

中性粒细胞 - 淋巴细胞比值在中国成年人中的分布及其影响因素

牛蕊杰¹, Aysha Mussa Aboud Jumbe¹, 胡郑浩¹, 王小溶^{2*}, 张劲农^{1*}

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科, 湖北 武汉

²华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月23日; 发布日期: 2023年3月31日

摘要

目的: 本研究通过分析常规体检人群中临床检查结果, 旨在评估中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)在中国成年人中的分布及其与之相关的影响因素。方法: 我们分析了2020年12月至2021年6月在武汉协和医院进行全面健康体检的1463名成年人的临床检查结果, 其中, 1120人的检查结果被纳入最终的研究分析中。临床检查结果包括实验室检验结果(如血常规、肝功能和肾功能)、体格检查结果(如脉率和血压)以及个人信息(如年龄、身高、体重和体重指数(BMI))。由于数据的非正态性, 我们在分析前对所有连续变量进行了标准正态转换(零均值正态化)。独立样本t检验或单因素方差分析用以确定不同组间差异。Pearson相关系数被用来评估正态转换后的变量之间的相关性。用逐步线性回归分析评估NLR的独立影响因素。P < 0.05被认为有统计学意义。结果: NLR的中位数为1.636 (95%医学参考值范围: 0.808~3.277)。NLR与年龄($r = 0.151, p < 0.001$)、脉率($r = 0.088, p < 0.05$)、碱性磷酸酶(ALP, $r = 0.085, p < 0.05$)、BMI ($r = 0.073, p < 0.05$)、收缩压(systolic pressure, SP, $r = 0.066, p < 0.05$)之间存在正相关性, NLR与总蛋白(total protein, TP)呈负相关关系($r = -0.069, p < 0.05$)。年龄、脉率、TP和ALP是NLR的独立影响因素。在不同性别之间没有观察到NLR值的统计学差异。结论: 年龄、脉率、ALP、血压、BMI和TP与NLR独立相关, 其中年龄、脉率、TP和ALP是NLR的独立影响因素。性别不是影响NLR的因素。因此, 在临床实践中当我们使用NLR作为炎症的标志物评估炎症时, 应将更多相关因素纳入考虑当中, 而不是单一的数值。

关键词

中性粒细胞 - 淋巴细胞比值, 炎症标志物, 中国成年人

Distribution of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Its Influenced Factors in Chinese Adults

Ruijie Niu¹, Aysha Mussa Aboud Jumbe¹, Zhenghao Hu¹, Xiaorong Wang^{2*}, Jinnong Zhang^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 牛蕊杰, Aysha Mussa Aboud Jumbe, 胡郑浩, 王小溶, 张劲农. 中性粒细胞-淋巴细胞比值在中国成年人中的分布及其影响因素[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4984-4994. DOI: 10.12677/acm.2023.133710

¹Department of Emergency Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 31st, 2023

Abstract

Objective: This study aimed to assess the value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and its affecting factors in Chinese adults by analyzing clinical results in a routine physical examination population. **Methods:** We analyzed the clinical examination data of 1463 adults who took a comprehensive physical examination in Wuhan Union Hospital from December 2020 to June 2021, and 1120 remained in the final analysis. Clinical data included laboratory records (e.g., blood routine, hepatic and renal functions), physical examination results (e.g., pulse rate and blood pressure), and personal demographic information (e.g., age, height, weight, and body mass index (BMI)). A standard normal transformation (zero-mean normalization) was applied to all continuous variables before our analyses due to non-normality. The independent sample t-test or one-way ANOVA was performed to determine the difference between groups. Pearson correlation coefficients were used to assess the association between variables after normal transformation. Stepwise linear regression analysis was conducted to evaluate the independent determinants of NLR. Statistical significance was set at p-value < 0.05. **Results:** The median NLR is 1.636 (95% medical reference range: 0.808~3.277). There were positive associations between NLR and age ($r = 0.151$, $p < 0.001$), pulse rate ($r = 0.088$, $p < 0.05$), alkaline phosphatase (ALP, $r = 0.085$, $p < 0.05$), BMI ($r = 0.073$, $p < 0.05$), systolic pressure (SP, $r = 0.066$, $p < 0.05$). NLR was negatively correlated with total protein (TP, $r = -0.069$, $p < 0.05$). No statistical difference was observed in NLR value between genders. Age, pulse rate, TP, and ALP were the independent determinants of NLR. **Conclusions:** Age, pulse rate, ALP, blood pressure, BMI and TP were independently associated with NLR, of which age, pulse rate, TP, and ALP were the independent determinants of NLR. Therefore, additional relevant factors should be considered when evaluating inflammation with NLR as a marker of inflammation in clinical practice rather than a single value.

