

分类号: R54
学号: 20172114020

密级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性 高血压的相关性研究

学位申请人	李 萌
指导教师	王忠教授
申请学位类别	临床医学硕士
专业名称	内 科 学
研究领域	心血管疾病
所在学院	医 学 院

中国·新疆·石河子

2020年05月

分类号: R54
学 号: 20172114020

密 级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性 高血压的相关性研究

学 位 申 请 人	李 萌
指 导 教 师	王 忠 教 授
申 请 学 位 类 别	临 床 医 学 硕 士
专 业 名 称	内 科 学
研 究 领 域	心 血 管 疾 病
所 在 学 院	医 学 院

中国·新疆·石河子

2020年05月

**Correlation between the ratio of neutrophils to lymphocytes with
essential hypertension in the Kazakh and Han nationality in Xinjiang**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Li Meng

(Internal Medicine)

Supervisor: Prof. **Wang Zhong**

May, 2020

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：

李萌

时间：

2020年6月7日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：

李萌

时间：

2020年6月7日

导师签名：

王忠

时间：

2020年6月7日

摘要

目的: 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/ lymphocyte ratio, NLR)与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压之间的关系, 分析 NLR 在新疆哈萨克族、汉族原发性高血压患者之间的民族差异性。

方法: 本课题组于 2018 年 09 月—2018 年 12 月在新疆玛纳斯县早卡子滩乡进行高血压流行病学调查, 从参与流调人群中, 选取年龄在 18-80 岁之间的哈萨克族原发性高血压患者 121 例、汉族原发性高血压患者 127 例做为病例组, 同时选择同民族、年龄相仿的体检健康的哈萨克族 108 例、汉族 106 例做为对照组。记录研究对象一般临床资料, 所有入选者采前臂静脉血检测血常规、生化指标, 计算 NLR 值。用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 以 $\bar{x}\pm s$ 表示正态分布的计量资料, 采用 t 检验比较两组均数, 以 χ^2 检验比较计数资料, 用多因素 Logistic 回归分析新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的独立危险因素。以 $P<0.05$ 作为检验水准。

结果: (1) 和对照组相比, 新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组 NLR 值较高 ($P<0.05$)。 (2) 新疆哈萨克族原发性高血压组的 NLR 水平高于汉族原发性高血压组 ($P<0.05$)。 (3) 行单因素 Logistic 回归分析, 发现新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的主要危险因素包括患者年龄、腰围、BMI、空腹血糖值、NLR 值、甘油三酯水平、总胆固醇水平、低密度脂蛋白胆固醇水平、肌酐以及尿素氮, ($P<0.05$); 其中白蛋白和高密度脂蛋白胆固醇值是主要的保护性因素 ($P<0.05$)。 (4) 经多因素 Logistic 回归分析发现, 新疆哈萨克族、汉族原发性高血压发病的独立危险因素为患者 NLR 值、低密度脂蛋白胆固醇以及尿素氮; 且 NLR 独立于传统危险因素, 是新疆哈萨克族、汉族原发性高血压独立危险因素, $P=0.002$, OR 值为 2.355 95%CI(1.367~4.058)。

结论: (1) NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的发病相关。 (2) 在新疆哈萨克族、汉族原发性高血压人群中 NLR 存在民族差异性。

关键词: 中性粒细胞/淋巴细胞比值, 哈萨克族, 原发性高血压

Abstract

Objective:To investigate the relationship between neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and Xinjiang Kazakh and Han essential hypertension, and to analyze the relationship between NLR in Xinjiang Kazakh and Han essential hypertension patients Ethnic differences.

Methods: The research team conducted an epidemiological survey of hypertension in Hankazitan Township, Manas County, Xinjiang from September 2018 to December 2018, from the population participating in the epidemiological survey, select those aged 18-80, 121 cases of Kazakh patients with essential hypertension and 127 cases of Han patients with essential hypertension were taken as the case group, at the same time choose healthy people of the same ethnicity and age, 108 Kazakhs and 106 Hans were used as the normal control group. The general clinical data of the study subjects were recorded. All the enrollees took forearm venous blood to detect blood routine and biochemical indicators, and calculate NLR values. SPSS 17.0 statistical software was used for analysis. $\bar{x} \pm s$ was used to represent the measurement data of the normal distribution. The t test was used to compare the two groups of means. The χ^2 test was used to compare the count data. The multivariate logistic regression analysis was used to analyze the Kazakh and Han ethnic groups in Xinjiang. Independent risk factors for hypertension. $P < 0.05$ was used as the inspection level.

Results: (1) Compared with the control group, Xinjiang Kazakh and Han ethnic groups had higher NLR values ($P < 0.05$). (2) The level of NLR in the Kazakh primary hypertension group in Xinjiang was higher than that in the Han primary hypertension group ($P < 0.05$). (3) Univariate logistic regression analysis was performed and found that the main risk factors for essential hypertension in Xinjiang Kazakh and Han nationalities include patient age, waist circumference, BMI, fasting blood glucose value, NLR value, triglyceride level, total cholesterol level, and low density lipoprotein Cholesterol level, creatinine and urea nitrogen, ($P < 0.05$); albumin and high-density lipoprotein cholesterol values are the main protective factors ($P < 0.05$). (4) Multivariate logistic regression analysis found that the independent risk factors for the development of essential hypertension in Kazakh and Han nationalities in Xinjiang were patient NLR value, LDL cholesterol, and urea nitrogen indicators; and NLR was independent of traditional risk factors, and was independent of Xinjiang Kazakh and Han people are independently related to essential hypertension, $P = 0.002$, OR 2.355 95%CI(1.367~4.058).

Conclusions: (1) NLR is associated with the incidence of essential hypertension in Kazakhs and Hans in Xinjiang. (2) There are ethnic differences in NLR among Xinjiang Kazakh and Han people with essential hypertension.

Key words: Neutrophil/lymphocyte ratio ,Kazakh nationality ,Essential Hypertension

目 录

摘 要	I
Abstract	II
缩略语中英文对照表	IV
第一章 前言	1
第二章 材料与amp;方法	3
2.1 材料	3
2.2 研究方法	4
2.3 质量控制	5
2.4 统计学方法	5
第三章 结果	6
3.1 新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组与对照组的临床资料比较	6
3.2 单因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的危险因素	9
3.3 多因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的危险因素	11
第四章 讨论	12
第五章 结论	16
参考文献	17
综述	21
附录一:	29
致 谢	30
作者简介	31
导师评阅表	32

缩略语中英文对照表

英文缩写	英文	中文译名
ALT	Alanine aminotransferase	谷丙转氨酶
AST	Aspartate aminotransferase	谷草转氨酶
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠状动脉综合征
BMI	Body mass index	体重指数
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾病
CRP	cAMP receptor protein	C 反应蛋白
Cr	Serum creatinine	肌酐
DBP	Diastolic blood pressure	舒张压
EH	Essential Hypertension	原发性高血压
FBG	fasting blood-glucose	空腹血糖
HP	Hypertension	高血压
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素-6
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管不良事件
MPV	Mean platelet volume	平均血小板体积
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction	非 ST 段抬高型心肌梗死
NLR	Neutrophil/ lymphocyte ratio	中性粒细胞/淋巴细胞比值
PCI	Percutaneous coronary intervention	经皮冠状动脉介入治疗
PCT	Platelet hematocrit	血小板压积
SBP	Systolic blood pressure	收缩压
STEMI	Acute ST-segment elevation myocardial infarction	急性 ST 段抬高型心肌梗死
TG	Triglyceride	甘油三酯
TC	Total cholesterol	总胆固醇
WBC	White blood cell	白细胞

第一章 前言

(Introduction)

