

• 临床研究 •

外周血白细胞及亚类与冠状动脉病变临床病例分析

刘林琼, 唐学文[△]

(重庆市巴南区人民医院心内科 401320)

摘要:目的 探讨外周血白细胞及其亚类与冠状动脉病变的关系。方法 选择初次行冠状动脉造影术的冠心病患者,测定外周血白细胞及亚类。采用 logistic 回归模型分析白细胞及其亚类与冠状动脉病变的关系。结果 共纳入 340 例患者,中位数年龄 64 岁,61.0% 为男性。白细胞中位数为 $6.34 \times 10^9/L$ [$(2.74 \sim 25.30) \times 10^9/L$]。logistic 回归模型分析发现淋巴细胞绝对数 ($OR=1.053, 95\%CI:1.010 \sim 1.132, P<0.05$) 和单核细胞绝对数 ($OR=6.553, 95\%CI:2.425 \sim 20.236, P<0.05$) 对狭窄程度大于或等于 75% 冠脉病变有预测作用;单核细胞绝对数 ($OR=8.35, 95\%CI:4.468 \sim 18.234, P<0.05$) 对多支血管病变有预测作用。结论 单核细胞和淋巴细胞增高对冠状动脉粥样硬化严重程度有预测价值。

关键词:炎症;白细胞;冠心病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.020

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)11-1088-02

Relationship of white blood cell and its subtypes with stenosis severity in coronary atherosclerotic heart disease

Liu Linqiong, Tang Xuewen[△]

(Department of Cardiovasology, People's Hospital of Banan District of Chongqing, Chongqing 401320, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of peripheral white blood cell and its subtypes with severity of stenosis in coronary atherosclerotic heart disease. **Methods** 340 patients with coronary atherosclerotic heart disease referred for coronary angiography for the first time in our hospital were enrolled in this study. Total white blood cell count and its subgroups were measured on admission. We analyzed the relationship of WBC and its subtypes with stenosis severity by logistic regression. **Results** The median age was 64 years and 61.0% of the patients were men. The median of WBC count was $6.34 \times 10^9/L$ [range $(2.74 \sim 25.30) \times 10^9/L$]. The logistic regression model revealed that lymphocyte count ($OR=1.053, 95\%CI:1.010 \sim 1.132, P<0.05$), and monocyte count ($OR=6.553, 95\%CI:2.425 \sim 20.236, P<0.05$) were predictive of stenosis $\geq 75\%$; monocyte count ($OR=8.35, 95\%CI:4.468 \sim 18.234, P<0.05$) were predictive of the presence of multivessel disease. **Conclusion** In conclusion, Monocyte count and lymphocyte count are predictive of severity of coronary atherosclerosis.

Key words: inflammation; leukocytes; coronary disease

炎症贯穿冠心病发生、发展的整个病理生理过程。白细胞在此过程中既能适当修复损伤,也可能进一步促进疾病发展。目前, Mueller^[1] 研究发现炎症因子如 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化进展相关,其升高与主要不良心血管事件增加相关^[2]。白细胞作为炎症的主要参与者,其水平升高反映全身炎症状态。本研究以确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病患者为研究对象,探讨白细胞及其亚类与冠状动脉病变的严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共纳入本院 2006 年 4 月至 2009 年 6 月确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 375 例。入选患者平均年龄 64 岁,最大 75 岁,最小 59 岁;白细胞总数最高 $6.34 \times 10^9/L$ [$(2.74 \sim 25.30) \times 10^9/L$];中性粒细胞数平均 $4.32 \times 10^9/L$,最高 $6.88 \times 10^9/L$,最低 $3.75 \times 10^9/L$;中性粒细胞比例平均 69.50%,最高 76.85%,最低 65.20%;淋巴细胞数 $1.34 \times 10^9/L$,最低 $1.02 \times 10^9/L$,最高 $1.61 \times 10^9/L$;单核细胞数 $0.202 \times 10^9/L$,最低 $0.148 \times 10^9/L$,最高 $0.316 \times 10^9/L$;收缩压 138 mm Hg,最低 122 mm Hg,最高 154 mm Hg;舒张压 78 mm Hg,最低 72 mm Hg,最高 86 mm Hg;TC 4.32 mmol/L,最低 3.95 mmol/L,最高 5.7 mmol/L;TG 1.36 mmol/L,最低 1.15 mmol/L,最高 1.88 mmol/L;LDL 2.52 mmol/L,最低 2.16 mmol/L,最高 3.56 mmol/L;HDL 1.26 mmol/L,最低 1.04 mmol/L,最高 1.61 mmol/L;尿素氮 5.70 mmol/L,最低