Keywords

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Inflammatory Marker, Chinese Adults

Copyright © 2023 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

全身炎症反应在各种疾病的发生和发展中的作用是至关重要的, 包括炎症反应参与肿瘤微环境的形成[1] [2]和由于动脉粥样硬化斑块的形成、破裂或血栓形成而导致的冠心病和心肌梗塞风险的增加[3] [4], 而动脉粥样硬化斑块的形成、破裂或血栓形成起因于炎症反应[5] [6]。全身炎症反应也与自身免疫性疾病[7] [8]和精神疾病[9]相关。全身炎症反应的主要特征是白细胞和血浆蛋白募集到炎症位点、细胞内促炎因子和抗炎因子的表达失衡以及以淋巴细胞为代表的免疫细胞的改变[10]。

作为一种新型的炎症标志物,中性粒细胞-淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR),是指外周血中性粒细胞与淋巴细胞绝对值的比值。最近它引起了许多人的研究兴趣,因为它被发现与许多慢性病的发病率[11] [12]、晚期疾病的死亡率以及多种恶性肿瘤(如肺癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌和卵巢癌)的不良预后相关[13] [14]。此外,其简易和廉价的测量优势是其被广泛评估的另一个原因。

因此,本研究的目的是获得中国成年人中 NLR 的分布情况及其影响因素,为 NLR 作为炎症标志物评估炎症反应提供一个基础范围,从而使我们在临床上的诊断和治疗更加规范和完善。

2. 方法

2.1. 研究人群

我们连续性收集了自 2020 年 12 月至 2021 年 6 月到武汉协和医院体检中心进行全面健康体检的 1463 名无症状成年人的常规体检数据,其中 1120 人被纳入最终分析。纳入标准: 1) 年龄 > 18 周岁; 2) 无明显临床症状; 3) 白细胞计数正常($3.5\sim 9.5 \times 10^9/L$); 4) 体温 $< 37.3^\circ C$ 。排除标准: a) 年龄 ≤ 18 岁; b) 有明显的临床症状; c) 白细胞计数或体温异常; d) 拒绝参与研究; e) 数据不完整或缺失。图 1 描述本研究的流程图。

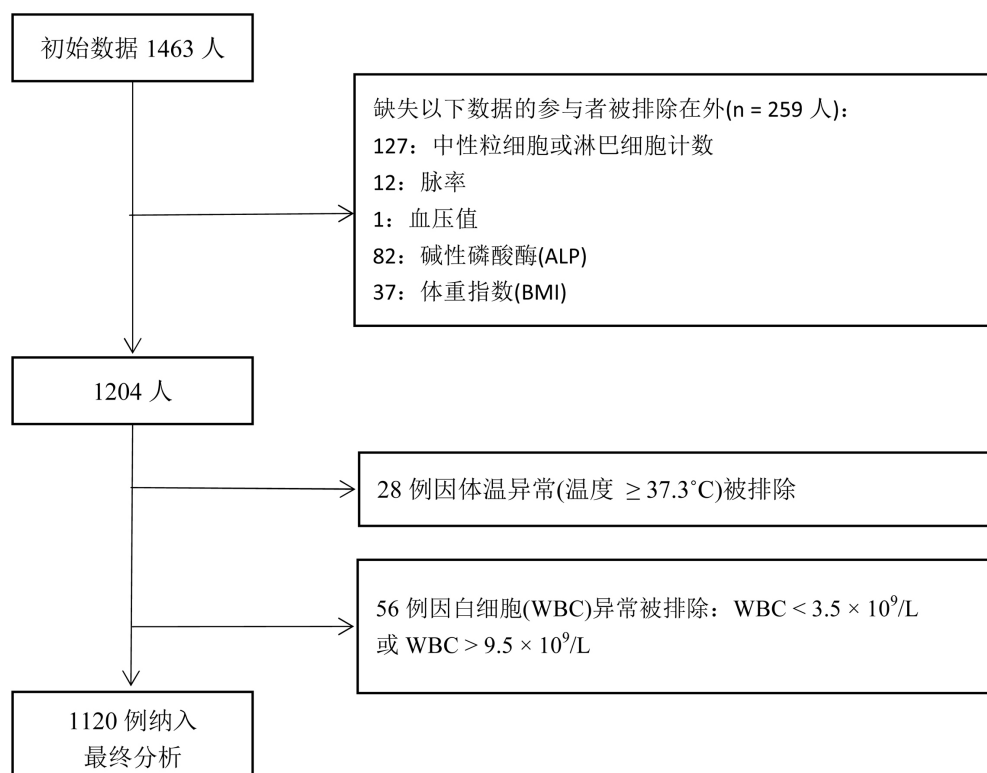


Figure 1. Flow chart
图 1. 流程图

2.2. NLR 和其他变量: 实验室方法

我们测量了研究对象的生命体征如血压、脉率和体温,并收集了他们的血常规,以及肝肾功能等生化标志物结果,还记录了其个人信息,如年龄、性别、身高、体重以及当前和既往病史。

每个人采集的静脉血用 EDTA-K2 抗凝,并在 2 小时内进行检测。根据血细胞五分类的原则,并严

格按照贝克曼库尔特全自动血细胞分析仪和相关试剂的说明进行血细胞计数。NLR 的计算方法是外周血中性粒细胞计数和淋巴细胞计数的绝对比值。血压采用全自动血压仪测量，研究对象的体重和身高采用超声波 BMI 秤测量，体温则采用水银温度计于腋下测量 5 分钟。

