

单核细胞与高密度脂蛋白比值与急性失代偿性心力衰竭患者临床预后的相关性研究*

成维梦¹ 李天玥¹ 张颖¹ 李佩雯¹ 魏钟海¹

[摘要] **目的:**探讨单核细胞计数与高密度脂蛋白浓度比值(MHR)与急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者的临床预后的关系。**方法:**2012年11月—2019年12月于南京鼓楼医院心血管内科因主要诊断为ADHF住院的1515例患者被纳入研究。根据MHR值,将患者按三分位数分为3组:第1三分位组(T1组), $MHR < 0.38$;第2三分位组(T2组), $0.38 \leq MHR < 0.58$;第3三分位组(T3组), $MHR \geq 0.58$ 。终点事件包括全因死亡、心源性死亡和主要不良心血管事件(MACE)。通过多因素Cox比例风险模型分析MHR与临床结局的相关性。**结果:**在5年随访期间,共28.0%(358例)患者发生全因死亡,12.0%(182例)发生心源性死亡,55.4%(839例)发生MACE。校正混杂因素后,与T1组相比,T3组5年内全因死亡、心源性死亡及MACE风险增加(校正全因死亡HR:1.35,95%CI 1.04~1.77, $P=0.023$;校正心源性死亡HR:1.57,95%CI 1.08~2.28, $P=0.010$;校正MACE HR:1.26,95%CI 1.06~1.51, $P=0.010$)。**结论:**MHR升高后ADHF患者全因死亡、心源性死亡及MACE风险增加。

[关键词] 单核细胞计数与高密度脂蛋白浓度比值;急性失代偿性心力衰竭;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.10.008

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

*基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)面上项目(No:BE2022665)

¹南京大学医学院附属鼓楼医院心内科(南京,210008)

通信作者:魏钟海,E-mail:weizhonghai@njglyy.com

引用本文:成维梦,李天玥,张颖,等.单核细胞与高密度脂蛋白比值与急性失代偿性心力衰竭患者临床预后的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2023,39(10):774-781. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.10.008.

[18] Yáñez-Bisbe L, García-Elias A, Tajés M, et al. Aging impairs reverse remodeling and recovery of ventricular function after isoproterenol-induced cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):110.

[19] 孟利民,谷国强.慢性冠状动脉完全闭塞病变介入治疗并发症风险评估进展[J].临床心血管病杂志, 2021, 37(11):979-982.

[20] Torii Y, Kusunose K, Hirata Y, et al. Left atrial strain associated with functional recovery in patients receiving optimal treatment for heart failure[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(9):966-975. e962.

[21] Jia S, Li J, Zhang C, et al. Long-term prognosis of moderate to severe coronary artery calcification in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Circ J*, 2020, 85(1):50-58.

[22] Wang N, Fulcher J, Abeyesuriya N, et al. Predictors of successful chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2018, 104(6):517-524.

[23] Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, et al. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(26):2110-2117.

[24] Li Q, Qiao Y, Tang J, et al. Frequency, predictors, and prognosis of heart failure with improved left ventricular ejection fraction: a single-centre retrospective observational cohort study[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):2755-2764.

[25] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e876-e894.

[26] Park CS, Park JJ, Mebazaa A, et al. Characteristics, outcomes, and treatment of heart failure with improved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(6):e011077.

[27] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.

[28] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.

[29] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.

(收稿日期:2023-06-15)

Ratio of monocyte to high-density lipoprotein and clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure

CHENG Weimeng LI Tianyue ZHANG Ying LI Peiwen WEI Zhonghai

(Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: WEI Zhonghai, E-mail: weizhonghai@njglyy.com

Abstract Objective: To explore the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio(MHR) and the clinical prognosis of patients with acute decompensated heart failure(ADHF). **Methods:** A total of 1 515 hospitalized patients with ADHF from November, 2012 to December, 2019 were included in this retrospective study. Enrolled patients were divided into three groups by tertile of MHR: Tertile 1(T1), $MHR < 0.38$; Tertile 2(T2), $0.38 \leq MHR < 0.58$; Tertile 3(T3), $MHR \geq 0.58$. Endpoints included all-cause death, cardiovascular death, and major adverse cardiac events(MACE). Multivariate adjusted Cox hazard Proportional models were fitted to investigate the association of MHR with clinical outcomes. **Results:** During the 5-year follow-up period, all-cause death, cardiovascular death and MACE occurred in 358(28.0%), 182(12.0%) and 839(55.4%) cases, respectively. In multivariate Cox proportional hazard models, the risk of incident primary endpoints was associated with the highest MHR tertile. After adjustment for confounding factors, hazard ratios(HRs) for the highest tertile($MHR \geq 0.58$) versus the lowest tertile($MHR < 0.38$) were 1.35(95%CI 1.04-1.77; $P = 0.023$) for all-cause death, 1.57(95%CI 1.08-2.28; $P = 0.010$) for cardiovascular death and 1.26(95%CI 1.06-1.51; $P = 0.010$) for MACE. **Conclusion:** Elevated MHR was directly associated with an increase in all-cause death, cardiovascular death and MACE in patients with ADHF.

