

基线外周血循环单核细胞水平对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后长期死亡风险的影响

潘颖¹, 郑颖颖², 吴婷婷¹, 侯宪庚¹, 杨毅¹, 马翔¹, 马依彤¹, 谢翔¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830011; 2. 郑州大学第一附属医院心血管内科, 河南省郑州市 450052)

[关键词] 外周血循环单核细胞; 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗; 长期死亡风险; 预后

[摘要] 目的 探讨基线外周血循环单核细胞(MO)水平对冠心病(CHD)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后长期死亡风险的影响。方法 对PCI术的6 045例CHD患者进行回顾性分析。根据基线外周血循环单核细胞水平将患者分为3组并对其进行随访: I组: $MO < 0.40 \times 10^9 L^{-1}$ ($n=1\ 943$); II组: $0.40 \times 10^9 L^{-1} \leq MO \leq 0.56 \times 10^9 L^{-1}$ ($n=2\ 072$); III组: $MO > 0.56 \times 10^9 L^{-1}$ ($n=2\ 030$)。随访终点包括: 全因死亡(ACM)、心脏死亡(CM)、主要不良心血管事件(MACE)和主要不良心脑血管事件(MACCE)。平均随访时间为(35.9±22.6)个月。结果 309例患者发生ACM, 其中I组73例(3.8%), II组98例(4.7%), III组138例(6.8%); 251例患者发生CM, 其中I组58例(3.0%), II组80例(3.9%), III组113例(5.6%); 785例患者发生MACE, 其中I组226例(11.6%), II组248例(12.0%), III组311例(15.3%); 862例患者发生MACCE, 其中I组250例(12.9%), II组269例(13.0%), III组343例(16.9%)。3组发生ACM、CM、MACE、MACCE的差异有统计学意义($P \leq 0.001$)。ACM和CM在3组的Kaplan-Meier曲线分析显示, 随着基线外周血循环单核细胞水平上升, 患者的预后越差($P < 0.05$)。COX回归分析显示, 基线外周血循环单核细胞水平上升与ACM(III组比I组, $HR=1.418$, 95% CI: 1.056~1.905, $P=0.020$)、CM(III组比I组, $HR=1.425$, 95% CI: 1.023~1.983, $P=0.036$)的发生独立相关。结论 高水平的基线外周血循环单核细胞是CHD患者PCI术后长期死亡风险的一个独立预测指标。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Effect of baseline peripheral blood circulating monocyte level on long-term mortality risk after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease

PAN Ying¹, ZHENG Yingying², WU Tingting¹, HOU Xiangeng¹, YANG Yi¹, MA Xiang¹, MA Yitong¹, XIE Xiang¹

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[KEY WORDS] peripheral blood circulating monocyte; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; long-term mortality risk; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of baseline peripheral blood circulating monocyte (MO) level on long-term mortality risk after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD).

Methods 6 045 patients with CHD treated by PCI were analyzed retrospectively. According to the level of peripheral blood circulating monocyte at baseline, the patients were divided into three groups and followed up: I group: $MO < 0.40 \times 10^9 L^{-1}$ ($n=1\ 943$); II group: $0.40 \times 10^9 L^{-1} \leq MO \leq 0.56 \times 10^9 L^{-1}$ ($n=2\ 072$); III group: $MO > 0.56 \times 10^9 L^{-1}$ ($n=2\ 030$). The end points of follow-up included all-cause mortality (ACM), cardiac mortality (CM), major adverse cardiovascular event (MACE) and major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE). The mean follow-up time was (35.9±22.6) months. **Results** 309 patients developed ACM, including 73 cases (3.8%) in I group, 98 cases

[收稿日期] 2020-12-21

[修回日期] 2021-05-20

[基金项目] 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2019E0278)

[作者简介] 潘颖, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的临床研究, E-mail 为 2475854195@qq.com。通信作者谢翔, 主任医师, 教授, 研究方向为冠心病介入及基础研究, E-mail 为 xiangxie999@sina.com。

