

白细胞分类计数在急性冠状动脉综合征预后评估中的研究进展

吕俊兴, 许海燕

(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院冠心病诊治中心 国家心血管病中心, 北京市 100037)

[关键词] 白细胞分类计数; 急性冠状动脉综合征; 预后; 预测; 炎症反应

[摘要] 急性冠状动脉综合征(ACS)是冠心病的一种严重类型, 有较高的发病率及死亡率。炎症反应在 ACS 发生发展中起到重要作用, 在临床实践中, 监测炎症相关因子有利于对 ACS 患者进行危险分层及预后评估。一些研究显示血白细胞分类计数可能成为临床评估 ACS 患者预后情况的可靠炎症指标之一。本文就白细胞分类计数在 ACS 预后预测中的研究进展作一综述。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Research progress of leukocyte differential count in prognosis evaluation of acute coronary syndrome

LÜ Junxing, XU Haiyan

(Department of Cardiology, Fuwai Hospital & National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] leukocyte differential count; acute coronary syndrome; prognosis; prediction; inflammatory response

[ABSTRACT] Acute coronary syndrome (ACS) is a serious type of coronary heart disease, which has high morbidity rate and mortality rate. Inflammation plays an important role in the initiation and development of ACS. In clinical practice, monitoring inflammation related factors is conducive to risk stratification and prognosis evaluation of ACS patients. Some studies have shown that leukocyte differential count may be one of the reliable inflammatory markers for clinical evaluation of prognosis in patients with ACS. This article reviews the research progress of leukocyte differential count in predicting the prognosis of ACS.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的一种严重类型, 主要包括急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)3 种。众多研究^[1]表明, 炎症反应在 ACS 发生、发展和转归中起到重要作用。外周白细胞总数与 ACS 预后的关系已为众多研究所证实, 而血白细胞分类

计数作为临床最常用于监测机体免疫及炎症状态的指标, 近年来被发现可以用于 ACS 早期危险分层及预后评估^[2]。由于血白细胞分类计数兼具快速准确、简单易行的优势, 这类指标可能成为临床评估 ACS 患者预后情况不可或缺的因素。目前, 国内外针对该问题的真实世界大样本研究相对较少, 故仍未形成通过白细胞分类计数进行预后评估的共识和实际应用标准。本文就白细胞分类计数在 ACS 预后价值中的研究进展作一综述。

[收稿日期] 2020-06-12

[修回日期] 2020-07-25

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划项目(2011BAI11B02)

[作者简介] 吕俊兴, 硕士研究生, 研究方向为冠心病和心脏瓣膜病的临床研究, E-mail 为 lvjunxing1996@126.com。通信作者许海燕, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病和心脏瓣膜病的临床研究, E-mail 为 xuhaiyan@fuwaihospital.org。

1 白细胞分类计数在 ACS 预后评估中的作用

白细胞分类计数用于 ACS 预后评估具有理论和实践两方面基础。从疾病发生机制角度来说,一系列研究证实了各类白细胞在脂质代谢和血管炎症反应方面的重要作用。以单核/巨噬细胞系统为例,巨噬细胞可通过 ATP 结合盒转运体 A1 及 ATP 结合盒转运体 G1 介导巨噬细胞内胆固醇流出参与胆固醇逆向转运,干预该过程可促进动脉粥样硬化病变形成^[3];对于血管病变局部而言,巨噬细胞与斑块稳定性密切相关^[4]。另一方面,在临床实践中,常可观察到 ACS 患者起病初期中性粒细胞等白细胞指标显著升高,这些指标较灵敏地反映了机体炎症及应激状态,对系统性评估疾病严重程度有一定参考价值。

1.1 中性粒细胞

中性粒细胞是急性炎症反应的重要组成部分,临床上常被用于评估感染、肿瘤等疾病严重程度及治疗效果。一些体外或动物实验证实,中性粒细胞在 ACS 发生发展过程中起重要作用,其不仅参与斑块形成与破裂,还能够在局部释放氧自由基,介导心肌坏死或加重再灌注损伤。

