

中性粒细胞/淋巴细胞计数比值与青年冠状动脉病变程度的相关性研究

向伟 王继红 兰永昊 范军 孙华毅 赵兴山

【摘要】 目的:探讨中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR)与青年冠状动脉(冠脉)硬化性心脏病(CAD)患者冠脉狭窄程度的关系。 方法:回顾性选取 45 岁以下行冠脉造影者 115 例,根据造影结果分为 CAD 组($n=74$)和非 CAD 组($n=43$)。按冠脉病变程度 Gensini 积分将青年 CAD 患者分为高积分组(≥ 30 分, $n=32$)和低积分组(<30 分, $n=40$)。比较 CAD 组与非 CAD 组的危险因素差异,并采用多因素 logistic 回归分析 NLR 与冠脉病变程度的相关性。 结果:与非 CAD 组相比, CAD 组男性、吸烟及高血压占比、 γ -谷胺转氨酶(GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)及 NLR 均明显升高,差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素 logistic 回归分析显示,在校正吸烟、hs-CRP、GGT 等因素后, NLR 仍是青年 CAD 患者冠脉狭窄程度的独立危险因素($OR=2.501, 95\%CI:1.439\sim4.364$)。 结论: NLR 可作为青年 CAD 患者冠脉狭窄程度的独立危险因素。

【关键词】 青年; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; Gensini 积分

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.014

Correlation between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the severity of coronary stenosis in young patients with coronary atherosclerotic disease XIANG Wei, WANG Jihong, LAN Yonghao, FAN Jun, SUN Huayi, ZHAO Xingshan. Department of Cardiology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the correlation between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the severity of coronary stenosis in young patients with coronary atherosclerotic disease (CAD). **Methods:** One hundred and fifteen patients under 45 years old who had undergone coronary angiography were retrospectively selected, who were divided into CAD group ($n=74$) and non-CAD group ($n=43$) according to the result of angiography. The patients in CAD group were divided into two groups according to their Gensini score: high score group (≥ 30 points, $n=32$) and low score group (<30 points, $n=40$). NLRs were calculated in all patients. The differences of CAD risk factors between the CAD group and non-CAD group were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the relevance between severity of coronary artery lesions and NLR. **Results:** Compared with non-CAD group, the sex ratio, incidence of hypertension and smoking, γ -glutamyltranspeptidase (GGT), triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), uric acid (UA), high sensitive C reactive protein (hs-CRP) level, white blood cell count (WBC) and NLR were all significantly increased in CAD group. Multivariate logistic regression analysis showed that adjusting for smoking, hs-CRP, GGT and other factors, NLR remained as an independent risk factor for the severity of coronary stenosis in young CAD patients ($OR=2.501, 95\% CI=1.439\sim4.364, P=$

0.001). **Conclusion:** NLR can be an independent predictor for the severity of coronary stenosis in young CAD patients.

【Key words】 Young adults; Coronary atherosclerotic disease; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Gensini score

炎症反应在冠状动脉(冠脉)粥样硬化的发生、发展及斑块破裂中起重要作用,是冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)的主要发病机制之一^[1-2]。中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR)是一项新的炎症指标,研究表明 NLR 与 CAD 病变程度、预后及冠脉严重程度相关^[3-7]。青年 CAD 患者冠脉病变严重程度、炎症指标如高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等与老年 CAD 患者存在显著差异^[8]。国内多中心研究显示青年 CAD 的冠脉病变程度与传统心血管病危险因素如男性、吸烟、血脂等相关^[9]。然而,关于 NLR 与青年 CAD 关系的研究较少,本研究旨在探讨青年 CAD 患者 NLR 与冠脉病变严重程度的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2014 年 1 月至 2017 年 4 月在北京积水潭医院内科经冠脉造影确诊为 CAD 的青年患者(根据 WHO 标准,将青年定义为年龄 < 45 岁) 72 例作为 CAD 组,平均年龄(38.43 ± 5.13)岁,男性占 93.1%;同期行冠脉造影无血管病变者 43 例作为非 CAD 组,平均年龄(38.37 ± 4.44)岁,男性占 79.1%。排除标准:急性感染或全身性炎症性疾病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液病、自身免疫性疾病、严重心脏瓣膜病、既往有冠脉介入治疗或冠脉旁路移植术史、长期酗酒及长期口服糖皮质激素。本研究经医院伦理委员会批准,并征得所有研究对象的知情同意。

