

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.017

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190628.0927.004.html(2019-06-28)

单核细胞/高密度脂蛋白比值与绝经后女性颈动脉斑块 Crouse 评分的关系

陈小会¹,李俊兰²

(1.天津市第一医院内科 300232;2.天津市第三中心医院分院特需科 300250)

[摘要] **目的** 探讨单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)与绝经后女性颈动脉斑块改良 Crouse 评分的相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月于天津市第三中心医院确诊为冠心病的绝经后女性患者 210 例,根据 MHR 值(以第 33 和第 66 百分位点为截点)分为 3 组:低 MHR 组($MHR < 0.31, n = 69$)、中 MHR 组($MHR 0.31 \sim < 0.46, n = 70$)、高 MHR 组($MHR \geq 0.46, n = 71$)。比较 3 组 Crouse 评分差异,探讨 MHR 与 Crouse 评分的相关性,评估 MHR 预测高 Crouse 评分的能力。**结果** 高 MHR 组的 Crouse 评分高于低 MHR 组和中 MHR 组($P < 0.01$);相关性分析提示,MHR 与颈动脉斑块 Crouse 评分呈正相关($r = 0.20, P = 0.004$);多因素 Logistic 回归分析显示,MHR、单核细胞为高 Crouse 评分的独立危险因素,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)为保护性因素。受试者工作特征(ROC)曲线计算 MHR 预测颈动脉斑块 Crouse 评分的最佳切点值为 0.315,灵敏度和特异度分别为 98.1%和 67.6%,曲线下面积(AUC)为 0.893(95%CI:0.85~0.94, $P < 0.01$)。**结论** MHR 是绝经后女性颈动脉斑块改良 Crouse 评分的独立危险因素,对颈动脉斑块严重程度有较高的预测价值。

[关键词] 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值;绝经后期;Crouse 评分**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)15-2583-04

The relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and the Crouse score of carotid artery plaque in postmenopausal women

CHEN Xiaohui¹, LI Junlan²

(1. Department of Internal Medicine, the First Hospital of Tianjin, Tianjin 300232, China;

2. Department of Special Demand, Branch of Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300250, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) and carotid artery plaque modified Crouse score in postmenopausal women. **Methods** A total of 210 postmenopausal women diagnosed with coronary atherosclerotic heart disease in Tianjin Third Central Hospital from January 2016 to January 2018 were selected. The patients were divided into three groups according to the MHR values (using the 33rd and 66th percentiles as cut-off points): the low MHR group ($MHR < 0.31, n = 69$), the moderate MHR group ($MHR 0.31 - < 0.46, n = 70$) and the high MHR group ($MHR \geq 0.46, n = 71$). The differences in Crouse score among the three groups were compared. The correlation of MHR with Crouse score and its value of predicting high Crouse score were analyzed. **Results** The Crouse score in the high MHR group was higher than that in the low MHR group and the moderate MHR group ($P < 0.01$). Correlation analysis showed that MHR was positively correlated with the Crouse score of carotid plaque ($r = 0.20, P = 0.004$). Multivariate Logistic regression analysis showed that MHR and monocyte were independent risk factors for high Crouse score, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was a protective factor. The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the best cut-off value for MHR predicting the Crouse score of carotid artery plaque was 0.315, the sensitivity and specificity was 98.1% and 67.6% respectively, and the area under curve (AUC) was 0.893 (95%CI:0.85-0.94, $P < 0.01$). **Conclusion** MHR is an independent risk factor for carotid artery plaque modified Crouse score in postmenopausal women, and has a high predictive value for the extent of carotid artery plaque.

