

新型炎症指标对冠状动脉疾病的诊断预测价值

范文俊 刘静怡 史 菲 张爱文 司月乔 高秀鑫 孙王乐贤

摘 要 **目的** 本研究旨在探讨新型炎症指标系统免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(NHR)对冠状动脉心脏病(CAD)的诊断预测价值。**方法** 纳入2018年1月~2019年11月于承德医学院附属医院住院,符合纳入标准的患者472例为研究对象,根据冠状动脉CT血管造影(CCTA)或冠脉造影(CAG)结果,将所有研究对象分为稳定型心绞痛(SAP)组($n=159$)、急性冠脉综合征(ACS)组($n=159$)和非CAD组($n=154$)。收集所有患者的临床资料,计算SII、NHR。用受试者工作特征曲线(ROC)确定各炎症指标的最佳诊断界值。建立多因素二元Logistic回归模型分析CAD的危险因素。分析炎症指标与冠脉病变严重程度相关性。**结果** SAP组NHR、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、SII的水平均较非CAD组高(P 均 <0.05)。NHR、NLR、SII和MHR的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为0.691、0.638、0.630和0.570(P 均 <0.05)。ACS组NHR、NLR和SII中位数均较非CAD组高,NHR、NLR和SII的AUC分别为0.597、0.610和0.621(P 均 <0.05)。NHR、NLR、SII与Gensini评分均呈正相关(P 均 <0.05)。**结论** SII、NHR升高均为CAD独立危险因素,有望成为CAD诊断的新型标志物。

关键词 系统免疫炎症指数 中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值 冠状动脉心脏病 诊断预测价值

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.018

Diagnostic and Predictive Value of the Novel Inflammatory Markers on Coronary Artery Disease. Fan Wenjun, Liu Jingyi, Shi Fei, et al. Chengde Cardiovascular Institute & Division of Cardiology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei 067000, China

Abstract **Objective** To explore the diagnostic and prognostic value of the novel inflammatory markers systemic immune – inflammation index (SII) and neutrophil to high – density lipoprotein cholesterol ratio (NHR) on coronary artery disease (CAD). **Methods** A total of 472 inpatients were enrolled from January 2018 to November 2019 in the Affiliated Hospital of Chengde Medical University. All of them were divided into the SAP group ($n=159$), the ACS group ($n=159$), and the non – CAD group ($n=154$), according to coronary computed tomographic angiography (CCTA) or coronary angiography (CAG) results. The clinical and laboratory data of all the subjects were collected by the postgraduates. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis and Logistic regression analysis was conducted to assess the optimal cutoff and value of SII and NHR for predicting CAD. The correlation between inflammatory markers and the severity of coronary artery disease was analyzed. **Results** NHR, monocyte to high – density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and SII levels in the SAP group were significantly higher than those in the non – CAD group (all $P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of the NHR, NLR, SII, and MHR was 0.691, 0.638, 0.630, 0.570, respectively (all $P < 0.05$). NHR, NLR, SII levels in the ACS group were significantly higher than those in the non – CAD group (all $P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of the NHR, NLR, SII was 0.597, 0.610, 0.621, respectively (all $P < 0.05$). NHR, NLR, SII levels were all positively correlated with Gensini scores (all $P < 0.05$). **Conclusion** Increase in SII and NHR values are all independent risk factors for CAD, which is expected to become novel inflammatory markers for the diagnosis of CAD.

Key words Systemic immune – inflammation index; Neutrophil to high – density lipoprotein cholesterol ratio; Coronary artery disease; Diagnosis

我国冠状动脉心脏病(coronary artery disease, CAD)的发生率和病死率仍逐年攀升,为中老年人

的首要死亡原因^[1]。炎症和脂质代谢异常在斑块破裂和动脉粥样硬化中发挥重要的作用^[2,3]。炎症细胞和免疫细胞,包括中性粒细胞、血小板、单核细胞和淋巴细胞与CAD的发病密切相关^[3~5]。已有研究表明,相关指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞与淋

基金项目:河北省科学技术厅指令性计划项目(17277769D)

