

绝经后女性冠心病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与冠状动脉病变程度的相关性研究

刘伟倩^{1,2} 齐晓勇²

[摘要] 目的:探讨绝经后女性冠心病患者的中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与冠状动脉(冠脉)病变程度的关系。方法:收集经冠脉造影确诊的女性冠心病患者 226 例,根据 NLR 值分为 NLR 低值组(110 例)和 NLR 高值组(116 例)。记录 Gensini 积分,探讨 NLR 与冠脉病变程度的关系。结果:与 NLR 低值组的 Gensini 积分(38.07±29.50)比较,NLR 高值组 Gensini 积分(47.45±34.91)较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。运用双变量相关分析发现,Gensini 积分与 NLR 呈正相关($r=0.206, P<0.05$)。结论:与 NLR 低值组相比,NLR 高值组的冠脉病变程度较严重,冠脉严重程度与 NLR 呈正相关。

[关键词] 绝经后;冠心病;中性粒细胞/淋巴细胞比值;冠状动脉病变程度

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.018

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and coronary artery lesions in postmenopausal female patients with coronary artery disease

LIU Weiqian^{1,2} QI Xiaoyong²

(¹Graduate Faculty, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; ²Heart Center of Hebei General Hospital)

Corresponding author: QI Xiaoyong, E-mail: hbghxiaoyong-q@126.com

Abstract Objective: To explore the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and coronary artery lesions in postmenopausal female patients with coronary artery disease. **Method:** Data were collected from 226 female patients with coronary artery disease diagnosed by coronary angiography. According to NLR, the patients were divided into low-NLR group($n=110$) and high-NLR group($n=116$). Gensini scores were detected. The relationship Between NLR and severity of coronary artery lesions was studied. **Result:** Compared with the low-NLR group, Gensini scores were increased in the high-NLR group(38.07±29.50 vs 47.45±34.91, $P<0.05$). NLR were positively correlated with the Gensini scores in the low-NLR group and the high-NLR group($r=0.206, P<0.05$). **Conclusion:** Compared with the low-NLR group, the degree of coronary artery lesions is more serious in the high-NLR group. NLR is correlated with the severity of coronary artery lesions.

Key words postmenopausal; coronary artery disease; neutrophil to lymphocyte ratio; coronary artery lesion

女性冠心病(coronary artery disease, CAD)的发病率近年来呈持续增长的趋势,与男性 CAD 患者发病及临床表现的特点相比女性更具独特性,且相关机制更加复杂^[1]。女性 CAD 发病机制的相关研究已成为临床医师研究的新阵地。既往研究表明,女性 CAD 的危险因素有吸烟、高血压、高血脂、高尿酸等。曾有研究证明女性绝经后患 CAD 的风险较绝经前增加,表明雌激素对心血管存在保护作用。但是雌激素补充治疗并没有显著降低绝经后女性心血管疾病的发病率^[2],推测排除雌激素对心血管的保护作用,还存在其他未知机制参与或影响了绝经后女性 CAD 的发病过程^[3-4]。目前的研究认为,随着年龄增长和更年期的开始,绝经后女性

机体处于低度慢性炎症状态,亦可导致心血管疾病风险的增加^[5]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophillymphocyte ratio, NLR)作为一种经济、有效的新型炎症指标,在心血管疾病被广泛研究^[6-7]。近年来,NLR 已被证实为 CAD 患者粥样斑块病变进展、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)远期病死率、支架内再狭窄、冠状动脉(冠脉)支架植入术后或冠脉搭桥术后心源性死亡的独立危险因素^[8-9]。故本文旨在探讨绝经后女性 CAD 患者 NLR 与冠脉病变程度的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2017-01—2018-02 入住河北省人民医院心内科且经冠脉造影术(coronary arteriography, CAG)确诊的女性 CAD 患者 226 例。根据 NLR 值分为 NLR 低值组(110 例)和 NLR 高值组(116

¹河北北方学院研究生部(河北张家口,075000)