(4.7%) in II group, and 138 cases (6.8%) in III group; 251 patients developed CM, including 58 cases (3.0%) in I group, 80 cases (3.9%) in II group and 113 cases (5.6%) in III group; 785 patients developed MACE, including 226 cases (11.6%) in I group, 248 cases (12.0%) in II group and 311 cases (15.3%) in III group; 862 patients developed MACCE, including 250 cases (12.9%) in I group, 269 cases (13.0%) in II group and 343 cases (16.9%) in III group. There were significant differences in ACM, CM, MACE and MACCE among the three groups ($P \leq 0.001$). Kaplan-Meier curve analysis of ACM and CM in the three groups showed that the prognosis of patients was worse with the increase of baseline peripheral blood circulating monocyte level ($P < 0.05$). COX regression analysis showed that the increase of baseline peripheral blood circulating monocyte level was independently correlated to the occurrence of ACM (III group vs I group, HR=1.418, 95% CI:1.056-1.905, $P=0.020$) and CM (III group vs I group, HR=1.425, 95% CI:1.023-1.983, $P=0.036$). **Conclusion** High levels of baseline peripheral blood circulating monocyte level are an independent predictor of long-term mortality risk in CHD patients after PCI.

心血管疾病逐渐成为当今世界人类死亡的主要原因^[1]。冠状动脉发生粥样硬化可引起管腔狭窄或闭塞,造成心肌缺血缺氧或坏死,从而导致冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生^[2]。近年来,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)日益成为 CHD 患者和心血管内科医师广泛选择的进行血运重建的主要方法。炎症反应是影响冠状动脉疾病发生发展、斑块不稳定以及 PCI 后支架内血栓形成和支架内再狭窄的重要因素^[3]。由循环单核细胞、单核细胞来源的树突状细胞和巨噬细胞、常驻巨噬细胞和树突状细胞组成的单核吞噬系统既参与对外来物质的直接反应,也参与形成炎症反应的各个不同阶段^[4]。循环单核细胞起源于骨髓,在健康动物的血液、骨髓和脾脏中通常可被发现。循环单核细胞和驻留的血管巨噬细胞是首先被招募到早期粥样硬化斑块的白细胞。局部炎症由受损的内皮细胞引发,内皮细胞释放的单核细胞趋化蛋白 1 与循环单核细胞上表达的趋化因子受体 2(chemokine receptor 2, CCR2)和 CCR4 相互作用,吸引它们参与损伤^[5-6]。有研究发现,CHD 患者附着在超大血管性血友病因子多聚体上的血小板可以促进循环单核细胞在内皮细胞激活部位的捕获,并促进它们向血管壁渗透^[7]。值得注意的是,单核细胞不仅是炎症因子和黏附分子的效应细胞,而且还分泌细胞炎症因子,如白细胞介素 6、白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α ,可加重炎症反应^[8]。有研究报道外周血单核细胞上环氧合酶 2 表达对 CHD 的发生具有独立预测意义^[9]。另外,动脉粥样硬化小鼠模型(如 ApoE^{-/-}小鼠)中的循环促炎单核细胞数量显著增加^[10]。

先前研究表明循环单核细胞水平升高是 CHD 的独立危险标志^[11]。然而,目前关于 CHD 患者基

线单核细胞水平与 PCI 术后临床结局的关系少有报道。本研究旨在探讨基线外周血循环单核细胞水平与 PCI 术后 CHD 患者长期死亡风险的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究是一项单中心回顾性队列研究,选取 2008 年 1 月—2016 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院接受 PCI 术的 CHD 患者的临床、血管造影、短期和长期临床结局数据。CHD 诊断标准:经冠状动脉造影证实,至少有 1 支冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 。根据中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016),由有经验的手术医师进行 PCI 的实施。研究的排除标准为:①无可用的基线外周血循环单核细胞数据;②伴有全身性疾病、急性感染、血液相关性疾病、恶性肿瘤、严重肾脏疾病(血肌酐 $\geq 884 \mu\text{mol/L}$)或肝脏疾病;③入院前服用影响单核细胞水平的药物;④近期有输血。本研究方案经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准,并签署知情同意书。设计的细节已经在 <http://www.chictr.org.cn> (ChiCTR-ORC-16010153)上注册。