高血压 (Hypertension) 是全球性的公共卫生挑战, 是世界最常见的慢性疾病。高血压发生发展导致的并发症和严重靶器官损害是冠状动脉疾病、心力衰竭、脑卒中、慢性肾脏疾病和死亡的主要病因。目前我国的心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVD) 患病率仍处在不断上升期间。根据中国高血压防治现状蓝皮书 2018 版报道, 高血压患病人数高达 2.445 亿, 高血压防控主力在基层, 基层将是未来的防控部署重点^[1]。我国 18 岁以上成人高血压的知晓率、治疗率和控制率分别为 51.6%、45.8%和 16.8%, 城市居民均高于农村居民 (50.9% vs 44.7%, 45.8% vs 38.0%, 19.4% vs 13.1%), 远远落后于发达国家^[2]。高血压病是以系统性动脉压力升高为主要表现, 在血压长期持续升高和进展的过程中, 导致靶器官 (如心、脑、肾、眼等) 的结构和生理功能发生变化, 引起心脏病、脑卒中、肾功能衰竭等严重并发症的发生, 并发症的致死、致残率高。CSPPT 研究显示, 我国高血压患者发生脑卒中和心肌梗死的比例为 5:1, 我国 71%的脑卒中和 54%的心梗死亡与高血压有关^[3]。高血压病给我国人民生命安全带来严重的危害, 使家庭、社会的负担严重增加。因此, 如何有效地遏制高血压发生、发展及并发症的出现, 是对我国和全球范围内医疗卫生工作者的重大挑战。

根据病因不同, 可将高血压分为原发性高血压 (Essential Hypertension, EH) 和继发性高血压, 其中原发性高血压约占 90%~95%^[4]。原发性高血压是由遗传背景、生存环境、生活习惯、饮食结构等因素的复杂相互作用而产生的^[5]。国内外有大量研究提出不同方法针对心血管疾病预测模型并对其危险因素进行研究。炎症和氧化应激与心血管疾病的发病机制有关, 因此炎症生物标志物已成为人们关注的焦点^[6]。巨噬细胞、T 淋巴细胞和平滑肌细胞的激活导致附加介质的释放, 包括粘附因子、细胞因子、趋化因子和生长因子, 炎症在心血管疾病各阶段的发生发展中起着重要作用^[7]。近几年的研究表明, 血管内皮功能障碍、氧化应激、亚临床慢性低度炎症在成人和儿童原发性高血压和靶器官损害的病理生理机制中起着重要作用^[8-10]。

目前虽然已经确定了不同的炎症标志物, 但寻找一种早期、经济、实用的标志物来识别患者炎症反应一直是研究的热点。白细胞计数的升高是心血管疾病的一个独立的危险因素和生物标志物^[11], Bhat T 等^[12]进一步提出白细胞计数的不同组成部分, 以及特定的细胞类型 (中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞) 是心血管疾病更为有效的预测因子。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 是白细胞的两个分型 (中性粒细胞计数绝对值和淋巴细胞计数绝对值) 的比值, 是两种不同但互补的免疫途径的比率, 可作为机体炎症状况和氧化应激的标志物, 反映了体内先天 (中性粒细胞) 和适应性 (淋巴细胞) 免疫反应之间的平衡^[13]。NLR 已被发现与许多疾病的严重程度和预后

有关, Liu 等^[14]提出 NLR 有助于早期发现重症新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者,可以根据 NLR 和年龄进行患者的危险分层和管理,研究发现 NLR 是新型冠状病毒肺炎的独立危险因素, NLR 水平越高,新型冠状病毒肺炎患者病情越严重。近年来,已有国内外研究证实 NLR 在多种心血管疾病的预测及疾病预后中起重要作用^[15-20], 研究显示 NLR 可预测急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)患者的心律失常发病率以及短期和长期死亡率, NLR 与 ACS 风险预测模型(GRACE 和 SYNTAX 评分)具有显著正相关, 高 NLR 与急性 ST 段抬高型心肌梗死(Acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者出现心梗后心衰、30 天和 5 年死亡率增加独立相关, 较高的 NLR 也与充血性心力衰竭失代偿和长期死亡率有关, NLR 升高是接受经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)患者室性心律失常的预测指标, 基线水平和术后过程中高水平的 NLR 与心房颤动发生、复发的风险增加相关, 在心电生理检查中诱发出室上性心动过速与较高的 NLR 值相关, NLR 在主动脉瓣置换和瓣膜性心脏病进展的患者中具有预后作用。

Azab B 等^[13]在基于大量人口的研究中发现 NLR 在不同种族之间有很大的差异, NLR 升高的程度与种族显著相关。自新中国成立以来新疆主要聚集有哈萨克族等 13 个历史悠久的民族, 每个民族的遗传背景、生活模式、饮食结构均存在差异, 金艳等^[21]发现新疆地区各民族间高血压危险因素、发病率不同, 哈萨克族遗传背景、平素摄入高钠、低钾、高脂、高热量等传统膳食及低运动量等多因素致高血压发病率高于维吾尔族、汉族。目前 NLR 水平与新疆地区哈萨克族、汉族原发性高血压患者之间的关系尚未有研究, 本研究通过探讨 NLR 与新疆地区哈萨克族、汉族原发性高血压之间的关系, 预测 NLR 可以帮助缺乏先进医疗检测设备和专业技术人员的临床基层医疗单位检测原发性高血压危险因素, 有助于基层医疗组织的临床医生识别原发性高血压高风险人群, 通过更细致的临床观察及早进行干预, 改善我国基层和农村居民高血压治疗率、控制率低的现状, 为未来对于不同民族间原发性高血压患者炎症水平不同, 而制定不同的干预和治療措施提供新思路。

第二章 材料与方法

(Materials & Methods)

2.1 材料

2.1.1 研究对象

本课题组于2018年09月—2018年12月在新疆玛纳斯县早卡子滩乡进行高血压流行病学调查,从参与流调人群中,选取年龄在18-80岁之间,检测血常规、血生化的居民,纳入哈萨克族原发性高血压患者121例(其中男性58例,女性63例,年龄 54.03 ± 10.34 岁)、汉族原发性高血压患者127例(其中男性65例,女性62例,年龄 57.66 ± 11.32 岁)共248例作为病例组,同时选择同民族、年龄相仿的体检健康者哈萨克族108例(其中男性53例,女性55例,年龄 47.19 ± 12.18 岁)、汉族106例(其中男性52例,女性54例,年龄 54.08 ± 11.66 岁)做为正常对照组。研究严格按照纳入标准和排除标准进行纳入,所有入选人群均为在新疆玛纳斯县早卡子滩乡常住5年以上的居民。

病例组与对照组在年龄、性别等影响因素上配比平衡。

2.1.2 纳入标准

高血压组纳入标准:按照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》高血压诊断标准,明确诊断为原发性高血压患者(见附录一);年龄在18-80岁之间。

正常对照组纳入标准:收缩压小于140mmHg并舒张压小于90mmHg(除外正在降压治疗的高血压患者);年龄在18-80岁之间体检健康者。

2.1.3 排除标准

(1)需排除资料不全者;

(2)排除继发性高血压、冠状动脉疾病、瓣膜病、心肌病、心律失常、心力衰竭、糖尿病、脑卒中、造血系统障碍、免疫系统紊乱、结缔组织病、恶性肿瘤病史、化疗治疗史、慢性呼吸系统疾病、伴随传染病迹象、急性感染或慢性炎症状态(如肾炎、支气管炎、心肌炎、类风湿关节炎、痛风等)、甲状腺疾病、妊娠期及月经期女性和慢性肝病、肾病史以及在近3个月内使用糖皮质激素治疗者;

(3)排除近期使用抗感染、激素等药物史影响中性粒细胞、淋巴细胞计数者。

2.1.4 诊断标准

见附录一。

2.1.5 样本量计算

探讨影响因素,根据计量资料公式 $n=4U\alpha^2S^2/\delta^2$,在 $\alpha=0.05$ 的检验水准上, $U\alpha=1.96$, $\delta=0.1$,代入公式可得样本量 $n=4\times 1.96^2\times 0.25^2\div 0.1^2=96.04$,结合研究损耗等因素,本研究将各组样本量增加至哈萨克族原发性高血压患者121例、汉族原发性高血压患者127例、哈萨克族正常对照组108例、汉族正常对照组106例。