作者单位:067000 承德医学院附属医院心脏内科、承德市中心血管病研究所

通讯作者:孙王乐贤,电子信箱:lixiansun01@126.com

巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)对 CAD 的诊断具有预测价值^[6-9]。本研究旨在探讨新型炎症指标系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)以及中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio, NHR)对 CAD 的诊断预测价值。

对象与方法

1. 研究对象:连续入选 2019 年 1 月~2019 年 11 月于承德医学院附属医院住院,疑似稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)、符合纳入标准的患者 313 例为研究对象,根据冠状动脉 CT 血管造影(coronary computed tomographic angiography, CCTA)结果,将所有研究对象分为 SAP 组($n=159$)和非 CAD 组($n=154$)。同时入选 2018 年 1 月~2018 年 6 月于笔者医院心脏内科住院且行经皮冠状动脉介入治疗的 ACS 患者 553 例,通过 Excel 建立数据库,标记 1~553 例患者的病案号,对应生成随机号 553 个,然后将随机号从小到大升序排列,取随机号前序 159 例患者纳入 ACS 组。CAD 组纳入标准:临床诊断为 SAP 或 ACS。临床诊断 SAP 标准参考 2013 年欧洲心脏病协会稳定型心绞痛诊疗指南,均接受 CCTA 检查^[10]。CCTA 诊断 SAP 的标准参考 2013 年欧洲心脏病协会稳定型心绞痛诊疗指南:冠状动脉主干或主要分支任一或多支管腔狭窄 $\geq 50\%$ ^[10];ACS 的分型包括急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)。冠状动脉造影诊断 CAD 的标准为冠状动脉主干或其分支管腔狭窄 $\geq 50\%$ ^[11,12]。排除标准:①其他病因导致的胸痛,如主动脉夹层、缩窄性心包炎或肥厚型心肌病等;②结缔组织病合并冠状动脉血管炎;③感染性疾病;④血液系统疾病。该研究已获得笔者医院医学伦理学委员会批准。

2. 方法:临床资料收集,包括一般人口学特征、临床特征,以及检查检验结果等,建立 Excel 数据库。具体包括基线人口学特征(年龄、性别、身高、体重和体重指数)、经典危险因素(高血压病、2 型糖尿病、血脂异常、吸烟史、缺血性脑卒中等)、体格检查资料(入院时收缩压、舒张压)和辅助检查检验(入院时超声心动图、血常规、血脂、血生化、空腹血

糖等)。

3. 主要危险因素的界定:①高血压病:在未使用降压药物的情况下,静息状态下非同日 3 次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg(1mmHg=0.133kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或患者既往诊断高血压史^[13];②血脂异常:血清总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 < 1.0 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.4 mmol/L,或甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L;或既往确诊血脂异常^[14];③2 型糖尿病:糖尿病症状+随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血浆血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验中 2h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[15];④吸烟史:按 1984 年世界卫生组织的标准,即每天吸烟 1 支以上,持续 1 年以上;⑤缺血性脑卒中:短暂性脑缺血发作、脑梗死,根据既往住院的病史或入院后确诊为急性脑卒中;⑥ CAD 家族史:患者父母及其他一级亲属曾确诊为 CAD。

4. 实验室检查:患者入院后次日晨采取空腹血清 2ml,笔者医院检验科工作人员统一使用全自动生化分析仪(贝克曼 AU 5800)进行血脂等常规生化检测,用全自动血细胞分析仪(希森美康 XE-2100)进行血常规检测,常规每天进行室内质控,确保测量结果的准确,双人核对发布检验报告。SII 为血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)^[16]。NHR 为中性粒细胞数($\times 10^9/L$)与高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)比值^[3]。

5. CCTA 图像采集:所有研究对象均在承德医学院附属医院放射科使用 128-MDCT 扫描系统进行 CCTA 检查,放射科医生发送诊断报告。

6. 冠状动脉狭窄程度评估:冠状动脉造影目前仍是冠心病诊断金标准,采用 Judkins 法,由心脏内科介入组医生完成。Gensini 评分为目前国际公认的定量评价冠状动脉狭窄程度的方法。赋分原则:冠状动脉狭窄 $\leq 25\%$ 记 1 分,狭窄 26%~50%记 2 分,狭窄 51%~75%记 4 分,狭窄 76%~90%记 8 分,狭窄 91%~99%记 16 分,完全闭塞记 32 分。每个病变评分乘以系数,依据冠状动脉狭窄部位对心肌供血的重要性,乘以相应权重系数。左主干乘以 5,左前降支近段、回旋支近段乘以 2.5,左前降支中段乘以 1.5,右冠状动脉远段、冠状动脉左前降支动脉的后外侧、第 1 对角支、回旋支中远段、钝缘支乘以 1,其他节段均乘以 0.5。各节段冠状动脉狭窄病变的分数总和即为 Gensini 评分,分值越高表明冠状动脉狭窄程度越重。

7. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。定量资料的正态性检验选择 *Kolmogorov-Smirnova* 检验,定量资料符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较选择 *t* 检验;偏态分布的定量资料用中位数四分位数间距 [*M*(*Q*₁, *Q*₃)]表示,两组间比较选择 *Mann-Whitney U* 检验。偏态分布的定量资料相关性分析采用 *Spearman* 秩相关分析。定性资料采用率或构成比 [*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验。用受试者工作特征曲线(ROC)确定各炎性指标的最佳诊断界值。建立多因素二元 *Logistic* 回归分析 CAD 的危险因素,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. CAD 组与非 CAD 组患者的基线特征比较: SAP 组男性、体重指数(BMI) $\geq 28\text{kg/m}^2$ 、入院收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和有吸烟史患者占比,以及高血压病、血脂异常、2 型糖尿病和心血管病家族史的发病率均较非 CAD 组高(*P* 均 < 0.05)。ACS 组男性、入院收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和有吸烟史患者占比均较非 CAD 组高(*P* 均 < 0.05,表 1)。

2. CAD 组与非 CAD 组外周血细胞计数与炎性标志物的比较:SAP 组白细胞和中性粒细胞中位数较

表 1 SAP 组、ACS 组与非 CAD 组患者的基线特征 [*n*(%)]

项目	SAP 组 (<i>n</i> = 159)	ACS 组 (<i>n</i> = 159)	非 CAD 组 (<i>n</i> = 154)
男性	109(68.6) *	107(67.3) *	77(50.0)
年龄 ≥ 60 岁	79(49.7)	83(52.2)	73(47.4)
BMI $\geq 28\text{kg/m}^2$	21(25.3) *	-	19(13.9)
吸烟史	86(54.1) *	91(57.2) *	58(37.7)
心血管病家族史	20(12.6) *	17(10.7)	9(5.8)
高血压病	117(73.6) *	105(66.0)	90(58.4)
血脂异常	124(78.0) *	15(9.4) *	95(61.7)
2 型糖尿病	89(56.0) *	49(30.8)	45(29.2)
缺血性脑卒中	42(26.4)	15(9.7) *	37(24.0)
入院收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$	80(50.3) *	85(53.5) *	59(38.6)
入院舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$	46(28.9)	41(25.8)	42(27.5)
总胆固醇 $\geq 5.2\text{mmol/L}$	29(19.1)	33(20.8)	26(20.8)
甘油三酯 $\geq 1.7\text{mmol/L}$	70(46.1)	65(40.9)	56(44.8)
高密度脂蛋白胆固醇 $< 1.0\text{mmol/L}$	74(48.7)	39(24.5) *	57(45.6)
低密度脂蛋白胆固醇 $\geq 3.4\text{mmol/L}$	24(15.8)	13(8.2)	15(12.0)

与非 CAD 组比较, * *P* < 0.05

非 CAD 组高。NHR、MHR、NLR、SII 中位数均较非 CAD 组高。ACS 组白细胞和中性粒细胞中位数较非 CAD 组高。NHR、NLR、SII 中位数均较非 CAD 组高(*P* 均 < 0.05,表 2)。

表 2 SAP 组、ACS 组与非 CAD 组外周血细胞计数与炎性标志物的比较 [*M*(*Q*₁, *Q*₃), $\bar{x} \pm s$]

