

绝经后女性单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉 SYNTAX 评分的关系

王莹¹, 郑海生¹, 陈平¹, 马贵洲¹, 蔡志雄¹, 李智业², 郭海森¹, 王文亮¹

(1.汕头市中心医院心血管内科, 广东省汕头市 515031; 2.汕头市中心医院重症监护室, 广东省汕头市 515031)

[关键词] 绝经后女性; 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇; SYNTAX 评分; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

[摘要] **目的** 探讨绝经后女性单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)与冠状动脉 SYNTAX 评分的相关性。**方法** 入组接受冠状动脉造影术确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的绝经后女性 180 例, 根据 MHR(以第 33 和第 66 百分位点为截点)分为三组: 低 MHR 组: $MHR < 0.28$ ($n = 59$); 中 MHR 组: $0.28 \leq MHR \leq 0.43$ ($n = 61$); 高 MHR 组: $MHR > 0.43$ ($n = 60$)。比较三组 SYNTAX 评分差异, 采用 Spearman 相关性分析和多重线性回归分析 MHR 与 SYNTAX 评分的关系。**结果** 高 MHR 组的 SYNTAX 评分(25 ± 13)高于低 MHR 组(18 ± 13)和中 MHR 组(19 ± 12) ($P = 0.003$)。高 MHR 组的白细胞计数、中性粒细胞计数、血清 C 反应蛋白水平均高于低 MHR 组和中 MHR 组 ($P < 0.001$)。Spearman 相关分析表明 MHR 与 SYNTAX 评分相关 ($r = 0.263, P < 0.001$)。多因素线性回归分析结果提示 SYNTAX 评分受 MHR 的影响, 冠状动脉病变严重程度与 MHR 密切相关 ($F = 4.777, P = 0.031$)。**结论** 绝经后女性冠心病患者 MHR 与冠状动脉 SYNTAX 评分呈正相关, 可预测冠状动脉病变的严重程度。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and SYNTAX score of postmenopausal women with coronary atherosclerotic heart diseases

WANG Ying¹, ZHENG Hai-Sheng¹, CHEN Ping¹, MA Gui-Zhou¹, CAI Zhi-Xiong¹, LI Zhi-Ye², GUO Hai-Sen¹, WANG Wen-Liang¹

(1. Department of Cardiology, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515031, China; 2. Intensive Care Unit, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515031, China)

[KEY WORDS] Postmenopausal women; Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio; SYNTAX score; Coronary atherosclerotic heart disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) and SYNTAX score in postmenopausal women with coronary atherosclerotic heart diseases (CAD). **Methods** A cohort of 180 postmenopausal women was enrolled in this study, who was diagnosed as CAD by coronary angiography. The patients were categorized in three groups based on the admission MHR level: low MHR group ($MHR < 0.28, n = 59$), moderate MHR group ($0.28 \leq MHR \leq 0.43, n = 61$), high MHR group ($MHR > 0.43, n = 60$). Spearman correlation and multiple linear regression were used to describe the linear association between MHR and SYNTAX score. **Results** The SYNTAX scores of high MHR group (25 ± 13) were higher than low MHR group (18 ± 13) and moderate MHR group (19 ± 12) ($P = 0.003$). The counts of white blood cells, counts of neutrophil and serum levels of C-reactive protein in high MHR group were higher than those in low MHR group and moderate MHR group ($P < 0.001$ for all comparisons). Spearman correlation analysis showed MHR was correlated with SYNTAX score ($r = 0.263, P < 0.001$). The result of multiple linear regression indicated that SYNTAX score was affected by MHR ($F = 4.777, P = 0.031$). **Conclusion** This study demonstrated that MHR of postmenopausal women with CAD was significantly positively correlated with SYNTAX score. MHR may be used to predict coronary artery lesion of postmenopausal women with CAD.