2.2 研究方法

2.2.1 观察指标与检测方法

记录所有研究对象的基本信息，姓名、年龄、民族、性别、吸烟史、饮酒史、吸毒史、既往病史、用药史。

测量研究对象身高：要求所有研究对象脱下鞋子，直立姿势站在身高计的底板上，脚跟、骶骨部及两肩胛间紧靠身高计的立柱上，将其头部调整到耳屏上缘与眼眶下缘的最低点齐平，再移动身高计的水平板至研究对象的头顶，使其松紧度适当，即可测量出身高，注意数据需要精确到厘米。

测量研究对象体重：选择体质量称敏感度小于 0.1 千克，测量前进行校准，要求所有研究对象禁食水至少 8 小时，排空大小便，穿着尽量轻薄的衣服，测量时脱鞋，注意数据需要精确到千克。

计算体重指数(body mass index, BMI)=体重 (kg) /身高² (m²)。

测量研究对象血压前要求研究对象半小时内禁止吸烟、饮用含有酒精饮料、浓茶或咖啡，排空膀胱，因为憋尿可能会造成血压读数值偏高；至少安静休息 5 分钟，测量时要保持平静呼吸，保持安静。测量时处于坐位，背靠椅背，双脚平放在地板上，把要测量的手臂平放到桌面上，使测量袖带水平与心脏平齐。将袖带充气囊的中心位置放到肘窝偏内侧动脉上方，使袖带下缘与肘窝相距 2~3cm，最好光着上臂测量，如果不方便，可隔着薄衣服测量（厚度<1mm），穿着较厚时建议脱去袖子，袖带不要绑得过紧或过松，绑好后，松紧程度以袖带和胳膊之间可以插进一到两根手指最合适。测量者听到搏动第一音时对应界值为研究对象的收缩压，当搏动声音消失时对应界值为研究对象的舒张压。每位研究对象测量血压三次，每次的测量位置相同，检测时间超过 30 秒，取平均值，记录为该研究对象的血压。

测量研究对象腰围：研究对象保证身体直立，手臂伸开并正确下垂，双腿彼此平行，并且双腿之间的重量均匀分布，露出腹部皮肤。在测量过程中严禁强呼或吸气，在肚脐的上边缘 1 厘米处测量研究对象的腰围。测量过程中，将皮尺完全贴紧皮肤，但防止用力过大，导致皮尺陷入皮肤。将皮尺的边缘距离置于肚脐的上边缘 1 厘米，并水平环绕肚脐 1 周，然后医务人员的眼睛需与刻度尺处于同一水平，观察并记录数据，同样需要精度到厘米。

2.2.2 血液标本的采集与处理

所有研究对象被要求禁饮食水至少 8 小时，由具有执业资格且接受严格试验前培训的护士抽取研究对象前臂静脉血液两管，每管约 2-3 ml，检测血常规选用的是紫色的试管，内部有抗凝剂，在抽血的时候护士轻轻地将试管左右摇晃，以免血液在试管内凝集，如有凝集需重新进行抽血；检测血生化选用的是黄色的试管，内部有惰性分离胶，标本离心后，分离胶使血液中的血清和血细胞彻底分开。统一送至玛纳斯县医院检验中心进行检测，得到检测结果后由两位接受严格试验前培训的医师共同录入数据库。计算中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) =嗜中性粒细胞计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值。

2.3 质量控制

2.3.1 研究人员控制

1.加强质量控制的组织和管理：建立统一的质量控制小组，小组负责人负责日常调查的质量控制。2.统一的质量控制方法：对于执行调查计划、设计调查表、收集研究对象数据、人类学指标的测量、血液采样、数据输入和统计等所有流程，均需要制定相应的质量管控方案，尽量做到统一化。3.参与本研究的医学研究人员均给予严格的试验前培训，提高医学研究人员的专业素养。

2.3.2 研究对象控制

所有选取的研究对象均需严格按照纳入标准进行纳入，并严格根据排除标准完成进一步筛选。

2.3.3 数据采集

数据记录控制对所有纳入的研究对象的数据资料均由双人统一录入并予以核对，若出现不一致的结果，则需查找原始记录数据，并以原始资料为准。所有研究对象的实验室检测各项临床指标完毕后，统一收集并录入 SPSS 17.0 数据库，录入后再次进行数据校对，以确保数据的准确性。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件分析研究数据。使用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组及对照组正态分布的计量资料，组间比较采用两独立样本的 t 检验；以例数(n)和百分比(%)表示新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组及对照组的计数资料，组间数据的对比，使用 χ^2 进行检验。采用单因素 Logistic 回归分析影响新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的主要危险因素，将单因素 Logistic 回归分析结果提示有意义的变量 ($P<0.05$) 带入多因素 Logistic 回归分析，排除各种混杂因素，探索 NLR 值是否为新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的独立危险因素。采用双侧检验， $P<0.05$ ，表示两组之间的差异具有统计学意义。

第三章 结果

(Results)

3.1 新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组与对照组的临床资料比较

3.1.1 新疆哈萨克族原发性高血压组与对照组的临床资料比较

本研究共纳入新疆玛纳斯县早卡子滩乡哈萨克族原发性高血压组 121 例（男性 58 例，女性 63 例）与对照组 108 例（男性 53 例，女性 55 例），两组平均年龄分别为 54.03 ± 10.34 岁和 47.19 ± 12.18 岁，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新疆哈萨克族原发性高血压组吸烟 31 例，正常对照组吸烟 26 例，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ALT、AST、白细胞计数、血红蛋白浓度、平均血小板体积进行两组间对比发现，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。新疆哈萨克族原发性高血压组腰围、体重指数、空腹血糖水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、低密度脂蛋白胆固醇水平、肌酐水平、尿素氮水平、血小板计数、血小板压积均高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新疆哈萨克族原发性高血压组白蛋白、高密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新疆哈萨克族原发性高血压组中性粒细胞/淋巴细胞比值显著高于正常对照组 (2.18 ± 0.61 vs 1.95 ± 0.41)， $P = 0.001$ ，差异有统计学意义。(见表 1.1、图 1.1)

表 1.1 新疆哈萨克族原发性高血压组与正常对照组的临床资料比较

Tab 1.1 The comparison of the clinical features in the Kazakh nationality EH group and control group

	高血压组(n=121)	对照组(n=108)	t/x^2	P
NLR	2.18 ± 0.61	1.95 ± 0.41	-3.37	0.001
年龄(岁)	54.03 ± 10.34	47.19 ± 12.18	-4.59	<0.001
男性(n,%)	58 (47.93)	53 (49.07)	0.48	0.732
腰围(cm)	95.45 ± 11.81	89.38 ± 11.09	-4.00	<0.001
吸烟史(n,%)	31(25.62)	26(24.07)	0.07	0.787
BMI(kg/m ²)	27.30 ± 3.20	25.20 ± 3.75	-4.54	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.26 ± 0.69	5.01 ± 0.70	-2.63	0.009
总胆固醇(mmol/L)	5.86 ± 1.01	5.09 ± 1.30	-5.02	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.74 ± 1.05	1.36 ± 0.93	-2.90	0.004
LDL-C(mmol/L)	3.13 ± 0.83	2.80 ± 0.88	-2.90	0.004
HDL-C(mmol/L)	1.55 ± 0.40	1.76 ± 0.50	3.49	0.001
ALT(U/L)	24.65 ± 18.63	23.88 ± 14.25	-0.35	0.730
AST(U/L)	22.97 ± 10.31	22.29 ± 12.69	-0.45	0.656
白蛋白(g/L)	46.76 ± 7.69	68.51 ± 15.11	13.48	<0.001

中性粒细胞/淋巴细胞比值与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压相关性研究

肌酐(umol/L)	73.50±21.33	67.77±19.57	-2.11	0.036
尿素氮(mmol/L)	5.85±1.40	5.02±1.33	-4.60	<0.001
白细胞计数(10 ⁹ /L)	7.06±1.66	6.99±1.79	-0.30	0.767
血红蛋白浓度(g/L)	142.98±18.47	142.05±15.66	-0.41	0.681
血小板计数(10 ⁹ /L)	252.72±68.93	276.55±86.38	2.32	0.021
血小板压积(%)	0.21±0.05	0.23±0.07	1.99	0.048
平均血小板体积(fl)	8.52±0.77	8.43±0.78	-0.90	0.369

