

冠心病患者外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞比值与冠脉狭窄程度的相关性研究

陈青文, 李丹丹 (中国人民解放军东部战区总医院检验科, 南京 210002)

摘要: **目的** 分析冠心病 (coronary artery disease, CAD) 患者外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 与冠脉狭窄程度的相关性, 探讨 NLR 的临床应用价值。**方法** 收集 2016 年 7 月 ~ 2018 年 9 月东部战区总医院心血管内科收治的 278 例 CAD 患者和同期来院体检的 117 例健康对照者的临床资料、血细胞检测及血生化指标, 根据病情将 CAD 患者分为稳定型冠心病 (stable coronary artery disease, SCAD) 和急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 两组, 同时根据冠状动脉造影结果又将 CAD 患者分为观察组、单支病变组、双支病变组和三支病变组, 统计各组患者 Gensini 积分。比较各组间外周血 WBC, NLR 及 CRP 水平差异, 并分析 NLR 与心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 水平和 Gensini 积分的相关性, ROC 曲线分析 NLR 对 CAD 病情的辅助诊断价值。**结果** 外周血 WBC, NLR 及 CRP 在各组中差异有统计学意义 ($\chi^2=29.962, 31.045, F=17.656$, 均 $P<0.05$), 且 NLR 与 CAD 患者 cTnI 水平和 Gensini 积分呈正相关 ($r=0.381, P=0.000; r=0.217, P=0.000$); NLR 用于诊断 CAD, SCAD 及 ACS 患者的 ROC 曲线下面积分别为 0.720(95%CI: 0.671~0.770, $P=0.000$), 0.643(95%CI: 0.582~0.704, $P=0.000$), 0.835(95%CI: 0.787~0.884, $P=0.000$)。**结论** NLR 水平可作为冠脉狭窄程度的辅助评估指标。

关键词: 冠心病; 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值; 冠脉狭窄程度

中图分类号: R541.4; R446.111 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-098-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.024

Correlation between the Degree of Coronary Stenosis and the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Coronary Artery Disease

CHEN Qing-wen, LI Dan-dan

(Department of Clinical Laboratory, Eastern Theater General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and the degree of coronary stenosis, and explore the clinical application value of NLR. **Methods** The clinical and laboratory data of 278 patients with CAD admitted to the Department of Cardiology, Eastern Theater General Hospital of PLA from July 2016 to September 2018 were selected, and 117 healthy candidates as controls. CAD patients were divided into two groups including stable coronary artery disease (SCAD) and acute coronary syndrome (ACS) according to their conditions. Meanwhile, CAD patients were divided into observation group, single-vessel disease group, double-vessel disease group and triple-vessel disease group according to the results of coronary angiography, and Gensini scores of each group were counted. The differences of WBC, NLR and CRP in peripheral blood of each group were compared, and the correlation between NLR and cTnI level and Gensini scores were analyzed respectively. The diagnostic value of NLR for CAD condition was analyzed by ROC curve. **Results** The differences of WBC, NLR and CRP in peripheral blood of each group were statistically significant ($\chi^2=29.962, 31.045, F=17.656$, all $P<0.05$), and NLR was positively correlated with cTnI level and Gensini scores in CAD patients ($r=0.381, P=0.000; r=0.217, P=0.000$). The area under the ROC curve of NLR used to diagnose patients with CAD, SCAD and ACS was 0.720(95%CI: 0.671~0.770, $P=0.000$), 0.643(95%CI: 0.582~0.704, $P=0.000$) and 0.835(95%CI: 0.787~0.884, $P=0.000$) respectively. **Conclusion** NLR level can be used as an auxiliary evaluation index of the degree of coronary stenosis.

