

NLR与冠状动脉慢血流的相关性研究

陈冰, 廉哲勋*

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月12日; 录用日期: 2022年4月5日; 发布日期: 2022年4月14日

摘要

目的: 本研究目的在于讨论中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)在冠状动脉慢血流(CSF)中可能存在的病理生理机制及它对慢血流的预测价值。方法: 本研究选取了于2018~2020年期间因“胸痛、胸闷”等原因入住青岛大学附属医院心血管内科并接受冠脉造影(Coronary angiogram, CAG)检查的患者, 最终纳入362例(n = 362例)进行研究。其中慢血流患者203例(n = 203)。对照组为同期行冠脉造影检查结果显示正常冠状动脉血流的患者(Normal coronary flow, NCF), 共159例(n = 159)。收集慢血流组和对照组患者的一般临床资料及血常规、生化指标进行数据统计分析。应用多因素Logistic回归分析确定CSF的独立危险因素, 通过绘制受试者工作曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)来进一步进行判断本文研究指标对慢血流的预测价值。 $P < 0.05$ 则认为本次的数据结果具有统计学意义。结果: 1) 基础资料对比结果显示慢血流组的男性比例、年龄、NLR水平显著高于对照组($P < 0.05$)。2) 通过多因素Logistic回归分析可以看出男性比例、NLR水平是慢血流的独立危险因素。3) ROC曲线分析结果显示NLR曲线下面积为0.714, 最佳截断值为2.92, 此时NLR预测慢血流的灵敏度为49.75%, 特异度为90.57%。结论: 男性、NLR是慢血流的独立危险因素。且NLR可以用来预测慢血流的发生。

关键词

冠状动脉慢血流, 发病机制, 中性粒细胞与淋巴细胞比率

Correlation Study of NLR and Coronary Slow Flow

Bing Chen, Zhexion Lian*

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 12th, 2022; accepted: Apr. 5th, 2022; published: Apr. 14th, 2022

Abstract

Objective: The purpose of this study is to discuss the possible pathophysiological mechanisms of

*通讯作者。

neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in coronary slow flow (CSF) and its predictive value for coronary slow flow. Methods: In this study, 362 patients (n = 362) who were admitted to the Department of Cardiovascular Medicine of the Affiliated Hospital of Qingdao University for “chest pain and chest tightness” and underwent coronary angiogram (CAG) during the period of 2018~2020 were selected for the study. Among them, 203 patients (n = 203) had coronary slow flow. The control group was 159 patients (n = 159) who had normal coronary flow (NCF) as indicated by the results of coronary angiography during the same period. The general clinical data and routine blood and biochemical indexes of patients in the coronary slow flow and control groups were collected for statistical analysis of the data. The independent risk factors of CSF were determined by multi-factor Logistic regression analysis, and the predictive value of the study indexes on slow flow was further determined by plotting the receiver operating characteristic curve (ROC). $P < 0.05$ is considered statistically significant. **Results:** 1) The results of the comparison of basic data showed that the male proportion, age, and NLR level were significantly higher in the CSF group than in the control group ($P < 0.05$). 2) The multi-factor Logistic regression analysis showed that the male proportion and NLR level were independent risk factors for CSF. 3) ROC curve analysis results showed that the area under the NLR curve was 0.714 and the optimal cut-off value was 2.92, at which time the sensitivity of NLR in predicting CSF was 49.75% and the specificity was 90.57%. **Conclusions:** Male and NLR are independent risk factors for CSF. NLR can be used to predict the occurrence of CSF.

