

单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与绝经后女性冠心病患者急性心力衰竭的关系

王莹¹, 吴少敏², 马贵洲¹, 蔡志雄¹, 郭海森¹

(汕头市中心医院 1. 心血管内科, 2. 康复医学科, 广东省汕头市 515031)

[关键词] 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值; 急性心力衰竭; 绝经后女性; 冠心病

[摘要] 目的 探讨入院时基线水平单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)与绝经后女性冠心病患者住院期间发生急性心力衰竭(AHF)的关系。方法 入组 2014 年 12 月—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 180 例,根据住院期间是否出现 AHF 分为两组:AHF 组($n=55$)和对照组($n=125$)。采用 Logistic 回归分析 MHR 与 AHF 的关系。结果 AHF 组 MHR 水平 $[0.48(0.31, 0.61)]$ 比对照组 $[0.35(0.23, 0.44)]$ 升高($P=0.005$)。Spearman 相关分析显示 MHR 与左心室射血分数(LVEF)呈负相关($r=-0.304, P=0.001$)。校正年龄后, MHR 与 LVEF 仍呈负相关($r=-0.215, P=0.005$)。MHR 预测绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的最佳截点是 0.367 7 (特异度 70.6%, 灵敏度 59.8%, 曲线下面积 0.646, 标准误 0.048, $P=0.003$, 95% CI 0.551 ~ 0.740)。多因素 Logistic 回归分析显示绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立危险因素包括 MHR(OR 2.560, 95% CI 1.141 ~ 5.743, $P=0.023$)、糖尿病(OR 2.245, 95% CI 1.012 ~ 4.977, $P=0.047$)、脑钠肽(OR 5.518, 95% CI 2.140 ~ 14.226, $P<0.001$)和血清肌酐(OR 1.014, 95% CI 1.001 ~ 1.026, $P=0.032$)。结论 MHR 是绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and acute heart failure in postmenopausal women with coronary heart disease

WANG Ying¹, WU Shaomin², MA Guizhou¹, CAI Zhixiong¹, GUO Haisen¹

(1. Department of Cardiology, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515031; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515031, China)

[KEY WORDS] monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; acute heart failure; postmenopausal women; coronary heart disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between baseline monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) and acute heart failure (AHF) in postmenopausal women with coronary heart disease (CHD). **Methods**

A cohort of 180 postmenopausal women was enrolled, who were diagnosed as CHD by coronary angiography in Shantou Central Hospital (Shantou, China) from December 2014 to July 2016. The patients were categorized into two groups: fifty-five patients with AHF in hospital as AHF group, one hundred and twenty-five patients without AHF as control group.

The relationship between MHR and AHF was assessed by Logistic regression analysis. **Results** MHR in AHF group ($0.48(0.31, 0.61)$) was higher than that in control group ($0.35(0.23, 0.44)$) ($P=0.005$). MHR was negatively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF) by Spearman rank correlation analysis ($r=-0.304, P=0.001$) and partial correlation analysis by controlling for age ($r=-0.215, P=0.005$). The optimal MHR cut-off level for predicting AHF in postmenopausal women with CHD was 0.367 7 (specificity 70.6%, sensitivity 59.8%, area under the ROC

[收稿日期] 2019-08-26

[修回日期] 2019-10-22

[基金项目] 2018 年度汕头市第六批医疗卫生科技计划(自筹经费类)项目(汕府科[2019]11 号-8);2019 年度汕头市第五批医疗卫生科技计划(财政资金支持类)项目(汕府科[2019]106 号-20);2018 年广东省科技创新战略专项资金(纵向协同管理方向)项目(汕府科[2018]157 号-42)

[作者简介] 王莹, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事冠状动脉粥样硬化性心脏病临床治疗和研究, E-mail 为 wangyingst@163.com。

curve 0.646, standard error 0.048, $P=0.003$, 95% CI 0.551 ~ 0.740). Multivariate Logistic regression analysis showed that the independent risk factors of AHF included MHR (OR 2.560, 95% CI 1.141 ~ 5.743, $P=0.023$), diabetes mellitus (DM) (OR 2.245, 95% CI 1.012 ~ 4.977, $P=0.047$), brain natriuretic peptide (BNP) (OR 5.518, 95% CI 2.140 ~ 14.226, $P<0.001$) and serum creatinine (OR 1.014, 95% CI 1.001 ~ 1.026, $P=0.032$).

