

能够泛素化 IFN- λ R1, 并且 IFN- λ R1 主要与泛素分子的 63 位的赖氨酸连接。同时双荧光素酶报告基因实验的发现 TRAF6 能抑制 IFN- λ 1 引起的 ISRE 的激活。所以, 推测 TRAF6 泛素化 IFN- λ R1 后, 减弱了 IFN- λ 1 通过受体 IFN- λ R1 介导的信号途径。而对于 TRAF6 泛素化 IFN- λ R1 后, IFN- λ R1 是否能入核调节基因转录还需要开展实验进一步验证。

参考文献

- Ank N, West H, Paludan SR. IFN- λ 1: novel antiviral cytokines [J]. J Interf Cytok Res, 2006, 26 (6): 373-379
- Donnelly RP, Sheikh F, Kotenko SV, et al. The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain [J]. Leukocyte Biol, 2004, 76 (2): 314-321
- Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R [J]. Nat Immunol, 2003, 4 (1): 63-68
- Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex [J]. Nat Immunol, 2003, 4 (1): 69-77
- Xie YF, Cui YB, Hui XW, et al. Interaction of IFN λ R1 with TRAF6 regulates NF- κ B activation and IFN λ R1 stability [J]. J Cell Biochem, 2012, 113 (11): 3371-3379
- Yang WL, Wang J, Chan CH, et al. The E3 ligase TRAF6 regulates Akt ubiquitination and activation [J]. Science, 2009, 325 (5944): 1134-1138
- Mu Y, Sundar R, Thakur N, et al. TRAF6 ubiquitinates TGF β type I receptor to promote its cleavage and nuclear translocation in cancer [J]. Nat Commun, 2011, 2: 330
- Geetha T, Jiang J, Wooten MW. Lysine 63 polyubiquitination of the nerve growth factor receptor TrkA directs internalization and signaling [J]. Mol Cell, 2005, 20 (2): 301-312
- Jiao S, Zhang Z, Li CC, et al. The kinase MST4 limits inflammatory responses through direct phosphorylation of the adaptor TRAF6 [J]. Nat Immunol, 2015, 16 (3): 246-U256
- Sun L, Chen ZJ. The novel functions of ubiquitination in signaling [J]. Curr Opin Cell Biol, 2004, 16 (2): 119-126
- 杨霞, 张俊文, 黄秉仁, 等. IFN- λ R1 与 TRAF6 的相互作用及对 NF- κ B 与 ISRE 活性的影响 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43 (10): 53-58

(收稿日期: 2015-09-24)

(修回日期: 2015-10-21)

血小板淋巴细胞比率与急性冠脉综合征的相关性分析

方 钊 蒋学俊 陶 波 刘浙波 王建铭 鲁 明

摘 要 **目的** 探讨血清血小板/淋巴细胞比值与急性冠脉综合征的相关性。**方法** 冠心病的患者 263 例, 其中不稳定型心绞痛 (UA) 组患者 127 例和急性心肌梗死 (AMI) 组 136 例。另取同一时期冠脉造影正常的住院患者 53 例为对照组。检测血小板及淋巴细胞计数, 并计算 PLR, 比较 3 组临床资料、生化指标、炎症指标及 PLR 的差异。**结果** UA 组、MI 组白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、PLR 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MI 组白细胞、中性粒细胞、血小板、PLR 与 UA 组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析表明年龄、吸烟、性别、PLT、PLR 是 UA 的独立危险因素, 血小板、PLR 是 MI 的独立危险因素。**结论** 对照组、UA 组、MI 组之间 PLR 水平均有差异, PLR 值随病变程度越重越高, 高 PLR 水平可能是 ACS 的危险因素。