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 是炎症相关性疾病, 炎症细胞及炎症介质参与动脉斑块形成、破裂、血栓形成^[1]。绝经后女性冠心病发病率逐年上升^[2], 更易出现严重冠状动脉病变^[3]。单核细胞参与动脉斑块炎症过程^[4], 与冠状动脉斑块形成和进展相关^[5]。高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDLC) 与冠心病密切相关^[6]。单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇 (monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR) 是指血浆单核细胞计数 ($10^9/L$) 与血清 HDLC 水平 (mmol/L) 的比值, 是炎症氧化应激的指标^[7] 和冠状动脉病变程度的独立预测因子^[8-9]。但目前尚无有关 MHR 与绝经后女性冠状动脉病变严重程度关系的报道。SYNTAX 评分 (SYNTAX score) 根据冠状动脉病变解剖特点进行评分, 定量评价冠状动脉病变程度^[10]。本研究通过研究 MHR 与 SYNTAX 评分的相关性, 评估 MHR 是否可预测绝经后女性冠状动脉病变严重程度。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究入组 180 例 2014 年 12 月至 2016 年 7 月在汕头市中心医院接受冠状动脉造影术确诊为冠心病的绝经后女性, 年龄 65.69 ± 8.92 岁。满足以下条件之一^[11]: 自然停经 ≥ 1 年; 自然停经 < 1 年, 血清促卵泡激素 ≥ 40 IU/L。排除标准: 心脏瓣膜病, 先天性心脏病, 心肌/心包炎, 主动脉夹层, 川崎病, 内分泌疾病, 感染性/传染性疾病, 肿瘤, 自身免疫性疾病, 严重肝功能异常, 遗传/妇科疾病导致闭经, 接受激素替代治疗。采集高血压、糖尿病、吸烟、饮酒史。根据 MHR 值 (以第 33 和第 66 百分位点为截点) 分为三组, 低 MHR 组: $MHR < 0.28$ ($n = 59$); 中 MHR 组: $0.28 \leq MHR \leq 0.43$ ($n = 61$); 高 MHR 组: $MHR > 0.43$ ($n = 60$)^[9, 12-13]。本研究方案经汕头市中心医院伦理委员会批准。

1.2 血液学检查

入组对象空腹 12 h, 次日采集肘静脉血, 采用 Beckman-Coulter LH780 血液分析仪检测外周血单核细胞计数、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数; 采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪检测血清 HDLC、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、总胆固醇、甘油三酯的水平。散射比浊法检测血清 C 反应

蛋白 (CRP) 水平。

1.3 冠状动脉造影和 SYNTAX 评分

入组对象接受选择性冠状动脉造影术 (Siemens Artis 数字减影血管造影系统), 依据 Judkins 标准进行多体位冠状动脉投照, 采用 “cinefilm” (CD-ROM using DICOM standards) 进行 SYNTAX 评分^[14]。根据冠状动脉优势型 (左优势型或右优势型), 冠状动脉分为 16 个节段并编号, 病变定义: 直径 ≥ 1.5 mm 血管目测管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 。按照每个病变累及的节段, 根据病变的严重程度 (完全闭塞、完全闭塞的时间、三叉病变、分叉病变、动脉开口病变、严重扭曲、病变长度 > 20 mm、严重钙化、血栓、弥漫性病变/小血管病变节段数) 进行评分, 低危 < 22 分, 中危 $23 \sim 32$ 分, 高危 > 33 ^[10]。采用 Calculator version 2.11: four-year outcomes 软件 (<http://www.syntaxscore.com>)^[10]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件 (International Business Machines Corporation, Chicago, IL, USA) 进行数据处理。正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 定性资料以频率表示, 符合正态性分布和方差齐性者, 多组间均数比较采用方差分析, 组间均数两两比较采用 LSD-t 检验。不符合正态性分布和方差齐性者, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 组间两两比较采用 Bonferroni 法。MHR 与 SYNTAX 评分相关性采用 Spearman 秩相关检验。采用多因素线性回归分析 (逐步回归方法), 以 SYNTAX 评分为应变量, 评价 MHR、白细胞计数、中性粒细胞计数、血清 CRP 水平与 SYNTAX 评分的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

研究入组 180 例绝经后女性冠心病患者, 低 MHR 组 ($MHR < 0.28$) 59 例, 中 MHR 组 ($0.28 \leq MHR \leq 0.43$) 61 例, 高 MHR 组 ($MHR > 0.43$) 60 例。三组患者年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史均无统计学差异 ($P > 0.05$)。高 MHR 组的 SYNTAX 评分 (25 ± 13 分) 高于低 MHR 组 (18 ± 13 分) 和中 MHR 组 (19 ± 12 分) ($P = 0.003$)。高 MHR 组的白细胞计数、中性粒细胞计数、血清 CRP 水平均高于低 MHR 组和中 MHR 组 ($P < 0.05$)。中 MHR 组的白细胞计数、中性粒细胞计数均高于低 MHR 组 ($P < 0.05$)。高 MHR 组的血清甘油三酯水平均高于低 MHR 组 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1. MHR 三分组冠心病绝经后女性基本临床资料