2.3. 统计分析

所有的统计分析都是在 IBM SPSS 软件上进行的。由于 Shapiro-Wilk 检验显示所有连续变量呈偏态分布($p < 0.05$)，因此在我们的分析之前，对它们进行了标准的正态转换(零均值正态化)。正态转换后的连续性数据用均值和标准差表示，而原始的连续性数据用中位数、第一四分位数(Q1)、第三四分位数(Q3)和 95%医学参考范围表示，分类数据以百分比的形式呈现，组间的比较用独立样本 t 检验或单因素方差分析(ANOVA)与事后多重比较来评估，用皮尔逊相关系数来确定正态转换后相关变量之间的关联，进行逐步线性回归分析以评估 NLR 的独立影响因素，模型中的多重共线性由容忍度或方差膨胀因子(VIF)来估计，采用 Cook 距离值来评估变量有无异常值。显著统计学意义被设定为 p 值 < 0.05 。

3. 结果

3.1. 人口特征

我们共纳入 1120 名研究对象进行分析，其中男性 886 人(79.1%)，女性 234 人(20.9%)。NLR 中位数为 1.636 (95%医学参考值范围：0.808~3.277)。各变量的描述性统计结果见表 1。

Table 1. Descriptive statistics of each variable

表 1. 各变量的描述性统计结果

变量	中位数	百分位数	
		Q1	Q3
NLR	1.636	1.295	2.053
年龄(岁)	40	31	52
BMI (kg/m ²)	24.4	22.2	26.6
收缩压(mmHg)	123	111	136
舒张压(mmHg)	77	70	84
脉率(次/分)	79.5	72	87
ALP (U/L)	69	58	83
TP (g/L)	74.0	71.2	76.7
HB (g/L)	152	142	161
PLT (10 ⁹ /L)	231	200	269
ALT (U/L)	23	16	34
AST (U/L)	23	20	28
TB (umol/L)	13.9	11.2	17.5
DB (umol/L)	4.3	3.4	5.4
BUN (mmol/L)	4.83	4.13	5.72
肌酐(umol/L)	74.9	64.2	83.0
尿酸(umol/L)	348.3	283.9	412

注：Q1：第一四分位数；Q3：第三四分位数。NLR：中性粒细胞-淋巴细胞比值，BMI：体重指数，SP：收缩压，DP：舒张压，ALP：碱性磷酸酶，TP：总蛋白，HB：血红蛋白，PLT：血小板计数，ALT：丙氨酸转氨酶，AST：天冬氨酸转氨酶，TB：总胆红素，DB：直接胆红素，BUN：血液尿素氮。

3.2. 主要结果

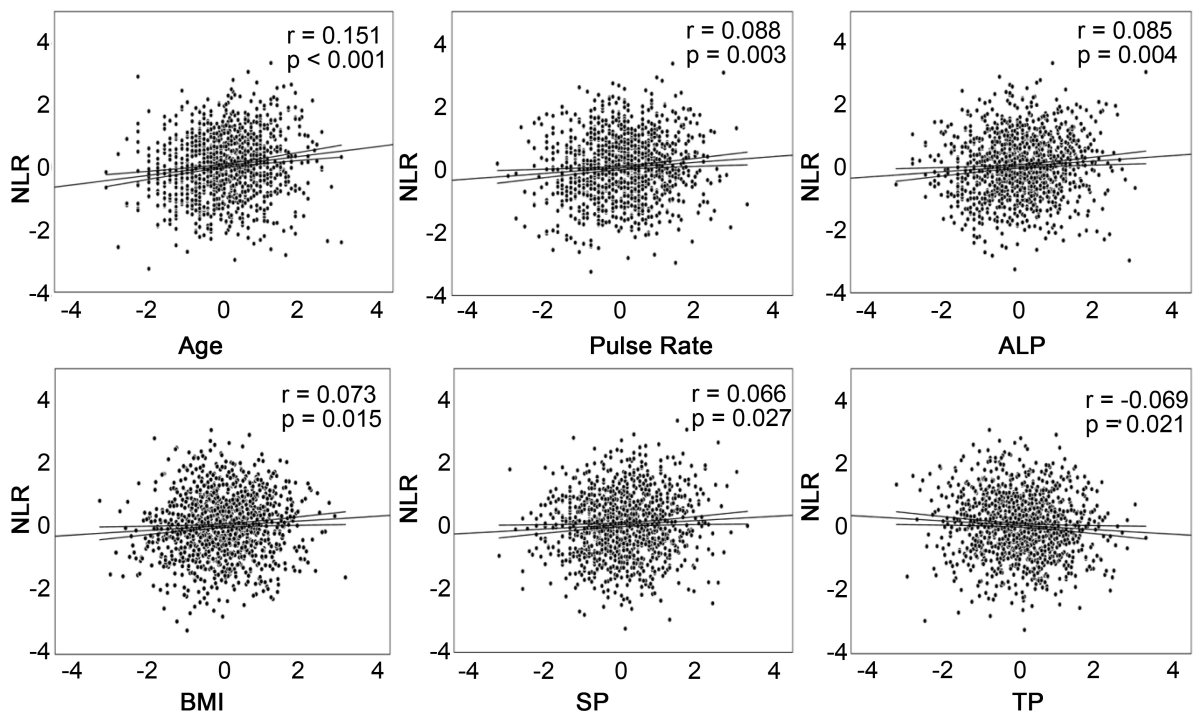
对于所有研究对象, 我们首先发现 NLR 与年龄之间存在正相关关系($r = 0.151, p < 0.001$) (图 2); 其次, 再根据年龄将研究对象进一步分为四组: <30 岁, $30\sim44$ 岁, $45\sim59$ 岁, 以及 ≥ 60 岁(表 2), 采用单因素方差分析——Welch 方差分析法, 判断不同年龄组的 NLR 是否存在差异, 结果显示, 不同年龄组间的 NLR 差异具有统计学意义(Welch $F = 8.351, p < 0.001$) (图 3), 在不同年龄组之间的事后多重比较中发现, 年龄组 <30 岁分别与 $30\sim44$ 岁($p = 0.019, 95\% \text{ CI}: -0.412, -0.025$)、 $45\sim59$ 组($p < 0.001, 95\% \text{ CI}: -0.558, -0.148$)和 ≥ 60 组($p = 0.002, 95\% \text{ CI}: -0.792, -0.138$)有显著差异。

