

中性粒细胞与淋巴细胞比值同非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征病人左室收缩功能不全的关系探讨

张贝贝, 徐晓东, 方中, 马超, 许云梦

(安徽医科大学附属池州市人民医院心内科, 安徽 池州 247000)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)同非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)病人左室收缩功能不全(LVSD)的关系。方法 200 例 NSTE-ACS 病人纳入该项研究, 根据入院时的 NLR 值分为低水平、中水平、高水平三组, 分析 NLR 水平与 NSTE-ACS 病人 LVSD 的关系。结果 高水平 NLR 组病人年龄较大($P=0.003$)、糖尿病及非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)病人较多($P=0.015$, $P=0.011$)、左室射血分数(LVEF)较低($P<0.001$), 白细胞数、中性粒细胞数及 NLR 偏高($P=0.005$, $P<0.001$, $P<0.001$), 淋巴细胞数偏低($P<0.001$), 差异有统计学意义。在 Pearson 线性相关分析中, NLR 与 NSTE-ACS 病人 LVEF 呈负相关。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)结果显示 NLR 对 NSTE-ACS 病人 LVSD 有诊断价值。在单因素及多因素 Logistic 回归分析中, $\text{NLR} \geq 2.73$ 是校正其他危险因素后 NSTE-ACS 病人 LVSD 的独立预测因子。结论 NLR 是 NSTE-ACS 病人左室收缩功能不全的独立预测因子。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值;急性冠状动脉综合征;收缩功能不全;射血分数

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.027

Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome

ZHANG Beibei, XU Xiaodong, FANG Zhong, MA Chao, XU Yunmeng

(Department of Cardiology, The Affiliated Chizhou People's Hospital of Anhui Medical University, Chizhou, Anhui 247000, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome (NSTE-ACS). **Methods** A total of 200 patients with NSTE-ACS were included in the study. The study population was divided into low, medium and high groups based on admission NLR values. And then the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and left ventricular systolic dysfunction was studied. **Results** The patients in the high NLR group were older ($P=0.003$), with higher rate of diabetes mellitus and non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) ($P=0.015$, $P=0.011$) and lower left ventricular ejection fraction (LVEF) ($P<0.001$). Baseline WBC ($P=0.005$) and neutrophil ($P<0.001$) levels and NLR ($P<0.001$) were significantly higher, and lymphocyte ($P<0.001$) levels were significantly lower in the high NLR group. NLR was negatively correlated with LVEF in Pearson correlation analysis. Results of receiver operating characteristic curve showed the accuracy and effectiveness of NLR in detecting LVSD in patients with NSTE-ACS. An $\text{NLR} \geq 2.73$ was found to be an independent predictor of systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome in univariate and multivariate logistic regression analyses after adjusting other risk factors. **Conclusion** The NLR is an independent predictor for LVSD in patients with NSTE-ACS.

Key words: Neutrophil-lymphocyte ratio; Acute coronary syndrome; Systolic dysfunction; Ejection fraction

氧化应激和炎症反应是心血管疾病发生的主要的病理生理机制, 于是炎症标志物越来越引起人们的重视, 已有研究表明, 红细胞体积分布宽度、血小板体积等多种炎症指标可预测炎症病变程度^[1-2]。白细胞是一种炎症反应细胞, 包括多种亚型, 中性粒细胞作为一种白细胞, 被证实与心肌梗

死病人的组织损伤有关^[3]。淋巴细胞是另外一种白细胞, 与冠心病病人的长期病死率密切相关, 淋巴细胞数目的减少是早期心肌梗死的标志。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)则更能全面综合的反应机体炎症进程, 是一种价格便宜且较易获得的炎症标志物, 对预测泵衰竭、心源性休克、室性心律失常、支架内血栓等不良预后起着重要作用^[4-5]。左室收缩功能不全(LVSD)是急性冠脉综合征(ACS)病人死亡的重要原因, 近年来, NLR 在心血