4.62 mmol/L,最高 7.75 mmol/L;血肌酐 84.50 μ mol/L,最低 73.4 ,最高 107.0 μ mol/L;入院血糖 5.70 mmol/L,最低 5.20 mmol/L,最高 6.87 。高血压病史 179 例(52.6%),吸烟史 97 例(28.5%),糖尿病病史 103 例(30.3%)。ECG 改变:ST 段抬高 95 例(28.0%),ST 段压低 117 例(34.4%),Q 波 80 例(23.5%)。住院用药史:阿司匹林 267 例(78.5%),ACEI/ARB 221 例(65.0%),他汀类调脂药 270 例(79.4%), β 受体阻滞剂 171 例(50.3%),肝素/低分子肝素 199 例(58.5%);氯吡格雷 270 例(79.4%)。血管造影:三支病变 108 例(31.8%),狭窄大于或等于 75% 病变 171 例(50.3%)。

1.2 排除标准 研究排除下列情况者:入院时合并感染、急性大出血、急性代谢性酸中毒者、急性化学药物中毒者、白血病、消化道恶性肿瘤、传染性疾病和免疫系统疾病,以及接受免疫抑制剂治疗者,共排除 35 例。

1.3 方法 入院后次日凌晨常规采集患者空腹静脉血,用 Sysmex XT-2000i 全自动血液分析仪测定白细胞及其亚类。若患者住院期间多次行血液常规检查,则只采用入院首次检查的数据。由经验丰富的术者对患者实施冠状动脉造影,并由 2 位分析者独立分析判断造影结果,意见相佐时再由第 3 人独立分析,综合考虑判断。纳入研究的冠状动脉血管包括:左冠状动脉降支、右冠状动脉、左冠状动脉回旋支、左主干和(或)中间支。

[△] 通讯作者, Tel:13508371272; E-mail:txw697@sohu.com。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者采用中位数、四分位数、最大值和最小值表示,计数资料以频数或比例表示。采用 logistic 回归模型分析白细胞及其亚类与造影结果的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造影结果 冠状动脉造影结果显示三支病变 108 例,占 31.8%;狭窄程度大于 75% 的病变 171 例,占 50.3%。

2.2 logistic 回归模型分析 淋巴细胞绝对数 ($OR = 1.053$, 95%CI: 1.010 ~ 1.132, $P < 0.05$) 和单核细胞绝对数 ($OR = 6.553$, 95%CI: 2.425 ~ 20.236, $P < 0.05$) 对狭窄大于或等于 75% 的冠脉病变有预测作用,单核细胞绝对数 ($OR = 8.35$, 95%CI: 4.468 ~ 18.234, $P < 0.05$) 能预测多支血管病变,但白细胞总数对其无预测作用 ($OR = 1.589$, 95%CI: 0.935 ~ 5.625, $P > 0.05$)。

3 讨论

本研究发现单核细胞绝对数能预测多支血管病变。单核细胞绝对数、淋巴细胞绝对数对狭窄大于或等于 75% 的冠脉病变有预测作用。一项纳入拟诊冠状动脉粥样硬化性心脏病伴慢性肾功能不全,或伴左室功能异常,或伴充血性心力衰竭等情况的男性患者的研究发现白细胞总数能预测多支冠状动脉病变^[3]。但 Gurm 等^[4] 研究发现 PCI 术后白细胞总数升高和白细胞总数降低的患者死亡事件发生率较白细胞相对正常的患者高,而本研究则未发现白细胞总数对冠状动脉病变严重程度有预测作用。外周血白细胞的水平主要取决于中性粒细胞在贮存池或边缘池与循环池间的动态平衡。本研究患者中合并糖尿病患者达 30.3%,入院时血糖增高者达 50.6%,受长期血糖增高的影响,血管内皮功能受损。同时,研究对象平均年龄为 64 岁,老龄人骨髓造血能力下降,贮存池内可动用白细胞绝对数也可能相对不足。而随着年龄增长,人外周血白细胞数呈逐渐下降的趋势^[5]。患者在冠状动脉粥样硬化性心脏病病程中可能长期处于抑郁、焦虑等不良心理状态,此种因素可以激活患者下丘脑-垂体-肾上腺系统,影响(抑制)机体免疫功能^[6]。在应激状态下白细胞对炎症的反应能力则未能充分表现为数目增加。