一系列研究分别探索了中性粒细胞计数对接受溶栓或介入治疗 ACS 患者的预后价值。O'Donoghue 等^[5]研究显示,在经溶栓治疗的 STEMI 患者中,中性粒细胞计数对 30 天充血性心力衰竭和心血管死亡风险有很好的预测效果,而基线单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)未被发现与近期临床结局相关,基于氯吡格雷在高中性粒细胞患者中效果降低的事实,该研究指出,评估中性粒细胞水平可能有利于指导抗血小板治疗用药。针对接受介入治疗患者的研究表明^[6-7],中性粒细胞水平能够反映心肌梗死面积,且对直接经皮冠状动脉介入治疗(primary percutaneous coronary intervention, PPCI)后冠状动脉血流改善情况有一定预测价值。Dragu 等^[2]研究源于为分析急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者临床结局与炎症标志物关系而设计的前瞻性队列,该研究显示,高中性粒细胞计数与全因死亡风险升高显著相关,进一步校正左心室射血分数、C 反应蛋白等变量后,高中性粒细胞计数仍保持为院外死亡的独立预测因子。中性粒细胞计数对全球急性冠状动脉事件注册(global registry of acute coronary event, GRACE)评分

等传统危险评分的补充效果,进一步证实了其在短期及长期 STEMI 患者临床结局预测中的实际应用价值^[8]。近年来,利用机器学习方法预测 ACS 患者短期不良事件风险的研究^[9]也提示,中性粒细胞计数是可以用于 ACS 预后评估的一个指标。

中性粒细胞计数在 ACS 预后评估方面的作用也存在一定争议。近年来,中性粒细胞被发现心脏修复和心功能恢复过程中起重要作用^[10],而试图通过调节中性粒细胞治疗心肌梗死的研究并没有取得预想中的成功,故在此基础上有学者提出,可能仅在处于相对高白细胞和中性粒细胞水平的患者中,这类指标才能反映 ACS 不良事件的发生风险。

1.2 淋巴细胞

淋巴细胞广泛参与 ACS 炎症反应过程。以 T 淋巴细胞为例,一系列研究揭示了调节性 T 细胞通过限制过度炎症反应发挥稳定斑块、减少梗死后不良重塑的作用。CD4⁺T 细胞在 ACS 中的作用也得到广泛关注,Hofmann 等^[11]在小鼠心肌梗死模型中观察到 CD4⁺T 细胞激活对梗死心肌有促进损伤愈合的效果。此外,外周血淋巴细胞在血运重建前后的变化也提示了其用于临床预后判断的可能。

Zouridakis 等^[12]较早发现淋巴细胞的临床预后效果,在 UA 患者中,淋巴细胞计数降低提示更高的心血管不良事件风险,与中性粒细胞或单核细胞比较,淋巴细胞可能提供更有价值的预后信息。Dragu 等^[2]分析了淋巴细胞水平对 AMI 患者长期不良事件的预测效果,多因素分析结果显示淋巴细胞降低是远期死亡风险的独立预测因子。Boag 等^[13]研究发现 STEMI 患者介入治疗后 90 min 内 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞及循环 T 细胞总数均显著降低,与之相反,在 NSTEMI 患者中,介入治疗前后淋巴细胞水平变化不明显;通过回顾性分析 1 377 名 STEMI 患者,该研究发现淋巴细胞偏低患者有更高远期死亡率,COX 回归分析显示,低淋巴细胞是更高死亡风险的独立预测因子。除预测 ACS 不良事件风险外,尚有研究指出在无心电图和肌钙蛋白病理性改变的急性胸痛患者中,淋巴细胞降低与远期心血管不良事件高风险有关^[14]。

淋巴细胞在 ACS 中作用与调节机制是一个基础医学研究热点,由于急诊再灌注治疗后淋巴细胞与心肌修复的相关性,研究者认为在揭示其内在机制后,可能通过主动干预达到减少介入治疗再灌注损伤、提高血管再通效果和改善心脏功能的目的。但是,淋巴细胞计数本身作为临床 ACS 预后评估的

