

单核细胞/高密度脂蛋白比值对动脉粥样硬化影响的研究进展

刘新萍 佺剑非

【中图分类号】 R543.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)06-0743-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.032

动脉硬化是一个慢性的炎症过程,在纤维结缔组织增生及脂质沉积的共同作用下而发生,与心脑血管疾病的发生有着密切的关系。单核细胞作为一种免疫细胞在炎症反应中起到了非常重要的作用,并且参与了动脉粥样硬化的各个阶段。高密度脂蛋白胆固醇具有抗炎、抗氧化及抗动脉粥样硬化血栓形成作用。单核细胞/高密度脂蛋白比值(MHR)是近年新兴的一种炎症反应标志物,获取简单,检测价格低廉,与动脉硬化相关疾病等的发生率及病死率密切相关,可作为其预测因素。

动脉粥样硬化是心脑血管等事件发生发展的重要的病理基础,也是当今威胁人类健康及生命的原因之一。随着人们对于病因、发病机制的研究,逐渐发现动脉粥样硬化本质上是一种炎症病变。动脉粥样硬化的程度逐渐加重可使弹性纤维降解和血管弹性下降,从而血管壁变硬,顺应性降低,由此易形成血栓及斑块破裂,是导致脑血管疾病的发病率和病死率升高的重要因素之一。动脉粥样硬化所引发心脑血管疾病主要在于斑块的不稳定性,斑块内炎症反应程度与其稳定性紧密相关。

1 MHR 与动脉粥样硬化

炎症和氧化应激对于动脉粥样硬化的血栓形成和斑块破裂起到了非常重要的作用,是动脉粥样硬化及狭窄形成的主要病理生理学机制^[1]。动脉粥样硬化是在多个危险因素的作用下形成的慢性炎症性血管疾病,单核细胞和高密度脂蛋白胆固醇均是动脉粥样硬化的发展和进展的关键。炎症细胞的活化及炎症因子的释放加速了动脉粥样硬化斑块的形成、发展及斑块破裂。

1.1 单核细胞与动脉粥样硬化

在动脉粥样硬化的炎症反应中单核细胞及其产生的巨噬细胞是动脉粥样硬化发生、发展中脂质驱动的必不可少炎症反应物质^[2]。单核细胞作为一种免疫细胞在炎症反应中起到了非常重要的作用,并且参与了动脉粥样硬化的各个阶段,且单核细胞计数与动脉粥样硬化斑块的进展有关;还有研究表明循环中的单核细胞数能够预测斑块的进展及斑块的体积^[3]。活化的单核细胞能够分泌促炎因子、促氧化因子及黏附因子,从而加快内皮功能失调的速度,因此加快动脉粥样硬化的进程。巨噬细胞和泡沫细胞起源于单核细胞。

血管的内皮功能障碍会促进单核细胞迁移、粘附于血管壁,之后单核细胞募集至血管内膜下成为巨噬细胞,同时通过清道夫受体 SR-A 和 CD-36 吸收、摄取并吞噬氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和其他脂质,异化成泡沫细胞,其能够和血管的平滑肌细胞共同形成纤维帽,成为粥样斑块。除此之外,作为“脂质核心”,泡沫细胞能够形成脂质条纹,并且分泌组织因子、生长因子、促炎因子及基质金属蛋白酶等,增强局部的炎症反应,刺激平滑肌细胞增殖,从而加快斑块形成、生长的速度及对弹性层的破坏,从而加快斑块破裂的进程。同时上述过程当中会形成多种因子,刺激机体的造血组织,使单核细胞代偿性增生,从而造成外周血中的单核细胞的数量增加。因此,外周血中的单核细胞作为巨噬细胞及泡沫细胞的起源,对于动脉硬化斑块的形成、生长及破裂等各个阶段都产生营养,故其在外周血中的数量可以作为斑块演变的依据^[4]。动脉粥样硬化和斑块破裂是心脑血管疾病发生的主要原因。炎症促进动脉粥样硬化的发生发展,加速内皮功能失调,白细胞、淋巴细胞、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值均被证明与炎症导致的动脉粥样硬化相关^[5]。因此,单核细胞计数可能与动脉粥样硬化相关的疾病密切相关。炎症相关指标能够预测患者的短期及长期预后^[6]。