²河北省人民医院心脏中心

通信作者:齐晓勇, E-mail: hbghxiaoyong-q@126.com

例)。纳入标准:经 CAG 确诊的女性 CAD 患者。CAD 的诊断标准:CAG 示左主干(left main artery, LM)、前降支(left anterior descending artery, LAD)、回旋支(left circumflex artery, LCX)或者右冠脉(right coronary artery, RCA)任何 1 支或其主要分支狭窄 $\geq 50\%$ 。排除标准:合并血液系统疾病、感染性疾病、终末期肾病、恶性肿瘤、严重肝功能不全、甲亢、免疫系统疾病、近 3 个月内服用过免疫抑制剂或糖皮质激素、入院后临床检验资料缺失者。

1.2 方法

1.2.1 一般观察指标 详细记录入选对象的临床资料:年龄、身高、体重、体质指数(BMI)、月经情况(包括绝经年龄和绝经时间)、高血压病史、糖尿病史、CAD 家族史,以及双联血小板药(DAPT)、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)、他汀类、 β -受体阻滞剂等药物使用情况,并作统计学分析。

1.2.2 实验室检查 收集患者入院后的首次化验结果:中性粒细胞、淋巴细胞、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、尿素氮、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)。

1.2.3 冠脉病变程度 采用 Gensini 积分^[10]系统对冠脉血管病变程度进行评定。狭窄程度以最严重处为标准,狭窄直径 $< 25\%$ 计 1 分, $\geq 25\% \sim < 50\%$ 计 2 分, $\geq 50\% \sim < 75\%$ 计 4 分, $\geq 75\% \sim < 90\%$ 计 8 分, $\geq 90\% \sim < 99\%$ 计 16 分, $\geq 99\%$ 计 32

分。根据不同冠脉分支将以上得分乘以相应系数,LM 病变:得分 $\times 5$;LAD 病变:近端 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$;对角支病变: $D1 \times 1, D2 \times 0.5$;LCX 病变:近端 $\times 2.5$,远端 $\times 1$,后降支 $\times 1$,后侧支 $\times 0.5$;RCA 病变:近、中、远和后降支均 $\times 1$ 。各病变分支得分的总和即为患者的冠脉病变狭窄程度总分,1~19 分为轻度病变,20~39 分为中度病变, ≥ 40 分为重度病变。

1.3 相关定义

BMI 为体重(kg)除以身高(m)的平方。高血压定义为重复测量血压 $\geq 140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或正在服用降压药。2 型糖尿病的定义为多尿、多饮、多食等症状并且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量实验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或无糖尿病症状,2 次血糖符合上述标准。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对上述数据进行统计学分析。计量资料进行正态性、方差齐性检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本间比较采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

与 NLR 低值组比较,NLR 高值组的年龄较小、绝经时间较长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 NLR 高值组与低值组一般资料比较

项目	NLR 低值组	NLR 高值组	$\bar{x} \pm s$ P 值
年龄/岁	64.27 \pm 6.89	67.53 \pm 8.62	0.002
绝经年龄/岁	50.13 \pm 3.35	50.03 \pm 3.50	0.839
绝经时间/年	14.15 \pm 7.53	17.49 \pm 8.77	0.002
BMI/(kg \cdot m ⁻²)	25.57 \pm 3.57	25.67 \pm 3.77	0.831
高血压病史/例	86	90	0.522
糖尿病史/例	41	47	0.413
CAD 家族史/例	19	23	0.494
TC/(mmol \cdot L ⁻¹)	4.8 \pm 1.25	4.72 \pm 1.22	0.617
TG/(mmol \cdot L ⁻¹)	2.04 \pm 1.24	1.89 \pm 1.07	0.338
LDL/(mmol \cdot L ⁻¹)	3.16 \pm 0.95	3.09 \pm 0.92	0.582
HDL/(mmol \cdot L ⁻¹)	1.15 \pm 0.22	1.12 \pm 0.25	0.344
DAPT/例	102	106	0.326
ACEI/ARB/例	70	68	0.785
他汀/例	108	108	1.000
β -受体阻滞剂/例	93	95	0.722
丙氨酸转氨酶/(U \cdot L ⁻¹)	25.04 \pm 23.07	22.21 \pm 15.66	0.280
天冬氨酸转氨酶/(U \cdot L ⁻¹)	28.63 \pm 19.15	34.69 \pm 27.52	0.055
尿素氮/(mmol \cdot L ⁻¹)	4.75 \pm 1.46	4.81 \pm 1.32	0.770
尿酸/(μ mol \cdot L ⁻¹)	313.46 \pm 75.76	314.99 \pm 85.27	0.886