Key words ratio of monocyte to high-density lipoprotein; acute decompensated heart failure; prognosis

急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)是急性心力衰竭(HF)最常见的形式,约占急性HF的50%~70%,通常发生于有HF病史和既往有心脏功能障碍的患者,然而HF病因多种多样,ADHF临床治疗管理相较于慢性HF来说尚不完善,稳定HF患者在发生急性HF住院后死亡风险比从未住院的患者高3倍,出院后60~90 d内病死率和再入院率可能分别高达15%和30%^[1-3]。ADHF患者的医疗现状如此严峻,值得引起医务工作者的广泛重视。大量研究表明炎症与HF的几乎所有方面都密切相关,一些炎性细胞因子在HF的发展和进展中发挥着重要作用,并且参与HF的重要细胞因子主要的来源是活化的单核细胞^[4-8]。急性心肌梗死患者再灌注后,发生左心室功能障碍或左心室室壁瘤的患者单核细胞峰值计数显著高于无此类心肌梗死后并发症的患者^[9]。此外,著名的Framingham心脏研究已证实高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低和除HDL-C以外其他血脂水平升高均与HF风险增加有关^[10]。Yvan-Charvet等^[11]在高水平高密度脂蛋白(HDL)小鼠模型中发现HDL可以抑制造血干细胞增殖,从而导致单核细胞产生较少。因此,我们有理由相信单核细胞和HDL对HF影响显著,且两者之间相互作用密切。

近年来,单核细胞计数与HDL浓度比值(MHR)已成为一种心脑血管疾病的新预后指标。研究表明MHR与心房颤动复发、急性冠状动脉综合征主要不良心血管事件、接受经皮冠状动脉介入

治疗的冠状动脉疾病患者病死率呈正相关^[12-14]。同时,MHR升高可独立预测缺血性卒中或短暂性脑缺血患者的全因死亡、卒中复发和功能转归不良结局^[15]。然而,MHR在预测ADHF患者临床结局中的价值目前尚未明确。因此我们开展此研究来探讨ADHF患者的MHR与其临床预后的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心回顾性分析,研究对象从2012年11月—2019年12月于南京鼓楼医院心血管内科因主要诊断为ADHF住院的患者中选取。根据2021年欧洲心脏病协会(ESC)急慢性心力衰竭诊断和治疗指南中制定的标准定义ADHF^[3]。

2 062例患者中,547例因符合排除标准而被剔除,即:①年龄<18岁;②由浸润性心肌病、储存性心肌病、代谢紊乱或免疫系统疾病导致HF;③感染严重或晚期恶性肿瘤;④入院时相关指标资料缺失或失访。最终1 515例患者纳入本研究(图1)。MHR以单核细胞计数与HDL浓度比值计算,以 $\times 10^9/\text{mmolL}$ 为单位。根据MHR值,将患者分为三分位数亚组:第1三分位组(T1组), $MHR < 0.38$;第2三分位组(T2组), $0.38 \leq MHR < 0.58$;第3三分位组(T3组), $MHR \geq 0.58$ 。本回顾性研究符合赫尔辛基宣言,已获得南京鼓楼医院伦理委员会批准(No:2019-190-01)。

1.2 数据采集

由本研究中心经过培训的医生通过电子病历

系统收集患者基线数据。基线数据包括人口统计学、病史、药物治疗、超声心动图数据、实验室检查。本研究中的人口统计学信息包括性别、年龄、体重指数、吸烟及饮酒情况。病史信息包括糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠状动脉旁路移植史、心脏瓣膜病、NYHA 心功能分级、心房颤动、贫血、既往心肌梗死和既往卒中史等。超声心动图结果包括左室射血分数(LVEF)、左心室舒张期内径、肺动脉压力。药物治疗包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体抑制剂(ARB)、钙通道阻滞剂、利尿剂、抗血小板药物、抗凝药物、他汀药物。实验室结果包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDL-C、B型利钠肽(BNP)、白细胞计数、中性粒细胞比例、单核细胞比例、血红蛋白、尿酸、肌酐、估计肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白、空腹血糖、C反应蛋白(CRP)、白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶。所有实验室检验结果均为入院隔夜空腹(>8 h)后采集外周静脉血,送至本研究中心检验科测定。

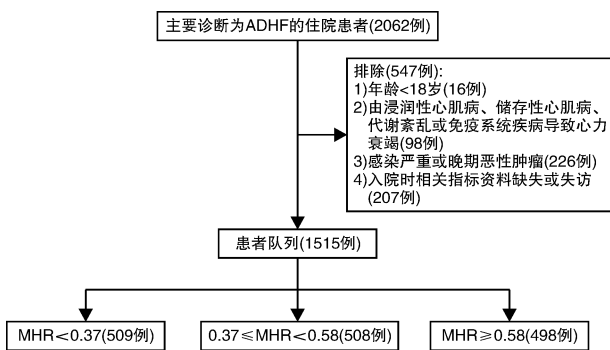


图1 患者纳入流程图

Figure 1 Patient inclusion flow chart

1.3 终点事件及随访

终点事件包括1年和5年内全因死亡、心源性死亡及主要不良心血管事件(MACE)。全因死亡定义为心源性死亡或非心源性死亡。心源性死亡定义为心肌梗死、心律失常、HF等心脏疾病引起的死亡。MACE定义为非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心功能恶化。由经过培训的医生每半年对患者进行1次电话和(或)门诊随访。

1.4 统计学处理

连续变量呈正态分布时以 $\bar{X} \pm S$ 表示,呈偏态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分类变量用频数(百分比)表示。3组间连续变量比较采用方差分析(ANOVA)或Kruskal-Wallis检验,分类变量比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用限制性三次样条分析来确定MHR与临床结果之间的平滑关系。采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析,

并采用Log-rank检验比较组间差异。此外,为了排除混杂因素的影响,绘制了调整的Kaplan-Meier生存曲线,使用非参数估计加权法获得调整后的生存曲线^[16]。为了评估MHR与临床结局发生率的相关性,分别采用MHR作为分类变量和连续变量,进行多变量Cox比例风险模型分析。所有数据采用R 4.3.0和SPSS 27.0.1进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