1.2 研究方法

如图 1 所示,本研究共纳入 6 051 例实施 PCI 术的 CHD 患者,排除 6 例无基线单核细胞数据的患者后,6 045 例患者最终被纳入分析。根据基线外周血循环单核细胞(monocyte, MO)水平将 6 045 例患者分为 3 组并对其进行随访: I 组: $\text{MO} < 0.40 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ($n=1\,943$); II 组: $0.40 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \leq \text{MO} \leq 0.56 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ($n=2\,072$); III 组: $\text{MO} > 0.56 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ($n=2\,030$)。由经过专门培训的专业人员负责随访。随访在患者出院后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年、3 年和 5 年进

行。随访方式为门诊随访、住院复查、与患者或家属进行电话访谈。最长随访时间为 10 年,平均随访时间为(35.9±22.6)个月。

随访终点的判定:主要终点是长期死亡率,包括全因死亡(all-cause mortality, ACM)和心脏死亡(cardiac mortality, CM)。次要终点为主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),包括复发性心肌梗死、因不稳定或进行性心绞痛而再次住院、心力衰竭和靶血管重建;主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular event, MACCE),包括 MACE 和卒中。

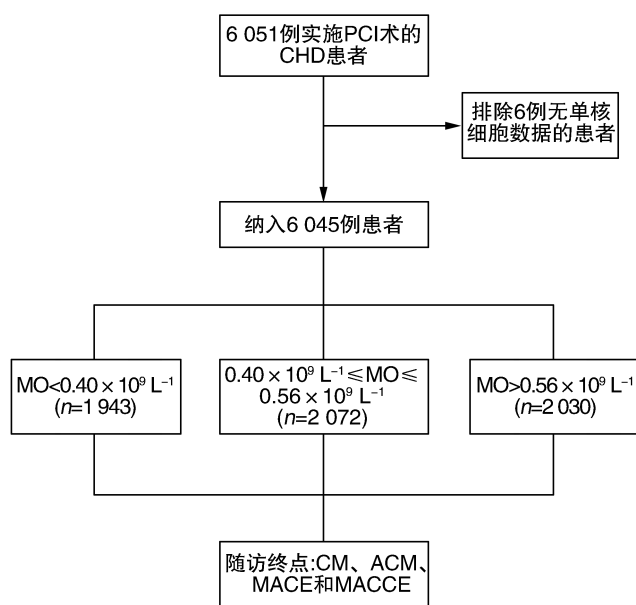


图 1. 研究对象纳入情况

Figure 1. The flow chart of participant's inclusion

1.3 资料收集

收集的资料包括患者的一般人口学数据、心血管危险因素、实验室相关检测数据和随访数据。心血管危险因素包括吸烟、饮酒、既往病史。患者的外周静脉血样本在患者行 PCI 术前 1 天空腹时采集。全血细胞计数、白细胞亚群计数、肌酐、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、葡萄糖、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、ApoB、脂蛋白(a)等实验室数据由新疆医科大学第一附属医院检验中心使用标准方法测定。随访数据由专门的随访人员通过查阅病历和电话访谈获得。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量用百分比表示。采用单因素方差分析评价正态分布变量之间的差异,采用 Mann-Whitney *U* 检验分析非正态分布变量之间的差异。分类变量比较采用卡方检验。长期预后累积生存率采用 Kaplan-Meier 分析。为建立 COX 模型,对所有预测因素进行单变量模型分析,将单变量分析中显著性($P < 0.05$)的变量纳入多变量 COX 模型。计算危险比(hazard ratio, HR)和 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)。主要结果和每个次要终点的累积生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法构建,并用对数秩检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线资料比较

6 045 例患者根据基线外周血循环 MO 水平被分为 3 组: I 组: $MO < 0.40 \times 10^9 L^{-1}$ ($n = 1\,943$); II 组: $0.40 \times 10^9 L^{-1} \leq MO \leq 0.56 \times 10^9 L^{-1}$ ($n = 2\,072$); III 组: $MO > 0.56 \times 10^9 L^{-1}$ ($n = 2\,030$)。各组在性别、吸烟、饮酒、年龄、总胆固醇、HDLc、LDLC、肌酐、尿酸、ApoA1 和 ApoB 方面的差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 不同单核细胞水平对 PCI 术后患者预后的影响

