



(OSID码)

· 论著 ·

中性粒细胞与淋巴细胞比值及淋巴细胞与单核细胞比值与急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后左心室重构的关系研究

李庆军, 柯子奋, 梁妍, 张芝帅, 陈和景, 李娟, 蔡白连

【摘要】 背景 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)可有效治疗急性心肌梗死(AMI)患者,但患者PCI后存在左心室重构(LVR)发生风险。近年中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)作为全身炎症反应标志物与AMI患者院内死亡、长期预后有关,但其在LVR中的作用目前尚不明确。**目的** 探讨NLR、LMR与ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者PCI后LVR的关系,以为临床防治疾病提供参考依据。**方法** 选取2016年6月—2019年6月湛江中心人民医院收治的STEMI并行PCI患者284例,根据LVR发生情况分为无LVR组225例和LVR组59例。比较患者术前、出院时及术后6周、6个月NLR、LMR、左心室舒张末期容积指数(LVEDVI),并比较两组患者的一般资料,治疗情况,术前实验室检查指标,术前、出院时、术后6周、术后6个月炎症反应标志物,术前心功能指标。采用Pearson相关分析探讨STEMI患者不同时间点NLR、LMR与LVEDVI的相关性,并采用多因素Logistic回归分析探讨STEMI患者PCI后发生LVR的影响因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评估NLR、LMR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值。**结果** STEMI患者出院时NLR及术后6周、6个月NLR、LVEDVI低于术前,出院时及术后6周、6个月LMR高于术前($P<0.05$);STEMI患者术后6周、6个月NLR、LVEDVI低于出院时,LMR高于出院时($P<0.05$);STEMI患者术后6个月NLR、LVEDVI低于术后6周,LMR高于术后6周($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,STEMI患者术前、出院时及术后6周、6个月NLR与LVEDVI呈正相关(r 值分别为0.377、0.305、0.305、0.301, $P<0.001$),术前、出院时及术后6周、6个月LMR与LVEDVI呈负相关(r 值分别为-0.217、-0.346、-0.299、-0.241, $P<0.001$)。LVR组患者糖尿病发生率、24 h N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)高于无LVR组,术前、出院时及术后6周、6个月NLR大于无LVR组,术前、出院时及术后6周、6个月LMR小于无LVR组($P<0.05$)。LVR组患者左心室射血分数(LVEF)低于无LVR组,室壁运动积分指数(WMSI)评分高于无LVR组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,糖尿病[$OR=1.117$, 95% CI (1.057, 1.178)]、24 h NT-proBNP[$OR=1.058$, 95% CI (1.019, 1.101)]、术前NLR[$OR=1.270$, 95% CI (1.025, 1.618)]、出院时NLR[$OR=1.371$, 95% CI (1.040, 1.719)]、术后6周NLR[$OR=1.458$, 95% CI (1.117, 2.001)]、术后6个月NLR[$OR=1.555$, 95% CI (1.258, 1.968)]、术前LMR[$OR=0.689$, 95% CI (0.578, 0.852)]、出院时LMR[$OR=0.612$, 95% CI (0.524, 0.871)]、术后6周LMR[$OR=0.725$, 95% CI (0.617, 0.894)]、术后6个月LMR[$OR=0.769$, 95% CI (0.609, 0.917)]、LVEF[$OR=0.863$, 95% CI (0.809, 0.919)]是STEMI患者PCI后发生LVR的影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,术前、出院时及术后6周、6个月NLR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值分别为5.6、2.9、6.0、4.3;术前、出院时及术后6周、6个月LMR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值分别为1.7、3.1、3.2、2.9。**结论** NLR、LMR可能参与STEMI患者PCI后LVR的发生、发展,且是STEMI患者PCI后发生LVR的独立影响因素,临床可根据不同时间点NLR、LMR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值评估高危人群,进而给予针对性的防治措施。

【关键词】 心肌梗死;中性粒细胞;淋巴细胞;单核细胞;炎症;心室重构;相关性

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.007

李庆军, 柯子奋, 梁妍, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及淋巴细胞与单核细胞比值与急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后左心室重构的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(7): 29-36. [www.syxnf.net]

LI Q J, KE Z F, LIANG Y, et al. Relationships of neutrophils to lymphocytes ratio and lymphocyte to monocyte ratio with left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after PCI [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(7): 29-36.

基金项目: 湛江市科技计划项目(2019B01174)

524000 广东省湛江市, 湛江中心人民医院心内一科

通信作者: 李庆军, E-mail: 5242708847@qq.com

Relationships of Neutrophils to Lymphocytes Ratio and Lymphocyte to Monocyte Ratio with Left Ventricular Remodeling in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction after PCI

LI Qingjun, KE Zifen, LIANG Yan, ZHANG Zhishuai, CHEN Hejing, LI Juan, CAI Bailian

No.1 Cardiovascular Department, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524000, China