Keywords

Coronary Slow Flow, Pathogenesis, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉慢血流(Coronary slow flow, CSF)是一种具有特殊流行病学特征、相关临床表现和预后的血管造影表现,这种情况是由 Tambe [1]等人在 1972 年首先提出的。慢血流现象是指在接受冠状动脉造影(Coronary angiogram, CAG)检查时没有发现明显的心外膜冠状动脉病变的情况下,远端血管出现迟发性混浊。虽然慢血流已经被人们知道五十多年,它的发病机制目前为止尚不明确,有研究表明,其发病机制可能与微血管功能紊乱[2]、内皮功能障碍[3] [4]、血小板功能紊乱[5]、弥漫冠状动脉粥样硬化[6]、慢性炎症反应[7]等相关。近些年来,随着冠状动脉造影检查的普及以及慢血流现象检出率的增多,这一现象越来越受到临床医师的重视,有报道提出,慢血流的检出率为 1%~7% [8]。慢血流的临床表现通常极为多样化,其特征类似于稳定型或不稳定型心绞痛、功能试验缺血、非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死、非持续性室性心动过速,甚至是患者自述性质不明的胸部不适感[9]。尽管大部分慢血流患者预后尚可,然而有病例报道严重者可发生恶性心律失常,甚至出现心源性猝死[10]。因此,对慢血流患者的研究显得尤为重要。

炎症已被证明是包括冠心病在内的各种心血管疾病的重要致病因子。在这方面,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)已被证明与包括一些心血管疾病在内的许多炎症性疾病密切相关。

目前,临床医师对于冠状动脉慢血流病情进展及治疗效果的评估只能依靠冠脉造影检查,而冠脉造

影检查的有创性对于使得患者的随访依从性也随之下落。因此, 通过简单的血清标志物检查来判断慢血流的病程发展就显得尤为重要。本研究目的在于研究 NLR 与慢血流的相关性以及它们对慢血流的预测价值。以便于以后临床医师可以通过简单的检查从而对慢血流疾病的发展及预后等作出有效的判断。并进一步为慢血流疾病的治疗及改善预后提出针对性的意见。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象

本研究选取了于 2018~2020 年期间因“胸痛、胸闷”等原因入住我院心血管内科并接受冠脉造影(Coronary angiogram, CAG)检查的患者。并按照设定的入组标准及排除标准, 从中挑选出 362 名患者。慢血流组患者 203 例, 其中男性 110 例, 女性 93 例。对照组为同期进行冠脉造影而结果显示冠状动脉主支及主要分支血管管腔内无狭窄、无明细钙化斑块且 TIMI 血流 3 级, 共 159 例, 其中男性 57 例, 女性 102 例。

2.1.1. 入组标准

CSF 组: 现阶段而言, 在临床上诊断慢血流的标准一般是通过 Gibson 提出的 TIMI 血流帧数(Thrombolysis in myocardial infarction frame count, TFC)帧法^[11]。即在 30 帧/s 的 DSA (Digital subtraction angiography)电影记录速度下, 当冠脉造影发现至少 1 支血管的 TFC 相较正常的血流速度(LAD: 36.2 ± 2.6 帧, LCX: 22.2 ± 4.1 帧, RCA: 20.4 ± 3.0 帧)增大 2 个标准差或者是达到 27 帧及以上就能够在临床上诊断为慢血流。但是由于 LAD 相比其余两根血管更长, 所以在计算时, 我们一般就需要对计算结果进行相应的校正即应用校正的 TIMI 帧数——CTFC (Corrected TIMI Frame Count), 在计算出 LAD 的 TFC 之后, 再用得出的结果除以 1.7, 此结果则为校正之后的 TIMI 帧数。

NCF 组: 经冠脉造影后, 判断为任意一条心外膜冠状动脉及其主要分支血管管腔内无明显狭窄、钙化斑块且血流正常(TFC 正常且 TIMI 血流 3 级)。

2.1.2. 排除标准

1) 患者既往有以下疾病病史: 行经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术、心肌桥、心肌病、心力衰竭或左心室射血分数 $<50\%$ 、瓣膜性心脏病、心房颤动或心房扑动以及其他严重心律失常、卒中、严重脏器功能障碍、结缔组织病或恶性肿瘤、严重血液系统疾病、严重营养不良及吸收障碍; 2) 冠状动脉造影检查过程中发现冠状动脉主支及其任一分支血管狭窄 $>40\%$ 。

