

• 论 著 •

外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值在老年慢性心力衰竭合并心房颤动患者中的临床意义及预后价值

孙越红, 张丽敏, 李 虓, 王 丹, 吴 静, 李玉文, 张国军[△]
(首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京 100070)

摘 要:目的 探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在老年慢性心力衰竭(CHF)合并心房颤动(简称房颤)患者中的临床意义及对预后的预测价值。方法 选取 248 例 CHF 合并房颤患者作为研究对象, 所有患者随访 5 年, 根据是否发生主要不良心血管事件(MACE)将患者分为 MACE 组和非 MACE 组, 多因素 Logistics 回归分析患者预后发生 MACE 的独立预测因素; 再根据 NLR 四分位水平分为 4 组, 即 $NLR < 1.92$ 组(A 组)、 $1.92 \leq NLR < 2.95$ 组(B 组)、 $2.95 \leq NLR < 4.68$ 组(C 组)和 $NLR \geq 4.68$ 组(D 组); Kaplan-Meier 生存曲线分析 4 组 MACE 的发生时间; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 NLR 对 MACE 的预测价值。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、NLR 越大, 左心室射血分数(LVEF)越小, 伴有糖尿病及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级(Ⅲ级+Ⅳ级)是发生 MACE 的独立预测因素; 不同 NLR 分组患者中, MACE 发生率随 NLR 的升高而增加, 4 组患者急性心肌梗死、严重心律失常和心源性死亡发生率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其他 MACE 发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 患者发生 MACE 的平均时间分别为 A 组 49.31 个月, B 组 45.27 个月, C 组 43.63 个月, D 组 40.34 个月, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); NLR 对预测 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的最佳截断值为 3.12, 灵敏度为 72.39%, 特异度为 86.18%。结论 NLR 水平可作为老年 CHF 合并房颤患者预后发生 MACE 的独立预测因素。

关键词: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 慢性心力衰竭; 心房颤动; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.018 **中图法分类号:** R541

文章编号: 1673-4130(2020)24-3015-05 **文献标识码:** A

Clinical significance and prognostic value of peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio in elderly patients with chronic heart failure and atrial fibrillation

SUN Yuehong, ZHANG Limin, LI Xiao, WANG Dan, WU Jing, LI Yurwen, ZHANG Guojun[△]
(Experimental Diagnostic Center, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to
Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical diagnosis and prognostic value of peripheral blood neutrophilic lymphocyte ratio (NLR) in elderly patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation. **Methods** A total of 248 patients with CHF combined with atrial fibrillation were selected as the study objects. All patients were followed up for 5 years. According to the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE), the patients were divided into MACE group and non-MACE group. Then, according to the quartile level of NLR, they were divided into four groups, namely, $NLR < 1.92$ group (group A), $1.92 \leq NLR < 2.95$ group (group B), $2.95 \leq NLR < 4.68$ group (group C) and $NLR \geq 4.68$ group (group D). Kaplan-meier survival curve was used to analyze the occurrence time of MACE in four groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of NLR in prognostic MACE. **Results** The results of multivariate logistic regression analysis showed that older age, higher levels of LDL-C, NLR, lower LVEF, diabetes and NYHA heart function grade (Ⅲ + Ⅳ) were independent predictors of MACE. As for patients in different groups of different NLR value, the incidence of MACE increased with the increase of NLR, among which, the differences in the incidence rates of acute myocardial infarction, serious arrhythmia and cardiac death in four groups were statistically significant ($P < 0.05$), and the differences in the incidence rates of other MACE were not statistically significant ($P > 0.05$). The mean time for MACE in the

作者简介: 孙越红, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方向的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: 56872087@qq.com。

本文引用格式: 孙越红, 张丽敏, 李虓, 等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值在老年慢性心力衰竭合并心房颤动患者中的临床意义及预后价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3015-3019.

four groups was 49.31 months in group A, 45.27 months in group B, 43.63 months in group C and 40.34 months in group D, respectively, and the differences among groups were statistically significant ($P < 0.05$). The optimal threshold value of NLR for the occurrence of MACE in CHF patients with atrial fibrillation was 3.12, the sensitivity was 72.39%, and the specificity was 86.18%. **Conclusion** NLR level can be used as an independent predictor of mace in elderly patients with CHF and atrial fibrillation.