Corresponding author: LI Qingjun, E-mail: 5242708847@qq.com

【Abstract】 **Background** Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective treatment for acute myocardial infarction (AMI), but may pose a risk of post-PCI left ventricular remodeling (LVR). In recent years, two markers of systemic inflammatory response, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR), have been verified to be related to in-hospital mortality and long-term prognosis of AMI patients, but their relationships with LVR are not clear. **Objective** To explore the relationships of NLR and LMR with LVR in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after PCI, offering clinical evidence for the prevention and treatment of post-PCI LVR in such patients. **Methods** 284 STEMI patients with PCI were recruited from Central People's Hospital of Zhanjiang from June 2016 to June 2019. Among them, 59 with post-PCI LVR and 225 without post-PCI LVR were assigned to LVR and non-LVR groups, respectively. Baseline information, overall treatment, pre-PCI laboratory indices, markers of inflammatory response at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI, cardiac function indices of two groups were compared. Correlations of NLR and LMR with LVEDVI at different time points were analysed by Pearson correlation analysis. The influencing factors of post-PCI LVR in patients with STEMI after PCI were analysed by multivariate Logistic regression. ROC analysis was performed to determine the optimal cutoff value of NLR and LMR in predicting post-PCI LVR in patients with STEMI. **Results** The average NLR and LVEDVI decreased successively at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI in the patients compared with the pre-PCI levels ($P < 0.05$). In contrast, the average LMR increased successively at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, NLR was positively correlated with LVEDVI before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI ($r = 0.377, 0.305, 0.305, 0.301, P < 0.001$), while LMR was negatively correlated with LVEDVI before PCI, at discharge, and at 6 weeks and 6 months after PCI ($r = -0.217, -0.346, -0.299, -0.241, P < 0.001$). Compared with those without post-PCI LVR, those with post-PCI LVR had higher prevalence of diabetes, and higher average level of 24-hour NT-proBNP ($P < 0.05$). Moreover, LVR group showed higher average NLR and lower average LMR before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI ($P < 0.05$). Besides, LVR group demonstrated lower average LVEF and higher average left ventricular WMSI score ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that diabetes [$OR = 1.117, 95\%CI (1.057, 1.178)$], 24-hour NT-proBNP [$OR = 1.058, 95\%CI (1.019, 1.101)$], pre-PCI NLR [$OR = 1.270, 95\%CI (1.025, 1.618)$], NLR at discharge [$OR = 1.371, 95\%CI (1.040, 1.719)$], NLR at 6 weeks after PCI [$OR = 1.458, 95\%CI (1.117, 2.001)$], NLR at 6 months after PCI [$OR = 1.555, 95\%CI (1.258, 1.968)$], pre-PCI LMR [$OR = 0.689, 95\%CI (0.578, 0.852)$], LMR at discharge [$OR = 0.612, 95\%CI (0.524, 0.871)$], LMR at 6 weeks after PCI [$OR = 0.458, 95\%CI (1.117, 2.001)$], LMR at 6 months after PCI [$OR = 0.769, 95\%CI (0.609, 0.917)$], and LVEF [$OR = 0.863, 95\%CI (0.809, 0.919)$] were the influencing factors of LVR after PCI in patients with STEMI ($P < 0.05$). ROC analysis showed that before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI, post-PCI LVR could be predicted by NLR with the optimal cutoff value determined as 5.6, 2.9, 6.0, and 4.3, respectively, and could be predicted by LMR with the optimal cutoff value determined as 1.7, 3.1, 3.2 and 2.9, respectively. **Conclusion** NLR and LMR are independently associated with post-PCI LVR in STEMI patients, which may possibly participate in the occurrence and development of post-PCI LVR. So the risk of post-PCI LVR can be clinically assessed in high-risk groups by the optimal cutoff value of NLR and LMR at different time points, then targeted prevention and treatment measures can be delivered based on the assessment results.

【Key words】 Myocardial infarction; Neutrophils; Lymphocytes; Monocytes; Inflammation; Ventricular remodeling; Correlation

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是世界范围内致死和致残的主要病因。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 可减小 AMI 患者心肌梗死面积, 保护左心室功能, 进而提高患者存活率, 但患者 PCI 后易发生左心室重构 (left ventricular remodeling, LVR), 可进一步导致心血管死亡和慢性心力衰竭^[1]。LVR 是心脏对血流动力学、机

体代谢和炎性反应的一种反应, 其主要包括左心室梗死区和非梗死区的结构变化, 临床表现为腔室大小、形态和功能改变等^[2]。此外, 心肌细胞肥大、坏死或凋亡导致的心肌细胞减少、间质细胞增殖及成纤维细胞增殖导致的心肌纤维化均与 LVR 有关^[3]。

近年临床越来越重视炎性反应在动脉粥样硬化过程中的作用。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophils

to lymphocytes ratio, NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)作为全身炎症反应标志物在临床中被广泛研究。研究表明, NLR、LMR与AMI患者院内死亡、长期预后有关, 因此其可作为AMI患者预后的强有力预测因子^[4-8]。此外, HONG等^[9]研究表明, AMI患者PCI后NLR升高, 梗死灶增大。NLR、LMR反映了促炎与抗炎两种重要免疫反应途径间的平衡。研究表明, 炎症反应在LVR中具有重要作用^[10]。目前, 关于NLR、LMR预测AMI患者PCI后LVR的研究尚缺乏临床数据。本研究旨在探讨NLR、LMR与ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者PCI后LVR的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年6月—2019年6月湛江中心人民医院收治的STEMI并行PCI患者284例, 均符合中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[11]中的STEMI诊断标准, 并经冠状动脉造影检查确诊, 均在发病12 h内行PCI。排除标准: (1) PCI失败(残留狭窄>30%/心肌梗死溶栓试验血流分级<Ⅲ级)者; (2) 心房颤动或心房扑动者; (3) 左房室瓣狭窄或左房室瓣轻度反流者; (4) 计划行冠状动脉旁路移植术者; (5) 合并原发性心脏病者; (6) 既往有心肌梗死病史、PCI史或化疗史者; (7) 合并全身或局部感染者; (8) 合并血液系统疾病、恶性肿瘤者; (9) 临床资料不完整或失访者。根据LVR发生情况将所有患者分为无LVR组225例和LVR组59例。本研究经湛江中心人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号: 201706115), 患者及家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 LVR诊断标准 将随访6个月内左心室舒张末期容积指数(LVEDVI)较出院时的LVEDVI增加>20%视为LVR^[1, 12-13]。

