

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001969

中性粒细胞 / 淋巴细胞比值对冠状动脉临界病变严重程度及斑块稳定性的预测价值

冯 瑞, 周 超

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探究外周静脉血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)与冠状动脉临界病变严重程度及斑块稳定性的关系。**方法:**将 51 例冠状动脉临界病变患者按 NLR 绝对值分为高 NLR 组($NLR > 2.73$)23 例和低 NLR 组($NLR \leq 2.73$)28 例, 采集两组患者有关临床资料和实验室指标。通过冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)及血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)比较 2 组病变严重程度和斑块组成。**结果:**(1)高 NLR 组非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)发生率明显高于低 NLR 组(70% vs. 39%, $P=0.031$); (2)高 NLR 组的最小管腔直径小于低 NLR 组[(1.28 ± 0.04) mm vs. (1.44 ± 0.03) mm, $P=0.002$], 而其狭窄百分比高于低 NLR 组[(61.69 ± 1.37)% vs. (55.03 ± 0.91)%, $P=0.000$]; (3)高 NLR 组斑块负荷及病变长度均明显高于低 NLR 组[(74.51 ± 1.16)% vs. (69.90 ± 1.22)%, $P=0.010$; (22.33 ± 1.24) mm vs. (19.34 ± 0.55) mm, $P=0.023$]; 且高 NLR 组薄帽纤维斑块(thin-cap fibroatheroma, TCFA)发生率及斑块坏死核心(Necrotic core, NC)比例明显高于低 NLR 组[57% vs. 25%, $P=0.022$; (24.70 ± 0.70)% vs. (21.11 ± 0.74)%, $P=0.001$]; (4)NLR 与冠状动脉直径狭窄率($r=0.48$, $P=0.000$)、斑块负荷($r=0.38$, $P=0.000$)、病变长度($r=0.52$, $P=0.000$)及斑块 NC 比例($r=0.28$, $P=0.047$)呈正相关。**结论:**NLR 与冠状动脉临界病变严重程度呈正相关, NLR 可能可作为预测临界病变斑块稳定性的指标, 对于冠状动脉临界病变治疗方案的选择有一定参考价值。

【关键词】冠状动脉临界病变; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 严重程度; 斑块稳定性

【中图分类号】R543.3*1

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-17

Correlation of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) to severity and plaque stability in coronary intermediate stenosis

Feng Rui, Zhou Chao

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) to the severity of atherosclerosis and plaque stability in patients with coronary intermediate stenosis. **Methods:** Totally 51 patients with coronary intermediate stenosis were divided into two groups according to the absolute value of NLR: high NLR group($NLR > 2.73$, $n=23$) and low NLR group($NLR \leq 2.73$, $n=28$). Basic clinical history and related laboratory parameters were collected. The severity of coronary artery stenosis and plaque components were analyzed by coronary angiography(CAG) and intravascular ultrasound(IVUS). **Results:** (1) The incidence of Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome(NSTEMI-ACS) was significantly higher in high NLR group than in low NLR group(70% vs. 39%, $P=0.031$); (2) The degree and ratio of coronary artery stenosis were remarkably higher in patients of high NLR group compared with those in patients of low NLR group according to the measurements of coronary minimal lumen diameter [(1.28 ± 0.04) mm vs. (1.44 ± 0.03) mm, $P=0.002$] and diameter stenosis percentage[(61.69 ± 1.37)% vs. (55.03 ± 0.91)%, $P=0.000$]; (3) The plaque burden and the length of lesions in high NLR group was significantly heavier than that in low NLR group[(74.51 ± 1.16)% vs. (69.90 ± 1.22)%, $P=0.010$; (22.33 ± 1.24) mm vs. (19.34 ± 0.55) mm, $P=0.023$]. The incidence of thin-cap fibroatheroma(TCFA) and the percentage of necrotic core area were also higher in high NLR group than in low NLR group [For TCFA incidence, 57% vs. 25%, $P=0.022$; for the percentage of necrotic core area, (24.70 ± 0.70) % vs. (21.11 ± 0.74)%, $P=0.001$]. **Conclusion:** NLR is positively correlative to the severity of coronary intermediate stenosis, which might be a novel biomarker predicting the instability of atherosclerotic plaques, and helping for therapy planning in patients with coronary intermediate stenosis.