Key words: neutrophil to lymphocyte ratio; chronic heart failure; atrial fibrillation; prognosis

慢性心力衰竭(CHF)是由于多种致病因素造成心脏结构和功能的改变,进而导致心室充盈或射血功能受损,出现肺水肿、心源性休克等相关症状,预后主要不良心血管事件(MACE)发生率很高。随着人们年龄的增长,心血管疾病的发生率明显升高,因此,老年患者是心力衰竭的高发人群。据统计,65岁以上老年患者心力衰竭发生率是普通成年人的5~10倍,该病对老年人的生命健康构成严重威胁^[1]。研究显示,随着心力衰竭程度的增加,患者心房颤动(简称房颤)的发生率明显增加,而房颤的存在,会使CHF患者每搏量、心输出量进一步减少,患者预后MACE的发生率明显增加^[2]。所以对于CHF合并房颤患者,早期诊断并采取相应治疗措施具有重要的临床意义。据文献报道,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)可以直观反映机体的炎症状态和免疫水平,所以在心肌缺血时可引起NLR升高^[3]。近年来NLR在心血管疾病的诊断中受到广泛关注,且研究证实NLR是冠心病发生的独立危险因素^[4],但其与CHF合并房颤患者预后之间的相关性报道甚少,因此,本研究旨在探讨NLR对CHF合并房颤患者病情危险程度的评估及预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年10月至2014年6月本院心内科收治的经确诊为CHF合并房颤患者248例作为研究对象,按照纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准^[5],其中Ⅰ级58例,Ⅱ级62例,Ⅲ级68例,Ⅳ级60例;男156例(62.90%),女92例(37.10%);年龄65~88岁,平均(72.04±10.87)岁。纳入标准:(1)年龄≥65岁;(2)符合中华医学会心血管病学分会制订的中国心力衰竭诊疗指南(2014版)中的相关标准;(3)根据2014版房颤指南的相关标准诊断伴有阵发性、持续性或永久性房颤。排除标准:(1)先天性心脏病、肺源性心脏病、原发瓣膜病、急性心肌梗死引起的心功能减弱者;(2)罹患恶性肿瘤患者;(3)严重肝肾功能不全者;(4)精神异常,无法按要求完成本次研究者;(5)CHF急性期后病情稳定小于1周者。本研究患者均知情同意,并经医院伦理委员会审批(审批号:2013-SRFA-005)。

1.2 方法 收集患者性别、年龄、吸烟史、体质量指数(BMI)、血压、糖尿病史、高血压史等基本资料,此外所有入选患者于经皮冠状动脉介入手术(PCI)术后第2天清晨抽取空腹静脉血5 mL,乙二胺四乙酸抗

凝,4℃,3 000 r/min离心15 min,血清通过全自动生化分析仪(美思康 MC6600)检测患者肌酐(Cr)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、尿素氮(BUN)水平,中性粒细胞、淋巴细胞采用流式细胞仪(贝克曼库尔特 Dx-FLEX)进行计数。患者入院后24 h内使用大为医疗DW-F3型多普勒超声诊断系统检查患者左心室射血分数(LVEF)。

1.3 随访 经门诊、复查、再住院、电话等方式对所有入选患者进行5年随访。以患者是否发生MACE作为随访的终点,MACE包括^[6]:急性心肌梗死、充血性心力衰竭、缺血性脑卒中、外周动脉闭塞、复发心绞痛、严重心律失常(持续性室性心动过速、心室纤颤、新出现的血液动力学不稳定的房颤或心房扑动、高度房室传导阻滞,但是不包括PCI术中的再灌注性心律失常)、心源性死亡。

