

· 论著 ·

【编者按】 美国心脏病学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 颁布的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 诊治指南推荐对于疑似 NSTE-ACS 患者应根据不良预后的可能性进行风险分层, 以决定是否需要住院治疗并协助治疗方案的抉择 (证据等级: B), 因此, 寻找简单、有效、准确的指标对 NSTE-ACS 患者进行危险分层并预测患者预后具有重要临床意义。王万虹等研究发现, 中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 可在一定程度上评估 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度及预测患者预后, 实用性较强, 参考价值较高, 敬请关注!

中性粒细胞/淋巴细胞比值与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的关系研究

王万虹, 史波, 丁浩, 周浩, 张荣林

【摘要】 **目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 的关系。**方法** 选取 2011 年 5 月—2014 年 8 月南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院心内科收治的 NSTE-ACS 患者 126 例, 根据 NLR 分为低危组 ($NLR \leq 2.6$) 38 例、中危组 ($2.6 < NLR \leq 4.5$) 46 例、高危组 ($NLR > 4.5$) 42 例。收集所有患者的临床资料, 并进行单因素 logistic 回归分析、多因素 logistic 回归分析; NLR 与 SYNTAX 评分和全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析; 绘制 ROC 曲线以评价 NLR 对 NSTE-ACS 患者预后的预测价值。**结果** 3 组患者性别、糖尿病发生率、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG)、肌酐、C 反应蛋白 (CRP) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组患者年龄、高血压发生率、心率 (HR)、肌钙蛋白 I、心功能分级、SYNTAX 评分、GRACE 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄 [$OR = 1.629, 95\% CI (1.071, 2.409)$]、高血压 [$OR = 1.212, 95\% CI (1.006, 1.617)$]、NLR [$OR = 1.340, 95\% CI (1.212, 1.460)$]、心功能分级 [$OR = 1.556, 95\% CI (1.229, 2.083)$] 可能是 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄 [$OR = 1.115, 95\% CI (1.057, 1.175)$]、高血压 [$OR = 1.019, 95\% CI (1.002, 1.036)$]、NLR [$OR = 1.182, 95\% CI (1.042, 1.340)$]、心功能分级 [$OR = 1.627, 95\% CI (1.416, 2.520)$] 是 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, NLR 与 SYNTAX 评分和 GRACE 评分呈正相关 (r 值分别为 0.543、0.495, $P < 0.05$)。NLR 预测 NSTE-ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.669 [$95\% CI (0.577, 0.761)$] , 当其值为 3.14 时, 灵敏度为 53.0%, 特异度为 71.5%。**结论** NLR 可在一定程度上评估 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度及预测患者预后。

【关键词】 冠心病; 淋巴细胞; 中性粒细胞; 预后

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.004

王万虹, 史波, 丁浩, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (10): 11-14, 18. [www.syxnf.net]

WANG W H, SHI B, DING H, et al. Relationship between neutrophil - to - lymphocyte ratio and non ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (10): 11-14, 18.

Relationship between Neutrophil - to - lymphocyte Ratio and Non ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome

WANG Wan - hong, SHI Bo, DING Hao, ZHOU Hao, ZHANG Rong - lin. Department of Cardiology, Suqian People's Hospital of Nanjing Gulou Hospital Group, Suqian 223800, China

Corresponding author: ZHANG Rong - lin, Department of Cardiology, Suqian People's Hospital of Nanjing Gulou Hospital

基金项目: 江苏省宿迁市科技支撑计划项目 (S201416)

作者单位: 223800 江苏省宿迁市, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院心内科 (王万虹, 丁浩, 周浩, 张荣林); 宿迁市中医院心内科 (史波)

通信作者: 张荣林, 223800 江苏省宿迁市, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院心内科; E-mail: zhangronglin2004@hotmail.com