单核细胞和巨噬细胞能产生细胞因子、细胞外基质分子等,参与细胞再生和组织重构。目前 Mariani 等^[7] 研究发现单核细胞数目降低可以预测 PCI 术后心肌有效灌注,单核细胞增多与 PCI 术后患者左室功能恢复不良独立相关。Hong 等^[8] 发现单核细胞在急性心肌梗死(AMI)伴左室功能异常患者成功再灌注后梗死区扩展和慢性缺血性心力衰竭发展中起重要作用。本研究发现单核细胞数对狭窄大于或等于 75% 的冠脉病变和多支病变有预测作用。AMI 发生后,梗死区驻留型的巨噬细胞被激活,周边临近内皮的单核细胞迁移入坏死心肌,并分泌黏附分子,加之巨噬细胞和单核细胞合成分泌白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、粒细胞集落因子(G-CSF)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等细胞因子,导致外周血单核细胞增多,侵入坏死心肌细胞。Sarma 等^[9] 研究发现 AMI 和不稳定心绞痛(UA)患者外周血中单核细胞、血小板聚合物增多,且早于 AMI 患者心肌损伤标志物出现^[10],进一步的研究发现在患者血管内斑块破裂处单核细胞、中性粒细胞被功能性激活,与血小板黏附聚集增强,参与“无再流”发生^[11]。心肌梗死后单核细胞的趋化活性分别由 C5a、TGF- β_1 介导,MCP-1 协同。在心肌梗死区小静脉内皮中 MCP-1 大幅度上

调,而无再灌注区则没有显著的 MCP-1 诱导发生,当没有心肌可以被挽救的时候,单核细胞的聚集可能会更好地修复损伤^[12]。而对 UA 患者的研究发现,组织因子在单核细胞中的表达需要淋巴细胞的介导。

淋巴细胞在慢性炎症中发挥重要作用。在缺血和再灌注心肌中淋巴细胞表达 IL-10,调节单核细胞表型,诱导表达 TIMP-1,产生显著的修复作用^[12]。有研究发现伴随中性粒细胞增多的淋巴细胞减少对预后有强烈的预测作用^[13],更有研究发现中性粒细胞与淋巴细胞的比值较白细胞总数对 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)患者死亡率有更强的预测作用^[14],且能预测 PCI 患者远期死亡率^[15]。而本研究发现淋巴细胞对狭窄大于或等于 75% 的冠脉病变有预测作用。UA 患者的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞可被激活达 6~8 周之久,而此种激活与心肌缺血无关。在抑郁和急/慢性应激状态下,患者淋巴细胞数减少,自然杀伤细胞水平和细胞毒性作用下降,淋巴细胞增殖能力也下降。在冠状动脉粥样硬化这一慢性炎症过程中,淋巴细胞处于长期激活状态,当急性心血管事件发生时,淋巴细胞绝对数则可能波动幅度小,因而对预后的影响表现不清楚。调节 T 细胞池的失调可能与动脉粥样硬化进展和斑块不稳定相关,此类 T 细胞通过抑制细胞接触,从而对动脉粥样硬化产生保护作用。

参考文献:

- [1] Mueller C. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients [J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1412-1414.
- [2] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(14): 1387-1389.
- [3] Cavadoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Usefulness of the white blood cell count as a predictor of angiographic findings in an unselected population referred for coronary angiography [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(9): 1189-1191.
- [4] Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, et al. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention [J]. *Am Heart J*, 2003, 146(4): 692-694.
- [5] Ruggiero C, Metter EJ, Cherubini A, et al. White blood cell count and mortality in the baltimore longitudinal study of aging [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(18): 1841-1843.
- [6] Goodkin K, Appels A. Behavioral-neuroendocrine-immunologic interactions in myocardial infarction [J]. *Med Hypotheses*, 1997, 48(3): 209-211.
- [7] Mariani M, Fétique 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): 2511-2513.
- [8] Hong YJ, Jeong MH, 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): 1219-1221.

