

- 9 冯继峰. 腹腔镜手术二氧化碳气腹的生理效应和肺功能保护的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2011, 4: 387 - 390
- 10 Wirth S, Biesemann A, Spaeth J, *et al.* Pneumoperitoneum deteriorates intratidal respiratory system mechanics; an observational study in lung - healthy patients[J]. *Surg Endosc.* 2017, 31: 753 - 760
- 11 张化莲. 妇科腹腔镜手术不同气腹压力变化对细胞炎症因子 IL - 1 的影响[J]. 中国妇幼保健, 2012, 26(27): 4144 - 4145
- 12 刘明亮. 不同气腹压力对腹腔镜胆囊切除术后肝功能、炎症因子及免疫功能的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(8): 1156 - 1158
- 13 Xingwei X, Xin G, Peng Z, *et al.* Low - dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO₂ pneumoperitoneum in rats[J]. *Clin Invest Med*, 2014, 37: E124
- 14 Liao CC, Kau YC, Ting PC, *et al.* The effects of volume - controlled and pressure - controlled ventilation on lung mechanics, oxidative stress, and recovery in gynecologic laparoscopic surgery[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 23(3): 410 - 417
- 15 Dalgic T, Oymaci E, Bostanci EB, *et al.* Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on postoperative adhesion formation and oxidative stress in a rat cecal abrasion model[J]. *Int J Surg*, 2015, 21: 57 - 62
- 16 Chai XQ, Ma J, Xie YH, *et al.* Flurbiprofen axetil increases arterial oxygen partial pressure by decreasing intrapulmonary shunt in patients undergoing one - lung ventilation[J]. *J Anesth*, 2015, 29: 881 - 886
- 17 Abdel - Aziz AA, Al - Badr AA, Hafez GA. Flurbiprofen[J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2012, 37: 113 - 181
- 18 虞雪融, 黄宇光, 杜金, 等. 氟比洛芬酯对腹腔镜妇科手术患者内分泌及炎症反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 12(27): 1173 - 1175
- 19 安礼俊, 胡伟, 刘海林, 等. 氟比洛芬酯对妇科腹腔镜手术患者血浆细胞因子和应激反应的影响[J]. 重庆医学, 2014, 16: 2059 - 2060
- 20 安小虎, 徐韬, 余大松. 氟比洛芬酯不同给药时机对妇科腹腔镜术后镇痛效果的影响[J]. 上海医学, 2013, 12(36): 1006 - 1008
- 21 陈国英, 徐聪琴, 郑翠萍, 等. 氟比洛芬酯保护心肺转流术后急性肺损伤的机制研究[J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(2): 1 - 6
- (收稿日期: 2018 - 04 - 12)
- (修回日期: 2018 - 04 - 19)

淋巴与单核细胞比值和冠状动脉狭窄程度关系探讨

胡 登 张丽娟 陈 鑫 王智泉

摘 要 目的 研究淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte - to - monocyte ratio, LMR)与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的关系, 探讨 LMR 对冠状动脉狭窄程度的预测作用。**方法** 回顾性分析笔者医院 2016 年 1 月 ~ 2017 年 7 月首次行冠状动脉造影的患者 654 例, 通过冠脉造影结果进行 Gensini 评分并分成低分组 369 例和高分组 285 例, 使用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析。**结果** 心肌梗死组 LMR 明显低于非心肌梗死组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。高分组 LMR 较低分组低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示 LMR 是高 Gensini 积分的独立危险因素。ROC 曲线显示 LMR 的曲线下面积为 0.612, 当 LMR 为 2.496, 其诊断效率最高, 敏感度为 83.7%。**结论** LMR 与心肌梗死有关, 且能够预测冠状动脉狭窄程度。

关键词 淋巴细胞与单核细胞比值 冠心病 Gensini 积分

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.034

Relationship between Lymphocyte - to - monocyte Ratio and Severity of Coronary Artery Stenosis. Hu Deng, Zhang Lijuan, Chen Xin, *et al.* Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei 430071, China