309 例患者发生 ACM, 其中 I 组 73 例(3.8%), II 组 98 例(4.7%), III 组 138 例(6.8%), 3 组发生 ACM 的差异有统计学意义($P < 0.001$)。251 例患者发生 CM, 其中 I 组 58 例(3.0%), II 组 80 例(3.9%), III 组 113 例(5.6%), 3 组发生 CM 的差异有统计学意义($P < 0.001$)。785 例患者发生 MACE, 其中 I 组 226 例(11.6%), II 组 248 例(12.0%), III 组 311 例(15.3%), 3 组发生 MACE 的差异有统计学意义($P = 0.001$)。862 例患者发生 MACCE, 其中 I 组 250 例(12.9%), II 组 269 例(13.0%), III 组 343 例(16.9%), 3 组发生 MACCE 的差异有统计学意义($P < 0.001$; 表 2)。ACM 和 CM 在 3 组的 Kaplan-Meier 曲线分析显示,随着基线外周血循环单核细胞水平上升,患者的预后越差($P < 0.05$; 图 2 和图 3)。

表 1. 3 组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data in the three groups

指标	I 组(<i>n</i> =1 943)	II 组(<i>n</i> =2 072)	III 组(<i>n</i> =2 030)	检验值	<i>P</i> 值
男性/[例(%)]	1 265(65.1)	1 562(75.4)	1 667(82.1)	15.244	<0.001
吸烟/[例(%)]	1 295(66.6)	1 230(59.4)	1 101(54.2)	64.235	<0.001
饮酒/[例(%)]	1 473(75.8)	1 445(69.7)	1 361(67.0)	38.562	<0.001
糖尿病/[例(%)]	1 487(76.5)	1 557(75.1)	1 550(76.4)	1.271	0.530
高血压/[例(%)]	1 133(58.3)	1 191(57.5)	1 167(57.5)	0.370	0.831
年龄/岁	60.42±10.30	59.64±10.94	58.41±11.01	16.972	<0.001
甘油三酯/(mmol/L)	1.89±1.23	1.92±1.29	1.89±1.29	0.410	0.663
总胆固醇/(mmol/L)	4.11±1.10	3.99±1.12	3.80±1.09	38.726	<0.001
HDLc/(mmol/L)	1.10±0.45	1.02±0.50	0.94±0.49	53.426	<0.001
LDLc/(mmol/L)	2.55±0.94	2.47±0.90	2.37±0.90	18.825	<0.001
肌酐/(mmol/L)	73.26±20.15	76.27±19.41	78.30±21.34	29.538	<0.001
尿酸/(mmol/L)	313.00±87.30	327.45±90.47	329.04±92.14	18.196	<0.001
血糖/(mmol/L)	6.50±3.15	6.64±3.18	6.67±3.07	1.599	0.202
ApoA1/(mmol/L)	1.32±0.41	1.16±0.20	1.03±0.22	47.678	<0.001
ApoB/(mmol/L)	0.88±0.44	0.86±0.40	0.82±0.35	11.847	<0.001
脂蛋白(a)/(mmol/L)	221.92±178.37	218.48±170.82	220.49±180.93	0.178	0.837

表 2. 3 组 PCI 术后预后情况比较

Table 2. Comparison of prognosis after PCI in the three groups

单位:例(%)

预后	I 组(<i>n</i> =1 943)	II 组(<i>n</i> =2 072)	III 组(<i>n</i> =2 030)	χ^2 值	<i>P</i> 值
ACM	73(3.8)	98(4.7)	138(6.8)	19.876	<0.001
CM	58(3.0)	80(3.9)	113(5.6)	17.295	<0.001
MACE	226(11.6)	248(12.0)	311(15.3)	14.839	0.001
MACCE	250(12.9)	269(13.0)	343(16.9)	17.392	<0.001

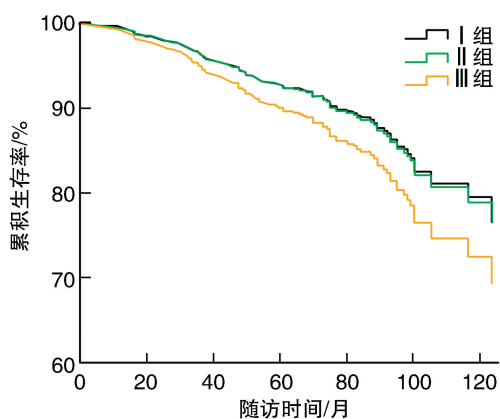


图 2. 关于 ACM 的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 2. Kaplan-Meier survival analysis on ACM