1.2 HDL 与动脉粥样硬化

血脂异常也是动脉粥样硬化及相关疾病的重要的危险因素之一。很多研究证实,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)在动脉粥样硬化发生发展的过程中起到保护性作用^[7]。高密度脂蛋白被公认对血管具有保护性作用,是血管的保护性因子。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)具有抗炎、抗氧化应激及抗血栓形成的作用^[8]。除此之外,高密度脂蛋白胆固醇对单核细胞的激活也有许多不同的影响。HDL 能够阻止单核细胞向巨噬细胞的分化,从而抑制炎症反应及炎症过程的循环^[9]。HDL-C 能抑制并且逆转单核细胞的活化,HDL-C 及其主要载脂蛋白质成分 apoA-I 可抑制 CD11b 的活化,从而产生抗炎作用,并能够逆转及抑制低密度脂蛋白(LDL)氧化。在 HDL-C 的作用下通过 LDL 诱导而产生的单核细胞趋化蛋白 1(MCP1)的表达会降低,从而减轻了单核细胞的趋化活性^[10]。HDL-C 也能够防止单核细胞在向动脉壁的粘附、迁移和募集,能够抑制内皮细胞粘附分子的表达来改善内皮功能。HDL-C 在抑制单核细胞的活化及分布的同时,也能够抑制产生单核细胞的祖细胞及已激活的单核细胞的增殖。有动物实验研究表明 HDL-C 水平的降低会对造血干细胞形成刺激作用,尤其是单核细胞系的生长,从而加

快动脉粥样硬化的形成^[11]。HDL-C 除了可以抑制单核细胞的形成、活化、粘附及聚集等活动,还能够逆向转运组织中的总胆固醇(TC),促进胆固醇从细胞外排,可以介导血清总胆固醇(TC)的逆向转运,清除血管壁胆固醇,抑制低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)氧化,从而抑制血栓的形成,有效地阻断氧化应激和炎症反应的发生及进展^[8]。HDL-C 作为抗动脉粥样硬化脂蛋白,防止斑块进展,从而稳定斑块。血清高密度脂蛋白胆固醇水平的升高能够有效减缓动脉粥样硬化,并且减少动脉粥样硬化相关疾病的发生^[12]。

1.3 MHR 与动脉粥样硬化

血液中的高密度脂蛋白胆固醇水平与单核细胞的关系和动脉粥样硬化疾病的发生、发展及严重程度密切相关。由于单核细胞与 HDL-C 之间的关系及相互作用在多项研究当中都得以证明,并且体现了其应用价值,由此推断与单独的外周血单核细胞计数或者 HDL-C 相比,单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)对于动脉粥样硬化及相关疾病的发生发展的预测更加具有优势。有研究认为,单核细胞计数及单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)可作为新的炎症标志物反映体内炎症反应程度^[13]。Canpolat 等^[14]研究证实 MHR 水平的升高提示了机体的炎症反应及氧化应激水平增强。除此之外,有研究表明 MHR 与 CRP 水平呈正相关水平,也证实了其可以作为一个促炎的指标。在活动性炎症中炎症介质或炎症标志物水平的增加可以预测相关动脉粥样硬化性疾病的发生。由于两者间存在相互作用的关系,单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值 monocyte-to-HDL cholesterol ratio, MHR)作为一种新兴的炎症和氧化应激标志物,与其他特异性炎症因子或者标记物不同,MHR 是临床的常规实验室检查指标,能够简单地通过抽血检验即可得到,且结果相对稳定,节约了大量的时间及经济成本,同时又便于观察,有利于其在临床中的推广应用。