[Key words] monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio; postmenopause; Crouse score

动脉粥样硬化是严重危害人类身体健康的疾病, 研究显示女性绝经后动脉粥样硬化进程显著加快, 心

血管疾病的发病率呈现上升趋势^[1]。动脉粥样硬化系多种因素促成,慢性炎症反应是其中重要的一环,其发生、发展离不开炎性细胞和炎性因子的参与^[2]。单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)是一种新近发现的炎性标志物,参与动脉粥样硬化炎症反应和氧化应激过程,与冠心病患者冠状动脉慢血流及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后短期和长期死亡率相关^[3-4]。目前,国内外有关 MHR 与绝经后女性颈动脉病变关系的报道很少。本研究旨在通过分析 MHR 与颈动脉斑块改良 Crouse 评分的关系,进而评估 MHR 对于绝经后女性颈动脉病变严重程度的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在天津市第三中心医院接受冠状动脉造影术确诊为冠心病的绝经后女性患者 210 例,平均年龄(65.75±7.02)岁。纳入标准:自然停经大于或等于 1 年;自然停经小于 1 年,血清促卵泡激素大于或等于 40 IU/L^[5]。排除标准:感染性疾病、血液疾病、心脏瓣膜病、心肌/心包炎、川崎病、甲状腺疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、遗传/妇科疾病导致闭经、风湿免疫疾病和接受免疫抑制剂、激素治疗。参考文献^[6],根据 MHR(以第 33 和第 66 百分位点为截点)将患者分为 3 组:低 MHR 组, MHR<0.31($n=69$);中 MHR 组, MHR 0.31~<0.46($n=70$);高 MHR 组, MHR≥0.46($n=71$)。本研究经天津市第三中心医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 采集资料

患者入院后采集临床资料(年龄、高血压病史、糖尿病病史、饮酒史、吸烟史等),整理数据。患者取血前 24 h 禁止饮酒及高脂饮食,空腹 12 h,采集肘静脉血,采用 Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪检测血细胞计数,采用罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪检测血生化指标。

1.2.2 颈动脉超声检查

选用 Philips 公司 iU22 型超声诊断仪、8 L 探头(频率 7~13 MHz)。检查过程中保持声束与血流之间的夹角小于或等于 60°,患者取仰卧位、伸颈,检查一侧颈动脉时嘱患者头偏向对侧,约成 45°角,依次检查左右颈动脉。记录颈总动脉远端、颈内动脉起始部、颈总动脉分叉处及颈外动脉的斑块。斑块阳性标准:颈动脉内与中膜厚度差值大于或等于 1.2 mm。依据斑块形态和回声特点分为硬斑、扁平斑、软斑、溃疡斑。

1.2.3 改良 Crouse 评分

参考文献^[7-8],改良 Crouse 评分方法:不考虑斑块长度,将双侧所有斑块最大厚度相加,得分再乘以不同斑块性质对应的权重系数(扁平斑块或硬斑块:1.0 分;软斑块或溃疡斑块:

2.0 分;混合型斑块:1.5 分)即为斑块总积分。采用双盲法,两名医师先后检查取平均值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;非正态性分布计量资料以中位数及四分位数间距[M(Q₁, Q₃)]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,组间两两比较采用 Bonferroni 法;计数资料以例数或百分比表示,组间比较应用 χ^2 检验。MHR 与 Crouse 评分相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用多因素 Logistic 回归分析 MHR、高密度脂蛋白、白细胞计数、单核细胞与 Crouse 评分的相关性。使用受试者工作特征(ROC)曲线评估 MHR 对颈动脉斑块 Crouse 评分的预测能力。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床资料比较

3 组间年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史,以及肌酐、尿酸、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、白细胞计数、Crouse 评分、单核细胞计数比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);高 MHR 组 HDL-C 水平低于低 MHR 组和中 MHR 组($P<0.05$);低 MHR 组和中 MHR 组 HDL-C 水平无明显差异,白细胞计数和 Crouse 评分在低、中、高 MHR 组中依次上升,高 MHR 组 Crouse 评分和单核细胞计数高于低 MHR 组和中 MHR 组($P<0.05$)。3 组中性粒细胞、红细胞和血小板计数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 MHR 与颈动脉斑块 Crouse 评分的相关分析

