

• 论 著 •

系统性炎症指数在冠心病中的临床意义及诊断价值研究^{*}

李梦兰^{1,2}, 梁 宾², 曹树正³, 李明德^{1△}

1. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院检验科, 江苏南京 210000; 2. 武汉大学中南医院
检验科, 湖北武汉 430000; 3. 武汉亚洲心脏病医院检验科, 湖北武汉 430000

摘 要:目的 探究系统性炎症指数——中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)及单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)在冠心病(CAD)及不同临床表型患者中的临床意义和诊断价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月就诊于武汉亚洲心脏病医院及武汉大学中南医院的 CAD 患者(CAD 组) 311 例和 209 例体检健康者(对照组)为研究对象,将 CAD 患者按常见临床表型分为稳定型心绞痛(SAP)组(39 例)、不稳定型心绞痛(UA)组(67 例)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)组(103 例)和 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)组(102 例)。比较 4 组 NLR、PLR、MLR 与对照组的差异,以及与 CAD 严重程度 Gensini 评分的相关性;利用单变量和多元 Logistic 回归评估 NLR、PLR、MLR 是否可作为 CAD 的独立影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 NLR、PLR、MLR 单项及联合检测对 CAD 患者的诊断价值。结果 CAD 组的 NLR、PLR、MLR 明显高于对照组($P<0.05$),且随疾病进程呈现逐渐升高趋势;NLR、PLR、MLR 与 Gensini 评分呈正相关($r=0.139, 0.135, 0.122, P<0.05$)。单变量及多元 Logistic 回归结果表明, NLR、PLR、MLR 可作为 CAD 的独立影响因素($P<0.05$);NLR、MLR、PLR 单项及三者联合诊断 CAD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.814(95%CI:0.778~0.850)、0.763(95%CI:0.722~0.804)、0.717(95%CI:0.673~0.761)、0.819(95%CI:0.783~0.854)。结论 系统性炎症指数 NLR、PLR、MLR 与 CAD 严重程度呈正相关,可作为 CAD 的独立影响因素,具有良好的 CAD 诊断和监测价值。

关键词:冠心病; 炎症; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 单核细胞与淋巴细胞比值; 系统性炎症指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.007

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)19-2329-04

文献标志码:A

Clinical significance and diagnostic value of systemic inflammation indexes in coronary heart disease^{*}

LI Menglan^{1,2}, LIANG Bin², CAO Shuzheng³, JI Mingde^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: Objective To explore the clinical significance and diagnostic value of systemic inflammatory index, namely neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and monocyte to lymphocyte ratio (MLR) in coronary heart disease (CAD). **Methods** A total of 311 CAD patients (CAD group) and 209 healthy persons (control group) in Wuhan Asia Heart Hospital and Zhongnan Hospital were selected from March 2017 to March 2018. The CAD patients were divided into stable angina pectoris (SAP) group (39 cases), unstable angina pectoris (UA) group (67 cases), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) group (103 cases), and ST-elevation myocardial infarction (STEMI) group (102 cases). The levels of NLR, PLR, MLR between CAD group and control group were compared, and their correlation with CAD severity were also analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression were used to evaluate whether NLR, PLR and MLR could be used as independent influencing factors of CAD. The receiver operating characteristic

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81603358)。

作者简介:李梦兰,女,技师,主要从事心血管病分子诊断方面的研究。△ 通信作者, E-mail:37693532@qq.com。

本文引用格式:李梦兰,梁宾,曹树正,等. 系统性炎症指数在冠心病中的临床意义及诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19):

(ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of NLR, PLR and MLR alone and in combination in patients with CAD. **Results** The levels of NLR, PLR and MLR were significantly higher in CAD group than those in control group ($P < 0.05$), and showed an increased tendency with the progress of the disease. The NLR, PLR, MLR were positively with Gensini scores ($r = 0.139, 0.135, 0.122, P < 0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression results showed that NLR, PLR, MLR could act as independent risk factors of CAD. The area under the curve (AUC) of CAD diagnosed by NLR, MLR and PLR alone and jointly were $0.814(95\%CI: 0.778-0.850), 0.763(95\%CI: 0.722-0.804), 0.717(95\%CI: 0.673-0.761), 0.819(95\%CI: 0.783-0.854)$ respectively. **Conclusion** Systemic inflammatory indexes NLR, PLR, MLR are positively correlated with the severity of CAD, they could be used as independent risk factors of CAD, and have a moderate diagnosis and monitoring value for CAD.