1.2 方法

采集并记录所有研究对象的人口学、临床病史及既往史等资料。所有患者入院即刻抽取静脉血,立即送检,采用全自动血细胞分析仪检测血常规,记录白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数(PLT),并计算 NLR。次日晨抽取静脉血,采用全自动生化分析仪检测肝功能、肾功能、血脂、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等生化指标及糖化血红蛋白(HbA1c)。

采用 Judkin's 法行选择性冠脉造影,造影结果

由经验丰富的两名专科医师共同判定,分别对左主干、前降支、回旋支及右冠脉狭窄程度进行评估,至少 1 支主要血管及其分支狭窄 $\geq 50\%$ 时诊断为 CAD。根据改良冠脉狭窄程度 Gensini 积分对每支血管病变程度进行定量评价并计算总分。根据 Gensini 积分将研究对象分为低积分组(0~30 分)和高积分组(≥ 30 分)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示,计数资料用例数(%)表示。符合正态分布的计量资料的比较采用方差分析,非正态分布的计量资料的比较采用秩和检验,计数资料的比较采用卡方检验。评价冠脉狭窄严重程度时,先将各变量进行单因素 logistic 回归分析,将 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床基线资料比较

两组患者的年龄、体质量指数(BMI)、糖尿病、高脂血症、早发心血管病家族史、总胆红素(TBIL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐(SCr)、HbA1c 及 PLT 的差异无统计学差异,而 CAD 组男性、吸烟及高血压占比, γ -谷胺转氨酶(GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、hs-CRP、WBC 水平及 NLR 均明显高于非 CAD 组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 高 Gensini 积分组与低 Gensini 积分组亚临床资料比较

两组患者年龄、性别、BMI、高血压及高脂血症占比、早发心血管病家族史、TBIL、TG、TC、HDL-C、LDL-C、SCr、UA、HbA1c、WBC、PLT 无统计学差异($P > 0.05$),但高 Gensini 积分组吸烟及糖尿病占比、GGT、hs-CRP、NLR 明显高于低 Gensini 积分组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 高 Gensini 积分组的危险因素分析

归分析,结果显示高 NLR 是冠脉高 Gensini 积分的独立危险因素,见表 3。

将上述各变量先行单因素 logistic 回归分析,

将差异有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回

表 1 两组临床基线资料比较

	CAD 组(<i>n</i> = 72)	非 CAD 组(<i>n</i> = 43)	<i>P</i> 值
年龄/岁	38.43 ± 5.13	38.37 ± 4.44	0.951
男性/例(%)	67(93.1)	34(79.1)	0.029
BMI/kg · m ⁻²	26.82 ± 1.22	26.54 ± 1.34	0.542
高血压史/例(%)	40(55.6)	15(34.9)	0.036
糖尿病史/例(%)	13(18.1)	11(25.6)	0.352
高脂血症史/例(%)	44(61.2)	26(60.5)	0.550
吸烟史/例(%)	46(63.9)	14(32.6)	0.001
早发心血管病家族史/例(%)	14(19.4)	9(20.9)	0.847
TBIL/μmol · L ⁻¹	12.95 ± 5.10	15.34 ± 4.92	0.154
GGT/U · L ⁻¹	45.00(31.25,62.75)	32.00(24.00,39.00)	<0.001
TC/mmol · L ⁻¹	4.96 ± 1.28	4.39 ± 0.90	0.013
TG/mmol · L ⁻¹	2.00(1.24,3.30)	1.57 ± 0.85	0.001
HDL-C/mmol · L ⁻¹	1.14 ± 0.34	1.34 ± 0.33	0.003
LDL-C/mmol · L ⁻¹	2.85 ± 1.04	2.62 ± 0.83	0.210
SCr/μmol · L ⁻¹	75.18 ± 13.04	76.19 ± 15.30	0.709
UA/μmol · L ⁻¹	418.59 ± 119.25	369.95 ± 89.82	0.023
hs-CRP/mg · L ⁻¹	5.00(3.78,8.00)	2.5(0.60,5.10)	0.006
HbA1c/%	6.07 ± 1.21	6.35 ± 1.27	0.234
WBC/× 10 ⁹ · L ⁻¹	9.51 ± 2.95	7.30 ± 2.13	<0.001
PLT/× 10 ⁹ · L ⁻¹	244.15 ± 54.42	225.16 ± 68.12	0.086
NLR	3.42 ± 1.72	2.67 ± 1.09	0.026

