

外周血炎症细胞在急性心肌梗死预后中的研究进展

Research Progress of Peripheral Blood Inflammatory Cells in the Prognosis of Acute Myocardial Infarction

李彦冰 于健*

Yanbing Li Jian Yu*

承德医学院附属医院 中国·河北承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 急性心肌梗死 (AMI) 是一种常见的急危重症, 严重影响人类生命健康。研究 AMI 的影响因素对预测预后和优化治疗具有深远意义。AMI 多存在冠状动脉粥样硬化的病理基础, 研究发现, 炎症细胞在动脉粥样硬化斑块的形成、破裂及血栓形成, 引发 AMI 的整个过程中均发挥作用。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 与 AMI 的病变严重程度及预后密切相关, 升高的 NLR 和 PLR 已被证实为影响 AMI 患者预后的独立危险因素。从中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、血小板与 AMI 的关系, NLR、PLR 与 AMI 患者预后的关系进行综述, 旨在为早期判断 AMI 患者预后提供科学证据。

Abstract: Acute myocardial infarction (AMI) is a common acute and critical disease, which seriously affects human life and health. Studying the influencing factors of AMI has far-reaching significance for predicting prognosis and optimizing treatment. AMI mostly has the pathological basis of coronary atherosclerosis, and the study has found that inflammatory cells play a role in the formation, rupture and thrombosis of atherosclerotic plaques, causing AMI throughout the process. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are closely related to the severity and prognosis of AMI, and elevated NLR and PLR have been confirmed to be independent risk factors affecting the prognosis of AMI patients. This paper reviews the relationship between neutrophils, monocytes, lymphocytes, platelets and AMI, and the relationship between NLR, PLR and the prognosis of AMI patients, aiming to provide scientific evidence for early judgment of the prognosis of AMI patients.

关键词: 炎症细胞; 急性心肌梗死; 预后

Keywords: inflammatory cells; acute myocardial infarction; prognosis

DOI: 10.12346/pmr.v4i4.7111

1 引言

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是临床上常见的心血管疾病之一, 其作为冠状动脉性心脏病 (Coronary artery disease, CAD) 的严重类型, 发病率和死亡率高, 已经成为威胁人类生命健康的主要疾病。AMI 多发生于冠状动脉粥样硬化的病理基础之上。动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, As) 也随着研究的不断深入, 被认识到不单纯是一种动脉管壁的脂质浸润堆积性疾病, 更是一种慢性血管炎性疾病。炎症反应贯穿于 As 的发生、发展之

中, 炎症细胞不仅能促进动脉粥样硬化斑块 (Atherosclerotic Plaque, AP) 的早期形成, 并使其失去稳定性, 还能推动 AP 的进一步破裂, 最终导致血栓的形成, 引发 AMI。

近年来, 随着炎症反应与 AMI 的关系相关研究的不断深入, 寻找简单易得的炎症细胞标志物已成为研究热点。血常规作为临床中常用的检测项目, 具有廉价且便捷的优势, 早期检测 AMI 外周血炎症细胞亚群, 有利于 AMI 高危患者的早发现、早干预, 进而获得更好的预后。现就血常规中的炎症细胞亚群与 AMI 关系的研究进展进行综述。

【作者简介】李彦冰 (1996-), 男, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事急危重症研究。

【通讯作者】于健 (1969-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事急危重症研究。

2 中性粒细胞 (Neutrophile, Neu) 与 AMI 的关系

Neu 作为人体血液循环中最丰富的白细胞类型,在炎症反应中起关键作用,是一种非特异性炎症的标记物。大量研究发现,Neu 能够促进 As 的早期形成,并使其进展成为 AMI 的病理基础。在 As 病变早期,Neu 在血脂代谢紊乱的病理基础上,大量产生与聚集,并释放活性氧、氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)、髓过氧化物酶、基质金属蛋白酶,导致脂质斑块形成与内皮损伤。Neu 在粥样斑块的晚期失稳方面也可能发挥重要作用。Neu 可以分泌大量蛋白酶、弹性蛋白酶等,可降解胶原蛋白、弹性蛋白等构成纤维帽的主要成分,使覆盖于粥样斑块脂质池的纤维帽变薄,进而导致斑块失去稳定性而破裂^[1]。此外,Neu 与 Toll 样受体 2 所诱导的内皮细胞应激、凋亡存在相关性,使斑块易于发生表面糜烂,引发急性血栓相关性并发症^[2]。Neu 还可分泌促炎因子、趋化因子、氧化剂等,加重心肌缺血,导致主要不良心血管事件 (Major adverse cardiovascular events, MACE) 的发生,如心脏功能障碍、心肌梗死加重、心室不良重构、心脏破裂等^[3]。