管疾病中的作用得到了广泛的关注,然而,目前NLR与非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)病人LVSD的关系报道较少,本研究旨在探讨NLR与NSTE-ACS病人LVSD的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月—2016年6月在安徽医科大学附属池州市人民医院心内科就诊的NSTE-ACS病人200例,包括非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及不稳定心绞痛(UA)。NSTE-MI及UA的诊断依据美国心脏病协会指南^[5],临床特征(性别、年龄等)及危险因素(高血压、糖尿病、吸烟等)来源于病人的临床诊疗资料。LVSD定义为入院时行心脏彩超检查示左室射血分数≤50%,本研究中有LVSD的NSTE-ACS病人共25例,无LVSD的NSTE-ACS病人共175例。入选标准:(1)非ST段抬高性心肌梗死:典型及较重的心绞痛症状(入院后24 h内至少1次心绞痛发作≥5 min),心电图ST段压低≥0.5 mV或者T波倒置,同时伴有心肌肌钙蛋白I(CTnI)升高;(2)不稳定心绞痛:包括初发性和劳力恶化性心绞痛,静息性及梗死后心绞痛,CTnI正常。排除标准:(1)ST段抬高型心肌梗死;(2)稳定性心绞痛;(3)肿瘤;(4)慢性炎症性疾病;(5)系统性感染。依据入院时的NLR值按三分位法分为低水平($NLR \leq 2.15$, $n = 67$)、中水平($2.15 < NLR \leq 3.1$, $n = 67$)、高水平($NLR > 3.1$, $n = 66$)三组,根据ROC曲线求得NLR的最佳截断值为2.73,将 $NLR \geq 2.73$ 纳入单因素及多因素Logistic回归分析。本研究中所有病人均签署知情同意书并获得医学伦理委员会同意。

1.2 研究方法

1.2.1 标本收集与测定 病人于入院时立即抽取肘静脉血,及时送往化验室,检测外周血白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、中性粒细胞(N)及淋巴细

胞(L),计算 $NLR(N/L)$,于次日清晨空腹状态下,取平卧位采集肘静脉血,测定血三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL)及高密度脂蛋白(HDL)。

1.2.2 冠状动脉造影术 采用多体位(左右前斜位+头或足位,后前位+头或足位),多角度对病人进行冠状动脉造影检查,结果由心内科专业主治医师以上职称医师依据AHA冠状动脉血管图像分段评价标准判定,冠状动脉主要分支血管中至少有一支血管狭窄≥50%定义为冠心病。

1.3 统计学方法 运用SPSS 16.0统计软件进行分析,计数资料用率或百分比表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组定量数据间比较采用方差分析,两两比较用LSD-*t*检验,分类数据之间比较采用 χ^2 检验,不同参数之间相关性分析采用Pearson线性相关分析法,运用ROC曲线计算NLR对NSTE-ACS病人LVSD的曲线下面积、最佳截断值、灵敏度、特异度及95%置信区间(CI),先对可能影响NSTE-ACS病人LVSD的相关变量行单因素Logistic回归分析,再将 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料的比较 该项研究共纳入200例病人,其中男性143例,女性57例,UA 160例,NSTEMI 40例,与中低水平NLR组相比,高水平NLR组病人年龄较大($P = 0.003$)、糖尿病及NSTEMI病人较多($P = 0.015$, $P = 0.011$)、左室射血分数(LVEE)较低($P < 0.001$),差异有统计学意义,见表1。

2.2 实验室化验结果比较 与中低水平NLR组相比,高水平NLR组WBC、N及NLR较高($P = 0.005$, $P < 0.001$, $P < 0.001$),L较低($P < 0.001$),差异有统计学意义,Hb、TG、CHO、HDL、LDL差异无统计学意义,见表2。