1.4 统计学处理 采用SPSS20.0软件(SPSS Inc. Chicago, IL, USA, 2011)进行数据描述及统计分析;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素Logistic回归模型分析与MACE有关的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR对MACE的诊断价值;采用Graphpad 5绘制生存曲线;生存分析采用Kaplan-Meier法,生存曲线间差别检验采用时序检验(Log-rank)法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE组与非MACE组基本资料比较 248例患者以随访期是否发生MACE分为MACE组(96例)和非MACE组(52例),与非MACE组比较,MACE组患者年龄、吸烟史比例、糖尿病比例更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组患者性别、BMI、收缩压、舒张压、高血压比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者临床指标比较 经年龄校准后,MACE组患者LDL-C、FPG水平、NLR、NYHA心功能分级(Ⅲ级+Ⅳ级)比例明显高于非MACE组,而LVEF明显低于非MACE组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),Cr、TC、TG、HDL-C、BUN差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析 CHF合并房颤患者发生MACE的独立预测因素 以随访期是否发生

MACE 为因变量,以单因素结果中差异有统计学意义的因素作为自变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、LDL-C、NLR 越大,LVEF 越小,伴有糖尿病及 NYHA 心功能分级(Ⅲ级+Ⅳ级)是发生 MACE 的独立预测因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者基本资料比较

指标	非 MACE 组 (<i>n</i> =152)	MACE 组 (<i>n</i> =96)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.97±10.19	67.24±10.12	10.016	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.42±2.11	24.67±2.01	0.926	0.356
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	134.29±11.98	135.38±12.39	0.689	0.492
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	84.92±7.39	85.38±8.56	0.449	0.654
男性[<i>n</i> (%)]	92(60.53)	64(66.67)	0.951	0.330
吸烟史[<i>n</i> (%)]	70(46.05)	62(64.58)	8.116	0.004
糖尿病[<i>n</i> (%)]	60(39.47)	55(57.29)	7.512	0.006
高血压[<i>n</i> (%)]	87(57.24)	58(60.42)	0.245	0.621

2.4 不同 NLR 分组患者预后情况 根据患者 NLR 四分位水平将所有患者分为 A 组(NLR<1.98)、B 组(1.98≤NLR<2.85)、C 组(2.85≤NLR<4.62)、D 组(NLR≥4.62)。不同 NLR 患者 MACE 发生率随 NLR 升高而增加,各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 4 组患者急性心肌梗死、严重心律失常和心源性死亡发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其他 MACE 发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.5 不同 NLR 水平 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的生存分析 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的 Kaplan-Meier 曲线显示, A 组发生 MACE 的平均时间为

49.31 个月,B 组为 45.27 个月,C 组为 43.63 个月,D 组为 40.34 个月,4 组患者发生 MACE 的生存曲线经时序检验组间差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

表 2 两组患者临床指标比较

指标	非 MACE 组 (<i>n</i> =152)	MACE 组 (<i>n</i> =96)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)	58.28±6.54	40.34±3.86	24.323	<0.001
Cr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	74.39±21.38	74.98±20.86	0.214	0.831
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.48±0.56	4.41±0.61	0.926	0.355
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.51±0.10	1.49±0.09	1.594	0.112
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.92±0.15	3.15±0.16	11.461	<0.001
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.29±0.20	1.28±0.12	0.442	0.659
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.93±0.65	7.63±0.96	6.846	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.64±1.34	5.52±1.28	0.699	0.485
NLR($\bar{x}\pm s$)	2.65±0.24	4.28±0.36	42.784	<0.001
NYHA 心功能分级[<i>n</i> (%)]			47.616	<0.001
Ⅰ级+Ⅱ级	100(65.79)	20(20.83)		
Ⅲ级+Ⅳ级	52(34.21)	76(79.17)		