Conclusion

MHR is an independent predictor of AHF during hospitalization in postmenopausal women with CHD.

中国绝经后女性冠心病发病率逐年上升,易出现严重冠状动脉病变,预后差,死亡率高。冠状动脉病变与炎症反应密切相关,炎症细胞及炎症介质参与动脉斑块形成、破裂和血栓形成^[1-2],可引起急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)^[3]。单核细胞参与冠状动脉斑块炎症过程,参与冠状动脉斑块发生发展的过程^[4-6]。高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)与冠心病的预后密切相关^[7],参与胆固醇的逆向转运和炎症调节^[8],可阻碍巨噬细胞的迁移并清除巨噬细胞内的胆固醇^[9]。

单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)是血浆单核细胞计数与血清 HDLC 水平的比值。MHR 是炎症氧化应激的指标及冠状动脉病变程度的独立预测因子^[10-11],可独立预测冠心病的预后^[12-15]。目前有多种心力衰竭相关的生物标志物,包括脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)和肌钙蛋白等,BNP 是与心室压力和容量负荷有关的生物标志物,肌钙蛋白则是与心肌损伤有关的生物标志物,目前与炎症和代谢有关的心力衰竭标志物尚存许多争议,尚无有关 MHR 与绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 相关性的报道。因此本研究探讨入院基线水平 MHR 与绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的相关性,为诊治绝经后女性冠心病合并 AHF 提供临床预测指标。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性连续入组 2014 年 12 月—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 180 例。绝经后的定义满足以下条件之一^[16]: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:①风湿性心脏瓣膜病、先天性心脏病、心肌炎、心包炎、主动脉夹层、肺动脉栓塞、川崎病;②感染性疾病、传染性疾病;③

自身免疫性疾病;④严重肝功能异常;⑤遗传/妇科疾病导致闭经;⑥接受激素替代治疗。根据住院期间是否出现 AHF 分为 AHF 组($n=55$)和对照组($n=125$)。

本研究为回顾性研究,由于属于观察性研究,对患者的诊断、治疗和预后无干预措施,以回顾患者既往住院病历资料作为研究内容,且难以获取患者的知情同意,因此在保证不泄露患者个人隐私和不影响患者后续诊断治疗的前提下,本研究方案经汕头市中心医院伦理委员会批准知情同意豁免。

1.2 急性心力衰竭诊断标准

本研究主要指急性左心衰竭^[3,17-19]:①临床表现:突然出现呼吸困难,端坐呼吸,夜间阵发性呼吸困难,双侧肺部可闻及啰音(包括湿性啰音和干性啰音),水肿;②呼吸频率 > 25 次/min 或 < 8 次/min;③无呼吸系统疾病病史。