注: NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值; BMI,体重指数; LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇; ALT,谷丙转氨酶; AST,谷草转氨酶。

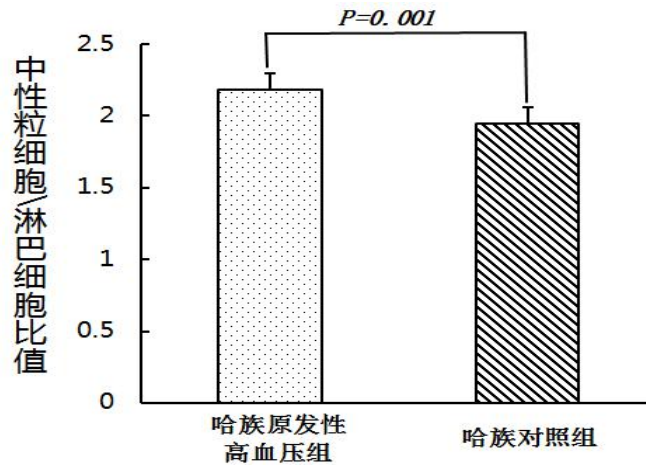


图 1.1 新疆哈萨克族原发性高血压组与正常对照组的 NLR 水平比较

Figure 1.1 Comparison of NLR levels in Kazakh nationality EH group and control group

3.1.2 新疆汉族原发性高血压组与正常对照组的临床资料比较

本研究共纳入新疆玛纳斯县早卡子滩乡汉族原发性高血压组 127 例（男性 65 例，女性 62 例）与对照组 106 例（男性 52 例，女性 54 例），两组平均年龄分别为 57.66 ± 11.32 岁和 54.08 ± 11.66 岁，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；新疆汉族原发性高血压组吸烟 33 例，正常对照组吸烟 26 例，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ALT、AST、白细胞计数、血红蛋白浓度、血小板计数进行两组间对比发现，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。新疆汉族原发性高血压组腰围、体重指数、空腹血糖水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、低密度脂蛋白胆固醇水平、肌酐水平、尿素氮水平、血小板压积、平均血小板体积均高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新疆汉族原发性高血压组白蛋白、高密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。新疆汉族原发性高血压组中性粒细胞/淋巴细胞比值显著高于正常对照组 (1.98 ± 0.7 vs 11.74 ± 0.38), $P = 0.001$ ，差异有统计学意义。(见表 1.2、图 1.2)

表 1.2 新疆汉族原发性高血压组与正常对照组的临床资料比较

Tab 1.2 The comparison of the clinical features in the Han nationality EH group and control group

	高血压组(n=127)	对照组(n=106)	t/x^2	P
NLR	1.98±0.71	1.74±0.38	-3.27	0.001
年龄(岁)	57.66±11.32	54.08±11.66	-2.38	0.018
男性(n,%)	65 (51.18)	52 (49.06)	0.06	0.832
腰围(cm)	89.69±10.39	80.99±8.63	-6.87	<0.001
吸烟史(n,%)	33(25.98)	26(24.53)	0.07	0.799
BMI(kg/m ²)	26.40±3.62	24.42±2.53	-4.90	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	4.70±0.58	4.47±0.49	-3.20	0.002
总胆固醇(mmol/L)	4.84±1.28	3.94±1.64	-4.62	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.56±1.08	1.02±0.83	-4.22	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.86±0.74	2.45±0.68	-4.35	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.52±0.46	1.74±0.38	4.03	<0.001
ALT(U/L)	22.16±12.88	24.86±14.59	1.50	0.136
AST(U/L)	20.77±7.57	22.11±8.06	1.31	0.192
白蛋白(g/L)	44.45±2.45	46.66±3.78	5.38	<0.001
肌酐(umol/L)	74.07±13.62	67.38±12.62	-3.86	<0.001
尿素氮(mmol/L)	5.19±1.36	4.27±1.52	-4.87	<0.001
白细胞计数(10 ⁹ /L)	6.98±1.58	6.98±1.60	0.034	0.973
血红蛋白浓度(g/L)	146.69±13.48	147.79±15.07	0.587	0.557
血小板计数(10 ⁹ /L)	260.47±63.89	252.92±59.73	-0.925	0.356
血小板压积(%)	0.20±0.05	0.22±0.05	2.75	0.007
平均血小板体积(fl)	8.89±0.84	8.68±0.82	-1.98	0.049

注：NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值；BMI,体重指数；LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇；

ALT,谷丙转氨酶；AST,谷草转氨酶。

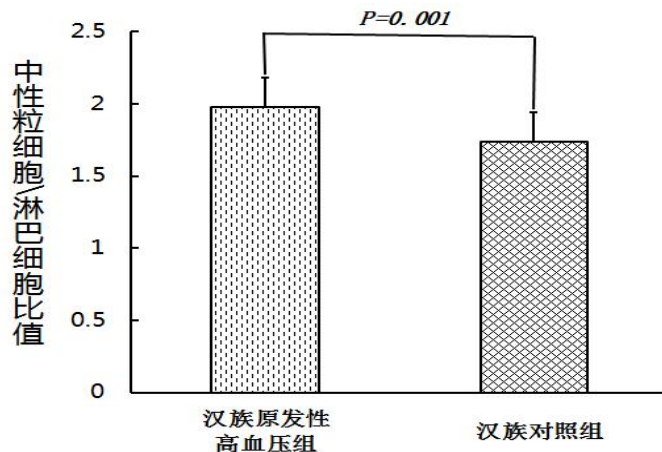


图 1.2 新疆汉族原发性高血压组和正常对照组的 NLR 水平比较

Figure 1.2 Comparison of NLR levels in Han nationality EH group and control group

3.1.3 新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组 NLR 水平比较

本研究共纳入新疆玛纳斯县早卡子滩乡哈萨克族原发性高血压组 121 例与汉族原发性高血压组 127 例，新疆哈萨克族原发性高血压组 NLR 高于新疆汉族原发性高血压组 NLR (2.18 ± 0.61 vs 1.98 ± 0.71)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。(见图 1.3)

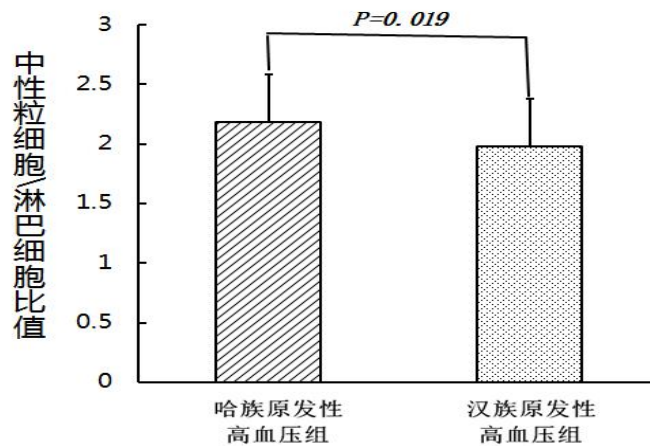


图 1.3 新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组 NLR 水平比较

Figure 1.3 Comparison of NLR levels in Han nationality EH group and Kazakh nationality EH group

3.2 单因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的危险因素

3.2.1 单因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族原发性高血压的危险因素

经单因素 logistic 回归分析发现，年龄、腰围、BMI、空腹血糖水平、总胆固醇水平、甘油三酯水平、LDL-C、肌酐水平、尿素氮水平是新疆哈萨克族原发性高血压患者的危险因素，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而白蛋白、HDL-C 是新疆哈萨克族原发性高血压患者的保护性因素，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中性粒细胞/淋巴细胞比值是新疆哈萨克族原发性高血压患者的危险因素，差异有统计学意义 ($P = 0.002$)。(见表 2.1)