Table 1. Clinical characteristics and laboratory properties of the postmenopausal women with coronary atherosclerotic heart disease according to the three tertiles of monocyte to high-density lipoprotein-cholesterol ratio

项 目	低 MHR 组 (n=59)	中 MHR 组 (n=60)	高 MHR 组 (n=61)	P 值
年龄(岁)	66.59±9.23	67.98±8.19	70.13±8.25 ^a	0.077
高血压病史[例(%)]	43(73)	45(75)	45(74)	0.966
糖尿病病史[例(%)]	18(31)	23(38)	26(43)	0.381
吸烟史[例(%)]	2(3)	2(3)	8(13) ^{ab}	0.091
饮酒史[例(%)]	1(2)	0(0)	0(0)	0.357
SYNTAX 评分(分)	18±13	19±12	25±13 ^{ab}	0.003
白细胞(×10 ⁹ /L)	7.38±1.96	9.41±3.87 ^a	10.86±3.81 ^{ab}	<0.001
单核细胞(×10 ⁹ /L)	0.36±0.12	0.58±0.14 ^a	0.92±0.43 ^{ab}	<0.001
中性粒细胞(×10 ⁹ /L)	5.14±2.12	6.18±3.09	7.81±3.67 ^{ab}	<0.001
红细胞(×10 ¹² /L)	4.22±0.44	4.11±0.73	4.03±0.59 ^a	0.222
血小板(×10 ⁹ /L)	237.07±56.66	255.15±82.93	246.15±86.15	0.438
HDLc (mmol/L)	1.85±0.40	1.59±0.36 ^a	1.41±0.38 ^{ab}	<0.001
LDLC (mmol/L)	2.45±0.75	2.62±0.78	2.36±0.61	0.153
总胆固醇 (mmol/L)	5.85±1.38	6.00±1.55	5.33±1.19	0.025
甘油三酯 (mmol/L)	1.51±0.70	1.90±1.26	2.05±1.20 ^a	0.021
C 反应蛋白 (mg/L)	5.91±6.19	9.48±11.47	49.14±133.51 ^{ab}	<0.001

a 为 P<0.05,与低 MHR 组比较;b 为 P<0.05,与中 MHR 组比较。

2.2 MHR 与 SYNTAX 评分 Spearman 相关分析

Spearman 秩相关分析显示,MHR 与 SYNTAX 评分呈正相关关系($r=0.263$, $P<0.001$;图 1)。

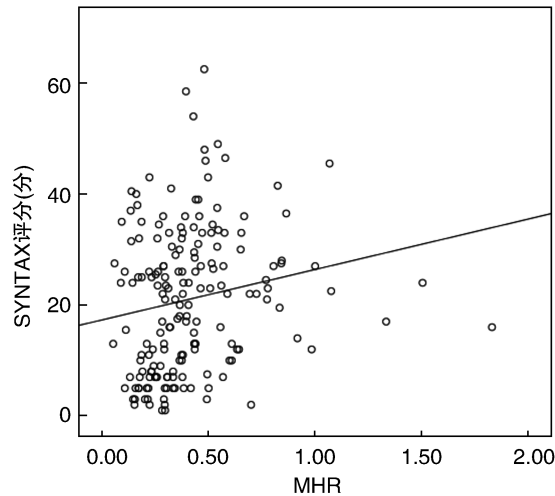


图 1. MHR 与 SYNTAX 评分的相关性 (n=180)

Figure 1. Correlation between monocyte to HDLC ratio and SYNTAX score (n=180)

2.3 MHR 与 SYNTAX 评分多重线性回归分析

多因素线性回归分析(逐步回归方法)结果提示 SYNTAX 评分受 MHR 的影响,冠状动脉病变严重程度与 MHR 密切相关(表 2)。

表 2. MHR 与 SYNTAX 评分回归模型参数估计结果

Table 2. Parameter estimation of regression model for monocyte to HDLC ratio and SYNTAX score