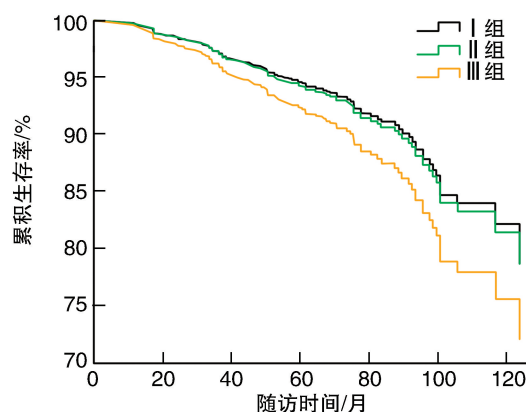


图 3. 关于 CM 的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis on CM

2.3 COX 回归分析结果

COX 回归分析显示,基线外周血循环单核细胞水平上升与 PCI 术后 CHD 患者 ACM(III 组比 I 组,

HR=1.418,95% CI:1.056~1.905, $P=0.020$)、CM(III 组比 I 组,HR=1.425,95% CI:1.023~1.983, $P=0.036$)的发生独立相关(表 3 和表 4)。

表 3. 关于 ACM 的 COX 回归分析结果
Table 3. COX regression analysis results for ACM

变量	B	S. E	Wald	P 值	HR (95% CI)
年龄	0.029	0.006	23.169	<0.001	1.029 (1.017 ~ 1.041)
性别	0.067	0.154	0.193	0.660	1.070 (0.792 ~ 1.446)
吸烟	-0.047	0.152	0.095	0.757	0.954 (0.708 ~ 1.286)
饮酒	-0.053	0.161	0.110	0.741	0.948 (0.691 ~ 1.301)
肌酐	0.005	0.003	3.302	0.069	1.005 (1.000 ~ 1.010)
尿酸	0.000	0.001	0.155	0.694	1.000 (0.999 ~ 1.002)
总胆固醇	0.127	0.090	1.993	0.158	1.135 (0.952 ~ 1.354)
HDL	0.015	0.118	0.017	0.898	1.015 (0.806 ~ 1.279)
LDL	-0.097	0.121	0.640	0.424	0.908 (0.716 ~ 1.151)
ApoA1	-0.036	0.201	0.033	0.857	0.964 (0.650 ~ 1.430)
ApoB	-0.462	0.298	2.404	0.121	0.630 (0.351 ~ 1.130)
MO: II 组比 I 组	0.042	0.159	0.071	0.789	1.043 (0.764 ~ 1.425)
MO: III 组比 I 组	0.349	0.151	5.381	0.020	1.418 (1.056 ~ 1.905)

表 4. 关于 CM 的 COX 回归分析结果
Table 4. COX regression analysis results for CM

变量	B	S. E	Wald	P 值	HR (95% CI)
年龄	0.020	0.007	9.703	0.002	1.021 (1.008 ~ 1.034)
性别	0.069	0.171	0.164	0.686	1.072 (0.766 ~ 1.500)
吸烟	-0.168	0.171	0.961	0.327	0.846 (0.605 ~ 1.182)
饮酒	-0.001	0.180	0.000	0.995	0.999 (0.702 ~ 1.422)
肌酐	0.007	0.003	5.769	0.016	1.007 (1.001 ~ 1.012)
尿酸	0.000	0.001	0.076	0.783	1.000 (0.999 ~ 1.002)
总胆固醇	0.175	0.096	3.319	0.068	1.191 (0.987 ~ 1.437)
HDL	0.002	0.136	0.000	0.990	1.002 (0.767 ~ 1.308)
LDL	-0.146	0.129	1.281	0.258	0.864 (0.671 ~ 1.113)
ApoA1	-0.041	0.224	0.033	0.856	0.960 (0.619 ~ 1.488)
ApoB	-0.382	0.316	1.460	0.227	0.683 (0.367 ~ 1.268)
MO: II 组比 I 组	0.048	0.178	0.072	0.789	1.049 (0.740 ~ 1.487)
MO: III 组比 I 组	0.354	0.169	4.392	0.036	1.425 (1.023 ~ 1.983)