Table 2. Statistical description of NLR stratified by age

表 2. 按年龄分层的 NLR 的统计描述

组别	人数			年龄*(岁)	NLR*
	总计	女性(%)	男性(%)		
<30	245	56 (22.9%)	189 (77.1%)	26 (24, 28)	1.5 (1.186, 1.814)
$30\sim44$	416	86 (20.7%)	330 (79.3%)	35 (32, 40)	1.649 (1.3, 2.051)
$45\sim59$	350	78 (22.3%)	272 (77.7%)	52 (49, 56)	1.711 (1.333, 2.125)
≥ 60	109	14 (12.8%)	95 (87.2%)	65 (63, 69)	1.722 (1.330, 2.323)
	1120	234 (20.9%)	886 (79.1%)	40 (31, 52)	1.636 (1.295, 2.053)

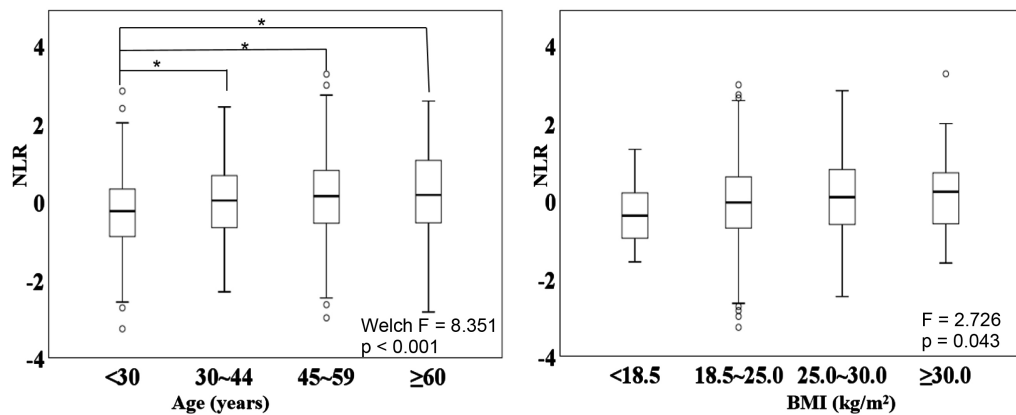
注: *数据以中位数和四分位数(Q1, Q3)表示。Q1: 第一个四分位数; Q3: 第三个四分位数。



注: 该散点图为正态转换后的变量与 NLR 之间的相关性。NLR: 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值, ALP: 碱性磷酸酶, BMI: 体重指数, SP: 收缩压, DP: 舒张压, TP: 总蛋白。

Figure 2. Scatter plot of NLR and age, pulse rate, ALP, BMI, SP and TP respectively

图 2. NLR 分别与年龄、脉率、ALP、BMI、SP 和 TP 的散点图

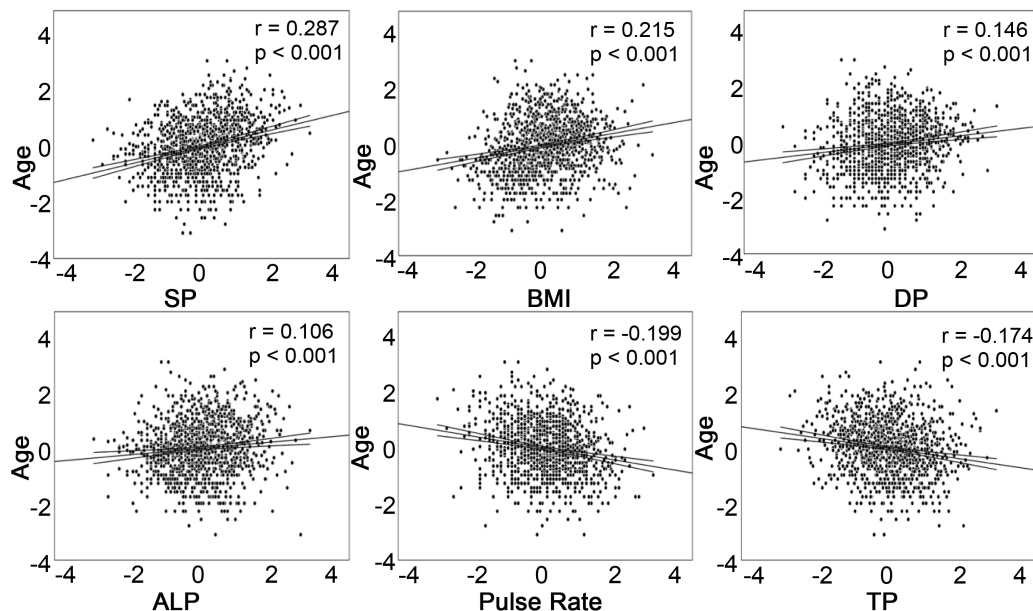


注: *年龄组 $p < 0.05$ 。NLR 为正态转换后的数据。NLR: 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值, BMI: 体重指数。