【Key words】coronary intermediate stenosis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; severity; plaque stability

作者介绍: 冯 瑞, Email: zixiao0328@163.com,

研究方向: 高血压及冠心病相关研究。

通信作者: 周 超, Email: zhouchao2008@hotmail.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190118.1605.010.html>

(2019-01-22)

冠状动脉临界病变是指冠状动脉主支或(和)其主要分支狭窄程度在 50%~70%的中等程度血管病变^[1]。近年来,对于冠状动脉临界病变的治疗决策尚无统一标准,故受到医学界的广泛关注。据研究表明,冠状动脉临界病变的发生率显著高于严重病变,且临界病变常常是导致急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的罪犯血管。多数急性心肌梗死患者发病前行 CAG 提示冠状动脉仅达到临界病变水平,此类急性心肌梗死事件的发生是由于临界病变处的不稳定斑块突破裂,诱发血栓形成,导致血管急性闭塞。可见,及早识别临界病变中的不稳定斑块并对其进行积极干预,可有效减少斑块破裂,避免急性心肌梗死和心源性猝死的发生。

多项研究表明动脉粥样硬化实际上是一种炎症性疾病^[2-3]。冠状动脉管壁局部的炎症平衡对粥样硬化斑块的发生和发展起到调控作用。因此,代表炎症反应的炎症细胞可在一定程度上反映冠状动脉粥样硬化病变的危险程度。有证据显示外周血 NLR 与冠心病进展、预后及支架内再狭窄有关^[4-6],但 NLR 作为一种综合的炎症指标,其与冠状动脉不稳定斑块的相关性尚不明确。本文旨在探究外周血 NLR 与冠状动脉临界病变严重程度及稳定性的关系,揭示 NLR 在冠状动脉临界病变治疗中的潜在应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,纳入 2011 年 1 月至 2018 年 11 月就诊于重庆医科大学附属第一医院心内科, CAG 证实血管狭窄程度介于 50%~70%之间符合纳入条件的冠心病患者(共 51 例)为研究对象。国内外研究发现^[7],当 NLR 取值 1.95~3.97 时,对冠状动脉病变程度有一定预测意义。且 NLR 又是支架内再狭窄的独立危险因素,当 NLR 取值为 2.73 时^[8],其诊断效率最高,故本研究引用这一界值。以 NLR=2.73 作为截点,将研究对象分为 2 组,即低 NLR 组(NLR≤2.73, n=28)和高 NLR 组(NLR>2.73, n=23)。

纳入标准:①年龄≥18 岁;②主诉“胸闷、胸痛”, CAG 证实冠状动脉狭窄程度 50%~70%;③近半年未使用影响血细胞的药物,如类固醇、免疫抑制剂等。

排除标准:①年龄≥80 岁;②急性心力衰竭;③ST 段抬高型心肌梗死;④合并血液系统疾病或肿瘤;⑤合并活动性感染;⑥严重肝、肾功能不全。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集及生化指标测定 收集所有患者一般资料(年龄、性别、临床表现)和危险因素(吸烟史、高血压、糖尿病、血脂异常)。所有患者入院时即采集外周静脉血送我院检验科测定血常规,次日晨起采集空腹外周静脉血,送我院检

验科测定血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白等实验室指标。2 次血液标本采集距离 CAG 24~48 h。

1.2.2 CAG 图像分析 将造影导管经桡动脉或股动脉分别送入左、右冠状动脉口,推注造影剂,并实时记录造影图像。选取狭窄病变程度最重的部位,采用 CAG 图像分析系统定量测量参照血管直径、最小管腔直径,计算直径狭窄率。

1.2.3 IVUS 图像分析 CAG 结束后,采用美国 Boston Scientific 血管内超声仪(iLab220CART)对临界病变行进一步检查。图像采集前,经指引导管向左、右冠状动脉内常规注射硝酸甘油 200~300 μg 使冠脉充分扩张。选取 CAG 显示狭窄病变程度最重的相同部位,采用导管自动回撤方式,进行图像采集。应用灰阶血管内超声(Grayscale-IVUS)图像分析系统定量测量病变长度、管腔最小横截面积、外弹力膜横截面积、计算相应斑块横截面积及斑块负荷。应用虚拟组织学血管内超声(virtual histology intravascular ultrasound, VH-IVUS)分析系统定量测定临界病变斑块组成成分百分比^[9]:纤维(fibrous, F)、纤维脂质(fibrofatty, FF)、NC 及钙化(calcified, C),进一步观察不稳定斑块,即 TCFA 在 2 组中的发生率(TCFA 的标准^[10]:血管斑块负荷>40%,连续 3 个 VH-IVUS 融合后 NC%>10%,NC 上有不连续的纤维帽且与管腔相通)。