Group, Suqian 223800, China; E-mail: zhangronglin2004@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between neutrophil - to - lymphocyte ratio (NLR) and non ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). **Methods** From May 2011 to August 2014, a total of 126 patients with NSTEMI-ACS were selected in the Department of Cardiology, Suqian People's Hospital of Nanjing Gulou Hospital Group, and they were divided into A group (with NLR equal or below 2.6, n=38), B group (with NLR over 2.6 but equal or below 4.5, n=46) and C group (with NLR over 4.5, n=42) according to the NLR. Clinical data was collected, univariate and multivariate logistic regression analysis were conducted; correlations between NLR and SYNTAX score, GRACE score were analyzed by Pearson correlation analysis; ROC curve was drawn to evaluate the predictive value on prognosis of patients with NSTEMI-ACS. **Results** No statistically significant differences of gender, positive rate of diabetes history, TC, LDL-C, HDL-C, TG, Cr or CRP was found among the three groups (P>0.05), while there were statistically significant differences of age, positive rate of hypertension history, HR, cTnI, cardiac functional grading, SYNTAX score, GRACE score (P<0.05). Univariate logistic regression analysis results showed that, age [OR = 1.629, 95% CI (1.071, 2.409)], hypertension [OR = 1.212, 95% CI (1.006, 1.617)], NLR [OR = 1.340, 95% CI (1.212, 1.460)] and cardiac functional grading [OR = 1.556, 95% CI (1.229, 2.083)] were possible influencing factors of degree of coronary artery disease (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis results showed that, age [OR = 1.115, 95% CI (1.057, 1.175)], hypertension [OR = 1.019, 95% CI (1.002, 1.036)], NLR [OR = 1.182, 95% CI (1.042, 1.340)] and cardiac functional grading [OR = 1.627, 95% CI (1.416, 2.520)] were influencing factors of degree of coronary artery disease (P<0.05). Pearson correlation analysis results showed that, NLR was positively correlated with SYNTAX score and GRACE score, respectively (r = 0.543, 0.495; P<0.05). ROC curve showed that, the AUC of NLR in predicting the prognosis of patients with NSTEMI-ACS was 0.669 [95% CI (0.577, 0.761)], when it was 3.14, the sensitivity was 53.0%, the specificity was 71.5%. **Conclusion** NLR can be used to evaluate the severity of coronary artery lesions and predict the prognosis of patients with NSTEMI-ACS to some extent.

【Key words】 Coronary disease; Lymphocytes; Neutrophil; Prognosis

急性冠脉综合征是由于冠状动脉粥样硬化斑块不稳定导致急性血栓形成,最终造成局部血管闭塞不通的临床综合征,临床上以非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTEMI-ACS)为主。大量研究表明,炎症反应在急性冠脉综合征的发生发展中具有重要作用,白细胞计数与冠状动脉疾病患者的预后关系密切^[1-3]。淋巴细胞和中性粒细胞是机体主要的炎性细胞,研究发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为新的炎性指标,与冠心病患者病情进展、支架置入后心源性死亡发生风险、急性冠脉综合征远期病死率等密切相关^[4-5]。目前,有关NLR对NSTEMI-ACS患者预后影响的研究报道较少。本研究旨在分析NLR与NSTEMI-ACS的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年5月—2014年8月南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院心内科收治的NSTEMI-ACS患者126例。纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)符合2007年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)发布的NSTEMI-ACS诊断和治疗指南中NSTEMI-ACS的诊断标准^[6];(3)冠状动脉造影示至少有1支冠状动脉狭窄>50%。排除标准:(1)确诊为稳定型心绞痛或ST段抬高型心肌梗死患者;(2)存在急性感染、自身免疫性疾病、血液疾病、脑血管疾病及肿瘤患者;(3)存在严重肝、肾功能不全患者;(4)近期使用过类固醇类药物患者;(5)近3个月内行心脏外科或介入术患者。根据NLR将所有患者分为低危组(NLR≤2.6)38例、

中危组(2.6<NLR≤4.5)46例、高危组(NLR>4.5)42例。

1.2 资料收集方法

1.2.1 临床资料 收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、糖尿病发生情况、高血压发生情况、心率(HR)。糖尿病:空腹血糖≥7.0 mmol/L或餐后2 h血糖≥11.1 mmol/L;高血压:未应用降压药物情况下,收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压≥90 mm Hg。

