

中性粒细胞与高密度脂蛋白比值对冠状动脉慢血流的预测价值研究



扫描二维码
查看更多

涂光, 黄小密, 曾艳芳, 王能, 童随阳, 钱进

【摘要】 **目的** 探讨中性粒细胞与高密度脂蛋白比值(NHR)对冠状动脉慢血流(CSF)的预测价值。**方法** 回顾性选取2020年6月至2022年3月因胸痛于湖北医药学院附属随州医院行冠状动脉造影(CAG)检查的患者166例为研究对象,根据CAG检查结果将其分为CSF组83例和对照组83例。收集患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、BMI、淋巴细胞计数、血小板计数、超敏C反应蛋白、总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、ALT、AST、尿素氮、血肌酐、血尿酸、同型半胱氨酸、空腹血糖、左心室射血分数(LVEF)、NHR。采用多因素Logistic回归分析探讨CSF的影响因素,绘制ROC曲线以评估NHR预测CSF的效能。**结果** 两组性别、有吸烟者占比、BMI、三酰甘油、NHR比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,NHR是CSF的影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,NHR预测CSF的AUC为0.803 [95%CI (0.734, 0.861)],最佳截断值为3.55,灵敏度为66.30%,特异度为80.70%。**结论** NHR是CSF的独立影响因素,对CSF有一定的预测价值。

【关键词】 冠状动脉疾病;冠状动脉慢血流;中性粒细胞/高密度脂蛋白比值

【中图分类号】 R 543.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.025

Predictive Value of Neutrophils to High Density Liprotein Ratio on Coronary Slow Flow TU Guang, HUANG Xiaomi, ZENG Yanfang, WANG Neng, TONG Suiyang, QIAN Jin

Department of Cardiovascular Medicine, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, China

Corresponding author: QIAN Jin, E-mail: qianjin7601@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive value of neutrophils to high density liprotein ratio (NHR) on coronary slow flow (CSF). **Methods** A total of 166 patients who underwent coronary angiography (CAG) due to chest pain in Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine from June 2020 to March 2022 were retrospectively selected as the research objects. According to the results of CAG, they were divided into the CSF group ($n=83$) and the control group ($n=83$). Clinical data of patients were collected, including age, gender, history of smoking, history of drinking, history of hypertension, history of diabetes, BMI, lymphocyte count, platelet count, high-sensitivity C-reactive protein, total cholesterol, triglyceride, LDL-C, ALT, AST, blood urea nitrogen, serum creatinine, serum uric acid, homocysteine, fasting blood glucose, left ventricular ejection fraction (LVEF), NHR. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of CSF, and ROC curve was drawn to evaluate the efficacy of NHR in predicting CSF. **Results** There were significant differences in gender, proportion of smokers, BMI, triglyceride and NHR between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NHR was an influencing factor for CSF ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of NHR in predicting CSF was 0.803 [95%CI (0.734, 0.861)], the best cut-off value was 3.55, the sensitivity was 66.30%, and the specificity was 80.70%. **Conclusion** NHR is an independent influencing factor for the CSF and has a certain predictive value for the CSF.

【Key words】 Coronary artery disease; Coronary slow flow; Neutrophils to high density liprotein ratio

冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)指冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查过程中未发现动脉管腔内存在明显狭窄(狭窄程度 $< 40\%$),

同时排除冠状动脉扩张、痉挛、无复流、成形术后等情况,却显示冠状动脉远端血流灌注显影延迟的现象^[1-2],其发病率为1%~7%^[3]。CSF的发病机制不明,已有研究发现,血管内炎性反应、氧化应激、动脉粥样硬化、微血管障碍及内皮功能障碍等与CSF的发生可能存在相关性^[4-5],其中血管内炎性反应认可度较高^[6-7]。中性粒细胞是一种非特异性炎性因子,在动脉粥样硬化的发生、发展过程中发挥着重要作用,在心脑血管

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2020CFB179);湖北省卫生健康委员会指导性项目(WJ2019F133)