3 单核细胞 (Monocyte, Mon) 与 AMI 的关系

Mon 是人体固有免疫系统的主要组成部分,不仅参与机体受损后防御体系的构建,也参与内源性炎症反应。Mon 和 Mon 来源的巨噬细胞通过释放细胞因子和趋化因子介导心脏炎症反应,进而在 AMI 的不同阶段发挥不同的作用。在冠状动脉硬化病变早期,受损的血管内皮会释放趋化因子,使血液中的单核细胞被募集到血管内皮中,通过一系列反应分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬管壁中聚集的 ox-LDL 和其他脂质,形成内膜中的泡沫细胞,泡沫细胞与血管平滑肌细胞分泌的细胞外基质形成纤维帽,进而形成动脉粥样硬化斑块。其亚群还与粥样硬化斑块的不稳定与破裂相关。Mon 来源的巨噬细胞在梗死区聚集,释放促炎细胞因子,加重心脏损伤,引发梗死后不良室重构^[4]。研究发现,单核细胞计数增高是心血管事件发生风险的独立预测因子。此外,单核细胞还可与血小板结合形成单核细胞-血小板聚集体 (MPA), MPA 可能参与介导血栓形成和炎症反应,且可作为冠脉疾病和病变程度的预测指标,在心肌梗死的预后扮演重要角色。

4 淋巴细胞 (Lymphocyte, Lym) 与 AMI 的关系

Lym 是参与人体免疫反应的主要细胞之一,主要包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及 NKT 细胞,其可通过免疫调节与炎症反应调节在动脉粥样斑块的发展中发挥作用。T 淋巴细胞来源于骨髓的多能干细胞,根据细胞表型特征可分为 CD4⁺ 的辅助性 T 细胞 (helper T lymphocyte,

Th)、CD8⁺ 的细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)。其中, Th 在动脉粥样斑块中不同抗原的刺激下,可转化为效应 T 细胞 (Th1、Th2、Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg)。Th1 细胞可产生促炎细胞因子 γ 干扰素,加强炎症反应,引发内皮细胞损伤;并促进巨噬细胞对脂质的摄取形成泡沫细胞^[5]。Th2 细胞可以抵消产生 γ 干扰素的 Th1 细胞的促 As 作用,产生 IL-5 和 IL-3 增加胶原沉积能力,具有保护作用。Th17 细胞可以产生 IL-17A, IL-17A 对于 As 具有双重作用,可以诱导 VSMC 产生促炎因子 (IL-6、CXCL8、CXCL10), 起到促 As 作用;还可以抑制促 As 型细胞因子 γ 干扰素和 VCAM-1 的产生,起到抗 As 作用。Treg 可以抑制炎症反应,限制早期 As 进展、增加斑块稳定性、减轻心肌损伤。

5 血小板 (Platelet, PLT) 与 AMI 的关系

PLT 来源于骨髓巨核细胞,其不仅可以促进冠脉血栓的形成,还可以通过慢性炎症反应促进冠状动脉粥样硬化斑块 (Atherosclerotic Plaque, AP) 的发生发展,与冠心病密切相关。当冠脉血管内皮受损及内皮下斑块破裂时, PLT 在一些促凝血因子的作用下被激活,并在凝血酶 A2、前列腺素 E2、可溶性 CD40 配体和 p-选择素等炎症介质的作用下被进一步激活,导致血栓形成。此外, PLT 与内皮细胞之间的黏附作用还可以增强促 As 单核细胞的招募与激活,后者通过释放细胞因子 (IL-1 β)、趋化因子 (PF4、CCL5)、促炎因子 (PAF、白三烯) 和其他生物反应调节因子 (CD40L), 导致局部炎症反应,加速 As 的早期形成;还通过释放血小板衍生生长因子,刺激平滑肌增殖和斑块内血栓形成。有研究发现, PLT 计数越高,在动脉粥样硬化斑块中形成富含血小板血栓的倾向越高,发生心源性死亡的风险越大。血小板计数还可以作为 AMI 患者心肌梗死面积、近期及远期预后的预测指标,增高的 PLT 预示其预后不良。