随着 MHR 升高,颈动脉斑块 Crouse 评分呈现递增趋势,Spearman 秩相关分析显示,二者呈正相关($r=0.20, P=0.004$),见图 1。

2.3 颈动脉斑块 Crouse 评分的多因素 Logistic 回归分析

将表 1 中组间差异有统计学意义的 HDL-C、白细胞、单核细胞及 MHR 定义为自变量,颈动脉斑块 Crouse 评分定义为应变量,应用 Logistic 回归模型进行多因素分析,结果显示 MHR、单核细胞、HDL-C 是 Crouse 评分的独立影响因素($P<0.05$),其中 MHR 是颈动脉斑块最重要的危险因素($OR=2.389, P=0.004$),HDL-C 是颈动脉斑块的保护性因素($OR=0.516, P=0.044$),见表 2。

2.4 MHR 对颈动脉斑块 Crouse 评分的预测价值

MHR 预测绝经后女性颈动脉斑块 Crouse 评分的最佳切点值为 0.315,预测的灵敏度和特异度分别为 98.1%和 67.6%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.893(95%CI:0.85~0.94, $P<0.01$),见图 2。

表 1 3 组患者临床资料比较

项目	低 MHR 组(n=69)	中 MHR 组(n=70)	高 MHR 组(n=71)	F/Z/ χ^2	P
年龄(岁)	64.93±5.95	66.53±6.81	65.77±8.10	0.905	0.406
高血压病史[n(%)]	27(39.1)	31(44.3)	36(50.7)	1.905	0.386
糖尿病病史[n(%)]	20(29.0)	23(32.8)	26(36.6)	0.924	0.630
吸烟史[n(%)]	3(4.3)	4(5.7)	7(9.8)	1.861	0.394
饮酒史[n(%)]	1(1.4)	2(2.8)	2(2.8)	0.384	0.825
肌酐($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	75.94±11.89	79.54±12.88	79.76±12.80	2.037	0.133
尿酸($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	301.71±57.76	300.00±56.09	303.14±56.64	0.054	0.947
HDL-C($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)	1.83±0.24	1.73±0.24	1.61±0.25* [#]	14.648	<0.01
non-HDL-C($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)	3.11±0.43	3.21±0.51	3.26±0.52	1.716	0.182
Crouse 评分[M(Q ₁ , Q ₃), 分]	8(6,11)	12(10,14)	16(12,20)* [#]	78.730	<0.01
白细胞[M(Q ₁ , Q ₃), ×10 ⁹ /L]	6.69(5.38,7.98)	7.79(5.28,8.88)	7.99(7.23,8.98)*	17.660	<0.01
单核细胞[M(Q ₁ , Q ₃), ×10 ⁹ /L]	0.34(0.27,0.42)	0.59(0.50,0.67)	0.90(0.64,1.10)* [#]	150.670	<0.01
中性粒细胞($\bar{x}\pm s, \times 10^9/\text{L}$)	4.77±1.07	4.90±1.31	5.23±1.17*	2.864	0.059
红细胞($\bar{x}\pm s, \times 10^{12}/\text{L}$)	4.20±0.61	4.23±0.49	4.16±0.59	0.324	0.724
血小板($\bar{x}\pm s, \times 10^9/\text{L}$)	243.93±37.35	254.67±41.72	252.51±39.77	1.425	0.243

*: P<0.05, 与低 MHR 组比较; #: P<0.05, 与中 MHR 组比较; c: non-HDL-C=血清总胆固醇-HDL-C

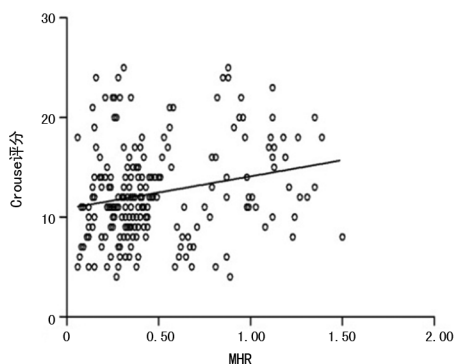


图 1 MHR 与颈动脉斑块 Crouse 评分相关性

表 2 颈动脉斑块 Crouse 评分的多因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
MHR	0.871	0.303	8.275	0.004	2.389	1.320~4.325
单核细胞	0.661	0.303	4.750	0.029	1.936	1.069~3.508
HDL-C	-0.662	0.329	4.045	0.044	0.516	0.270~0.983
常量	-0.542	0.271	4.009	0.045	0.581	