按MHR三分位数分层的研究人群的基线特征见表1。与T1组的患者相比,T3组的患者较年轻、男性占比、体重指数、心功能分级、吸烟者占比、糖尿病与既往心肌梗死患病率、甘油三酯浓度、BNP浓度、白细胞计数、中性粒细胞比例、单核细胞比例、血红蛋白浓度、血肌酐浓度、血尿酸浓度、空腹血糖浓度、糖化血红蛋白浓度、CRP浓度、丙氨酸转氨酶浓度、天冬氨酸转氨酶浓度均较高,而服用ACEI/ARB比例、LVEF、eGFR、白蛋白浓度、总胆固醇浓度、HDL-C浓度较低(均 $P < 0.05$)。

2.2 MHR与终点事件

在随访期间,共28.0%(358例)患者发生全因死亡,12.0%(182例)发生心源性死亡,55.4%(839例)发生MACE。图2以MHR三分位数分别描述了全因死亡、心源性死亡和MACE的累积发生率,除MACE外,全因死亡和心源性死亡的T1组和T2组曲线交汇(Log-rank检验均 $P < 0.05$)。在校正混杂因素后,绘制了调整后的生存曲线,发现各终点事件的3个分组曲线均完全分开,从T1组到T3组,终点事件的发生率也显著增加(图3)。

使用舍恩菲尔德残差来验证比例风险的假设。为了校正不同的混杂因素,建立了3种模型来评估MHR预测终点事件的风险比(HR)。模型1:性别、年龄;模型2:调整模型1加体重指数、NYHA分级、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、既往心肌梗死、冠状动脉旁路移植史、贫血、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、利尿剂、抗凝药物使用的调整;模型3:模型2加LVEF、总胆固醇、甘油三酯、中性粒细胞比例、血红蛋白、血肌酐、CRP、BNP的调整。当以MHR为分类变量时,以T1组为参考。

表2和表3采用多因素Cox风险比例模型显示了MHR与终点事件的相关性。将MHR分为三分位数,在使用模型3校正潜在混杂因素后,与T1组相比,T3组与1年内全因死亡、心源性死亡及MACE风险增加均相关(校正全因死亡HR:2.33,95%CI 1.53~3.54, $P < 0.001$;校正心源性死亡HR:2.17,95%CI 1.25~3.78, $P = 0.002$;校正MACE HR:1.44,95%CI 1.15~1.80, $P =$

0.001);与5年内全因死亡、心源性死亡及MACE风险增加同样相关(校正全因死亡HR:1.35,95%CI 1.04~1.77,P=0.023;校正心源性死亡HR:1.57,95%CI 1.08~2.28,P=0.010;校正MACE HR:1.26,95%CI 1.06~1.51,P=0.010)。MHR作为连续变量在经过模型3校正后与1年和

5年内全因死亡、心源性死亡、MACE呈显著正相关(均P<0.05)。

多变量调整限制性样条分析显示3个终点事件的风险均随MHR的逐渐增加而上升(非线性检验均P>0.05)(图4)。对舍恩菲尔德残差的统计分析表明,模型符合比例风险假设。