1.2.2 实验室检查 采集患者清晨空腹静脉血5 ml,3 000 r/min离心4 min,取血清待测,采用罗氏cobas 8000全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、肌酐、C反应蛋白(CRP)、肌钙蛋白I水平;采用日本SYSMEX XS-800i全自动血液分析仪测算NLR。

1.2.3 冠状动脉病变程度 心功能分级^[6]: I级:患者有心脏病,但体力活动不受限; II级(轻度心力衰竭):患者体力活动轻度受限,休息时无自觉症状; III级(中度心力衰竭):患者体力活动明显受限,休息时无症状,轻于平时一般体力活动即引起症状; IV级(重度心力衰竭):不能从事任何体力活动,休息时亦有心力衰竭症状,体力活动后加重。根据冠状动脉造影检查结果,采用SYNTAX评分评估患者冠状动脉病变程度:0~22分为轻度,23~32分为中度,≥33分为重度^[7];

采用全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分评估患者预后^[8]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *q* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素分析采用多因素 logistic 回归分析; NLR 与 SYNTAX 评分和 GRACE 评分间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析; 绘制 ROC 曲线以评价 NLR 对 NSTE-ACS 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组患者性别、糖尿病发生率及 TC、LDL-C、HDL-C、TG、肌酐、CRP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组患者年龄、高血压发生率、HR、肌钙蛋白 I、心功能分级、SYNTAX 评分、GRACE 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 单因素 logistic 回归分析 根据临床经验将上述指标中可能对 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度有影响的指标纳入单因素 logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、高血压、NLR、心功能分级可能是 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 多因素 logistic 回归分析 依据单因素 logistic 回归分析结果, 将有统计学差异的指标 [年龄 (赋值: 实测值)、高血压 (赋值: 无 = 0, 有 = 1)、NLR (赋值: 低危 = 1, 中危 = 2, 高危 = 3)、心功能分级 (赋值: I 级 = 1, II 级 = 2, III 级 = 3, IV 级 = 4)] 作为自变量, 以 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度 (赋值: 轻度

= 0, 中度 = 1, 重度 = 2) 作为因变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、高血压、NLR、心功能分级是 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 2 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度影响因素的单因素 logistic 回归分析

Table 2 Univariate analysis on influencing factors of degree of coronary artery disease in patients with NSTE-ACS

| 变量 | OR(95% CI) | P 值 |
|--------|---------------------|--------|
| 年龄 | 1.629(1.071, 2.409) | <0.001 |
| 糖尿病 | 0.996(0.992, 1.001) | 0.088 |
| 高血压 | 1.212(1.006, 1.617) | <0.001 |
| HR | 0.991(0.977, 1.005) | 0.209 |
| LDL-C | 1.072(0.912, 1.260) | 0.401 |
| 肌钙蛋白 I | 1.020(0.831, 1.316) | 0.154 |
| NLR | 1.340(1.212, 1.460) | <0.001 |
| 心功能分级 | 1.556(1.229, 2.083) | <0.001 |

注: NLR = 中性粒细胞/淋巴细胞比值

表 3 NSTE-ACS 患者冠状动脉病变严重程度影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on influencing factors of degree of coronary artery disease in patients with NSTE-ACS

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 值 | df | P 值 | OR(95% CI) |
|-------|---------|-------|-----------------|----|--------|---------------------|
| 年龄 | 0.437 | 0.260 | 3.817 | 1 | <0.001 | 1.115(1.057, 1.175) |
| 高血压 | 0.802 | 0.406 | 2.432 | 1 | 0.024 | 1.019(1.002, 1.036) |
| NLR | 0.590 | 0.375 | 3.086 | 1 | 0.009 | 1.182(1.042, 1.340) |
| 心功能分级 | 0.355 | 0.137 | 6.593 | 1 | <0.001 | 1.627(1.416, 2.520) |

表 1 3 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among the three groups