2.2 Gensini 积分比较

与 NLR 低值组的 Gensini 积分 (38.07 ± 29.50) 比较, NLR 高值组积分 (47.45 ± 34.91) 较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 Gensini 积分与 NLR 的关系

运用双变量相关分析发现, Gensini 积分与 NLR 值呈正相关 ($r = 0.206, P = 0.002$)。见图 1。

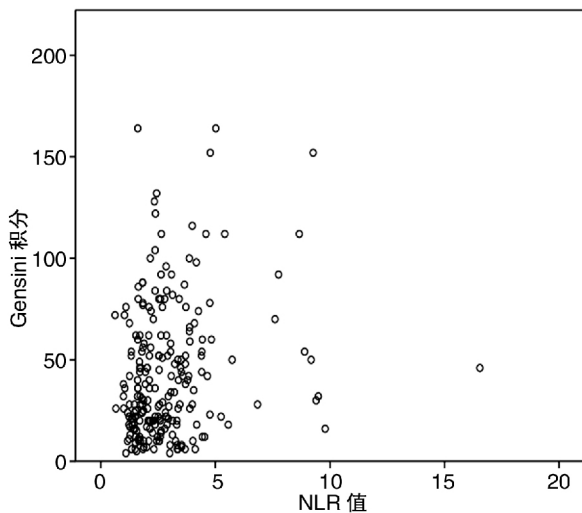


图 1 NLR 与 Gensini 积分的相关性

Figure 1 The correlation between NLR and Gensini integral

3 讨论

绝经后女性 CAD 的发病率增加, 既往研究认为发病原因是缺乏雌激素。雌激素不仅可以扩张冠脉血管、增加冠脉血流量、缓解冠脉痉挛、改善血管内皮功能, 还可以抑制单核细胞向内皮下迁移从而抑制其向泡沫细胞的转化^[11], 减少血管平滑肌细胞的增殖和血小板的聚集^[12]。但给予绝经后患者雌激素替代治疗 CAD 的发生率并未降低, 反而导致了卒中和静脉血栓事件的发生^[13-14]。心脏与雌、孕激素替代治疗研究 (heart and estrogen/progestin replacement study, HERS) 提示绝经期女性使用雌激素会增加血栓栓塞风险^[15-16], 前瞻性研究证实雌激素治疗 12 年内静脉血栓发生风险增加^[17]。一项大规模随机对照研究结果显示, 雌激素替代治疗会增加心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 风险及乳腺癌发病率^[18]。绝经后女性 CAD 发病率升高, 病变程度加重^[19]。尽管其具体机制尚未十分明确, 但已有临床研究发现, 高水平雌二醇与绝经后女性 AMI 的发生呈正相关^[20]。

炎症因子参与了动脉粥样硬化从发生到斑块破裂的全过程, 冠脉严重程度与机体慢性炎症状态有关。中性粒细胞升高反映了系统炎症的恶化, 应激反应可致淋巴细胞降低。单型的白细胞总数、中性粒细胞数及淋巴细胞数影响因素较多^[6], NLR