表1 基础临床资料比较

NLR 组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压/例	吸烟/ 例	经皮冠状动脉 介入治疗术/例	糖尿病/ 例	NSTEMI/ 例	LVEF/ (%, $\bar{x} \pm s$)
		男	女							
低水平组	67	42	25	61.66 ± 8.55	41	25	6	8	8	61.27 ± 6.99
中水平组	67	49	18	64.82 ± 10.82	45	38	6	7	11	59.85 ± 7.58
高水平组	66	52	14	67.24 ± 8.14	51	32	5	18	21	55.35 ± 7.56
$\chi^2(F)$ 值		4.362		(6.106)	4.067	5.096	0.108	8.352	9.019	(11.633)
<i>P</i> 值		0.113		0.003	0.131	0.078	0.947	0.015	0.011	<0.001

表 2 实验室化验结果比较/ $\bar{x} \pm s$

NLR 组别	例数	TG/ mmol · L ⁻¹	CHO/ mmol · L ⁻¹	HDL/ mmol · L ⁻¹	LDL/ mmol · L ⁻¹	Hb/ g · L ⁻¹	WBC/ × 10 ⁹ · L ⁻¹	N/ × 10 ⁹ · L ⁻¹	L/ × 10 ⁹ · L ⁻¹	NLR
低水平组	67	1.82 ± 0.94	4.04 ± 0.96	1.21 ± 0.28	2.38 ± 0.78	128.44 ± 16.16	5.58 ± 1.49	3.15 ± 0.90	1.94 ± 0.64	1.67 ± 0.34
中水平组	67	1.56 ± 1.45	4.05 ± 0.98	1.28 ± 0.31	2.28 ± 0.59	125.30 ± 15.48	5.78 ± 1.51	3.74 ± 1.00	1.45 ± 0.39	2.60 ± 0.26
高水平组	66	1.51 ± 0.96	3.89 ± 1.01	1.29 ± 0.33	2.29 ± 0.66	120.74 ± 15.67	6.55 ± 2.31	4.87 ± 1.78	1.01 ± 0.46	5.10 ± 2.69
F 值		1.518	0.603	1.122	0.856	1.562	5.349	30.663	48.669	84.841
P 值		0.241	0.566	0.301	0.414	0.200	0.005	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NLR 与 LVEF 的相关性分析 在 Pearson 线性相关分析中,NLR 与 NSTE-ACS 病人 LVEF 呈负相关($r = -0.214, P < 0.001$),见图 1。

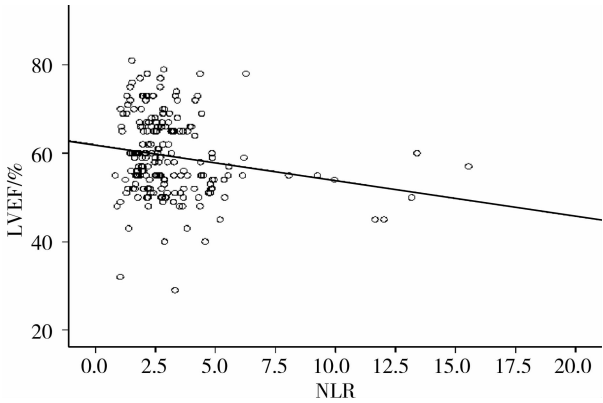


图 1 NLR 与 NSTE-ACS 病人 LVEF 的关系

2.4 NLR 的 ROC 曲线 NLR 诊断 NSTE-ACS 病人 LVSD 的曲线下面积是 0.72, (95% CI: 0.63 ~ 0.82), NLR 取 2.73 时,其诊断效率最高,敏感度 84.00%,特异度 60.00%,见图 2。