Figure 3. The distribution difference of NLR in age subgroups and BMI subgroups

图 3. NLR 在年龄分组和 BMI 分组中的分布差异

在 NLR 与脉率($r = 0.088, p < 0.05$)、碱性磷酸酶(ALP, $r = 0.085, p < 0.05$)、体重指数(BMI, $r = 0.073, P < 0.05$)、收缩压(SP, $r = 0.066, p < 0.05$)和总蛋白(TP, $r = -0.069, p < 0.05$)之间也发现类似的关联(图 2)。此外,通过单因素方差分析我们也发现 BMI 分组($<18.5; 18.5\sim25.0; 25.0\sim30.0; \geq 30.0$)之间的 NLR 存在显著差异($F = 2.726, p = 0.043$) (图 3),但在收缩压分组($<120; 120\sim139; 140\sim159; \geq 160$)中,单因素方差分析显示差异无统计学意义($F = 1.797, p = 0.146$),然而,事后多重比较显示,无论是 BMI 分组还是收缩压分组,均未发现两组之间有统计学差异。我们的研究结果还显示,年龄与收缩压($r = 0.287, p < 0.001$)、BMI ($r = 0.215, p < 0.001$)、舒张压(DP, $r = 0.146, p < 0.001$)、ALP ($r = 0.106, p < 0.001$)、脉率($r = -0.199, p < 0.001$)和 TP ($r = -0.174, p < 0.001$)之间存在相关性(图 4)。



注: 该散点图为正态转换后的变量与年龄之间的相关性。SP: 收缩压, BMI: 体重指数, DP: 舒张压, ALP: 碱性磷酸酶, TP: 总蛋白。

Figure 4. Scatter plots of age and SP, BMI, DP, ALP, pulse rate, and TP respectively

图 4. 年龄分别与 SP、BMI、DP、ALP、脉率和 TP 的散点图

在评估性别是否影响 NLR 值时, 我们采用独立样本 t 检验, 结果显示, 男性和女性之间的 NLR 的差异没有显著统计学意义($p = 0.473$, 95% CI [-0.197, 0.091]), 这表明性别不是 NLR 的影响因素。

我们以 NLR 为因变量, 将经过标准正态转换后的年龄、BMI、脉率、收缩压、舒张压、碱性磷酸酶和总蛋白设为自变量, 进行逐步线性回归分析, 结果显示 VIF < 10, Cook 距离值 < 1, 表明变量间没有多重共线性和异常值。线性回归模型具有统计学意义($F = 13.526$, $p < 0.001$)。年龄、脉率、TP 和 ALP 是最终纳入回归方程中的独立相关变量, 对 NLR 有统计学上的显著影响(表 3)。

Table 3. Stepwise linear regression analysis of NLR
表 3. NLR 的逐步线性回归分析

模型	变量*	非标准化系数		标准化系数			B 的 95% 置信区间	
		Beta	标准误	Beta	t	p 值	下限	上限
1	年龄	0.151	0.030	0.151	5.109	<0.001	0.093	0.209
2	年龄	0.176	0.030	0.176	5.862	<0.001	0.117	0.235
	脉率	0.123	0.030	0.123	4.112	<0.001	0.064	0.182
3	年龄	0.166	0.030	0.166	5.502	<0.001	0.107	0.226
	脉率	0.139	0.031	0.138	4.529	<0.001	0.079	0.199
	TP	-0.073	0.030	-0.073	-2.396	0.017	-0.133	-0.013
4	年龄	0.158	0.030	0.157	5.176	<0.001	0.098	0.217
	脉率	0.133	0.031	0.133	4.344	<0.001	0.073	0.193
	TP	-0.078	0.030	-0.078	-2.550	0.011	-0.137	-0.018
	ALP	0.064	0.030	0.064	2.153	0.032	0.006	0.122

注: *纳入分析的自变量为经过正态转换后的年龄、BMI、脉率、收缩压、舒张压、ALP 和总蛋白。因变量是经过正态转换后的 NLR。NLR: 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值, TP: 总蛋白, ALP: 碱性磷酸酶, BMI: 体重指数。

4. 讨论

近年来由于对于炎症因子的研究逐渐增多, NLR 也被报道是心血管疾病的独立预测因子、肿瘤的预后标志物和危重病人死亡率的预测因子[6] [13]。基于大多数关于 NLR 的研究是在疾病状态下进行的, 因此在本研究中, 我们计算了 NLR 的在中国成年人中 NLR 值, 并评估了其相关影响因素。我们发现年龄、脉搏、ALP、BMI、收缩压和 TP 是 NLR 的相关因素, 而性别却并不影响 NLR 值。此外, 我们首次发现年龄、脉率、TP 和 ALP 是 NLR 的独立影响因素。

