

中性粒 - 淋巴细胞比值在缺血性心肌病预后预测作用——预测价值研究

努尔艾合麦提·加马力*, 单雪峰#

新疆医科大学第一附属医院小儿心胸外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

目的: 评估中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(NLR)在缺血性心肌病(Ischemic cardiomyopathy, ICM)患者预后作用, 找出预测缺血性心肌病预后的方法。方法: 收集2014年1月至2020年11月因缺血性心肌病在新疆医科大学第一附属医院心血管中心住院患者。经筛选后2147例患者纳入本研究。收集患者基本信息及临床资料, 包括但不限于血常规、心脏超声等。对纳入患者进行电话机门诊随访, 并记录相关终点事件及发生时间。终点事件指严重的心脑血管不良事件(MACCE), 包括全因死亡、心源性死亡、急性心肌梗死、慢性心力衰竭、缺血性卒中或短暂性脑缺血发作等。结果: 平均随访时间为45 (24.5, 71)个月, 在2147例患者中随访期间共589 (27.4%)例患者发生MACCE。对MACCE组和非MACCE组进行基线资料的比较, 发现MACCE组NLR水平显著高于非MACCE组($P < 0.05$)。ROC曲线显示NLR预测ICM患者发生MACCE的曲线下面积(AUC) = 0.66, $P < 0.05$, 当截断为3.14时, 其灵敏度为53.3%, 特异度为75%, 约登指数为0.283。将所有患者根据NLR的cut off值分为2组, 高NLR水平组(≥ 3.14 mg/L), 低NLR水平组(< 3.14 mg/L)。NLR高值组患者发生MACCE, 全因死亡率及心源性死亡率显著高于NLR低值组。单因素及多因素COX回归分析显示NLR是缺血性心肌病患者发生MACCE [HR = 2.65, 95% CI (2.24, 3.14), $P < 0.001$], 全因死亡[HR = 3.71, 95% CI (2.94, 4.67), $P < 0.001$], 心源性死亡[HR = 3.67, 95% CI (2.80, 4.86), $P < 0.001$ 。结论: NLR对缺血性心肌病患者预后有良好的预测价值。

关键词

缺血性心肌病, 中性粒 - 淋巴细胞比值, 预后

The Forecasting Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ischemic Cardiomyopathy Prognosis: The Research of Prediction Value

Nueraihemaiti·Jiamali*, Xuefeng Shan#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 努尔艾合麦提·加马力, 单雪峰. 中性粒-淋巴细胞比值在缺血性心肌病预后预测作用——预测价值研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10585-10600. DOI: 10.12677/acm.2023.1361480

Department of Pediatric Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Objective: To evaluate the prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) and identify methods to predict the prognosis of ischemic cardiomyopathy. **Methods:** The prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University was collected from January 2014 to November 2020. After screening, 2147 patients were included in this study. Basic patient information and clinical information, including but not limited to blood count, cardiac ultrasound, etc., were collected. The included patients were followed up with telephone machine outpatient visits, and relevant endpoint events and the time of occurrence were recorded. Endpoint events were defined as serious adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE), including all-cause death, cardiac death, acute myocardial infarction death, chronic heart failure, ischemic stroke, or transient ischemic attack. **Results:** The mean follow-up time was 45 (24.5, 71) months, and among 2147 patients, a total of 589 (27.4%) patients experienced MACCE during the follow-up period. Comparing the baseline data between the MACCE group and the non-MACCE group, it was found that the MACCE group had significantly higher NLR levels than the non-MACCE group ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the NLR predicted the occurrence of MACCE in ICM patients with an area under the curve (AUC) of 0.66, $P < 0.05$. When the cutoff was set at 3.14, the sensitivity was 53.3%, the specificity was 75%, and the Jorden index was 0.283. All patients were divided into two groups based on the cutoff value of NLR: the high NLR group (≥ 3.14 mg/L) and the low NLR group (< 3.14 mg/L). Patients in the high NLR group had a significantly higher incidence of MACCE, overall mortality rate, and cardiac death rate compared to the low NLR group. Univariate and multivariate COX regression analysis showed that NLR was associated with the occurrence of MACCE in patients with ischemic cardiomyopathy [HR = 2.65, 95% CI (2.24, 3.14), $P < 0.001$], all-cause death [HR = 3.71, 95% CI (2.94, 4.67), $P < 0.001$], and cardiogenic death [HR = 3.67, 95% CI (2.80, 4.86), $P < 0.001$]. **Conclusion:** NLR has good predictive value for the prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy.

Keywords

Ischemic Cardiomyopathy, NLR, Prognosis

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. 前言

缺血性心肌病(ICM)是一种严重的冠心病进展期[1],其发病机制目前尚不明确。因为心肌的急性或慢性长期缺氧,会造成心肌细胞的死亡、纤维化,从而造成心室重构,心脏收缩与舒张功能不良,引起心绞痛,心力衰竭,心功能下降等一系列症状的综合征[2]。缺血性心肌病患者通常会呈现心房扩大、心房变硬、心律失常和心功能不全等症状,其预后不良,危险系数高[3][4]。由于人们的生活速度越来越快,年龄越来越大,高糖份和高脂肪的食物的摄入,以及越来越大的生活压力,使得人们的缺血性心肌病的

发病率越来越高[5][6]。另外一方面, 因为目前缺血性心肌病患者人数增多, 且随着医疗技术的进步, 以及外科手术方式的变化, 使得急性冠脉综合征患者的死亡率得到了进一步的降低, 这就造成了冠心病的死亡率降低, 进而有更多的冠心病病人发展成了缺血性心肌病, 这就造成了缺血性心肌病患者的人数在逐年增加。缺血性心肌病是一种以免疫活动为特征的复杂的多因素疾病。其基本病因是冠状动脉粥样硬化[7][8]。冠状动脉粥样硬化会造成管腔狭窄, 甚至是闭塞, 冠脉供血会降低, 冠脉供血与心肌需血之间会产生冲突, 冠脉血流量不能满足心脏的代谢需要, 长时间的缺血, 因为缺氧会造成心肌细胞降低坏死, 心脏纤维化, 最终造成缺血性心肌病[9][10]。一般按照症状分为两种即充血型和局限型缺血性心肌病变。充血性缺血性心肌病有与扩张性心肌病相似的临床症状。充血性缺血性心肌病患者因为心脏一直处在缺血状态导致心肌缺血梗死, 心脏的收缩和舒张能力降低, 最后发生了充血性心力衰竭, 最终会出现心绞痛、心衰、心律不齐等不同症状。而限制性缺血性心肌病与充血性缺血性心肌病存在明显差异, 限制型心肌病更多的是以心室舒张功能异常为主要特点, 其心脏收缩功能轻微异常, 甚至有些患者收缩功能表现为正常, 其临床表现亦与充血性缺血性心肌病不同, 其表现类似于限制性心肌病, 临床上常出现劳力性呼吸困难和心绞痛, 反复性肺水肿, 相比之下限制性缺血性心肌病更难治, 症状也更难以调整[11][12]。目前国内外相关研究已经证实动脉粥样硬化不仅仅是血管内皮损伤和脂质沉积的单一的过程, 更是伴随了氧化应激, 血小板的大量黏附聚集, 炎症细胞的浸润和血管平滑肌细胞增生等多种病理生理过程[13]。炎症反应尤其是动脉血管局部炎症反应伴随着动脉粥样硬化斑块的形成、进展及破裂的整个过程, 其过程复杂, 涉及多种细胞因子、细胞外基质和炎症介质等多种因素, 使动脉粥样斑块的稳定性持续性降低, 甚至发生破裂, 引起血管痉挛和继发性血栓形成, 这是发生急性心肌梗死的基本病理过程[14]。冠心病晚期即缺血性心肌病, 其发病发展与炎症反应也可能有密切联系。大量研究证实炎症因子水平的升高还会对心血管系统造成损害, 使心血管系统变得更加脆弱, 从而增加心脏疾病发生的可能性[15]。

