

# 中性粒细胞-淋巴细胞比值与胸痹心痛气滞血瘀证患者冠状动脉粥样硬化斑块的相关性研究<sup>※</sup>

张 富<sup>1\*</sup> 程 勇<sup>1</sup> 陈孔敏<sup>1</sup> 刘建东<sup>2</sup> 程娜文<sup>2</sup> 岳虹宇<sup>2</sup> 许静文<sup>2</sup>

**摘要 目的:**评估中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)与胸痹心痛气滞血瘀证患者冠状动脉粥样硬化斑块的相关性。**方法:**纳入疑似冠状动脉疾病(CAD)并接受冠状动脉CTA检查的147例气滞血瘀证患者的临床资料,根据是否发现冠状动脉粥样硬化斑块,将患者分为AS斑块组(n=95)和非AS斑块组(n=52)。通过比较两组患者的年龄、性别、基础疾病、生化指标和血常规等资料,进行多因素Logistics回归分析,以确定AS发生的危险因素。绘制ROC曲线,评估AS发生的独立危险因素对AS预测价值。同时,使用Spearman秩相关性分析来评估NLR与气滞血瘀证严重程度的关系。**结果:**疑似冠状动脉疾病(CAD)的患者中,有64.6%发现冠状动脉粥样硬化斑块。多因素回归分析结果显示,NLR( $OR=8.4, 95\% CI: 2.35 \sim 30.02, P=0.001$ )和吸烟( $OR=5.46, 95\% CI: 2.32 \sim 12.85, P<0.001$ )是冠状动脉粥样硬化斑块发生的独立危险因素,NLR的ROC曲线下面积为0.754,NLR>1.769时和AS斑块的发生具有较强的相关性。此外,NLR与气滞血瘀证严重程度存在相关性(Spearman's rho=0.893)。**结论:**冠状动脉粥样硬化斑块的发生率较高,NLR升高和吸烟与AS发生存在独立相关性,NLR作为一种临床补充的复合指标,具有临床预测冠状动脉粥样硬化斑块的潜力。此外,NLR与气滞血瘀证严重程度具有显著相关性,提示NLR可以作为评估该证型临床转归的客观参考指标。

**关键词** 中性粒细胞-淋巴细胞比值;冠状动脉粥样硬化;预测价值;气滞血瘀证

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生发展与炎症密切相关。炎症生物标志物如白细胞计数及其亚型被广泛应用于预测冠状动脉疾病(Coronary Artery Disease, CAD)的风险<sup>[1]</sup>。其中,中性粒细胞-淋巴细胞比值(Neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)作为一种有效的CAD风险预测因子受到关注<sup>[2-4]</sup>。NLR整合了两种白细胞亚型的预测风险为单一危险因素,可以更好地反映机体的炎症、应激程度,NLR增高反映了系统炎症的恶化。此外,NLR与CAD在血管造影中所显示的狭窄程度密切相关<sup>[5]</sup>。然而,NLR与冠状动脉CTA检测中的AS斑块之间关系的研究仍相对缺乏,和中医证候的相关性研究也较少。目前有限的数据仅将NLR作为CAD患者中CAD恶化的指标,而在无明显临床CV疾病的患者中,NLR作为危险因素及临

床预测的使用还存在着一定的局限性。CAD的检测通过CTA可以显示血管壁的粥样硬化斑块和管腔狭窄程度。因此,本研究旨在对疑似CAD的患者进行冠状动脉CTA检查,旨在评估NLR与冠状动脉粥样硬化斑块的相关性。同时,气滞血瘀型冠状动脉粥样硬化临床转归方面的客观指标相关研究非常稀少,笔者团队也将初步探讨NLR与气滞血瘀证严重程度的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本回顾性病例对照研究的对象为2021年1月—2023年5月在福建中医药大学附属人民医院体检中心接受冠状动脉CTA评估的患者,按照纳排标准共纳入147例。本研究已通过福建中医药大学附属人民医院伦理委员会审批。因本研究为回顾性研究,免去患者知情同意书。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 冠心病高危人群冠状动脉斑块及其狭窄的初步筛查参考《冠状动脉CT血管成像扫描与报告书写专家共识》<sup>[6]</sup>:(1)不典型胸痛或憋气症状的患者,心电图不确定或阴性,且患者不能做或

※基金项目 福建省科技计划项目(No.2020Y0046);福建中医药大学医学技术学科专项课题(No.X202310-医技)

