

# MHR与慢性阻塞性肺疾病合并动脉粥样硬化的研究进展

王茵茵<sup>1</sup>, 左小芹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘要

炎症反应、氧化应激、血管内皮细胞功能损伤、缺氧及遗传等是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及其并发症的重要病理生理基础, 目前尚缺乏能综合反映上述机制且廉价、易获得的标记物来评估COPD及其并发症。单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(ratio of monocytes to high-density lipoprotein cholesterol, MHR)被认为是一种能反映炎症、氧化应激及心血管疾病预后的重要标志物, 而COPD本病或其并发症也与心血管不良事件密切相关。

## 关键词

MHR, 氧化应激, 慢性阻塞性肺疾病, 动脉粥样硬化

## Research Progress of MHR and Atherosclerosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yinyin Wang<sup>1</sup>, Xiaoqin Zuo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2022; published: May 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Inflammatory response, oxidative stress, vascular endothelial cell dysfunction, hypoxia and heredity

文章引用: 王茵茵, 左小芹. MHR 与慢性阻塞性肺疾病合并动脉粥样硬化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4765-4769. DOI: 10.12677/acm.2022.125691

are important pathophysiological bases of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its complications. At present, there is a lack of inexpensive and readily available markers that reflect these mechanisms to evaluate COPD and its complications. The ratio of monocytes to high-density lipoprotein cholesterol (MHR) is considered to be an important marker of inflammation, oxidative stress and prognosis of cardiovascular diseases. COPD or its complications are also closely associated with cardiovascular adverse events.

## Keywords

MHR, Oxidative Stress, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Atherosclerosis

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

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种在我国临床上常见的、可以提前预防 and 治疗的肺部疾病,以持续存在的呼吸系统症状和气流受限为特征的慢性、炎症性、全身性疾病,通常与吸烟、严重接触有害颗粒或气体引起的炎症有关,可继发心血管疾病、骨质疏松、糖尿病等并发症,且病情呈慢性、反复发作、进行性发展,具有高发病率、高死亡率等特点,严重影响患者生活质量、威胁其生命健康安全[1] [2] [3],是全球范围内致残率和死亡率显著增加的主要原因之一,造成了严重的社会经济负担,是一个重要的公共卫生问题。目前,COPD 是世界第三大死因,仅位于缺血性心脏病和卒中之后。预计在之后 40 年中,COPD 的患病率会将不断增加,到 2060 年每年可能会有超过 540 万人死于 COPD 及其相关性疾病。其中,心血管疾病是 COPD 最常见和最重要的共患疾病,有 33.6%的 COPD 患者有冠状动脉粥样硬化[4]。COPD 和动脉粥样硬化常同时发生在同一患者身上,相互加重其病程和预后。临床医生都知道慢性阻塞性肺病和动脉粥样硬化之间的密切关系。这两种疾病在很长一段时间内发生的时候相对不被人注意,往往在它们已经到了临床明显的阶段时才被发现。由于呼吸短促或疼痛而限制身体活动、生活质量下降、住院人数增加以及过早死亡的风险也与疾病有关。与动脉粥样硬化相关的疾病是 COPD 患者常见的死亡原因。

## 2. 炎症与 COPD、动脉粥样硬化

慢性阻塞性肺疾病(COPD)、动脉粥样硬化作为两个慢性疾病,全身炎症和脂质代谢紊乱是它们共同的两个特征,在共病病程的发病机制中具有重要作用。COPD 与动脉粥样硬化的共同发病机制如:缺氧、炎症反应、氧化应激、血管内皮细胞损伤等,蛋白酶/抗蛋白酶失衡、神经体液激活以及血小板活化也参与 COPD 导致动脉粥样硬化的形成,其中慢性炎症反应为主要共同发病机制。诱导慢性炎症是一个系统性、复杂性的过程,其特征是炎症介质如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、细胞因子和黏附分子的升高,这些中间产物都与导致动脉粥样硬化斑块形成、进展和破裂的连续事件有着密不可分的关系。此外,巨噬细胞在血管壁中吸收修饰过的低密度脂蛋白(LDL),诱导炎症组织中炎症细胞因子的释放,导致动脉粥样硬化斑块核心坏死。除了巨噬细胞的积累和动脉粥样硬化斑块内炎症细胞因子水平的升高[5],在心血管疾病中,几种炎症标志物的血浆浓度也会升高[6]。因此,对于认识新的炎症生物标志物用来无创诊断和预测未来心血管事件的风险是非常重要的。

