

单核细胞与高密度脂蛋白比值在外周动脉疾病诊断中的应用价值

郭攸胜, 潘 玮, 颜 卉, 李小玲, 张焕基

(中山大学附属第八医院心血管内科 广东省辅助循环创新工程技术研究中心, 广东省深圳市 518033)

[关键词] 单核细胞; 高密度脂蛋白; 外周动脉疾病

[摘要] **目的** 初步探讨单核细胞(MONO)与高密度脂蛋白(HDL)比值(MHR)对早期筛查外周动脉疾病(PAD)的应用价值。**方法** 回顾分析2017年1月1日至2017年12月31日在我院住院的131例患者资料。根据下肢动脉血管彩色多普勒超声检查结果把患者分为2组:(1)疾病组80例,下肢动脉有明显狭窄(>50%)和/或闭塞;(2)对照组51例,下肢动脉正常。收集患者的一般资料及实验室检查结果。比较2组MHR的差异性。评估MONO、HDL和MHR对PAD的预测价值。**结果** 2组一般情况、血常规、生物化学指标差异无统计学意义($P>0.05$)。疾病组MONO、MHR显著高于对照组,HDL显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。ROC曲线分析显示,MONO、HDL和MHR预测PAD的曲线下面积分别为0.701、0.657和0.820,MHR的敏感度最高(88.2%)。当MHR与MONO比较($Z=1.978, P=0.048$),MHR与HDL比较($Z=2.963, P=0.002$),差异均有统计学意义。**结论** MONO、HDL和MHR与PAD具有相关性,而MHR对早期预测PAD更具敏感性,价值更大。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Application value of monocyte to high density lipoprotein ratio in the diagnosis of peripheral arterial disease

GUO Yousheng, PAN Wei, YAN Hui, LI Xiaoling, ZHANG Huanji

(Department of Cardiovascular Medicine, Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University & Guangdong Innovative Engineering and Technology Research Center for Assisted Circulation, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

[KEY WORDS] monocyte; high density lipoprotein; peripheral arterial disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the application value of monocyte (MONO) to high density lipoprotein (HDL) ratio (MHR) in the early screening of peripheral arterial disease (PAD). **Methods** 131 patients hospitalized in our hospital from January 1, 2017 to December 31, 2017 were retrospectively analyzed. According to the results of color Doppler ultrasonography of lower extremity arteries, the patients were divided into two groups: (1) 80 patients in the disease group had obvious stenosis (>50%) and/or occlusion of lower extremity arteries; (2) 51 patients in the control group had normal lower extremity arteries. General information and laboratory findings of patients were collected. The difference of MHR was compared between two groups. The predictive values of MONO, HDL and MR for PAD were assessed. **Results** There were no significant differences in general condition, blood routine and biochemical indexes between the two groups ($P>0.05$). MONO and MHR in the disease group were significantly higher than those in the control group, and HDL was significantly lower than that in the control group ($P<0.001$). ROC curve analysis showed that the areas under the curve of MONO, HDL and MR predicting PAD were 0.701, 0.657 and 0.820, respectively. The sensitivity of MHR was the highest (88.2%). Compared MHR with MONO ($Z=1.978, P=0.048$), MHR with HDL ($Z=2.963, P=0.002$), the differences were statistically significant. **Conclusion** MONO, HDL and MHR are correlated with PAD, while MHR is more sensitive and valuable for early prediction of PAD.

[收稿日期] 2019-01-04

[修回日期] 2019-03-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81700426);深圳市科技研发基金(JCYJ20160428180724294)

[作者简介] 郭攸胜,硕士,主治医师,研究方向为心血管介入治疗,E-mail为362794720@qq.com。通信作者潘玮,博士,主治医师,硕士研究生导师,研究方向为心脏康复,E-mail为pw_926@hotmail.com。