Key words: coronary heart disease; inflammation; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; monocyte to lymphocyte ratio; systemic inflammatory indexes

冠心病(CAD)是一组由于冠状动脉血管发生粥样硬化病变,造成心肌缺血缺氧甚至坏死的一类心脏病,其发病率逐年升高^[1]。按常见的临床表型可将CAD分为稳定型心绞痛(SAP)、不稳定型心绞痛(UA)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及ST段抬高型心肌梗死(STEMI)4种类型^[2]。研究表明,炎症反应伴随着冠心病发生、发展的全过程^[3]。而外周血白细胞作为天然免疫系统的主要成员,在炎症反应中发挥着重要的作用^[4]。基于白细胞亚型计数的新型系统性炎症指数,特别是中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核与淋巴细胞比值(MLR)能够更加全面地反映机体的炎症水平,已被证实与多种心血管疾病的发生、发展及预后密切相关^[5-6]。本研究主要分析了3个系统性炎症指数NLR、PLR、MLR在CAD不同临床表型中的水平变化,以及其与冠状动脉病变严重程度的相关性,旨在明确其在CAD中的临床意义及诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2017年3月至2018年3月就诊于武汉亚洲心脏病医院及武汉大学中南医院的311例CAD患者作为CAD组。CAD组的纳入标准为冠状动脉造影结果,即冠状动脉主要血管及其分支狭窄程度超过50%。排除标准:(1)先天性心脏病、心肌桥等严重非冠状动脉性心血管疾病;(2)系统性急性慢性感染或炎症性疾病;(3)患有恶性肿瘤;(4)自身免疫性疾病;(5)合并肝、肾功能不全等。按照患者的临床症状和体征、心肌酶学检查、心电图、心脏彩超、心肌核素显像等结果,将CAD组进一步分为SAP组39例、UA组67例、NSTEMI组103例、STEMI组102例。选取同期在武汉大学中南医院体检健康者209例为对照组。CAD组中,男225例,女86例;年龄(60.5 ± 10.9)岁;体质指数(25.1 ± 3.6) kg/m^2 ;吸烟史182例;饮酒史76例;高血压史190例;高脂血症史60例;糖尿病史83例;Gensini评分46.00

(27.25,76.50)分。对照组中,男150例,女59例;年龄(61.9 ± 9.4)岁;体质指数(24.3 ± 1.9) kg/m^2 ;吸烟史59例;饮酒史34例;高血压史66例;高脂血症史25例;糖尿病史32例。两组研究对象的性别及年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象自愿参与并签署知情同意书。