1.3 一般临床资料收集

采集患者的基本资料包括年龄、性别、症状、生命体征、高血压病史、糖尿病(diabetes mellitus, DM)病史、吸烟史、饮酒史,入院时实验室检查结果包括白细胞(white blood cell, WBC)计数、红细胞(red blood cell, RBC)计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、HDLC、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、肌钙蛋白 I(troponin I, TnI)、BNP, 经胸超声心动图数据包括左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、缩短分数(fractional shortening, FS)、心输出量(cardiac output, CO)、每搏输出量(stroke volume, SV),及选择性冠状动脉造影术结果。MHR = 单核细胞计数($\times 10^9/L$)/HDLC (mmol/L)。冠状动脉病变定义^[20-25]:直径 ≥ 1.5 mm,血管管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 。冠状动脉 SYNTAX 评分 I 采用 Calculator version 2.11; four-year outcomes 软件(<http://www.syntaxscore.com>)评分^[20-25]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。符合正态性分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。非正态性分布计量资料以中位数及四分位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。计数资料以频率表示,组间比较最小理论频数 ≥ 5 采用 χ^2 检验、最小理论频数 < 1 采用 Fisher 精确检验。采用 Spearman 相关检验和校正年龄的偏相关检验评价 MHR 与 LVEF 的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定基线水平 MHR 预测绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的最佳截点,计算特异度、灵敏度、95% CI 和曲线下面积。采用多因素两分类 Logistic 回归分析评估绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立危险因素。纳入的危险因素包括:年龄、DM(无 DM 记为 1,有 DM 记为 2)、MHR(MHR < 0.3677 记为 1, MHR ≥ 0.3677 记为 2)、WBC、RBC、肌钙蛋白 I(肌钙蛋白 I $< 0.04 \mu\text{g/L}$ 记为 1,肌钙蛋白 I $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$ 记为 2)、BNP(BNP $< 100 \text{ ng/L}$ 记为 1, BNP $\geq 100 \text{ ng/L}$ 记为 2)、SCr 和

SYNTAX 评分 I(1~22 分记为 1, 23~32 分记为 2, > 32 分记为 3)。采用向前逐步回归模型构建 Logistic 回归模型,计算优势比(odds ratio, OR)和 95% CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时基线资料

本研究入组 180 例绝经后女性冠心病患者,其中 AHF 组 55 例,对照组 125 例。AHF 组患者年龄 $[70.38 \pm 7.14]$ 岁大于对照组 $[67.32 \pm 9.11]$ 岁, $P = 0.042$], DM 患病率(52.7%)高于对照组(30.4%, $P = 0.004$);两组高血压患病率、吸烟率和饮酒率差异无显著性($P > 0.05$);AHF 组 SYNTAX 评分 I $[29(10,34)]$ 高于对照组 $[21(11,27)]$ 分, $P = 0.001$]; AHF 组入院基线 MHR 水平 $[0.48(0.31, 0.61)]$ 高于对照组 $[0.35(0.23, 0.44)]$, $P = 0.005$]; AHF 组白细胞计数、单核细胞计数、SCr、空腹血糖、BNP、肌钙蛋白 I 均高于对照组($P < 0.05$),而红细胞计数低于对照组($P = 0.022$;表 1)。

表 1. 两组绝经后女性冠心病患者一般临床资料和实验室检查数据

Table 1. General clinical data and laboratory parameters of postmenopausal women with coronary heart disease in two groups

基线资料	对照组($n=125$)	AHF 组($n=55$)	P 值
年龄/(岁)	67.32 \pm 9.11	70.38 \pm 7.14	0.042
高血压/[例(%)]	93(74.4)	40(72.7)	0.814
糖尿病/[例(%)]	38(30.4)	29(52.7)	0.004
吸烟/[例(%)]	8(6.4)	7(12.7)	0.314
饮酒/[例(%)]	1(0.8)	0(0.0)	0.506
SYNTAX 评分 I/分	21(11,27)	29(10,34)	0.001
白细胞计数/ $(\times 10^9/\text{L})$	8.25(6.80,10.45)	8.30(7.20,12.00)	0.004
单核细胞计数/ $(\times 10^9/\text{L})$	0.55(0.40,0.70)	0.70(0.50,0.80)	0.013
红细胞计数/ $(\times 10^{12}/\text{L})$	4.20 \pm 0.49	3.93 \pm 0.77	0.022
血红蛋白/(g/dL)	125.01 \pm 12.94	120.42 \pm 17.95	0.054
血小板计数/ $(\times 10^9/\text{L})$	247.0(203.3,279.8)	265.0(203.0,304.0)	0.518
MHR	0.35(0.23,0.44)	0.48(0.31,0.61)	0.005
SCr/($\mu\text{mol/L}$)	71.2(63.0,78.9)	87.0(71.5,144.5)	< 0.001
HDLc/(mmol/L)	1.65(1.39,2.04)	1.46(1.22,1.84)	0.189
LDLc/(mmol/L)	2.41(2.02,2.81)	2.26(2.02,2.98)	0.145
TC/(mmol/L)	5.66 \pm 1.32	5.91 \pm 1.59	0.272
TG/(mmol/L)	1.30(1.07,1.84)	2.03(1.23,2.56)	0.163
空腹血糖/(mmol/L)	5.64(4.99,6.90)	6.99(5.18,9.76)	0.026
BNP/(ng/L)	90.4(32.6,359.4)	282.8(213.4,459.2)	< 0.001
肌钙蛋白 I/($\mu\text{g/L}$)	0.030(0.007,1.167)	3.89(0.955,17.112)	< 0.001