作者单位:441300湖北省随州市,湖北医药学院附属随州医院心血管内科

通信作者:钱进, E-mail: qianjin7601@163.com

血管领域备受关注^[8-9]。此外,中性粒细胞还与血脂水平相关,会增加心血管事件发生风险^[10-11]。HDL-C在抗氧化、抗炎、抗血栓形成等方面发挥着重要作用^[12]。尽管中性粒细胞和HDL-C在动脉粥样硬化发生、发展过程中具有相反作用,但近期研究发现,中性粒细胞与高密度脂蛋白比值(neutrophils to high density liprotein ratio, NHR)与急性心肌梗死早期心力衰竭、老年高血压合并心力衰竭、冠状动脉狭窄程度等密切相关^[11, 13]。目前NHR能否预测CSF鲜有报道,鉴于此,本研究旨在探讨NHR对CSF的预测价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)有胸痛发作;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)临床资料完整。

1.1.2 排除标准 (1)中重度心脏瓣膜病者;(2)原发性或继发性心肌病者;(3)冠状动脉痉挛、扩张、血栓、成形术后及溶栓治疗后者;(4)伴有迷走神经反射者;(5)NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级者;(6)伴有自身免疫性疾病、血液病、风湿病、肿瘤等者;(7)CAG检查显示冠状动脉主干及主要分支管腔狭窄 $\geq 40\%$ 者。

1.2 研究对象 回顾性选取2020年6月至2022年3月因胸痛于湖北医药学院附属随州医院行CAG检查的患者166例为研究对象,根据CAG检查结果将其分为CSF组83例,对照组83例(冠状动脉血流正常)。本研究经湖北医药学院附属随州医院医学伦理委员会审核通过(医科伦审2020第5号)。

1.3 研究方法

1.3.1 临床资料收集 收集患者临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、BMI、淋巴细胞计数、血小板计数、超敏C反应蛋白、总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、ALT、AST、尿素氮、血肌酐、血尿酸、同型半胱氨酸、空腹血糖、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、NHR。

1.3.2 CAG检查 穿刺患者桡动脉或股动脉,采用标准Judkins方式行CAG检查。参照GIBSON等^[14]提出的诊断标准,CAG检查过程中,记录速度为30帧/s,发现冠状动脉的心肌梗死溶栓治疗血流分级(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)帧数(TIMI frame count, TFC) ≥ 27 帧的血管支数 ≥ 1 支时诊断为CSF〔因左前降支(left anterior descending branch, LAD)血管较长,采用校正的TFC(corrected TFC, CTFC),即TFC/1.7〕。

1.4 统计学方法 采用Graphpad Prism 8.0软件进行数据处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用成组t检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;CSF影响因素分析采用多因素Logistic回归分析;绘

制ROC曲线以评估NHR预测CSF的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组年龄、有饮酒史者占比、有高血压病史者占比、有糖尿病病史者占比、淋巴细胞计数、血小板计数、超敏C反应蛋白、总胆固醇、LDL-C、ALT、AST、尿素氮、血肌酐、血尿酸、同型半胱氨酸、空腹血糖、LVEF比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组性别、有吸烟史者占比、BMI、三酰甘油、NHR比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床资料比较