Keywords: coronary artery disease; neutrophil/lymphocyte ratio; the degree of coronary stenosis

冠心病 (coronary artery disease, CAD) 是冠状动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 病变发生狭窄或阻塞, 供血、供氧不足而引起的一系列心肌缺血症, 严重威胁人类生命健康, 具有高发病率、高死

亡率、高致残率、高复发率和多并发症的特征^[1]。CAD 发生急性冠脉事件时起病突然, 后果凶险, 短时间内即可造成心肌不可逆损伤, 严重影响患者预后及生存质量^[2]。目前 CAD 的检查和诊断主要

作者简介: 陈青文 (1993-), 女, 本科, 技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: cqwxsc999@163.com。

通讯作者: 李丹丹, 技师, 从事动脉粥样硬化性心血管疾病的新型标志物研究, E-mail: lidandan0526@163.com。

依靠临床症状、心肌损伤标志物、心电图、冠状动脉造影等手段,因CAD发生的原因具有复杂性,且症状繁多,在CAD早期、疗效监控及预后判断方面,现有的技术手段(尤其是心肌损伤标志物和冠状动脉造影检测)不仅耗时、有创、花费成本高,限制了患者的接纳程度及普及范围^[3]。所以,寻找适用于CAD诊断和病情监测的取材方便、检测快速且可靠的指标是目前亟需解决的临床问题。多个研究显示,除血脂异常外,激活的炎症反应在CAD发生、发展中起到关键作用。白细胞(white blood cell, WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和中性粒细胞淋巴细胞比率(the neutrophil/lymphocyte ratio, NRL)均被认为是CAD患者预测的危险指标^[4]。NRL与CAD,休克及As的发生密切相关^[5],但NLR对CAD患者的冠脉狭窄程度的评估价值尚不清楚。因此,本研究旨在回顾性分析外周血NRL水平与CAD患者冠脉狭窄程度的相关性,以期发现NLR对CAD的病情评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年7月~2018年9月在东部战区总医院心血管内科收治的278例CAD患者,平均年龄 63.93 ± 11.53 岁,其中男性179例,女性99例。纳入标准:确诊为CAD且首次入院治疗(根据病史、临床诊断)。排除标准:所有入选患者无严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、心肌病、瓣膜性心脏病及急慢性感染。健康对照组:收集同期在体检中心体检的正常对照者117例,平均年龄为 60.94 ± 8.77 岁,其中男性74例,女性43例。入选标准:经病史询问、常规体格检查以及实验室检查各项检测指标均正常的患者,本研究经东部战区总医院伦理委员会审查通过。

1.2 试剂与仪器 WBC分类及计数采用希森美康XN2000全自动血细胞仪及配套试剂;CRP水平测定采用深圳国赛Olimpo及配套试剂;cTNT或cTNI含量测定采用东曹AIA2000及配套试剂;血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]和空腹血糖(GLU)检测采用7600型全自动生化分析仪及各自检测试剂盒进行检测。

1.3 方法

1.3.1 冠状动脉造影由心内科导管室专业医师在标准导管室完成操作,对每支冠状动脉血管的狭窄程度进行定量评定,患者均采用Judkins法行多体位左、右冠状动脉造影。

1.3.2 分组参考2013年欧洲心脏学会对稳定型心绞痛(stable coronary artery disease, SCAD)的诊断标准^[6]及美国心脏病学会基金会对急性冠脉综

合征(acute coronary syndrome, ACS)的诊断标准^[7],将CAD患者分为SCAD组和ACS组。其中ACS组包括不稳定型心绞痛、急性ST段抬高性心肌梗死和急性非ST段抬高性心肌梗死的患者;SCAD组包括稳定型心绞痛和陈旧性心肌梗死患者。根据美国心脏病协会的冠状动脉分段评价标准,采用Gensini积分系统^[8]。以冠状动脉的左主干支、左前降支、左回旋支以及右冠状动脉的血管狭窄情况进行评价。血管狭窄程度评价标准为: $< 50\%$ 为无明显狭窄; $50\% \sim 75\%$ 为中度狭窄; $> 75\%$ 为重度狭窄;血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 即为血管狭窄标准,据此将CAD组分为观察组(0支血管狭窄组)、单支病变组、双支病变组和多支病变组。