表 2 高、低 Gensini 积分组临床资料比较

	高积分组(<i>n</i> = 32)	低积分组(<i>n</i> = 40)	<i>P</i> 值
年龄/岁	38.00 ± 5.4	39.13 ± 4.86	0.202
男性/例(%)	30(93.8)	37(92.5)	0.836
BMI/kg · m ⁻²	27.34 ± 2.45	26.64 ± 1.30	0.102
高血压史/例(%)	19(59.4)	21(52.5)	0.560
糖尿病史/例(%)	9(28.1)	4(10.0)	0.047
高脂血症史/例(%)	20(62.5)	24(60.0)	0.829
吸烟史/例(%)	25(78.1)	21(52.5)	0.024
早发心血管病家族史/例(%)	8(25.0)	5(12.5)	0.171
TBIL/μmol · L ⁻¹	14.49 ± 5.08	13.53 ± 5.16	0.427
GGT/U · L ⁻¹	56.00(40.50,74.00)	36.00(28.00,51.00)	<0.001
TC/mmol · L ⁻¹	4.81 ± 1.27	5.06 ± 1.29	0.410
TG/mmol · L ⁻¹	2.37 ± 1.60	2.91 ± 1.21	0.241
HDL-C/mmol · L ⁻¹	1.12 ± 0.30	1.16 ± 0.37	0.611
LDL-C/mmol · L ⁻¹	2.85 ± 1.08	2.86 ± 1.01	0.994
SCr/μmol · L ⁻¹	75.72 ± 14.39	74.75 ± 12.02	0.757
UA/μmol · L ⁻¹	433.19 ± 151.324	407.28 ± 87.23	0.367
hs-CRP/mg · L ⁻¹	6.00(4.47,20.75)	4.00(3.00,6.90)	0.001
HbA1c/%	5.99 ± 1.17	6.13 ± 1.26	0.638
WBC/× 10 ⁹ · L ⁻¹	10.05 ± 52.83	8.98 ± 2.99	0.126
PLT/× 10 ⁹ · L ⁻¹	245.56 ± 63.98	243.03 ± 46.20	0.846
NLR	4.18 ± 1.89	2.82 ± 1.93	<0.001

表 3 高 Gensini 积分组的独立危险因素

	β 值	S. E	<i>P</i> 值	OR	95%CI
吸烟	1.930	0.939	0.040	6.887	1.094~43.374
GGT	0.084	0.024	0.001	1.087	1.037~1.140
hs-CRP	0.140	0.068	0.039	1.151	1.007~1.314
NLR	0.917	0.282	0.001	2.501	1.439~4.364