项目	CSF组 (n=83)	对照组 (n=83)	t (χ^2) 值	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.8 \pm 7.4	57.8 \pm 8.9	-1.588	0.114
性别 (男/女)	49/34	27/56	11.746 ^a	0.001
吸烟史 [n (%)]	26 (31.3)	8 (9.6)	11.984 ^a	0.001
饮酒史 [n (%)]	26 (31.3)	20 (24.1)	1.083 ^a	0.298
高血压病史 [n (%)]	32 (38.6)	37 (44.6)	0.620 ^a	0.431
糖尿病病史 [n (%)]	9 (10.8)	11 (13.3)	0.227 ^a	0.633
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.4 \pm 2.3	23.0 \pm 2.5	3.908	<0.001
淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	1.4 \pm 0.4	1.3 \pm 0.5	1.386	0.168
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	179 \pm 57	173 \pm 56	0.671	0.503
超敏C反应蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.3 \pm 1.7	0.9 \pm 1.0	1.722	0.087
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.32 \pm 0.90	4.63 \pm 1.30	-1.786	0.076
三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.92 \pm 1.28	1.41 \pm 0.94	2.959	0.004
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.77 \pm 0.83	2.63 \pm 0.64	1.175	0.242
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	24 \pm 10	23 \pm 10	1.092	0.276
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	29 \pm 17	28 \pm 10	0.733	0.465
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.5 \pm 1.8	5.6 \pm 1.9	-0.451	0.653
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	63 \pm 17	60 \pm 16	1.205	0.230
血尿酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	317 \pm 65	298 \pm 62	1.885	0.061
同型半胱氨酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	14.3 \pm 3.7	13.7 \pm 2.8	1.109	0.269
空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.1 \pm 1.2	5.2 \pm 1.4	-0.275	0.783
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	60.2 \pm 3.7	59.2 \pm 5.0	1.599	0.112
NHR ($\bar{x} \pm s$)	4.47 \pm 1.95	2.66 \pm 1.03	7.488	<0.001

注:CSF=冠状动脉慢血流,LVEF=左心室射血分数,NHR=中性粒细胞与高密度脂蛋白比值;^a表示 χ^2 值

2.2 CSF影响因素的多因素Logistic回归分析 以是否为CSF为因变量(赋值:否=0,是=1),以单因素分析中差异有统计学意义的项目〔性别(赋值:男=1,女=2)、吸烟史(赋值:无=0,有=1)、BMI(实测值)、三酰甘油(实测值)、NHR(实测值)〕为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,NHR是CSF的影响因素($P < 0.05$),见表2。

表2 CSF影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of CSF

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值 (95%CI)
性别	0.672	0.417	2.598	0.107	1.959 (0.865, 4.437)
吸烟史	0.669	0.546	1.501	0.221	1.953 (0.669, 5.699)
BMI	0.181	0.094	3.712	0.054	1.199 (0.997, 1.442)
三酰甘油	0.056	0.192	0.085	0.771	1.058 (0.726, 1.541)
NHR	0.793	0.171	21.623	<0.001	2.211 (1.582, 3.089)

2.3 NHR预测CSF的效能 ROC曲线分析结果显示, NHR预测CSF的AUC为0.803 [95%CI (0.734, 0.861)], 最佳截断值为3.55, 灵敏度为66.30%, 特异度为80.70%, 见图1。

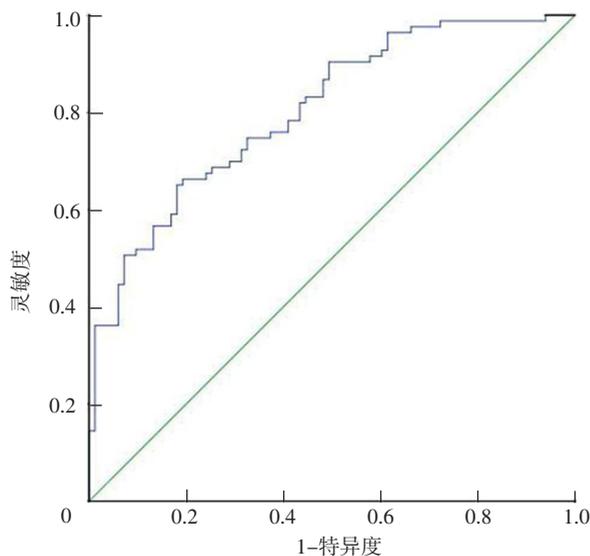


图1 NHR预测CSF的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of NHR in predicting the occurrence of CSF