潜在指标,其真实效果存在争议。部分研究显示,淋巴细胞计数在预后评估中的表现欠佳,明显低于中性粒细胞等血细胞指标的预测价值^[5,7],故一般而言,淋巴细胞较少作为单独的 ACS 预后评估因子,其预后价值在 NLR 等复合指标中被放大,且充分体现出来。

1.3 单核细胞

现代免疫学根据 CD14 及 CD16 表达水平不同,将单核细胞分为经典型单核细胞、中间型单核细胞以及非经典型单核细胞等亚群。单核细胞不仅是参与粥样硬化形成和斑块破裂的关键炎症细胞,也参与梗死后损伤修复过程。早期研究^[15]发现以小干扰核糖核酸干预单核细胞 CC 类趋化因子受体 2 可以减少炎症性单核细胞数量,减弱梗死区域炎症反应,进而促进梗死心肌愈合。Ruparelia 等^[16]在小鼠心肌梗死模型和 STEMI 患者外周血中观察到单核细胞升高,而这种变化与心肌梗死面积显著相关。以上研究结果共同提示早期循环单核细胞测定对心肌梗死患者可能存在预后价值。

较多研究关注外周血单核细胞对接受介入治疗患者不良事件风险的预测效果。Maekawa 等^[17]对 149 名经导管冠状动脉成形术后 AMI 患者进行研究,发现外周单核细胞计数升高是左心室功能失调的独立预测因子,而在远期预后方面,COX 回归分析显示,单核细胞计数峰值 ≥ 900 个/ mm^3 是包括因心力衰竭再入院、再发心肌梗死和心源性死亡在内心脏事件的独立预测因子。Zhou 等^[18]通过对血单核细胞进行流式分型,进一步探索了不同单核细胞亚群对 PPCI 术后 STEMI 患者的 2 年预后价值,该研究发现校正左心室射血分数等因素后,中间型单核细胞升高是包括心血管死亡、非致死缺血性卒中、再发心肌梗死、急诊或再次血运重建和心力衰竭再住院在内不良事件的独立预测因子。单核细胞升高对于 AMI 和经冠状动脉造影患者死亡风险的预测作用有助于进一步识别高危人群,有针对性地指导用药,提升疾病总体管理效率^[19]。除主要不良心血管事件风险预测外,也有研究关注单核细胞计数用于评估梗死后心功能状况^[20]、ACS 患者病变复杂程度以及斑块负荷中的作用。

早期研究侧重于分析外周单核细胞总数与 ACS 预后的关系,而随着对冠心病炎症机制认识加深,不同单核细胞亚群与 ACS 关系成为新的研究方向。当前,已有一些研究初步探索了中间型单核细胞对 STEMI 患者不良事件的预测作用^[18,21],尚需更多研究进一步阐明不同单核细胞亚群对 ACS 患者的预

后价值。

1.4 嗜酸性粒细胞

研究^[22-23]表明,AMI 患者外周血嗜酸性粒细胞水平显著低于 UA 和无冠心病人群,这可能是由于心肌梗死应激后皮质类固醇激素水平上升以及参与冠状动脉血栓形成等多种因素引起。而一些小样本研究^[23]提示嗜酸性粒细胞对包括 STEMI 在内的介入治疗后不良事件风险有一定预测能力。一项纳入 8 943 名 3 支病变冠心病患者、中位随访时间 7.5 年的研究发现^[24],发生主要不良心脑血管事件患者嗜酸性粒细胞水平较高,多因素 COX 回归分析进一步显示,嗜酸性粒细胞是全因死亡及包含全因死亡、心肌梗死、卒中在内主要心脑血管不良事件的独立预测因子。尚需更多研究证实嗜酸性粒细胞在 ACS 患者中的预后价值。