2.2 经胸超声心动图资料和相关分析

AHF 组 LVEF 和 FS 均低于对照组 ($P<0.001$; 表 2)。Spearman 相关检验结果显示 MHR 与 LVEF 呈负相关($r=-0.304, P=0.001$), 与 FS 也呈负相关

($r=-0.337, P<0.001$)。校正年龄后, MHR 与 LVEF($r=-0.215, P=0.005$) 和 FS($r=-0.228, P=0.003$) 仍呈负相关。

表 2. 两组绝经后女性冠心病患者超声心动图检查数据

Table 2. Echocardiography datas of postmenopausal women with coronary heart disease in two groups

参数	对照组 ($n=125$)	AHF 组 ($n=55$)	P 值
LVEF/%	64.2±9.1	54.1±13.6	<0.001
FS/%	37.00(33.08,41.83)	32.00(24.00,36.00)	<0.001
CO/(L/min)	4.93±1.63	4.90±1.70	0.915
SV/mL	63.90±16.00	58.49±25.85	0.231
LAD/mm	35.9±5.7	36.6±5.2	0.439
LVEDD/mm	46.5±5.4	47.4±6.8	0.352

2.3 ROC 曲线和多因素两分类 Logistic 回归分析

ROC 曲线显示, 基线水平 MHR 预测绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的最佳截点为 0.367 7 (灵敏度为 59.8%, 特异度为 70.6%, ROC 曲线下面积为 0.646, 标准误 0.048, $P=0.003$, 95% CI 0.551 ~ 0.740; 图 1)。

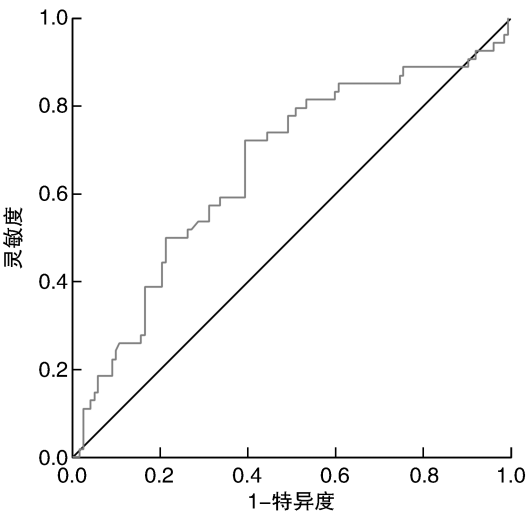


图 1. 绝经后女性冠心病患者基线水平 MHR 预测 AHF 的 ROC 曲线

Figure 1. Receiver operating characteristic curve of baseline MHR to predict AHF in postmenopausal women with coronary heart disease

多因素二分类 Logistic 回归分析显示, 绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立危险因素包括 MHR (OR 2.560, 95% CI 1.141 ~ 5.743, $P=0.023$)、DM (OR 2.245, 95% CI 1.012 ~ 4.977, $P=0.047$)、BNP (OR 5.518, 95% CI 2.140 ~ 14.226, $P<$

0.001) 和 SCr (OR 1.014, 95% CI 1.001 ~ 1.026, $P=0.032$) (表 3)。回归方程为 $\text{Logit}(P) = -4.004 + 0.940X_{\text{MHR}} + 0.808X_{\text{DM}} + 1.708X_{\text{BNP}} + 0.014X_{\text{SCr}}$ ($\chi^2 = 43.400, P<0.001$)。