1.3 观察指标 (1)收集患者术前、出院时及术后6周、6个月中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数, 并计算NLR、LMR。(2)收集两组患者的一般资料, 包括性别、年龄、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率、基础疾病(包括高血压、糖尿病、高脂血症)、药物治疗[包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、 β -受体阻滞剂、钙离子阻滞剂、他汀类药物、利尿剂]情况。(3)比较两组患者治疗情况, 包括梗死时间、灌注时间、术前/术后syntax积分、植入支架长度、植入支架数量、植入支架直径、药物洗脱支架使用情况、GⅡb/Ⅲa抑制剂使用情况、血栓抽吸术治疗情况, 其中syntax积分标准参考文献[14]。(4)比较两组患者术前实验室

检查指标及术前、出院时、术后6周、术后6个月炎症反应标志物, 其中实验室检查指标包括空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(FIB)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值、24 h N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酐(Cr)、估算肾小球滤过率(eGFR); 炎症反应标志物包括NLR、LMR。(5)比较两组患者术前心功能指标, 包括LVEDVI、左心室射血分数(LVEF)、左房室瓣舒张早期快速充盈峰值流速峰值(Peak E)、左房室瓣舒张晚期充盈峰值流速峰值(Peak A)、早期左房室瓣速度与左房室瓣环速度之比(E/e')、室壁运动积分指数(WMSI)评分, 其中WMSI是将左心室分为16个节段模型, 每个节段模型按以下系统评分: 正常1分; 运动减退2分; 无运动3分; 运动障碍4分。WMSI评分为各节段评分和除以16^[15]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素重复测量方差分析, 组间两两比较采用SNK-*q*检验, 两组间比较采用独立样本*t*检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 绘制散点图并采用Pearson相关分析探讨STEMI患者不同时间点NLR、LMR与LVEDVI的相关性; STEMI患者PCI后发生LVR的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析; 绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以确定NLR、LMR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STEMI患者不同时间点NLR、LMR、LVEDVI变化情况 STEMI患者不同时间点NLR、LMR、LVEDVI比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其中STEMI患者出院时NLR及术后6周、6个月NLR、LVEDVI低于术前, 出院时及术后6周、6个月LMR高于术前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); STEMI患者术后6周、6个月NLR、LVEDVI低于出院时, LMR高于出院时, 差异有统计学意义($P < 0.05$); STEMI患者术后6个月NLR、LVEDVI低于术后6周, LMR高于术后6周, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表1)。

2.2 STEMI患者不同时间点NLR、LMR与LVEDVI的相关性 Pearson相关分析结果显示, STEMI患者术前、出院时及术后6周、6个月NLR与LVEDVI呈正相关($P < 0.05$), 术前、出院时及术后6周、6个月LMR与LVEDVI呈负相关($P < 0.05$, 见表2、图1~2)。

2.3 一般资料 所有患者中, LVR发生率为20.8%(59/284)。两组患者性别、年龄、BMI、SBP、DBP、心率、高血压发生率、高脂血症发生率及ACEI或

表 1 STEMI 患者不同时间点 NLR、LMR、LVEDVI 变化情况
($\bar{x} \pm s$, $n=284$)

Table 1 Average levels of NLR, LMR and LVEDVI before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI in patients with STEMI

时间	NLR	LMR	LVEDVI (ml/m^2)
术前	7.4 ± 2.1	3.0 ± 1.2	82.5 ± 12.8
出院时	3.7 ± 1.9^a	3.6 ± 1.3^a	79.0 ± 12.1
术后 6 周	2.9 ± 1.9^{ab}	4.0 ± 1.3^{ab}	73.6 ± 13.4^{ab}
术后 6 个月	2.1 ± 1.8^{abc}	4.9 ± 1.4^{abc}	70.4 ± 12.9^{abc}
F 值	428.358	101.325	51.082
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注：与术前比较，^a $P<0.05$ ；与出院时比较，^b $P<0.05$ ；与术后 6 周比较，^c $P<0.05$ ；NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值，LMR=淋巴细胞与单核细胞比值，LVEDVI=左心室舒张末期容积指数

表 2 STEMI 患者不同时间点 NLR、LMR 与 LVEDVI 的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of NLR and LMR with LVEDVI before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI in patients with STEMI

LVEDVI	NLR		LMR	
	r 值	P 值	r 值	P 值
术前	0.377	<0.001	-0.217	<0.001
出院时	0.305	<0.001	-0.346	<0.001
术后 6 周	0.305	<0.001	-0.299	<0.001
术后 6 个月	0.301	<0.001	-0.241	<0.001

ARB、 β -受体阻滞剂、钙离子阻滞剂、他汀类药物、利尿剂使用率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；LVR 组患者糖尿病发生率高于无 LVR 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 3)。