2.6 NLR 对 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的预测价值 ROC 曲线显示,NLR 预测 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.879(95%CI: 0.801~0.978, $P<0.001$),最佳截断值为 3.12,灵敏度为 72.39%,特异度为 86.18%,见图 2。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的独立预测因素

项目	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR(95%CI)
年龄≥60 岁	2.375	0.564	21.395	0.006	11.294(2.985~23.453)
有吸烟史	2.494	0.984	0.493	0.401	1.395(0.311~6.543)
糖尿病	0.495	0.382	1.874	0.002	1.853(1.301~4.103)
LDL-C>2.30 mmol/L	0.03	0.01	2.495	0.001	2.193(1.892~2.194)
NLR>3.50	1.489	0.411	18.394	<0.001	4.204(2.184~9.015)
LVEF>50%	-0.395	0.387	32.495	<0.001	0.691(0.319~0.930)
FPG>7.1 mmol/L	0.683	0.193	12.495	0.009	2.349(1.104~4.212)
NYHA 心功能分级(Ⅲ级+Ⅳ级)	0.936	0.563	0.211	0.004	1.789(2.123~4.596)

表 4 不同 NLR 分组患者预后情况(*n*)

组别	<i>n</i>	急性心肌梗死	充血性心力衰竭	缺血性脑卒中	外周动脉闭塞	复发心绞痛	严重心律失常	心源性死亡	合计
A 组	62	1	1	1	2	3	2	2	12
B 组	62	5	3	1	2	3	3	4	21
C 组	62	8	2	1	1	1	6	8	27
D 组	62	10	2	1	1	1	10	11	36
χ^2		8.488	1.033	0.000	0.683	2.067	8.064	8.674	20.803
<i>P</i>		0.037	0.793	1.000	0.877	0.559	0.045	0.034	<0.001

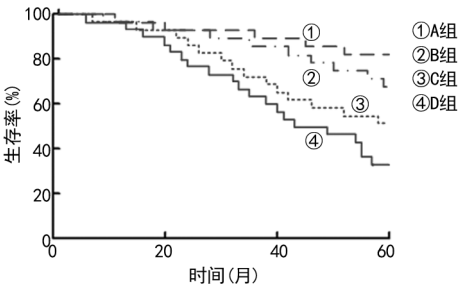


图 1 不同 NLR 水平对 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的生存分析

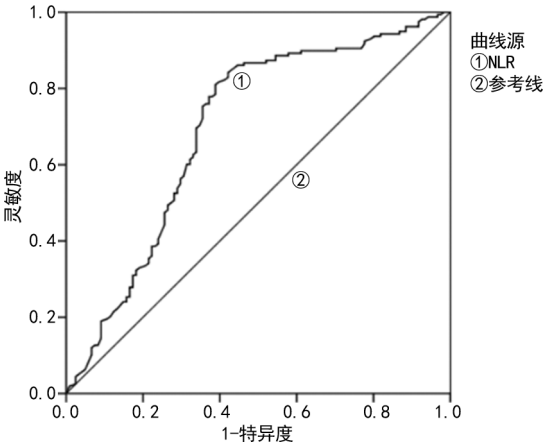


图 2 NLR 对 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的 ROC 曲线

3 讨 论

心力衰竭是临床的常见病、多发病,在发达国家,心力衰竭患者占总人口的比例高达 2%~3%^[7]。房颤作为常见的心律失常疾病,同样具有较高的发病率。心力衰竭与房颤往往容易并存,心力衰竭患者发生房颤的年发生率高达 54%。研究结果显示,心力衰竭程度与房颤发生率呈正相关,心功能为Ⅳ级心力衰竭患者房颤发生率是Ⅰ级时的 10 倍^[8]。心力衰竭伴有房颤患者的远期预后较差是多项研究成果的共识,同时患有这两种慢性病严重影响患者的生活质量,且对医疗系统造成沉重负担^[9]。然而对于 CHF 合并房颤患者预后的预测尚缺乏有效的指标,因此,研究者急需寻找新的标志物来进一步提高该类患者预后不良事件发生的早期识别能力,改善患者的生存质量。