表1 按MHR三分位数分组的基线特征

Table 1 General data					例(%),M(P ₂₅ ,P ₇₅)
项目	总计(1 515例)	T1组(509例)	T2组(508例)	T3组(498例)	P值
女性	649(42.8)	273(53.6)	201(39.6)	175(35.2)	<0.001 ¹⁾²⁾
年龄/岁	74.00(64.50,81.00)	75.00(66.00,82.00)	75.00(65.00,81.00)	73.00(62.00,80.00)	0.003 ²⁾³⁾
体重指数/(kg/m ²)	23.63(21.85,25.39)	23.39(21.74,24.97)	23.65(21.78,25.51)	23.84(22.15,25.70)	0.018 ²⁾
NYHA III和IV级	1175(77.6)	373(73.3)	387(76.2)	414(83.3)	<0.001 ²⁾³⁾
吸烟	341(22.5)	86(16.9)	125(24.6)	130(26.2)	0.001 ¹⁾²⁾
饮酒	159(10.5)	37(7.3)	65(12.8)	57(11.5)	0.011 ¹⁾²⁾
糖尿病	473(31.2)	126(24.8)	169(33.3)	178(35.8)	<0.001 ¹⁾²⁾
高血压	1006(66.4)	335(65.8)	359(70.7)	312(62.8)	0.028 ³⁾
冠状动脉粥样硬化	566(37.4)	164(32.2)	215(42.3)	187(37.6)	0.004 ¹⁾
冠状动脉移植史	395(26.1)	123(24.2)	154(30.3)	118(23.7)	0.029 ¹⁾³⁾
既往心肌梗死	202(13.3)	49(9.6)	75(14.8)	78(15.7)	0.009 ¹⁾²⁾
既往卒中	346(22.8)	108(21.2)	111(21.9)	127(25.6)	0.21
心脏瓣膜病	228(15.0)	77(15.1)	68(13.4)	83(16.7)	0.34
心房颤动	755(49.8)	256(50.3)	249(49.0)	250(50.3)	0.895
贫血	359(23.7)	138(27.1)	102(20.1)	118(23.7)	0.031 ¹⁾
ACEI/ARB	628(41.5)	231(45.4)	214(42.1)	183(36.8)	0.021 ²⁾
β受体阻滞剂	974(64.3)	301(59.1)	346(68.1)	327(65.8)	0.008 ¹⁾²⁾
钙通道阻滞剂	313(20.7)	109(21.4)	116(22.8)	88(17.7)	0.117
利尿剂	1159(76.5)	380(74.7)	374(73.6)	404(81.3)	0.008 ²⁾³⁾
抗血小板药物	723(47.7)	240(47.2)	246(48.4)	237(47.7)	0.92
抗凝药物	422(27.9)	140(27.5)	146(28.7)	136(27.4)	0.866
他汀药物	802(52.9)	249(48.9)	293(57.7)	260(52.3)	0.019 ²⁾
LVEF/%	46.00(36.00,54.00)	48.00(39.00,55.00)	45.00(37.00,55.00)	44.00(34.00,53.00)	<0.001 ²⁾³⁾
左室舒张期内径/cm	5.60(5.05,6.30)	5.59(5.04,6.14)	5.64(5.10,6.35)	5.65(5.04,6.45)	0.069
肺动脉压力/mmHg	42.00(35.00,50.00)	41.00(35.00,50.00)	42.00(35.00,50.00)	42.00(35.00,50.00)	0.706
MHR/(×10 ⁹ /mmoL)	0.47(0.32,0.66)	0.28(0.22,0.32)	0.47(0.41,0.52)	0.79(0.66,1.02)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
总胆固醇/(mmol/L)	3.64(3.02,4.40)	3.90(3.25,4.59)	3.62(3.03,4.37)	3.38(2.84,4.11)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
甘油三酯/(mmol/L)	1.03(0.75,1.45)	0.94(0.67,1.28)	1.08(0.78,1.57)	1.09(0.81,1.52)	<0.001 ¹⁾²⁾
LDL-C/(mmol/L)	1.93(1.47,2.49)	1.97(1.51,2.54)	1.93(1.48,2.51)	1.90(1.40,2.46)	0.186
HDL-C/(mmol/L)	0.96(0.78,1.20)	1.22(1.04,1.43)	0.95(0.85,1.10)	0.75(0.61,0.88)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
B型利钠肽/(μmol/L)	527.00(233.00,932.50)	450.00(201.00,819.00)	524.00(266.75,886.00)	576.00(275.00,1140.00)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
白细胞计数/(×10 ⁹ /L)	6.20(5.00,7.70)	5.10(4.30,6.20)	6.30(5.30,7.50)	7.50(6.00,9.10)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
中性粒细胞比例/%	66.80(59.80,74.00)	65.70(58.60,73.70)	66.10(59.50,72.20)	68.90(61.40,76.60)	<0.001 ²⁾³⁾
单核细胞比例/%	7.30(5.90,8.90)	6.30(5.10,7.60)	7.30(6.00,8.50)	8.50(7.10,10.20)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
血红蛋白/(g/L)	128.00(112.00,140.00)	125.00(109.00,137.00)	129.00(115.00,143.00)	129.00(112.00,142.00)	0.001 ¹⁾²⁾
eGFR/(mL/min)	70.00(48.00,87.00)	74.00(52.00,88.00)	70.00(48.00,86.97)	65.00(44.55,87.00)	0.099
血肌酐/(μmol/L)	83.00(67.00,110.00)	79.00(63.00,103.00)	86.00(68.88,108.05)	87.00(70.00,119.00)	<0.001 ²⁾³⁾
尿酸/(μmol/L)	427.50(338.00,539.00)	387.00(316.00,490.00)	436.00(350.00,535.25)	461.50(357.00,593.50)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
血钾/(mmol/L)	3.96(3.68,4.28)	3.95(3.71,4.24)	3.98(3.67,4.30)	3.93(3.65,4.28)	0.647
血钠/(mmol/L)	141.00(138.20,142.90)	141.60(139.00,143.60)	141.00(138.40,142.90)	140.20(137.20,142.30)	<0.001 ²⁾³⁾
空腹血糖/(mmol/L)	5.10(4.55,6.12)	4.94(4.47,5.71)	5.13(4.59,6.11)	5.31(4.60,6.62)	<0.001 ¹⁾²⁾
糖化血红蛋白/%	6.14(5.80,6.80)	6.02(5.70,6.50)	6.16(5.80,6.70)	6.37(5.90,7.10)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
C反应蛋白/(mg/L)	4.30(2.40,10.20)	3.40(2.00,5.50)	3.70(2.30,7.23)	8.20(3.50,28.90)	<0.001 ¹⁾²⁾³⁾
白蛋白/(g/L)	38.10(35.50,40.70)	38.80(36.20,41.10)	38.30(36.00,41.00)	36.90(34.10,39.80)	<0.001 ²⁾³⁾
丙氨酸转氨酶/(U/L)	19.30(13.40,30.50)	17.90(12.60,25.90)	19.10(13.05,29.15)	22.90(14.50,40.35)	<0.001 ²⁾³⁾
天冬氨酸转氨酶/(U/L)	23.20(18.00,31.67)	22.60(18.15,29.55)	22.30(17.70,30.00)	24.70(18.35,36.00)	<0.001 ²⁾³⁾