表 3. 绝经后女性冠心病患者 AHF 多因素两分类 Logistic 回归分析模型

Table 3. Multivariate binary Logistic regression model for AHF in postmenopausal women with coronary heart diseases

变量	β 值	P 值	OR 值	95% CI
MHR	0.940	0.023	2.560	1.141 ~ 5.743
DM	0.808	0.047	2.245	1.012 ~ 4.977
BNP	1.708	<0.001	5.518	2.140 ~ 14.226
SCr	0.014	0.032	1.014	1.001 ~ 1.026
常数	-4.004	<0.001	0.018	

3 讨论

本研究结果显示绝经后女性冠心病患者入院基线 MHR 水平与住院期间急性心力衰竭发生密切相关。绝经后女性冠心病患者 AHF 组 MHR 水平高于对照组; MHR 与 LVEF 和 FS 呈负相关关系。多因素二分类 Logistic 回归分析结果提示 MHR、DM、BNP 和 SCr 是绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立危险因素。

单核细胞作为白细胞中的一种类型, 参与了冠状动脉粥样硬化斑块的炎症反应过程^[4]。动脉粥样硬化斑块的形成, 尤其是“易损”斑块, 与单核细胞的迁移和黏附密切相关^[2,4]。单核细胞可进入动

脉粥样硬化斑块^[4-5],存在于动脉硬化斑块中的一些巨噬细胞和泡沫细胞可能来源于单核细胞^[4]。存在于冠状动脉血管内皮细胞的脂质颗粒主要成分为低密度脂蛋白;这些脂质颗粒诱导血循环中的单核细胞迁移进入血管内皮细胞;这部分单核细胞转化为巨噬细胞,吞噬脂质颗粒;高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)转运巨噬细胞中过量的胆固醇;当冠状动脉内皮脂质颗粒高于 HDL 的胆固醇转运能力时,巨噬细胞就可能出现细胞凋亡和泡沫细胞的形成;泡沫细胞积聚成脂质池,导致动脉粥样硬化病变的形成和发展^[26]。血循环中的单核细胞是稳定型冠心病和急性心肌梗死预后的独立危险因素^[6]。单核细胞亚群的绝对细胞计数对心力衰竭门诊患者预后分层评估优于单核细胞百分比^[27]。然而,EVEREST 试验^[28]的事后分析显示,少数心力衰竭住院患者单核细胞计数增加,且与出院后预后不良相关,但单核细胞计数不能预测校正了基线临床危险因素的全因死亡率或心血管死亡率。

HDLC 与冠心病和主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)密切相关^[7]。此外,在 LDLC 低于 60 mg/dL 的患者中,HDLC 与冠状动脉风险呈负相关^[29]。在冠心病患者中,HDLC 起到以下作用:促进胆固醇逆向转运^[26]和调节炎症^[8]。糖尿病合并 HDLC 低水平是发生心力衰竭的高危因素^[30]。HDL 通过抑制 CD11b 的激活,对单核细胞具有抗炎作用^[31];此外,HDL 还可以抑制 LDLC 的氧化^[32]。HDLC 水平降低是心力衰竭发生的重要预测因子^[33]。HDLC 低水平人群心力衰竭发生风险比 HDLC 在理想水平人群高 40%;HDLC 低水平人群心力衰竭的人群归因风险为 15%^[33]。心力衰竭患者的 HDL 功能明显受损^[34]。一项研究表明,血循环中 HDL 小颗粒低水平状态与 AHF 患者 3 个月死亡率相关^[35]。HDLC 水平与冠心病合并心力衰竭患者因心力衰竭再次入院率和全因死亡率呈负相关^[36]。冠心病合并射血分数降低的心力衰竭患者,HDLC 水平较高,生存率较高^[37]。

MHR 从一定程度反映体内炎症反应、氧化应激和代谢情况^[38],是冠状动脉病变严重程度的独立预测因子,与 SYNTAX 评分^[10]和 Gensini 评分^[11]密切相关。严重的冠状动脉病变可以导致 AHF。冠状动脉“慢血流”患者 MHR 水平高于冠状动脉造影正常患者^[38]。MHR 水平升高与急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)接受直接冠状动脉介入治疗患者出现“无复