1.3.3 数据资料的归纳和整理包括性别、年龄、身高、体重、白细胞(WBC)、中性粒细胞(NC)、淋巴细胞(LC),TC, TG, HDL-C, LDL-C, GLU和Gensini积分。根据NC和LC结果计算NLR水平。

1.4 统计学分析数据分析采用SPSS 20.0软件进行。所有数据统计前行正态性检验和方差齐性分析,符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用独立样本 t 检验分析,多组间比较用单因素方差分析。方差齐性时,两组比较采用LSD检验;方差非齐性时,两组比较采用Tamhane's检验。符合非正态分布的数据以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间用非参数Mann-Whitney U 检验比较,多组间用Kruskal-Wallis H 秩和检验比较。变量间的相关性采用Spearman相关分析,ROC曲线分析NLR对CAD病情的预测价值。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料及血生化指标结果比较 CAD患者组与对照组间性别、年龄及体重指数(body mass index, BMI)等比较差异无统计学意义(三者均 $P > 0.05$)。在血脂、血糖方面,CAD患者TG和GLU水平均高于健康对照组,而HDL水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 CAD组与对照组各相关指标比较见表1。根据病情将CAD患者分为稳定型冠心病组(stable coronary artery disease, SCAD, $n=153$)和急性冠脉综合征组(acute coronary syndrome, ACS, $n=125$)。SCAD组和ACS组间WBC, NLR和CRP水平均高于正常对照组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表1 正常组、SCAD组和ACS组间各观察指标水平比较 [M(P₂₅, P₇₅), $\bar{x} \pm s$]

项目	健康对照组 (n=117)	SCAD组 (n=153)	ACS组 (n=125)	F/χ^2	P
WBC ($\times 10^9/L$)	5.81 ± 1.36	6.00 ± 1.55	7.67 ± 2.98	29.962	0.000
NLR	1.81 ± 0.71	2.38 ± 1.57	4.01 ± 3.58	31.045	0.000
CRP(mg/L)	0.5(0.5,0.8)	0.8(0.5,2.4)	2.5(0.5,10.2)	17.656	0.000

2.3 CAD患者冠脉狭窄支数与各观察指标水平比较 见表2。根据冠脉造影结果又将CAD患者分为观察组 (n=43), 单支病变组 (n=91), 双支病变

组 (n=51) 和三支病变组 (n=93)。不同病变支数组的WBC, NLR, CRP水平和Gensini评分均高于观察组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表2 CAD患者冠脉狭窄支数与各观察指标水平比较 [M(P₂₅, P₇₅), $\bar{x} \pm s$]

参数	观察组 (n=43)	单支病变组 (n=91)	双支病变组 (n=51)	多支病变组 (n=93)	F/χ^2	P
WBC ($\times 10^9/L$)	5.41 ± 1.40	6.46 ± 2.15	6.81 ± 1.91	7.09 ± 2.63	6.211	0.000
NLR	2.04 ± 0.80	2.85 ± 1.89	3.13 ± 2.53	3.62 ± 3.32	3.198	0.024
CRP(mg/L)	0.5(0.5,1.0)	1.1(0.5,4.5)	1.5(0.5,3.2)	2.2(0.5,6.4)	14.175	0.003
Gensini评分	5(3,7)	11(7,19)	23(14,35)	44(28,65)	156.828	0.000

2.4 相关性分析 对外周血NLR和心肌肌钙蛋白1(cTnI)及Gensini评分的相关性进行分析, 结果显示, NLR水平和cTnI及Gensini评分呈正相关, r 值分别为0.380和0.217, 均 $P < 0.05$ 。

2.5 NLR评估CAD及鉴别SCAD和ACS患者的临床价值分析 见图1。NLR评估CAD, SCAD及ACS患者的曲线下面积分别为0.720(95%CI:0.671~0.770, $P=0.000$), 0.643(95%CI: 0.582~0.704, $P=0.000$), 0.835(95%CI: 0.787~0.884, $P=0.000$)。