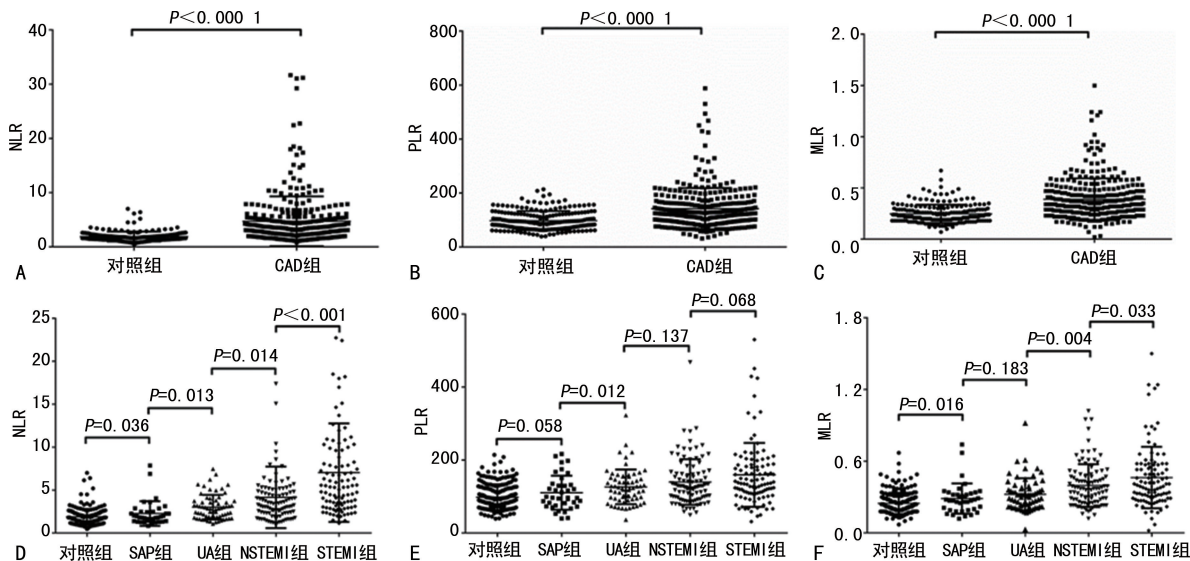
1.2 方法 收集研究对象的年龄、性别、体质指数、糖尿病史、高脂血症史、高血压史、吸烟史及饮酒史等临床资料。采集患者入院24 h内的乙二胺四乙酸抗凝血2 mL,由武汉大学中南医院检验科采用临床常规方法进行血常规检测,根据中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板计数,计算系统性炎症指数NLR、PLR及MLR,采用Gensini评分法对冠状动脉病变严重程度进行评估^[7]。

1.3 统计学处理 采用Graphpad Prism6.0及SPSS21.0软件进行数据处理及统计分析。采用Shapiro-Wilk法判断数据分布特征。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单变量及多元Logistic回归分析NLR、PLR、MLR与CAD之间的联系。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价NLR、PLR、MLR对CAD的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组NLR、PLR、MLR比较 与对照组比较,CAD组NLR、PLR、MLR明显升高($P < 0.001$);且NLR、PLR、MLR在SAP组、UA组、NSTEMI组及STEMI组中呈现逐渐升高的趋势。见图1。

2.2 CAD组NLR、PLR、MLR与Gensini评分相关性分析 CAD组NLR($r = 0.139, P = 0.018$)、PLR($r = 0.135, P = 0.025$)、MLR($r = 0.122, P = 0.036$)水平与Gensini评分呈正相关,即随着CAD患者病情严重程度增加,NLR、PLR及MLR逐渐升高。



注:A 为 CAD 组与对照组 NLR 水平比较;B 为 CAD 组与对照组 PLR 水平比较;C 为 CAD 组与对照组 MLR 水平比较;D 为 SAP 组、UA 组、NSTEMI 组、STEMI 组 NLR 水平比较;E 为 SAP 组、UA 组、NSTEMI 组、STEMI 组 PLR 水平比较;F 为 SAP 组、UA 组、NSTEMI 组、STEMI 组 MLR 水平比较。

图 1 各组 NLR、PLR、MLR 比较

2.3 Logistic 回归分析 单变量 Logistic 回归结果显示,NLR、PLR、MLR 可作为 CAD 的独立风险因素 ($P<0.05$)。在利用多元 Logistic 回归校正年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史混杂因素后,随着 NLR、PLR、MLR 的水平每增加一个单位,CAD 的发病风险分别增加 1.600 倍(调整后 OR 为 2.600,95%CI:2.035~3.323)、0.020 倍(调整后 OR 为 1.020,95%CI:1.015~1.026)和 1.342 倍(调整后 OR 为 2.342,95%CI:1.868~2.936),见表 2。

表 2 NLR、PLR、MLR 作为 CAD 独立影响因素的 Logistic 回归分析					
系统性炎症指数	参数	OR	95%CI		P
			下限	上限	
NLR	单变量分析	2.672	2.145	3.330	<0.001
	模型 1	2.829	2.233	3.585	<0.001
	模型 2	2.600	2.035	3.323	<0.001
PLR	单变量分析	1.109	1.014	1.024	<0.001
	模型 1	1.019	1.014	1.025	<0.001
	模型 2	1.020	1.015	1.026	<0.001
MLR	单变量分析	2.319	1.898	2.833	<0.001
	模型 1	2.499	2.013	3.103	<0.001
	模型 2	2.342	1.868	2.936	<0.001