我们的结果表明, NLR 与年龄之间呈正相关, 这与以往的研究结果相一致, 可能是由于随着年龄的增长而出现的一些改变[15] [16]。众所周知, 随着年龄的增长, 骨髓的造血功能减弱、胸腺退化、端粒酶活性的负调控和端粒的长度缩短[17], 这些都共同促成了淋巴细胞产量的下降[18] [19], 而中性粒细胞的绝对值逐渐增加[20]。除此之外, 外周血循环中的成熟中性粒细胞在特定条件下能够抑制某些淋巴细胞的增殖[21]。这些发现也有助于我们解释为什么感染、恶性肿瘤和慢性疾病在老年人中比在年轻人中发生更为频繁。

炎症在高血压发病机制中起着至关重要的作用, 这在以前的研究中已经得到证实[22] [23]。以中性粒细胞为主的炎症被证明是高血压的危险因素之一[24], 中性粒细胞及其分泌的炎症介质, 如蛋白水解酶、

炎症因子和各种活性氧类(ROS),共同参与了平滑肌细胞的增殖、血管内皮细胞的损伤和功能障碍以及血管的重塑,并最终导致了高血压的发生[25] [26]。而免疫系统通过淋巴细胞自身(如细胞毒性 T 细胞 CTL、 $\gamma\delta$ T 细胞和 B 细胞)、促炎症细胞因子和趋化因子(如 IL-17、TNF 和 IFN γ)、淋巴细胞释放的抗体(如血管紧张素 II 相关抗体、IgG 等)、激活的炎症体和补体(C3、C5)、树突状细胞和吞噬细胞[27] [28]来调节心输出量、血管功能、交感神经兴奋性以及肾脏钠离子的重吸收和容量的处理,继而参与血压的调节。此外, Siedlinski M 等人[29]发现淋巴细胞与血压水平存在潜在因果关系,而中性粒细胞计数与血压存在反向因果关系,即血压升高影响中性粒细胞计数。这些证据均表明了白细胞和高血压之间存在复杂的关系,我们认为可能是包括淋巴细胞在内的炎症机制影响血压,导致血压的升高,但是血压升高影响血管内皮细胞的功能,继而通过其释放的炎症因子等引起炎症反应增强,导致中性粒细胞计数的升高,而炎症反应增强又反过来促进高血压,以此形成恶性循环,从而导致高血压的发生。

在我们的研究中,我们观察到 NLR 和脉率之间存在正相关关系。已经证实,自主神经参与了心血管系统的许多机制,包括心率的调节[30],静息心率升高是以交感神经激活和迷走神经抑制为特征的自主神经功能紊乱的相对标志[31] [32]。较高的心率已被广泛证明是心血管和非心血管疾病发病率和死亡率的独立预测因素和不良风险因素[33] [34] [35]。自主神经活动和炎症过程之间存在着一种重要的双向关系[31] [35] [36] [37]。当炎症发生时,产生的炎症细胞因子通过增强交感神经活性直接或间接地增加心率,而自主神经也可以通过胆碱能抗炎等机制抑制炎症[38] [39] [40]。这一证据表明,自律神经的失衡与循环中较高的炎症水平有关。先前的研究也表明,升高的心率与白细胞、中性粒细胞和炎症介质等有关[31] [41] [42]。我们的研究再次证实了心率和炎症之间的相互作用,同时也为将来自主神经功能和炎症过程的研究提供了更多一些的证据。

肥胖被认为是一种低强度的慢性炎症状态,因为脂肪组织功能障碍、脂肪毒性、释放的促炎症因子和肥胖引起的氧化应激[43]。我们的结果显示,NLR 与 BMI 之间呈正相关,这一结果与以前的报告一致,即中性粒细胞计数与 BMI 呈正相关,而淋巴细胞计数与 BMI 呈负相关[44] [45],对超重青少年进行运动和饮食干预可以改善 NLR [45]。另外,我们也发现了 NLR 和 ALP 之间的正相关关系,这与 NLR 升高的恶性肿瘤患者中 ALP 升高的报告相一致[46]。我们的推测是,升高的 NLR 是导致包括肝脏在内的多个器官损伤的全身性炎症反应的结果,而肝脏的这种损伤直接表现为 ALP 的升高和蛋白质的合成障碍。除此之外,在系统性炎症期间,蛋白质的消耗也会增加,最终导致总蛋白质的减少。

5. 总结

本研究提出的结果验证并扩展了以前的报告。然而,本研究仍有一些局限性应予考虑。这是一个单中心研究,它没有涵盖真实的临床情况,如各种种族和不同地域的居民。我们只分析了 NLR 作为炎症的标志物,而其他标志物如 C 反应蛋白、血小板-淋巴细胞比值、淋巴细胞-单核细胞比值没有被评估。由于女性人数较少,我们的结果可能有偏差,所以应谨慎对待本研究的结果,但是,值得注意的是,我们的结果表明不同性别之间的 NLR 没有明显差异。我们强调,为了在临床上更好地应用 NLR,需要在这个领域继续进行更多的探索。

总之,在中国成年人中,NLR 的中位数为 1.636 (95%医学参考值范围: 0.808~3.277),它与年龄、脉率、ALP、血压、BMI 和 TP 独立相关,性别不是影响 NLR 的因素。这将有助于我们在临床实践中应用 NLR 评估炎症反应时,做出更加规范和个性化的诊断和治疗方案。

