

血细胞参数预测冠状动脉支架内再狭窄的研究进展

姜南^{1,2}, 谷广明³, 谢勇²

(1. 大连医科大学, 辽宁省大连市 116000; 2. 江苏省苏北人民医院心血管内科, 江苏省扬州市 225000;

3. 河南省人民医院心血管内科, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 血细胞参数; 冠心病; 药物洗脱支架; 支架内再狭窄

[摘要] 冠状动脉介入技术的日益成熟和新型药物洗脱支架(DES)的广泛使用极大降低了支架内再狭窄(ISR)的风险。然而,ISR 仍然是冠状动脉介入治疗失败的重要原因。炎症和血小板活化是 ISR 病理生理学的重要过程。与之相关的血细胞参数,包括细胞计数和形态参数,是临床实践中炎症反应和血小板活化的有用标志物。近年来大量临床研究强调了血细胞参数独立预测 DES 术后 ISR 发生风险的价值。比如中性粒细胞/淋巴细胞比值作为一种炎症指标,被认为是 ISR 及动脉粥样硬化斑块不稳定性发生的风险预测因子。平均血小板体积作为被广泛应用的血小板活化参数,已被证明是 ISR 发生风险和抗血小板药物疗效的预测因子。血小板/淋巴细胞比率、红细胞分布宽度和血小板分布宽度等指标也与 ISR 的发生存在一定的相关性。因此文章对这些参数进行综述,以期对冠状动脉 ISR 的风险提供新的预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the prediction of coronary in-stent restenosis by blood cell parameters

JIANG Nan^{1,2}, GU Guangming³, XIE Yong²

(1. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225000, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[KEY WORDS] hemocyte parameter; coronary heart disease; drug eluting stent; in-stent restenosis

[ABSTRACT] The growing development of coronary intervention and the widespread use of drug-eluting stents (DES) have greatly reduced the risk of in-stent restenosis (ISR). However, ISR is still an important clinical challenge of coronary intervention. Inflammation and platelet activation are important processes in pathophysiology of ISR. Related hemocyte parameters, including cell count and morphological parameters, are useful markers of inflammatory response and platelet activation in clinical practice. In recent years, a large number of clinical studies have emphasized the value of blood cell parameters independently predicting the risk of ISR after DES. For example, the neutrophil/lymphocyte ratio as an indicator of inflammation is considered to be a predictor of ISR and atherosclerotic plaque instability. As a widely used platelet activation parameter, mean platelet volume has been shown to be a predictor of ISR risk and antiplatelet efficacy. Studies have shown that markers such as platelet/lymphocyte ratio, red blood cell distribution width and platelet distribution width are also correlated with the occurrence of ISR. Therefore, these parameters were reviewed in order to provide new predictors of ISR risk in coronary arteries.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为冠心病(coronary heart disease, CHD)的重要治疗手段。药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)的使用显著降低了支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的风险,但仍有 5% ~

10% 的再狭窄率^[1]。ISR 是指 PCI 术后支架腔内或支架近端 5 mm、远端 5 mm 血管节段狭窄>50%^[2]。尽管冠状动脉介入技术和药物治疗取得了重大进展,但 PCI 术后 ISR 仍是一个充满挑战性的问题。因此,有必要确定新的标志物进行 ISR 风险分层,并

[收稿日期] 2019-11-06

[修回日期] 2020-02-14

[作者简介] 姜南,硕士研究生,研究方向为心血管内科,E-mail 为 Jiangnan55yun@163.com。通信作者谢勇,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 yxie88@qq.com。

作为潜在的治疗靶点。

各种生物标志物已被用来预测 ISR。炎症和血小板活化是构成 ISR 的重要病理生理学过程^[3]。血细胞检测(包括细胞计数和形态学参数)是 PCI 术前评估和术后随访的常规项目。近年来大量研究强调了一些能够独立预测 IRS 的血细胞相关参数^[4],现对这些参数进行综述,以期对冠状动脉 ISR 的风险提供新的预测指标。