\*作者简介 张富,男,副主任医师。主要从事心血管系统疾病的临床研究。

•作者单位 1.福建中医药大学附属人民医院治未病科(福建 福州 350004);2.福建中医药大学第一临床医学院(福建 福州 350122)

不接受心电图负荷运动试验检查；(2)有胸痛症状，心电图负荷运动试验或核素心肌灌注不确定诊断或结果模棱两可；(3)评价低风险( $\leq 1$ 项冠心病危险因素)胸痛患者的冠心病可能性或发现引起症状的其他原因；(4)无症状的中、高度风险人群(指 $\geq 2$ 项冠心病危险因素，如性别、年龄、家族史、高血压、糖尿病、高脂血症、正在吸烟等)的冠心病筛查；(5)临床疑诊冠心病，但患者不能做或不接受经导管冠状动脉造影检查；(6)对于已知冠心病或冠状动脉粥样硬化斑块临床干预后病变进展和演变的随访观察。

**1.2.2 中医诊断及证候辨证标准** 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>中医诊断及辨证标准。胸痹心痛气滞血瘀证：胸闷胸痛，时痛时止，窜行左右，伴肋胀，头晕心悸，烦躁易怒，情志抑郁，喜叹息，舌暗或紫暗，苔白，脉弦。

气滞血瘀证计分标准参考《实用血瘀学》<sup>[8]</sup>；气滞血瘀证严重程度判定标准：①轻度，即证候积分为 1~12 分；②中度，即证候积分为 13~31 分；③重度，即证候积分为 $\geq 32$ 分。

**1.3 纳入标准** (1)符合胸痹心痛气滞血瘀证患者；(2)年龄 18~85 岁，性别不限；(3)参考上述西医诊断标准怀疑存在 CAD 而行冠状动脉 CTA 检查者。

**1.4 排除标准** (1)既往合并 CAD 病史、心力衰竭者；(2)既往合并肾功能不全(血清肌酐 $\geq 1.5$  mg/dL)、肝病、血液系统疾病、癌症者；(3)患有肺部感染、泌尿系感染等持续感染或全身炎症(中性粒细胞数及淋巴细胞数在非正常值范围内)、自身免疫性疾病等影响 NLR 的疾病者。

### 1.5 方法

**1.5.1 资料收集** 通过查阅电子病历收集患者年龄、性别、是否合并高血压和/或糖尿病等基础病、血常规、生化全套、冠状动脉 CTA 等基本资料。其中，血常规由自动血液分析仪(Cell Dyn 3700 Abbott Diagnostics, Illinois, USA)测量，分析中使用绝对细胞计数。所有生化测试均在自动生化分析仪(Beckman Coulter AU640, California, USA)上进行。

**1.5.2 冠状动脉 CTA 检查及分组** 所有冠状动脉 CTA 扫描均采用双源 128 排多层 CT 扫描仪(飞利浦；IQon Spectral CT)。患者在检查前，需禁食并检测心率，心率保持在 70 次/min 左右，若心率较快，则予 25 mg 美托洛尔片口服以降低心率，视患者的情况给予硝酸甘油以扩张血管。注射造影剂并按设定参数获取重建图像。所有图像均由一名经验丰富的放射

科医生在对患者的临床症状和实验室结果不知情的情况下进行扫描后判读。冠状动脉斑块定义为至少在 2 个独立的图像平面上可清晰辨认的任何归属于冠状动脉壁的结构。以是否有 AS 斑块进行分组。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 25.0 统计软件。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，资料差异比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以例数(%)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。将有统计学差异的变量引入二分类 Logistic 回归模型，分析 AS 发生的独立危险因素。利用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)分析参数对 AS 的预测价值。采用 Spearman 秩相关性分析有序分类变量与连续变量的相关性。 $P < 0.05$  为具有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床资料比较** 本研究共纳入疑似 CAD 患者 147 例，平均年龄(53.1 $\pm$ 9.6)岁；男性 106 例，女性 41 例。根据 AS 斑块诊断分组，AS 组患者 95 例(64.6%)，非 AS 组患者 52 例；两组间性别、年龄、高血压、BMI、肌酐、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、血清总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等指标比较，无统计学差异( $P > 0.05$ )。AS 组患者中吸烟率、糖尿病发生率、甘油三酯、NLR 均高于非 AS 组，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 AS 独立危险因素分析** 为进一步明确 AS 的独立危险因素，本研究将所有潜在的混杂变量(表 1 分析中  $P < 0.05$  的变量)纳入多变量 Logistics 回归模型。如表 2 所示，NLR ( $OR = 8.4$ , 95%CI: 2.35 ~ 30.02,  $P = 0.001$ )、吸烟 ( $OR = 5.46$ , 95%CI: 2.32 ~ 12.85,  $P < 0.001$ )，故 NLR、吸烟为 AS 的独立危险因素。