2 MHR 对动脉粥样硬化相关疾病的影响

目前有很多人面临着糖尿病和心血管疾病的威胁。代谢综合征(MS)影响着越来越多的人,严重影响发病率和病死率。最近,很多研究是为了探讨炎症对代谢综合征和动脉粥样硬化的影响。糖尿病在我国严重影响人们的公共健康。炎症和代谢综合征具有非常密切的线性关系。有研究表明,MHR 在代谢综合征的病例组中与对照组相比显著增高。同时,CRP 与 MHR 之间也存在正相关。由于炎症反应是糖尿病肾病(DN)发生的重要因素,最近有研究显示 MHR 与糖尿病肾病发生有关。MHR 作为一个简便经济的指标,对糖尿病肾病的发现具有早期预警价值。代谢综合征的重要并发症之一即动脉粥样硬化,其被认为是一种炎症性疾病。代谢综合征中如糖耐量受损、高血压、血脂升高及腹型肥胖等均与心脑血管疾病有关。因此,早期诊断和预防代谢综合征对于预防 2 型糖尿病和心血管疾病的发生发展具有重大的意义。

炎症反应及脂质代谢障碍是动脉粥样硬化的重要的病理基础,众多研究证实了炎症和免疫因素在动脉粥样硬化发生发展中起着重要的作用^[15]。有研究表明在急性 ST 段抬

高型心肌梗死(STEMI)患者中高血栓负荷组患者的 MHR 水平高于低血栓负荷组,由此推断 MHR 是高血栓负荷发生的独立危险因素。急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者冠状动脉血栓负荷程度明显影响患者预后,所以 MHR 作为 STEMI 患者高血栓负荷的新兴的指标对于 STEMI 的治疗及预后具有重要意义。急性心肌梗死相关的动脉的血栓负荷程度与冠状动脉慢血流、无复流具有密切关系。MHR 是 AMI 患者介入术后慢血流或无复流现象发生的独立危险因素^[16]。Gensini 评分考虑了冠状动脉病变的部位、数目及狭窄程度,用来评估冠状动脉病变程度的方法,现广泛应用于临床。MHR 的水平随着 Gensini 评分的增高而升高,Gensini 评分随着冠状动脉病变的严重而升高,由此证明 MHR 可作为一项新型指标用于评估冠状动脉病变的程度。SYNTAX 评分是一种新的根据冠状动脉病变解剖特点进行危险分层的积分系,可以定量地评估冠状动脉疾病复杂性和进行预后评价。Kundi 等研究发现 SYNTAX 积分高组 MHR 水平明显高于积分低组,且左心室射血分数也低于积分低组。因此,提示 MHR 能够独立预测冠状动脉病变的危险因素,并且能够量化病变的复杂性及严重程度。MHR 是一个与炎症反应和氧化应激有关的指标,与其冠状动脉的病变程度及心功能均密切相关。MHR 与 SYNTAX 评分^[13]和 Gensini 评分^[17]密切相关,是严重冠状动脉病变的独立预测因子。Çiçek 等^[18]认为 STEMI 患者在行直接经皮冠状动脉介入治疗后患者近期及远期病死率均与 MHR 相关。MHR 水平的升高与急诊 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死患者的不良心血管事件呈正相关^[5]。Cetin 等^[19]研究表明 MHR 水平较高组的支架内血栓发生率显著增高,因此 MHR 被认为是 STEMI 患者支架内血栓发生的一个独立危险因素。还有研究证明在 STEMI 患者急诊 PCI 术后高水平 MHR 的患者发生造影剂肾病的风险更高^[20]。Kanbay 等认为慢性肾脏病患者的 MHR 水平的升高与不良心血管的预后紧密相关。MHR 升高也与 X 综合征(CSX)的发生相关。MHR 是主动脉弹性减低的独立危险因素。在动脉内皮损伤的早期管壁功能障碍但血管形态未发生改变时可以通过 MHR 来对主动脉弹性进行评估,这对动脉硬化疾病的防治具有重要意义。