2.4 治疗情况 两组患者梗死时间、灌注时间、术前

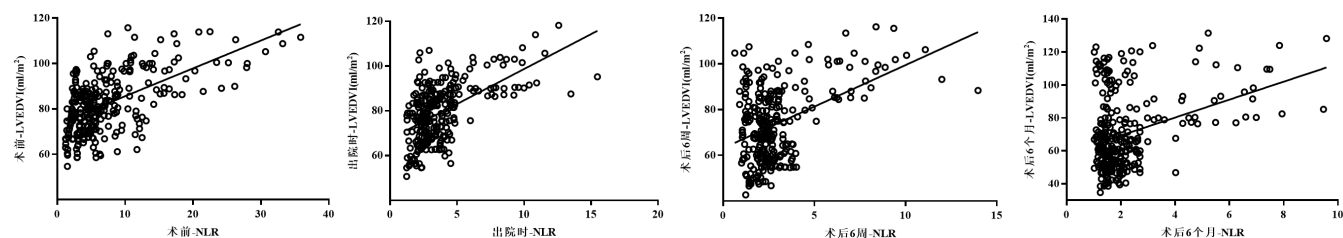
及术后 syntax 积分、植入支架长度、植入支架数量、植入支架直径、药物洗脱支架使用率、G II b/III a 抑制剂使用率、血栓抽吸术治疗率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$ ，见表 4)。

2.5 实验室检查指标、炎症反应标志物 两组患者 FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FIB、CK-MB 峰值、Cr、eGFR 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；LVR 组患者 24 h NT-proBNP 高于无 LVR 组，术前、出院时及术后 6 周、6 个月 NLR 大于无 LVR 组，术前、出院时及术后 6 周、6 个月 LMR 小于无 LVR 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 5~6)。

2.6 心功能指标 两组患者术前 LVEDVI、Peak E、Peak A、E/e' 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；LVR 组患者 LVEF 低于无 LVR 组，WMSI 评分高于无 LVR 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 7)。

2.7 多因素分析 将单因素分析中有统计学差异的指标〔糖尿病赋值：无 =0，有 =1；24 h NT-proBNP、NLR、LMR、LVEF、WMSI 评分赋值均为实测值〕作为自变量，LVR (赋值：未发生 =0，发生 =1) 作为因变量，进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，糖尿病，24 h NT-proBNP，术前、出院时及术后 6 周、6 个月 NLR、LMR，LVEF 是 STEMI 患者 PCI 后发生 LVR 的影响因素 ($P<0.05$ ，见表 8)。

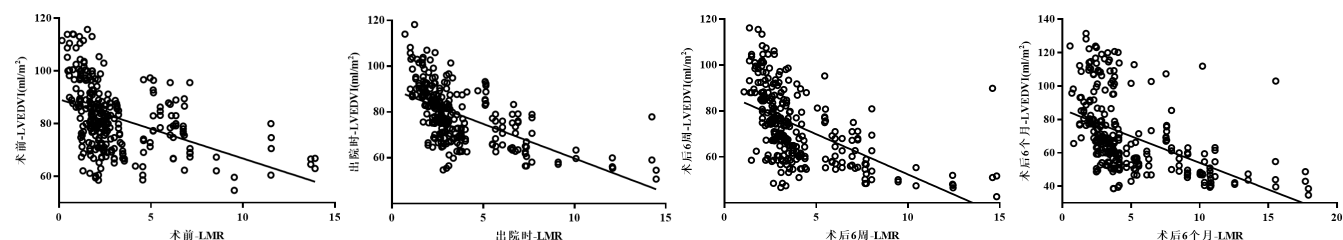
2.8 ROC 曲线 ROC 曲线分析结果显示，术前、出院时及术后 6 周、6 个月 NLR 预测 STEMI 患者 PCI 后发生 LVR 的最佳截断值分别为 5.6、2.9、6.0、4.3；术前、出院时及术后 6 周、6 个月 LMR 预测 STEMI 患者 PCI



注：LVEDVI=左心室舒张末期容积指数，NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值

图 1 STEMI 患者不同时间点 NLR 与 LVEDVI 关系的散点图

Figure 1 Scatter plots of relationship of NLR and LVEDVI before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI in STEMI patients



注：LMR=淋巴细胞与单核细胞比值

图 2 STEMI 患者不同时间点 LMR 与 LVEDVI 关系的散点图

Figure 2 Scatter plots of relationship of LMR and LVEDVI before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI in STEMI patients

表3 两组患者一般资料比较
Table 3 Comparison of baseline information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	基础疾病 [n (%)]			药物治疗 [n (%)]				
								高血压	糖尿病	高脂血症	ACEI 或 ARB	β -受体阻滞剂	钙离子阻滞剂	他汀类药物	利尿剂
无 LVR 组	225	157/68	58.0 ± 14.7	25.4 ± 3.0	136 ± 26	82 ± 15	87 ± 13	126 (56.0)	52 (23.1)	72 (32.0)	218 (96.9)	207 (92.0)	11 (4.9)	211 (93.8)	209 (92.9)
LVR 组	59	46/13	59.3 ± 13.4	26.1 ± 3.0	138 ± 28	81 ± 15	86 ± 12	41 (69.5)	25 (42.4)	22 (37.3)	56 (94.9)	54 (91.5)	3 (50.8)	56 (94.9)	56 (94.9)
$\chi^2(t)$ 值		1.537	0.611 ^a	1.518 ^a	0.695 ^a	0.456 ^a	0.419 ^a	3.512	8.776	0.59	0.536	0.014	0.004	0.107	0.307
P 值		0.215	0.542	0.130	0.491	0.649	0.676	0.061	0.003	0.442	0.464	0.905	0.951	0.743	0.579