1.3 统计学方法

采用 prism 6 进行统计学分析及作图。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验;计数资料用频数(率)表示,组间比较采用卡方检验,相关性分析采用 Pearson 分析方法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料比较

高 NLR 组 NSTEMI-ACS 的发生率明显高于低 NLR 组,且该组白细胞总数及 hs-CRP 水平明显高于低 NLR 组(表 1)。这一结果提示高 NLR 组较低 NLR 组临床表现更为严重,炎症反应更活跃。

2.2 CAG 结果分析

高 NLR 组最小管腔直径明显小于低 NLR 组,高 NLR 组管腔直径狭窄率显著高于低 NLR 组(表 2)。以上结果提示高 NLR 组血管狭窄程度较低 NLR 组更明显。

2.3 Grayscale-IVUS 图像结果分析

高 NLR 组最小管腔面积明显小于低 NLR 组;高 NLR 组斑块横截面积、斑块负荷及斑块长度均明显高于低 NLR 组(表 3)。以上结果表明高 NLR 组斑块病变程度较低 NLR 组更严重。

2.4 VH-IVUS 图像结果分析

高 NLR 组斑块中 NC 百分比明显高于低 NLR 组[(24.70±0.70)% vs. (21.11±0.74)%, $P=0.001$](图 1)。高 NLR 组 TCFA 发生率明显高于低 NLR 组(57% vs. 25%, $P=0.022$)(图 2)。上述结果表明,高 NLR 组斑块较低 NLR 组更不稳定。

2.5 相关性分析

NLR 与冠状动脉直径狭窄率、斑块负荷及病变长度呈正

相关,且与 NC 比例呈正相关。以上结果表明 NLR 与冠状动脉病变程度及斑块稳定性具有相关性(表 4)。

表 1 临床资料比较

临床资料	NLR ≤ 2.73 (n=28)	NLR > 2.73 (n=23)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.86 ± 2.07	62.52 ± 2.33	0.86	0.396
临床表现(%)			4.65	0.031
NSTE-ACS	11 (39)	16 (70)		
稳定性心绞痛	17 (61)	7 (30)		
男性(%)	16 (57)	16 (69)	0.83	0.361
吸烟(%)	13 (46)	12 (52)	0.17	0.683
高血压(%)	13 (46)	13 (56)	0.51	0.473
糖尿病(%)	7 (25)	10 (43)	1.94	0.163
高血脂(%)	7 (25)	8 (35)	0.58	0.446
血糖(mmol/L)	5.82 ± 0.17	6.64 ± 0.42	1.98	0.053
血红蛋白(g/L)	126.00 ± 4.26	124.00 ± 5.09	0.38	0.709
血小板计数($10^{12}/L$)	158.00 ± 5.72	165.00 ± 11.47	0.62	0.539
白细胞总数($10^9/L$)	5.91 ± 0.24	6.95 ± 0.30	2.79	0.008
中性粒细胞计数($10^9/L$)	3.62 ± 0.17	5.10 ± 0.25	5.04	0.000
淋巴细胞计数($10^9/L$)	1.82 ± 0.10	1.38 ± 0.08	3.42	0.001
NLR	2.07 ± 0.09	3.91 ± 0.29	6.46	0.000
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.05 ± 0.46	3.71 ± 1.23	2.19	0.033
总胆固醇(mmol/L)	4.02 ± 0.17	3.85 ± 0.19	0.70	0.489
甘油三酯(mmol/L)	1.20 ± 0.09	1.32 ± 0.09	0.93	0.356
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.49 ± 0.15	2.34 ± 0.19	0.63	0.529
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.23 ± 0.09	1.12 ± 0.06	0.96	0.342

表 2 冠状动脉造影结果分析

冠状动脉造影结果	NLR ≤ 2.73 (n=28)	NLR > 2.73 (n=23)	t 值	P 值
参照血管直径(mm)	3.21 ± 0.06	3.37 ± 0.06	1.80	0.078
管腔最小直径(mm)	1.44 ± 0.03	1.28 ± 0.04	3.34	0.002
直径狭窄率(%)	55.03 ± 0.91	61.69 ± 1.37	4.19	0.000