2.2. 研究方法

2.2.1. 研究资料及检验指标

本次研究收集了 CSF 组及 NCF 组的基本临床资料及他们的实验室检验指标, 包括: 患者的年龄、性别、吸烟史、基础疾病病史(包括高血压、糖尿病病史)、体重指数(BMI)、肌酐(Creatinine, Cr)、尿酸(Uric Acid, UA)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、中性粒细胞计数(Neutrophil, Ne)、淋巴细胞计数(Lymphocyte, LYM)、血小板(Platelet, PLT)等资料, NLR 通过计算血清中性粒细胞与淋巴细胞比值得出。所有的患者均在冠脉造影检查前一天进行空腹血样采集并测定以上实验室检验指标。

2.2.2. 统计学分析

本次研究采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析。定量资料采用均值 \pm 标准差表示, 组间比较用两

样本 t 检验, 不符合正态分布或方差不齐性的采用中位数(Q25, Q75)表示, 则用非参数秩和检验。定性资料采用百分比(%)表示, 组间比较采用卡方检验。对单因素分析中有统计学意义的变量以及专业上认为对结局有影响的变量纳入多因素 Logistic 回归模型中探讨 CSF 的独立影响因素。通过 ROC 来取得独立影响指标的最佳截断值, 以及敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 慢血流组及对照组基础资料的比较

对两组的一般特征及实验室指标进行单因素分析, 结果显示, 两组在性别、年龄、NLR 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$), 慢血流组的男性比例显著高于对照组, 且慢血流组的年龄、NLR 水平显著高于对照组, 而其余指标均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of the basic information of CSF and NCF groups

表 1. CSF 组及 NCF 组基础资料的比较

指标	分组	NCF 组	CSF 组	卡方/ t/Z 值	P 值
性别	男	57 (35.8%)	110 (54.2%)	12.066	0.001
	女	102 (64.2%)	93 (45.8%)		
高血压	否	72 (45.3%)	101 (49.8%)	0.714	0.398
	是	87 (54.7%)	102 (50.2%)		
糖尿病	否	129 (81.1%)	172 (84.7%)	0.823	0.364
	是	30 (18.9%)	31 (15.3%)		
吸烟史	否	123 (77.4%)	154 (75.9%)	0.111	0.739
	是	36 (22.6%)	49 (24.1%)		
年龄		64.38 \pm 8.65	61.90 \pm 9.25	2.601	0.010
BMI		26.01 \pm 3.59	25.98 \pm 3.22	0.074	0.941
尿酸		331.27 \pm 99.02	334.69 \pm 85.69	-0.348	0.728
肌酐		60.00 \pm 15.61	61.02 \pm 14.84	-0.634	0.527
尿素氮		5.71 \pm 1.35	5.47 \pm 1.22	1.740	0.083
总胆固醇		4.47 \pm 1.02	4.49 \pm 1.10	-0.200	0.842
甘油三酯		1.30 (0.99, 2.09)	1.37 (0.97, 1.86)	-0.006	0.995
高密度脂蛋白		1.32 \pm 0.31	1.35 \pm 0.33	-0.661	0.509
低密度脂蛋白		2.64 \pm 0.86	2.61 \pm 0.88	0.360	0.719
C 反应蛋白		1.84 (1.14, 3.29)	1.67 (1.06, 2.16)	-1.911	0.056
中性粒细胞		3.54 \pm 1.33	3.56 \pm 1.30	-0.185	0.853
淋巴细胞		1.90 \pm 0.51	1.96 \pm 0.65	-0.903	0.367
NLR		1.97 \pm 0.88	2.74 \pm 1.04	-7.487	<0.001

3.2. 多因素 Logistic 回归分析

对单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析。我们以患者是否存在慢血流作为因变量, 将是否为男性(赋值: 男性 1, 女性 2)、年龄、NLR 作为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析。分析结果后发现男性、较高水平的 NLR 水平是发生慢血流的独立危险因素。即男性、NLR 水平越高, 患者发生慢血流的概率越大(见表 2)。