致 谢

我们感谢协和医院体检中心主任徐三平教授允许我们评估患者的体检数据;我们也感谢刘潺溪给予

我们的协助和支持。

声明

本研究得到了华中科技大学同济医学院伦理委员会的批准([2021]伦审字(S076)号)。由于我们的数据是基于常规的临床检查结果,而且数据分析是匿名的,因此本研究放弃了知情同意。

利益冲突声明

所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] Coussens, L.M. and Werb, Z. (2002) Inflammation and Cancer. *Nature*, **420**, 860-867. <https://www.nature.com/https://doi.org/10.1038/nature01322>
- [2] Greten, F.R. and Grivnickov, S.I. (2019) Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, **51**, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
- [3] Kaptoge, S., Seshasai, S.R.K., Gao, P., et al. (2014) Inflammatory Cytokines and Risk of Coronary Heart Disease: New Prospective Study and Updated Meta-Analysis. *European Heart Journal*, **35**, 578-589. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv367>
- [4] Liu, D., Richardson, G., Benli, F.M., et al. (2020) Inflammation in the Cardiovascular System: Mechanisms, Emerging Targets, and Novel Therapeutic Strategies. *Clinical Science*, **134**, 2243-2262. <https://doi.org/10.1042/CS20191213>
- [5] Tousoulis, D., Oikonomou, E., Economou, E.K., Crea, F. and Kaski, J.C. (2016) Inflammatory Cytokines in Atherosclerosis: Current Therapeutic Approaches. *European Heart Journal*, **37**, 1723-1735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv759>
- [6] Adamstein, N.H., MacFadyen, J.G., Rose, L.M., et al. (2021) The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Incident Atherosclerotic Events: Analyses From Five Contemporary Randomized Trials. *European Heart Journal*, **42**, 896-903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1034>
- [7] Hotamisligil, G.S. (2017) Inflammation, Metaflammation and Immunometabolic Disorders. *Nature*, **542**, 177-185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- [8] Chen, Z., Bozec, A., Ramming, A. and Schett, G. (2019) Anti-Inflammatory and Immune-Regulatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 9-17. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0109-2>
- [9] Miller, A.H. (2020) Beyond Depression: The Expanding Role of Inflammation in Psychiatric Disorders. *World Psychiatry*, **19**, 108-109. <https://doi.org/10.1002/wps.20723>
- [10] Gabay, C. and Kushner, I. (1999) Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*, **340**, 448-454. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>
- [11] Paliogiannis, P., Fois, A.G., Sotgia, S., et al. (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical Outcomes in COPD: Recent Evidence and Future Perspectives. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 170113. <https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>
- [12] Kaya, H., Ertaş, F., Islamoğlu, Y., et al. (2014) Association between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Severity of Coronary Artery Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **20**, 50-54. <https://doi.org/10.1177/1076029612452116>
- [13] Templeton, A.J., McNamara, M.G., Šeruga, B., et al. (2014) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **106**, Article ID: dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
- [14] Cupp, M.A., Cariolou, M., Tzoulaki, I., Aune, D., Evangelou, E. and Berlanga-Taylor, A.J. (2020) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cancer Prognosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 360. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>
- [15] Li, J., Chen, Q., Luo, X., et al. (2015) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **29**, 437-443. <https://doi.org/10.1002/jcla.21791>
- [16] Huguet, E., Maccallini, G., Pardini, P., et al. (2021) Reference Values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a Biomarker of Cardiovascular Risk, According to Age and Sex in a Latin American Population. *Current Problems in Cardiology*, **46**, Article ID: 100422. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.04.002>
- [17] Fali, T., Papagno, L., Bayard, C., et al. (2019) New Insights into Lymphocyte Differentiation and Aging from Telo-