房颤使心力衰竭患者的心房收缩功能减退甚至消失,引起不可逆栓塞,且导致全身炎症反应,降低患者淋巴细胞数量,最终引起血液中的 NLR 持续升高^[10]。NLR 作为心功能不全患者的一项诊断及预后评估指标已经被大量的研究和临床实践所证实^[11],近年来,检测 CHF 合并房颤患者血浆中 NLR 才逐渐被重视和研究。目前,研究认为 NLR 是心肌损伤的理想标志物,NLR 值和心肌受损程度呈正相关^[12]。已有研究表明,NLR 对多种心血管疾病预后具有预测价值^[13]。杨利娟等^[14]比较了 NLR 与单独使用中性

粒细胞和淋巴细胞预测冠状动脉病变的发生风险,结果显示,NLR 的 ROC 曲线面积最大,与单独使用其他两种指标相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。据报道,冠心病患者血浆 NLR 较高,进一步研究发现,急性心肌梗死患者血浆 NLR 高于不稳定性心绞痛患者,而后的 NLR 又高于稳定性心绞痛患者^[15]。有学者通过校正多种传统心血管风险因素后发现 NLR 可作为房颤 MACE 发生的预测因素^[16]。此外有研究纳入了 256 例心力衰竭患者,随访中发现在集聚心血管风险的患者中,NLR 与心力衰竭的发生呈正相关^[17]。本研究 Logistics 回归分析结果显示,NLR 是 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的独立预测因素。

根据所有患者 NLR 水平,采用四分位法对患者分组后发现,4 组患者 MACE 发生率差异有统计学意义($P<0.05$),差异体现为急性心肌梗死、严重心律失常和心源性死亡发生率随 NLR 的升高而增加。房颤增加了静息心率和反应心率,进一步降低心输出量并增加心脏充盈压,这是房颤加重心力衰竭的内在动因,也是急性心肌梗死发生的重要因素^[18]。房颤作为常见的心律失常疾病,CHF 可导致心房除极和复极离散进一步增大,更容易产生折返,从而导致严重心律失常的发生^[19]。本研究 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,D 组 MACE 发生时间明显短于 A 组和 B 组。近年来的研究表明,NLR >3.08 是心力衰竭患者新发心肌梗死和医院内死亡的独立预测因子^[20]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,NLR 预测 CHF 合并房颤患者预后发生 MACE 的最佳截断值为 3.12,ROC 曲线下面积为 0.879,具有较高的诊断价值。

4 结 论

NLR 是 CHF 合并房颤患者发生 MACE 的独立预测因素,且对 MACE 的发生具有较高的诊断价值,随着 NLR 的升高,发生 MACE 的时间越短。检测 NLR 对于临床尽早采取合适治疗方案及改善预后具有重要的参考价值。

参考文献

[1] 陈泽芳,赖志杰,辛延国,等.射血分数保留型心力衰竭合并心房颤动的发病机制及治疗进展[J].临床内科杂志,2019,36(2):142-144.
[2] 陈美霞,梁冰.BNP、CRP、D-D 联合检测对评估高龄房颤合并心力衰竭病人的临床意义[J].蚌埠医学院学报,2017,42(8):1048-1050.
[3] 赵文雪,李华平,洪梅.中性粒细胞和淋巴细胞比率对急性冠脉综合征患者临床并发症的预测价值[J].实用老年医学,2016,31(7):565-567.
[4] FAWAZ A,EMAN A,CLAIRE J,et al. Impact of human monocyte and macrophage polarization on NLR expres-