项目	SAP 组(<i>n</i> = 159)	ACS 组(<i>n</i> = 159)	非 CAD 组(<i>n</i> = 154)
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	6.65(5.31,8.08) *	7.31(6.01,8.75) *	6.03(4.99,7.31)
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	215.93 $\pm$ 53.82	227.00(190.00,262.00)	230.48 $\pm$ 71.56/223.00(181.75,268.25)
中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	4.12(3.25,5.55) *	4.76(3.70,7.13) *	3.80(3.07,4.71)
淋巴细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	1.78(1.31,2.17)	1.60(1.11,2.13)	1.60(1.32,2.08)
单核细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	0.42(0.34,0.54)	0.36(0.25,0.48) *	0.38(0.30,0.51)
NHR($\times 10^9$)	4.99(3.58,8.46) *	4.21(3.07,6.54) *	3.67(2.72,4.79)
MHR($\times 10^9$)	0.42(0.29,0.64) *	0.31(0.19,0.42) *	0.36(0.24,0.52)
MLR	0.26(0.19,0.38)	0.22(0.17,0.29)	0.24(0.17,0.31)
PLR	143.86(110.22,215.23)	144.07(103.11,207.87)	139.04(107.41,174.63)
NLR	3.22(2.08,6.18) *	2.82(1.93,6.28) *	2.24(1.84,3.27)
SII($\times 10^9/\text{L}$)	687.72(423.12,1423.12) *	649.14(414.00,1401.11) *	534.22(365.08,766.93)

与非 CAD 组比较, * *P* < 0.05

3. CAD 患者炎性标志物的 ROC 曲线分析:SAP 组 NHR、NLR、SII、MHR 的最佳诊断界值分别为 4.70×10^9 、3.67、863.19 $\times 10^9$ 、0.31 $\times 10^9$, AUC 分别为 0.691(95% CI: 0.630 ~ 0.752, *P* = 0.000)、0.638(95% CI: 0.576 ~ 0.700, *P* = 0.000)、0.630(95% CI: 0.568 ~ 0.693, *P* = 0.000)、0.570(95% CI: 0.503 ~ 0.638, *P* = 0.045)。ACS 组 NHR、NLR、SII 的最佳诊断界值分别为 6.28×10^9 、4.47、1086.68 $\times 10^9$, AUC

分别为 0.597(95% CI: 0.531 ~ 0.662, *P* = 0.005)、0.610(95% CI: 0.547 ~ 0.673, *P* = 0.000)、0.621(95% CI: 0.558 ~ 0.683, *P* = 0.000,表 3)。

4. CAD 多重危险因素 *Logistic* 分析:以有无 SAP 为因变量。自变量选择:纳入经单因素筛选 *P* < 0.05 的变量:性别、有无 2 型糖尿病、有无高血压病、有无血脂异常、有无 SII 升高、有无 NHR 升高、有无 NLR 升高,采用 Forward Conditional 模式进入模型,优化拟合

表 3 SAP 患者血液炎症标志物的 ROC 曲线分析

项目	SAP						ACS					
	AUC	95% CI	P	敏感度 (%)	特异性 (%)	界值	AUC	95% CI	P	敏感度 (%)	特异性 (%)	界值
NHR(×10 ⁹)	0.691	0.630 ~ 0.752	0.000	55.9	74.4	4.70	0.597	0.531 ~ 0.662	0.005	27.7	91.2	6.28
NLR	0.638	0.576 ~ 0.700	0.000	43.9	83.8	3.67	0.610	0.547 ~ 0.673	0.000	35.2	92.9	4.47
SII(×10 ⁹ /L)	0.630	0.568 ~ 0.693	0.000	42.0	84.4	863.19	0.621	0.558 ~ 0.683	0.000	34.6	91.5	1086.68
MHR(×10 ⁹)	0.570	0.503 ~ 0.638	0.045	71.7	40.8	0.31	—	—	—	—	—	—

SAP 二元多因素 *Logistic* 回归模型。模型 1 中,男性、2 型糖尿病、高血压病、血脂异常、SII≥863.2 ×10⁹ 均为 SAP 独立危险因素,模型 2 中,男性、2 型糖尿病、高血压病、NHR≥4.70 ×10⁹ 均为 SAP 独立危险因素,模型 3 中,男性、2 型糖尿病、血脂异常、NLR≥3.67 均为 SAP 独立危险因素(表 4)。ACS 多重危险