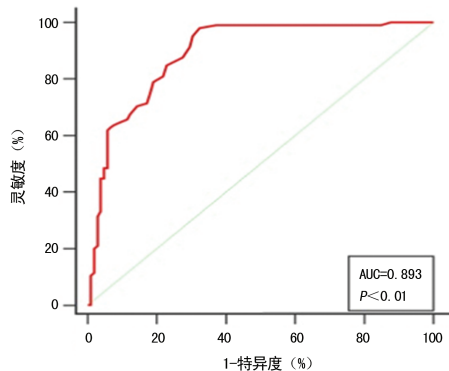


图 2 MHR 预测颈动脉斑块 Crouse 评分的 ROC 曲线

3 讨论

绝经后女性雌激素水平下降,动脉粥样硬化疾病的发病率明显高于绝经前。该病变主要侵袭人体大

中动脉,如颈动脉、冠状动脉。研究表明,颈动脉斑块可以提高心血管事件的危险分层,与冠状动脉病变的严重程度和预后密切相关,是冠状动脉粥样硬化病变的“指示灯”^[7,9]。因此,探寻影响颈动脉粥样硬化的危险因素,对于预防和延缓动脉粥样硬化相关疾病具有重要意义。MHR 涵盖单核细胞计数和 HDL-C 两个因素。单核细胞通过促进血管内皮生长因子分泌增多、促进黏附分子、促炎因子表达等多途径促进动脉粥样硬化的形成和进展^[10]。HDL-C 具有逆向转运胆固醇、抗氧化、维持内皮稳态和对抗糖尿病的功能^[11-12],可抑制单核细胞活化,延缓斑块进展,维持斑块稳定^[13]。MHR 将炎症和血脂两个因素有机结合,能更好地评估损伤机制与保护机制作用。

颈动脉斑块改良 Crouse 评分综合考虑斑块大小及斑块性质两个方面,能更全面地评估颈动脉病变的严重程度。本研究结果表明,绝经后女性患者 MHR 与颈动脉斑块改良 Crouse 评分有较好的相关性($r=0.20, P=0.004$),MHR 可独立预测颈动脉斑块的严重程度。ROC 曲线分析显示 AUC 为 0.893, MHR 预测颈动脉斑块 Crouse 积分的临界值为 0.315,具有较高的灵敏度和特异度。此外,本研究发现单核细胞、HDL-C 也是 Crouse 评分的独立影响因素,其中单核细胞是仅次于 MHR 的危险因素($OR=1.936$)。HDL-C 是颈动脉斑块形成的保护性因子($OR=0.516, P=0.044$)。多因素 Logistic 回归分析显示,白细胞计数不是 Crouse 评分的独立影响因素,考虑可能与其分类计数中单核细胞 OR 值较大有关。

国内外学者针对炎症因子、血脂与颈动脉粥样硬化之间的关系也进行了研究。JOTOKU 等^[14]研究认为,单核细胞计数与 HDL-C 互为影响因素,单核细胞和年龄是颈总动脉搏动指数的独立影响因素。JAIPERSAD 等^[15]研究表明,单核细胞与颈动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉狭窄程度和颈动脉斑块新生