注: BMI= 体质指数, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素 II 受体阻滞剂, LVR= 左心室重构;
^a 为 t 值; 1 mm Hg=0.133 kPa

表4 两组患者治疗情况比较
Table 4 Comparison of treatment conditions between the two groups

组别	例数	梗死时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	灌注时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	术前 syntax 积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	术后 syntax 积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	植入支架长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	植入支架数量 ($\bar{x} \pm s$, 个)	植入支架直径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	药物洗脱支架 [n (%)]	G II b/III a 抑 制剂 [n (%)]	血栓抽吸术 [n (%)]
无 LVR 组	225	4.75 ± 4.81	228 ± 57	17.7 ± 6.7	11.7 ± 4.8	22.7 ± 4.3	1.6 ± 0.4	3.1 ± 0.5	182 (80.9)	180 (80.0)	79 (35.1)
LVR 组	59	4.81 ± 4.77	214 ± 61	17.8 ± 6.5	12.1 ± 4.8	21.9 ± 4.7	1.6 ± 0.4	3.1 ± 0.5	50 (84.7)	50 (84.7)	22 (37.3)
$t(\chi^2)$ 值		0.085	1.707	0.102	0.659	1.286	0	0.143	0.465 ^a	0.684 ^a	0.097 ^a
P 值		0.932	0.089	0.919	0.510	0.199	1.000	0.887	0.495	0.408	0.756

注: ^a 为 χ^2 值

表5 两组患者术前实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of pre-PCI laboratory indices between the two groups

组别	例数	FBG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FIB (g/L)	CK-MB 峰值 (μ g/L)	24 h NT- proBNP (ng/L)	Cr (μ mol/L)	eGFR [ml · min ⁻¹ (1.73 m ²) ⁻¹]
无 LVR 组	225	8.35 ± 2.81	5.17 ± 1.03	1.54 ± 0.64	1.06 ± 0.89	3.46 ± 1.12	11.6 ± 4.6	5.68 ± 2.32	654 ± 233	89 ± 19	114 ± 54
LVR 组	59	8.41 ± 3.01	5.43 ± 1.04	1.68 ± 0.71	1.04 ± 0.76	3.49 ± 1.08	12.7 ± 5.0	6.33 ± 2.29	1 453 ± 563	91 ± 21	118 ± 56
t 值		0.144	1.722	1.461	0.158	0.185	1.645	1.921	16.594	0.760	0.475
P 值		0.886	0.086	0.145	0.875	0.854	0.101	0.056	<0.001	0.448	0.635

注: FBG= 空腹血糖, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, FIB= 纤维蛋白原,
CK-MB= 肌酸激酶同工酶, NT-proBNP= N 末端脑钠肽前体, Cr= 肌酐, eGFR= 估算肾小球滤过率

表6 两组患者不同时间点 NLR、LMR 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 6 Comparison of NLR and LMR before PCI, at discharge, 6 weeks and 6 months after PCI between the two groups

组别	例数	NLR				LMR			
		术前	出院时	术后 6 周	术后 6 个月	术前	出院时	术后 6 周	术后 6 个月
无 LVR 组	225	6.9 ± 2.5	3.5 ± 1.8	2.7 ± 1.4	1.8 ± 1.6	3.1 ± 1.2	3.7 ± 1.6	4.1 ± 1.5	5.1 ± 1.5
LVR 组	59	8.6 ± 2.7	4.5 ± 1.9	3.5 ± 1.6	3.3 ± 1.8	2.6 ± 1.1	3.0 ± 1.5	3.5 ± 1.3	4.2 ± 1.2
t 值		4.432	3.636	3.572	6.547	2.847	3.114	2.581	4.078
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.002	<0.001	<0.001

术后发生 LVR 的最佳截断值分别为 1.7、3.1、3.2、2.9(见图 3~4 及表 9)。

3 讨论

STEMI 主要是由冠状动脉闭塞伴血栓形成所致, 而 PCI 能及时开通闭塞血管, 恢复冠状动脉血液循环, 减少长时间缺血导致的心肌细胞不可逆性坏死, 缩小梗死面积, 进而改善患者预后, 是当前治疗 STEMI 的首选方法^[1]。研究表明, 炎症因子与 STEMI 发生、发展及患者预后具有一定相关性^[4-8]; 另有研究表明, 炎症因子

参与 STEMI 患者 LVR 的发生、发展^[10]。本研究结果显示, STEMI 患者术前、出院时及术后 6 周、6 个月 NLR 与 LVEDVI 呈正相关, 术前、出院时及术后 6 周、6 个月 LMR 与 LVEDVI 呈负相关, 表明 NLR、LMR 可能参与 STEMI 患者 PCI 后 LVR 的发生、发展, 同时为临床预测可能发生 LVR 的高危 STEMI 患者提供一种简单、易行的方法, 为完善围术期及术后治疗方案提供参考。

近年临床针对 STEMI 的治疗已取得极大进步, 但该类患者左心室功能改善仍是临床面临的主要问题。LVR

表7 两组患者术前心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of pre-PCI cardiac function indices between the two groups

组别	例数	LVEDVI	LVEF (%)	Peak E (m/s)	Peak A (m/s)	E/e'	WMSI 评分 (分)
无 LVR 组	225	82.0 ± 13.5	54.68 ± 5.59	0.73 ± 0.12	0.78 ± 0.11	10.94 ± 1.41	1.32 ± 0.21
LVR 组	59	84.3 ± 10.7	48.97 ± 6.25	0.72 ± 0.11	0.77 ± 0.12	11.24 ± 2.46	1.52 ± 0.25
t 值		1.212	6.811	0.579	0.609	1.221	6.249
P 值		0.227	<0.001	0.563	0.543	0.223	<0.001