T1组与T2组比较,¹⁾P<0.05;T1组与T3组比较,²⁾P<0.05;T2组与T3组比较,³⁾P<0.05。

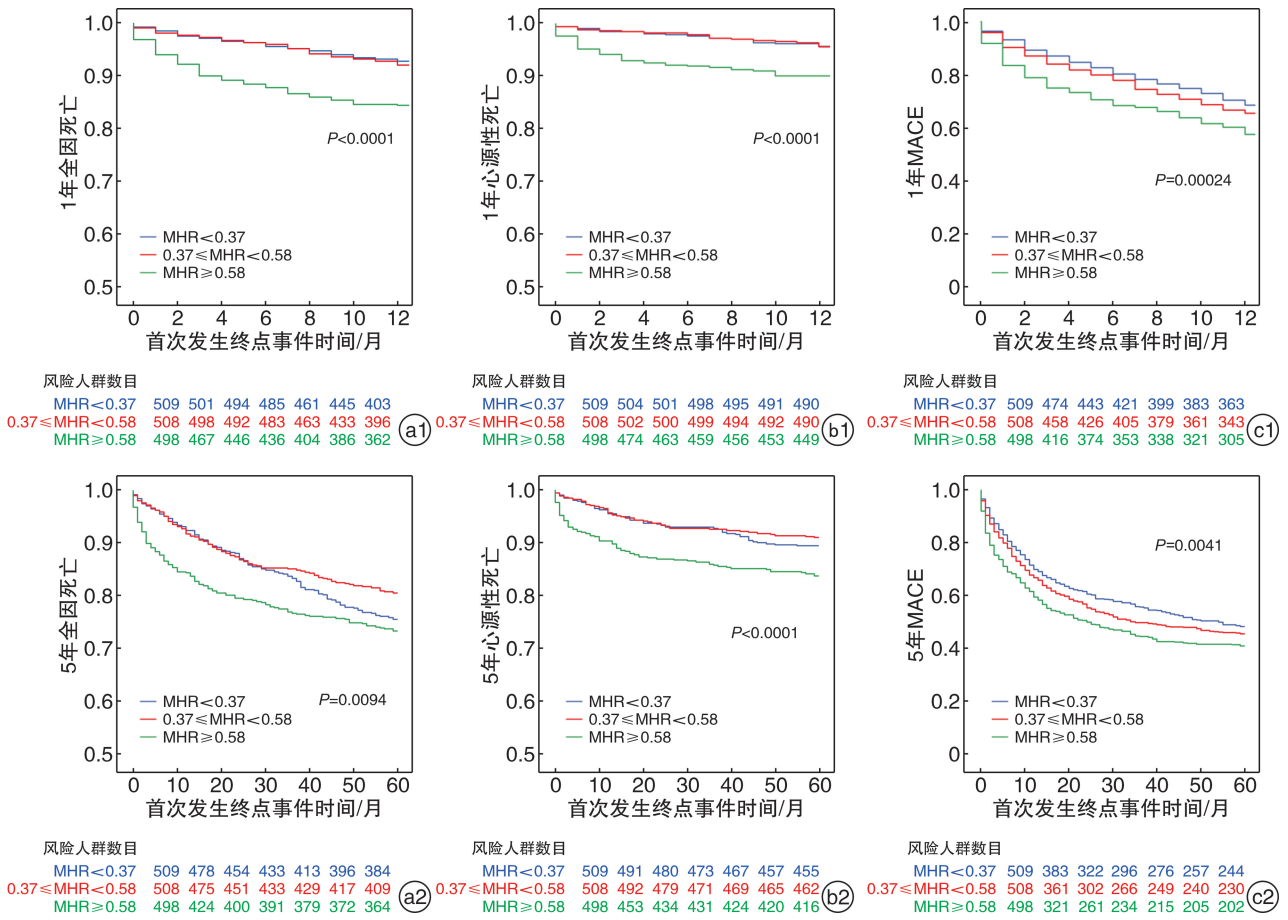


图 2 1 年和 5 年内临床终点事件的累计发生率

Figure 2 Cumulative incidence of clinical endpoint events at 1 and 5 years

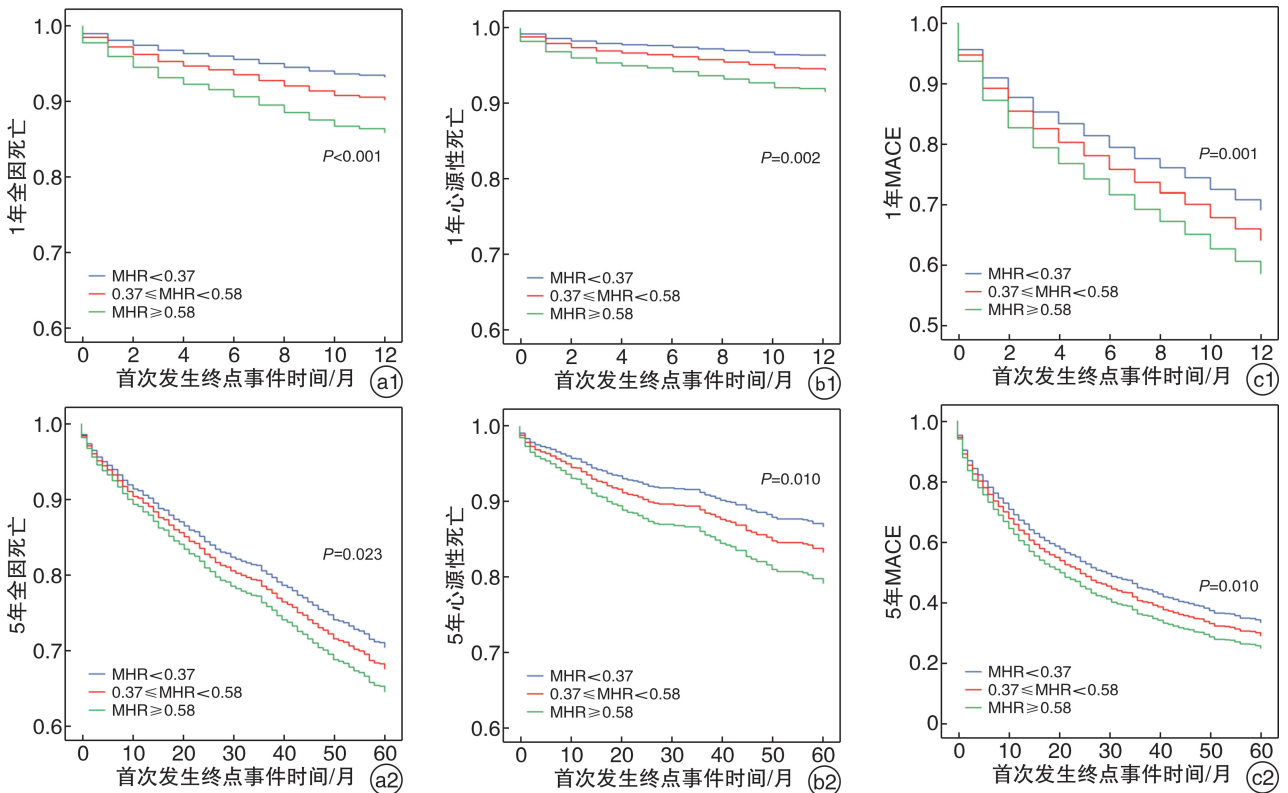


图 3 1 年和 5 年内临床终点事件校正后的累计发生率

Figure 3 Cumulative incidence adjusted for clinical endpoint events at 1 and 5 years

表 2 MHR 与全因死亡、心源性死亡和 MACE 的关系(作为分类变量)
 Table 2 Relationship between MHR and all-cause death, cardiac death and MACE

	未校正		模型 1		模型 2		模型 3	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
1 年								
全因死亡								
T1	参考		参考		参考		参考	
T2	1.14(0.71~1.74)	0.635	1.1(0.72~1.76)	0.598	1.11(0.71~1.75)	0.64	1.16(0.73~1.85)	0.506
T3	2.31(1.56~3.41)	<0.001	2.54(1.72~3.78)	<0.001	2.38(1.60~3.57)	<0.001	2.33(1.53~3.54)	<0.001
	趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001	
心源性死亡								
T1	参考		参考		参考		参考	
T2	1.00(0.55~1.84)	0.986	1.02(0.55~1.87)	0.959	0.92(0.49~1.70)	0.785	0.94(0.50~1.75)	0.839
T3	2.49(1.49~4.15)	<0.001	2.68(1.59~4.49)	<0.001	2.37(1.40~4.02)	0.001	2.17(1.25~3.78)	0.006
	趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值=0.002	
MACE								
T1	参考		参考		参考		参考	
T2	1.15(0.97~1.36)	0.235	1.16(0.98~1.37)	0.223	1.09(0.92~1.30)	0.586	1.09(0.87~1.37)	0.457
T3	1.38(1.17~1.63)	<0.001	1.44(1.22~1.70)	<0.001	1.30(1.10~1.54)	0.001	1.44(1.15~1.80)	0.001
	趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值=0.002		趋势 P 值=0.001	
5 年								
全因死亡								
T1	参考		参考		参考		参考	
T2	0.81(0.62~1.06)	0.12	0.81(0.62~1.06)	0.128	0.79(0.60~1.03)	0.082	0.83(0.63~1.09)	0.178