外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为新兴炎症标志物, 很好的体现患者全身炎症程度, 因其具有的快捷、简便又经济的特点受国内外研究者青睐[16]。近几年来, 随着NLR在冠心病冠脉病变, 高血压, 心律失常, 瓣膜病变发生及其预后方面的作用越来越突出, NLR作为复合型炎症指标也成为了炎症指标与冠心病相关性研究的热点方向[17]。NLR作为新型复合指标, 可以动态反应全身炎症反应过程。它既反映了中性粒细胞为主的促炎成分, 同时反应了淋巴细胞为主的抗炎成分。在心血管领域中比单独的白细胞, 淋巴下包, 中性粒细胞, 单核细胞具有更高的预测价值。NLR能较好地预测冠状动脉疾病的严重性, 主要是因为, 在体内平衡受到压力或其他严重损害时, 中性粒细胞作为代表的先天性的反应计数是不断增高的, 与此同时, 淋巴细胞为代表对机体有“保护作用”的适应性的免疫反应, 其计数不断下降, 故而, 单独使用这两种白细胞亚型中的任意一种都会有一定的局限性[18][19]。NLR这个比率, 包括了固有(中性粒细胞)和适应性(淋巴细胞)两种不同的炎症反应, 也是活化因子与调控因子的一个重要指标, 它的数值的变化可以用来反映炎症的程度, 其值的变化用来反映炎症程度更加全面。目前一些研究结果显示, NLR可作为预测冠状动脉粥样硬化、急性冠脉综合征的指标[20]。Verdoia等人证实了NLR与冠状动脉病变数量, 阻塞严重程度, 冠状动脉内血栓形成相关[21]。Larmann等人对冠心病患者术后30天内是否发生MACCE为基础进行研究, 发现NLR都与冠心病患者的围手术期心血管不良事件有关[22]。另一项研究中Shah等人通过对冠心病患者进行长达14年的随访发现高NLR是缺血性心肌病患者长期死亡率的独立风险因素[23]。张朝义等人也发现NLR是急性冠状动脉综合征患者PCI术后长期预后的独立风险因素[24]。同样Edoardo等人对PCI患者长达5年随访发现高NLR不仅仅是长期死亡的独立风险因素, 还是MACCEs发生的独立风险因素[25]。基于以上冠状动脉粥样硬化性心脏病发病发展及预后与NLR之间的研究, 本文采用回顾性分析方法, 对本院2147名缺血性心脏病患者预后与NLR相关性进行分析, 以确定NLR对病人转归的影响。

2. 研究内容与方法

2.1. 研究对象

本研究共采集了 2014 年 1 月~2020 年 11 月在新疆医科大学第一附属医院心脑血管中心因缺血性心脏病住院患者 2147 名。利用嘉禾 6.0 病历系统查询入选患者病历信息。纳入的缺血性心脏病患者中, 男性 1628 (75.6%)例, 女性 519 (24.1%)例, 年龄为(64.3 ± 10.4)岁。所有患者的临床资料收集, 均应由患者本人或其家属亲自签字确认, 以确保患者的隐私权得到保护, 并使患者充分了解其资料收集的目的及意义。

2.1.1. 纳入标准

根据《中华医学会冠状动脉疾病预防与治疗指南》(2007):《缺血性心脏病的确诊标准》对缺血性心脏病进行定义:

- 1) 心脏有显著扩大并且以左室扩大为主;
- 2) 心脏超声提示心功能不全;
- 3) 冠脉造影提示单只或多支冠状动脉狭窄病变;
- 4) 一定要将由于冠心病、心肌梗塞而造成的乳头肌功能不全、室间隔穿孔、孤立的室壁瘤等因素造成的心力衰竭、心脏增大等情况排除在外。

2.1.2. 排除标准

- 1) 入院时存在急性感染或患有血液免疫系统疾病的者;
- 2) 有肿瘤病史, 放化疗史及近期使用免疫抑制剂的者;
- 3) 肝肾功能不全者;
- 4) 近期接受外科手术者;
- 5) 病例资料缺失或随访失访者。

2.1.3. 实验分组

- 1) 根据患者 NLR 预测 MACCE 的临界值分为两组: 第一组为 NLR 高值组, 第二组为 NLR 低值组。
- 2) 根据随访期间是否发生不良心脑血管事件(MACCE)分为 MACCE 组和非 MACCE 组。终点事件主要指不良心脑血管事件(MACCE): 包括全因死亡、急性心肌梗死、脑卒中, 非计划支架在植入, 需要住院治疗的不稳定性心绞痛和心功能衰竭。

2.2. 内容与方法

2.2.1. 研究内容

采用回顾性的病例-对照分析法, 收集 2014 年 1 月至 2020 年 11 月我院就诊的缺血性心脏病患者 2147 例。通过电话, 门诊随访收集患者出院后预后情况, 所有患者根据 NLR 预测缺血性心脏病患者发生 MACCE 的 cut-off 值分为 NLR 低值组与 NLR 高值组, 是否发生 MACCE 分为 MACCE 组与非 MACCE 组。比较 MACCE 与非 MACCE 患者间的基础资料, 观察两组之间 NLR 是否存在差异。通过 ROC 曲线分析 NLR 对缺血性心脏病发生 MACCE 的预测能力。通过 COX 竞争回归分析 NLR 对缺血性心脏病患者发生 MACCE 的预测价值。

2.2.2. 资料收集

1) 一般信息的收集

通过嘉禾 6.0 病历系统提取患者一般信息包括: 姓名, 性别、住院号, 年龄、民族, BMI 糖尿病史, 高血压史, 吸烟史、既往特殊病史等信息。糖尿病的定义是既往诊断为糖尿病目前进行降糖药物或治疗,

或者根据美国糖尿病协会的定义:除了存在糖尿病的典型症状,血糖明显升高(餐后2小时或随机血糖 ≥ 200 mg/dl)、住院期间空腹血糖升高 ≥ 126 mg/dl或糖化血红蛋白A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)。高血压是指收缩压舒张压大于等于140/90 mmHg,或者是曾被诊断有高血压并且正在使用降血压药物的患者。吸烟史根据吸烟状况(过去,现在吸烟者)定义、吸烟时间(非吸烟者/20年/20年以上)和当前每天吸烟的香烟数量(每天0支/每天 ≤ 20 支/每天 ≥ 20 支)进行分类。根据饮酒频率(每周0次和 ≥ 1 次)和每次饮酒的量(一天1个啤酒瓶和 ≥ 1 个啤酒瓶)来评估饮酒。饮酒定义为每周饮酒 ≥ 1 次或(和)每周饮酒 ≥ 1 瓶。

2) 生化指标检测

患者入院次日清晨采集空腹静脉血8 mL,离心半径13 cm,3000 r/min离心10 min取上清,应用全自动血液分析仪XN-1000(日本Sysmex公司)测定血红蛋白、白细胞计数、单核细胞,淋巴细胞,中性粒细胞计数及血小板计数。根据 $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$,计算出所有参与该研究的缺血性心脏病患者NLR值。

3) 心脏彩超相关参数LVEF值的收集

全部纳入ICM的病人在48 h之内做了心电图,然后采用GEVividE9深度多普勒诊断仪器对其进行了心电图检测。接受检验的超音波医生并不知道被检病人的身份信息 and 身体状况。本研究拟采用2D-STI技术。操作方法:在患者左侧卧位,胸部开敞,采取胸骨旁长轴切面。采用SimPson法测定患者的LVEF,并在此基础上,对患者的左室短轴切面(包括二尖瓣、乳头肌和心尖)分别进行动态成像,获得包括至少3个心动循环在内左心室心尖四腔切面、心尖三腔切面及心尖双腔切面,采用ECOPAC技术计算左室射血分数(LVEF)。

4) 临床随访

对纳入研究的ICM患者通过电话、门诊、住院等方式定期随访。随访的主要内容为终点事件和发生时间。终点事件主要指不良心脑血管事件MACCE全因死亡、急性心肌梗死、心源性休克,脑卒中,非计划支架植入,需要住院治疗的不稳定性心绞痛,恶性心律失常及心力衰竭。以患者第一次出现终点事件的时间为终点进行随访,一位患者在同一点时间可出现多个终点事件。中位随访时间为45个月。

2.3. 质量控制

1) 实验设计:课题设计要求严谨,针对不同的研究对象,需要采用多种标准进行检测,实验设计要具备较高的严谨性和可靠性;同时,要结合实际情况,考虑实验条件,确保实验结果的准确性和可靠性;

2) 病例选择:严格按照指南标准纳入及排除缺血性心脏病患者作为对象,避免数据的选择性偏倚;