关键词 血小板淋巴细胞比值 急性冠脉综合征 相关性

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.013

Relationship between Platelet to Lymphocyte Ratio and Clinical Characteristics of Acute Coronary Syndrome. Fang Zhao, Jiang Xuejun, Tao Bo, et al. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To predict the association between platelet to lymphocyte ratio (PLR) and acute coronary syndrome. **Methods** Two hundred and sixty-three cases of coronary heart disease patients were enrolled in the study, including 127 cases of unstable angina (UA) patients and 136 cases of acute myocardial infarction (AMI) patients. In the same period, 53 cases of coronary angiography negative patients were taken as the control group. Platelet and lymphocyte count was detected and PLR was calculated. Clinical data, biochemical indicators, inflammatory markers and PLR with coronary artery disease of three groups were compared. **Results** Compared with

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81170307)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者: 蒋学俊, 电子信箱: jxj0102@163.com

the control group, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, PLR in UA group and MI group was increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the UA group, white blood cells, neutrophils, platelets, PLR in MI group was increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression model showed that age, smoking, sex, PLT, PLR were an independent risk factor for the UA, and platelets, PLR were an independent risk factor of MI. **Conclusion** The PLR level was increased in the control group, UA group and MI group PLR. High PLR levels may be a risk factor for ACS.

Key words Platelet lymphocyte ratio; Acute coronary syndrome; Correlation

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是由急性心肌缺血引起的一组临床综合征, 主要包括不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA)、ST 段抬高型心肌梗死 (st - segment elevation myocardial infarction, STEMI) 以及非 ST 段抬高型心肌梗死 (non - st segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)。ACS 是冠心病的严重病变类型, 病情变化进展极快, 已成为全球主要死亡的主要疾病之一^[1]。大部分 ACS 发病的主要病理基础是动脉粥样斑块处于不稳定状态, 斑块破裂或糜烂导致冠脉内血栓形成。血小板和炎症反应的激活在病变过程中起重要作用。因此, 血小板被认为是 ACS 的标志物^[2]。同时, 也有研究表明, 低淋巴细胞水平代表消极的免疫反应, 与心血管疾病的不良预后相关^[2]。

作为血小板和淋巴细胞计数组合的整合参数, 血小板淋巴细胞比率 (platelet - lymphocyte ratio, PLR) 作为一个新的潜在的炎症标志物越来越得到人们的重视。大量研究发现, PLR 与许多疾病的不良预后相关^[4-6]。Lee 等^[4]研究发现, 对于采用奥沙利铂/5 - 氟尿嘧啶 (FOLFOX) 方案治疗晚期胃癌的患者, 治疗前后 PLR 的变化不仅可以作为临床预后的独立预测指标, 而且可能有助于确定患者对治疗的敏感度。Kurtul 等^[5]研究表明, PLR 可作为急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者急诊 PCI 术后出现无复流的独立危险因素, PLR 值越高, 出现术后无复流现象可能性越大。另外有研究表明, PLR 可作为心肌梗死患者发生造影剂肾病的独立危险因素^[7]。然而, 目前临床上对 PLR 与 ACS 的相关性研究较少。本研究通过分析 ACS 患者血液血小板计数、淋巴细胞计数及血小板淋巴细胞比率, 探讨 PLR 与 ACS 的关系, 评估该比值在 ACS 患者临床诊断的预测价值, 为诊断 ACS 提供依据, 供临床医师参考。

资料与方法

1. 研究对象: 选取 2014 年 2 月 ~ 2015 年 6 月于武汉大学人民医院心内科就诊的 ACS 患者 263 例, 分为不稳定型心绞痛 (UA) 组患者 127 例和急性心机

梗死 (AMI) 组 136 例。其中 UA 组男性 112 例, 患者平均年龄 61.54 ± 10.03 岁, AMI 组男性 111 例, 患者平均年龄 60.55 ± 11.73 岁。另取同一时期冠脉造影正常的住院患者 53 例为对照组, 其中男性 33 例, 患者平均年龄 52.32 ± 5.37 岁。排除标准: 排除自身免疫性疾病、急慢性感染性疾病、肿瘤性疾病、血液系统疾病、先天性心脏病、严重的肝肾功能不全、严重的肌肉损伤及其他可能影响淋巴细胞和血小板计数的疾病。本研究经笔者医院伦理委员会审核批准, 且所有患者或家属均已签署知情同意书。

