

# 炎症指标MLR在冠心病的研究进展

李浩宇, 李 飞

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

## 摘 要

冠状动脉粥样硬化疾病是全球重大疾病基本之一, 所以预防作用很关键, 其中炎症作用在冠心病的发生、发展中其扮演者中不可替代的重要作用这已经是近年来广泛学者所公认的事实。单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)作为简便而容易获取的新型炎症标志物, 它不仅与冠心病的发病机制存在关系, 而且与冠状动脉侧支循环形成不良、冠状动脉狭窄程度、支架内再狭窄等方面有关, 本文将MLR与冠心病的研究现状做出综述。

## 关键词

炎症, MLR, 冠状动脉粥样硬化疾病

# Research Progress of Inflammatory Marker MLR in Coronary Heart Disease

Haoyu Li, Fei Li

Hospital Affiliated to Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 13<sup>th</sup>, 2022; published: May 20<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Coronary atherosclerotic disease is one of the most important diseases in the world, so the key of prevention is inflammation, which plays an irreplaceable role in the occurrence and development of coronary heart disease, which has been widely recognized by scholars in recent years. The ratio of monocyte to lymphocyte (MLR) is a simple and easy to obtain new inflammatory marker. It is not only related to the pathogenesis of coronary heart disease, but also related to the formation of coronary collateral circulation, the degree of coronary artery stenosis, in stent restenosis and so on. This article reviews the research status of MLR and coronary heart disease.

## Keywords

Inflammation, MLR, Coronary Atherosclerotic Disease

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

随着全球社会经济的发展, 冠状动脉粥样硬化疾病已然成为全球重大疾病之一, 目前随着我国生活水平的提高和人口老龄化的加快, 我国心血管疾病患病率及死亡率逐年升高, 并有年轻化的趋势, 已成为威胁人类健康的主要疾病之一, 所以防治冠心病的发生是医学发展的重大任务之一, 炎症和氧化应激在心血管疾病的发病机制中起着重要作用, 这一认识引发了人们对炎性标志物的广泛关注, 单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)作为简便而容易获取的新型炎症标志物, 能够更加方便、快速地对冠心病的诊断及预后做出评估, 本文主要是对 MLR 在冠心病中的相关研究做出综述, 为冠心病日后的诊疗做出新的方向。

## 2. 单核细胞与冠心病的关系

单核细胞是炎症免疫反应过程的重要成员, 大多数心血管疾病已被认为炎症疾病, 其特征是单核细胞浸润, 促进局部炎症。同样动脉粥样硬化也具有显著的炎症成分, 其特征是促炎症和调节影响之间的不平衡, 单核细胞及其后代细胞巨噬细胞在疾病的开始和进展中起着重要作用。单核细胞由炎症细胞因子触发, 单核细胞通过内皮转移到血管内膜, 分化为巨噬细胞和脂质摄取导致包含动脉粥样硬化斑块重要一部分的泡沫细胞, 细胞对这种复杂的病理生理学的参与可以在细胞亚群的背景下被理解, 因为不同类别的单核细胞和巨噬细胞具有独特的特征功能[1], 并且根据 CD14 和 CD16 细胞的表面标记、基因表达特征和功能上有所不同。在人类细胞中, 主要是存在 3 个子集可以根据表达来区分。首先, 经典单核细胞被定义为 CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, 是血液中主要单核细胞群, 这种单核细胞亚群主要起到碎片和传染性病原体的吞噬作用。一些非经典单核细胞被定义为 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>, 表面水平 CX3CR1 高, 然而 CCR2 表面水平低, 这些单核细胞主要参与具有血管巡逻功能的免疫监测, 最后, 一种中间单核细胞表型, 其特征是高 CD14 水平和低 CD16 水平(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), 其具有促炎症和吞噬特性[2]。