将 2 种白细胞亚型的预测风险整合为单一危险因素后, 可综合反映 2 种不同但互补的免疫途径^[21]。笔者进一步探讨炎症指标 NLR 与冠脉严重程度的关系, 研究结果表明, 随着年龄的增加, 绝经时间的延长, 女性绝经后机体炎症状态及冠脉严重程度加重。Bhat 等^[6]的研究表明, NLR 与心血管疾病的发生密切相关。Framingham 心血管危险评分可用来评估个体未来 10 年发生 CAD 的概率, NLR 与 Framingham 心血管危险评分密切相关, 并能有效预测人群中心血管疾病死亡风险^[22]。Bekler 等^[23]将非 ST 段抬高的急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者根据入院时的 NLR 值分为三分位数, 结果表明 NLR 高值组的年龄较其他 2 组明显升高, 差异有统计学意义, 表明炎症反应在老年患者中尤为强烈。国内学者蔡莉娜等^[24]将同时期就诊的男性作对照探讨女性 CAD 患者的临床特征, 同样发现女性 CAD 患者发病年龄更大, 与本研究结果一致。

综上, 本研究证实血清 NLR 值可成为绝经后女性 CAD 患者冠脉病变程度的预测因素。NLR 简便、经济、易获取, 可为临床医师迅速识别高危患者、制定合适的治疗策略提供可靠依据。本研究为小样本的回顾性研究, 由于血样收集和血细胞分析仪的型号及标准化存在较大差异, 故需扩大样本、长期随访, 进一步探索 NLR 与绝经后女性 CAD 患者冠脉病变程度的关系。

参考文献

- [1] 王贵荣. 女性冠心病研究进展[J]. 黑龙江医学, 2016, 10(40): 969-971.
- [2] 张秀连, 孟军. 性激素补充治疗与冠心病相关危险因素的研究[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(3): 86-89.
- [3] Dosi R, Bhatt N, Shah P, et al. Cardiovascular disease and menopause[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(2): 62-64.
- [4] 尔璐, 侯曜曜, 张永亮, 等. 绝经前后女性冠心病患者 HDL 及 LDL 颗粒与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(8): 823-829.
- [5] Chen L, Li Q, Yang Z, et al. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese [J]. Diabet Med, 2013, 30(3): 309-317.
- [6] Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(1): 55-59.
- [7] Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(5): 491-497.
- [8] Acet H, Erta F, Akll MA, et al. Novel predictors of infarct related artery patency for ST-segment elevation

- myocardial infarction; platelet to lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil to lymphocyte ratio[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(8): 648-656.
- [9] Kurtul S, Sarli B, Baktir AO, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(1): 18-21.
- [10] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606-607.
- [11] Meyer MR, Barton M. Estrogens and coronary artery disease: new clinical perspectives[J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77: 307-360.
- [12] Yan L, Cao X, Zeng S, et al. Associations of proteins relevant MAPK signaling pathway (p38MAPK-1, HIF-1 and HO-1) with coronary lesion characteristics and prognosis of peri-menopausal women[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 187-187.
- [13] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials[J]. *JAMA*, 2013, 310(13): 1353-1368.
- [14] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10(3): CD002229.
- [15] Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the heart with heart disease: the heart and estrogen/progestin replacement study[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(2): 81-89.
- [16] Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) [J]. *JAMA*, 2002, 288(1): 58-66.
- [17] Ohira T, Folsom AR, Cushman M, et al. Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism Etiology [J]. *Br Haematol*, 2010, 149(4): 606-612.
- [18] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(3): 321-333.
- [19] 李秋儒. 围绝经期女性 ST-T 改变的临床分析 56 例 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2014, 1(3): 13-14.
- [20] 董海秋, 董梅, 任法新. 雌激素水平对绝经后女性急性心肌梗死发生的影响研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2): 56-59.
- [21] Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 217-224.
- [22] Shah N, Parikh V, Patel N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): 390-397.
- [23] Bekler A, Erbag G, Sen H, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(1): 159-163.
- [24] 蔡莉娜, 杨文博, 强红丽, 等. 393 例女性冠心病患者的临床特征及预后探讨 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(9): 876-879.

(收稿日期: 2018-07-08)