3 讨 论

支架相关事件以及固有的冠状动脉粥样硬化进展是 PCI 患者长期预后的主要决定因素^[12]。近年来,越来越多的研究集中在对 PCI 术后 CHD 患者预后的评估以及新的预测指标的探索。基础嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、平均血小板体积和红细胞分布宽度对 PCI 术的 CHD 患者的预后具有显著预测价值^[13-15]。先前有研究表明单核细胞是心肌梗死扩大和再灌注治疗后慢性缺血性心力衰竭发生发展

的重要影响因素^[16]。本研究发现高水平的基线外周血循环单核细胞与 PCI 术后 CHD 患者的长期死亡风险显著相关,基线外周血循环单核细胞可独立预测 CHD 患者 PCI 术后 ACM 和 CM 的发生。

在过去 10 年中,单核细胞作为致动脉粥样硬化的关键因素日益受到关注。除了在初始病变形成中的作用,单核细胞还参与动脉粥样硬化病变的进展和血栓并发症的形成。根据 CD14 和 CD16 受体的表达,单核细胞可被分为 3 个亚群:经典型 CD14⁺⁺ CD16⁻、中间型 CD14⁺⁺ CD16⁺、非经典型

CD14⁺CD16⁺⁺。在健康状态下,它们分别构成了85%、5%和10%左右的单核细胞群。其中,CD14⁺CD16⁻细胞被报道与心肌梗死后患者的梗死范围和死亡率相关^[17-18]。Jaipersad等^[19]的研究表明,在已有冠状动脉疾病和颈动脉狭窄的患者中,经典型单核细胞是预测颈动脉和系统性动脉粥样硬化严重程度的单核细胞亚群,能预测颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉狭窄程度和颈动脉斑块内新生血管的存在。研究发现,中间型CD14⁺CD16⁺单核细胞不仅在心肌损伤中发挥作用,而且与冠状动脉斑块及其易损性相关^[20-21]。一项大型队列研究报告CD14⁺CD16⁺单核细胞可独立预测择期冠状动脉造影受试者未来的心血管事件^[22]。另外,有研究显示非经典型CD14⁺CD16⁺⁺单核细胞与CHD患者内皮功能障碍相关^[23]。既往研究发现单核细胞,特别是经典型单核细胞或中间型单核细胞的优先增加,可预测较差的心血管结局^[24-25];本研究结果与这些研究一致。

基线外周血循环单核细胞与PCI术后CHD患者长期死亡风险之间的确切机制尚不清楚。裸金属支架和药物洗脱支架都可以成功地治疗冠状动脉内的管腔狭窄。但是支架内可出现新生内膜增生,与天然血管动脉粥样硬化形成相似,新内膜内存在慢性炎症,在炎症细胞因子的触发下,单核细胞通过内皮细胞迁移至血管内膜,向巨噬细胞分化并摄取脂质,巨噬细胞浸润可导致支架内再狭窄,甚至在新动脉瘤破裂后发生急性血栓性冠状动脉闭塞^[26-27]。大量研究显示高水平的单核细胞计数可能促进炎症和氧化应激,释放更多的炎症因子,从而促进内皮损伤、泡沫细胞形成和内皮下脂质沉积^[28-29]。另外,外周单核细胞可以在炎症攻击后植入脑膜,在脑室留下长期免疫功能缺陷的印记^[30]。这些研究和发现为目前的研究提供了有力的依据。

本研究有一定的局限性:首先,作为一个单中心观察性研究,未知的混杂因素可能会影响结果;第二,其他的炎症和血栓标志物如C反应蛋白、纤维蛋白原、血浆凝血因子或血沉在本研究中未被评估;第三,本研究只对外周血循环单核细胞计数进行了一次评估,没有评估其随着时间的推移而发生的变化。

综上,本研究首次在样本量很大、随访时间很长的情况下发现高水平的基线外周血循环单核细胞与PCI术后CHD患者的长期死亡风险显著相关,基线外周血循环单核细胞是PCI术后CHD患者发

生ACM和CM的独立预测因子。

[参考文献]