### 3. 单核细胞

单核细胞是循环血液中最占体积最大的白细胞, 单核细胞约占外周血单核核细胞的五分之一, 是机体免疫防御系统、介导炎症反应的重要组成部分, 是免疫系统必不可少的细胞, 在炎症反应中具有独特的作用[7]。COPD 作为一种慢性炎症反应, 主要表现为外周气道、肺实质及肺血管中巨噬细胞、T 淋巴细胞及活化的中性粒细胞等炎症细胞增多。单核细胞和巨噬细胞在血液、骨髓和脾脏中产生、发育、成熟, 它们活跃于各个全身性炎症疾病过程中, 因此在 COPD 患者中单核细胞数量会有显著增加[8]。动脉粥样硬化的启动和发展过程中慢性炎症反应都起着积极的作用, 其特征是单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等免疫细胞的浸润; 淋巴细胞和单核细胞作为体内主要的炎症细胞, 通过炎症反应、氧化应激、血管内皮细胞损伤等机制积极参与动脉粥样硬化斑块的形成[9] [10]。

单核细胞的表达作为一种免疫介导过程的重要环节, 单核细胞活化后能分泌多种黏附因子与促炎细胞因子, 通过与受损血管内皮上表达的粘附分子结合, 在动脉粥样硬化形成的第一步起着十分重要的作用[11]。因此, 它们迁移到内皮下空间, 成熟为巨噬细胞, 并通过 A 类清除率受体(SR-A)和 CD-36 吞噬氧化的低密度脂蛋白(LDL)后分化成泡沫细胞, 在炎症部位释放促炎和促氧化细胞因子, 吸引 T 淋巴细胞和单核细胞[12] [13] [14]; 同时泡沫细胞还可分泌细胞因子、促炎因子等, 诱导平滑肌增殖, 加速纤维斑块形成。单核细胞在动脉粥样硬化发生中的作用不仅限于动脉壁内的巨噬细胞功能, 而且还延伸到循环中, 单核细胞受与动脉粥样硬化相关的许多可溶性因子的影响, 如免疫刺激剂、生长因子、细胞因子、氧化脂质、血小板衍生的活化产物和二十烷类蛋白质。这导致循环中的单核细胞和巨噬细胞参与了心血管疾病的发病机制, 并通过炎症过程引起并发症。循环单核细胞在炎症或血栓形成前状态下表达组织因子, 并将其改变为促凝血表型。结果表明, 高密度脂蛋白(HDL)作为一种抗动脉粥样硬化因子, 可通过抑制 p38 激活和磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)来抑制单核细胞中组织因子的表达[15]。此外, 单核细胞的促炎和促氧化作用可通过阻碍巨噬细胞迁移和促进胆固醇的排出[16]。因此, 有人认为高密度脂蛋白(HDL)可能会通过这些单核细胞效应来减少动脉粥样硬化的发展。

### 4. 高密度脂蛋白

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是一种基本的人类脂蛋白, 具有复杂的结构, 其特点是颗粒大小和脂质组成不同, 约占循环蛋白的 25%~30%, 负责在循环中携带脂质。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)通常被称为“好胆固醇”, 被公认是血管的保护性因子, 对血管具有保护作用。同时具有反向胆固醇转运以及抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗血栓和抗动脉粥样硬化的作用[17]。临床研究表明, 体内高密度脂蛋白(HDL)和载脂蛋白 a-I 水平均与气流阻塞、炎症反应有关。在慢性阻塞性肺疾病中, 高密度脂蛋白(HDL)起着上下承接的作用, 功能失调的高密度脂蛋白(HDL)颗粒可能会促进疾病的严重程度。