因素 *Logistic* 分析:模型 1 中,吸烟史、高血压病、SII≥1086.68 ×10⁹ 均为 ACS 独立危险因素,模型 2 中,吸烟史、高血压病、NHR≥6.28 ×10⁹ 均为 ACS 独立危险因素,模型 3 中,吸烟史、高血压病、NLR≥4.47 均为 ACS 独立危险因素(表 5)。

表 4 SAP 危险因素 Logistic 回归分析

项目	模型 1			模型 2			模型 3		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
男性	2.374	1.405 ~ 4.011	0.000	2.089	1.209 ~ 3.609	0.008	2.381	1.417 ~ 4.000	0.001
2 型糖尿病	2.775	1.643 ~ 4.686	0.000	2.630	1.539 ~ 4.495	0.000	2.936	1.748 ~ 4.930	0.000
高血压病	1.758	1.029 ~ 3.005	0.039	2.009	1.152 ~ 3.502	0.014	—	—	—
血脂异常	1.768	1.003 ~ 3.118	0.049	—	—	—	1.855	1.054 ~ 3.264	0.032
SII≥863.2 ×10 ⁹	3.923	2.194 ~ 7.012	0.000	—	—	—	—	—	—
NHR≥4.70 ×10 ⁹	—	—	—	2.872	1.674 ~ 4.927	0.000	—	—	—
NLR≥3.67	—	—	—	—	—	—	3.912	2.213 ~ 5.916	0.000

表 5 ACS 危险因素 Logistic 分析

项目	模型 1			模型 2			模型 3		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
吸烟史	2.138	1.318 ~ 3.467	0.002	2.049	1.242 ~ 3.379	0.005	2.174	1.335 ~ 3.538	0.002
高血压病	1.821	1.123 ~ 2.954	0.015	1.933	1.172 ~ 3.187	0.010	1.827	1.122 ~ 2.977	0.015
SII≥1086.68 ×10 ⁹	5.154	2.640 ~ 10.062	0.000	—	—	—	—	—	—
NHR≥6.28 ×10 ⁹	—	—	—	3.515	1.703 ~ 7.253	0.000	—	—	—
NLR≥4.47	—	—	—	—	—	—	6.550	3.230 ~ 13.286	0.000

5. ACS 组 Gensini 评分与炎症指标的相关性分析:NHR、SII、NLR 与 Gensini 评分均呈正相关(*P* 均<0.05,表 6)。

值,其 ROC 曲线下面积分别为 0.630 和 0.691。ACS 组 NHR≥6.28 ×10⁹、SII≥1086.68 ×10⁹ 的 ROC 曲线下面积分别为 0.597 和 0.621。SII≥1086.68 ×10⁹、NHR≥6.28 ×10⁹均为 ACS 患病的独立危险因素。SII、NHR 在临床上易于检测且价格低廉,有望成为 CAD 临床辅助诊断的新型炎症标志物。

表 6 ACS 组 Gensini 评分与炎症指标的相关性分析		
炎症指标	<i>r</i>	<i>P</i>
NHR(×10 ⁹)	0.272	0.000
SII(×10 ⁹ /L)	0.158	0.047
NLR	0.180	0.024

SII 是由 Hu 等^[16]首次提出,综合外周血血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数的指标。中性粒细胞参与冠状动脉粥样硬化的免疫炎症反应,其数量增多与不良心血管事件相关^[3]。中性粒细胞胞外诱捕网是指中性粒细胞受到刺激时释放到胞外的一种网状结构,能够激活炎症细胞并释放多种炎症介质,引起内皮细

讨 论
本研究发现,SII≥863.2 ×10⁹ 和 NHR≥4.70 ×10⁹ 均为 SAP 患病的独立危险因素,且有诊断预测价

胞功能紊乱,进而促进动脉粥样硬化不稳定斑块的形成和破裂,血栓形成导致动脉管腔狭窄,增加心肌梗死的风险^[17, 18]。血小板是引发血栓形成的重要介质,其与冠状动脉血栓的发生和发展有关,活化的血小板可引起内皮细胞和白细胞释放炎性介质,进而引起单核细胞黏附和迁移,加速动脉硬化发展^[19, 20]。淋巴细胞可以控制炎症,动脉粥样斑块病变中可见淋巴细胞凋亡^[18~20]。因此,中性粒细胞和血小板的增多以及淋巴细胞的减少引起 SII 的升高,这可能与炎症活动的增强有关。本研究发现,CAD 组 SII 水平较非 CAD 组高, $SII \geq 863.2 \times 10^9$ 是 SAP 的独立危险因素,其 OR 值为 3.923,高于经典危险因素如 2 型糖尿病、高血压病、血脂异常。 $SII \geq 1086.68 \times 10^9$ 为 ACS 患病的独立危险因素且与 Gensini 评分呈正相关。有研究发现,SII 可作为经皮冠状动脉介入治疗后 CAD 患者预后的预测指标,高 SII 与不良心血管事件独立相关^[21]。