1.5 中性粒细胞/淋巴细胞比值

到目前为止,NLR 是研究最为深入、拥有证据最多、也是被广泛认可对 ACS 预后具有确切价值的白细胞指标。在初期,有研究指出在某些重症患者中,利用中性粒细胞和淋巴细胞反向变化的特征,可以将二者比值作为快速评估疾病严重程度的指标。其后,Horne 等^[25]在不包括 AMI 的冠心病人群中考察了不同类群白细胞计数对心血管风险的预测效果,结果显示 NLR 升高是该研究中预测风险的最佳指标。早期的研究使人们认识到 NLR 可以较好地反映机体急性或慢性炎症状态,后续有研究进一步考察了其用于 ACS 等心血管疾病预后评估的效果。

对于经介入治疗的心肌梗死患者,一系列研究^[26-28]先后验证了 NLR 预测短期或长期不良事件的价值,其效果独立于高敏 C 反应蛋白等炎症因子^[29]。除预测不良事件外,NLR 还被发现可以用于预测介入治疗后无复流和造影剂诱导的急性肾损伤^[30-31]。在非 ST 抬高型急性冠状动脉综合征、ACS 患者总体以及高龄人群中,NLR 也保持一定的预后价值^[32-35]。2018 年,一项针对 NLR 预后价值的荟萃分析^[36]结果显示,NLR 是 STEMI 患者风险评估的可靠指标之一。

NLR 对现有的 ACS 预后评估系统可能有一定的提升效果。Tamhane 等^[34]的研究提示,在不同 GRACE 评分层级内,NLR 仍然有进一步进行危险分层的潜力;Azab 等^[35]控制 GRACE 评分后,平均 NLR 仍是 NSTEMI 患者近期和远期死亡风险的独立预测因子。后续一些研究也探索了 NLR 对其他预

后评估系统的改进价值。

与其他白细胞指标相比, NLR 具有非常明显的优势。一方面, NLR 有复合指标的优点, 兼具中性粒细胞和淋巴细胞在 ACS 预后评估中的效果, 不易受脱水等机体状态干扰; 另一方面, 关于 NLR 的研究时间长, 循证医学证据更加充分。但仍需注意的是, 目前 NLR 用于风险划分的最佳界值没有定论, 一些小样本研究基于受试者工作特征曲线法得到的结果不足以在更大范围内进行推广。此外, 在 ACS 急性期, 中性粒细胞和淋巴细胞的相对改变不一致, 因此还需要更多研究以确定最佳采血时间。

1.6 单核细胞/淋巴细胞比值

单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)(在一些研究中被定义为淋巴细胞/单核细胞比值), 是结合单核细胞和淋巴细胞的复合指标, 被发现可以用于恶性肿瘤预后评估。研究发现 MLR 在 ACS 患者近期或远期心血管不良事件风险评估上有一定价值^[37-38]。MLR 也可以协助判断 NSTEMI 患者冠状动脉病变严重程度, 其效果明显优于单独应用单核细胞或淋巴细胞^[39]。

对单核细胞亚群的深入研究进一步揭示了单核巨噬细胞系统在 ACS 中发挥作用的内在机制, 为限制心肌损伤、改善心室功能提供了潜在的治疗靶点, 同时也使该类血液学指标在疾病预后评估上的效果有了进一步提升的可能。但目前来讲, 尚需开展更多针对单核细胞和 MLR 用于冠心病预后评估的研究, 为推进该指标进入临床应用提供更加充分的证据。

1.7 其他白细胞相关指标

一些指标将不同白细胞类群与其他 ACS 相关风险预测因子结合起来, 如血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、平均血小板体积/淋巴细胞比值等。相对于单纯进行风险评估, 这些指标也有一些其他应用潜力, 以 PLR 为例, 除预测不良事件风险外, 尚可能有指导抗血小板用药的作用^[40]。

2 白细胞分类计数用于 ACS 预后评估的优势

白细胞分类计数用于 ACS 预后评估有其独特的优势。第一, ACS 二级预防是改善患者远期预后、降低再住院率的重中之重, 而有效的二级预防很大程度上依赖于社区和基层医疗机构疾病综合管理效率。目前, 血细胞指标已成为包括社区卫生