注: LVEF=左心室射血分数, Peak E=左房室瓣舒张早期快速充盈峰值流速峰值, Peak A=左房室瓣舒张晚期充盈峰值流速峰值, E/e'=早期左房室瓣速度与左房室瓣环速度之比, WMSI=室壁运动积分指数

表8 STEMI 患者 PCI 后发生 LVR 影响因素分析的多因素 Logistic 回归分析

Table 8 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of LVR after PCI in patients with STEMI

变量	β	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值
糖尿病	0.111	0.027	16.891	1.117 (1.057, 1.178)	<0.001
24 h NT-proBNP	0.055	0.019	8.379	1.058 (1.019, 1.101)	<0.001
术前 NLR	0.239	0.088	7.376	1.270 (1.025, 1.618)	0.002
出院时 NLR	0.316	0.111	8.105	1.371 (1.040, 1.719)	0.009
术后 6 周 NLR	0.377	0.102	13.661	1.458 (1.117, 2.001)	<0.001
术后 6 个月 NLR	0.441	0.124	12.648	1.555 (1.258, 1.968)	<0.001
术前 LMR	-0.377	0.130	8.421	0.689 (0.578, 0.852)	<0.001
出院时 LMR	-0.491	0.162	9.186	0.612 (0.524, 0.871)	0.004
术后 6 周 LMR	-0.322	0.125	6.636	0.725 (0.617, 0.894)	0.027
术后 6 个月 LMR	-0.263	0.104	6.395	0.769 (0.609, 0.917)	0.018
LVEF	-0.147	0.033	19.843	0.863 (0.809, 0.919)	<0.001
WMSI 评分	0.014	0.009	2.420	1.014 (0.996, 1.032)	0.051

表9 不同时间点 NLR、LMR 对 STEMI 患者 PCI 后发生 LVR 的预测价值

Table 9 Predictive value of NLR and LMR at different time points for post-PCI LVR in STEMI patients

指标	AUC (95%CI)	最佳截断值	SE	Youden's 指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)
术前 NLR	0.718 (0.627, 0.749)	5.6	0.039	0.337	65.31	79.44
出院时 NLR	0.717 (0.661, 0.768)	2.9	0.035	0.400	89.80	50.21
术后 6 周 NLR	0.857 (0.811, 0.895)	6.0	0.044	0.736	79.59	94.04
术后 6 个月 NLR	0.753 (0.699, 0.802)	4.3	0.046	0.548	61.22	93.62
术前 LMR	0.706 (0.649, 0.758)	1.7	0.040	0.334	55.10	78.30
出院时 LMR	0.621 (0.564, 0.649)	3.1	0.042	0.179	89.80	32.23
术后 6 周 LMR	0.611 (0.541, 0.645)	3.2	0.045	0.162	65.31	62.77
术后 6 个月 LMR	0.618 (0.558, 0.675)	2.9	0.046	0.267	53.06	73.62

注: AUC=曲线下面积

发生、发展过程可分为三个时期,分别为炎症期、增殖期、成熟期,其中炎症因子具有重要且不同的作用^[16]。本研究结果显示,NLR、LMR 是 STEMI 患者 PCI 后发生 LVR 的独立危险因素。机体发生急性心肌梗死后,

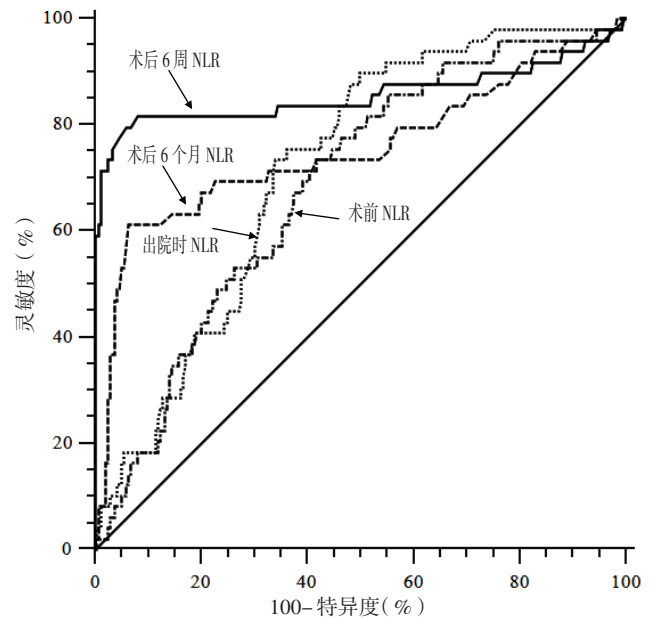


图3 不同时间点 NLR 预测 STEMI 患者 PCI 后发生 LVR 的 ROC 曲线
Figure 3 ROC curve of NLR at different time points in predicting post-PCI LVR in STEMI patients