动脉粥样硬化也是缺血性脑卒中的重要原因,不稳定斑块的形成是缺血性脑卒中的重要危险因素。陈洁霞等^[21]发现颈动脉斑块与 MHR 不稳定有关,而与单核细胞计数和高密度脂蛋白水平无明显相关,其中不稳定斑块组的 MHR 的水平高于稳定斑块组。有研究推断血脂水平与颈动脉斑块稳定性无关可能受到他汀类药物较高的使用率的影响。MHR 值与颈部血管斑块的稳定程度密切相关,说明炎症和血脂在粥样斑块的形成及不稳定中发挥了不可或缺的作用。因此,可以对高 MHR 患者进行早期的预防并采取干预措施,从而减少急性缺血性脑卒中的发生发展。但是 MHR 是否能够用于早期诊断颈动脉不稳定斑块的指标,达到早诊断、早治疗,从而减少缺血性脑卒中的发生;尽早治疗,从而达到改善预后的目的,还需要进一步研究及探讨。

3 小结与展望

目前有很多研究对一些外周血中的一些方便检验的指标之间的关系进行了研究,如红细胞分布、淋巴细胞与单核细胞比率、中性粒细胞与淋巴细胞比率及血小板与淋巴细胞比率等均被证明与动脉粥样硬化的过程相关。单核细胞与高密度脂蛋白比值(MHR)作为一个相对容易获得的炎症反应标志物,与冠心病发生发展及预后、心房颤动射频消融复发、慢性肾脏病预后、颈部血管斑块稳定性等均密切相关。所以,要重视 MHR 在临床中的意义,对于伴有危险因素动脉硬化相关疾病的患者加强管理,早期检测可能有助于改善动脉粥样硬化疾病患者的预后,提高其生活质量。就目前而言,关于 MHR 的研究不多,还需要更多的临床研究来证实其在临床中的应用价值,为动脉粥样硬化样疾病的预防和治疗提供更多证据。

参 考 文 献

- [1] Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 104(22):2673-2678.
- [2] Hilgendorf I, Swirski FK, Robbins CS. Monocyte fate in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 272-279.
- [3] Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1384-1391.
- [4] Jaipersad AS, Lip GY, Silverman SA. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1):1-11.
- [5] 于永福,王岚峰. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与行急诊 PCI 的 STEMI 患者院内主要不良心血管事件的相关分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 8(8):963-965.
- [6] Rasoul S, Ottervanger JP, De Boer MJ, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2009, 20(6): 415-421.
- [7] Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk[J]. *BBA CLINICAL*, 2015, 3(1): 175-188.
- [8] Karabacak M, Kahraman F, Sert M, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with isolated low high-density lipoprotein cholesterol[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(4):327-332.
- [9] 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.
- [10] Breton CV, Yin F, Wang XH, et al. HDL anti-oxidant function associates with LDL level in young adults[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1):165-170.
- [11] Murphy AJ, Akhtari M, Tolani S, et al. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocytosis, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10):4138-4149.
- [12] Van De Woestijne AP, Van Der Graaf Y, Liem AH, et al. Low highdensity lipoprotein cholesterol is not a risk factor for recurrent vascular events in patients with vascular disease on intensive lipid-lowering medication[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20):1834-1841.
- [13] 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.
- [14] Canpolat U, Çetin 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.
- [15] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 420(6917):868-874.
- [16] 黄朝发,李菊香,颜素娟,等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与急性心肌梗死患者介入术后慢血流或无复流的相关性分析[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(8):737-741.
- [17] Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(11):1077-1086.
- [18] 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.
- [19] Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(10):967-977.
- [20] 张琼瑶,李莉. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与心脏 X 综合征的相关性分析[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(11):823-825, 829.
- [21] 陈洁霞,李结华,唐海沁. 单核细胞与高密度脂蛋白比值和颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(4):383-385.

(2018-04-26 收稿)