Table 2. Logistic regression analysis

表 2. Logistic 回归分析

指标	B	S.E.	Wald	P	OR	95% C.I. OR	
						下限	上限
性别	-0.813	0.288	7.961	0.005	0.444	0.252	0.780
年龄	-0.030	0.016	3.609	0.057	0.970	0.941	1.001
NLR	0.467	0.145	10.309	0.001	1.595	1.199	2.120
常量	-6.599	1.461	20.402	0.000	0.001		

3.3. 性别、NLR 对慢血流的预测价值

为了进一步得到性别、NLR、PLR、PCT、PDW 几个指标对 CSF 的预测价值, 我们选择 ROC 曲线分析。分析结果显示: 1) 性别的曲线下面积为 0.606, 对应的灵敏度为 57.14%, 特异度为 64.15%。95%置信区间(0.554~0.657), 说明性别预测 CSF 的效果欠佳(见图 1)。2) 当 NLR 的最佳截断值定为 2.92 时, 此时 NLR 诊断慢血流的灵敏度为 49.75%, 特异度为 90.57%。曲线下面积为 0.714 (0.665~0.760) (见图 2, 表 3)。

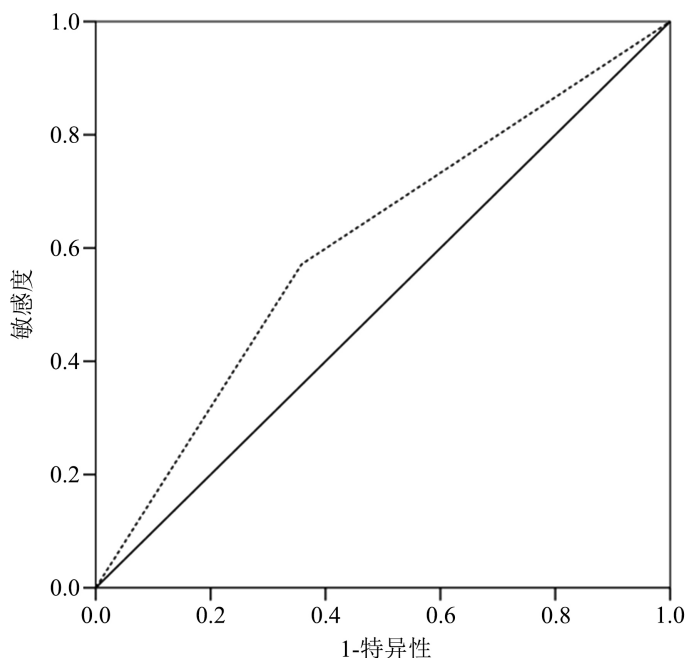


Figure 1. ROC curve for gender diagnosis of coronary slow flow

图 1. 性别诊断慢血流的 ROC 曲线

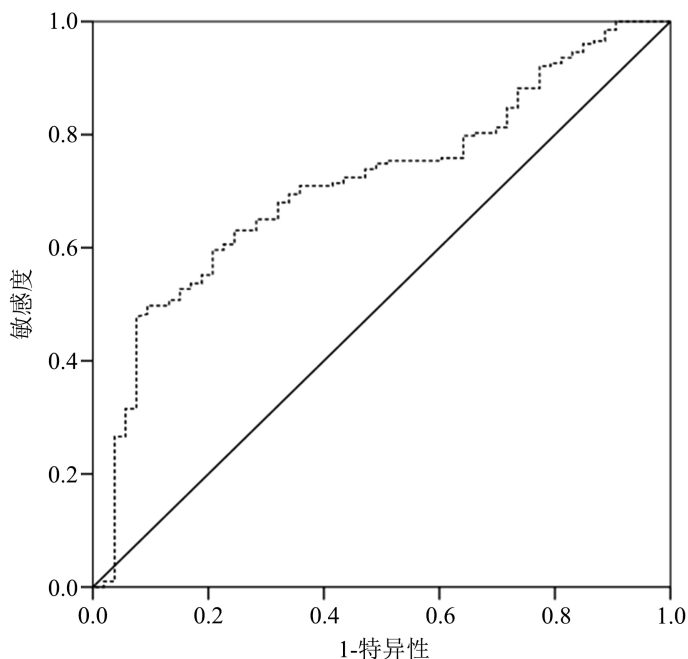


Figure 2. ROC curve for NLR diagnosis of coronary slow flow
图 2. NLR 诊断慢血流的 ROC 曲线

Table 3. Results of ROC curve analysis

表 3. ROC 曲线分析结果

指标	AUC	SE	P	95% CI	截点	灵敏度	特异度
性别	0.606	0.030	<0.001	0.554~0.657	--	57.14	64.15
NLR	0.714	0.027	<0.001	0.665~0.760	2.92	49.75	90.57