变量	非标准系数		标准系数 β	t	P
	β	标准误			
MHR	10.481	4.795	0.186	2.186	0.031
常数	16.908	2.323		7.576	<0.001

F=4.777,P=0.031,R²=0.034。

3 讨 论

本研究结果提示绝经后女性冠心病患者 MHR 与 SYNTAX 评分呈正相关关系,SYNTAX 评分受 MHR 的影响,随着 MHR 升高,绝经后女性冠状动脉 SYNTAX 评分升高。MHR 可用于预测绝经后女性冠心病患者冠状动脉病变的严重程度。

冠状动脉粥样硬化与炎症反应密切相关^[1]。冠状动脉血管内皮受损导致炎症细胞及炎症介质形成炎症反应,导致动脉粥样斑块形成及破裂、血栓形成^[1]。动脉粥样硬化病变的形成,尤其是“易损”斑块,与白细胞迁移和黏附有关^[4];而单核细胞,作为炎症相关细胞,参与冠状动脉粥样斑块的炎症过程,存在于动脉粥样斑块的巨噬细胞和泡沫细胞来自于单核细胞^[4-5]。沉积于冠状动脉血管内皮以低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)为

主的脂质颗粒诱导血循环中的单核细胞迁移到血管内皮下,单核细胞转化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂质颗粒^[15]。

HDLC 与冠心病和主要心血管事件(major cardiovascular events, MACE)密切相关^[6]。HDLC 有两个重要的作用:促进胆固醇逆向转运^[16]和调节炎症^[17]。高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)可抑制巨噬细胞的迁移和从巨噬细胞清除胆固醇^[18],具有抗炎作用^[17],抑制 LDL 的氧化^[19]。HDL 通过三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和三磷酸腺苷结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)两个信号通路参与胆固醇的逆向转运,转运巨噬细胞中多余胆固醇,阻止动脉粥样硬化的发生^[15]。当冠状动脉血管内皮的脂质颗粒超过了 HDL 的胆固醇转运能力,巨噬细胞出现凋亡,形成泡沫细胞,大量泡沫细胞聚集形成脂池导致动脉粥样硬化病变的形成和进展^[15]。因此,血循环中的单核细胞数量和 HDLC 浓度与冠状动脉粥样硬化的发生发展有着密切的关系。

MHR 是一个与炎症反应和氧化应激有关的指标^[7]。目前研究表明它是严重冠状动脉病变的独立预测因子,与 SYNTAX 评分^[8]和 Gensini 评分^[9]密切相关。2008 年欧洲心脏病学会议提出 SYNTAX 评分是一种新的根据冠状动脉病变解剖特点进行危险分层的积分系统,分低危(<22 分)、中危(23~32 分)和高危(>33 分)^[10]。SYNTAX 评分定量地评估冠状动脉疾病复杂性和进行预后评价,指导冠状动脉左主干病变、三支病变接受冠状动脉介入手术或冠状动脉旁路移植术的选择^[10]。MHR 预测高 SYNTAX 评分(≥ 23 分)的截点值是 24(该研究中单核细胞计数的单位为个/ μL , HDLC 的单位为 mg/dL),敏感性 66%,特异性 65.1%,MHR 可预测冠状动脉复杂病变^[8]。多个研究表明 MHR 可作为急性冠状动脉综合征患者的预后指标^[9,12-13]。一项对 2661 例急性冠状动脉综合征患者长达 31.6 月的随访研究结果显示,在住院期间和长期随访中,MHR 与 MACE、支架内血栓形成、非致死性心肌梗死和死亡显著相关^[9]。一项对 513 例急性 ST 段抬高型心肌梗死接受急诊冠状动脉介入治疗的住院患者的回顾性研究结果表明,高 MHR 值患者的住院死亡率和 MACE 发生率显著高于低 MHR 值患者,并采用多因素回归分析表明 MHR 可独立预测这部分患者的住院死亡率和 MACE 发生率^[12]。另一项临床研究结果显示 MHR 可预测急性 ST 段抬