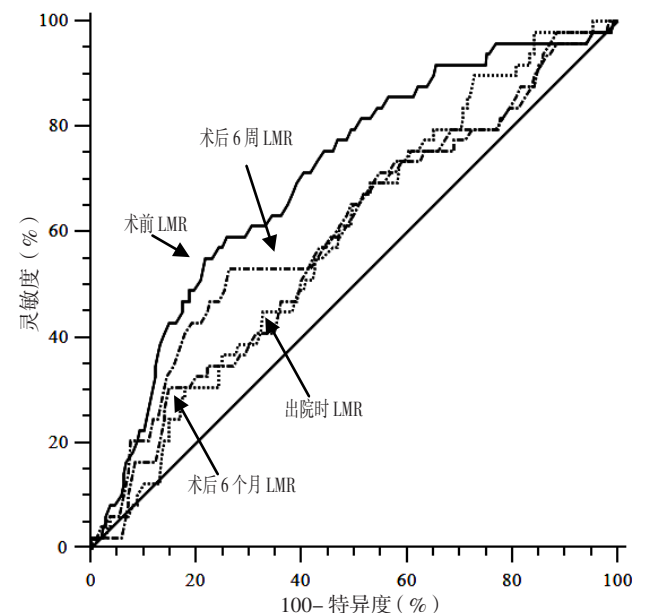


图4 不同时间点 LMR 预测 STEMI 患者 PCI 术后发生 LVR 的 ROC 曲线
Figure 4 ROC curve of LMR at different time points in predicting post-PCI LVR in STEMI patients

Figure 4 ROC curve of LMR at different time points in predicting post-PCI LVR in STEMI patients

梗死灶内缺血心肌细胞发生广泛坏死,进而激活固有免疫系统,引发严重炎症反应,坏死的心肌细胞及基质碎片可损伤并激活补体放大级联反应及 Toll- 白介素 1 受体通路,导致核因子 (NF) - κ B 激活并诱导趋化因子、细胞因子、黏附分子分泌^[17],进而导致中性粒细胞浸润,其过度产生的活性氧、蛋白水解酶可清除坏死的心肌细胞和基质碎片;此外,脾和骨髓中产生的单核细胞进入血液循环系统并聚集于梗死灶内,表达促炎表型,

调节炎症反应和修复级联反应,而在机械再灌注最初的几个小时内,补体激活、单核细胞趋化蛋白1在募集促炎单核细胞中发挥着重要作用^[18],这些细胞表现出强烈的促炎和吞噬特性。研究表明,以促炎单核细胞为靶点,抑制急性心肌梗死炎症期,可保护心功能^[19]。中性粒细胞凋亡提示炎症期的结束,并可能激活抑制炎症反应和诱导白细胞分解的相关信号,根据梗死灶内细胞因子和生长因子表达的动态变化,浸润单核细胞发生表型改变后进入增殖期,逐渐向成熟巨噬细胞转换^[20-21],巨噬细胞可吞噬坏死的心肌细胞和基质碎片,进而清除坏死的中性粒细胞;调节炎症反应、成纤维细胞生长和活化,促进新生血管形成,产生细胞因子和生长因子;产生基质金属蛋白酶及其抑制剂,促进细胞外基质重塑,以维持心室结构、防止动脉瘤形成。LVR成熟期的特征是细胞因子逐渐凋亡和胶原交联^[22],当梗死灶愈合时,心室扩张而非梗死段肥厚,间质纤维化增强,LVR严重程度不仅取决于梗死灶大小,还取决于创伤修复过程中的炎症反应特征。炎症反应是清除死亡的心肌细胞和激活修复信号的通路,但其也可导致组织梗死灶进一步扩大,过度活跃、调节失调、炎症反应均可导致梗死灶周围存活的心肌细胞死亡,促进基质降解,进而导致LVR^[23]。因此,炎症反应负调节可能贯穿LVR的三个时期。淋巴细胞是由T细胞、B细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞构成。在炎症状态下,趋化因子诱导和黏附淋巴细胞/内皮细胞相互作用可导致淋巴细胞大量浸润,效应T细胞被募集到梗死灶内,释放促炎递质,免疫系统也会产生一群具有抑制炎症反应的T细胞。调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)是一种CD₄⁺/CD₂₅⁺T淋巴细胞亚群,具有强大的抑制炎症反应的作用^[24];此外,B淋巴细胞亚群可促进抗炎细胞因子白介素(IL)-10表达^[25];NK细胞可通过增强心脏保护细胞因子如促进IL-10表达而抑制心肌梗死后LVR。有研究表明,急性心肌梗死患者出现NK细胞数量下降和功能障碍^[26]。因此,淋巴细胞的主要作用是抑制机体炎症反应^[27]。本研究结果显示,STEMI患者术前、出院时及术后6周、6个月NLR逐渐下降、LMR逐渐上升,进一步反映了STEMI患者PCI后中性粒细胞计数、单核细胞计数逐渐下降,淋巴细胞计数逐渐上升。本研究结果还显示,术前、出院时及术后6周、6个月NLR、LMR, LVEF是STEMI患者PCI后发生LVR的影响因素。

本研究ROC曲线分析结果显示,术前、出院时及术后6周、6个月NLR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值分别为5.6、2.9、6.0、4.3;术前、出院时及术后6周、6个月LMR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值分别为1.7、3.1、3.2、2.9,因此在不同时间点根据最佳截断值可较为准确地筛查出