- [1] GBD 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [2] LIBBY P, PASTERKAMP G, CREA F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 150-160.
- [3] NICCOLI G, MONTONE R A, SABATO V, et al. Role of allergic inflammatory cells in coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2018, 138(16): 1736-1748.
- [4] 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.
- [5] HEO G S, SULTAN D, LIU Y. Current and novel radiopharmaceuticals for imaging cardiovascular inflammation [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 64(1): 4-20.
- [6] LIN J, KAKKAR V, LU X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(28): 4580-4588.
- [7] POPA M, TAHIR S, ELROD J, et al. Role of CD40 and ADAMTS13 in von Willebrand factor-mediated endothelial cell-platelet-monocyte interaction [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(24): E5556-E5565.
- [8] DAVIS F M, GALLAGHER K A. Epigenetic mechanisms in monocytes/macrophages regulate inflammation in cardiometabolic and vascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4): 623-634.
- [9] HUANG Q, FEI X, LI S, et al. Predicting significance of COX-2 expression of peripheral blood monocyte in patients with coronary artery disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 483.
- [10] SWIRSKI F K, LIBBY P, AIKAWA E, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 195-205.
- [11] LASSALE C, CURTIS A, ABETE I, et al. Elements of the complete blood count associated with cardiovascular disease incidence: findings from the EPIC-NL cohort study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3290.
- [12] SAKAMOTO A, SATO Y, KAWAKAMI R, et al. Risk prediction of in-stent restenosis among patients with coronary drug-eluting stents: current clinical approaches and challenges [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021. DOI: 10.1080/14779072.2021.1856657.

- [13] NICCOLI G, SGUEGLIA G A, CONTE M, et al. Eosinophil cationic protein and clinical outcome after bare metal stent implantation[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1): 166-169.
- [14] CHEN Z, LI N, WANG J, et al. Association between mean platelet volume and major adverse cardiac events in percutaneous coronary interventions: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(8): 722-732.
- [15] ISIK T, KURT M, TANBOGA I H, et al. The impact of admission red cell distribution width on long-term cardiovascular events after primary percutaneous intervention: a four-year prospective study[J]. *Cardiol J*, 2016, 23(3): 281-288.
- [16] HONG Y J, JEONG M H, AHN Y, et al. Relationship between peripheral monocytosis and nonrecovery of left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction complicated with acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2007, 71(8): 1219-1224.
- [17] ZAWADA A M, ROGACEV K S, ROTTER B, et al. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset[J]. *Blood*, 2011, 118(12): e50-e61.
- [18] TSUJIOKA H, IMANISHI T, IKEJIMA H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2): 130-138.
- [19] JAIPERSAD A S, SHANTSILA A, LIP G Y, et al. Expression of monocyte subsets and angiogenic markers in relation to carotid plaque neovascularization in patients with pre-existing coronary artery disease and carotid stenosis[J]. *Ann Med*, 2014, 46(7): 530-538.
- [20] TAPP L D, SHANTSILA E, WRIGLEY B J, et al. The CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1231-1241.
- [21] YOSHIDA N, YAMAMOTO H, SHINKE T, et al. Impact of CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes on plaque vulnerability in diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease: a cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 96.
- [22] ROGACEV K S, CREMERS B, ZAWADA A M, et al. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1512-1520.
- [23] URBANSKI K, LUDEW D, FILIP G, et al. CD14⁺CD16⁺⁺ "nonclassical" monocytes are associated with endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5): 971-980.
- [24] BERG K E, LJUNGCRANTZ I, ANDERSSON L, et al. Elevated CD14⁺⁺CD16⁻ monocytes predict cardiovascular events[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(1): 122-131.
- [25] ROGACEV K S, ZAWADA A M, EMRICH I, et al. Lower Apo A-I and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 2120-2127.
- [26] MAZIN I, PAUL G, ASHER E. Neoatherosclerosis: from basic concept to clinical implication[J]. *Thromb Res*, 2019, 178: 12-16.
- [27] 吕明智, 宁彬. 冠状动脉钙化性病变旋磨治疗策略的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(3): 311-314.
- [28] AMMIRATI E, MORONI F, NORATA G D, et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 718329.
- [29] REGISTER T C, APPT S E, CLARKSON T B. Atherosclerosis and vascular biologic responses to estrogens: histologic, immunohistochemical, biochemical, and molecular methods[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1366: 517-532.
- [30] RUA R, LEE J Y, SILVA A B, et al. Infection drives meningeal engraftment by inflammatory monocytes that impairs CNS immunity[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(4): 407-419.

(此文编辑 曾学清)