血管有关。HIV 阳性患者单核细胞标志物 CD11b 和 CX3CR1 是 IMT 的独立预测因子^[16]。一项纳入 214 例系统性红斑狼疮(SLE)患者的研究显示,颈动脉粥样硬化斑块组的 MHR 明显高于非斑块组(0.32 ± 0.18 vs. 0.26 ± 0.15 , $P=0.015$),MHR 与 SLE 患者 IMT 之间存在明显相关性($r=0.228$, $P=0.001$),MHR 可作为评估 SLE 患者 IMT 的标志物^[17]。HDL-C 是炎症反应抑制剂,其水平升高可降低中老年女性原发性高血压患者颈动脉粥样硬化的发生率^[18]。然而也有研究表明,HDL-C 与动脉粥样硬化之间无明确因果关系,HDL-C 并不是动脉粥样硬化的保护因素^[19]。随后的研究显示 HDL-C 亚型 HDL-3 与颈动脉硬化呈负相关,与 HDL-C 和载脂蛋白 A1 相比 HDL-3 对颈动脉病变具有更好的预测价值^[20]。因此,二者之间的关系尚需进行更深入的研究。

本研究也存在不足之处:样本量偏小,缺乏多中心对照研究,存在数据偏倚可能;研究中未评估激素水平(雌激素、甲状腺激素等)对颈动脉斑块评分的影响;缺乏 MHR 动态监测。这需要在今后的研究中进一步完善。

综上所述,MHR 对于绝经后女性颈动脉斑块严重程度具有较高的预测价值,有助于中老年女性总体心血管风险评估,为临床探寻颈动脉粥样硬化的预测指标提供了新的方向。

参考文献

- WENGER N K. Prevention of cardiovascular disease in women, highlights for the clinician of the 2011 American Heart Association Guidelines [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(5): 419-422.
- LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 420(6917): 868-874.
- ÇIÇEK G, KUNDI H, BOZBAY M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(3): 176-184.
- CANPOLAT U, ÇETIN E H, 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.
- HERRINGTON D M, REBOUSSIN D M, BROSNIHAN K B, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(8): 522-529.
- ACIKGOZ S K, ACIKGOZ E, SENSOY B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Cardiol J*, 2016, 23(5): 505-512.
- 任静, 翁萍, 吐尔逊纳依·纳孜尔, 等. 颈动脉斑块积分对冠状动脉病变的预测价值 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(9): 882-885.
- 文锬, 徐平, 胡兴国, 等. 缺血性脑卒中患者血清内脂素和髓过氧化物酶水平与颈动脉粥样硬化关系的研究 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(1): 62-65.
- HE J, CHEN P, LUO Y, et al. Relationship between the maximum carotid plaque area and the severity of coronary atherosclerosis [J]. *Int Angiol*, 2018, 37(4): 300-309.
- CHEN J, HAN L, XU X, et al. Serum biomarkers VEGF-C and IL-6 are associated with severe human peripheral artery stenosis [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12: 50.
- AYAORI M. Role of HDL in cholesterol efflux and reverse cholesterol transport [J]. *Rinsho Byori*, 2016, 64(1): 57-65.
- DREW B G, RYE K A, DUFFY S J, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(4): 237-245.
- MURPHY A J, WOOLLARD K J, HOANG A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 2071-2077.
- JOTOKU M, OKURA T, MIYOSHI K I, et al. Carotid hemodynamics is associated with monocyte count determined by serum homocysteine level in patients with essential hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(5): 358-363.
- 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.
- WESTHORPE C L, MAISA A, SPELMAN T, et al. Associations between surface markers on blood monocytes and carotid atherosclerosis in HIV-positive individuals [J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(2): 133-138.
- WANG Q, MENG Y, CAO W, et al. Association of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(4): 359-364.
- TRIANAFYLLIDI H, PAVLIDIS G, TRIVILOU P, et al. The association of elevated HDL levels with carotid atherosclerosis in Middle-Aged women with untreated essential hypertension [J]. *Angiology*, 2015, 66(10): 904-910.
- AIM-HIGH Investigators, BODEN W E, PROBSTFIELD J L, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- KIM D S, BURT A A, ROSENTHAL E A, et al. HDL-3 is a superior predictor of carotid artery disease in a case-control cohort of 1725 participants [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e000902.