4. 讨论

目前的研究表明,慢血流的发病机制虽然尚不明确,但其可能与微血管功能紊乱[2]、内皮功能障碍[3][4]、血小板功能紊乱[5]、弥漫冠状动脉粥样硬化[6]、慢性炎症反应[7]相关。在我们的本次研究中发现性别、NLR 水平是慢血流的独立危险因素。NLR 水平对慢血流有一定的预测价值。这对我们临床上对慢血流患者的早期诊断、危险分层及预后判断提供了很多参考,并且通过简单的实验室检验即可做出判断。

目前已有多项研究发现,炎症反应是慢血流的重要发病机制,而炎症也参与动脉粥样硬化的各个过程,由于血管炎症变化可能并不总是使用心脏成像方法来评估,因此测量外周血中与炎症相关的生物标志物的重要性正在增加。当存在全身性炎症时,外周血中的分子或细胞成分也会相应改变,其中白细胞的亚型在炎症中发挥着重要作用,淋巴细胞和单核细胞是重要的免疫细胞,在炎症反应中发挥作用,而淋巴细胞减少也与冠心病患者的不良结局相关。中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是指外周血中性粒细胞与淋巴细胞的比值,是一种新的全身炎症标志物。现阶段对于 NLR 的多项研究表明,它与心血管疾病、恶性肿瘤和其他慢性炎症性疾病患者的不良临床结局有关[11][12][13][14]。并且与其他炎症相关指标相比,NLR 廉价、易得且容易计算,因此在医学研究中,NLR 是全身炎症状态的一个有吸引力的标志物。此外,在炎症条件下,中性粒细胞和单核细胞成熟,并被征召来触发和产生炎症分子,如活性氧,从而

导致组织发炎[15]。也有研究发现炎症介质和细胞因子在动脉粥样硬化的某些步骤中起着重要作用, 包括从局部炎症到斑块形成和破裂的过程[16]。此外, Doğan 等人发现, 慢血流患者白细胞计数的分布变化有利于中性粒细胞与全身炎症的关系[17]。而 Osman 等人的研究支持也支持了这项先前研究的结果, 并使用了简单容易、成本相对较低且经常在日常临床实践中使用的炎症生物标志物包括纤维蛋白原/白蛋白和 hsCRP/白蛋白比值, 证明了慢血流与炎症之间的关系[18]。结合我们本次研究的结果及以上所述, 我们可以推测, NLR 在炎症反应及粥样硬化等中都发挥着重要作用, 并可能通过这些过程导致慢血流的发生。