表 2.1 新疆哈萨克族原发性高血压相关影响因子的单因素 logistic 回归分析

Table 2.1 Univariate logistic regression Analysis of Kazakh nationality EH related factors

相关影响因子	B	SE	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P
NLR	0.934	0.301	9.607	2.546	1.410~4.597	0.002
年龄(岁)	0.056	0.013	17.639	1.057	1.030~1.085	<0.001
吸烟史(n,%)	0.083	0.307	0.073	1.086	0.596~1.981	0.787
腰围(cm)	0.046	0.012	14.146	1.048	1.022~1.073	<0.001

中性粒细胞/淋巴细胞比值与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压相关性研究

BMI(kg/m ²)	0.177	0.042	17.851	1.193	1.099~1.295	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	0.521	0.205	6.482	1.684	1.127~2.515	0.011
总胆固醇(mmol/L)	0.619	0.137	20.373	1.857	1.419~2.429	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	0.415	0.152	7.456	1.514	1.124~2.039	0.006
LDL-C(mmol/L)	0.459	0.164	7.820	1.582	1.147~2.181	0.005
HDL-C(mmol/L)	-1.058	0.320	10.926	0.347	0.185~0.650	0.001
白蛋白(g/L)	-0.135	0.017	59.972	0.874	0.845~0.904	<0.001
肌酐(umol/L)	0.014	0.007	4.291	1.014	1.001~1.027	0.038
尿素氮(mmol/L)	0.474	0.113	17.650	1.606	1.288~2.004	<0.001

注: NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值; BMI,体重指数; LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇。

3.2.3 单因素 logistic 回归分析新疆汉族原发性高血压的危险因素

经单因素 logistic 回归分析发现, 年龄、腰围、BMI、空腹血糖水平、总胆固醇水平、甘油三酯水平、LDL-C、肌酐水平、尿素氮水平是新疆汉族原发性高血压患者的危险因素, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。而白蛋白、HDL-C 是新疆汉族原发性高血压患者的保护性因素, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。中性粒细胞/淋巴细胞比值是新疆汉族原发性高血压患者的危险因素, 差异有统计学意义 ($P=0.003$)。(见表 2.2)

表 2.2 新疆汉族原发性高血压相关影响因子的单因素 logistic 回归分析

Table 2.2 Univariate logistic regression Analysis of Han nationality EH related factors

相关影响因子	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	<i>P</i>
NLR	0.767	0.260	8.713	2.153	1.294~3.582	0.003
年龄(岁)	0.027	0.012	5.435	1.028	1.004~1.052	0.020
吸烟史(n,%)	0.077	0.303	0.065	1.080	0.596~1.957	0.799
腰围(cm)	0.103	0.018	33.078	1.109	1.071~1.149	<0.001
BMI(kg/m ²)	0.208	0.048	18.648	1.231	1.120~1.352	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	0.803	0.263	9.353	2.233	1.334~3.737	0.002
总胆固醇(mmol/L)	0.443	0.104	18.311	1.558	1.272~1.908	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	0.751	0.186	16.288	2.119	1.471~3.052	<0.001
LDL-C(mmol/L)	0.814	0.201	16.434	2.258	1.523~3.347	<0.001
HDL-C(mmol/L)	-1.283	0.340	14.199	0.277	0.142~0.540	0.001
白蛋白(g/L)	-0.293	0.059	24.321	0.746	0.664~0.838	<0.001
肌酐(umol/L)	0.039	0.011	13.260	1.040	1.018~1.062	<0.001
尿素氮(mmol/L)	0.462	0.104	19.700	1.586	1.294~1.945	<0.001

注: NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值; BMI,体重指数; LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇。

3.3 多因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的危险因素

3.3.1 多因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族原发性高血压的危险因素

将上述单因素 logistic 回归分析新疆哈萨克族原发性高血压的危险因素纳入多因素 logistic 回归模型。年龄、LDL-C、尿素氮水平是新疆哈萨克族原发性高血压患者的独立危险因素。在控制其他一般危险因素情况下，NLR 仍然是新疆哈萨克族原发性高血压的危险因素。（见表 3.1）

表 3.1 新疆哈萨克族原发性高血压危险因素的多因素 logistic 回归分析

Tab 3.1 Multivariate logistic regression Analysis of Kazakh nationality EH related factors

危险因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	<i>P</i>
NLR	0.971	0.348	7.772	2.640	1.334~5.226	0.005
年龄(岁)	0.057	0.016	13.168	1.058	1.026~1.091	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	0.134	0.170	0.621	1.144	0.819~1.597	0.431
LDL-C(mmol/L)	0.432	0.192	5.050	1.540	1.057~2.245	0.025
尿素氮(mmol/L)	0.372	0.122	9.348	1.451	1.143~1.842	0.002

注：NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值；LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇。

3.3.2 多因素 logistic 回归分析新疆汉族原发性高血压的危险因素

将上述单因素 logistic 回归分析新疆汉族原发性高血压的危险因素纳入多因素 logistic 回归模型。BMI、空腹血糖水平、总胆固醇水平、LDL-C、肌酐水平、尿素氮水平是新疆汉族原发性高血压患者的独立危险因素。在控制其他一般危险因素情况下，NLR 仍然是新疆汉族原发性高血压的危险因素（见表 3.2）

表 3.2 新疆汉族原发性高血压危险因素的多因素 logistic 回归分析

Tab 3.2 Multivariate logistic regression Analysis of Han nationality EH related factors

危险因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	<i>P</i>
NLR	0.807	0.310	6.777	2.241	1.221~4.114	0.009
年龄(岁)	0.018	0.015	1.513	1.018	0.989~1.048	0.219
BMI(kg/m ²)	0.218	0.060	13.393	1.244	1.107~1.398	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	0.765	0.298	6.575	2.149	1.198~3.857	0.010
总胆固醇(mmol/L)	0.246	0.125	3.878	1.278	1.001~1.632	0.049
LDL-C(mmol/L)	0.601	0.251	5.719	1.824	1.115~2.986	0.017
肌酐(umol/L)	0.036	0.013	7.897	1.037	1.011~1.063	0.005
尿素氮(mmol/L)	0.383	0.122	9.775	1.466	1.153~1.864	0.002

注：NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值；BMI,体重指数；LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇。

第四章 讨论

(Discussion)

随着社会和经济的发展,生活水平不断提升,我国心血管疾病群体的整体基数逐年增加。根据我国《中国卫生健康统计年鉴 2019》可知,2018 年我国城市居民循环系统疾病死亡率为 283.61 (1/10 万),2017 年为 275.97 (1/10 万);2018 年我国农村居民循环系统疾病死亡率为 329.18 (1/10 万),2017 年为 318.47 (1/10 万),在我国居民死亡率中排名第一,以上统计结果显示我国心血管疾病死亡率逐年上升,农村尤其严重^[22]。在我国第十三届全国人民代表大会常务委员会第十次会议上,国家卫生健康委表示,我国医师队伍建设不平衡、不充分,医师数量过度集中在大城市三甲医院,城乡基层特别是农村和偏远山区医师数量十分有限。2018 年,我国每千人口医师数为 2.59 人(德国、奥地利等发达国家超过 4 人),其中农村每千人口医师数为 1.8 人,仅是城市的 45%,农村是心血管疾病防治的重灾区。