表 3 Grayscale-IVUS 结果分析

Grayscale-IVUS 结果	NLR ≤ 2.73 (n=28)	NLR > 2.73 (n=23)	t 值	P 值
管腔最小横截面积(mm ²)	4.32 ± 0.18	3.96 ± 0.14	1.59	0.118
外弹力膜横截面积(mm ²)	14.50 ± 0.42	15.84 ± 0.51	2.03	0.047
斑块横截面积(mm ²)	10.18 ± 0.38	11.88 ± 0.53	2.68	0.010
斑块负荷(%)	69.90 ± 1.22	74.51 ± 1.16	2.70	0.010
病变长度(mm)	19.34 ± 0.55	22.33 ± 1.24	2.34	0.023

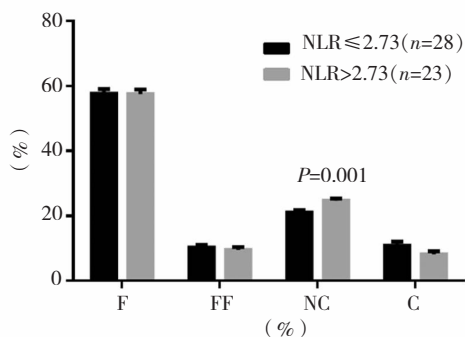


图 1 斑块组成成分对比结果

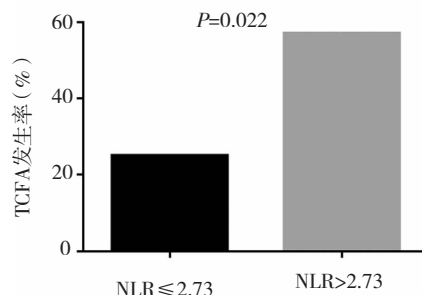


图 2 TCFA 发生率比较

表 4 Pearson 相关性分析结果

NLR	直径狭窄率 (%)	斑块负荷 (%)	病变长度 (mm)	坏死核心 (%)
r 值	0.480	0.380	0.520	0.280
P 值	0.000	0.006	0.000	0.047

3 讨论

冠心病是由于冠状动脉粥样硬化斑块形成,引起管腔狭窄或闭塞的一种血管疾病。动脉粥样硬化典型的病理学特征是大量炎症细胞浸润。中性粒细胞和淋巴细胞是人体最主要的炎症细胞,参与动脉粥样硬化斑块产生及发展的整个过程^[11-12],其不同的活化状态在斑块进展中起到重要作用。

炎症反应过程中,中性粒细胞可分泌多种炎性介质,激活并趋化更多的炎症细胞浸润到血管壁,从而引起局部管壁炎症反应,导致内皮细胞功能紊乱,促进动脉粥样硬化斑块进展。同时,大量炎症细胞浸润还可促使中性粒细胞向斑块内迁移,斑块内炎症反应明显活跃,促使斑块表面纤维帽变薄,易诱发动脉粥样硬化斑块破裂和急性血栓形成,最终导致严重的心血管事件^[13-14]。另外有研究证明,淋巴细胞在动脉粥样硬化炎症反应的过程中主要起到调节作用^[15]。在急性事件发生时,炎症反应相对活跃,淋巴细胞凋亡加速,外周血中淋巴细胞数量减少。此时,体内儿茶酚胺及皮质醇激素应激性增加,可进一步引起淋巴细胞继发性减少。淋巴细胞减少可干扰炎症消退,影响心肌损伤的愈合,加速心室重构^[16-17]。由此可见,中性粒细胞增多以及淋巴细胞减少往往提示动脉粥样硬化斑块病变进展及不良心血管事件^[18]。NLR 作为一种新型的炎症指标,反映了冠状动脉粥样硬化发展阶段中性粒细胞与淋巴细胞这两种指标的变化趋势,较单一指标更稳定,更具有应用价值。