此外, 本次研究中还发现了慢血流组中的男性比例明显高于对照组。这与之前的研究结果相似。这种结果可能是由于男性体内雌激素水平较低, 因此相对女性而言缺乏雌激素对于心脏的保护作用。雌激素的作用包括降低血脂以及调节体内脂质的分布, 进而改善动脉血管的内皮功能。除此之外雌激素还可以降低人体内纤维蛋白原水平[19]。Luca 等人的研究发现纤维蛋白原与血液粘度、血小板聚集、纤维蛋白形成有关, 通过一系列代谢反应, 纤维蛋白原的产物可导致内皮损伤, 纤维蛋白原粘附在内皮表面可以导致血管活性分子释放, 这与内皮功能障碍有关[20]。男性相较女性雌激素缺乏, 因此他们在血管内皮功能障碍, 血管炎症反应等方面病理生理改变发生的概率更高。这可能是男性对比女性发生慢血流的风险更高的原因。

综上所述, NLR 水平与慢血流的发生密切相关, 是慢血流的独立危险因素, 也可以作为预测慢血流的较好的血清生物标志物。且 NLR 的获取简单、方便、成本低, 通过动态监测, 有助于我们对慢血流的发生、进展及其预后进行评估。将来可以用于对慢血流患者进行长期随访, 动态观察这些指标的变化趋势, 有望成为慢血流患者临床管理过程的重要血清生物标志物, 同时也可以用于药物治疗慢血流的疗效监测指标。但是我们的研究仍有一定的局限性, 首先, 本次研究样的本量较小, 研究结果仅能反映我们单中心的患者情况, 仍需进行更大样本量的多中心临床研究提供循证医学证据支持。其次, 在本次研究中, 我们仅使用冠状动脉造影来评估冠状动脉, 手法较为单一。本研究已获得相应的伦理许可。

参考文献

- [1] Tambe, A.A., Demany, M.A., Zimmerman, H.A. and Mascarenhas, E. (1972) Angina Pectoris and Slow Flow Velocity of Dye in Coronary Arteries—A New Angiographic Finding. *American Heart Journal*, **84**, 66-71. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(72\)90307-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(72)90307-9)
- [2] Mosseri, M., Yarom, R., Gotsman, M.S. and Hasin, Y. (1986) Histologic Evidence for Small-Vessel Coronary Artery Disease in Patients with Angina Pectoris and Patent Large Coronary Arteries. *Circulation*, **74**, 964-972. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.964>
- [3] Riza Erbay, A., Turhan, H., Yasar, A.S., Ayaz, S., Sahin, O., Senen, K., et al. (2005) Elevated Level of Plasma Homocysteine in Patients with Slow Coronary Flow. *International Journal of Cardiology*, **102**, 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.064>
- [4] Sezgin, A.T., Sigirci, A., Barutcu, I., Topal, E., Sezgin, N., Ozdemir, R., et al. (2003) Vascular Endothelial Function in Patients with Slow Coronary Flow. *Coronary Artery Disease*, **14**, 155-161. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00008>
- [5] Gökçe, M., Kaplan, S., Tekelioğlu, Y., Erdoğan, T. and Küçükosmanoğlu, M. (2005) Platelet Function Disorder in Patients with Coronary Slow Flow. *Clinical Cardiology*, **28**, 145-148. <https://doi.org/10.1002/clc.4960280310>
- [6] Mintz, G.S., Painter, J.A., Pichard, A.D., Kent, K.M., Satler, L.F., Popma, J.J., et al. (1995) Atherosclerosis in Angiographically “Normal” Coronary Artery Reference Segments: An Intravascular Ultrasound Study with Clinical Correlations. *Journal of the American College of Cardiology*, **25**, 1479-1485. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00088-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00088-L)
- [7] Kalay, N., AYTEKIN, M., KAYA, M.G., OZBEK, K., KARAYAKALI, M., SÖĞÜT, E., et al. (2011) The Relationship between Inflammation and Slow Coronary Flow: Increased Red Cell Distribution Width and Serum Uric Acid Levels. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, **39**, 463-468. <https://doi.org/10.5543/tkda.2011.01578>
- [8] Mangieri, E., Macchiarelli, G., Ciavolella, M., Barillà, F., Avella, A., Martinotti, A., et al. (2015) Slow Coronary Flow: Clinical and Histopathological Features in Patients with Otherwise Normal Epicardial Coronary Arteries. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, **37**, 375-381.