CAD 的确切病因至今未明,冠状动脉粥样硬化学说被普遍认可,其中,内皮功能异常、冠脉粥样斑块形成与炎症氧化应激等是 CAD 的主要致病因素。SII 能反映机体的全身免疫炎症状态,而 NHR 是一项包含中性粒细胞和高密度脂蛋白胆固醇的新颖指标。高密度脂蛋白胆固醇可调控巨噬细胞的迁移,去除氧化的低密度脂蛋白胆固醇,还能抑制内皮黏附分子的表达,防止单核细胞向动脉壁募集^[3, 22]。高密度脂蛋白胆固醇可抑制炎症和氧化应激,是动脉粥样硬化和炎症的重要保护因子。高密度脂蛋白胆固醇水平降低与 CAD 患者预后不良独立相关^[3, 9]。本研究发现, $NHR \geq 4.70 \times 10^9$ 为 SAP 独立危险因素,其 OR 值为 2.872,高于经典危险因素如 2 型糖尿病、高血压病。CAD 组 NHR 水平较非 CAD 组高。 $NHR \geq 6.28 \times 10^9$ 为 ACS 患病的独立危险因素且 NHR 与 Gensini 评分呈正相关。有研究表明,NHR 是代谢综合征的有力预测因子,NHR 与冠脉病变程度呈正相关,是老年急性心肌梗死患者不良预后的有效预测因素,与本研究结论一致^[3, 22]。因此,中性粒细胞数目增多和(或)高密度脂蛋白胆固醇水平降低均可引起 NHR 升高,NHR 是反映机体的炎症状态和脂质代谢异常的指标。

本研究还将 SII、NHR 与 NLR、MHR 等炎性指标进行了对比。“致炎因素”中性粒细胞计数、血小板计数、单核细胞计数等的升高,“抗炎因素”高密度脂蛋白胆固醇等的降低,以及其衍生的炎性指标如

NLR、MHR 等的升高,均提示人体处于较高的炎症负荷状态。本研究发现,SAP 组 NHR、SII、MHR、NLR 均较非 CAD 组高。NHR 对 SAP 具有最高的诊断预测价值,SII、NLR 对 SAP 的诊断价值相近。SAP 的多重危险因素 Logistic 回归模型中, $SII \geq 863.2 \times 10^9$ 、 $NHR \geq 4.70 \times 10^9$ 、 $NLR \geq 3.67$ 在逐一拟合的模型中的致病风险均高于经典临床危险因素。ACS 组 NHR、SII、NLR 均较非 CAD 组高。SII 对 ACS 具有最高的诊断预测价值。因此,SII、NHR 可能成为 CAD 诊断的重要预测指标。

综上所述,SII 升高和 NHR 升高均为 CAD 的独立危险因素。SII、NHR 有望成为临床诊断 CAD 的新型炎性标志物。本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,有一定的局限性。今后将开展多中心、大样本量的流行病学调查,从而获取 SII、NHR 对 CAD 的诊断价值。