3) 资料来源:全部临床基础数据均采用与病例管理人员相同的标准化量表进行测定;各项测试指标均以本院化验室反馈的化验单为依据。

2.4. 统计学方法

两组间的基线数据比较采用Mann-Whitney U-检验(连续变量)或采用Pearson卡方检验或Fisher确切检验(分类变量),连续变量以中位数(IQR)表示,分类变量以数量和百分比表示N(%)。对ICM患者发生MACCE与入院时NLR进行ROC曲线分析,根据Cut-off值进行分组即NLR低值组和NLR高值组。长期结局的累积发生率采用Kaplan-Meier分析,组间比较采用log-rank检验。通过COX回归建立基础模型,确定NLR对ICM人群发生MACCE的预测价值。所有分析均使用SPSS 26.0 for Windows统计软件(SPSS Inc. Chicago, IL, USA)和R统计软件(The R Foundation; <http://www.r-project.org>; 版本4.2.1; package “survival” version 3.4.0)。所有统计学检验均为双侧, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

3. 结果

3.1. MACCE 组与非 MACCE 组一般资料比较

在所有随访患者中 589 名病人发生 MACCE, 占总人数的 27.4%。MACCE 组男 463 人, 女 126 人, 平均年龄为 69 (59, 76) 岁; 非 MACCE 组中男 1165 人, 女 393 人, 平均年龄为 64 (56, 70)。MACCE 组患者年龄, 白细胞, 中心粒, 单核细胞显著高于非 MACCE 组, 两组之间有统计学差异 ($P < 0.05$)。MACCE 组患者淋巴细胞, 血红蛋白, 血小板显著小于非 MACCE 组, 两组之间有统计学差异。非 MACCE 组 NLR 水平为 2.40 (1.77, 3.14), MACCE 组 NLR 水平为 3.25 (2.22, 4.69)。MACCE 组患者 NLR 水平较非 MACCE 组, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Analysis of risk factors for MACCE in ICM

表 1. ICM 发生 MACCE 的危险因素分析

指标	非 MACCE 组	MACCE 组	$X^2/t/z$ 值	P 值
男性/列(%)	1165 (74%)	463 (78%)	3.425	0.064
年龄/(岁)	64 (56, 70)	69 (59, 76)	-7.972	<0.001
糖尿病史例(%)	938 (60.2%)	332 (56.4%)	2.607	0.106
高血压/例(%)	661 (42.4%)	240 (40.7%)	0.495	0.482
饮酒史/例(%)	1135 (72.9%)	419 (71.1%)	0.627	0.429
吸烟史/例(%)	890 (57.1%)	323 (54.8%)	0.909	0.340
BMI (kg/m^2)	25.8 \pm 3.9	25.5 \pm 3.9	1.674	0.094
白细胞($10^9/\text{L}$)	6.7 (5.6, 8.2)	7.0 (5.8, 8.7)	-2.966	0.003
中性粒细胞($10^9/\text{L}$)	4.2 (3.3, 5.3)	4.7 (3.6, 6.0)	-6.253	<0.001
淋巴细胞($10^9/\text{L}$)	1.7 (1.4, 2.2)	1.5 (1.1, 1.9)	9.16	<0.001
单核细胞($10^9/\text{L}$)	0.54 (0.43, 0.68)	0.57 (0.44, 0.71)	-2.648	0.008
血红蛋白(g/L)	136 (125, 145)	134 (121, 146)	2.173	0.030
血小板($10^9/\text{L}$)	211 (172, 257)	200 (162, 250)	2.926	0.003
NLR	2.40 (1.77, 3.14)	3.25 (2.22, 4.69)	-11.128	<0.001
EF	42.6 \pm 9.6	42.9 \pm 9.8	-0.749	0.454

3.2. NLR 预测 MACCE 发生的预测能力

以是否发生 MACCE 分组, 利用 ROC 曲线评估 NLR 对缺血性心肌病患者发生 MACCE 的预测能力。NLR 曲线下面积(AUC) = 0.66, $P < 0.05$, 当 NLR 处于最佳截止 3.14 时, 其灵敏度为 53.3%, 特异度为 75.0%, 约登指数为 0.283。NLR 对缺血性心肌病预后较好预测价值(见图 1)。

3.3. NLR 低值组与 NLR 高值组比较

根据 NLR 预测缺血性心肌病患者发生 MACCE 的截断值分为 NLR 高值组($\text{NLR} > 3.14$)和 NLR 低值组($\text{NLR} \leq 3.14$), 两组患者分别包含 1442 和 705 例。相比于 NLR 低值组, NLR 高值组患者男性比例 555 (78.7%), 糖尿病病史比例 311 (44.1%), 白细胞 7.7 (6.5, 9.4), 单核细胞 0.60 (0.46, 0.77) 比例明显升高 ($P < 0.05$), 而 EF 明显低于 NLR 低值组 ($P < 0.05$)。两组患者在 MACCE 的发生率上也存在显著差异。NLR 高值组 MACCE 发生率 314 (44.5%) 显著高于 NLR 低值组 275 (19.1%), $P < 0.05$ 。见表 2。

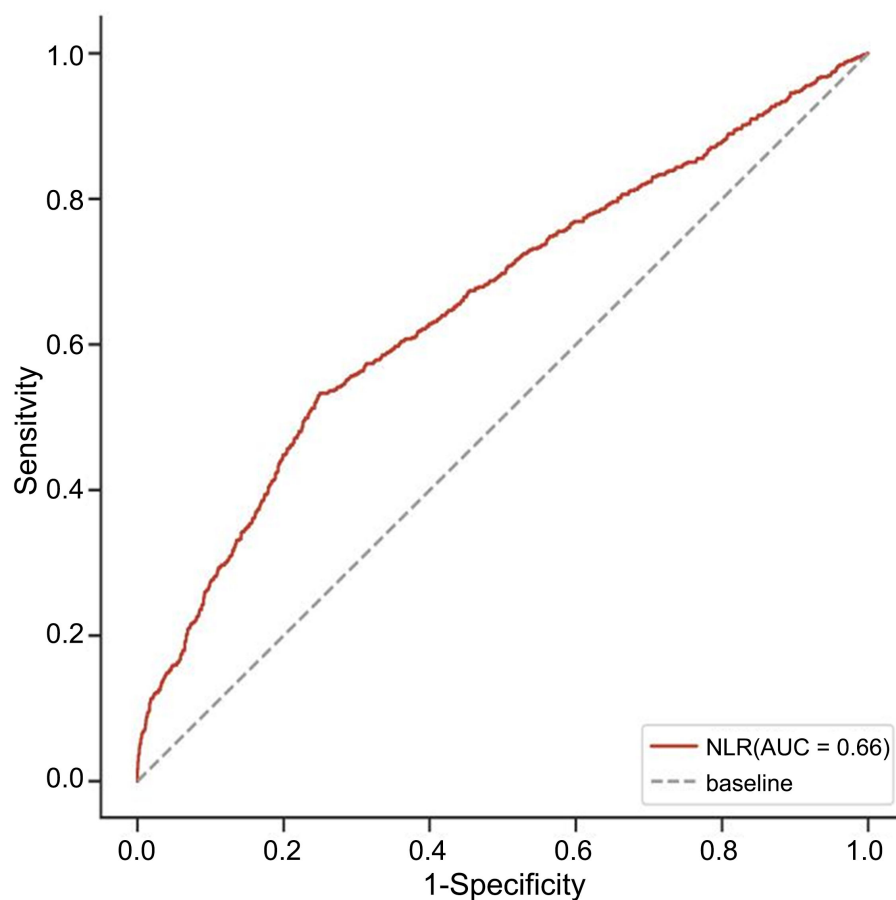


Figure 1. ROC curve of NLR predicting MACCE in ICM
图 1. NLR 预测缺血性心肌病发生 MACCE 的 ROC 曲线

Table 2. Comparison of baseline data between low-value NLR group and high-value NLR group