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 糖尿病 [n(%)] | 高血压 [n(%)] | HR ($\bar{x} \pm s$, 次/min) | TC ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | |
|---------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 低危组 | 38 | 28/10 | 45.7 ± 6.2 | 10(27.3) | 16(42.1) | 74.9 ± 15.2 | 1 828 ± 485 | 116.9 ± 477 | 376 ± 102 | |
| 中危组 | 46 | 34/12 | 47.1 ± 8.0 | 11(23.9) | 16(34.8) | 79.2 ± 16.1 | 1 882 ± 415 | 115.3 ± 339 | 376 ± 96 | |
| 高危组 | 42 | 29/13 | 50.3 ± 7.9 | 13(31.0) | 26(61.9) | 86.6 ± 17.9 | 1 699 ± 446 | 107.2 ± 362 | 363 ± 117 | |
| $F(\chi^2)$ 值 | | 0.320 ^a | 4.054 | 0.561 ^a | 6.844 ^a | 5.219 | 1.911 | 0.724 | 0.214 | |
| P 值 | | 0.853 | 0.020 | 0.754 | 0.033 | 0.007 | 0.152 | 0.487 | 0.808 | |
| 组别 | TG ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | 肌酐 ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | 肌钙蛋白 I ($\bar{x} \pm s$, μ g/L) | 心功能分级(例) | | | | SYNTAX 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分) | GRACE 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分) |
| 低危组 | 1 675 ± 1 045 | 14 ± 8 | 389 ± 510 | 10.1 ± 15.9 | I 级 | II 级 | III 级 | IV 级 | 13.4 ± 7.8 | 123.9 ± 34.5 |
| 中危组 | 1 709 ± 1 036 | 15 ± 10 | 447 ± 606 | 19.7 ± 27.2 | 33 | 4 | 1 | 0 | 15.7 ± 10.6 | 130.2 ± 31.6 |
| 高危组 | 1 465 ± 836 | 17 ± 9 | 703 ± 779 | 28.5 ± 30.9 | 38 | 7 | 1 | 0 | 20.4 ± 10.1 | 160.5 ± 40.3 |
| $F(\chi^2)$ 值 | 0.780 | 1.095 | 2.772 | 5.079 | 12.104 ^a | | | | 5.528 | 12.491 |
| P 值 | 0.461 | 0.338 | 0.066 | 0.008 | 0.030 | | | | 0.005 | <0.001 |

注: ^a 为 χ^2 值; HR = 心率, TC = 总胆固醇, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇, TG = 三酰甘油, CRP = C 反应蛋白, GRACE = 全球急性冠状动脉事件注册

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, NLR 与 SYNTAX 评分和 GRACE 评分呈正相关 (r 值分别为 0.543、0.495, $P < 0.05$)。

2.5 ROC 曲线 NLR 预测 NSTEMI-ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.669 [95% CI (0.577, 0.761)], 当其 为 3.14 时, 灵敏度为 53.0%, 特异度为 71.5% (见图 1)。

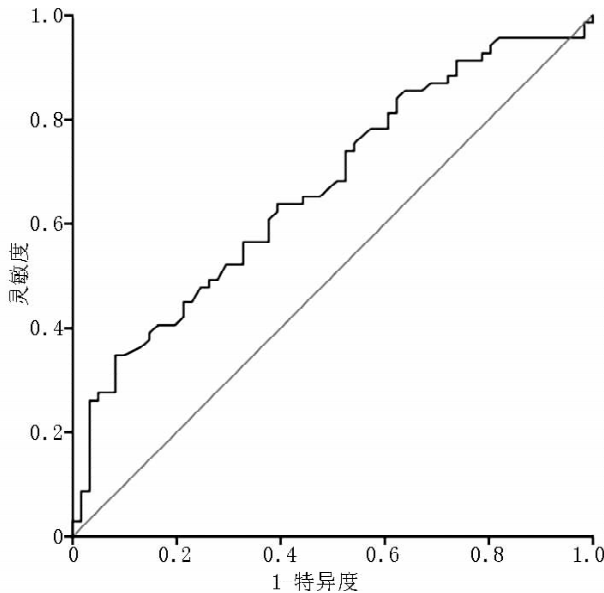


图 1 NLR 预测 NSTEMI-ACS 患者预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for predictive value of NLR in predicting the prognosis of patients with NSTEMI-ACS