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是指除冠状动脉和主动脉之外的所有的动脉疾病^[1],主要包括下肢动脉、颈动脉、椎动脉、上肢动脉、肾动脉及肠系膜动脉等病变,其中下肢动脉为 PAD 好发部位。近年来 PAD 的发病率呈明显的上升趋势,单纯下肢动脉硬化闭塞性疾病在全球范围内的发病率已高达 30%^[2-3],已成为威胁国民健康的主要疾病之一,严重影响患者的生活质量并加重社会经济负担。因此,我们应重视 PAD 的防治,探讨其可能的发病机制。目前已知 PAD 主要发病因素为动脉粥样硬化病变,而动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症在动脉硬化的发生发展过程中起着非常重要的作用。单核细胞和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)比值(monocyte to HDL ratio, MHR)是近年研究比较多的一种新型的炎症标志物。有研究显示,MHR 不但与冠心病的发生、发展过程和不良预后相关,与冠心病短期和长期的心血管事件发生率及病死率亦相关^[4-5],但与 PAD 是否具有相关性,目前国内相关研究较少,尤其与下肢动脉疾病的相关研究尚未见报道。本文初步探讨 MHR 与下肢动脉疾病的相关性,评估 MHR 在 PAD 早期筛查中的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在我院住院并已行下肢动脉血管彩色多普勒超声(color Doppler ultrasonography, CDU)检查的 131 例患者的资料,其中男 82 例,女 49 例,年龄 50~88 岁,平均年龄 70.8 岁。纳入标准:男女不限,年龄 ≥ 50 岁,已完善下肢 CDU 检查的住院患者。排除标准:各部位急慢性感染、急性脑出血、急性下肢缺血、贫血、近期有输血史、结缔组织病、严重心肝功能不全、风湿性疾病或服用免疫抑制剂、肿瘤、血液系统疾病、器官移植、长期服用他汀类药物及近期有手术或外伤病史者。

1.2 研究方法

2017 年 ESC PAD 指南^[1]把 CDU 作为首选的影像学检查,对于下肢动脉狭窄超过 50% 的病变,CDU 的敏感度为 85%~90%,而特异度大于 95%^[6]。本研究根据下肢 CDU 检查把入选患者分为 2 组:(1)疾病组 80 例,下肢动脉有明显狭窄

(>50%)和/或闭塞;(2)对照组 51 例,下肢动脉正常。同时收集所有患者的一般资料、病史及实验室检查结果,计算并比较 2 组 MHR 值。所有入选对象均清晨空腹抽取肘静脉血,采用全自动血细胞计数仪及生物化学分析仪检测血常规、生物化学指标及血脂代谢指标等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25 软件进行数据分析。所涉及的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估单核细胞(monocyte, MONO)计数、HDL 和 MHR 对下肢动脉狭窄的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般情况、血常规、生物化学指标和 MHR 比较

2 组在年龄、性别、高血压、冠心病、糖尿病、吸烟史等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组高敏 C 反应蛋白、白细胞、中性粒细胞、血小板计数、血红蛋白、红细胞计数、红细胞体积分布度、同型半胱氨酸、尿酸、糖化血红蛋白、肌酐、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白等差异无显著性($P > 0.05$)。而 2 组之间 MONO、HDL 和 MHR 比较,疾病组 MONO、MHR 显著高于对照组,HDL 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$;表 1)。

2.2 MONO、HDL 和 MHR 对 PAD 的预测价值

应用 ROC 曲线分析 MONO、HDL 和 MHR 预测下肢动脉狭窄的能力(表 2 和图 1)。结果显示,当 MONO 达到 0.44 时,敏感度为 65.5%,特异度为 70.8%,此时的 Youden 指数最大;当 HDL 取值 0.90 时,敏感度为 54.4%,特异度为 61.5%,此时的 Youden 指数最大;当 MHR 为 0.40 时,敏感度为 88.2%,特异度为 62.3%,此时的 Youden 指数最大。3 个指标的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.701、0.657 和 0.820。当 MONO 与 HDL 比较, $Z = 0.912$, $P = 0.362$,差异无统计学意义;当 MHR 与 MONO 比较, $Z = 1.978$, $P = 0.048$,差异有统计学意义;当 MHR 与 HDL 比较, $Z = 2.963$, $P = 0.002$,差异有统计学意义。

表 1. 2 组一般临床情况、血常规、生物化学指标和 MHR 比较

Table 1. Comparison of general clinical situation, blood conventions, biochemical indexes and MHR between two groups