1 炎症反应参数

ISR 主要是血管壁损伤引起的非特异性炎症反应,炎症反应程度在 ISR 相关的内膜增生中起重要作用。越来越多的证据表明,炎症反应与早期血管损伤、内膜增生和管腔损伤有关,而冠状动脉支架的使用则导致炎症状态持续并加剧^[5]。典型的早期炎症反应是以单核细胞-巨噬细胞浸润为主的固有免疫反应。支架置入早期,中性粒细胞首先聚集在聚合物部位,继而扩大到周围组织,随后单核细胞和巨噬细胞趋化聚集在聚合物涂层区域,这一过程可能会演变为异物巨细胞反应(巨噬细胞游走、聚集,融合成多核巨细胞)。球囊扩张和支架植入损伤内膜后,血管中膜平滑肌细胞、循环炎症细胞如 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞等迁移黏附在损伤部位,引起冠状动脉炎症反应^[6]。支架植入后血管的长期拉伸可引起血管中膜慢性炎症反应,促进炎症介质及炎性细胞的释放而刺激内膜增生^[7]。同时金属支架和聚合物可能促进过敏性炎症效应细胞的局部募集和激活。在某些情况下可观察到以 T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润为主的迟发型 IV 型过敏反应,同时嗜酸性粒细胞可直接刺激凝血途径,促进血小板活化。因此炎症反应是 ISR 发生的重要机制^[8-9]。

大量研究显示,许多炎症生物标志物包括 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比率(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比率(monocyte/high density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)等指标被证明是心血管事件包括 ISR 的预测因子。血细胞作为炎症参数的常规检测可用于临床研究炎症反应与 ISR 的关系^[10]。

1.1 中性粒细胞/淋巴细胞比值

研究表明,外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数及其主要的 2 个亚群细胞即中性粒细胞

和淋巴细胞与冠心病及其预后有关^[11]。其主要机制可能是这些细胞能够释放氧自由基和大量炎症介质并参与内皮损伤、凝血激活和血管平滑肌细胞增殖等过程,而支架植入则通过触发炎症过程改变了 WBC 的分布。NLR 是一种潜在的炎症生物标志物^[12]。这两类细胞代表两种不同但互补的免疫通路。在急性冠状动脉事件中,中性粒细胞在内皮损伤和血小板聚集起重要作用。中性粒细胞通过分泌多种炎症介质(如弹性酶、髓过氧化物酶和氧自由基等)来促进斑块的破坏,从而导致非特异性炎症的发生。而淋巴细胞则代表免疫系统的调节通路。低淋巴细胞计数与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和晚期心力衰竭患者的不良结局有关^[13]。这两种计数的结合(即 NLR)已成为比单独中性粒细胞计数或淋巴细胞计数更可靠的炎症标志物^[14]。因此, NLR 作为一种有效的全身炎症生物标志物,被认为是不同心血管疾病尤其是冠心病预后的预测因子。

Gabbasove 等^[15]对 126 例稳定型心绞痛患者植入 DES 后 6~12 个月内进行了血管造影随访,结果证明 NLR 是 ISR-DES 的独立预测因子($OR=2.7$, 95% CI: 1.3~5.5, $P=0.008$)。最近, Li 等^[16]对 416 例 DES 植入后发生 CTO 的冠心病患者进行回顾性研究,发现术前 NLR 是 ISR 的独立预测因子($OR=3.11$, 95% CI: 2.102~4.063, $P<0.001$)。然而 Balli 等^[17]对 181 例经 PCI 手术治疗成功的分叉病变的冠心病患者进行了研究,指出术前 NLR 水平与 ISR 并无明显相关性,但 ISR 组的术后 NLR 高于非 ISR 组,提示术后高 NLR 在分叉病变的 ISR 发展中有预测价值,并且 ΔNLR (术后 NLR-术前 NLR)的独立预测价值高于术后 NLR。以上研究结论并不完全相同,但 NLR 及其指标的变化在 ISR 的发展中具有一定的预测意义。CRP 是一种被广泛研究的全身炎症标志物,与心血管疾病的不良结局密切相关。但用 CRP 预测 DES 相关 ISR 存在争议。Gottsauner-Wolf 等^[18]发现, CRP 水平升高持续时间超过 96 h 与 ISR 发生率升高有关; Hsieh 等^[19]的研究表明,多变量分析显示 PCI 术后 9 个月高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平 <3.0 mg/L 是主要不良心血管事件(心脏死亡、再梗死、靶病变血运重建、新病变支架植入术或冠状动脉搭桥手术)的独立预测因子,且与术后支架狭窄直径和 ISR 有关。Li 等^[16,18-20]研究表明, ISR 组虽然 hs-CRP 水平较高,但多因素分析未能显示出其独立的预测价值($OR=1.193$, 95% CI: 0.856~