Abstract Objective To investigate the relationship between the lymphocyte to monocyte ratio(LMR) and coronary heart disease, and discuss predictive value in the severity of coronary artery stenosis. **Methods** We collected patients who underwent coronary arteriography for the first time from Jan. 2016 to Jul. 2017 retrospectively. According to the results of coronary angiography, a total of 654 patients were divided into two groups: low score group($n = 369$) and high score group($n = 285$). **Results** LMR in myocardial infarction group was lower than nonmyocardial infarction group($P < 0.01$). The LMR in higher score group was lower than that in the lower score group($P < 0.01$). In multivariate logistic regression analyses, LMR was a independent predictor of high Gensini score. In addition, a cut - off value of LMR in predicting high Gensini was 2.496 with sensitivity of 83.7%. **Conclusion** LMR is associated with myocardial infarction and can predict the degree of coronary stenosis.

Key words Lymphocyte - to - monocyte ratio; Coronary heart disease; Gensini score

作者单位: 430071 武汉大学中南医院

通讯作者: 王智泉, 电子邮箱: 2455098577@qq.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是全世界一种常见病、多发病,其致死率及致死率严重影响了人类的社会生活。在美国,因心血管死亡的人数约160万,占死亡总人数的30%^[1]。而在欧洲,冠心病的死亡人数也较多,每年约180万人^[2]。我国随着老龄化和冠心病危险因素的广泛流行,冠心病的发生率和病死率逐年上升,给社会和国家增加了巨大的经济负担。冠状动脉粥样硬化是冠心病的基础,它与冠心病的发生和发展分不开。目前认为,冠状动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,慢性炎症导致了内皮的损伤,使得内皮细胞功能失代偿,从而导致动脉粥样斑块形成^[3]。近年来,有研究表明淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)与冠脉慢复流及冠心病有关,它是一种新的炎症指标^[4]。本研究通过收集患者入院后24h内的淋巴细胞计数与单核细胞计数,探讨LMR与首诊冠心病的关系,并研究LMR是否与冠状动脉狭窄程度有关。

对象与方法

1. 对象:回顾性收集2016年1月~2017年7月于武汉大学中南医院内科住院并行冠状动脉造影的患者654例,患者年龄34~87岁。以1979年WHO冠心病诊断标准为依据进行诊断,其中正常者有116例,稳定性心绞痛患者有229例,不稳定性心绞痛患者有82例,急性非ST段抬高型心肌梗死患者有93例,急性ST段抬高型心肌梗死患者有134例。收集过程中需排除以下情况:急性感染,恶性肿瘤,自身免疫性疾病,肝脏肾脏功能不全,近期使用激素,造血系统疾病,3个月内严重外科手术和严重创伤,既往有冠心病病史。

2. 方法:患者入院后采集相关病史信息,如性别,年龄,高血压病史,糖尿病病史,吸烟饮酒史等,当日行十二导联心电图检查,并于次日清晨空腹(禁食10h)采肘静脉血,送检血常规、高敏肌钙蛋白、肝肾功能电解质、血脂等生化指标。冠状动脉评价方法:经2名有经验丰富的心内科介入医师采用Judkin's法行左、右冠状动脉造影并评定造影结果,以任何冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$,作为冠心病诊断标准,再根据临床症状以及心电图、高敏肌钙蛋白等指标将冠心病分类。冠状动脉狭窄程度通过Gensini积分来评定,根据Gensini积分系统,对每支血管病变程度进行评分,再计算总积分^[5]。根据Gensini积分将研究对象分为两组,低分组 ≤ 30 分,高分组 > 30 分,其中低分组369例,高分组258例。