PCI后LVR高风险的STEMI患者,便于制定对应的治疗策略,并针对炎症靶点进行抗炎治疗。

综上所述,NLR、LMR参与了STEMI患者PCI后LVR的发生、发展,且其是STEMI患者PCI后发生LVR的独立影响因素,临床可根据不同时间点NLR、LMR预测STEMI患者PCI后发生LVR的最佳截断值评估高危人群,进而给予针对性防治措施;但本研究尚存在一定局限性:首先,纳入样本量较少,导致结果有一定偏倚;其次,本研究并未排除合并炎症性疾病或使用过影响炎症反应药物的患者,这可能会对NLR、LMR真实值产生影响;最后,本研究并未解释STEMI患者PCI后发生心室重构的具体机制,今后可从细胞层面或动物模型研究进一步阐述其发生机制。

作者贡献:李庆军、柯子奋进行文章的构思与设计;梁妍、张芝帅进行研究的实施与可行性分析;李庆军、陈和景进行数据收集、整理、分析;柯子奋、李娟、蔡白连进行结果分析与解释;李庆军、梁妍撰写论文;柯子奋、梁妍、张芝帅进行论文的修订;陈和景、李娟负责文章的质量控制及审校;李庆军对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NASEEM M, SAMIR S. Left atrial volume index as a predictor of left ventricular remodeling in patients with anterior STEMI treated with primary PCI [J]. *Egypt Heart J*, 2016, 68 (1): 17-22. DOI: 10.1016/j.ehj.2015.05.001.
- [2] YANG W, ZHANG F F, TANG H P, et al. Summed thickening score by myocardial perfusion imaging: a risk factor of left ventricular remodeling in patients with myocardial infarction [J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25 (3): 742-753. DOI: 10.1007/s12350-018-1200-4.
- [3] LI X C, JIN F L, JING C, et al. Predictive value of left ventricular remodeling by area strain based on three-dimensional wall-motion tracking after PCI in patients with recent NSTEMI [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38 (9): 1491-1501. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.05.006.
- [4] 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. DOI: 10.1007/s11596-018-1887-0.
- [5] XU N, TANG X F, YAO Y, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in long-term outcomes of left main and/or three-vessel disease in patients with acute myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91 (S1): 551-557. DOI: 10.1002/ccd.27495.
- [6] 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. DOI: 10.1097/MD.00000000000007897.
- [7] KIRIS T, ÇELİK A, VARIS 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. DOI: 10.1177/0003319716685480.
- [8] WANG Q, MA J F, JIANG Z Y, 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. DOI: 10.1097/MD.00000000000007897.
- [9] 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. DOI: 10.1038/s41598-019-46117-8.
- [10] SEROPIAN I M, TOLDO S, VAN TASSELL B W, et al. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (16): 1593-1603. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.014.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47 (10): 766-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [12] LIN J F, HSU S Y, TENG M S, et al. Activin A predicts left ventricular remodeling and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32 (4): 420-427. DOI: 10.6515/acs20150415a.
- [13] BOLOGNESE L, NESKOVIC A N, PARODI G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications [J]. *Circulation*, 2002, 106 (18): 2351-2357. DOI: 10.1161/01.cir.0000036014.90197.f.
- [14] 叶滔, 夏茏, 熊波, 等. SYNTAX 评分与 FFR 在临界病变中的相关性研究 [J]. *四川医学*, 2018, 39 (4): 412-415. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2018.04.012.
- YE T, XIA L, XIONG B, et al. Relevant research of the SYNTAX score and FFR in critical lesions [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2018, 39 (4): 412-415. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2018.04.012.
- [15] MØLLER J E, HILLIS G S, OH J K, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 2006, 151 (2): 419-425. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.042.
- [16] FRANGOIANNIS N G. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63 (3): 185-195. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000003.
- [17] ANZAI T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling [J]. *Circ J*, 2018, 82 (3): 629-635. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0063.
- [18] LEUSCHNER F, RAUCH P J, UENO T, et al. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis [J]. *J Exp Med*, 2012, 209 (1): 123-137. DOI: 10.1084/jem.20111009.
- [19] COURTIES G, HEIDT T, SEBAS M, et al. In vivo silencing of the transcription factor IRF5 reprograms the macrophage phenotype and improves infarct healing [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (15): 1556-1566. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.023.
- [20] ZHOU L S, ZHAO G L, LIU Q, et al. Silencing collapsin response mediator protein-2 reprograms macrophage phenotype and improves infarct healing in experimental myocardial infarction model [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12: 11. DOI: 10.1186/s12950-015-0053-8.
- [21] HULSMANS M, SAM F, NAHRENDORF M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 149-155. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.015.
- [22] KINGERY J R, HAMID T, LEWIS R K, et al. Leukocyte iNOS is required for inflammation and pathological remodeling in ischemic heart failure [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112 (2): 19. DOI: 10.1007/s00395-017-0609-2.
- [23] MALLAT Z. Regulating heart repair with cardiac-specific T lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (11): 4587-4589. DOI: 10.1172/JCI132441.
- [24] BANSAL S S, ISMAHIL M A, GOEL M, et al. Dysfunctional and proinflammatory regulatory T-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2019, 139 (2): 206-221. DOI: 10.1161/circulationaha.118.036065.
- [25] WU L, DALAL R, CAO C D, et al. IL-10-producing B cells are enriched in murine pericardial adipose tissues and ameliorate the outcome of acute myocardial infarction [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 (43): 21673-21684. DOI: 10.1073/pnas.1911464116.
- [26] YAN W W, ZHOU L, WEN S W, et al. Differential loss of natural killer cell activity in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (11): 14667-14675.
- [27] FRANGOIANNIS N G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (1): 159-173. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243162.

(收稿日期: 2020-03-10; 修回日期: 2020-05-15)

(本文编辑: 李越娜)