项 目	疾病组 (n=80)	对照组 (n=51)	χ^2/t 值	P 值
男性[例(%)]	50 (62. 50)	32 (62. 75)	0. 001	0. 977
年龄(岁)	70. 34±9. 29	69. 69±8. 09	0. 411	0. 682
高血压[例(%)]	69 (86. 25)	41 (80. 39)	0. 794	0. 373
糖尿病[例(%)]	58 (72. 50)	34 (66. 67)	0. 507	0. 476
吸烟[例(%)]	38 (47. 50)	22 (43. 14)	0. 239	0. 625
高敏 C 反应蛋白 (mg/L)	3. 31±2. 57	3. 10±2. 23	0. 489	0. 625
白细胞 (×10 ⁹ /L)	7. 00±1. 65	7. 04±1. 49	0. 148	0. 883
中性粒细胞 (×10 ⁹ /L)	4. 24±1. 17	4. 33±1. 16	0. 433	0. 666
血小板 (×10 ⁹ /L)	225. 00±57. 62	236. 69±54. 77	1. 154	0. 251
血红蛋白 (g/L)	130. 95±14. 33	134. 86±14. 33	1. 524	0. 130
红细胞 (×10 ¹² /L)	7. 40±0. 89	7. 45±0. 91	1. 314	0. 191
红细胞体积分布度 (%)	15. 44±1. 35	14. 86±1. 32	0. 868	0. 387
甘油三酯 (mmol/L)	1. 80±1. 15	2. 14±2. 25	1. 149	0. 253
总胆固醇 (mmol/L)	4. 33±1. 03	4. 39±1. 22	0. 344	0. 732
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2. 61±0. 78	2. 68±0. 59	0. 543	0. 588
脂蛋白 (a) (mg/L)	191. 49±203. 52	194. 22±176. 98	0. 079	0. 937
同型半胱氨酸 (μmol/L)	13. 55±8. 96	12. 00±2. 95	1. 194	0. 235
尿酸 (μmol/L)	369. 98±99. 84	357. 98±84. 06	0. 754	0. 542
糖化血红蛋白 (%)	7. 81±1. 95	7. 36±2. 29	1. 192	0. 235
肌酐 (μmol/L)	79. 93±19. 16	75. 84±15. 28	1. 282	0. 201
MONO (×10 ⁹ /L)	0. 52±0. 15	0. 40±0. 12	5. 021	<0. 001
HDL (mmol/L)	0. 95±0. 16	1. 10±0. 27	3. 870	<0. 001
MHR	0. 58±0. 22	0. 38±0. 17	7. 277	<0. 001

表 2. MONO、HDL 和 MHR 对 PAD 的预测价值

Table 2. The predictive value of MONO, HDL and MHR to PAD

项目	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	标准误	95% CI	P 值
MONO	0. 44	65. 5	70. 8	0. 701	0. 041	0. 625 ~ 0. 785	<0. 001
HDL	0. 90	54. 4	61. 5	0. 657	0. 033	0. 592 ~ 0. 722	0. 004
MHR	0. 40	88. 2	62. 3	0. 820	0. 044	0. 734 ~ 0. 906	<0. 001

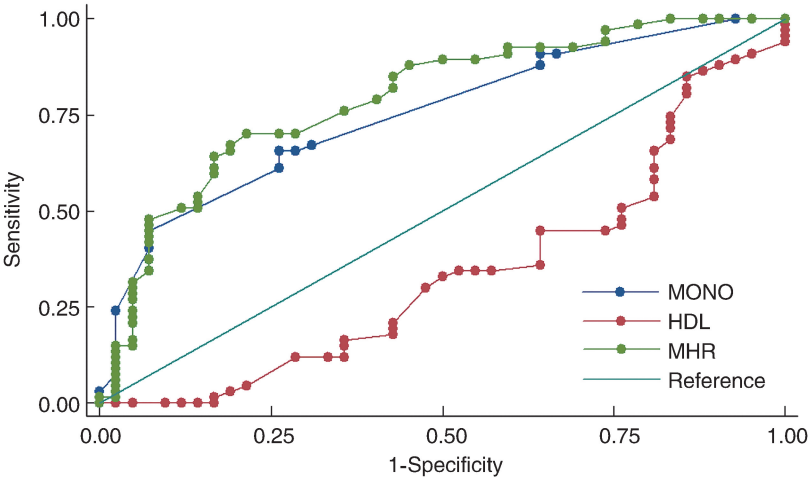


图 1. ROC 曲线分析 MONO、HDL 和 MHR 对 PAD 的预测价值

Figure 1. The predictive value of MONO, HDL and MHR to PAD is analyzed by ROC curve