高型心肌梗死患者的 5 年死亡率^[13]。MHR 还是慢性肾病患者致死性和非致死性心血管事件的独立预测因子^[20]。

综上所述,绝经后女性冠心病患者 MHR 与冠状动脉 SYNTAX 评分呈正相关,MHR 可预测绝经后女性冠心病患者冠状动脉病变严重程度。本研究存在不足,对 MHR 与绝经后女性冠心病患者冠状动脉病变发生和发展的具体机制尚待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2 045-051.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.中国心血管病报 2014 概要[J].*中国循环杂志*, 2015, 30(7): 617-622.
- [3] Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease in women: highlights for the clinician of the 2011 American Heart Association Guidelines [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(5): 419-422.
- [4] Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(2): 77-86.
- [5] Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1 384-391.
- [6] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis [J]. *Circulation*, 2013, 128(14): 1 504-512.
- [7] Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5): 476-482.
- [8] Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease [J]. *Herz*, 2016, 41(6): 523-529.
- [9] Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(11): 1 077-086.
- [10] Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5(1): 50-56.
- [11] Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coro-

- nary-artery atherosclerosis [J]. N Engl J Med, 2000, 343 (8): 522-529.
- [12] Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34 (2): 240-244.
- [13] Açıkgoz SK, Açıkgoz E, Şensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Cardiol J, 2016, 23 (5): 505-512.
- [14] Enbergs A, Dorszewski A, Luft M, et al. Failure to confirm ferritin and coeruleplasmin as risk factors for the extent of coronary arteriosclerosis [J]. Coron Artery Dis, 1998, 9(2-3): 119-124.
- [15] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(1): 48-60.
- [16] Ayaori M. Role of HDL in cholesterol efflux and reverse cholesterol transport [J]. Rinsho Byori, 2016, 64(1): 57-65.
- [17] Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (11): 2 071-077.
- [18] Kuwano T, Bi X, Cipollari E, et al. Overexpression and deletion of phospholipid transfer protein reduce HDL mass and cholesterol efflux capacity but not macrophage reverse cholesterol transport [J]. J Lipid Res, 2017, 58(4): 731-741.
- [19] Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3 [J]. J Lipid Res, 2000, 41(9): 1 495-508.
- [20] Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(8): 1 619-625.
- (此文编辑 许雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

英国《自然》杂志简介

《自然》(Nature)杂志,是世界上最早的国际性科技期刊,也是全世界最权威及最有名望的科学杂志之一。《自然》杂志以报道科学世界中的重大发现、重要突破为使命,要求科研成果新颖,引人注目,且该项研究在该领域之外具有广泛意义;无论是报道一项突出的发现,还是某一重要问题的实质性进展,均应使其他领域的科学家感兴趣。

《自然》杂志于1869年由约瑟夫·诺尔曼·洛克耶(Joseph Norman Locky)爵士创办,洛克耶是一位天文学家和氦的发现者之一,也是《自然》杂志的第一位主编(担任到1919年)。最早的编辑群受到科学大师托马斯·亨利·赫胥黎(Thomas Henry Huxley)的启发而集结。

《自然》杂志为周刊,其办刊宗旨是“将科学发现的重要结果介绍给公众,让公众尽早知道全世界自然知识的每一分支中取得的所有进展”。《自然》杂志每星期在全世界发行6万份,大约四分之一发行到图书馆和研究机构。

现在大多数科学期刊都专注于某一特殊领域,《自然》杂志是依然发表来自很多科学领域的研究论文的少数期刊之一;其他类似期刊有美国《科学》杂志和美国国家科学院院刊等。在许多科学研究领域,每年最重要、最前沿的研究结果是在《自然》杂志上以短文章形式发表的。

《自然》杂志的主要读者是从事研究工作的科学家,但期刊前部的文章概括使得一般公众也能理解期刊内最重要的文章。期刊开始部分的社论、新闻及专题文章报道科学家普遍关心的事物,包括最新消息、研究资助、商业情况、科学道德和研究突破等。期刊也介绍与科学研究有关的书籍和艺术。期刊的其余部分主要是研究论文,这些论文往往非常紧密,非常具有技术性。

在《自然》杂志上发表文章非常光荣,科学家在《自然》或《科学》上发表文章的竞争性也非常强。在《自然》杂志发表文章需要经过严格的同行评审,在发表前编辑会让在同一领域有威望、但与作者无关的其他科学家来检查和评判文章内容。

《自然》杂志在线投稿地址为:<http://mts-nature.nature.com/cgi-bin/main.plex>。

本刊编辑部综合整理