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)抗动脉粥样硬化的机制: 1) 高密度脂蛋白(HDL)通过减少单核细胞的 F-肌动蛋白含量来阻止单核细胞聚集到动脉壁, 从而减少 CD11b 作用于单核细胞和内皮粘附分子, 从而抑制单核细胞向动脉壁的粘附、迁移和募集, 抑制单核细胞的活化及分布的同时, 从而也能够抑制产生单核细胞的祖细胞及已激活的单核细胞的增殖; 这些步骤保护内皮细胞免受炎症和氧化应激[13]。2) 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)除了可以抑制单核细胞的形成、活化、粘附及聚集等活动, 还能够逆向转运组织中的总胆固醇(TC), 促进胆固醇从细胞外排, 可以介导血清总胆固醇(TC)的逆向转运, 清除血管壁胆固醇, 抑制低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)氧化, 从而抑制血栓的形成, 有效地阻断氧化应激和炎症反应的发生及进展[18]。3) HDL3 颗粒具有抗炎作用, 能够与某些炎症介质结合, 中和白细胞趋化活性, 从而抑制 M 的聚集。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)抑制了血管细胞间黏附分子的产生可进一步控制 M 祖细胞

的激活和增殖, 进而保护内皮细胞免受炎症和氧化应激。低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平和低介导的胆固醇流出会导致造血干细胞增殖, 特别是单细胞增多, 导致动脉粥样硬化斑块的进展。

## 5. MHR 作为预测指标

单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇的比值(MHR)是整合了两个简单指标而合成的一个新型炎症指标, 通过对机体炎症状态及抗炎能力的两种指标后的整合从而更加系统预测机体炎症, 可能代表炎症反应增加, 抗炎和抗氧化能力下降[19] [20]。有研究表明单核细胞、高密度脂蛋白胆固醇均与炎症和氧化应激密切相关, 可作为患者相关心血管疾病的一个预后指标[20] [21]。在以往的研究中, 有报道称 MHR 与冠心病、房颤、高血压、慢性肾病、睡眠呼吸暂停和脑血管意外密切相关[22] [23] [24]。然而, COPD 和 MHR 之间的关系未得到解决。但相关研究表明, MHR 与 COPD 之间存在显著的关系, MHR 对于 COPD 患者心血管疾病(CVD)有一定的预测作用[25]。

综上所述, COPD 与动脉粥样硬化作为常见的共患病一直以来是社会关注的热点, 而 COPD 患者动脉粥样硬化的发生加重所导致的心血管疾病也越来越常见。MHR 作为一个相对较新型的炎症标志物, 通过对机体炎症状态及抗炎程度的反应, 用数值的变化趋势来映射机体炎症状态, 这个指标最大的优点就是数据容易获得、便于测量, 即使在基层乡镇卫生院也可完成, 给予患者及社会的经济负担小, 可以为预测 COPD 患者继发动脉粥样硬化危险性提供一个可供选择的简易参考指标, 便于提前预防性治疗。

## 参考文献

- [1] Kocabaş, A., Atış, S., Çöplü, L., Erdiñç, E., Ergan, B., Gürgün, A., *et al.* (2014) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koruma, tanı ve tedavi raporu. *Turkish Thoracic Journal*, **15**, S1-S76.
- [2] Pickup, J.C. (2004) Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **27**, 813-823. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.813>
- [3] Manolagas, S.C. (2000) Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, **21**, 115-137. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>
- [4] Okura, T. (2017) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis—Warning from the Hisayama Study. *Circulation Journal*, **81**, 1770-1771. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0990>
- [5] Aukrust, P., Halvorsen, B., Yndestad, A., Ueland, T., Oie, E., Otterdal, K., *et al.* (2008) Chemokines and Cardiovascular Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 1909-1919. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161240>
- [6] Aydin, E., Ates, I., Fettah Arıkan, M., Yılmaz, N. and Dede, F. (2017) The Ratio of Monocyte Frequency to HDL Cholesterol Level as a Predictor of Asymptomatic Organ Damage in Patients with Primary Hypertension. *Hypertension Research*, **40**, 758-764. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.36>
- [7] Curi, R., de Siqueira Mendes, R., de Campos Crispin, L.A., Norata, G.D., Sampaio, S.C. and Newsholme, P. (2017) A Past and Present Overview of Macrophage Metabolism and Functional Outcomes. *Clinical Science*, **131**, 1329-1342. <https://doi.org/10.1042/CS20170220>
- [8] Auffray, C., Sieweke, M.H. and Geissmann, F. (2009) Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. *Annual Review of Immunology*, **27**, 669-692. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132557>
- [9] 赵士娇, 韩雪, 高燕军. 骨桥蛋白及炎症反应与颈动脉粥样硬化斑块关系的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(5): 607-610.
- [10] Akhtar, S., Hartmann, P., Karshovska, E., *et al.* (2015) Endothelial Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$  Promotes Atherosclerosis and Monocyte Recruitment by Upregulating MicroRNA-19a. *Hypertension*, **66**, 1220-1226. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05886>
- [11] Tani, S., Matsumoto, M., Anazawa, T., Kawamata, H., Furuya, S., Takahashi, H., *et al.* (2012). Development of a Model for Prediction of Coronary Atherosclerotic Regression: Evaluation of High-Density Lipoprotein Cholesterol Level and Peripheral Blood Monocyte Count. *Heart and Vessels*, **27**, 143-150. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0130-8>
- [12] Ammirati, E., Moroni, F., Magnoni, M., Di Terlizzi, S., Villa, C., Sizzano, F., *et al.* (2016). Circulating CD14+ and