3 讨论

近年来CSF受到人们的广泛关注, 但其发生机制复杂, 目前仍不明确^[4]。CSF患者的血流速度缓慢, 可影响血液循环, 致使患者出现心肌缺血相关表现, 严重者甚至出现恶性心律失常、猝死等危急情况^[3]。当前, CAG检查仍然是临床诊断CSF的“金标准”, 随着CAG检查在临床上的广泛应用, CSF检出率也不断提高, 可达1%~7%^[15], 但CAG检查为有创操作, 可能出现对比剂过敏及肾脏损伤, 且费用较高, 因此寻找一种无创、简便、廉价的方式早期筛查CSF患者是非常有必要的。目前研究表明, CSF可能与血管内炎性反应、氧化应激、动脉粥样硬化、微血管障碍及内皮功能障碍等密切相关^[4-5], 其中血管内炎性反应是该领域的研究热点^[6-7]。

中性粒细胞在急性炎症过程中起主要作用, 同时也是慢性炎症长期持续的重要标志物, 其在动脉粥

样硬化、心脑血管事件的发生、发展过程中起重要作用, 能够预测心脑血管疾病的发生风险^[10, 16-17]。现有研究表明, 中性粒细胞计数与CSF之间有非常紧密的联系^[18]。一项关于中性粒细胞/淋巴细胞比值与CSF关系的Meta分析结果显示, CSF患者白细胞计数、中性粒细胞计数及中性粒细胞/淋巴细胞比值升高, 而淋巴细胞计数降低, 提示炎症在CSF中起重要作用^[19]。此外, 中性粒细胞还参与脂质代谢异常, 能降低HDL-C及改变HDL-C成分功能, 与心脑血管疾病发病风险及病死风险呈正相关^[10, 16, 20-21]。血脂代谢异常是心血管疾病、代谢综合征的高危因素。HDL-C作为脂质相关标志物, 在抗炎、抗动脉粥样硬化、抗血栓中具有非常重要的作用^[21]。HDL-C能够抑制中性粒细胞的活化、迁移和扩散, 从而降低炎症反应。研究表明, 血清HDL-C水平与冠心病的患病风险存在负相关, HDL-C水平升高有利于降低心血管事件风险^[20-21]。

NHR是由中性粒细胞与HDL-C组成的新指标, 可以反映炎症的持续状态和抗动脉粥样硬化的能力。由于中性粒细胞和HDL-C之间复杂的相互作用, NHR可能比单一指标更加有效、可靠^[11]。既往有关NHR在心血管领域的研究主要集中于冠心病合并心力衰竭及冠状动脉狭窄程度等方面^[11, 13]。而CSF的发病机制与冠心病有共通之处, 均与内皮细胞损伤、氧化应激、炎症状态等相关^[22-23], 故本研究采用NHR预测CSF的发生, 旨在为CSF早期筛查、风险评估、干预提供新的思路。

本研究结果显示, NHR是CSF的独立影响因素, ROC曲线分析结果显示, NHR预测CSF的AUC为0.803, 当NHR取3.55时预测结果最佳, 其灵敏度为66.30%、特异度为80.70%, 提示NHR对CSF的发生有一定预测价值。

综上所述, NHR是CSF的独立影响因素, 其对CSF的发生有一定预测价值。NHR是一种反映炎症与代谢情况的新指标, 且中性粒细胞与HDL-C检测的可操作性强、获取简便、成本低。但本研究样本量小, 为单中心研究, 结果可能存在一定偏倚, 后期还需要大样本量、多中心、前瞻性的临床研究进一步验证本研究结论。

作者贡献: 涂光进行文章的构思与设计, 撰写论文; 涂光、钱进进行研究的实施与可行性分析; 黄小密、曾艳芳进行资料收集; 童随阳进行资料整理, 统计学处理; 涂光、王能进行论文的修订; 钱进负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HENEIN M Y, VANCHERI F. Defining coronary slow flow [J]. *Angiology*, 2021, 72 (9): 805-807. DOI: 10.1177/00033197211007702.