- sion and NLRP3 inflammasome activation[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175336.
- [5] SHANG X, XIAO S, DONG N, et al. Assessing right ventricular function in pulmonary hypertension patients and the correlation with the New York Heart Association (NYHA) classification [J]. Oncotarget, 2017, 8 (52): 90421.
- [6] 杨新, 杨燕, 李秀芬. 术前心电图表现预测慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗效果的临床价值[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(3): 246-250.
- [7] RICHARDS A M, TROUGHTON R W. Use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy [J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 62-71.
- [8] GUAN P, LIANG Y, WANG N. Fasudil alleviates pressure overload-induced heart failure by activating Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (8): 6452-6460.
- [9] TAHTO E, JADRIC R, POJSKIC L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Med Arch, 2017, 71(5): 312-315.
- [10] 刘建峰, 华琦. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与心血管疾病的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(4): 650-655.
- [11] 刘洋, 周叶, 吕倡, 等. 稳定型冠心病患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞计数比值与冠脉斑块易损性的相关性分析[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(8): 711-715.
- [12] 刘马超, 杭莺, 刘云, 等. 白细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性心肌梗死患者短期预后的影响分析[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(5): 384-388.
- [13] ZHANG S, DIAO J, QI C, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention; a Meta-analysis [J]. BMC Cardiovascul Disord, 2018, 18(1): 75-79.
- [14] 杨利娟, 王筱梅. 中性粒细胞淋巴细胞比值在评估心功能严重程度中的应用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(1): 60-62.
- [15] WANG X, FAN X, JI S, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients[J]. Clin Chimica Acta, 2018, 485(4): 44-49.
- [16] 徐林, 陶波. 中性粒细胞淋巴细胞比值与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(8): 692-695.
- [17] 柯丽, 成蓓, 戚本玲, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对于糖尿病合并急性心肌梗死患者近期预后的预测价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(6): 479-484.
- [18] VERDOIA M, BARBIERI L, DI GIOVINE G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study[J]. Angiology, 2016, 67(1): 75-82.
- [19] 宋荟芬, 李虹伟, 赵树梅, 等. 中性粒细胞和淋巴细胞比率对急性冠状动脉综合征患者住院及长期死亡率的预测价值[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(3): 177-181.
- [20] YÖLMAZ S, CANPOLAT U, BAPER K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts functionally significant coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease [J]. Arch Turkish Soc Cardiol, 2018, 46 (2): 129-135.

(收稿日期: 2020-03-12 修回日期: 2020-07-26)

(上接第 3014 页)

- [11] MARK H W, STANTON N, CHRIS H I. The cerebral effects of ascent to high altitudes [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 175-191.
- [12] 朗嘎卓玛, 索朗德吉, 索朗平措, 等. 进藏大学生急性高原反应危险因素相关分析[J]. 西藏科技, 2016, 41(10): 46-47.
- [13] 高宏光, 张志, 韩恩泽, 等. 玉树地震救援人员发生急性高原反应的相关因素分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(12): 71-72.
- [14] HEERLEIN K, SCHULZE A, HOTZ L, et al. Hypoxia decreases cellular ATP demand and inhibits mitochondrial respiration of A549 cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32(1): 44-51.
- [15] OTVOS B, KSHETTRY V R, BENZEL E C. The history of urea as a hyperosmolar agent to decrease brain swelling[J]. Neurosurgical Focus, 2014, 36(4): E3.
- [16] 马鸽, 倪根珊. 尿素临床应用现状[J]. 临床荟萃, 1994, 9 (3): 128-130.
- [17] MARTINEZ-ROMERO R, CANUELO A, SILES E, et al. Nitric oxide modulates hypoxia-inducible factor-1 and poly(ADP-ribose) polymerase-1 cross talk in response to hypobaric hypoxia[J]. 2012, 112(5): 816-823.
- [18] 杨卫波, 李素芝, 高钰琪, 等. 急性肾功能损伤在急性高原病发病过程中的差异研究[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(12): 1109-1114.

(收稿日期: 2020-02-02 修回日期: 2020-06-30)