3. 统计学方法:应用SPSS 23.0统计学软件进行

统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分比(%)表示。用Kolmogorov-Smirnov检验来检验计量资料是否符合正太分布,符合正太分布的计量资料两组间比较可用 t 检验,不符合正太分布的计量资料两组间比较采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析时,若相关资料满足正太分布可用Pearson相关分析,若相关资料不满足正太分布则用Spearman相关分析。多因素分析采用Logistic回归分析,诊断效率的判断用ROC曲线分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床一般资料比较:将纳入患者根据是否诊断为心肌梗死分为两组,一组为心肌梗死组(包括急性非ST段抬高型心肌梗死患者和急性ST段抬高型心肌梗死患者),另一组为非心肌梗死组(包括正常患者、稳定性心绞痛患者及不稳定性心绞痛患者),其中心肌梗死组227例,非心肌梗死组427例。心肌梗死组心血管病传统危险因素中,年龄低于非心肌梗死组,男性、吸烟等比例均高于非心肌梗死组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。血液指标方面,心肌梗死组的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、单核细胞计数(M)、尿酸、LDL-C均高于非心肌梗死组,差异有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。心肌梗死组在淋巴细胞计数(L)、HDL-C、LMR均低于非心肌梗死组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表1。

2. 冠脉Gensini高分组与低分组心血管病传统危险因素及血液学指标的比较:高分组在男性比例、吸烟比例方面均明显高于低分组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。血液指标方面,高分组的肌酐、尿素氮、尿酸、LDL-C、单核细胞均高于低分组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而高分组的LMR、HDL-L、钙、磷均低于低分组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表2。

3. 高冠脉Gensini积分的危险因素分析:将上述危险因素纳入多因素Logistic回归模型中,结果显示男性、低HDL-L、低LMR是高冠脉积分的危险因素。详见表3。

4. LMR与Gensini积分的相关性分析:把LMR与Gensini积分行Spearman相关性分析,结果显示LMR与冠脉Gensini积分呈负相关($r = -0.192$, $P < 0.01$),即表明LMR越低, Gensini积分越高,冠状动脉狭窄程度越高。

表 1 心肌梗死组与非心肌梗死组一般资料分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	心肌梗死组($n=227$)	非心肌梗死组($n=427$)	P
年龄(岁)	60.58 ± 11.55	62.79 ± 9.72	<0.05
男	192(84.6)	264(61.8)	<0.01
高血压病	124(54.6)	250(58.5)	0.335
糖尿病	47(20.7)	70(16.4)	0.171
吸烟	119(52.4)	142(33.3)	<0.01
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.50 ± 3.50	6.17 ± 1.78	<0.01
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	7.19 ± 3.33	3.79 ± 1.51	<0.01
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.58 ± 0.74	1.75 ± 0.59	<0.01
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	0.61 ± 0.34	0.46 ± 0.17	<0.01
尿素氮(mmol/L)	5.67 ± 1.64	5.55 ± 1.58	0.197
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	78.66 ± 27.51	73.27 ± 18.93	<0.05
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	368.32 ± 112.09	338.46 ± 101.42	<0.01
钙(mmol/L)	2.17 ± 0.17	2.22 ± 0.14	<0.01
磷(mmol/L)	1.00 ± 0.27	1.11 ± 0.22	<0.01
ALP(U/L)	74.24 ± 21.61	70.02 ± 23.77	<0.05
胆固醇(mmol/L)	4.47 ± 1.05	4.35 ± 1.10	0.099
甘油三酯(mmol/L)	1.99 ± 1.61	1.81 ± 1.36	0.181
LDL-C(mmol/L)	2.89 ± 0.87	2.65 ± 0.89	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.11 ± 0.33	1.23 ± 0.34	<0.01
LMR	3.06 ± 1.84	4.13 ± 1.79	<0.01

ALP. 碱性磷酸酶;LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;LMR. 淋巴细胞与单核细胞比值