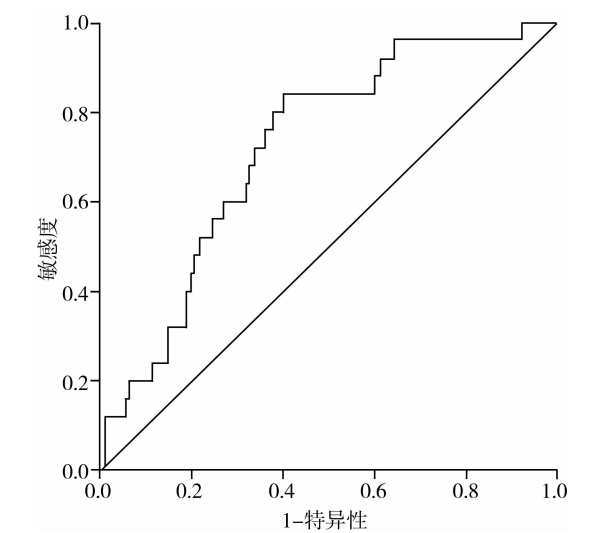


图 2 NLR 预测 NSTE-ACS 病人 LVSD 的 ROC 曲线

2.5 单因素 Logistic 回归分析 将可能影响 NSTE-ACS 病人 LVSD 的临床变量纳入单因素 Lo-

gistic 回归分析,纳入变量有:年龄≥70 岁、NSTEMI、糖尿病、NLR ≥ 2.73,见表 3,其中年龄≥70 岁、NSTEMI、NLR ≥ 2.73 是 NSTE-ACS 病人 LVSD 的危险因素。

表 3 LVSD 的单因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
NSTEMI	2.23	0.86 ~ 5.86	0.010
糖尿病	3.22	1.32 ~ 7.86	0.100
年龄≥70 岁	4.33	1.82 ~ 10.33	0.001
NLR ≥ 2.73	7.34	2.42 ~ 22.27	<0.001

2.6 多因素 Logistic 回归分析 将年龄≥70 岁、NSTEMI、NLR ≥ 2.73 纳入多因素 Logistic 回归分析,见表 4,NLR ≥ 2.73、年龄≥70 岁、NSTEMI 均是 NSTE-ACS 病人 LVSD 的独立危险因素。NLR ≥ 2.73 (OR: 5.32, 95% CI: 1.69 ~ 16.76, $P = 0.004$)是校正其他危险因素后 NSTE-ACS 病人 LVSD 的独立预测因子。

表 4 LVSD 的多因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
NSTEMI	3.95	1.42 ~ 11.2	0.009
年龄≥70 岁	4.31	1.62 ~ 11.49	0.003
NLR ≥ 2.73	5.32	1.69 ~ 16.67	0.004

3 讨论

众所周知,急性冠状动脉综合征不仅与病人病死率相关,而且与病人发病率相关,特别是与病人充血性心衰的发病有关,冠心病病人合并心衰时,病人有更高的病死率,本研究着力于 NLR 与 NSTE-ACS 病人 LVSD(即入院时 LVEF ≤ 50%)关系的探讨。白细胞计数及其亚型在心血管疾病中的炎症标志物作用近几年来备受关注,白细胞亚型发生比例变化常见于以下两种情况:第一,炎症反应时内源性皮质类固醇激素脉冲式释放到血液中,导致外周淋巴细胞核凋亡而使淋巴细胞数目进一步减少,从而中性粒细胞与淋巴细胞亚型比例发生逆

转^[6-7];第二,急性心肌缺血可激活中性粒细胞,并使其向缺血区转移^[8-9]。中性粒细胞是白细胞的亚型之一,可以产生弹性蛋白酶、氧自由基、髓过氧化物酶等多种炎症介质,损伤血管内皮,致使血液呈高凝状态,从而不稳定斑块形成,坏死核心体积进一步增大^[10]。此外,Blum等^[11]研究表明急性心肌梗死病人低CD4计数、淋巴细胞减少和CD4/CD8比值倒置与大面积心肌梗死及低左室射血分数显著相关。中性粒细胞、淋巴细胞是炎性细胞,两者的比值NLR整合了两种白细胞亚型的评估风险,成为单个危险因子,且经济、结果稳定、易检测,是临床常用的检查之一。

