, Liu X, *et al.* Association of Platelet to lymphocyte ratio with non-culprit atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 175–184. DOI:10.1186/s12872-017-0618-y.
- [20] Sercelik A, Besnili AF. Increased monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with TIMI risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Rev Port Cardiol, 2018, 37(3): 217–223. DOI:10.1016/j.repc.2017.06.021.
- [21] Saskin H, Kazim SO, Seyhan Y. High preoperative monocyte count/high-density lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 24(3): 395–401. DOI:10.1093/icvts/ivw376.
- [22] Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count-to-HDL cholesterol ratio[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 186–193. DOI:10.1186/s12872-016-0367-3.
- [23] Tok D, Turak O, Yayla C, *et al.* Monocyte to HDL ratio in prediction of BMS restenosis in subjects with stable and unstable angina pectoris[J]. Biomark Med, 2016, 10(8): 853–860. DOI:10.2217/bmm-2016-0071.

(编辑: 温玲玲)