流”相关^[39]。MHR 可作为稳定型冠心病和急性冠状动脉综合征患者预后预测因子^[10-11]。MHR 是 STEMI 患者住院死亡率、长期死亡率和 MACE 发生率的独立预测因子^[12-13]。MHR 是慢性肾病患者发生致命和非致命 MACE 的独立预测因子^[40]。本研究结果显示 MHR 是绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立预测因子。冠心病是导致 AHF 的主要病因,冠心病的临床病情严重程度和长期预后与左心室功能密切相关。预测 AHF 的发生对预测冠心病预后具有重要意义。此外,MHR 具有检查成本低且易于检测的优势。

综上所述,MHR 是绝经后女性冠心病患者住院期间发生 AHF 的独立预测因子。本研究尚存在不足,对 MHR 与绝经后女性冠心病患者 AHF 发生的相关机制需待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [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): 1384-1391.
- [6] Afiune Neto A, Mansur Ade P, Avakian SD, et al. Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease [J]. Arq Bras Cardiol, 2006, 86(3): 240-244.
- [7] 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): 1504-1512.
- [8] Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(4): 222-232.
- [9] Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk [J]. BBA Clin, 2015, 3: 175-188.
- [10] 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.
- [11] 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): 1077-1086.
- [12] Karatas MB, Canga 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] Acikgöz SK, Acikgöz E, Sensoy 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] Zhang Y, Li S, Guo YL, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography [J]. *Ann Med*, 2016, 48(5): 305-312.
- [15] 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): 1619-1625.
- [16] Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(8): 522-529.
- [17] Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(2): 142-151.
- [18] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [19] Yamamoto T, Takeda S, Sato N, et al. Noninvasive ventilation in pulmonary edema complicating acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2012, 76(11): 2586-2591.
- [20] Leung WH, Sanders W, Alderman EL. Coronary artery quantitation and data management system for paired cineangiograms [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1991, 24(2): 121-134.
- [21] Enbergs A, Dorszewski A, Luft M, et al. Failure to confirm ferritin and ceruloplasmin as risk factors for the extent of coronary atherosclerosis [J]. *Coron Artery Dis*, 1998, 9(2-3): 119-124.
- [22] Hsia J, Alderman EL, Verter JI, et al. Women's angiographic vitamin and estrogen trial: design and methods [J]. *Control Clin Trials*, 2002, 23(6): 708-727.
- [23] Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance [J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 201-206.
- [24] Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5(1): 50-56.
- [25] Karadeniz M, Duran M, Akyel A, et al. High sensitive CRP level is associated with intermediate and high Syntax score in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(4): 377-380.
- [26] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(1): 48-60.
- [27] Elchinova E, Teubel I, Roura S, et al. Circulating monocyte subsets and heart failure prognosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204074.
- [28] Greene SJ, Harinstein ME, Vaduganathan M, et al. Prognostic value of monocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(11): 1657-1662.
- [29] deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(1): 49-55.
- [30] Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, et al. Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: multiethnic study of atherosclerosis [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 371-378.
- [31] 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): 2071-2077.
- [32] 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): 1495-1508.
- [33] Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham heart study [J]. *Circulation*, 2009, 120(23): 2345-2351.
- [34] Oberbach A, Adams V, Schlichting N, et al. Proteome profiles of HDL particles of patients with chronic heart failure are associated with immune response and also include bacteria proteins [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453: 114-122.
- [35] Potocnjak I, Degoricija V, Trbusic M, et al. Serum concentration of HDL particles predicts mortality in acute heart failure patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46642.
- [36] Zhao Q, Li J, Yang J, et al. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(9): e6094.
- [37] Cai A, Li X, Zhong Q, et al. Associations of high HDL cholesterol level with all-cause mortality in patients with heart failure complicating coronary heart disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e3974.
- [38] Canpolat U, Cetin 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.
- [39] Balta S, Celik T, Ozturk C, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(8): 1542-1547.
- [40] 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): 1619-1625.