T3	1.21(0.95~1.55)	0.122	1.36(1.06~1.74)	0.014	1.30(1.01~1.68)	0.04	1.35(1.04~1.77)	0.025
	趋势 P 值=0.128		趋势 P 值=0.017		趋势 P 值=0.041		趋势 P 值=0.023	
心源性死亡								
T1	参考		参考		参考		参考	
T2	0.87(0.59~1.29)	0.489	0.87(0.58~1.29)	0.483	0.80(0.53~1.20)	0.277	0.79(0.53~1.19)	0.266
T3	1.69(1.20~2.39)	0.003	1.84(1.30~2.61)	0.001	1.69(1.18~2.41)	0.004	1.57(1.08~2.28)	0.019
	趋势 P 值=0.002		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值=0.002		趋势 P 值=0.010	
MACE								
T1	参考		参考		参考		参考	
T2	1.15(0.97~1.36)	0.108	1.16(0.98~1.37)	0.088	1.09(0.92~1.30)	0.305	1.08(0.91~1.29)	0.378
T3	1.38(1.17~1.63)	<0.001	1.44(1.22~1.70)	<0.001	1.30(1.10~1.54)	0.002	1.26(1.06~1.51)	0.010
	趋势 P 值<0.001		趋势 P 值<0.001		趋势 P 值=0.002		趋势 P 值=0.010	

表 3 MHR 与全因死亡、心源性死亡和 MACE 的关系(作为连续变量)
 Table 3 Relationship between MHR and all-cause death, cardiac death and MACE

	未校正(每增加 1 个单位)		模型 1(每增加 1 个单位)		模型 2(每增加 1 个单位)		模型 3(每增加 1 个单位)	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
1 年								
全因死亡	2.39(1.88~3.04)	<0.001	2.53(2.01~3.19)	<0.001	2.37(1.84~3.05)	<0.001	2.21(1.68~2.90)	<0.001
心源性死亡	2.25(1.62~3.14)	<0.001	2.36(1.71~3.26)	<0.001	1.96(1.40~2.74)	<0.001	1.71(1.18~2.47)	0.004
MACE	1.37(1.12~1.66)	0.002	1.44(1.18~1.75)	<0.001	1.32(1.08~1.61)	0.008	1.29(1.04~1.60)	0.021
5 年								
全因死亡	1.59(1.26~2.01)	<0.001	1.84(1.47~2.32)	<0.001	1.70(1.35~2.14)	<0.001	1.71(1.34~2.18)	<0.001
心源性死亡	1.80(1.33~2.43)	<0.001	1.99(1.49~2.68)	<0.001	1.77(1.31~2.39)	<0.001	1.60(1.16~2.21)	0.005
MACE	1.26(1.06~1.48)	0.008	1.32(1.12~1.57)	0.001	1.22(1.02~1.45)	0.028	1.22(1.00~1.48)	0.045