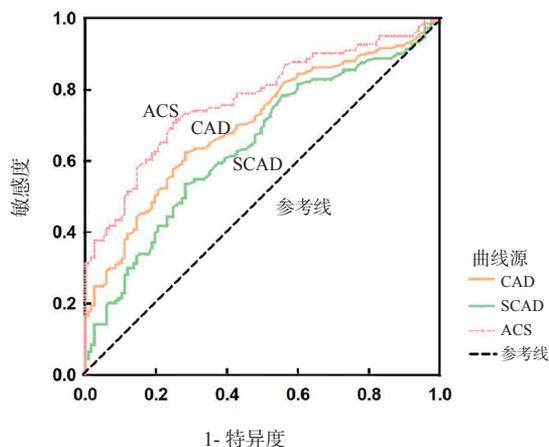


图1 NLR用于评估CAD, SCAD及ACS的ROC曲线

3 讨论

As是CAD的发病基础, 近年来, 大量研究表明, As是一种慢性炎症性疾病, 血管壁处脂质沉积、炎症细胞及多种相关的炎症分子和细胞因子等的相互作用贯穿As发生发展的始终^[9]。目前, 基于血液检查的炎症指标如WBC及其分类、CRP均已被证实参与CAD不同的病理生理通路, 由WBC及其分类检测衍生的新指标NLR, 亦被证明与CRP有良好的相关性, 在CAD中具有良好的预测价值^[5]。在本研究中, 出现冠脉狭窄的CAD患者组

WBC, NLR, CRP和Gensini积分均高于观察组, 且各组差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时, CAD组WBC, NLR, CRP水平明显高于非CAD组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这些结果也进一步证实, 炎症细胞介导的炎症反应参与了CAD的发生发展过程, 高水平WBC, NLR, CRP有望是CAD患者发生不良心血管事件的危险性参考指标。然而, WBC计数和CRP受年龄、感染因素等影响差异较大, NLR水平能同时反映机体NC和LC的变化, 比WBC计数和CRP能更好地反映机体的炎症和应激程度^[10-12]。可见, 在检测CAD传统危险因素如血脂、血糖、心肌损伤标志物的基础上, 同时分析血液NLR水平, 将有助于评估CAD进一步发生危险事件的风险, 并起到一定的预警作用。

为进一步探讨NLR与CAD患者冠脉狭窄程度的相关性, 本研究通过Spearman相关分析发现, NLR与cTnI和Gensini积分呈正相关, 这提示, 随着CAD冠脉狭窄程度增加, NLR水平越高, 同时, NLR是高Gensini积分的独立预测因子。此外, 我们进一步通过ROC曲线分析NLR评估CAD及CAD患者不同分组病人的效率进行了探索, 结果显示, NLR预测CAD和SCAD的曲线下面积分别为0.720和0.643, 而NLR预测ACS时的曲线下面积可达0.835, 具有较高的诊断价值。这也提示NLR能有效地反映CAD的存在及冠脉狭窄程度。紧急状态下, 心肌损伤标志物或冠脉造影结果未能在短时间内发出时, 临床医师可参考血细胞检测及NLR结果对患者病情做出迅速评估, 以防延误最佳治疗时机。

总而言之, NLR与CAD冠脉狭窄程度密切相关, 且具有简单易行、方便快捷、易于推广和检测的优势, 可作为临床医生预测CAD患者冠脉狭窄

程度的便捷参考指标。因研究入选患者均来自单中心, 样本量较小, 结果可能会受到其他混杂因素的影响, 后续研究仍需设计前瞻性多中心实验, 进一步扩大样本量, 以期获得更可靠的应用数据。

参考文献:

- [1] CHEN Weiwei, GAO Runlin, LIU Lisheng, et al. China cardiovascular diseases report 2015: a summary[J]. *Journal of Geriatric Cardiology*, 2017, 14(1): 1-10.
- [2] AGGARWAL M, AGGARWAL B, RAO J. Integrative medicine for cardiovascular disease and prevention[J]. *The Medical Clinics of North America*, 2017, 101(5): 895-923.
- [3] GÉNÉREUX P, MEHRAN R, LEON M B, et al. Classification for assessing the quality of diagnostic coronary angiography[J]. *The Journal of Invasive Cardiology*, 2017, 29(12): 417-420.
- [4] RUPARELIA N, CHAI J T, FISHER E A, et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2017, 14(5): 314.
- [5] AFARI M E, BHAT T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2016, 14(5): 573-577.
- [6] 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]. *European Heart Journal*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [7] CANNON C P, BRINDIS R G, CHAITMAN B R, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

- Task Force on Clinical Data Standards(Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards)[J]. *Circulation*, 2013, 127(9): 1052-1089.
- [8] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *The American Journal of Cardiology*, 1983, 51(3): 606.
- [9] MALLIKA V, GOSWAMI B, RAJAPPA M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective[J]. *Angiology*, 2007, 58(5): 513-522.
- [10] 王阳斌, 夏茂, 夏永泉. 血浆 vWF、D-二聚体水平与外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值联合检测在血栓性疾病中的临床诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6):86-89.
WANG Yangbin, XIA Mao, XIA Yongquan. Diagnostic value of vWF combined with D-dimer and peripheral blood NLR in the diagnosis of thrombotic disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6):86-89.
- [11] 孟欣, 胡辽辽, 张宁. 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在甲、乙型流感病毒感染患者预测价值分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(20):2464-2467.
MENG Xin, HU Liaoliao, ZHANG Ning, et al. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients infected with influenza A and B virus[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2019, 40(20):2464-2467.
- [12] 任党利, 韩海燕, 周鑫, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在区分不同病原菌引起血流感染的价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(2):102-105.
REN Dangli, HAN Haiyan, ZHOU Xin, et al. Clinical evaluation on ratio of neutrophil-to-lymphocyte in different pathogens[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(2):102-105.

收稿日期: 2020-01-01 修回日期: 2020-06-02

(上接第41页)

- [16] LIU Xiaoliang, ZHOU Kaiyu, HUA Yimin, et al. Prospective evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for intravenous immunoglobulin resistance in a large cohort of kawasaki disease patients[J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020, 39(3): 229-231.
- [17] 袁迎第, 孙军, 魏春雷. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对川崎病患儿冠状动脉扩张的预测作用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(21): 1661-1664.
YUAN Yingdi, SUN Jun, WEI Chunlei. The usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting coronary artery dilation with Kawasaki disease [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2017, 32(21): 1661-1664.
- [18] 陈利涛. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值在预测川崎病免疫球蛋白敏感性中的价值研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(7): 616-618, 622.
CHEN Litao. Values of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in predicting the sensitivity of immunoglobulin to Kawasaki disease [J]. *Clinical Education of General Practice*, 2019, 17(7): 616-618, 622.

- [19] 袁迎第, 孙军, 李鹏飞, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对于川崎病 IVIG 敏感性的预测价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(4): 410-413.
YUAN Yingdi, SUN Jun, LI Pengfei, et al. Values of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting sensitivity to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2017, 19(4): 410-413.
- [20] CHEN Yongbing, HUA Ying, ZHANG Chunyu, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts intravenous immunoglobulin-resistance in infants under 12-months old with Kawasaki disease[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7: 81.
- [21] 王策, 于宪一. 320例川崎病患儿临床特点及冠状动脉损伤的高危因素分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(12): 939-942, 947.
WANG Ce, YU Xianyi. Clinical characteristics and risk factors of coronary artery abnormalities in 320 children with Kawasaki disease[J]. *Chinese Pediatric Emergency Medicine*, 2018, 25(12): 939-942, 947.

收稿日期: 2020-05-23 修回日期: 2020-06-04