表 2. NLR 低值组与 NLR 高值组基线资料比较

指标	NLR 低值组	NLR 高值组	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
男性/列(%)	1073 (74.4%)	555 (78.7%)	4.805	0.028
年龄/(岁)	64 (56, 72)	65 (58, 71)	-1.349	0.177
糖尿病史例(%)	566 (39.2)	311 (44.1%)	4.633	0.031
高血压/例(%)	844 (58.5%)	402 (57.0%)	0.442	0.506
饮酒史/例(%)	406 (28.2%)	187 (26.5%)	0.63	0.427
吸烟史/例(%)	624 (43.2%)	310 (44.0%)	0.094	0.759
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 3.9	25.8 ± 4.0	-0.697	0.486
白细胞(10 ⁹ /L)	6.4 (5.4, 7.8)	7.7 (6.5, 9.4)	-14.014	<0.001
单核细胞(10 ⁹ /L)	0.53 (0.42, 0.66)	0.60 (0.46, 0.77)	-7.602	<0.001
血红蛋白(g/L)	136 (125, 145)	135 (122, 147)	0.742	0.458
血小板(10 ⁹ /L)	210 (172, 256)	205 (164, 255)	1.362	0.173
EF	43.133 ± 9.724	41.757 ± 9.406	3.109	0.002

3.4. 不同 NLR 组终点事件比较

经随访, 2147 例缺血性心脏病患者中有 589 (27.4%) 例发生 MACCE, 其中死亡 336 (15.6%) 例, 心源性死亡 234 (10.8%) 例。NLR 高值组院外 MACCE 事件发生率是 NLR 低值组的近 2 倍多(44.50% VS 19.07%, $P < 0.05$)。两组间发生死亡(28.93% VS 9.15%), 心源性死亡(20.28% VS 9.15%)之间存在显著差异($P < 0.05$) (图 2)。

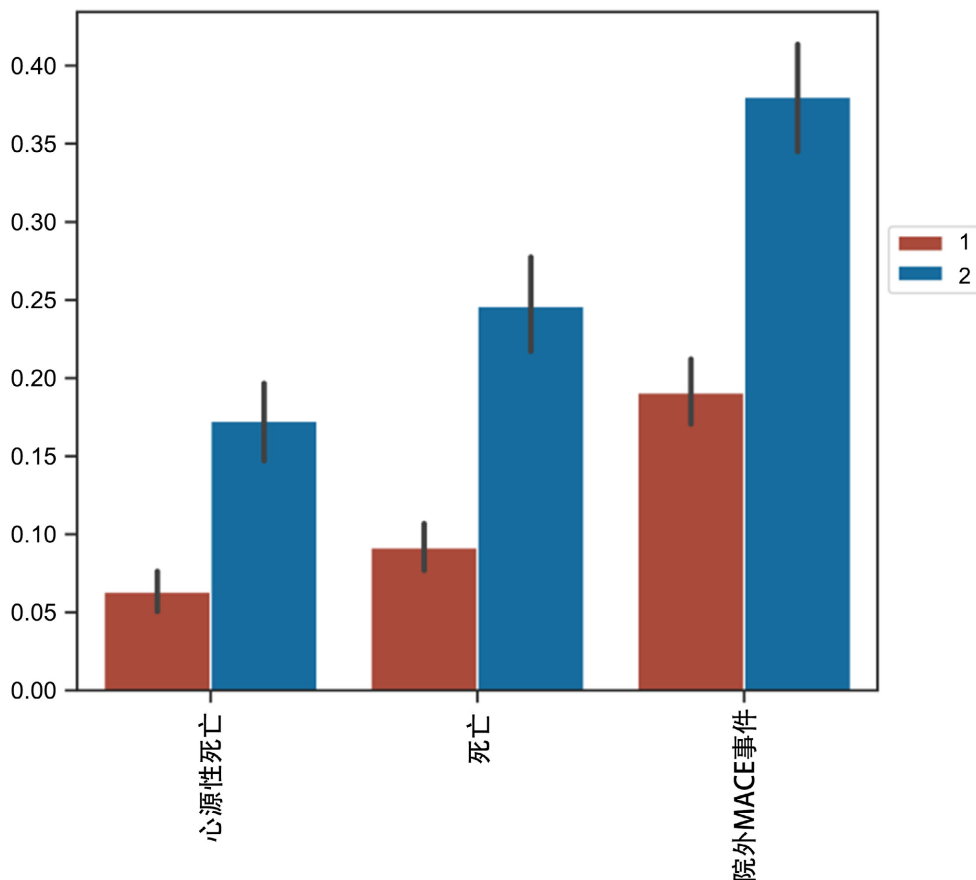


Figure 2. Comparison of end point events among different NLR groups
图 2. 不同 NLR 组终点事件比较

3.5. 院外 MACCE 相关的单因素与多因素 COX 回归分析

为了测定 MACCE 发生的独立风险因素, 以是否发生 MACCE 为自变量, 以相关指标包括年龄, 性别, BMI, 糖尿病病史, 高血压病史, 饮酒史, 吸烟史, 白细胞计数, 单核细胞计数, 淋巴细胞计数, 血红蛋白, 血小板, EF 和 NLR 等冠心病危险因素等相关指标作为因变量进行单因素 COX 回归分析。单因素回归分析显示性别(HR = 1.24, 95% CI: 1.02, 1.51), 年龄(HR = 1.03, 95% CI: 1.02, 1.04), 单核细胞计数(HR = 1.33, 95% CI: 1.10, 1.61), 血红蛋白(HR = 0.99, 95% CI = 0.99, 1.00), 血小板(HR = 0.99, 95% CI: 0.99, 1.00), NLR (HR = 2.68, 95% CI = 2.28, 3.16)。在以上临床上有意义且单因素 COX 回归分析后有统计学意义($P < 0.05$)的指标纳入到多因素回归分析中, 发现性别, 年龄, 白细胞, 单核细胞, 血红蛋白, 血小板, NLR 等指标均有统计学意义。其中 NLR (HR = 2.65, 95% CI = 2.24, 3.14)。经分析发现 NLR 是缺血性心脏病患者发生 MACCE 的独立风险因素。见表 3。

Table 3. Univariate and multiyear COX regression analysis of MACCE
表 3. MACCE 相关的单因素和多年因素 COX 回归分析

指标	单因素		多因素	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
男性/列(%)	1.24 (1.02, 1.51)	0.029	1.38 (1.12, 1.70)	0.002
年龄/(岁)	1.03 (1.02, 1.04)	<0.05	1.03 (1.02, 1.04)	<0.05
糖尿病史例(%)	1.12 (0.95, 1.32)	0.164		
高血压/例(%)	1.04 (0.88, 1.22)	0.685		
饮酒史/例(%)	1.09 (0.93, 1.29)	0.526		
吸烟史/例(%)	1.09 (0.93, 1.28)	0.490		
BMI (kg/m ²)	0.98 (0.96, 1.01)	0.118		
白细胞(10 ⁹ /L)	1.05 (1.02, 1.08)	<0.05	1.02 (0.98, 1.06)	0.299
单核细胞(10 ⁹ /L)	1.33 (1.10, 1.61)	0.003	1.11 (0.82, 1.49)	0.485
血红蛋白(g/L)	0.99 (0.99, 1.00)	0.003	0.99 (0.99, 0.99)	0.004
血小板(10 ⁹ /L)	0.99 (0.99, 1.00)	0.022	0.99 (0.99, 1.00)	0.398
EF	1.00 (0.99, 1.01)	0.718		
NLR	2.68 (2.28, 3.16)	<0.05	2.65 (2.24, 3.14)	<0.05

3.6. 各终点事件的单因素与多因素 COX 回归分析

对不同终点事件进行单因素与多因素 COX 回归分析。把相关指标年龄, 性别, 糖尿病史, 高血压史, 饮酒史, 吸烟史, BMI, 白细胞, 单核细胞, 血红蛋白, 血小板, EF 和 NLR 等冠心病危险因素作为因变量进行单因素分析, 把单因素分析中有意义($P < 0.05$)的指标纳入到多因素进行分析。发现 NLR 不仅仅是 MACCE 发生的独立风险因素, 还是死亡($HR = 2.96, 95\% CI: 2.35, 3.73$)和心源性死亡($HR = 2.89, 95\% CI: 2.19, 3.83$)发生的独立风险因素($P < 0.05$)。见表 4。

Table 4. Univariate and multivariate COX regression analysis was performed for each end event
表 4. 各终点事件的单因素与多因素 COX 回归分析

事件	单因素		多因素	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
MACCE	2.68 (2.28, 3.16)	<0.05	2.65 (2.24, 3.14)	<0.05
死亡	3.61 (2.90, 4.50)	<0.05	3.71 (2.94, 4.67)	<0.05
心源性死亡	3.65 (2.80, 4.74)	<0.05	3.67 (2.80, 4.86)	<0.05