以上结果提示,BMI 超标对 NAFLD 患者的影响可能超过 WC 超标,尤其对非糖尿病的 NAFLD 患者影响更为全面。这一结果与 Bell^[1] 和 Lee 等^[2] 国外研究结果相似;不过,国外仍有其他研究表明,向心性肥胖、腹部脂肪堆积可能是影响 NAFLD 糖脂代谢的主要因素^[14],有学者甚至认为肝脏脂质沉积也是 NAFLD 糖脂代谢紊乱的一项独立危险因素^[15]。这些研究涉及了不同种族、不同人群,也提示肥胖对 NAFLD 影响的异质性。

3.3 本研究的局限及临床展望 本研究的局限在于人群样本量相比国外研究较小,也未采用 CT 等影像学指标评估肥胖。本研究结果提示,进一步在更大人群中采用腰围、BMI 及超声、CT 等指标综合评估不同肥胖类型对 NAFLD 糖脂代谢的影响,将有助于阐明 NAFLD 糖脂代谢紊乱的病理生理特征并进行针对性的临床干预。

参考文献:

[1] Bell DS. The association of obesity, metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease with nonalcoholic fatty liver disease[J]. South Med J, 2009, 102(10): 991-992.

[2] Lee S, Jin Kim Y, Yong JT, et al. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study[J]. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(5): 566-572.

[3] 周婷婷, 秦波, 郑天鹏, 等. 非酒精性脂肪肝患者血浆 FGF21 水平及与肥胖、胰岛素抵抗关系研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 32(3): 265-268.

[4] 中华医学会肝脏病学分会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 161-163.

[5] Kapil M, Van T, David H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants[J]. Nutrition Reviews, 2002, 60(2): 289-293.

[6] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超体质量和肥胖症预防与控制指南[J]. 营养学报, 2004, 26(1): 14-17.

[7] 贾伟平, 陆俊茜, 项坤三, 等. 简易体脂参数评估测腹内型

肥胖的可靠性评价[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 20-23.

[8] 廖二元, 超楚生. 内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1681-1689.

[9] Riquelme A, Arrese M, Soza A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics[J]. Liver Int, 2009, 29(1): 82-88.

[10] Lee K, Sung JA, Kim JS, et al. The roles of obesity and gender on the relationship between metabolic risk factors and non-alcoholic fatty liver disease in Koreans[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25(2): 150-155.

[11] Kashyap SR, Diab DL, Baker AR, et al. Triglyceride levels and not adipokine concentrations are closely related to severity of nonalcoholic fatty liver disease in an obesity surgery cohort[J]. Obesity (Silver Spring), 2009, 17(9): 1696-1701.

[12] Saadeh S. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity[J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(1): 5-10.

[13] 辜金莲, 黎钟燕. 肥胖患者非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗关系分析[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(7): 1292-1293.

[14] Park SH, Kim BI, Kim SH, et al. Body fat distribution and insulin resistance: beyond obesity in nonalcoholic fatty liver disease among overweight men[J]. J Am Coll Nutr, 2007, 26(3): 321-326.

[15] Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(25): 3023-3028.

(收稿日期: 2010-12-09 修回日期: 2011-01-22)

(上接第 1089 页)

[9] Sarma J, Laan CA, Alam S, et al. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2002, 105(18): 2166-2168.

[10] Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(8): 1002-1004.

[11] Botto N, Sbrana S, Trianni G, et al. An increased platelet-leukocytes interaction at the culprit site of coronary artery occlusion in acute myocardial infarction: a pathogenic role for “no-reflow” phenomenon? [J]. Int J Cardiol, 2007, 117(1): 123-125.

[12] Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res,

2002, 53(1): 31-33.

[13] Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(10): 1638-1640.

[14] Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(6): 747-749.

[15] Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(7): 993-995.

(收稿日期: 2010-11-09 修回日期: 2011-01-22)