**2.3 NLR 预测 AS 的潜力分析** ROC 曲线分析结果提示 NLR 对评估预测 AS 均具有较好的预测价值(图 1)。如表 3 所示，NLR 在评估 AS 的 AUC 值为 0.754 (95%CI: 0.666 ~ 0.842)，当 NLR $\geq 1.769$  时，预测 AS 的特异度为 67.3%，灵敏度为 84.2%。

**2.4 AS 斑块风险预测模型的优化** 为进一步优化该风险预测模型，基于上述 ROC 曲线分析中所获得的 NLR 最佳截断值(NLR=1.769)，进一步将 NLR 转化为二分类变量(是否 NLR 高值)，同时 TG 也参考正常值转变为二分类变量(是否 TG 异常值)共同纳入到上述 Logistics 回归模型中，如表 4 所示，NLR $> 1.769$  ( $OR = 13.79$ , 95% CI: 5.29 ~ 35.96,  $P = 0.001$ )及吸烟 ( $OR = 7.79$ , 95% CI: 2.86 ~ 21.22,  $P < 0.001$ )和 AS 斑块的发生具有较强的相关性。

表1 两组患者临床资料比较

指标	非AS组 (n=52)	AS组 (n=95)	P	统计值
性别				
男[n(%)]	34(65.4)	72(75.8)	0.179	$\chi^2=1.809$
女[n(%)]	18(34.6)	23(24.2)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	52.2±9.4	53.6±9.8	0.429	$F=0.012$
高血压史[n(%)]	30(57.7)	53(55.8)	0.824	$\chi^2=0.049$
糖尿病史[n(%)]	11(21.2)	37(38.9)	0.028	$\chi^2=4.838$
吸烟史[n(%)]	10(19.2)	56(58.9)	<0.001	$\chi^2=21.427$
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	26.9±3.3	26.5±2.8	0.378	$F=0.082$
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.4±1.6	5.1±1.2	0.213	$F=6.991$
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.8±0.7	2.1±1.0	0.038	$F=7.962$
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.2±0.3	1.1±0.3	0.409	$F=0.791$
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.4±1.0	3.6±1.4	0.264	$F=2.447$
CR( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	72.3±14.8	70.3±14.6	0.417	$F=0.295$
NEU( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	3.5±0.9	3.8±0.8	0.057	$F=0.661$
LYM( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	2.1±5.0	1.9±0.4	0.076	$F=5.053$
NLR( $\bar{x} \pm s$ )	1.7±0.3	2.0±0.4	<0.001	$F=0.053$
PLT( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	238.2±41.5	246.9±56.2	0.33	$F=3.142$

注: BMI为身体质量指数; TC为血清总胆固醇; TG为甘油三酯; HDL为高密度脂蛋白; LDL为低密度脂蛋白; CR为肌酐; NEU为中性粒细胞计数; LYM为淋巴细胞计数; PLT为血小板计数

表2 冠状动脉粥样硬化多因素 Logistic 回归分析

变量	P value	OR	95% CI
NLR	0.001	8.4	2.35 ~ 30.02
糖尿病	0.105	2.1	0.86 ~ 5.12
吸烟	<0.001	5.46	2.32 ~ 12.85
TG	0.183	1.38	0.86 ~ 2.22

表3 NLR预测AS效能

指标	AUC	标准误	P	95%CI	截点	特异度	灵敏度
NLR	0.754	0.045	0.000	0.666 ~ 0.842	1.769	67.3%	84.2%