4. 讨论

随着社会发展, 人们的生活方式也发生了巨大的变化, 老龄化加重, 吸烟、高脂高糖饮食、生活压力升高等心血管疾病的危险因素越来越多, 动脉粥样硬化的发生率也在逐步提高, 冠心病的基数也在不断扩大。吸烟会导致冠状动脉粥样硬化, 使冠状动脉管腔变窄, 影响血液流动; 高血脂会导致血液中脂肪含量增加, 使血脂升高; 高血压则会导致血管壁张力下降, 动脉壁增厚, 血管壁变窄; 此外, 饮食结构、生活习惯等因素也可能影响到冠心病的发生和发展。冠心病患者基数增大, 其发展成为 ICM 人数也

随着增加,也越来越年轻化[26]。ICM 患者的不良心血管事件包括全因死亡、心力衰竭、恶性心律失常,心源性死亡、心源性休克,胸痛反复发作等更多见。我们必须寻找一种更简单、更可靠、能准确判断 ICM 病人预后的标志物,这种标志物应该是能够反映病人免疫功能状态和患者疾病严重程度的指标,也能够有效地反映患者的病情,有效地预测患者的预后。NLR (neutrophil to lymphocyte ratio)是血管炎症反应中非常重要的一个标记,它可以作为一个标志物,识别炎症反应的来源,从而帮助医生们更好地诊断和治疗血管疾病。此外,NLR 可以通过调节血管壁的增厚和硬化,从而影响动脉硬化的发展。帮助医生们更好地了解和治疗心血管疾病。本研究结果显示 ICM 患者的 NLR 水平与其发生不良预后有关。随着 NLR 水平升高,ICM 患者发生的不良预后发生概率明显升高。单因素及多因素 COX 回归分析结果表明入院时 NLR 水平是 ICM 患者发生 MACCE 的独立影响因素。

缺血性心肌病是冠心病特殊类性或晚期阶段。缺血性心肌病发现就处于冠心病终末期,由于长期缺血缺氧,心肌耗氧量不足导致心肌坏死,心脏重构,射血功能进一步下降,心脏供血与人体各组织之间形成不相配的矛盾,引起患者容易出现呼吸困难,活动耐量下降,容易疲劳,降低生活品质[27][28]。当患者疾病过程进一步加重时出现急性心肌梗死,心衰,胸痛,恶性心律失常甚至死亡等严重并发症。缺血性心肌病的病人,其预后并不好,拥有很高的病死率,它是发达国家人群中最常见的心力衰竭(心衰)的病因之一,同时它也是我国人口中的第二大死亡原因,它占全部死亡的 17.6% [29]。虽然医学技术得到了改善,研发出了针对缺血性心肌病心衰的新药,并逐步加强了对缺血性心肌病缓和的照顾,但对此类病人的结局依然不容乐观。由于缺血性心肌病病人经常要进行多次的入院治疗,所以诊断和治疗的成本非常高,对病人的家庭和社会造成了巨大的负担,对病人及其家属的生存质量造成了严重的影响。因此,在防治缺血性心肌病的过程中,必须要及早做出正确的判断,同时要提前做好疾病的状态评估,并对患者的预后做出正确的判断。近年来,炎症反应在冠状动脉粥样硬化发病中的重要地位引起了研究者和医生的广泛关注[30]。研究表明,早期炎症对受损心肌组织有重要的保护作用,可以帮助受损组织恢复正常功能,防止进一步损伤。此外,它还可以抑制间质细胞增殖和分化,降低心肌死亡,减少心肌功能受损[31],具有保护心脏正常结构及收缩功能的作用,但在晚期,持续和过量的炎症反应会对心肌造成损伤,造成心肌重塑和心肌收缩舒张功能下降。在心力衰竭的时候,血管壁的局部炎症反应会被激发出来,从而释放出大量的促炎细胞因子(如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 IL-18 等)到血液中,进一步加重全身及损伤血管壁炎症反应程度,加重心脏代偿性肥大及纤维化,心脏供血与人体各器官组织需血之间的不平衡程度再次加重[32]。NLR 作为一种简便、价格低廉、易于获得、对离体血样不敏感、不受到常规生理学因素的稳定性较强的复合指标越来越受研究者青睐。最近几年,有研究表明,NLR 与多种疾病之间存在一定的联系[33]。NLR 在肿瘤、脑血管疾病、急性肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病、急性心肌梗死等多种疾病的预后评价中得到了广泛的应用,它可以有效地识别患者病情的严重程度,并判断出患者的预后情况,从而为患者提供更有效的治疗方案[34][35][36]。亦有研究证明 NLR 可用来评估缺血性心肌病患者的预后状况[37]。因此,我们将通过对缺血性心肌病患者的血液生化指标与不良预后之间的关系进行深入分析,以此为基础,评估 NLR 在缺血性心肌病中的预测价值作用。

4.1. 冠心病心衰患者的 NLR 水平升高

缺血性心肌病由冠心病发展而来[38]。冠心病指的是冠状血管狭窄或闭塞所引起的心脏病,同时它还是一种冠状血管管壁的局部炎症疾病[39]。由于各种原因导致血管内皮损伤后,血管壁局部发生的炎症反应可通过释放多种黏附因子到血液中引起大量中性粒细胞聚集并释放炎症因子,引起单核细胞黏附于内皮下,并逐渐分化成吞噬细胞,吞噬细胞通过吞噬低密度脂蛋白进一步加速泡沫与粥样斑块的形成,其后又进一步分泌致炎因子等趋化更多的炎性细胞,增强局部炎症反应,增加其粥样硬化斑块的不稳定性,

最终导致斑块破裂, 血栓形成甚至急性心肌梗死[40]。而此时由于免疫系统受到抑制, 淋巴细胞数量降低[41]。炎症反应参与冠状动脉粥样硬化发病, 发展全过程。NLR 作为一个复合炎症标志物, 越来越多研究证明 NLR 与缺血性心肌病的发生发展有关[42]。近几年来, 炎症反应与冠心病相关性研究越来越收到研究者的重视, 而 NLR 作为重要的新型炎症指标, 其余冠心病发病, 发展及结局的相关性成为研究热点。大量的基础和临床研究显示, 炎性细胞与冠心病冠状动脉病变的严重程度有关[43]。急性冠脉综合征, 猝死等一系列心血管事件的出现被认为是中性粒细胞通过非特异性炎症的方式, 释放大量的炎症因子引起斑块破裂有相当大的关系。NLR 综合了中性粒细胞及淋巴细胞代表的促炎和抗炎之间的平衡状态, 它与单独中性粒或淋巴细胞比起来, 在心血管疾病发生及其预后中的预测价值会更高更好。相关研究以证明冠心病患者 NLR 值显著升高[44]。胡伟芳等人通过研究发现冠心病组患者 NLR 较非冠心病组患者 NLR 显著升高, 冠心病不同类型患者 NLR 水平为 STEMI 组 > UAP 组 > NSTEMI 组 > SAP 组(P 均 < 0.01), 同时证明 NLR 与冠心病危险因素包括肥胖, 性别, 年龄等显著相关(P 均 < 0.05) [45]。Liu 等人在另一项研究中同样发现相比非冠心病组患者, 冠心病组患者入院时 NLR 水平显著高(P 均 < 0.05), 通过分析发现高水平 NLR 是发生冠状动脉狭窄的独立危险因素[42]。在陆艳等人研究中发现冠心病组患者 NLR 水平较非冠心病组 NLR 水平升高了 133%, 继续采用 logistics 回归分析发现高 NLR 水平是冠心病发病的危险因素, ROC 曲线评估提示 NLR 对冠心病有较好的诊断价值[46]。在另一项研究中, 通过将研究对象分四组: A 组(非冠心病组)、B 组(正常体重冠心病组)、C 组(超重冠心病组)、D 组(肥胖冠心病组)。对各指标进行组间比较, 发现后三组(包括正常体重冠心病组, 超重冠心病组, 肥胖冠心病组)患者 NLR 水平显著高于对照组(非冠心病组), 其中肥胖冠心病组患者 NLR 最高, 超重肥胖合并冠心病患者拥有较高的 NLR、PLR、尿酸/肌酐比值水平[47]。以上多种研究均证明了高 NLR 水平与冠心病发病有关, 提示 NLR 作为一种临床上简单, 可靠易得的指标, 对冠状动脉狭窄及冠心病发病的评估具有良好的预测价值, 值得医护人员将其作为一项调整治疗方案, 干预措施的协助指标。中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)可以反映冠状动脉病变和冠心病发病的原因有以下观点: 1) 在病变的血管内皮组织中, 有嗜中性粒细胞及其它亚型的白细胞在病变的血管内皮组织中有较多的蓄积和沉淀。在此期间, 嗜酸性粒细胞会释放出过多的过氧化物酶、氧自由基、酸性磷酸酶等, 或者促进了白三稀及血小板凝聚因子的产生, 从而加剧了血管的损害。结论: 嗜酸性粒细胞的浸润水平较高, 说明其在冠心病患者中的作用较大。在体内试验中, 发现有嗜酸性粒细胞在内皮和斑块中大量积聚。2) 血管内皮细胞损伤越严重或冠状动脉病变越严重时, 导致皮质类固醇急速水平升高以及淋巴细胞凋亡加速。3) 有些人相信, 在中性粒细胞上有肾上腺受体, 在淋巴细胞上有胆碱能受体, 淋巴细胞和中性粒细胞的比例都会受到植物神经功能的调控。因此, NLR 水平可以反映交感神经活跃程度[48] [49]。在冠心病或血管内皮损害较重的情况下, 血管内的氧气消耗及炎性介质的分泌会引起更高的交感神经张力, 导致中性粒细胞的增加和淋巴细胞的减少, 从而引起 NLR 的升高。由此推测, NLR 也可以作为血管内交感神经活动的反应而引起冠脉的狭窄。