1.663, $P > 0.05$)。与 CRP 相比, NLR 在预测 DES 支架相关结局方面具有独立的预测价值, 其术后动态变化似乎可以预测 ISR 相关 DES 的风险^[20]。

1.2 血小板/淋巴细胞比率

血小板计数升高与心血管不良结局相关, 而较低的淋巴细胞计数与冠心病患者发病率和死亡率的增加独立相关。血小板作为急性期反应物, 可因全身感染、炎症、出血和肿瘤等的刺激而激活, 较高的血小板计数可能表明潜在的炎症和血栓状态^[21]。而冠心病患者淋巴细胞计数相对较低, 反映了对皮质醇的生理应激反应, 同时, 淋巴细胞计数的减少可能代表一种不受控制的炎症状态^[22]。由于多种生理和病理条件可改变血细胞类型和数量, 这两种计数的结合即 PLR 已被作为比单独血小板或淋巴细胞计数更可靠的炎症标志物。大量研究表明, PLR 可以预测周围动脉疾病中肢体缺血及冠状动脉疾病的严重程度、ST 段抬高型心肌梗死 (ST elevation myocardial infarction, STEMI) 后住院死亡率或急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的长期生存率^[23]。与 NLR 相似, Cho 等^[24]指出, 术前 PLR 和 NLR, 尤其是两者结合时, 可以独立预测 DES 植入患者的长期不良心血管结局, 同时 PLR 也与心血管疾病发生风险相关。

对于 PLR 在 ISR 的预测价值, Yilmaz 等^[25]报道入院时高 PLR 值是稳定型或不稳定型心绞痛患者裸金属支架 (bare metal stent, BMS) 相关 ISR 的强有力独立预测因子。Li 等^[20, 26]研究了 PLR 在预测冠状动脉 CTO 患者 ISR 相关 DES 中的作用, 发现术前 PLR 升高与 ISR 风险增加相关。对于 PLR > 154.9, 其预测再狭窄的灵敏度为 54.2%, 特异度为 88.7%。

1.3 红细胞分布宽度

红细胞分布宽度 (RDW) 是反映红细胞大小和异质性的参数。研究表明 RDW 与心血管疾病的预后和长期不良事件密切相关, 是非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者全因长期死亡率的独立预测因子^[27]。然而, 对于 RDW 升高与心血管疾病之间的潜在机制知之甚少。最可能的机制是炎症细胞因子抑制红细胞成熟, 使未成熟的红细胞进入外周血进而造成 RDW 升高, 同时炎症通过改变红细胞膜的形态, 引起红细胞成熟的改变, 也可能导致 RDW 的增加。所以 RDW 水平升高可能反映了一种潜在的炎症状态, 这种炎症状态与不良的临床结果有关。此外, 神经体液介质水平升高会刺激红细胞生成, 例如,

血管紧张素 II 可能直接刺激红细胞祖细胞。这些因素可能增加循环红细胞大小的变异性^[28]。Yildiz 和 Kurtul 等^[29-30]表明 RDW 可以预测稳定型和不稳定型心绞痛患者植入 BMS 后发生 ISR 的风险, 因而可能是一个有用的筛选指标。Zhao 等^[31]发现, 患者入院及随访时 RDW 的升高可独立预测稳定型心绞痛患者 DES-ISR 的风险 (入院: OR = 1.4, 95% CI: 1.18 ~ 1.67; 随访: OR = 1.5, 95% CI: 1.31 ~ 1.75, $P < 0.01$), 且平均随访 8 个月后 RDW 并没有下降, 这可能是 DES 患者慢性持续性炎症的表现。Li 等^[16]对 CTO 病变的患者进行研究发现 ISR 组 RDW 较高, 但经多因素分析显示差异无显著性。因此, 对于 CTO 病变患者, 术前 RDW 可能不是 DES 相关 ISR 的可靠预测指标。