6 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 与 AMI 预后的关系

NLR 是一种廉价且容易获得的炎症标志物,人们对其在心血管疾病中的作用进行了广泛的研究。中性粒细胞可以释放促氧化剂和促血栓形成物质,引起内皮损伤和血小板聚集;淋巴细胞是机体介导特异性免疫应答的主要细胞,可反映机体总体健康状况,既能促进 AS 形成,又有抗炎反应、抗 AS、保护内皮的功能; NLR 可将两种细胞的预测信息整合,更好地反应机体炎症免疫状态, NLR 越高代表炎症反应越剧烈。目前研究已证实, NLR 与心律失常、心力衰竭、心脏瓣膜病、急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 等均具有相关性。在疾病诊断方面, NLR 可以评估 ACS 患者的病情严重程度,并对急性心肌梗死的诊断具有较高的价值。Hong D 等前瞻性研究了 AMI 患者

在接受经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗后 NLR 与梗死面积及临床结局之间的关系, 发现 PCI 术后的 NLR 水平对大面积梗死的鉴别能力最高; PCI 术后 NLR 水平升高与梗死面积和微血管阻塞范围的增大以及 MACE 风险的升高相关。在治疗和预后方面, 大量研究显示 NLR 是接受 PCI 术治疗的患者发生 MACE 的独立预测因子。Choi DH 等对 364 例稳定型心绞痛或 ACS 患者进行随访, 结果显示 PCI 术前高 NLR 组的 MACE 发生率显著升高。Rostami A 等发现, 在 STEMI 患者中, NLR 可用于预测初次 PCI 术后无复流的风险。Sun H 等发现, NLR 与心脏内科重症监护室患者的死亡率之间具有相关性, 高 NLR 的患者 30 天和 90 天死亡风险均增加。

7 血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 与 AMI 预后的关系

PLR 是反应全身炎症反应的有用参数, 常被用作肿瘤患者预后的预测指标。近年来, PLR 在心血管疾病中的作用也受到广泛研究。在正常的机体内环境中, 血小板与淋巴细胞处于相对平衡状态, 炎症反应会促使巨核细胞增生, 导致血小板活化增多, 最终引发血栓形成。此外, 急性心肌梗缺血使机体发生应激, 释放大量儿茶酚胺、皮质醇, 介导淋巴细胞再分布, 导致淋巴细胞计数下降。PLR 将血栓形成状态与炎症反应结合, 被证实与 AMI 患者的诊断和预后密切相关。在 ACS 患者中, PLR 在早期危险分层中具有重要意义。Acet H 等纳入了 379 例 STEMI 患者, 研究发现, 升高的 PLR 与 GRACE 评分增加相关, PLR 是 GRACE 评分的独立预测因子。Kurtul A 等对 1016 例 ACS 患者的术前 PLR 水平和 Syntax 评分相关性进行了研究, 结果显示, 与低 Syntax 评分组相比, 中高 Syntax 评分组患者的 PLR、血清 CK、CK-MB 峰值和肌钙蛋白 T 水平显著升高, 提示了 PLR 与 ACS 患者冠状动脉病变程度和复杂性显著相关。Dong G 等运用 mate 分析评价了共计 12619 例接受直接 PCI

治疗的 STEMI 患者, 结果显示, 与术前 PLR 较低的患者相比, PLR 较高的患者发生院内 MACE、心源性死亡和 PCI 术后无复流的风险显著升高, 长期 MACE 和全因死亡率也显著升高。

8 结语与展望

本综述通过讨论外周血炎症细胞与 AMI 的关系, 阐述了炎症反应对 AMI 的影响, 同时展现了 NLR 和 PLR 对 AMI 患者预后的预测价值。根据目前已有研究, 升高的 NLR 和 PLR 预示着 AMI 患者预后不良, 降低 NLR 或 PLR 水平可能对改善预后具有一定的益处, 但这些炎症细胞标志物能否最终应用于临床, 仍需要大规模、多中心的临床试验作依据。

参考文献

- [1] Carbone F, Mach F, Montecucco F. Update on the role of neutrophils in atherosclerotic plaque vulnerability [J]. *Current drug targets*, 2015,16(4):321-333.
- [2] Quillard T, Araujo HA, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion [J]. *Eur Heart J*, 2015,36(22):1394-1404.
- [3] Frangiogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):159-173.
- [4] Huang CK, Dai D, Xie H, et al. Lgr4 Governs a Pro-Inflammatory Program in Macrophages to Antagonize Post-Infarction Cardiac Repair [J]. *Circ Res*, 2020, 127(8):953-973.
- [5] Kang K, Bachu M, Park SH, et al. IFN-gamma selectively suppresses a subset of TLR4-activated genes and enhancers to potentiate macrophage activation [J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):3320.