## 3. 淋巴细胞与冠心病

冠心病的主要潜在原因是动脉粥样硬化, 这是一种由动脉壁中的胆固醇滞留引起的炎症过程。动脉炎症是由先天细胞(如单核细胞、巨噬细胞)和免疫系统的自适应细胞(如 CD4<sup>+</sup>T 辅助细胞和细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 辅助细胞)在招募到动脉内膜后策划, 细胞介导的免疫在动脉粥样硬化中的重要性已经在几个实验小鼠模型中被证实[3]。动脉内膜中脂蛋白颗粒的积累和修饰(如氧化低密度脂蛋白(LDL))导致单核细胞的招募, 分化为清除脂蛋白的巨噬细胞[4]。CD4<sup>+</sup>T 辅助细胞被招募到动脉粥样硬化病变, 同时起保护动脉粥样硬化和动脉粥样硬化的作用[4]。CD4<sup>+</sup>细胞包括 T 辅助型 1(Th1)、Th2、Th17 和 T 调节型(Treg)细胞。产生 Th1 细胞的干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )会导致炎症和斑块不稳定, 而产生 Tregs 的 IL-10 是抗炎和保护动脉粥样硬化的[4]。Th2 和 Th17 细胞分别与动脉粥样硬化保护和斑块稳定性有关, 但它们在实验性动脉粥样硬化中的作用仍未解决[4]。CD8<sup>+</sup> T 细胞和体液免疫 B 细胞被怀疑很重要, 但其作用仍在澄清[4]。天然杀伤

细胞被证明对高胆固醇血症诱导的动脉粥样硬化没有作用,但在炎症下加剧了动脉粥样硬化[5]定性的增强有关。其次。大量数据表明,急性心肌梗死后,发生一系列的严重并发症及相关预后均与淋巴细胞数目减少独立相关。

#### 4. MLR 与冠状动脉血管病变严重程度的相关性

单核细胞/淋巴细胞比率(Monocyte/lymphocyte ratio, MLR)作为一种广泛应用于癌症、结核病和自身免疫性疾病预后的炎症指标,因其在心血管疾病中的应用而受到越来越多的关注。陈辉等人[6]分析同期的758例非ST段抬高型心肌梗死患者且均接受过冠脉造影术,并将他们随机分组为三组(低 MLR < 0.23, 中间 MLR 0.23~0.35, 高 MLR > 0.35)进行观察和随访。结果显示:MLR、高敏C反应蛋白两者的变化均与冠状动脉病变的严重程度独立相关,其中经过Kaplan-Meier曲线分析显示,高MLR组患者的长期无MACE生存率低于低MLR组和中间MLR组,所以MLR是院内MACE的独立预测因子,同时MLR与NSTEMI患者冠状动脉病变严重程度独立相关[7][8]。柳强等人[9]通过研究了因为具有临床症状住院并行PCI术的患者203例作为研究对象。并将161例确诊冠心病的患者按照冠状血管病变严重程度的不同,按照Gensini评分分为轻度病变组、中度病变组及重度病变组;并且在这些确诊的患者中,按照MLR的不同分成3组。通过统计学研究结果显示MLR的高低变化与冠心病患者冠脉血管病变程度呈正相关( $r = 0.281, P < 0.01$ );ROC曲线分析显示,MLR的曲线下面积为0.709(95% CI: 0.621~0.797)。当MLR临界值取0.186时,其诊断冠心病效能最高,敏感性为82.6%,特异性为50.0%。综上可得出,MLR作为临床易获取的一个有用指标,它不仅可以作为冠脉狭窄程度的独立预测因子[9][10],且可作为冠心病术后患者远期预后的一个重要指标,更加简便的为危患者提供重症监护和长期密切随访[11]。