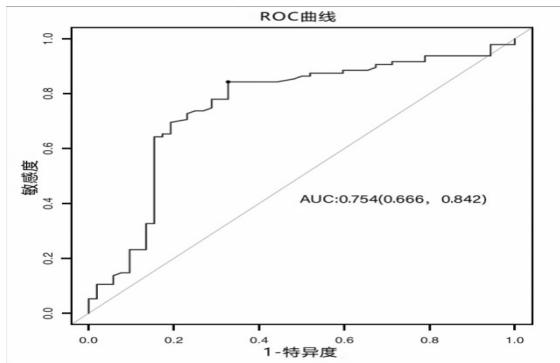


图1 NLR预测冠状动脉粥样硬化 ROC 曲线

表4 AS斑块风险预测模型的优化分析结果

变量	P value	OR	95% CI
NLR高值	0.001	13.79	5.29 ~ 35.96
糖尿病	0.154	2.00	0.77 ~ 5.23
吸烟	<0.001	7.79	2.86 ~ 21.22
TG异常值	0.183	0.94	0.39 ~ 2.30

2.5 AS组患者NLR与气滞血瘀证严重程度的关系 对于AS组患者,使用Spearman秩相关性分析来评估NLR与气滞血瘀证严重程度的关系。统计分析结果显示,NLR与气滞血瘀证严重程度具有显著相关性,Spearman秩相关系数(Spearman's rho)=0.893(P<0.01,见图2)。

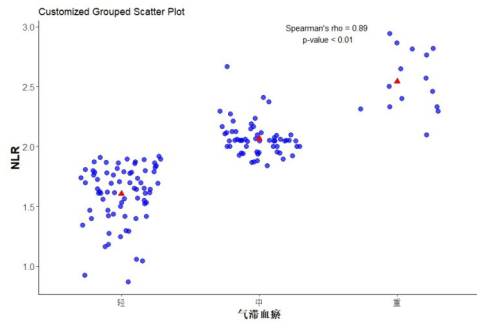


图2 NLR与气滞血瘀证严重程度的散点图

### 3 讨论

本研究纳入不确定是否存在冠心病的患者,根据冠状动脉CTA的结果显示,动脉粥样硬化斑块与较高的NLR存在严重相关。这一发现与最近的研究结果<sup>[9]</sup>一致,该研究报道称,在疑似CAD患者随后进行的冠状动脉造影中,具有显著新进展的冠状动脉狭窄的患者入院时NLR较高,进一步支持了NLR在动脉粥样硬化进展中起到独立预测作用的假设。

炎症参与动脉粥样硬化的各个阶段,并发挥重要作用,而白细胞总数则是一种被普遍接纳的临床炎症指标。中性粒细胞在推动动脉粥样硬化形成方面起着重要作用。若内皮细胞出现损伤,则会促进中性粒细胞聚集,引起炎症反应,进而加重内皮细胞的损伤。内皮细胞与中性粒细胞的相互作用,主要分为炎症反应、蛋白分解和氧化损伤内皮细胞、促进血小板凝聚、导致微血管堵塞和梗塞扩大等机制,多种机制相互作用影响冠心病的发展<sup>[10]</sup>。此外,集于血管内皮的中性粒细胞以诱导的方式聚集单核细胞,把巨噬细胞变成泡沫细胞,最终形成冠状动脉粥样硬化斑块。

动脉粥样硬化的进展也与淋巴细胞相关,淋巴细胞亚群具有差异性,但细究其特点和作用,总体上对



动脉粥样硬化具有保护作用<sup>[11]</sup>。动脉粥样硬化进程中会出现淋巴细胞数量减少,这加重了斑块的负荷,有可能致使斑块出现急性破裂,并引起急性心血管事件。B 淋巴细胞有三个亚群,其中,B-1 细胞和 Breg 细胞分别通过介导 IgM 和分泌 IL-10<sup>[12]</sup>调节免疫应答,在保护动脉粥样硬化方面发挥着关键作用,B-2 细胞则相反,在一定程度上会促使动脉粥样硬化。因此,淋巴细胞总体上对动脉粥样硬化具有保护作用,而将中性粒细胞水平(作为炎症活跃成分)和淋巴细胞水平(作为调节和“保护性”成分)结合成一个单一的复合标志物,以 NLR 反应整体炎症水平,同时拥有中性粒细胞和淋巴细胞的作用与优势,相较于单一的炎症细胞指标,与动脉粥样硬化的相关性也更加确切,可以为动脉粥样硬化的病程发展及预测提供信息。