高血压是最常见的心血管疾病,也是引起主要心血管不良事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)的主要病因。我国原发性高血压的防治形势不容乐观,目前其确切的发病机理尚不清楚。近年来, Virdis A 等^[23]研究发现,高血压与炎症的关系越来越密切,亚临床慢性低度炎症促进了原发性高血压的发生和靶器官损伤的发展,在原发性高血压的病程中起着至关重要的作用。早在 2004 年 Shankar Anoop 等^[24]提出了炎症的参与可能直接或间接的导致了血压的升高,高血压病理生理中的炎症反应主要是由氧化应激的增加和炎症介质的释放引起的,研究发现白细胞计数升高与美国白人的高血压和大多数传统的心血管危险因素有关。Bautista L E 等^[25]对美国 196 名受试者进行了横断面研究,发现 C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 在受试者中可能是高血压的独立危险因素。而后在 2008 年 Okamura Tomonori 等^[26]在日本吸烟率高的人群中研究发现白细胞计数与高血压风险存在正相关关系。尽管目前已有各种炎症标志物可以反应炎症状态,但在真实世界中,目前我国基层医疗卫生单位专业技术人员及检测设备缺乏状态下,检测高血压患者炎症反应的早期诊断工具的经济性和可用性非常重要,需要一个简单的早期炎症标记物,例如嗜中性粒细胞计数与淋巴细胞计数之比(Neutrophil/ lymphocyte ratio, NLR)。

中性粒细胞/淋巴细胞比率是近年来发现的一种新型炎症指标,它整合了以中性粒细胞为代表的非特异性免疫和以淋巴细胞代表的特异性免疫相关信息,对体内炎症细胞活化等情况,进行了更全面的评估。在脱水、失血等情况下,可能会影响白细胞计数,但对 NLR 的影响较小,它具有比其他单一指标更好的稳定性。NLR 已被许多研究揭示为全身炎症反应指标,并且监测该指标具有常规使用、易于重复以及低价格的优点,更适合城乡基层和农村医疗卫生单位开展^[27]。中性粒细胞增多代表机体炎症阶段,其释放促氧化物和血栓前物质导致内皮损伤和血小板聚集^[28]。淋巴细胞减少反映了生理应激等一

般不良健康状态的变化^[29]。因此，NLR 表现了两个不同且重要的免疫途径（炎症和应激）的平衡。目前大多数关于 NLR 的研究显示，NLR 在许多疾病的诊断和预后中具有很高的阳性预测效果。Park JJ 等^[30]研究发现 NLR 与 ST 抬高型心肌梗死接受经皮冠状动脉介入治疗的患者死亡率增加和预后不良有关。Soylu Korhan 等^[31]发现 NLR 是预测接受急诊冠脉介入治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死(Acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者发生无复流的独立指标。由于 Kahraman C 等^[32]研究发现糖尿病患者的 NLR 等炎症参数水平较正常人增加，所以本研究将糖尿病患者等可能引起 NLR 改变的疾病及影响因素排除在研究之外，减少混杂因素的影响。Niu Tian 等^[33]对 10056 名美国白人和非裔美国人进行队列研究，发现原发性高血压患者 NLR 与慢性肾脏病发病率增加显著相关，且非裔美国人的肾脏损伤或高血压致肾动脉硬化较白人对 NLR 水平更敏感。因此，本课题组在查阅相关文献后，结合新疆地区多民族聚集特点，选择新疆哈萨克族、汉族作为研究对象，探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的关系。

本研究选择聚居在新疆玛纳斯县早卡子滩乡哈萨克族、汉族农民或半农半牧民共计 462 人，所有纳入研究的哈萨克族、汉族分别在遗传背景和生活方式基本一致，新疆玛纳斯县早卡子滩乡地理位置和哈萨克族、汉族血缘均为相对封闭的群体。本研究发现新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组中腰围、BMI、总胆固醇水平、甘油三酯水平、低密度脂蛋白胆固醇水平、肌酐水平、尿素氮水平、血小板压积高于对照组，新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组中白蛋白、高密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组，这与钱成荣等^[34]选择原发性高血压患者 342 例、以体检健康者 90 名作为正常对照组的病例对照研究结果基本一致。除传统危险因素外，本研究发现新疆哈萨克族、汉族原发性高血压组 NLR 水平明显高于对照组，由此，进一步将原发性高血压传统危险因素、NLR 等多因素纳入 Logistic 回归分析，结果表明 NLR 水平与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压独立相关，同样，Liu 等^[35]在六年随访期间共跟踪了 28850 名最初没有高血压的受试者，采用 Cox 风险回顾模型分析得出 NLR 水平与高血压发病率正相关，Liu 等称这项研究是首次显示升高的 NLR 水平与成人人群患高血压的风险增加显著相关。周亚群等^[36]在一项病例对照研究中，共纳入 500 名新诊断未经治疗的以原发性高血压住院的患者，分析得出原发性高血压患者 NLR 水平较对照组增高 ($P < 0.05$)，其中 NLR 水平随着高血压分级、收缩压升高而增高的更明显，进一步行 Logistics 回归分析得出，NLR 是原发性高血压的独立危险因素。Mehmet Ali Derya 等^[37]根据 24 小时动态血压监测 (ABPM) 结果，分析 80 例初诊高血压患者和 80 例健康受试者，发现高血压组 NLR 值明显高于对照组，呈显著正相关。

本研究还发现，血小板压积 (Platelet hematocrit, PCT) 水平是新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的独立危险因素。张静等^[38]研究显示，观察 204 例原发性高血压患者与 208 例非原发性高血压患者血小板压积、总胆固醇等相关因子，比较发现原发性高血压组 PCT 高，提示血小板活化可能增加原发性高血压发病和进展的影响因素。为尽早识

别原发性高血压高危人群、预防和治疗原发性高血压需要新方法和干预措施，提供更多的思路。在高血压的发病机理中炎症起着重要作用，因此针对轻度炎症的治疗方法可能可以有效控制高血压并将高血压损害降至最低^[39]。NLR 已成为炎症状态简单可靠的指标，并已被用于预测恶性肿瘤^[40]、冠状动脉疾病^[41]患者的预后及生存期；NLR 也被证明是高血压的有效预测因子。中性粒细胞分泌负责炎症反应的介质，包括产生和释放超氧化基团、弹性蛋白酶，氧自由基和各种水解酶，上述介质可以直接攻击和破坏，导致组织损伤和斑块破裂，促进动脉硬化并可能导致高血压的风险增加^[42-43]。

本研究发现新疆哈萨克族原发性高血压组 NLR 水平高于新疆汉族原发性高血压组 (2.18 ± 0.61 vs. 1.98 ± 0.71 , $P < 0.05$)，具有统计学差异。Azab Basem 等^[13]收集了 9427 名受试者的系统性炎症标志物 (NLR)、人口统计学变量和合并症，发现患有心血管疾病和吸烟的受试者的 NLR 明显高于无心血管疾病和吸烟的受试者，与美国非西班牙裔白人的平均 NLR 值 (2.24 95%CI 2.19-2.28) 相比，非西班牙裔黑人和西班牙裔受试者的 NLR 值 (分别为 1.76 95%CI 1.71-1.81 和 2.08 95%CI 2.04-2.12) 较低，且 $P < 0.0001$ ，并观察到吸烟、BMI 与 NLR 有种族差异。Misumida Naoki 等^[44]对 456 例进行冠状动脉造影的非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 不同族别的患者 (分别为白人，西班牙裔，非裔和亚裔美国人) 进行了回顾性分析，发现四族别之间的 NLR 差异显著，非裔美国人组的 NLR 显著低于白人组，这项研究表明 NSTEMI 患者的种族与 NLR 指标之间存在独立相关。Glauclara Reis Geovanini 等^[45]对 1298 名年龄在 54-93 岁之间，来自不同种族 (白人、西班牙裔、非裔美国人及中国人) 的动脉粥样硬化患者，研究分析发现平均心率、心率变异性、阻塞性睡眠呼吸暂停指数和中性粒细胞呈正相关，具有种族差异性。Kim Stephanie 等^[46]招募了 5301 例年龄在 21-93 岁之间非裔美国人，检测达菲抗原 (Duffy Antigen) rs2814778 单核苷酸多态性的直接基因分型，基因型 CC 为 Duffy 抗原阴性、TT/CT 为 Duffy 抗原阳性，发现 NLR 与 Duffy 抗原基因型相互作用显著 ($P < 0.05$)，Duffy 抗原阴性的非裔美国人 NLR 基线水平明显低于 Duffy 抗原阳性的人，Duffy 抗原阴性的低 NLR 水平与全因死亡率、冠心病、卒中和心力衰竭的减少显著相关，提示 NLR 的民族或种族差异可能来源于遗传背景、基因分型。本研究与之前国外研究结果基本一致，NLR 水平具有民族/种族差异性，这也表明在对环境和行为等危险因素的炎症反应中存在种族差异，提示在临床上应用 NLR 炎症标志物时需要考虑不同民族/种族血统。