#### 5. MLR 与支架内再狭窄

21世纪以来,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已经发展成为冠心病的最有效且手术创伤小的治疗方法之一。但经PCI治疗的患者仍存在支架内再狭窄(ISR)的情况,虽说新型药物洗脱支架(DES)可以减少ISR的发生,但仍不能排除支架内再狭窄的问题。据统计,每年在美国DES发生ISR的患者仍有近20万余[12]。所以寻求一种简单的标志物在早期进行预测并加以干预成为关键。目前,ISR的发生机制及处理策略尚无统一意见,但普遍认为内膜增生是导致ISR的主要机制之一,而慢性炎症在内膜增生过程中发挥着重要作用。MLR作为一种新型炎症标志物,MLR通过反映机体的炎症状态和免疫功能,与冠心病的发生机制存在一定关系。所以MLR作为一种新型的炎症标志物,有可能与炎症导致的内膜增厚从而导致的ISR同样存在着相关性。殷民明等人通过回顾性研究了同期在苏北人民医院心血管内科就诊的不稳定型心绞痛且均有DES植入史患者231例。根据患者冠脉造影结果提示有无ISR,将231例患者分为两组:ISR组(研究对象为患者,  $n = 112$ )和非ISR组(研究对象为患者,  $n = 119$ )进行分析发现:LMR降低与植入DES的不稳定型心绞痛患者存在ISR有关,并且是植入DES的不稳定心绞痛型冠心病患者存在ISR的预测因子;LMR < 4.23提示该类植入DES的患者存在ISR的风险显著升高。从而说明了MLR作为一种新型的炎症标志物,具有一定的预测PCI术后发生ISR的价值。

#### 6. 小结

MLR作为一种新型的炎症标志物,不同于其它炎性标志物的是,它是临床上的常规检查,基层医院同样也可获得,且结果相对稳定,临床医生其测量方法容易掌握,便于观察。但目前关于MLR与冠心病的国内外研究较少,且缺乏直接证据,尚处于起步阶段,仍存在一定的局限性,且受多方面的炎性疾病的影响,仍然需要大量的回顾性实验研究进一步证实,并为冠心病的治疗及预防寻求进一步简便且可行的方案。

## 参考文献

- [1] Davis, F.M. and Gallagher, K.A. (2019) Epigenetic Mechanisms in Monocytes/macrophages Regulate Inflammation in Cardiometabolic and Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, 623-634. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312135>
- [2] Arnold, K.A., Blair, J.E., Paul, J.D., *et al.* (2019) Monocyte and Macrophage Subtypes as Paired Cell Biomarkers for Coronary Artery Disease. *Experimental Physiology*, **104**, 1343-1352. <https://doi.org/10.1113/EP087827>
- [3] Olson, N.C., Sitalani, C.M., Doyle, M.F., *et al.* (2020) Innate and Adaptive Immune Cell Subsets as Risk Factors for Coronary Heart Disease in Two Population-based Cohorts. *Atherosclerosis*, **300**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.011>
- [4] Gistera, A. and Hansson, G.K. (2017) The Immunology of Atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 368-380. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.51>
- [5] Nour-Eldine, W., *et al.* (2018) Genetic Depletion or Hyperresponsiveness of Natural Killer Cells Do Not Affect Atherosclerosis Development. *Circulation Research*, **122**, 47-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311743>
- [6] Hui, C., Min, L., Lei, L., *et al.* (2019) Monocyte/Lymphocyte Ratio Is Related to the Severity of Coronary Artery Disease and Clinical Outcome in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Medicine*, **98**, e16267. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016267>
- [7] Ji, H.H., Li, Y., Fan, Z.Y., *et al.* (2017) Monocyte/Lymphocyte Ratio Predicts the Severity of Coronary Artery Disease: A Syntax Score Assessment. *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, Article Number: 90. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0507-4>
- [8] 帕孜丽亚·阿地力, 穆叶赛·尼加提. 老年非ST段抬高型心肌梗死患者单核/淋巴细胞比值与冠状动脉病变程度的关系[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(12): 1762-1765.
- [9] 柳强, 胡有志, 薛雪. 冠心病患者单核细胞/淋巴细胞比率与冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 868-873.
- [10] 樊泽元, 季汉华, 李阳. 非ST段抬高型急性冠脉综合征患者MLR变化及其与冠脉病变程度的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(28): 77-79.
- [11] 王熙智, 秦海燕. 单核细胞/高密度脂蛋白比值、单核细胞/淋巴细胞比值与非ST段抬高型心肌梗死及冠状动脉病变严重程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(10): 18-23.
- [12] Zhou, Q.N., *et al.* (2019) The Predictive Value of Epicardial Adipose Tissue and Inflammatory Factors for In-Stent Restenosis. *Chinese Medical Journal*, **99**, 3732-3736.