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199604\)37:4<375::AID-CCD7>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0304(199604)37:4<375::AID-CCD7>3.0.CO;2-8)
- [9] Chaudhry, M.A., Smith, M., Hanna, E.B. and Lazzara, R. (2012) Diverse Spectrum of Presentation of Coronary Slow Flow Phenomenon: A Concise Review of the Literature. *Cardiology Research and Practice*, **2012**, Article ID: 383181. <https://doi.org/10.1155/2012/383181>
- [10] Saya, S., Hennebry, T.A., Lozano, P., Lazzara, R. and Schechter, E. (2008) Coronary Slow Flow Phenomenon and Risk for Sudden Cardiac Death Due to Ventricular Arrhythmias: A Case Report and Review of Literature. *Clinical Cardiology*, **31**, 352-355. <https://doi.org/10.1002/clc.20266>
- [11] Yaman, M., Arslan, U., Beton, O., Pamukcu, H.E. and Dogdu, O. (2016) Early and Late Aortic Propagation Velocity Values in STEMI Patients After Successful Primary PCI and Their Relationship with Neutrophil to Lymphocyte Ratio. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **20**, 912-918.
- [12] Stevens, L., Pathak, S., Nunes, Q.M., Pandanaboyana, S., Macutkiewicz, C., Smart, N., *et al.* (2015) Prognostic Significance of Pre-Operative C-Reactive Protein and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *HPB*, **17**, 285-291. <https://doi.org/10.1111/hpb.12355>
- [13] Wei, B., Yao, M., Xing, C., Wang, W., Yao, J., Hong, Y., *et al.* (2016) The Neutrophil Lymphocyte Ratio Is Associated with Breast Cancer Prognosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 5567-5575. <https://doi.org/10.2147/OTT.S108419>
- [14] Mozos, I., Malainer, C., Horbańczuk, J., Gug, C., Stoian, D., Luca, C.T., *et al.* (2017) Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1058. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01058>
- [15] Enli, Y., Turk, M., Akbay, R., Evrengul, H., Tanriverdi, H., Kuru, O., Selec, D., Kaftan, A., Ozer, O. and Enli, H. (2008) Oxidative Stress Parameters in Patients with Slow Coronary Flow. *Advances in Therapy*, **25**, 37-44. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0011-4>
- [16] Danaii, S., Shiri, S., Dolati, S., Ahmadi, M., Ghahremani-Nasab, L., Amiri, A., Kamrani, A., Samadi Kafil, H., Chakari-Khiavi, F., Hojjat-Farsangi, M., Malek Mahdavi, A., Mehdizadeh, A. and Yousefi, M. (2020) The Association between Inflammatory Cytokines and miRNAs with Slow Coronary Flow Phenomenon. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, **19**, 56-64. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i1.2418>
- [17] Doğan, M., Akyel, A., Çimen, T., Bilgin, M., Sunman, H., Kasapkara, H.A., *et al.* (2015) Relationship between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Slow Coronary Flow. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **21**, 251-254. <https://doi.org/10.1177/1076029613498814>
- [18] Kayapinar, O., Ozde, C. and Kaya, A. (2019) Relationship between the Reciprocal Change in Inflammation-Related Biomarkers (Fibrinogen-to-Albumin and HsCRP-to-Albumin Ratios) and the Presence and Severity of Coronary Slow Flow. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **25**. <https://doi.org/10.1177/1076029619835383>
- [19] 高原, 惠宁. 雌激素对女性心血管系统保护作用的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(1): 90-92.
- [20] Luca, G.D., Verdoia, M., Cassetti, E., Schaffer, A., Cavallino, C., Bolzani, V., *et al.* (2011) High Fibrinogen Level Is an Independent Predictor of Presence and Extent of Coronary Artery Disease among Italian Population. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **31**, 458-463. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0531-z>