本研究发现,高 NLR 患者白细胞总数及 hs-CRP

水平明显高于低 NLR 组,提示提示高 NLR 组患者体内存在更强的炎症反应。本课题组通过 CAG 和 IVUS 进一步证实,高 NLR 组患者直径狭窄率、斑块负荷等指标显著高于低 NLR 组。根据相关性分析发现 NLR 与冠状动脉直径狭窄率、斑块负荷及病变长度呈正相关。这说明高水平的 NLR 作为炎症活动的有效指标,与冠状动脉粥样硬化病变的严重程度具有正相关性。此外,NLR 对 ACS 临床诊治和预后评估的意义也越来越受到医学界的重视,成为近年来研究的热点^[19]。回顾本研究,高 NLR 组患者 NSTEMI-ACS 的发生率显著高于低 NLR 组,这说明 NLR 可能是 ACS 的心血管不良事件的预测因素。

动脉粥样硬化的发展实际上是一个稳定期与不稳定期交替的动态过程。目前认为,ACS 主要发病机制是由于动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成导致的管腔闭塞,这一过程取决于斑块的稳定性。我们试图寻找 NLR 与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的关系。冠状动脉粥样硬化斑块,也称 TCFA,具有大脂质核心、薄纤维帽、及大量炎症细胞浸润等主要特点,易引起斑块破裂。本研究发现,高 NLR 组 TCFA 较低 NLR 组更为多见,这说明高 NLR 组血管病变处炎症细胞浸润且反应活跃,易存在不稳定斑块,极易引发急性心血管事件。此外,NC 也是斑块不稳定性的另一个标志。NC 中富含各种炎症因子,斑块一旦破裂,这些炎症因子即刻释放入血,诱导急性血栓形成,管腔堵塞。本研究发现,高 NLR 组斑块的 NC 成分显著多于低 NLR 组,且 NLR 与斑块 NC 比例呈正相关。这一结果进一步证实了高 NLR 与不稳定斑块的相关性。综上,NLR 不仅可以用来评估动脉粥样硬化斑块的严重程度,而且可能可预测斑块的不稳定性。

临界病变是冠心病进展过程中的一个特殊阶段,对于临界病变的治疗目前尚无统一标准。以往,临床专家将 CAG 显示冠状动脉血管狭窄程度>75% 作为介入手术干预的公认标准,却往往忽视了斑块本身的病理学特点。如今随着研究的不断深入,众多临床专家已达成共识,应将病变斑块的组成及斑块稳定性作为临界病变治疗决策的重要依据。IVUS 可以检测出不稳定斑块,从而筛查高危临界病变患者。但由于 IVUS 比较昂贵且操作复杂,无法有效在我国广泛开展。NLR 作为一种综合性炎症指标,已被证实与动脉粥样硬化进展、冠心病预后及支架内再狭窄等有关,是其独立危险因素。本研究在此基础上进一步发现 NLR 与冠状动脉粥样硬化病变严重程度呈正相关,对临界病变的斑块组成及不稳定斑块

均具有阳性预测价值。NLR 可作为评价临界病变稳定性的指标,具有检测方法简单、快捷、低成本的特点,对于冠状动脉粥样硬化病变治疗方案的选择有一定参考价值。

参 考 文 献

- [1] Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 839-848.
- [2] Fang L, Moore XL, Dart AM, et al. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12: 305-312.
- [3] Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11: 55-59.
- [4] Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST-elevation myocardial infarction[J]. Cardiol J, 2014, 21: 500-508.
- [5] Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, et al. White blood cell subtypes and neutrophil-lymphocyte ratio in prediction of coronary thrombus formation in non-ST-segment elevated acute coronary syndrome[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21: 446-452.
- [6] Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients[J]. Can J Cardiol, 2014, 30: 1177-1182.
- [7] Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare metal stent restenosis[J]. Am J Cardiol, 2012, 110: 1405-1410.
- [8] Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis[J]. Angiology, 2012, 63: 213-217.
- [9] Doring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophils cast nets in atherosclerosis: Employing peptidylarginine deiminase as a therapeutic target[J]. Circ Res, 2014, 114: 931-934.
- [10] Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2012, 110: 875-888.
- [11] Soop A, Hallstrom L, Frostell C, et al. Effect of lipopolysaccharide administration on the number, phenotype and content of nuclear molecules in blood microparticles of normal human subjects[J]. Scand J Immunol, 2013, 78: 205-213.
- [12] Bian C, Wu Y, Shi Y, et al. Predictive value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease[J]. Heart Vessels, 2010, 25: 469-473.
- [13] Hedrick CC. Lymphocytes in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35: 253-257.
- [14] Chen J, Chen MH, Li S, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: A gensini score assessment[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21: 1271-1282.

(责任编辑:唐秋姗)