研究表明,NLR 与冠状动脉造影患者的不良预后相关,这适用于冠心病患者<sup>[10]</sup>,以及接受经皮冠状动脉介入治疗<sup>[2]</sup>或冠状动脉搭桥术<sup>[3]</sup>的患者。在有创血管造影术中,NLR 与冠心病的严重程度也呈强相关<sup>[5]</sup>。尽管这些研究证实了 NLR 作为冠心病患者中冠心病恶化的预测指标,但在无明显心血管疾病的患者中,如慢性进行性动脉炎患者,关于 NLR 作为危险因素的数据还相对有限。

本研究结果显示,吸烟也是 AS 患者的独立危险因素。吸烟已被广泛证实为 AS 的危险因素<sup>[13]</sup>,其是通过炎症反应、血小板活化、内皮功能损伤等机制促进动脉粥样硬化的形成和发展。脂质的沉积程度可以反映动脉粥样硬化斑块的状况,也是全身动脉一种容易被忽略的慢性炎症反应。在本研究中,吸烟被确认为影响 AS 发生的独立危险因素之一,进一步强调了吸烟与 AS 之间的关联,并支持了 NLR 和吸烟作为 AS 独立危险因素的重要性。

本研究结果还表明,NLR 与气滞血瘀证严重程度具有显著相关性,提示 NLR 可以作为评估该证型临床转归的客观参考指标。这为中药在 AS 特定证型中的疗效评估提供客观依据,也为中药治疗靶点提供一定的参考。然而,本研究仍存在一些局限性:①虽然本研究招募的是无冠心病病史的患者,但由于是接受 CAD 评估的选定患者组,且在特定的中医证型中,该部分研究人群具有较高的心血管疾病风险,会导致一定的偏倚。②本研究采用回顾性病例对照的研究设计方法,因此需要进行前瞻性研究来验证 NLR 在冠状动脉粥样硬化过程中的确切作用。③本研究未探讨动脉粥样硬化斑块形态、分布范围与 NLR 的关系,需

要大样本量回顾性研究或前瞻性研究加以完善。

综上所述,本研究表明,较高的 NLR 与 AS 斑块的存在独立相关,NLR 是临床预测 AS 的潜在指标,特别是 NLR>1.769 时和 AS 斑块的发生具有较强的相关性,而吸烟也被确认为 AS 发生的独立危险因素。此外,NLR 与气滞血瘀证严重程度具有显著相关性。因此,在这一患者群体中,积极进行风险调整并关注 NLR 及吸烟行为可能对预防 AS 发展具有重要意义。

### 参考文献

- [1] LIBERALE L, MONTECUCCO F, SCHWARZ L, et al. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(2): 411-422.
- [2] YANG Y L, WU C H, HSU P F, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease[J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(5): e13230.
- [3] ERDOLU B, AS A K, ENGIN M. The relationship between the HATCH score, neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. Heart Surg Forum, 2020, 23(1): E088-E092.
- [4] DRUGESCU A, ROCA M, ZOTA I M, et al. Value of the neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting CPET performance in patients with stable CAD and recent elective PCI[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(6): 814.
- [5] BAO X, ZHOU G, XU W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for the diagnosis and prognosis in patients with restenosis following CAS[J]. Biomark Med, 2020, 14(4): 271-282.
- [6] 王怡宁, 吕滨, 曹剑. 冠状动脉 CT 血管成像扫描与报告书写专家共识[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(1): 23-30.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则·试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [8] 陈可冀, 史载祥, 贾海忠, 等. 实用血瘀证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 21-23.
- [9] YANG Y, XU Y, WANG J, et al. Predictive efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio for long-term prognosis in new onset acute coronary syndrome: a retrospective cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 500.
- [10] SHIRAKAWA K, SANO M. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in cardiovascular disease: an overview and potential therapeutic approaches[J]. Biomedicines, 2022, 10(8): 1850.
- [11] TABARES-GUEVARA J H, VILLA-PULGARIN J A, HERNANDEZ J C. Atherosclerosis: immunopathogenesis and strategies for immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2021, 13(14): 1231-1244.
- [12] DOUNA H, AMERSFOORT J, SCHAFTENAAR F H, et al. Bidirectional effects of IL-10(+) regulatory B cells in Ldlr(-/-) mice[J]. Atherosclerosis, 2019, 280: 118-125.
- [13] SALEHI N, JANJANI P T, ADBIRI H, et al. Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review[J]. J Int Med Res, 2021, 49(12): 3000605211059893.

(收稿日期: 2023-06-02)

(本文编辑: 蒋艺芬)