- mere Length and Telomerase Activity Measurements. *The Journal of Immunology*, **202**, 1962-1969. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801475>
- [18] Gruver, A.L., Hudson, L.L. and Sempowski, G.D. (2007) Immunosenescence of Ageing. *Journal of Pathology*, **211**, 144-156. <https://doi.org/10.1002/path.2104>
- [19] Herndler-Brandstetter, D. (2013) How Aging Affects T Lymphocyte-Mediated Immunity. *Frontiers in Immunology*, **4**, Article 296. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00296>
- [20] Ruggiero, C., Metter, E.J., Cherubini, A., *et al.* (2007) White Blood Cell Count and Mortality in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 1841-1850. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.076>
- [21] Aarts, C.E.M., Hiemstra, I.H., Tool, A.T.J., *et al.* (2019) Neutrophils as Suppressors of T Cell Proliferation: Does Age Matter? *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2144. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02144>
- [22] Xiao, L. and Harrison, D.G. (2020) Inflammation in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 635-647. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>
- [23] Viridis, A., Dell'Agnello, U. and Taddei, S. (2014) Impact of Inflammation on Vascular Disease in Hypertension. *Maturnitas*, **78**, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.012>
- [24] Tatsukawa, Y., Hsu, W.-L., Yamada, M., *et al.* (2008) White Blood Cell Count, Especially Neutrophil Count, as a Predictor of Hypertension in a Japanese Population. *Hypertension Research*, **31**, 1391-1397. <https://doi.org/10.1291/hyPRES.31.1391>
- [25] Araos, P., Figueroa, S. and Amador, C.A. (2020) The Role of Neutrophils in Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8536. <https://doi.org/10.3390/ijms21228536>
- [26] Jhuang, Y.-H., Kao, T.-W., Peng, T.-C., *et al.* (2019) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Predictor for Incident Hypertension: A 9-Year Cohort Study in Taiwan. *Hypertension Research*, **42**, 1209-1214. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0245-3>
- [27] Drummond, G.R., Vinh, A., Guzik, T.J. and Sobey, C.G. (2019) Immune Mechanisms of Hypertension. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 517-532. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>
- [28] Wenzel, U.O., Ehmke, H. and Bode, M. (2021) Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. Recent Advances. *Cell and Tissue Research*, **385**, 393-404. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03409-0>
- [29] Siedlinski, M., Jozefczuk, E., Xu, X., *et al.* (2020) White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation*, **141**, 1307-1317. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102>
- [30] Kobayashi, M., Sakurai, S., Takaseya, T., *et al.* (2012) Effect of Epivascular Cardiac Autonomic Nerve Stimulation on Cardiac Function. *Annals of Thoracic Surgery*, **94**, 1150-1156. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.092>
- [31] Aeschbacher, S., Schoen, T., Dörig, L., *et al.* (2017) Heart Rate, Heart Rate Variability and Inflammatory Biomarkers among Young and Healthy Adults. *Annals of Medicine*, **49**, 32-41. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1226512>
- [32] Hsia, J., Larson, J.C., Ockene, J.K., *et al.* (2009) Resting Heart Rate as a Low Tech Predictor of Coronary Events in Women: Prospective Cohort Study. *BMJ*, **338**, 577-579. <https://doi.org/10.1136/bmj.b219>
- [33] Curtis, B.M. and O'Keefe Jr., J.H. (2002) Autonomic Tone as a Cardiovascular Risk Factor: The Dangers of Chronic Fight or Flight. *Mayo Clinic Proceedings*, **77**, 45-54. <https://doi.org/10.4065/77.1.45>
- [34] Al-Rashed, F., Sindhu, S., Al Madhoun, A., *et al.* (2021) Elevated Resting Heart Rate as a Predictor of Inflammation and Cardiovascular Risk in Healthy Obese Individuals. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 13883. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93449-5>
- [35] Jensen, M.T., Marott, J.L., Allin, K.H., Nordestgaard, B.G. and Jensen, G.B. (2012) Resting Heart Rate Is Associated with Cardiovascular and All-Cause Mortality after Adjusting for Inflammatory Markers: The Copenhagen City Heart Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, **19**, 102-108. <https://doi.org/10.1177/1741826710394274>
- [36] Hu, M.X., Lamers, F., Neijts, M., Willemsen, G., de Geus, E.J.C. and Penninx, B.W.J.H. (2018) Bidirectional Prospective Associations between Cardiac Autonomic Activity and Inflammatory Markers. *Psychosomatic Medicine*, **80**, 475-482. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000589>
- [37] Williams, D.W.P., Koenig, J., Carnevali, L., *et al.* (2019) Heart Rate Variability and Inflammation: A Meta-Analysis of Human Studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, **80**, 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.009>
- [38] Borovikova, L., Ivanova, S., Zhang, M., *et al.* (2000) Vagus Nerve Stimulation Attenuates the Systemic Inflammatory Response to Endotoxin. *Nature*, **405**, 458-462. <https://doi.org/10.1038/35013070>
<https://www.nature.com/>
- [39] Cooper, T.M., McKinley, P.S., Seeman, T.E., Choo, T.H., Lee, S. and Sloan, R.P. (2015) Heart Rate Variability Predicts Levels of Inflammatory Markers: Evidence for the Vagal Anti-Inflammatory Pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, **49**, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.12.017>

-
- [40] Tracey, K.J. (2002) The Inflammatory Reflex. *Nature*, **420**, 853-859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
- [41] Inoue, T., Iseki, K., Iseki, C. and Kinjo, K. (2012) Elevated Resting Heart Rate Is Associated with White Blood Cell Count in Middle-Aged and Elderly Individuals Without Apparent Cardiovascular Disease. *Angiology*, **63**, 541-546. <https://doi.org/10.1177/0003319711428071>
- [42] Whelton, S.P., Narla, V., Blaha, M.J., *et al.* (2014) Association between Resting Heart Rate and Inflammatory Biomarkers (High-Sensitivity C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen) (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *American Journal of Cardiology*, **113**, 644-649. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.009>
- [43] Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., *et al.* (2011) Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, **12**, 3117-3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- [44] Kim, J.A. and Park, H.S. (2008) White Blood Cell Count and Abdominal Fat Distribution in Female Obese Adolescents. *Metabolism*, **57**, 1375-1379. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.005>
- [45] Wang, R., Chen, P.J. and Chen, W.H. (2011) Diet and Exercise Improve Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Overweight Adolescents. *International Journal of Sports Medicine*, **32**, 982-986. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283185>
- [46] Chen, Z., Zhao, G., Chen, F., Xia, J. and Jiang, L. (2019) The Prognostic Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Giant Cell Tumor of the Extremities. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5511-x>