2. 研究方法: 3 组患者均在入院后 24h 内抽取肘部静脉血 5ml 送检, 用 XE - 2100 型全自动血液分析仪, 原装配套试剂测定白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEU)、血小板计数 (PLT)、淋巴细胞计数 (LYM), 计算 PLR。以全自动生化分析仪及其试剂测定总胆固醇 (TCh)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C)、空腹血糖 (FPG)、D - 二聚体、血红蛋白 (HB)、总胆红素 (TBIL)、尿素 (urea)、肌酐 (creatinine, Cr) 等。收集患者的临床资料, 包括吸烟饮酒史、脑梗死病史、高血压糖尿病病史等。

3. 统计学方法: 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 t 检验。多因素分析采用多因素 Logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般临床资料比较: 与对照组相比, UA 组及 MI 组在年龄、性别、吸烟饮酒、脑梗死、高血压及生化指标等一般资料之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性; 但在糖尿病及空腹血糖, UA 组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 组患者炎症指标比较: 与对照组相比, UA 组白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、PLR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MI 组白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、PLR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MI 组与 UA 组比较, 白细胞、中性粒细胞、血小板计数、PLR

差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患者一般临床资料比较

项目	对照组($n=53$)	UA($n=127$)	MI($n=136$)
年龄(岁)	61.26 ± 4.05	62.18 ± 6.43	62.22 ± 6.84
男性[$n(\%)$]	41(77.4)	112(88.2)	111(81.6)
吸烟[$n(\%)$]	25(47.2)	51(40.2)	69(50.7)
饮酒[$n(\%)$]	7(13.2)	29(22.8)	44(32.4)
脑梗死[$n(\%)$]	5(9.4)	6(4.7)	9(6.6)
高血压[$n(\%)$]	25(47.2)	78(61.4)	88(64.7)
糖尿病[$n(\%)$]	6(11.3)	38(29.9)*	30(22.1)
TCh(mmol/L)	4.00 ± 0.85	4.03 ± 0.9	4.16 ± 0.87
TG(mmol/L)	1.48 ± 0.92	1.68 ± 1.47	1.70 ± 0.87
HDL(mmol/L)	1.00 ± 0.32	0.92 ± 0.20*	0.97 ± 0.28 [#]
LDL(mmol/L)	2.46 ± 0.72	2.75 ± 3.14	2.46 ± 0.78
TBIL(μmol/L)	12.85 ± 6.32	13.91 ± 6.65	13.13 ± 8.32
DBIL(μmol/L)	3.85 ± 2.02	4.85 ± 2.88*	13.91 ± 6.65
Urea(mmol/L)	5.35 ± 1.69	5.82 ± 2.03	5.91 ± 2.00
Glu(mmol/L)	5.35 ± 1.26	5.97 ± 2.01*	6.55 ± 2.17*
HB(g/L)	140.52 ± 14.92	135.73 ± 15.24	137.38 ± 20.69
ALT(U/L)	30.51 ± 28.17	36.38 ± 31.43	50.67 ± 64.58

与对照组比较,* $P < 0.05$;与 UA 组比较,[#] $P < 0.05$;TCh.总胆固醇;TG.甘油三酯;HDL.高密度脂蛋白;LDL.低密度脂蛋白;TBIL.总胆红素;DBIL.直接胆红素;Urea.尿素;Glu.空腹葡萄糖;D-dimer. D 二聚体;HB.血红蛋白;ALT.丙氨酸氨基转移酶

表 2 3 组患者炎症标志比较

项目	对照组($n=53$)	UA($n=127$)	MI($n=136$)
WBC($\times 10^9$)	6.44 ± 2.03	7.49 ± 3.23*	10.14 ± 3.94* [#]
NEU($\times 10^9$)	3.97 ± 1.68	5.14 ± 2.92*	7.87 ± 3.93* [#]
PLT($\times 10^9$)	206.50 ± 45.29	198.40 ± 48.97	226.55 ± 60.64* [#]
LYM($\times 10^9$)	2.44 ± 0.41	1.75 ± 0.57*	1.45 ± 0.49*
PLR	85.49 ± 18.03	124.24 ± 50.26*	169.08 ± 66.74* [#]