- [2] HAWKINS B M, STAVRAKIS S, ROUSAN T A, et al. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations [J]. *Circ J*, 2012, 76 (4): 936–942. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0959.
- [3] ACIKSARI G, CETINKAL G, KOCAK M, et al. The relationship between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and coronary slow-flow phenomenon [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38 (1): 5–13. DOI: 10.1007/s10554-021-02387-w.
- [4] 孙理华, 幸世峰, 张颖, 等. 冠状动脉慢血流疾病转录组学研究及差异基因验证 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49 (12): 1206–1212. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210604-00474.
- [5] 张强, 张莹, 赵雪燕, 等. 冠状动脉慢血流现象危险因素分析研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40 (2): 143–146. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.02.007.
- [6] TURHAN H, SAYDAM G S, ERBAY A R, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108 (2): 224–230. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.008.
- [7] LI J J, QIN X W, LI Z C, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 385 (1/2): 43–47. DOI: 10.1016/j.cca.2007.05.024.
- [8] 徐明星. 中性粒细胞及其相关因子与血管内皮功能障碍的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (8): 846–849. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.021.
- [9] 夏浩, 严金川. 中性粒细胞胞外诱捕网与心肌缺血再灌注的研究进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49 (2): 188–192. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200422-00332.
- [10] HU W, ZHANG P, SU Q, et al. Peripheral leukocyte counts vary with lipid levels, age and sex in subjects from the healthy population [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 308: 15–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.009.
- [11] 何婧瑜, 赵芯晨, 翟文亮, 等. 中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对老年高血压合并心力衰竭患者的预测价值 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24 (1): 4–7. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.01.002.
- [12] 徐婷, 聂宏刚, 刘友斌. 高密度脂蛋白颗粒大小及细胞胆固醇外流能力和冠心病风险关系 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (3): 321–323. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.03.004.
- [13] 李晓娟, 高冬花. 中性粒细胞与高密度脂蛋白-胆固醇的比值与冠状动脉狭窄程度的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33 (S1): 91–92.
- [14] GIBSON C M, CANNON C P, DALEY W L, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. *Circulation*, 1996, 93 (5): 879–888. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.879.
- [15] 李光源, 蔡秋雨, 马春燕, 等. 超声心动图评价运动负荷对冠状动脉慢血流患者左心室功能的影响 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2019, 28 (5): 387–391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2019.05.004.
- [16] MONGIRDIENE A, LAUKAITIENE J, SKIPSKIS V, et al. The difference of cholesterol, platelet and cortisol levels in patients diagnosed with chronic heart failure with reduced ejection fraction groups according to neutrophil count [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57 (6): 557. DOI: 10.3390/medicina57060557.
- [17] KAIN V, HALADE G V. Role of neutrophils in ischemic heart failure [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 205: 107424. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107424.
- [18] 邓勇, 马晓峰, 王红, 等. 世居高原地区藏族、汉族冠状动脉慢血流现象患者凝血功能指标、红细胞相关指标及胆红素差异的病例对照研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (3): 51–55. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.011.
- [19] 谭利国, 张涛, 王家宁, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值与冠状动脉慢血流关系的Meta分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9 (4): 403–406. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.04.05.
- [20] LIU Y H, KONG X Y, WANG W, et al. Association of peripheral differential leukocyte counts with dyslipidemia risk in Chinese patients with hypertension: insight from the China Stroke Primary Prevention Trial [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58 (1): 256–266. DOI: 10.1194/jlr.P067686.
- [21] CHEN T, CHEN H S, XIAO H, et al. Comparison of the value of neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting metabolic syndrome among a population in the southern coast of China [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 597–605. DOI: 10.2147/DMSO.S238990.
- [22] 耿丽丽, 李军, 刘百球, 等. 冠状动脉慢血流临床相关因素和冠状动脉解剖因素分析 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (32): 3631–3634. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.32.013.
- [23] 王涛, 李远, 肖文良, 等. 冠状动脉慢血流与内皮功能损伤的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21 (4): 31–33. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.04.012.

(收稿日期: 2022-09-26; 修回日期: 2022-12-08)

(本文编辑: 陈素芳)