表 2 Gensini 高分组与低分组临床资料分析

项目	低分组(369)	高分组(285)	P
男性[$n(\%)$]	219(59.3)	236(92)	<0.01
吸烟[$n(\%)$]	125(33.9)	136(47.7)	<0.01
尿素氮(mmol/L)	5.43 ± 1.55	5.81 ± 1.65	<0.01
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	73.09 ± 19.96	77.80 ± 25.02	<0.05
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	340.46 ± 108.14	359.66 ± 102.61	<0.01
钙(mmol/L)	2.22 ± 0.14	2.19 ± 0.14	<0.01
磷(mmol/L)	1.11 ± 0.22	1.04 ± 0.27	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.67 ± 0.86	2.82 ± 0.91	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.24 ± 0.34	1.12 ± 0.33	<0.01
L($\times 10^9/L$)	1.72 ± 0.59	1.65 ± 0.72	0.083
M($\times 10^9/L$)	0.47 ± 0.19	0.57 ± 0.28	<0.01
LMR	4.05 ± 1.94	3.38 ± 1.73	<0.01

LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;
L. 淋巴细胞;M. 单核细胞;LMR. 淋巴细胞与单核细胞比值

表 3 高冠脉 Gensini 积分的危险因素

变量	OR	95% CI	P
性别	2.706	1.722 ~ 4.251	0.001
HDL-C	0.447	0.230 ~ 0.868	0.017
LMR	0.843	0.760 ~ 0.934	0.001

OR. 优势比;CI. 可信区间;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;LMR. 淋巴细胞与单核细胞比值

5. 利用 ROC 曲线探索 LMR 诊断高冠脉 Gensini 积分的效率:ROC 曲线显示面积为 0.612 (95% CI

0.568 ~ 0.665), 详见图 1。当 LMR 为 2.496, 其诊断效率最高, 敏感度为 83.7%, 特异性为 34.0%。

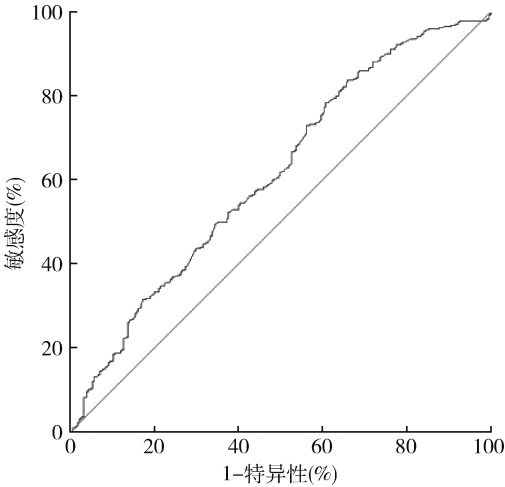


图 1 LMR 诊断冠心病患者 Gensini 积分高低的 ROC 曲线

讨 论

冠心病是一种由年龄、性别、吸烟、高血压病、糖尿病等多个危险因素所致的血管性疾病。冠状动脉粥样硬化是其发病基础。目前研究表明,冠状动脉粥样硬化是由血管内壁的慢性炎性反应造成的^[6]。很多研究发现,白细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值、hs-CRP 等炎性指标与冠心病相关^[7,8]。但是,

此类指标在诊断冠心病及其预后有局限性,因为各系统的感染及炎症均会影响其准确性。近年来,LMR作为机体内炎性细胞的代表性指标已成为新的生物学标志物。它不仅与淋巴瘤、肺癌等恶性肿瘤相关,而且与冠心病有关^[9~11]。

本研究显示,心肌梗死组与非心肌梗死组比较,淋巴细胞计数显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。其原因可能是,当人体处于应激状态时,机体会产生大量的激素和儿茶酚胺,致使NK细胞活性增高,从而使淋巴细胞计数下降^[12]。另外,淋巴细胞计数的下降与心血管疾病的预后有关^[13]。Widmer等^[14]也同样发现,淋巴细胞的减少与心肌梗死后严重的心血管事件有关。不同的炎性细胞在动脉粥样硬化发生、发展中占着举足轻重的地位,其中单核细胞也与动脉硬化有关^[15]。单核细胞是一种慢性炎性细胞,它能够黏附聚集在血管内壁细胞,并产生肿瘤坏死因子、白介素1、白介素6等炎性因子,损伤血管内皮,增加斑块形成的风险,同时,单核细胞能激活血小板,形成单核细胞-血小板聚集物,从而增加血栓形成的风险^[16~18]。近年来,LMR是淋巴细胞与单核细胞结合的一种新的炎性指标,已有研究证明其实用性。如Silva等^[19]认为LMR对心力衰竭患者的死亡有预测价值。在冠状动脉无复流方面,LMR也与其有关。Kurtul等^[20]发现,LMR是ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后无复流的高危因素。