4.2. NLR 水平与冠心病心衰患者严重程度的关系

目前一些研究已证实 NLR 与缺血性心肌病患者冠状动脉狭窄严重程度及 Gensini 评分数相关[50]。陈太斋等人通过研究研究发现冠心病组 NLR [3.32 (2.23, 5.72)]显著高于对照组 NLR [1.96 (1.45, 2.59)], 存在统计学差异($P < 0.05$)。进一步对冠心病亚组进行亚分析发现不同亚分组 NLR 水平之间也存在差异, 其中急性冠脉综合征患者组 NLR [4.06 (2.58, 6.71)]最高, 急性冠脉综合征组, 稳定性心绞痛组 NLR 水平均高于对照组 NLR 水平。不同 Gensini 评分组包括低分组, 中分组, 高分组 NLR 水平均明显高于对照组 NLR 水平, 其中高分组 NLR 水平最高, 中分组, 低分组 NLR 水平依次降低, 各组之间 NLR 水平存在统计学差异($P < 0.05$)。按照冠脉病变分组后, 他们观察到单支病变组, 双支病变组, 多支病变组 NLR 水

平两两对比, 具有统计学差异($P < 0.05$)。其中, 多支病变组 NLR 水平要比其他两组高, 双支病变组 NLR 水平要比单支病变组高, 三组 NLR 水平都要比对照组(即为病变组)高($P < 0.05$)。利用 Spearman 分级二变量相关性分析, 结果显示: 冠脉病变 Gensini 得分及冠脉病变支数与 NLR 之间存在着显著的正相关关系, 相关系数(r)分别为 0.327 和 0.147, 存在统计学差异, $P = 0.000$ 。经过多因素 Logistic 回归分析表明, NLR 仍可作为冠心病发病、冠脉病变 Gensini 评分高分值(>59 分)及冠脉多支血管病变的独立危险因素[51]。王国庆等在实验中对不稳定性与稳定性(sAP)进行了对比, 结果显示: UAP 与 SAP 相比 NLR [2.158 (1.408, 2.791) $>$ 2.780 (1.995, 3.430)], 软质斑块的比重(23.00%, 51.00%) $>$ 51.00%; 而 Ca^{2+} (35.000, 114.750) Hu], 以及钙化斑块的比重(44.00%, 18.00%) $>$ 18.00%, $P = 0.001$ 。Pearson 关联分析结果表明, NLR 与冠脉斑块 CT 值呈现出明显的负相关($r = 0.618, P = 0.001$), 这说明 NLR 与冠脉斑块稳定性呈明显的负相关[52]。在付熠等人的研究中, 冠心病患者根据 Gensini 评分分为低积分组、中积分组、高积分组。研究结果显示冠心病组 NLR 与对照组 NLR 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 低积分组、中积分组、高积分组 NLR 比较也存差异($P < 0.05$)且 NLR 在低积分组、中积分组、高积分组依次升高。相关分析结果显示, Gensini 积分与 NLR 呈正相关, 多元逐步回归分析显示, NLR 的标准化回归系数绝对值最大。得到 NLR 与冠心病患者冠状动脉病变程度密切相关, NLR 可作为冠心病患者冠状动脉病变程度的预测指标[53]。肌钙蛋白作为一种能够预测急性心肌梗塞的传统指标, 其在血清肌酐升高时其预测能力会下降, 而在血清肌酐升高时, NLR 对急性心肌梗死预测能力的影响较小。血清肌酐水平升高是肌酐蛋白预测能力下降可能的原因是: 1) 完整的肌钙蛋白属于大分子物质, 其代谢途径为肾脏所排出, 在肾功能受损时, 残留的肾功能对其含量有一定的影响; 2) 在肾脏不全病人中, 冠脉缺血多见, 而现在, 心肌中肌钙蛋白的增高究竟是由于冠脉缺血所致, 还是由于肾脏不全所致, 仍不明确[54] [55]。因此, 在急性心肌梗死合并肾功能不全的患者中, 寻找有效的预测指标显得尤为重要。这些指标可能包括血清肌酐水平、尿微量蛋白、心肌肌钙蛋白(cTn)和肾组织蛋白激酶 B (CKMB)等, 当肾功能不全时, 这些指标预测能力适当有明显的下降, 而 NLR 以更好地帮助医生评估患者的病情, 并及时采取相应措施, 以避免发生严重的后果。NALBANT [56]等人对入选的 284 名血清肌酐水平大于 1.2 毫克/分升的病人进行分析, 根据是否存在急性心肌梗死, 将其分成两个类型, 分别是: 急性心肌梗死组与非急性心肌梗死组。结果表明, 急性心肌梗死合并血清肌酐高患者组的 NLR 显著高于非急性心肌梗死合并血清肌酐高患者。经单变量和多变量 Logistic 回归分析发现, NLR 与血清肌酐高患者发生急性心肌梗死有显著相关性($P < 0.05$), 提示 NLR 受急性心肌梗死患者肾脏损伤的影响不大。当患者出现血清肌酐升高是 NLR 仍可以作为预测发生急性心肌梗死的预测指标, 期预测能力由于肌钙蛋白等传统指标。

4.3. NLR 水平与冠心病心衰患者预后的关系

当前, 国外多个国家的研究表明, NLR 不仅与冠心病的发生密切相关, 还对冠心病的预后具有很大的判断意义[57]。在陈等人的一项回顾性研究中, 对纳入的 715 名经皮冠状动脉介入(PCI)的急性心肌梗死患者入院时 NLR 与心肌损伤标志物, 心肌功损伤标志物能之间进行了相关性研究。研究结果表明, 与 NLR 低值组比较, NLR 高值组患者心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)明显升高, 射血分数(EF)值显著降低。Pearson 检验提示 NLR 与 CK-MB 呈正相关, 与 EF 呈负相关。由此可以推测, NLR 对心肌损害及急性心功能不全有较好预警作用的[58]。DINIZ 等人对急性冠脉综合征患者进行研究发现左心室射血分数低于 50%与 NLR 关系密切。急性冠脉综合征患者 NLR 预测左心室射血分数低于 50 的 ROC 曲线表明, 当 NLR 值为 4.17 时, 灵敏度为 63%, 特异度为 67%, 对左室射血功能下降有较好的预测能力。当病人入院时, NLR 越高, 表示病人的心脏损伤越重, 心脏功能越差, 越容易在短期内出现左室射血分数下降[59]。Rahman 等人一项旨在研究使用 STK 溶栓治疗 STEMI 患者的 NLR 值与住院期间不良事件发生率和死亡率之间的