注:模型 1 包括性别、年龄、体质量指数;模型 2 包括年龄、性别、体质量指数、糖尿病史、高血压史、高脂血症史、吸烟史、饮酒史。

2.4 NLR、PLR、MLR 单项及联合检测诊断 CAD 的 ROC 曲线分析 NLR 诊断 CAD 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.814(95%CI:0.778~0.850),特异度和灵敏度分别为 0.890(95%CI:0.840~0.929)、0.637(95%CI:0.581~0.690);PLR 诊断 CAD 的

AUC 为 0.717(95%CI:0.673~0.761),特异度和灵敏度分别为 0.617(95%CI:0.548~0.683)、0.736(95%CI:0.684~0.785);MLR 诊断 CAD 的 AUC 为 0.763(95%CI:0.722~0.804),特异度和灵敏度分别为 0.684(95%CI:0.617~0.747)、0.727(95%CI:0.674~0.776)。三者联合诊断 CAD 的 AUC 为 0.819(95%CI:0.783~0.854),特异度和灵敏度分别为 0.890(95%CI:0.840~0.929)、0.633(95%CI:0.577~0.687),见图 2。

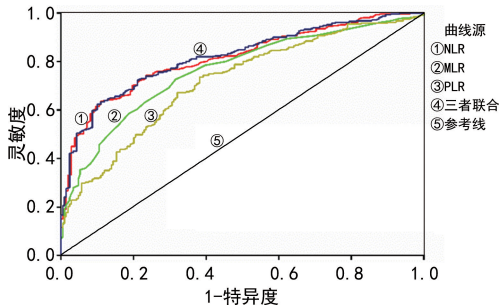


图 2 NLR、PLR、MLR 单项及联合检测诊断 CAD 的 ROC 曲线

3 讨 论

CAD 作为一种动脉粥样硬化性疾病,发病率逐年升高并有年轻化趋势。研究发现,长期大量的慢性炎症可能是 CAD 的残余风险^[8]。例如,C 反应蛋白作为机体内炎症反应的重要下游标志物之一,其水平的升高预示着心血管不良事件的发生风险增加^[9-10]。RIDKER 等^[11]的研究发现,若 C 反应蛋白水平降至 2 mg/L,心血管疾病的病死率能够下降 31%。此外,外周血白细胞及其亚型也是反映机体炎症状态的经典标志物,NLR、PLR、MLR 作为新兴的炎症指数,较传统指标能够更加全面地反映机体炎症状态。目前,NLR、PLR、MLR 已被证实与糖尿病并发动脉硬化、