与对照组比较,* $P < 0.05$;与 UA 组比较,[#] $P < 0.05$;WBC.白细胞;NEU.中性粒细胞;PLT.血小板;LYM.淋巴细胞;PLR.血小板淋巴细胞比值

3. 多因素 Logistic 回归分析:将年龄、吸烟、性别、高血压病史、血小板、PLR 纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,年龄、吸烟、性别、PLT、PLR 是 UA 的独立危险因素,血小板、PLR 是 MI 的独立危险因素。见表 3 和表 4。

表 3 Logistic 回归分析(UA 组)

项目	β	标准误	OR	95% CI	P
年龄	0.098	0.031	10.190	0.85 ~ 0.96	0.001
吸烟	1.257	0.563	4.980	1.06 ~ 10.60	0.026
男性	-1.830	0.655	7.836	1.73 ~ 22.59	0.005
高血压	0.619	0.499	1.539	0.69 ~ 4.93	0.215
PLT	0.015	0.006	5.653	1.00 ~ 1.02	0.017
PLR	0.082	0.018	21.420	0.89 ~ 0.95	0.001

PLT.血小板;PLR.血小板淋巴细胞比值

表 4 Logistic 回归分析(MI 组)

项目	β	标准误	OR	95% CI	P
年龄	0.098	0.031	10.190	0.85 ~ 0.96	0.001
吸烟	1.257	0.563	4.980	1.06 ~ 10.60	0.026
男性	-1.830	0.655	7.836	1.73 ~ 22.59	0.005
高血压	0.619	0.499	1.539	0.69 ~ 4.93	0.215
PLT	0.015	0.006	5.653	1.00 ~ 1.02	0.017
PLR	0.082	0.018	21.420	0.89 ~ 0.95	0.001

PLT.血小板;PLR.血小板淋巴细胞比值

讨 论

ACS 的病理特征为不稳定冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,在此基础上合并血小板聚集、急性血栓形成、微血管栓塞和(或)冠状动脉痉挛收缩导致心肌供氧的减少和缺血加重。虽然也可因体力活动或情绪变化等诱发,但这些诱因中止后或含服硝酸甘油只能暂时甚至不能完全缓解胸痛症状,严重者导致心肌的不可逆性损伤,发生急性心肌梗死。血小板在冠状动脉血栓的发生、发展过程具有重要作用。冠状动脉粥样硬化的各种危险因素最终都损伤动脉内膜,血管内皮细胞损伤,暴露出基膜胶原,血小板与胶原结合使血小板黏附。此外,血小板的激活可使血小板磷脂酶激活,导致血小板膜磷脂裂解从而产生花生四烯酸,进一步产生血栓素 A₂(TXA₂),TXA₂ 具有较强的促血小板聚集作用,加速动脉粥样硬化病变的发展。

临床研究发现,不稳定型心绞痛及急性心肌梗死患者血液中血小板聚集能力升高和血小板释放增加,说明了血小板功能异常及形态改变在动脉粥样硬化斑块的发生、发展中具有重要作用^[8-10]。免疫功能异常在动脉粥样硬化的发生、发展中同样也起着重要作用,Saidov 等^[11-13]研究发现,冠心病患者存在细胞免疫功能低下及体液免疫功能亢进,与冠状动脉粥样硬化的发生、发展及斑块的稳定性有关。淋巴细胞代表机体较低的免疫功能,对冠心病患者的防治诊断有一定意义。血小板淋巴细胞比值作为整合血小板和淋巴细胞所产生的新的参数,近年来得到了越来越多的重视。已有研究表明 PLR 可作为冠心病患者病情发生、发展的重要预测因子,与本研究结果相一致^[14-18]。

本研究结果显示,相比对照组,UA 组、MI 组在白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、PLR 的差异有统计学意义($P < 0.05$),且 MI 组在白细胞、中性粒细胞、血小板、PLR 的比较中显著高于 UA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同 Logistic 回归分析结果显示,PLT、