3 讨论

近年来青年 CAD 的发病率呈明显升高的趋势^[10]。青年 CAD 多急性起病,平素缺乏心肌缺血预警症状,临床表现以急性冠脉综合征(ACS)为主,其中急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)约占 1/2^[10-11]。冠脉造影显示以单支病变为主,而三支病变或左主干病变相对少见,最常受累血管为前降支^[8, 10-11],多数冠脉狭窄程度 $>90\%$ ^[10]。研究发现,40 岁以下 CAD 患者长期预后不佳,5 年死亡率达 7.8%^[10]。青年 CAD 患者冠脉病变程度与男性、高血压史、吸烟史、高 TG、高 LDL-C 等传统心血管疾病的危险因素明显相关^[9]

白细胞计数及其分类是心血管疾病经典的炎症反应标志物。中性粒细胞及淋巴细胞是白细胞的主要组分,前者升高提示非特异性免疫的激活,后者减少则出现在健康状况不佳和生理应激时^[12]。NLR 将二者整合成一个指标,具有获取便捷、可重复性好等优点。大量研究显示 NLR 与 CAD 密切相关。NLR 与 STEMI 患者住院期间及远期(≥ 12 个月)的全因死亡、主要不良心血管事件风险相关^[5],与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者院内死亡相关^[6]。研究显示青年 ACS 患者 NLR 明显高于非 ACS 患者^[11],NSTE-ACS 患者 NLR 水平明显高于正常对照组^[13]。本研究结果表明,青年 CAD 组患者 NLR 明显高于非 CAD 组患者。多元 logistic 回归分析显示,在校正吸烟、GGT 等因素后,NLR 为青年 CAD 患者冠脉狭窄程度的独立危险因素。阜外医院一项研究纳入了近 3 000 例平均年龄为 58 岁的 CAD 患者,结果亦显示 NLR 与 Gensini 积分呈正相关,提示 NLR 是预测 CAD 病变严重程度的独立危险因素^[7]。SYNTAX 积分是评估冠脉病变严重程度的另一种方法。Sonmez 等^[4]及 Soyulu 等^[6]发现,随着 NLR 增加,SYNTAX 积分亦增加,也证实 NLR 是评估冠脉狭窄程度的良好指标。

本研究尚存在一些不足之处:(1)研究为单中心回顾性研究,且样本量有限;(2)冠脉病变程度仅依据造影,未能通过血管内超声等进一步评估。关于 NLR 与青年 CAD 患者冠脉狭窄程度的相关性仍需多中心大样本的随机对照研究进一步明确。

参 考 文 献

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2005, 352 (16): 1685-1695.
- [2] Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease; inflammatory mediators [J]. Vasc Health Risk Manag, 2013, 9:435-456.
- [3] Sari I, Sunbul M, Mammadov C, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography [J]. Kardiol Pol, 2015, 73 (12): 1310-1316.
- [4] Sonmez O, Ertas G, Bacaksiz A, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease; an observational study [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(7):662-667.
- [5] 张上仕,朱红艳,赵若池,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对介入治疗后 ST 段抬高型心肌梗死患者预后预测价值的荟萃分析[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(3):264-268.
- [6] Soyulu K, Gedikli O, Dagasan G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. Rev Port Cardiol, 2015, 34(7/8):465-471.
- [7] Chen J, Chen MH, Li S, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease; a Gensini score assessment[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(12):1271-1282.
- [8] 杨伟宪,杨铮,窦克非,等. 217 例青年冠心病患者临床特点分析[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(5):339-342.
- [9] 王贺滋,韩雅玲,荆全民,等. 青年冠心病危险因素与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36 (4):331-335.
- [10] Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kaplon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults; a single centre study[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(4):314-321.
- [11] Tsai WC, Wu KY, Lin GM, et al. Clinical characteristics of patients less than forty years old with coronary artery disease in Taiwan; a cross-sectional study [J]. Acta Cardiol Sin, 2017, 33(3):233-240.
- [12] 黄帅波,代现良,贺治青,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值评估冠心病预后[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(2):71-74.
- [13] Ozturk S, Erdem A, Ozlu MF, et al. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2013, 41 (4):284-289.

(收稿:2017-08-13 修回:2017-09-12)

(本文编辑:丁媛媛)