3 讨 论

随着人口老龄化和社会饮食结构的改变, PAD 的发病率呈逐年上升。PAD 患者发生心血管死亡事件风险是非 PAD 患者的 3 倍^[7]。临床上, 多数 PAD 患者在疾病早期可无临床症状, 或表现为间歇性跛行; 而一旦出现下肢静息痛、下肢溃疡等, 往往病情已较重。目前对下肢动脉疾病的治疗仍主要以改善肢体相关缺血症状, 避免下肢截肢及预防心脑血管事件发生为主要目的, 治疗和预后效果一般也较差。因此, 探讨 PAD 可能发病机制, 早期有效识别及诊治 PAD 的高危患者非常重要。

PAD 发病的传统危险因素如吸烟、糖尿病、高脂血症、高血压等, 尚未能完全解释动脉粥样硬化发生的机制。目前研究证实动脉粥样硬化是一种慢性炎症性反应过程, 炎症因子起着关键作用。传统的炎症因子如血清降钙素、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等已被广泛深入研究, 并明确了它们在动脉粥样硬化的炎症反应过程中具有重要作用。MHR 是近年来一种新型的炎症标志物。本研究不但初步证实 MHR 与下肢动脉疾病具有明确的相关性, 且发现其预测 PAD 的敏感性较高。MHR 与 PAD 相关性机制可从 MONO、HDL 与动脉粥样硬化相关性进行探讨。首先, MONO 是免疫系统中重要参与者, 也是各种促炎和促氧化因子的主要来源, 其数量的增加和激活是启动动脉粥样硬化进程的关键一步, 一旦 MONO 活化转化为巨噬细胞, 并聚集在血管内膜下, 就可通过吞噬氧化型低密度脂蛋白及其他脂质进一步转化为泡沫细胞, 然后在血管内膜下不断沉积, 逐渐形成动脉粥样斑块, 并可与内皮细胞和血小板相互作用, 在斑块破裂及血栓形成过程中起重要作用^[8-9], 最终导致动脉血管狭窄或闭塞发生。其次, 目前研究证实血浆 HDL 与动脉粥样硬化的发生呈负相关性, 而 HDL 保护动脉的作用机理主要是其运送胆固醇从周围组织至肝脏进行再循环, 降低血浆胆固醇浓度, 抑制内皮细胞黏附分子表达及单核细胞聚集等, 从而抑制动脉粥样硬化的炎症反应进程, 同时 HDL 还与抗氧化和抗血栓形成等作用相关^[10-11]。无论是 MONO 增多还是 HDL 降低均是动脉粥样硬化危险因素, 而且低 HDL 是外周动脉弹性减低的重要的独立预测指标^[12]。

本研究为小样本量临床研究, 虽然初步证实

MHR 与外周下肢动脉疾病具有相关性, 且较 MONO 及 HDL 单一指标敏感性更高, 但 MHR 与下肢动脉疾病的病变程度、预后等相关性尚需要更多更大样本量的研究证实。考虑 MHR 临床获取方便、廉价, 且具易推广、可操作性强等特点, 未来有望成为指导外周动脉粥样硬化疾病的危险分层依据。

[参考文献]

- [1] Aboyansa V, Ricco JB, Marie Louise EL, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, developed in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. Eur Heart J, 2017, 38(3): 305-368.
- [2] Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC) [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(9): 931-941.
- [3] Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, et al. Peripheral artery disease: evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(11): 1338-1357.
- [4] Kundi H, Erel O, Balun A, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI [J]. Scand Cardiovasc J, 2015, 49(2): 95-100.
- [5] 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.
- [6] Collins R, Cranny G, Burch J, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease [J]. Health Technol Assess, 2007, 11(20): 1-184.
- [7] 骆雷鸣. 外周动脉疾病的研究进展与前景 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(5): 449-453.
- [8] Elsheikh E, Uzunel M, He Z, et al. Only specific subtype of human peripheral blood monocytes has endothelial-like functional capacity [J]. Blood, 2005, 106(7): 2347-2355.
- [9] 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.
- [10] Kar Abacak M, Kahr Aman F, Ser TM, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in patients with isolated low high density lipoprotein cholesterol [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(4): 327-332.
- [11] 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.
- [12] Murphy AJ. High density lipoprotein: Assembly, structure, cargo, and functions [J]. ISRN Physiology, 2013, 1(1): 1-20.

(此文编辑 曾学清)