本研究为描述性研究，需要进一步研究以明确中性粒细胞和淋巴细胞失衡的潜在发病机制；本研究使用 NLR 作为炎症标志物，但没有测量 hs-CRP 或 IL 等特异性炎症标志物以评估和比较它们之间的准确性和有效性；本研究只测量了一次 NLR，没有关于该指标时间变化的信息，本研究是单中心横断面研究，未来需要联合多中心、扩大样本量、增加该指标观察时间、随机实验等进一步验证，推进 NLR 在风险分层中的应用，目前 NLR 没有通用的标准化截点，建议应根据种族/民族设置不同的分界点。

综上所述，NLR 作为系统炎症标记物可能是临床实践中原发性高血压患者风险评估

的工具。本研究结果表明，NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压相关，在临床工作中，除传统因素外，增加炎症标志物的评估可以筛选出更高危患者，进行预防性治疗或进一步常规的医学检查，未来原发性高血压患者目标疗法的发展可能针对的是抗炎症机制，改善心血管结局；尤其为城乡基层和农村医生提供一项实用的诊断手段，以预防和减少原发性高血压患者发生发展，从而为原发性高血压的防治提供一定的价值，具有现实意义。

第五章 结论

(Conclusion)

- (1) NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的发病相关。
- (2) 在新疆哈萨克族、汉族原发性高血压人群中 NLR 存在民族差异性。

参考文献

(References)

- [1]国家卫生健康委医疗管理服务指导中心.中国高血压防治现状蓝皮书 2018 版[M].北京:中国人民卫生出版社, 2019.
- [2]国家心血管病中心.中国心血管病报告2018[M].北京:中国大百科全书出版社, 2019.
- [3]袁子文.降低高血压患者卒中发生风险的最佳血压控制水平研究——来自中国卒中一级预防试验(CSPPT)队列[C].中华医学会(Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会(Chinese Society of Neurology).7th中华医学会神经病学分会全国中青年神经病学学术大会暨第十届全国神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学学术大会论文汇编.中华医学会(Chinese Medical Association)、中华医学会神经病学分会(Chinese Society of Neurology): 中华医学会, 2014: 99.
- [4]中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志, 2019, 24(01): 24-56.
- [5]Litwin Mieczysław,Feber Janusz,Niemirska Anna,Michałkiewicz Jacek. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities.[J]. Pediatric nephrology (Berlin, Germany),2016,31(2):185-194.
- [6]Stoner Lee, Lucero Adam A, Palmer Barry R, Jones Lynnette M, et al. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease.[J]. Clinical biochemistry, 2013, 46(15): 1353-1371.
- [7]Jorge Polónia. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and ambulatory blood pressure: Exploring the link between inflammation and hypertension[J]. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2017, 36(2): 107-109.
- [8]Viridis Agostino,Dell'Agnello Umberto,Taddei Stefano. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension.[J]. Maturitas,2014, 78(3): 179-183.
- [9]Bartczak D, Szymański Ł, Bodera P et al. Psychoneuroimmunological aspects of cardiovascular diseases: a preliminary report.[J]. Centr Eur J Immunol.2016, 41(6): 283-293.
- [10]Litwin Mieczyslaw,Michałkiewicz Jacek,Niemirska Anna,Gackowska Lidia,Gockowska Lidia,Kubiszewska Izabela,Wierzbicka Aldona,Wawer Zbigniew T,Janas Roman. Inflammatory activation in children with primary hypertension.[J]. Pediatric nephrology (Berlin, Germany),2010, 25(9): 1711-1718.
- [11]Ates Ahmet Hakan,Canpolat Ugur,Yorgun Hikmet,Kaya Ergun Baris,Sunman Hamza,Demiri Edis,Taher Ali,Hazirolan Tuncay,Aytemir Kudret,Tokgözoğlu Lale,Kabakçı Giray,Oto Ali. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography.[J]. Cardiology journal, 2011 ,18(4): 371-377.
- [12]Bhat,Teli,Rijal,Bhat,Raza,Khoueiry,Meghani,Akhtar,Costantino. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review.[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2013, 11(1): 55-59.
- [13]Azab Basem,Camacho-Rivera Marlene,Taioli Emanuela. Average values and racial differences of

- neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects.[J]. PloS one, 2014, 9(11): e112361.
- [14]Jingyuan Liu, Yao Liu, Pan Xiang, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the EarlyStage[J]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1>, 2020-02-12.
- [15]Afari Maxwell E,Bhat Tariq. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update.[J]. Expert review of cardiovascular therapy,2016, 14(5): 573-577.
- [16]Arbel Yaron,Shacham Yacov,Ziv-Baran Tomer,Laufer Perl Michal,Finkelstein Ariel,Halkin Amir,Revivo Miri,Milwidsky Assi,Berliner Shlomo,Herz Itzhak,Keren Gad,Banai Shmuel. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients.[J]. The Canadian journal of cardiology, 2014, 30(10): 1177-1182.
- [17]Oncel Ramazan Can,Ucar Mustafa,Karakas Mustafa Serkan,Akdemir Baris,Yanikoglu Atakan,Gulcan Ali Riza,Altekin Refik Emre,Demir Ibrahim. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction.[J]. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2015, 21(4): 383-388.
- [18]Shao Qingmiao,Chen Kangyin,Rha Seung-Woon,Lim Hong-Euy,Li Guangping,Liu Tong. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis.[J]. Archives of medical research, 2015, 46(3): 199-206.
- [19]Chatterjee Saurav,Chandra Preeti,Guha Gunjan,Kalra Vikas,Chakraborty Anasua,Frankel Robert,Shani Jacob. Pre-procedural Elevated White Blood Cell Count and Neutrophil-Lymphocyte (N/L) Ratio are Predictors of Ventricular Arrhythmias During Percutaneous Coronary Intervention.[J]. Cardiovascular & hematological disorders drug targets, 2011, 11(2): 58-60.
- [20]Aydın Mesut,Yıldız Abdülkadir,Yüksel Murat,Polat Nihat,Aktan Adem,İslamoğlu Yahya. Assessment of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with supraventricular tachycardia.[J]. Anatolian journal of cardiology, 2016, 16(1): 29-33.
- [21]金艳,张俊仕,陈曦,等.2003-2015年新疆某三甲医院汉、维吾尔、哈萨克族高血压及合并疾病的调查分析[J].新疆医科大学学报, 2016, 39(3): 372-375.
- [22]中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2019中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 251-285.
- [23]Viridis Agostino,Dell'Agnello Umberto,Taddei Stefano. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension.[J]. Maturitas, 2014, 78(3): 179-183.
- [24]Shankar Anoop,Klein Barbara E K,Klein Ronald. Relationship between white blood cell count and incident hypertension.[J]. American journal of hypertension, 2004, 17(3): 233-239.
- [25]Bautista L E,Vera L M,Arenas I A,Gamarra G. Independent association between inflammatory markers