- CD14<sup>High</sup>CD16-Classical Monocytes Are Reduced in Patients with Signs of Plaque Neovascularization in the Carotid Artery. *Atherosclerosis*, **255**, 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.004>
- [13] Açıkgöz, S.K., Açıkgöz, E., Şensoy, B., Topal, S. and Aydoğdu, S. (2016) Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Predictive of In-Hospital and Five-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology Journal*, **23**, 505-512.
- [14] Canpolat, U. (2017). Monocyte-to-HDL-Cholesterol Ratio and Left Atrial Remodelling in Atrial Fibrillation. *EP Europace*, **19**, 1409. <https://doi.org/10.1093/europace/euw195>
- [15] Ossoli, A., Remaley, A.T., Vaisman, B., Calabresi, L. and Gomasaschi, M. (2016) Plasma-Derived and Synthetic High-Density Lipoprotein Inhibit Tissue Factor in Endothelial Cells and Monocytes. *Biochemical Journal*, **473**, 211-219. <https://doi.org/10.1042/BJ20151000>
- [16] Usta, A., Avci, E., Bulbul, C.B., Kadi, H. and Adali, E. (2018) The Monocyte Counts to HDL Cholesterol Ratio in Obese and Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **16**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0351-0>
- [17] Ganjali, S., Momtazi, A.A., Banach, M., Kovanen, P.T., Stein, E.A. and Sahebkar, A. (2017) HDL Abnormalities in Familial Hypercholesterolemia: Focus on Biological Functions. *Progress in Lipid Research*, **67**, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.05.001>
- [18] Karabacak, M., Kahraman, F., Sert, M., *et al.* (2015) Increased Plasma Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels in Patients with Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **75**, 327-332. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.1003595>
- [19] Libby, P. (2012) Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- [20] Canpolat, U., Çetin, E.H., Cetin, S., Aydin, S., Akboga, M.K., Yayla, C., *et al.* (2016) Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow Is Linked to Systemic Inflammation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **22**, 476-482. <https://doi.org/10.1177/1076029615594002>
- [21] Kundi, H., Gok, M., Kiziltunc, E., *et al.* (2015) Relation between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *American Journal of Cardiology*, **116**, 1685-1689. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.08.036>
- [22] Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H.U., Kurt, Y.G., Gok, M., Cetinkaya, H., *et al.* (2014) Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, **46**, 1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
- [23] Kundi, H., Kiziltunc, E., Cetin, M., Cicekcioglu, H., Cetin, Z.G., Cicek, G., *et al.* (2016) Association of Monocyte/HDL-C Ratio with SYNTAX Scores in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Herz*, **41**, 523-529. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4393-1>
- [24] Bolayir, A., Gokce, S.F., Cigdem, B., Bolayir, H.A., Yildiz, O.K., Bolayir, E., *et al.* (2017) Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio Predicts the Mortality in Ischemic Stroke Patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, **52**, 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.08.011>
- [25] Yakar, H.I. and Kanbay, A. (2020) Could Monocyte Level/HDL Cholesterol Ratio Predict Cardiovascular Diseases in Patients with COPD? *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **23**, 450-455.