模型 1:性别、年龄;模型 2:模型 1+体重指数、NYHA 分级、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、既往心梗、冠状动脉旁路移植史、贫血、β受体组阻滞剂、ACEI/ARB、利尿剂、抗凝药物;模型 3:模型 2+LVEF、总胆固醇、甘油三酯、中性粒细胞比例、血红蛋白、血肌酐、CRP、BNP。

3 讨论

在这项回顾性研究中,发现在 ADHF 患者 1 年和 5 年的随访中较高的 MHR 水平与全因死亡、心源性死亡和 MACE 风险增加独立相关。

既往研究表明,MHR 可能是心血管疾病的新标志物。一项横断面研究显示,MHR 与美国一般成年人群的全因死亡率和心血管死亡率显著相关^[17]。在预测接受冠状动脉造影的患者结局方面,MHR 是 MACE 的独立预测因子^[18]。Liu 等^[19]通过对 9 项研究进行 meta 分析表明 MHR

的升高可能与冠心病患者的长期病死率和长期 MACE 发生率较高有关。然而,目前为止关于 MHR 与 ADHF 患者预后关系的证据有限。本研究首次提出两者间可能存在的联系。

推测 MHR 可能通以下机制影响 ADHF 患者的预后。首先,ADHF 广泛被定义为由于多种病因引起心脏和血管功能障碍导致症状和体征亚急性演变,并导致失代偿的血流动力学^[3]。失代偿的心脏同时伴有心肌组织的缺血缺氧,为单核细胞活化提供了各种刺激。持续的血流动力学超负荷会