PLR 是 UA、MI 的独立危险因素,这一结果提示 PLT 对冠状动脉病情的发生、发展有促进作用,且 PLR 越高急性心肌梗死发生率也越高。

本研究作为一个单中心回顾性研究,样本量相对较少,具有一定的局限性。研究结果对临床虽具有一定的指导意义,仍需要收集更多的随机对照试验,进一步验证结果的准确性。

参考文献

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Majid E, *et al.* Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. [J]. Lancet, 2006, 367(9524):1747-1757
- 2 Morais J. Residual platelet activity in patients managed with clopidogrel: Clinical implications for the management of patients with acute coronary syndrome[J]. Rev Prob Cardiol, 2012, 31(9):555-557
- 3 Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, *et al.* Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome[J]. Mutation Research/fundamental & Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2005, 578(1-2):298-307
- 4 Lee S, Oh SY, Kim SH, *et al.* Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy[J]. Bmc Cancer, 2013, 13(2):1-11
- 5 Kurtul A, Yarlioglues M, Murat S N, *et al.* Usefulness of the platelet - to - lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST - segment elevation myocardial infarction. [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(3):342-347
- 6 Alparslan K, Sani Namik M, Mikail Y, *et al.* Association of platelet - to - lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(7):972-978
- 7 Demircelik MB, Kurtul A, Ocek H, *et al.* Association between platelet - to - lymphocyte ratio and contrast - induced nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome[J]. Cardioresenal Med, 2015, 5(2):96-104
- 8 彭杰成,严卫国. 炎症标志物与急性冠脉综合征[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(5):18-21

- 9 Alfredsson J, Lindahl TL, Gustafsson KM, *et al.* Large early variation of residual platelet reactivity in acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel: results from assessing platelet activity in coronary heart disease (APACHE) [J]. Thromb Res, 2015, 136(2):335-340
- 10 刘浙波,夏豪,王欣,等. 延长双重抗血小板治疗时间对冠心病患者疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(4):333-338
- 11 Saidov MZ, Alieva MG, Abdulaev AA, *et al.* The prognostic value of cardiospecifics changes in immune system in clinical issues of acute coronary syndrome[J]. Immunologiya, 2015, 36(2):110-115
- 12 Moro - García MA, Iglesias FL, Avanzas P, *et al.* Disease complexity in acute coronary syndrome is related to the patient's immunological status. Int J Cardiol, 2015, 189:115-123
- 13 陈晟,任甜甜. 冠心病患者免疫功能临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14):1815-1817
- 14 Gurses KM, Kocyigit D, Yalcin MU, *et al.* Enhanced Platelet Toll - like Receptor 2 and 4 Expression in Acute Coronary Syndrome and Stable Angina Pectoris[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(11):1666-1671
- 15 Akboga MK, Canpolat U, Balci KG, *et al.* Increased platelet to lymphocyte ratio is related to slow coronary flow[J]. Angiology, 2015, 115:S28-S29
- 16 Alparslan K, Sani Namik M, Mikail Y, *et al.* Association of platelet - to - lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(7):972-978
- 17 Murat U, Mehmet G, Mehmet B, *et al.* The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. [J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis An International Journal in Haemostasis & Thrombosis, 2014, 25(8):806-811
- 18 Turkmen K, Erdur FM, Ozceick F, *et al.* Platelet - to - lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil - to - lymphocyte ratio in end - stage renal disease patients. [J]. Hemodial Int, 2013, 17(3):391-396

(收稿日期:2016-01-15)

(修回日期:2016-02-17)

关于审稿专家、作者提供银行卡号的启事

由于本单位财务管理规定,今后发放稿费、审稿费要通过银行转账,希望审稿专家和发表论文的作者及时登录《医学研究杂志》网站(www.yxyjzz.cn),进入到“专家审稿”或者“作者投稿”版块,在个人介绍栏中提供银行卡号(储蓄卡或借记卡)、开户行名称、卡主姓名以及身份证号,以便及时为您发放审稿费或稿费,或者将银行卡信息发送到编辑部邮箱 yxyjzz@imicams.ac.cn。联系电话:010-52328678(尹老师)。

《医学研究杂志》编辑部