中心在内各级医院普遍开展的常规检验项目, 以白细胞分类计数作为预后评估工具, 有利于在基层医疗机构水平监测患者疾病状态以及预测心肌梗死后再发不良事件风险, 提升疾病二级预防效果。第二, 白细胞分类计数具有快速、廉价和可重复性高的特点, 适用于急性期的动态风险评估。第三, 某些白细胞指标在近期、远期预后方面的作用已较为确切, 这些指标可以在一定程度上反映心功能情况, 可能提供相较左心室射血分数等心功能评价指标的不同信息。第四, 本质上, 作为一种反映机体炎症状态的工具, 白细胞分类计数的预测价值可能独立于高敏 C 反应蛋白等炎症指标, 如 NLR 在许多研究中体现出的效果。第五, 从实际预测效果来看, 该类指标对目前临床常用的危险评分系统有额外的预后评估价值, 同时也可以作为经典生物标志物的补充。

3 总结与展望

随着对冠心病炎症机制认识的不断加深, 白细胞与 ACS 关系的研究产生许多新的成果。一方面, 中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等在动脉粥样硬化斑块形成、破裂或心肌修复中作用机制的探索已取得阶段性进展, 可能使免疫调节成为提高冠心病治疗效果的新方法; 另一方面, 白细胞分类计数可能成为一种简便、快速的危险分层和预后评估方式, 为 ACS 治疗提供新的循证医学指导证据。

目前来说, 白细胞分类计数应用于临床的主要障碍在于缺乏对最佳界值的共识, 因此相对于在不同小样本患者中验证其效果, 开展真实世界多中心、大人群研究是更为紧迫的任务。考虑到现阶段已有研究的局限性, 后续研究除探索最佳界值外, 还需明确最佳采样时间及考察白细胞分类计数用于动态预后评估的可行性。在研究设计和实施过程中, 应尽可能多地纳入心肌梗死相关标志物, 除高敏 C 反应蛋白等炎症指标外, 也应收集如肌钙蛋白等标志物, 以进一步确立白细胞相关指标在预后评估体系中的地位。此外, 研究应关注白细胞分类计数与 GRACE 评分等传统 ACS 危险评分的关系, 以评估其对于现有危险分层工具的实际补充价值。最后需要指出, 分析白细胞预后评估效果的研究排除了处于其他炎症疾病或肿瘤等状态的患者, 而在实际情况中, 血常规结果受众多因素的影响, 应持谨慎态度, 结合具体情况进行解读。

[参考文献]