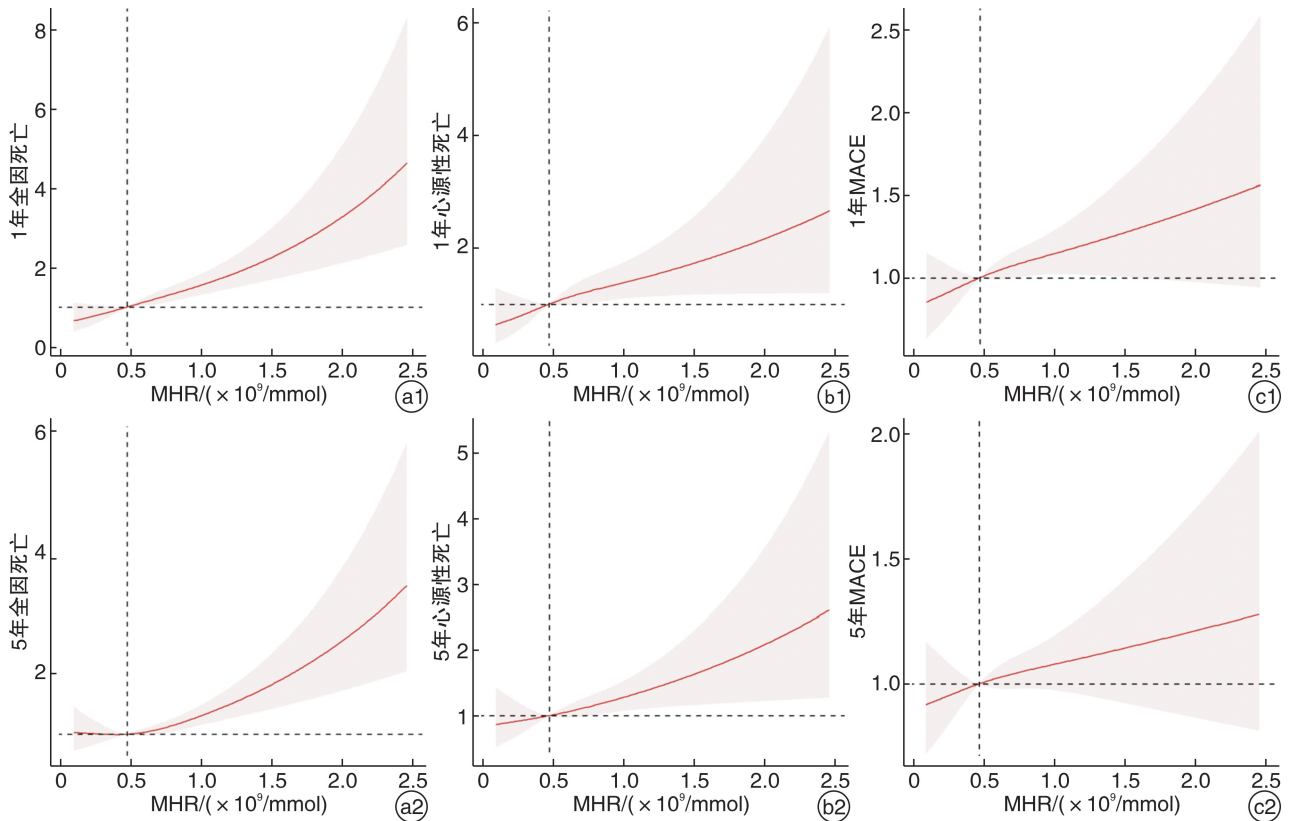


图4 MHR 基于限制性立方样条显示与临床结果的相关性

Figure 4 Correlation between MHR and clinical outcomes

引起炎性细胞因子及其受体基因表达短暂增加^[20]。肿瘤细胞坏死因子(TNF)与白细胞介素6(IL-6)是目前普遍认为参与 HF 病理生理过程的关键炎性细胞因子,而活化的单核细胞则是其有力生产者^[7-8]。不论是在衰竭心脏中检测出大量 TNF 或过表达 TNF 转基因小鼠出现左室射血分数降低,还是皮下注射 IL-6 的健康大鼠出现心脏扩张和心肌收缩力下降,单核细胞作为促炎因子产生,在 HF 发生发展中的影响不容小觑^[21-23]。此外,IL-6 还可以刺激肝细胞产生 C 反应蛋白,而 C 反应蛋白可以激活单核细胞并以剂量依赖性方式刺激其产生更多炎性细胞因子^[24-25]。同时,无论细胞因子的初始释放来自心肌还是外周血单核细胞,进一步的单核细胞活化并通过附着在内皮壁上募集到衰竭的心肌造成恶性循环。因此,高水平的单核细胞在心脏损伤和 HF 的进展中发挥着重要作用。其次,HDL 与 HF 发病率之间存在显著负相关性^[10]。众所周知,炎症与 HF 发展密切相关,HDL 不仅本身具有抗炎特性,还可以抑制促进单核细胞浸润到内皮细胞的细胞表面黏附分子的表达,进一步减少作为临床 HF 前提的炎症过程^[26-27];此外,HDL 可以改善由祖细胞介导的内皮修复,抑制低密度脂蛋白氧化,从而降低心脏和血管重塑的风险^[28]。由此可见,HDL 可以中和单核细胞的促炎和促氧化作用,发挥保护作用。因此推测,当单核细胞计数增多和(或)HDL 浓度降低时,

ADHF 患者会受到炎症的不利作用,使得心功能障碍程度更为严重。即高 MHR 水平更容易导致心肌组织的不可逆损伤,进而影响 ADHF 的全因死亡、心源性死亡和 MACE。

本研究局限性:①仅录入了基线 MHR,未能对研究人群进行动态化血单核细胞计数及 HDL 浓度监测,对于 MHR 动态变化的探索可能会提供更多有价值的信息;②尽管调整了多个潜在协变量,但是回顾性研究存在内在不足,无法完全消除偏倚,未来需要前瞻性的研究进一步验证结论;③未能进一步比较在 ADHF 患者中 MHR 是否比单独血单核细胞计数或 HDL 浓度具有更高的预测价值,这需要在未来的研究中进行更多的数据分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 220-229.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *Circulation*, 2017, 136(6): 110.
- [3] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC

- Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Euro Heart J*, 2021, 42 (36):3599-3726.
- [4] 高蓉蓉,徐芳,祝绪.全血细胞衍生的炎症标志物对急性心力衰竭患者的长期预后价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(12):980-987.
- [5] Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future[J]. *Circ Res*, 2002, 91(11):988-998.
- [6] Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers[J]. *Cardiology*, 2012, 122(1):23-35.
- [7] Belge KU, Dayyani F, Horelt A, et al. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF[J]. *J Immunol*, 2002, 168(7):3536-3542.
- [8] Fritzenwanger M, Meusel K, Foerster M, et al. Cardiotrophin-1 induces interleukin-6 synthesis in human monocytes[J]. *Cytokine*, 2007, 38(3):137-144.
- [9] Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction; a possible role for left ventricular remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2):241-246.
- [10] Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2009, 120 (23):2345-2351.
- [11] Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation[J]. *Science*, 2010, 328(5986):1689-1693.
- [12] Zhang DP, Baituola G, Wu TT, et al. An elevated monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio is associated with mortality in patients with coronary artery disease who have undergone PCI[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(8):BSR20201108.
- [13] Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(11):1077-1086.
- [14] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation[J]. *Europace*, 2015, 17(12):1807-1815.
- [15] Xu Q, Wu Q, Chen L, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(7):1953-1964.
- [16] Lundgreen CS, Larson DR, Atkinson EJ, et al. Adjusted survival curves improve understanding of multivariable Cox model results[J]. *J Arthroplasty*, 2021, 36 (10):3367-3371.
- [17] Jiang M, Yang J, Zou H, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1):30.
- [18] Zhang Y, Li S, Guo YL, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes[J]. *Ann Med*, 2016, 48(5):305-312.
- [19] Liu HT, Jiang ZH, Yang ZB, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predict long-term clinical outcomes in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of 9 studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(33):e30109.
- [20] Baumgarten G, Knuefermann P, Kalra D, et al. Load-dependent and-independent regulation of proinflammatory cytokine and cytokine receptor gene expression in the adult mammalian heart[J]. *Circulation*, 2002, 105(18):2192-2197.
- [21] Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats[J]. *Circulation*, 2005, 111(8):996-1005.
- [22] Franco F, Thomas GD, Giroir B, et al. Magnetic resonance imaging and invasive evaluation of development of heart failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha[J]. *Circulation*, 1999, 99(3):448-454.
- [23] Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5):1201-1206.
- [24] Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein[J]. *Cytokine*, 1992, 4(5):361-368.
- [25] Hirano T, Yasukawa K, Harada H, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin[J]. *Nature*, 1986, 324(6092):73-76.
- [26] Tso C, Martinic G, Fan WH, et al. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5):1144-1149.
- [27] Spieker LE, Sudano I, Hürlimann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men[J]. *Circulation*, 2002, 105(12):1399-1402.
- [28] Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase[J]. *Atherosclerosis*, 1993, 104(1-2):129-35.