2 血小板活化参数

血小板在 ISR 和新生内膜增殖中起重要作用^[32]。PCI 的手术过程导致血管内皮细胞损伤和斑块破裂, 导致内皮下组织因子和胶原以及炎症介质和趋化因子的释放, 最终导致血小板活化聚集形成血栓。血小板具有黏附动脉损伤部位的能力, 形成聚集物并分泌高度有效的生长因子, 其中最重要的是血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF), PDGF 可诱导平滑肌细胞增殖和迁移, 从而加速 ISR, 在新生内膜增殖和再狭窄的发展中发挥重要作用^[33]。Sreeramkumar 等^[34]研究表明, 炎症发生早期, 中性粒细胞首先聚集在炎症部位, 然后血流中存在的活化血小板与中性粒细胞结合, 引起血管壁炎症, 促进动脉粥样硬化发展。另外, 较大的血小板通过分泌血栓前因子和血管活性因子并表达高水平的黏附分子, 往往更黏稠且更容易聚集形成血栓, 而 Fuster 等^[35]研究表明, 术后血栓栓塞则进一步促进了 ISR 的发展。

2.1 平均血小板体积

平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 反映了血小板大小和活化情况。MPV 是目前应用最广泛的血小板活化参数。高 MPV 代表未成熟血小板或网状血小板比例较高, 这些未成熟或网状血小板比成熟血小板更活跃, 且对抗血小板治疗的反应性往往较差 (如阿司匹林和氯吡格雷等)^[36]。具有高止血活性的大血小板可能导致血小板聚集增加, MPV 升高已被证明是心肌梗死复发及心脏性死亡等缺血性心血管事件的独立预测指标, 可作为冠

心病患者的预后指标^[37]。Choi 等^[38]证明高 NLR 及 MPV 的联合指标是心脏性死亡、非致死性心肌梗死和 PCI 后支架血栓形成等主要不良心血管事件的独立危险因素。Dai 等^[39]将 MPV 作为预测颈动脉血管成形术和 ISR 的指标,结果显示术前高 MPV 患者可能更受益于强化抗血小板治疗,加强和延长抗血小板治疗可降低 MPV。Yang 等^[40]研究了 MPV 与经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)后再狭窄的关系,结果显示狭窄组 MPV 值明显升高,早期再狭窄患者术前 MPV 值较高,血小板计数与 MPV 呈负相关($r = 0.36, P < 0.01$)。因此,该研究证明 MPV 可作为预测 PTCA 后再狭窄的指标,而术前 MPV 值较高的患者行 PCI 术后可能更需要强化抗血小板治疗。Norgaz 等^[41]评估了术前 MPV 与 ISR 的相关性,发现 ISR 组 MPV 为(8.28 ± 0.71) fL,而非再狭窄组 MPV 为(7.63 ± 0.74) fL($P = 0.001$),且术前 MPV > 8.4 fL 的患者更容易发生 ISR。Huczek 等^[42]对 59 例 ISR 相关 DES 患者进行回顾性研究,也发现 MPV 是冠心病合并 2 型糖尿病患者 ISR 的独立预测因子($OR = 1.267, 95\% CI: 1.037 \sim 1.548, P = 0.020$)。