3 讨论

目前, NSTEMI-ACS 的发病机制尚未完全明确, 由于患者临床症状常不典型, 心电图无特异性表现, 导致患者发生严重心血管不良事件的概率明显升高, 故评估 NSTEMI-ACS 患者病变严重程度、选择最佳的治疗方案对降低患者复发率及病死率具有重要意义。近年来, 随着临床对炎症反应在冠心病发生、发展过程中作用的深入研究, 中性粒细胞、淋巴细胞逐渐受到临床重视。

研究表明, 白细胞计数与 NSTEMI-ACS 患者病情进展有关^[9]。当机体发生严重应激反应时, 肾上腺分泌的皮质醇水平增加, 皮质醇具有调节白细胞的功能, 可明显升高中性粒细胞水平, 降低淋巴细胞水平^[10]。OMMEN 等^[11]研究发现, 淋巴细胞分数降低可作为预测重症心力衰竭患者生存率的重要指标。NLR 是评估急性冠脉综合征患者预后的重要指标, 其可预测心血管不良事件的发生^[12]。目前, 有关 NLR 对 NSTEMI-ACS 患者预后影响的研究报道较少。中性粒细胞主要参与非特异性炎症反应, 可分泌多种炎症递质, 造成冠状动脉内皮细胞损伤, 进而加重心肌细胞损伤^[13]。淋巴细胞主要参与机体免疫调节过程, 临床工作中发现 NSTEMI-ACS 患者的淋

巴细胞分数呈不同程度下降, 可能与内源性皮质醇升高介导的应激反应有关^[14-15]。NLR 是中心粒细胞与淋巴细胞整合的单一预测风险因子, 其可能是 NSTEMI-ACS 患者预后的重要预测指标。SYNTAX 评分是一种精确量化的客观评价指标, 可用于评价冠状动脉病变严重程度, 还可预测冠心病患者预后。ACC/AHA 最新发布的 NSTEMI-ACS 治疗指南中推荐采用 GRACE 评分评估 NSTEMI-ACS 患者预后。

本研究结果显示, 3 组患者性别、糖尿病发生率、TC、LDL-C、HDL-C、TG、肌酐、CRP 间无差异, 3 组患者年龄、高血压发生率、HR、肌钙蛋白 I、心功能分级、SYNTAX 评分、GRACE 评分间有差异; 多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄、高血压、NLR、心功能分级是 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素; Pearson 相关性分析结果显示, NLR 与 SYNTAX 评分和 GRACE 评分呈正相关, 与相关研究结果一致^[16-17]。提示 NLR 可在一定程度上评估 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变严重程度及预测患者预后。

综上所述, NLR 可在一定程度上评估 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变严重程度及预测患者预后, 临床工作者可通过 NLR 细化 NSTEMI-ACS 患者的危险分层。但本研究样本量小, 需扩大样本量进行多中心研究以进一步证实。

作者贡献: 王万虹、史波进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 丁浩、周浩进行实验实施、评估、资料收集; 张荣林进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SMIT J J, OTTERVANGER J P, SLINGERLAND R J, et al. Successful reperfusion for acute ST elevation myocardial infarction is associated with a decrease in WBC count [J]. J Lab Clin Med, 2006, 147 (6): 321-326.
- [2] PALMERINI T, MEHRAN R, DANGAS G, et al. Impact of leukocyte count on mortality and bleeding in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions: analysis from the Harmonizing Outcome with Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction trial [J]. Circulation, 2011, 123 (24): 2829-2837.
- [3] PATEL M R, MAHAFFEY K W, ARMSTRONG P W, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial) [J]. Am J Cardiol, 2005, 95 (5): 614-618.
- [4] 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.
- [5] SOYLU K, YUKSEL S, GULEL O, et al. The relationship of coronary flow to neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. J Thorac Dis, 2013, 5 (3): 258-264.