左心功能损伤可致严重心衰及不良事件发生,多项研究证明NLR是LVEF下降的既敏感又特异的预测因子^[12-14],本研究NLR与LVEF呈负相关,高NLR组左室射血分数明显减低,与Dogdu等^[14]研究相符,目前机制尚不明确,但研究认为可能与中性粒细胞增多时,心外膜及微血管灌注损伤有关^[15]。另外,本研究对NLR预测NSTEMI-ACS病人LVSD的诊断效能做了探索,通过ROC曲线计算NLR的曲线下面积是0.72,(95%CI:0.63~0.82)NLR对NSTEMI-ACS病人LVSD有诊断价值,并将年龄 ≥ 70 岁、NSTEMI、NLR ≥ 2.73 纳入多因素Logistic回归分析,得出NLR ≥ 2.73 是校正其他危险因素后NSTEMI-ACS病人LVSD的独立预测因子。

综上所述,NLR是NSTEMI-ACS病人LVSD的独立预测因子,对NSTEMI-ACS病人LVSD有诊断价值,此外,NLR是一个简单、经济、有效的标志物,可用来帮助临床医生评估NSTEMI-ACS病人的左室收缩功能。不足之处在于,一方面本研究样本量较少,为单中心、回顾性研究,存在选择偏倚,有一定局限性。另一方面,左室射血分数因不同人的操作有不同,同时也未能获取病人入院前的左室射血分数的临床资料,这些在后续研究中会不断改进。

参考文献

- [1] 杨景,周娜,陈越峰.平均血小板体积和纤维蛋白原联合对急性冠脉综合征患者冠脉病变程度的预测价值[J].安徽医学,2014,35(12):1664-1667.
- [2] 盛春梅,马礼坤.红细胞体积分布宽度与冠心病的关系[J].安徽医学,2014,35(12):1667-1669.
- [3] Carbone F, Nencioni A, Mach F, et al. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction[J]. Thromb Haemost, 2013, 110(3):501-514.
- [4] GHAFARI S, NADIRI M, POURAFKARI L, et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2014, 6(1):35-41.
- [5] AYÇA B, AKIN F, CELIK O, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Related to Stent Thrombosis and High Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction[J]. Angiology, 2015, 66(6):545-552.
- [6] ARBEL Y, FINKELSTEIN A, HALKIN A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography[J]. Atherosclerosis, 2012, 225(2):456-460.
- [7] CHIA S, NAGURNEY JT, BROWN DF, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2009, 103(3):333-337.
- [8] WILLIAMS BA, MERHIGE ME. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in patients with known or suspected coronary disease[J]. Heart Lung, 2013, 42(6):436-441.
- [9] AO L, ZOU N, CLEVELAND JC JR, et al. Myocardial TLR4 is a determinant of neutrophil infiltration after global myocardial ischemia; mediating KC and MCP-1 expression induced by extracellular HSC70[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(1):H21-H28.
- [10] CHOI YH, HONG YJ, AHN Y, et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and plaque components in patients with coronary artery disease: virtual histology intravascular ultrasound analysis[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(7):950-956.
- [11] BLUM A, SCLAROVSKY S, REHAVIA E, et al. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 1994, 127(5):1226-1230.
- [12] BEKLER A, ERBAG G, SEN H, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(1):159-163.
- [13] ARBEL Y, SHACHAM Y, ZIV-BARAN T, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(10):1177-1182.
- [14] DOĞDU O, AKPEK M, YARLIOĞLUŞ M, et al. Relationship between hematologic parameters and left ventricular systolic dysfunction in stable patients with multi-vessel coronary artery disease[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012, 40(8):706-713.
- [15] SAHIN DY, ELBASAN Z, GÜR M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2013, 64(6):423-429.

(收稿日期:2016-07-12,修回日期:2016-11-03)