参考文献

- 1 Fox KAA, Metra M, Morais J, *et al.* The myth of ‘stable’ coronary artery disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1): 9–21
- 2 Pouralijan Amiri M, Khoshkam M, Salek RM, *et al.* Metabolomics in early detection and prognosis of acute coronary syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 43–53
- 3 Huang JB, Chen YS, Ji HY, *et al.* Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 59
- 4 Huang J, Zhang Q, Wang R, *et al.* Systemic immune-inflammatory index predicts clinical outcomes for elderly patients with acute myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9690–9701
- 5 Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and coronary heart disease risk in patients with depression in China mainland: a cross-sectional study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 81–86
- 6 Osadnik T, Bujak K, Osadnik K, *et al.* Novel inflammatory biomarkers may reflect subclinical inflammation in young healthy adults with obesity [J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(2): 135–142
- 7 Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, *et al.* Comparing the diagnostic value of the C-reactive protein to albumin ratio with other inflammatory markers in patients with stable angina pectoris [J]. *Angiology*, 2020, 71(4): 360–365
- 8 Chen H, Li M, Liu L, *et al.* Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26): e16267
- 9 Sun M, Zhao D, Zhang Y, *et al.* Prognostic utility of monocyte to high-density lipoprotein ratio in patients with acute coronary syndrome: a Meta-analysis [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(5): 281–286

- 10 Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (38): 2949 – 3003
- 11 Ibanez B, James S, Agewall S, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST – segment elevation; the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST – segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119 – 177
- 12 Roffi M, Patrono C, Collet JP, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST – segment elevation; task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST – segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267 – 315
- 13 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24 – 56
- 14 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937 – 953
- 15 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292 – 344
- 16 Hu B, Yang XR, Xu Y, *et al.* Systemic immune – inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212 – 6222
- 17 Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis [J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 736 – 743
- 18 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
- 19 Li L, Ma Y, Geng XB, *et al.* Platelet – to – lymphocyte ratio relates to poor prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, Online ahead of print
- 20 Li XT, Fang H, Li D, *et al.* Association of platelet to lymphocyte ratio with in – hospital major adverse cardiovascular events and the severity of coronary artery disease assessed by the Gensini score in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin Med J*, 2020, 133(4): 415 – 423
- 21 Yang YL, Wu CH, Hsu PF, *et al.* Systemic immune – inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(5): e13230
- 22 Chen T, Chen H, Xiao H, *et al.* Comparison of the value of neutrophil to high – density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte to high – density lipoprotein cholesterol ratio for predicting metabolic syndrome among a population in the southern coast of China [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 597 – 605

(收稿日期: 2020 – 07 – 31)

(修回日期: 2020 – 08 – 22)

藏红花素通过调控 PI₃ K/Akt 信号通路抑制成骨细胞凋亡引起的骨质疏松

何 艳 布海切木·卡德尔 周晓珊 马彩玲 杨振华

摘 要 目的 探究藏红花素通过调控 PI₃ K/Akt 信号通路抑制成骨细胞凋亡引起的骨质疏松。**方法** 建立去卵巢骨质疏松小鼠模型,再每天给予雌激素(25μg/kg)和藏红花素(20mg/kg)灌胃治疗,另设假手术组,每天给予等量蒸馏水灌胃。术后 4 周开始连续灌胃 12 周,称量动物体质量,双能 X 线测量骨密度,苏木精 – 伊红 (hematoxylin – eosin, HE) 染色观察骨组织病理形态,全自动生化分析仪检测小鼠血清钙 (S – Ca)、血清磷 (S – P)、尿钙 (U – Ca)、尿磷 (U – P)、尿肌酐 (Cr) 含量,ELISA 检测小鼠血清骨钙素 (osteocalcin, OC) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 水平。体外原代培养小鼠成骨细胞,利用 ALP 染色鉴定成骨细胞。加入藏红花素和 LY249002, Western blot 法检测磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI₃ K)、蛋白激酶 (Akt) 及其磷酸化水平的蛋白表达,流式细胞术检测细胞凋亡。**结果** 与假手术组比较,模型组小鼠体质量迅速增加,骨密度降低,骨小梁分布稀疏,尿液中 U – Ca、U – P、Cr 含量升高,血清中 OC、ALP 水平也升高,骨组织中 p – PI₃ K、PI₃ K、p – Akt、Akt 蛋白表达下调;与模型组比较,雌激素组和藏红花素组小鼠体质量增加缓慢,骨密度增加,改善骨小梁分布和排列,降低尿液中 U – Ca、U – P、Cr 含量和血清中 OC、ALP 水

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金资助项目(2016D01C283)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院妇科(何艳、布海切木·卡德尔、马彩玲),影像中心(周晓珊);830011 乌鲁木齐,新疆医科大学基础医学院(杨振华)

通讯作者:马彩玲,电子信箱:macailing2005m@163.com