心肌梗死等疾病的发生发展密切相关^[12]。这些基于血液学的炎症标志物在临床上能够被常规检测,可为医生评估患者病情提供及时、客观的信息。

本研究发现,NLR、PLR、MLR 在 CAD 组水平明显高于对照组,在 SAP 组、UA 组、NSTEMI 组及 NSTEMI 组中呈现逐渐升高的趋势,且与反映 CAD 严重程度的指标 Gensini 评分呈正相关。有研究表明,动脉粥样硬化斑块的形成是 CAD 的典型病理特征,慢性炎性反应在此过程中发挥重要作用^[13]。动脉血管内皮细胞损伤后引起中性粒细胞大量聚集,并释放肿瘤坏死因子- α (TNT- α)、白细胞介素(IL)-6 等炎症因子,促进单核细胞黏附于内皮下,并逐渐分化为巨噬细胞,后者通过吞噬氧化型低密度脂蛋白进一步加速粥样斑块的形成^[14-15]。血管内皮细胞功能障碍时,血小板被暴露的胶原和炎症介质迅速激活,黏附于血管受损部位,并与炎性细胞相互作用,进一步加速粥样斑块的发展、扩大乃至破裂,而此时免疫系统受到抑制,淋巴细胞水平降低^[16-17]。粥样斑块缓慢演变的过程在临床上常表现为 SAP,由于斑块的进一步破裂及血栓形成使其在临床上逐渐发展为 UA、NSTEMI 或 STEMI^[18]。因此,中性粒细胞、单核细胞、血小板高水平及淋巴细胞水平低水平与 CAD 的进程及严重程度密切相关,系统性炎症指数以比值的形式较单一计数能更全面地反映机体的炎症水平,可作为评估 CAD 发生、发展的潜在风险指标。尽管 SAP、UA、NSTEMI 和 STEMI 组的 NLR、PLR、MLR 呈逐渐增高的趋势,但并不是所有组间差异都有统计学意义,因此还需要大样本的数据来证实这一结论。此外,笔者还发现 NLR、PLR、MLR 三者联合诊断 CAD 的 AUC 为 0.819,特异度为 0.890,较单项指标具有更好的诊断预测价值。因此,临床上实时监测 NLR、PLR、MLR 有助于评估患者的炎症状态,减少 CAD 不良事件的发生,降低患者病死率。

综上所述,系统性炎症指数 NLR、PLR、MLR 与 CAD 严重程度呈正相关,可作为 CAD 的独立影响因素,三者联合检测对 CAD 具有良好的诊断和监测价值,对预防不良心血管事件的发生具有重要意义。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.

[2] SHRESTHA R,RAWAL L,BAJRACHARYA R,et al. Predictors of cardiac self-efficacy among patients diagnosed with coronary artery disease in tertiary hospitals in Nepal[J]. J Public Health Res,2020,9(4):1787.

[3] 殷治华,杨秀兰. 动脉粥样硬化的发病机制假说:炎症学说[J]. 山西医药杂志,2006,35(4):322-324.

[4] BAHRAMI A,LIBERALE L,REINER Z,et al. Inflammatory biomarkers for cardiovascular risk stratification in

familial hypercholesterolemia[J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol,2020,177(14):25-52.

[5] GUCLU K,CELIK M. Prognostic value of Inflammation parameters in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. Angiology,2020,71(9):825-830.

[6] LARMANN J,HANDKE J,SCHOLZ A S,et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery[J]. BMC Cardiovasc Disord,2020,20(1):230-239.

[7] WIERZBOWSKA-DRABIK K,PICANO E,SIMIERA M,et al. A head-to-head comparison of wall motion score index, force, strain, and ejection fraction for the prediction of SYNTAX and Gensini coronary scores by dobutamine stress echocardiography[J]. Kardiologia,2020,78(7/8):715-724.

[8] 高雅楠,席子惟,姜亚柯,等. 残余炎症风险在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. 中国医药,2020,15(6):957-959.

[9] YOUSUF O,MOHANTY B D,MARTIN S S,et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? [J]. J Am Coll Cardiol,2013,62(5):397-408.

[10] ITRAT A,GRIFFITH S D,ALAM S,et al. The role of very high high-sensitivity C-reactive protein levels on mortality after stroke[J]. J Neurol Sci,2017,372(12):1-5.

[11] RIDKER P M,MACFADYEN J G,EVERETT B M,et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. Lancet,2018,391(10118):319-328.

[12] WANG R T,ZHANG J R,LI Y,et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications,2015,29(2):245-249.

[13] RIDKER P M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin[J]. Eur Heart J,2016,37(22):1720-1722.

[14] GORDON S,MARTINEZ F O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. Immunity,2010,32(5):593-604.

[15] HANSSON G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med,2005,352(16):1685-1695.

[16] FUENTES F,PALOMO I,FUENTES E. Platelet oxidative stress as a novel target of cardiovascular risk in frail older people[J]. Vascul Pharmacol,2017,93(7):14-19.

[17] GISTERA A,HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis[J]. Nat Rev Nephrol,2017,13(6):368-380.

[18] 李延辉,万昕红. 冠心病研究进展系列讲座(2):冠心病的分型和病理生理机制[J]. 人民军医,2007,58(8):481-482.