关系的研究中, 研究者将患者分为两组: 低 NLR 组和高 NLR 组, 以 4.50 作为临界值, 并采用卡方检验比较两组之间的住院并发症发生率和死亡率。结果表明, 高 NLR 组的患者住院并发症发生率更高(48.3% vs 22.5%, $P < 0.001$), 心律失常、心力衰竭、心源性休克、再梗死/心肌梗死后心绞痛等并发症也更多。同时, 多因素回归分析显示 NLR 是院内不良心脏事件的独立预测因子($P < 0.0001$)。因此, 该研究认为入院时高 NLR 是链激酶溶栓 STEMI 患者院内不良心脏事件的独立预测指标[60]。Wada 等人进行了一项研究, 将 2070 例冠心病接受 PCI 手术的患者根据 NLR 分为三组(<1.7 , $1.7\sim 2.5$ 和 $2.5\sim$), 评估 NLR 对全因死亡和心脏死亡率的预测作用。结果显示, 与最低三分位组相比, 最高三分位组与死亡率显著相关(风险比 HR 为 1.73, 95% CI 为 1.29~2.34, $P = 0.0002$)。连续 NLR 值也是全因死亡和心脏死亡的独立预测因子(HR 分别为 1.87 和 2.11, 95% CI 均不包括 1 且 P 值均小于 0.0001)。在考虑其他变量的同时, 增加 NLR 后模型的预测能力显著提高(C 指数 P 值为 0.002, 净重新分类改善 P 值为 0.008)。这表明 NLR 对接受 PCI 手术后冠心病患者长期预后有良好的预测价[61]。

本研究通过对缺血性心肌病患者是否发生 MACCE 为分组, 通过比较发现两组患者 NLR 水平有显著差异。MACCE 组患者 NLR 水平显著高于非 MACCE 组。利用 ROC 曲线评估 NLR 对缺血性心肌病患者发生 MACCE, 发现 NLR 曲线下面积(AUC) = 0.66, $P < 0.05$, 当 NLR 处于最佳截止 3.14 时, 其灵敏度为 53.3%, 特异度为 75.0%, 约登指数为 0.283。NLR 对缺血性心肌病预后较好预测价值。根据 NLR 临界值进行分组, 发现两组患者 MACCE (19.1% VS 38.0%) 率有显著差异。进一步对终点事件进行分析发现高 NLR 发生死亡(9.2% VS 24.6), 心源性死亡(6.3% VS 17.3%) 也有显著差异。以相关指标年龄, 性别, 糖尿病史, 高血压史, 饮酒史, 吸烟史, BMI, 白细胞, 单核细胞, 血红蛋白, 血小板, EF 和 NLR 作为因变量进行单因素和多因素 COX 回归分析发现 NLR 不仅仅是缺血性心肌病患者发生 MACCE 的独立危险因素, 也是发生死亡和心源性死亡的独立危险因素。

整体研究肯定了 NLR 是 ICM 患者发生不良预后的独立预测指标, 确定 NLR 在缺血性心肌病患者远期预后中的作用。但本研究也存在一些局限性。首先, 该研究是单中心的研究, 样本量偏少, 部分患者随访时间过长, 患者对自身疾病的认识存在偏差, 只探讨了患者 NLR 与 ICM 患者长期预后, 未把住院期间的短期预后纳入其中。其次, 截至目前 NLR 与心血管系统的研究也不少, 但对于 NLR 的最佳截点仍无确切数值, 本研究仅通过本数据最佳截点为标准分组, 无具代表性, 仍需要大样本进一步确。

参考文献

- [1] Zou, Y., Wang, Y., Rong, Z., et al. (2020) A Susceptibility Biomarker Identification Strategy Based on Significantly Differentially Expressed ceRNA Triplets for Ischemic Cardiomyopathy. *Bioscience Reports*, **40**, Article ID: BSR20191731. <https://doi.org/10.1042/BSR20191731>
- [2] Yang, L., Wang, L., Deng, Y., et al. (2020) Serum Lipids Profiling Perturbances in Patients with Ischemic Heart Disease and Ischemic Cardiomyopathy. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01269-9>
- [3] Nayak, A., Liu, C., Mehta, A., et al. (2020) N8-Acetylspermidine: A Polyamine Biomarker in Ischemic Cardiomyopathy with Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e016055. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016055>
- [4] Jin, Q., Gong, Q., Le, X., He, J. and Zhuang, L. (2022) Bioinformatics and Experimental Analyses Reveal Immune-Related lncRNA-mRNA Pair AC011483.1-CCR7 as a Biomarker and Therapeutic Target for Ischemic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 11994. <https://doi.org/10.3390/ijms231911994>
- [5] Kivioja, R., Pietilä, A., Martinez-Majander, N., et al. (2018) Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e009774. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009774>
- [6] Rosman, J., Dhillon, S., Mayer, A., Hanon, S. and Paul, S. (2007) Non-Ischemic Cardiomyopathy Patients Derive Superior Mortality Benefit from Cardiac Resynchronization Therapy. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, **7**,

215-217.

- [7] Guo, F., Qiu, X., Zhu, Y., *et al.* (2020) Association between Plasma Betaine Levels and Dysglycemia in Patients with Coronary Artery Disease. *Bioscience Reports*, **40**, Article ID: BSR20200676. <https://doi.org/10.1042/BSR20200676>
- [8] Li, S., Duan, S., Ning, Y., Zhang, H. and Zheng, Q. (2020) Efficacy and Safety of Danhong Injection on Endothelial Function and Inflammatory Factors after the Percutaneous Coronary Intervention for Coronary Heart Disease: A Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*, **99**, e20783. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020783>
- [9] Chang, X., Toan, S., Li, R. and Zhou, H. (2022) Therapeutic Strategies in Ischemic Cardiomyopathy: Focus on Mitochondrial Quality Surveillance. *EBioMedicine*, **84**, Article ID: 104260. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104260>
- [10] Shantsila, E. and Lip, G.Y.H. (2016) Antiplatelet versus Anticoagulation Treatment for Patients with Heart Failure in Sinus Rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 9, CD003333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003333.pub3>
- [11] Bozkurt, S. and Safak, K.K. (2013) Evaluating the Hemodynamical Response of a Cardiovascular System under Support of a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device via Numerical Modeling and Simulations. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2013**, Article ID: 986430. <https://doi.org/10.1155/2013/986430>
- [12] Zhang, Z.-H., Meng, F.-Q., Hou, X.-F., *et al.* (2020) Clinical Characteristics and Long-Term Prognosis of Ischemic and Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Indian Heart Journal*, **72**, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.04.004>
- [13] De Groot, P.G. and de Laat, B. (2017) Mechanisms of Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **31**, 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.008>
- [14] Guo, F.-X., Hu, Y.-W., Zheng, L. and Wang, Q. (2017) Shear Stress in Autophagy and Its Possible Mechanisms in the Process of Atherosclerosis. *DNA and Cell Biology*, **36**, 335-346. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3649>
- [15] Perrone, M.A., Aimo, A., Bernardini, S. and Clerico, A. (2023) Inflammageing and Cardiovascular System: Focus on Cardiokines and Cardiac-Specific Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 844. <https://doi.org/10.3390/ijms24010844>
- [16] Li, X., Liu, C., Mao, Z., *et al.* (2020) Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **24**, Article No. 647. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>
- [17] Lu, Z., Chen, X., Ge, H., *et al.* (2022) Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis Predicts Persistent Organ Failure. *Gastroenterology Research and Practice*, **2022**, Article ID: 8333794. <https://doi.org/10.1155/2022/8333794>
- [18] Akalın, C., Altaş, H. and Çelik, M.A. (2020) White Blood Count Can Be a Practical Guide for the Differential Diagnosis of Breast Abscess and Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Cureus*, **12**, e10468. <https://doi.org/10.7759/cureus.10468>
- [19] Arigami, T., Uenosono, Y., Matsushita, D., *et al.* (2016) Combined Fibrinogen Concentration and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker of Gastric Cancer. *Oncology Letters*, **11**, 1537-1544. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4049>
- [20] Duan, Y., Peng, Z., Zhong, S., Huang, H. and He, Z. (2022) Association between Subclinical Left Ventricular Ejection Fraction and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Peritoneal Dialysis. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 961453. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.961453>
- [21] De Luca, G. and Verdoia, M. (2018) Comments on “Impact of Neutrophils to Lymphocytes Ratio on Major Clinical Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature”. *International Journal of Cardiology*, **266**, 38-39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.086>
- [22] Larmann, J., Handke, J., Scholz, A.S., *et al.* (2020) Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio Are Associated with Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Coronary Heart Disease Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6>
- [23] Oncel, R.C., Ucar, M., Karakas, M., *et al.* (2015) Relation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with GRACE Risk Score to in-Hospital Cardiac Events in Patients with ST-Segment Elevated Myocardial Infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **21**, 383-388. <https://doi.org/10.1177/1076029613505763>
- [24] 张朝义, 刘泽森, 孟康. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对冠心病患者预测价值的 Meta 分析[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(7): 773-780, 798.
- [25] Bressi, E., Mangiacapra, F., Ricottini, E., *et al.* (2018) Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing

- Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **11**, 517-523. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9829-6>
- [26] Feng, Y.Y., Chen, L.Y., Liu, Y., *et al.* (2020) Association between Apolipoprotein B XbaI Polymorphisms and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01545-7>
- [27] Loforte, A., Alfonsi, J., Gliozzi, G., *et al.* (2019) Less Invasive Ventricular Enhancement (LIVE) as Potential Therapy for Ischaemic Cardiomyopathy End-Stage Heart Failure. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, S921-S928. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.86>
- [28] Cohen Freue, G.V., Meredith, A., *et al.* (2013) Computational Biomarker Pipeline from Discovery to Clinical Implementation: Plasma Proteomic Biomarkers for Cardiac Transplantation. *PLOS Computational Biology*, **9**, e1002963. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002963>
- [29] Dang, H., Ye, Y., Zhao, X. and Zeng, Y. (2020) Identification of Candidate Genes in Ischemic Cardiomyopathy by Gene Expression Omnibus Database. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 320. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01596-w>
- [30] Prati, F., Marco, V., Paoletti, G. and Albertucci, M. (2020) Coronary Inflammation: Why Searching, How to Identify and Treat It. *European Heart Journal Supplements*, **22**, E121-E124. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa076>
- [31] Chen, M. and Xu, H. (2015) Parainflammation, Chronic Inflammation, and Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Leukocyte Biology*, **98**, 713-725. <https://doi.org/10.1189/jlb.3R10615-239R>
- [32] Vulesevic, B., Sirois, M.G., Allen, B.G., de Denus, S. and White, M. (2018) Subclinical Inflammation in Heart Failure: A Neutrophil Perspective. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 717-725. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.018>
- [33] Huang, L.-Y., Sun, F.-R., Yin, J.-J., *et al.* (2021) Associations of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Intracranial Artery Stenosis and Ischemic Stroke. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02073-3>
- [34] Luo, G., Liu, C., Cheng, H., *et al.* (2017) Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Oncology Letters*, **13**, 2454-2458. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5716>
- [35] Guo, Z., Yu, S., Xiao, L., *et al.* (2016) Dynamic Change of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis in Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 199. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0680-x>
- [36] Liu, C., Zhan, H.-L., Huang, Z.-H., *et al.* (2020) Prognostic Role of the Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin for 30-Day Mortality in Patients with Postoperative Acute Pulmonary Embolism. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01216-5>
- [37] Liu, J., Ao, W., Zhou, J., *et al.* (2021) The Correlation between PLR-NLR and Prognosis in Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Translational Research*, **13**, 4892-4899.
- [38] Zeng, C., Duan, F., Hu, J., *et al.* (2020) NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis Contributes to the Pathogenesis of Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Redox Biology*, **34**, Article ID: 101523. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101523>
- [39] Zandparsa, A., Habashizadeh, M., Moradi Farsani, E., Jabbari, M. and Rezaei, R. (2012) Relationship between Renal Artery Stenosis and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Coronary Atherosclerotic Disease. *International Cardiovascular Research Journal*, **6**, 84-87.
- [40] Dai, P., Yu, H.-X., Wang, Z.-X., Liu, S.-H. and Xu, G.-Q. (2022) The Relationship Between Severe Extracranial Artery Stenosis or Occlusion and Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Large Artery Atherosclerotic Cerebral Infarction. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 1008319. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1008319>
- [41] Zahorec, R. (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Past, Present and Future Perspectives. *Bratislava Medical Journal*, **122**, 474-488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
- [42] Liu, Y., Ye, T., Chen, L., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Severity of Coronary Stenosis in Patients with Coronary Heart Disease. *Coronary Artery Disease*, **32**, 715-720. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001037>
- [43] Milutinović, A., Šuput, D. and Zorc-Pleskovič, R. (2020) Pathogenesis of Atherosclerosis in the Tunica Intima, Media, and Adventitia of Coronary Arteries: An Updated Review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **20**, 21-30. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4320>
- [44] Pan, Q., Zhang, W., Li, X., *et al.* (2022) Sex Difference in the Association between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Severity of Coronary Artery Disease. *Angiology*, **73**, 470-477. <https://doi.org/10.1177/00033197211070884>
- [45] 胡伟芳, 李红芹, 徐静, 等. 冠心病患者 sST2 和 NLR 变化及与冠脉病变程度的相关性[J]. 微循环学杂志, 2021, 31(1): 38-41.
- [46] 陆艳, 张荣, 刘萌, 陆媛. 冠心病患者外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值水平及其与 Gensini 积分相关性研究[J].

- 贵州医药, 2021, 45(9): 1366-1368.
- [47] 杨文文. 血清炎症指标与超重肥胖人群并发冠心病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [48] Božić, K., Bociek, A., Dziugiel, R., *et al.* (2020) Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 6027405. <https://doi.org/10.1155/2020/6027405>
- [49] Luo, Y., He, X., Hu, L., *et al.* (2022) The Relationship between Plasma Selenium, Antioxidant Status, Inflammatory Responses and Ischemic Cardiomyopathy: A Case-Control Study Based on Matched Propensity Scores. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 5757-5765. <https://doi.org/10.2147/JIR.S383476>
- [50] 张新, 王玲, 王世蓉, 刘雪松. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值及同型半胱氨酸与 2 型糖尿病患者冠心病的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 44-47.
- [51] 陈太斋. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与冠心病及冠脉病变严重程度相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2018.
- [52] 王庆国, 张泉, 王涛, 等. 冠心病患者 NLR 与冠脉斑块稳定性的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(4): 393-396.
- [53] 付熠, 彭湘杭, 何兰芬, 等. NLR、IAI 与急性冠脉综合征病人冠状动脉病变程度的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(5): 815-817.
- [54] Nalbant, A., Cinemre, H., Kaya, T., *et al.* (2016) Neutrophil to Lymphocyte Ratio Might Help Prediction of Acute Myocardial Infarction in Patients with Elevated Serum Creatinine. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **32**, 106-110. <https://doi.org/10.12669/pjms.321.8712>
- [55] Newby, L.K., Jesse, R.L., Babb, J.D., *et al.* (2012) ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, **60**, 2427-2463.
- [56] Zhang, G.-Y., Chen, M., Yu, Z.-M., Wang, X.-D. and Wang, Z.-Q. (2014) Relation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Severity of Coronary Artery Stenosis. *Genetics and Molecular Research*, **13**, 9382-9389. <https://doi.org/10.4238/2014.November.11.4>
- [57] 杨凯祥, 牛玉军. 冠心病斑块易损性及预后与血小板/淋巴细胞比值及中性粒细胞/淋巴细胞比值相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(1): 44-47.
- [58] Chen, C., Cong, B.L., Wang, M., *et al.* (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Myocardial Damage and Cardiac Dysfunction in Acute Coronary Syndrome Patients. *Integrative Medicine Research*, **7**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2018.02.006>
- [59] Diniz, L.R., de Lima, S.G., de Amorim Garcia, J.M. and de Oliveira Diniz, K.L. (2019) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor in Older People with Acute Coronary Syndrome. *Angiology*, **70**, 264-271. <https://doi.org/10.1177/0003319718796565>
- [60] Rahman, M.S., Bari, M.A., Ahmed, S.M., *et al.* (2021) Role of High Neutrophil Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Adverse In-Hospital Outcomes in Patients with First Attack of ST-Elevation Myocardial Infarction Thrombolysed with Streptokinase. *Mymensingh Medical Journal*, **30**, 921-928.
- [61] Wada, H., Dohi, T., Miyauchi, K., *et al.* (2017) Pre-Procedural Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Long-Term Cardiac Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention for Stable Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis*, **265**, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.007>