- [1] PRABHU S D, FRANGOIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (1): 91-112.
- [2] DRAGU R, HURI S, ZUCKERMAN R, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196 (1): 405-412.
- [3] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28 (1): 74-80.
- [4] DI GREGOLI K, MOHAMAD ANUAR N N, Bianco R, et al. MicroRNA-181b controls atherosclerosis and aneurysms through regulation of TIMP-3 and elastin [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (1): 49-65.
- [5] O'DONOGHUE M, MORROW D A, CANNON C P, et al. Association between baseline neutrophil count, clopidogrel therapy, and clinical and angiographic outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolytic therapy [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (8): 984-991.
- [6] TAKAHASHI T, HIASA Y, OHARA Y, et al. Relationship of admission neutrophil count to microvascular injury, left ventricular dilation, and long-term outcome in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2008, 72 (6): 867-872.
- [7] CHIA S, NAGURNEY J T, BROWN D F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103 (3): 333-337.
- [8] ZHANG S, WAN Z, ZHANG Y, et al. Neutrophil count improves the GRACE risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241 (2): 723-728.
- [9] PIESZKO K, HICZKIEWICZ J, BUDZIANOWSKI P, et al. Machine-learned models using hematological inflammation markers in the prediction of short-term acute coronary syndrome outcomes [J]. *J Transl Med*, 2018, 16 (1): 334.
- [10] HORCKMANS M, RING L, DUCHENE J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (3): 187-197.
- [11] HOFMANN U, BEYERSDORF N, WEIRATHER J, et al. Activation of CD4⁺ T lymphocytes improves wound healing and survival after experimental myocardial infarction in mice [J]. *Circulation*, 2012, 125 (13): 1652-1663.
- [12] ZOURIDAKIS E G, GARCIA-MOLL X, KASKI J C. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86 (4): 449-451.
- [13] BOAG S E, DAS R, SHMELEVA E V, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (8): 3063-3076.
- [14] NÚÑEZ J, SANCHIS J, BODÍ V, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206 (1): 251-257.
- [15] MAJMUDAR M D, KELIHER E J, HEIDT T, et al. Monocyte-directed RNAi targeting CCR2 improves infarct healing in atherosclerosis-prone mice [J]. *Circulation*, 2013, 127 (20): 2038-2046.
- [16] RUPARELIA N, GODEC J, LEE R, et al. Acute myocardial infarction activates distinct inflammation and proliferation pathways in circulating monocytes, prior to recruitment, and identified through conserved transcriptional responses in mice and humans [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (29): 1923-1934.
- [17] MAEKAWA Y, ANZAI T, YOSHIKAWA T, et al. Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (2): 241-246.
- [18] ZHOU X, LIU X L, JI W J, et al. The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction: associations with 2-year cardiovascular events [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (18): e3466.
- [19] GIJSBERTS C M, ELLENBROEK G H, TEN BERG M J, et al. Routinely analyzed leukocyte characteristics improve prediction of mortality after coronary angiography [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23 (11): 1211-1220.
- [20] MARIANI M, FETIVEAU R, ROSSETTI E, et al. Significance of total and differential leucocyte count in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (21): 2511-2515.
- [21] SHANTSILA E, GHATTAS A, GRIFFITHS H R, et al. Mon2 predicts poor outcome in ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Intern Med*, 2019, 285 (3): 301-316.
- [22] JIANG P, WANG D Z, REN Y L, et al. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (2): 101-106.
- [23] KONISHI T, FUNAYAMA N, YAMAMOTO T, et al. Prognostic value of eosinophil to leukocyte ratio in patients

- with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(8): 827-840.
- [24] ZHAO X, JIANG L, XU L, et al. Predictive value of in-hospital white blood cell count in Chinese patients with triple-vessel coronary disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(8): 872-882.
- [25] HORNE B D, ANDERSON J L, JOHN J M, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1638-1643.
- [26] AKPEK M, KAYA M G, LAM Y Y, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(5): 621-627.
- [27] ARBEL Y, SHACHAM Y, ZIV-BARAN T, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(10): 1177-1182.
- [28] HONG D, CHOI K H, SONG Y B, et al. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9646.
- [29] SEN N, AFSAR B, OZCAN F, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 203-210.
- [30] KURTUL A, YARLIOGLU M, CELIK I E, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the no-reflow phenomenon in patients who underwent a primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(8): 706-712.
- [31] KAYA A, KAYA Y, TOPÇU S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Angiology*, 2014, 65(1): 51-56.
- [32] DINIZ L R, DE LIMA S G, DE AMORIM GARCIA J M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor in older people with acute coronary syndrome[J]. *Angiology*, 2019, 70(3): 264-271.
- [33] GUO T M, CHENG B, KE L, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(2): 354-359.
- [34] TAMHANE U U, ANEJA S, MONTGOMERY D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6): 653-657.
- [35] AZAB B, ZAHER M, WEISERBS K F, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(4): 470-476.
- [36] ZHANG S, DIAO J, QI C, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a Meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 75.
- [37] WANG Q, MA J, JIANG Z, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(34): e7897.
- [38] KIRIS T, ÇELİK A, VARIŞ E, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2017, 68(8): 707-715.
- [39] CHEN H, LI M, LIU L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26): e16267.
- [40] EFE E, KOCAYIĞIT I, TÜRKER P M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio but not neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome[J]. *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(4): 355-359.
- (此文编辑 曾学清)