相关研究表明,LMR还与冠心病患者预后有关。Wang等^[21]进行了一项前瞻性研究,研究人群为306例ST段抬高型心肌梗死的患者,平均随访时间为21个月,发现当LMR下降时,非致死性心肌梗死及心血管病死率明显增加。Kiris等^[22]连续收集了318例急性ST段抬高型心肌梗死首诊PCI患者,并采集了入院后48h内的LMR,平均随访时间为36个月,研究发现当LMR越低时,病死率越高,呈负相关。其原因可能是心肌梗死后,患者自身机体对心肌缺血产生很强的炎性反应,炎症会导致心室重构,而心室重构会影响预后^[23,24]。而LMR是近年来一种新生的炎性指标,它的降低程度可能反应了机体炎性反应程度,所以LMR能够间接地判断心肌梗死患者的预后。本研究证明了LMR与冠脉Gensini积分呈负相关,冠脉Gensini积分也能够预测心肌梗死患者的预后^[25],从而可能从冠状动脉狭窄程度方面解释了LMR与心肌梗死预后的关系。

本研究已通过冠脉Gensini积分高低进行分组,

高Gensini积分(Gensini积分 >30)的患者LMR明显低于低Gensini积分(Gensini积分 ≤ 30)的患者,这说明LMR与冠状动脉狭窄程度相关,能够预测患者冠状动脉狭窄程度。其原因可能是多种心血管危险因素作用于血管内皮细胞,导致内皮下氧自由基增多,低密度脂蛋白化学结构发生改变,由自身蛋白成分转变为抗原,被单核细胞转化的巨噬细胞吞噬,启动动脉粥样硬化,同时,血管内皮细胞受刺激后释放黏附分子,介导单核细胞及淋巴细胞的黏附,导致动脉粥样硬化进一步加重,导致血管狭窄。Logistic回归分析发现LMR与男性、HDL-C同为冠状动脉狭窄的独立危险因素。为了更好地在临床工作中使用LMR这一指标,本研究还通过分析ROC曲线得出LMR最佳临界值,当LMR取2.496时,其敏感度达83.7%。因此,LMR不仅能判断心肌梗死患者的预后,还能判断冠状动脉的狭窄程度,在冠脉造影之前初步判断冠状动脉的狭窄程度,对临床工作有一定的帮助。

本研究局限性为回顾性研究,LMR对冠心病患者冠状动脉狭窄程度的预测需要大样本、多中心研究进一步证实;其次,本研究仅分析入院后第2天的LMR值,未对LMR值进行动态观察,住院期间LMR值的动态演变与冠脉狭窄程度的关系尚未研究;此外,LMR值联用其他炎性指标(白细胞介素6等)能否更加准确预测冠脉狭窄程度值得进一步探讨。

综上所述,淋巴细胞与单核细胞比值在临床工作中简单易获取,受各种感染的影响较小,能够判断冠状动脉狭窄程度及心肌梗死预后,有助于临床工作的进行,也有利于基层医院对冠心病患者冠脉情况的初步判断,对我国的分级诊疗制度有积极意义。

参考文献

- Ordunez P, Prieto-Lara E, Pinheiro Gawryszewski V, et al. Premature mortality from cardiovascular disease in the Americas - Will the goal of a decline of "25% by 2025" be met? [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141685
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 [J]. Eur Heart J, 2016, 37(42): 3232-3245
- Vita JA, Keaney JF, Jr, Larson MG, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study [J]. Circulation, 2004, 110(23): 3604-3609
- Yayla Ç, Akboğa MK, Gayretli Yayla K, et al. A novel marker of inflammation in patients with slow coronary flow: lymphocyte-to-monocyte ratio [J]. Biomark Med, 2016, 10(5): 485-493
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 519(3):