2.2 血小板分布宽度

血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)反映了血小板体积分数的分散性,相比 MPV,它被认为是反映血小板活化的一个更具体的参数^[43]。研究表明,PDW 与冠心病的严重程度及预后有关^[42]。Ege 等^[44]研究表明,术前 PDW 值是 ACS 患者住院和长期不良结局的独立预测因子($OR = 1.08, 95\% CI: 1.003 \sim 1.165, P < 0.0001$)。Vatankulu 等^[45]证明 PDW 值可以用来预测冠心病患者冠状动脉 CTO 的风险。PCI 患者中 PDW 与主要心脏不良事件之间有很强的相关性,可以早期发现预后不良的患者。Cetin 等^[46]报道 STEMI 患者的 PDW 值高于稳定型冠心病患者,他们还发现 PDW 比 MPV 提供更多关于血栓闭塞的信息,这两种标志物均与溶栓失败相关。炎症反应影响循环血小板的异质性,血小板活化后其形态可能发生改变,进而影响 PDW 而不是 MPV^[42]。Hu 等^[47]最近发现 PDW 是糖尿病合并冠心病患者植入 DES 后 ISR 的独立预测因子。多元分析发现,PDW($OR = 1.33, P < 0.0001$)和 MPV($OR = 1.267, P = 0.02$)与 ISR 密切相关,当 PDW 增加一个单位时,ISR 的风险增加约 30%($OR = 1.289, 95\% CI: 1.110 \sim 1.498, P = 0.001$)。该研究中 ROC 曲线显示,PDW 预测 ISR

的最佳阈值为 13.65 fL,此时灵敏度为 59.3%,特异度为 72.4%。

3 小 结

综上所述,ISR 涉及血小板与白细胞的相互作用。炎症反应和血小板活化是引起 ISR 相关病理生理改变的两个重要机制。NLR、PLR、RDW、MPV、PDW 等血细胞相关参数已被证明是植入 DES 术后 ISR 的预测因子。血细胞检查经济且参数方便获取,在 DES 术后 ISR 的预测中提供了有用的信息。因此,应重视血细胞参数的预测作用,制定早期预防策略,减少 ISR 等不良心血管事件的发生。然而,现有研究中只有少数研究通过连续性研究对 DES 植入后血细胞参数进行评估,且多为小样本的回顾性研究,因此结论具有一定局限性。冠状动脉支架置入术后再狭窄的发生与许多因素有关,为了确定与 DES 后 ISR 相关的因素,应综合考虑合并症、健康状况和用药情况,特别是糖尿病和他汀类药物对 ISR 的影响,因此,多种生物标志物的联合可能更有助于 ISR 的风险评估。

[参考文献]

- [1] Kokkinidis DG, Waldo SW, Armstrong EJ. Treatment of coronary artery in-stent restenosis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2017, 15(3): 191-202.
- [2] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome[J]. Circulation, 1999, 100(18): 1872-1878.
- [3] Pleva L, Kukla P, Hlimomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(2): 173-184.
- [4] Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(7): 871-875.
- [5] Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, et al. Impact of inflammation on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013, 14(11): 807-814.
- [6] Xu N, Zhang J, Li M, et al. Incidence and classification of neointimal proliferation and in-stent restenosis in post-stenting patients at 1-year interval: findings from non-invasive coronary computed tomography angiography[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(10): 1816-1821.
- [7] Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, et al. Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta

- after balloon injury[J]. *Circulation*, 1993, 88(4 Pt 1): 1788-1803.
- [8] Niccoli G, Montone RA, Sabato V, et al. Role of allergic inflammatory cells in coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(16): 1736-1748.
- [9] Gencbay M. Do pre-procedural laboratory parameters predict drug-eluting stent restenosis? [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2015, 43(5): 417-419.
- [10] Acet H, Ertaş F, Akil MA, et al. Relationship between hematologic indices and global registry of acute coronary events risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(1): 60-68.
- [11] Cildag MB, Cildag S, Koseoglu O. The relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and primary patency of percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis arteriovenous fistula stenosis when using conventional and drug-eluting balloons [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(12): 1702-1707.
- [12] Balta S, Ozturk C, Balta I, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and inflammation [J]. *Angiology*, 2016, 67(3): 298-299.
- [13] Spark JJ, Sarveswaran J, Blest N, et al. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(3): 632-636.
- [14] Baita S, Celik T, Mikhailidis DP, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5): 405-411.
- [15] Gabbasov Z, Kozlov S, Byazrova S, et al. Blood level of CD45+ platelets and development of restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(23-24): 898-905.
- [16] Li C, Shen Y, Xu R, et al. Evaluation of preprocedural laboratory parameters as predictors of drug-eluting stent restenosis in coronary chronic total occlusion lesions [J]. *Angiology*, 2019, 7(30): 272-278.
- [17] Balli M, Tasolar H, Cetin M, et al. Use of the neutrophil to lymphocyte ratio for prediction of in-stent restenosis in bifurcation lesions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(10): 1866-1873.
- [18] Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(11): 52-58.
- [19] Hsieh I C, Chen CC, Hsieh MJ, et al. Prognostic impact of 9-month high-sensitivity C-reactive protein levels on long-term clinical outcomes and in-stent restenosis in patients at 9 months after drug-eluting stent implantation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): 1-12.
- [20] Mincu RI, Janosi RA, Vinereanu D, et al. Preprocedural C-reactive protein predicts outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 1(7): 1-10.
- [21] Nikolsky E, Ggrines CL, Cox DA, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(8): 1055-1061.
- [22] Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. 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.
- [23] Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, et al. Association of platelet to lymphocyte ratio with inflammation and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease [J]. *Angiology*, 2016, 67(1): 89-95.
- [24] Cho KI, Ann SH, Singh GB, et al. Combined usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the long-term adverse events in patients who have undergone percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): 1-9.
- [25] Yilmaz S, Sen F, Unal S, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting bare-metal stent restenosis [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2015, 49(1): 39-44.
- [26] Li C, Zhang F, Shen Y, et al. Impact of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) index and its periprocedural change (NLRΔ) for percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion [J]. *Angiology*, 2017, 68(7): 640-646.
- [27] Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(1): 51-56.
- [28] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 1011-1023.
- [29] Yildiz A, Tekiner F, Karakurt A, et al. Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(6): 469-473.
- [30] Kurtul A, Murat SN, Yarliogues M, et al. The association of red cell distribution width with in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease [J]. *Platelets*, 2015, 26(1): 48-52.
- [31] Zhao K, Li YJ, Gao S. Role of red blood cell distribution in predicting drug-eluting stent restenosis in patients with stable angina pectoris after coronary stenting [J]. *Coron*

- Artery Dis, 2015, 26(3): 220-224.
- [32] Chandraskar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 555-562.
- [33] Yi N, Chen SY, Ma A, et al. Tunicamycin inhibits PDGF-BB-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells through induction of HO-1[J]. Anat Rec (Hoboken), 2012, 295(9): 1462-1472.
- [34] Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation [J]. Science, 2014, 346(6214): 1234-1238.
- [35] Fuster V, Falk E, Fallon JT, et al. The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate[J]. Thromb Haemost, 1995, 74(1): 552-559.
- [36] Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the anti-platelet effects of aspirin[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(3): 490-496.
- [37] Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(6): 1009-1017.
- [38] Choi DH, Kobayashi Y, Nishi T, et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2019, 70(4): 345-351.
- [39] Dai Z, Gao J, Li S, et al. Mean platelet volume as a predictor for restenosis after carotid angioplasty and stenting [J]. Stroke, 2018, 49(4): 872-876.
- [40] Yang A, Pizzulli L, Luderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris[J]. Thromb Res, 2006, 117(4): 371-377.
- [41] Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis[J]. Acta Cardiol, 2004, 59(4): 391-395.
- [42] Huczek Z, Kochman J, Filipak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(2): 284-290.
- [43] Rechcinski T, Jasinska A, Forsys J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. Cardiol J, 2013, 20(5): 491-498.
- [44] Ege MR, Guray U, Guray Y, et al. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG. Association with graft occlusion [J]. Herz, 2013, 38(2): 197-201.
- [45] Vatankulu MA, Sonmez O, Eertas G, et al. A new parameter predicting chronic total occlusion of coronary arteries: platelet distribution width[J]. Angiology, 2014, 65(1): 60-64.
- [46] Cetin M, Bakirci EM, Baysal LE, et al. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure [J]. Angiology, 2014, 65(8): 737-743.
- [47] Hu CP, Du Y, Zhu Y, et al. Platelet distribution width on admission predicts in-stent restenosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(7): 757-763.

(此文编辑 许雪梅)