- (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension.[J]. *Journal of human hypertension*, 2005, 19(2): 149-154.
- [26]Okamura Tomonori,Watanabe Makoto. The relationship between white blood cell count and risk of hypertension in populations with high prevalence of smoking.[J]. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2008, 31(7): 1279-1281.
- [27]Yilmaz G,Sevinc C,Ustundag S,et al.The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease[J].*Saudi Journal of Kidney Diseases&Transplantation An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation Saudi Arabia*, 2017, 28(1): 90-94.
- [28]Weber Christian,Zernecke Alma,Libby Peter. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models.[J]. *Nature reviews. Immunology*, 2008, 8(10): 802-815.
- [29]Azab Basem,Zaher Medhat,Weiserbs Kera F,Torbey Estelle,Lacossiere Kenson,Gaddam Sainath,Gobunsuy Romel,Jadonath Sunil,Baldari Duccio,McCord Donald,Lafferty James. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction.[J]. *The American journal of cardiology*, 2010, 106(4): 470-476.
- [30]Park Jin Joo,Jang Ho-Joon,Oh Il-Young,Yoon Chang-Hwan,Suh Jung-Won,Cho Young-Seok,Youn Tae-Jin,Cho Goo-Yeong,Chae In-Ho,Choi Dong-Ju. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention.[J]. *The American journal of cardiology*, 2013, 111(5): 636-642.
- [31]Soylu Korhan,Yuksel Serkan,Gulel Okan,Erbay Ali Riza,Meriç Murat,Zengin Halit,Museyibov Muhtar,Yasar Erdogan,Demircan Sabri. The relationship of coronary flow to neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention.[J]. *Journal of thoracic disease*, 2013, 5(3): 258-264.
- [32]Kahraman Cüneyt,Kahraman Nilüfer Kuzeyli,Aras Bekir,Coşgun Süleyman,Gülcan Erim. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study.[J]. *Archives of medical science : AMS*, 2016, 12(3): 571-575.
- [33]Niu Tian,Alan D. Penman,R. Davis Manning,Michael F. Flessner,Anthony R. Mawson. Association between circulating specific leukocyte types and incident chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2012, 6(2): 100-108.
- [34]钱成荣,田雪梅,侯学伶,刘昱,李晗,银广悦.红细胞分布宽度和中性粒细胞/淋巴细胞比值与原发性高血压分层的相关性[J].*检验医学*, 2017, 32(10): 886-889
- [35]Liu X, Zhang Q, Wu H, et al. Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Hypertension[J].*Am J Hypertens*, 2015, 28(11): 1339-1346.
- [36]周亚群,丁存涛,孙希鹏,李静,华琦.原发性高血压患者红细胞分布宽度、中性粒细胞/淋巴细胞比值与内皮功能关系的研究[J].*首都医科大学学报*, 2018, 39(02): 292-298.

- [37] Mehmet Ali Derya, Vahit Demir, Huseyin Ede. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and epicardial fat tissue thickness in patients with newly diagnosed hypertension. 2018, 46(3): 940-950.
- [38] 张静, 陈丹, 刘静, 赵卫云, 杨立新, 张慧敏, 高颖. 原发性高血压患者血小板压积与总胆固醇的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(04): 375-377.
- [39] Leibowitz A, Grossman E. The role of the immune system in the pathogenesis of hypertension.[J]. Harefuah, 2014, 153(7): 65-68.
- [40] Yildirim M, Yildiz M, Duman E, Goktas S, Kaya V. Prognostic importance of the nutritional status and systemic inflammatory response in non-small cell lung cancer.[J]. Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology, 2013, 18(3): 728-732.
- [41] Kalaycıoğlu Ezgi, Gökdeniz Tayyar, Aykan Ahmet Çağrı, Gül İlker, Boyacı Faruk, Gürsoy Ozan Mustafa, Belen Erdal, Celik Sükrü. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease.[J]. Kardiologia polska, 2014, 72(4): 372-380.
- [42] Weber Karl T. Oxidative stress and cardiovascular injury: a symposium presented at the Southern Society for Clinical Investigation.[J]. The American journal of the medical sciences, 2011, 342(2): 111-113.
- [43] Harrison David G, Guzik Tomasz J, Lob Heinrich E, Madhur Meena S, Marvar Paul J, Thabet Salim R, Vinh Antony, Weyand Cornelia M. Inflammation, immunity, and hypertension.[J]. Hypertension (Dallas, Tex. 1979), 2011, 57(2): 132-140.
- [44] Misumida Naoki, Kobayashi Akihiro, Kanei Yumiko. Racial differences in the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction.[J]. Coronary artery disease, 2015, 26(5): 381-385.
- [45] Glaucylara Reis Geovanini, Rui Wang, Jia Weng, Russell Tracy, Nancy S. Jenny, Ary L. Goldberger, Madalena D. Costa, Yongmei Liu, Peter Libby, Susan Redline. Elevations in neutrophils with obstructive sleep apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. International Journal of Cardiology, 2018, 257(4): 318-323.
- [46] Kim Stephanie, Eliot Melissa, Koestler Devin C, Wu Wen-Chih, Kelsey Karl T. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant.[J]. JAMA cardiology, 2018, 3(6): 455-462.

综述

(Review)

中性粒细胞/淋巴细胞比值与心血管疾病相关性的研究进展

摘要: 炎症在心血管疾病的病理生理学中起着重要的作用,近年来的研究表明,中性粒细胞/淋巴细胞比值 (Neutrophil/Lymphocyte Ratio, NLR) 是一种被广泛应用、易于重复、社会经济学效益高的炎症标志物,与多种心血管疾病均存在相关性,在预测心律失常、高血压、冠状动脉疾病、心力衰竭等心血管疾病的诊断和预后,提供了额外的风险分层超过目前常规风险评分。

关键词: 心血管疾病 中性粒细胞/淋巴细胞比值 炎症

Abstract:Inflammation plays an important role in the pathophysiology of cardiovascular disease, recent research shows that, Neutrophil / Lymphocyte Ratio (NLR) is a widely used, easily reproducible, and inflammatory marker with high socioeconomic benefits, correlates with multiple cardiovascular diseases, predicting the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases such as arrhythmia, hypertension, coronary artery disease, and heart failure, provides additional risk stratification over current conventional risk scores.

Keyword:Cardiovascular diseases Neutrophil / lymphocyte ratio Inflammation

炎症和氧化应激是目前研究的热点,其在心血管疾病的发病机制中起着一定的作用,氧化应激的增加使动脉管壁、肾脏组织与炎症浸润密切结合,促进先天性和适应性免疫系统激活,系统活性氧增加,导致交感兴奋,释放血管紧张素II,肾间质炎症、肾髓质缺氧致压力性尿钠排泄障碍,使系统动脉血压升高,促进动脉硬化的进一步发生发展,这一发现引发了许多针对炎症标志物和心血管疾病的研究^[1]。尽管取得了很大的进展,但氧化应激、免疫系统和高血压发展之间错综复杂的相互作用仍有待充分阐明。因此,如何有效地预防高血压发生、发展及并发症的出现,已成为中国和全球范围内亟待解决的重大公共卫生问题。

国内外文献报道,有无数的心血管风险预测模型和危险因素正在成为先进治疗方法的目的,炎症和氧化应激与心血管疾病的发病机制有关,因此炎症生物标志物一直处于聚光灯下^[2]。中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比率 (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) 是一种新的炎症标志物,已被发现与许多心血管疾病的严重程度和预后有关^[3]。NLR 是中性粒细胞和淋巴细胞的结合,反映了机体内炎症状态与应激反应的平衡,在真实世界中应用具有常规使用、社会经济学价值高的特点,对心血管疾病的发病预警和预后评估等方面具有重要意义。

1 NLR 与心律失常

炎症和氧化应激被认为是导致心律失常的主要途径，房颤是最常见的心律失常，并能导致许多严重的并发症，如：卒中、心力衰竭、死亡。术后房颤是在冠状动脉搭桥手术后 18-40% 的患者中观察到的最常见的心律失常，可能引起血液动力学障碍并增加栓塞风险，Erdolu Burak 等^[4]研究发现冠状动脉搭桥术后出现房颤的患者术前检测的 NLR 水平比术后未出现房颤的患者术前检测的 NLR 水平显著升高 ($P=0.021$)，研究提示冠脉搭桥术前关注患者 NLR 水平以便对高危患者采取预防措施。夏熠等^[5]根据房颤消融围手术期抗凝药物治疗方案分为经典型抗凝药华法林组、新型口服抗凝药（达比加群酯、利伐沙班等）组，并分为高 NLR 和低 NLR 亚组，统计发现两组中 NLR 水平高的患者出血事件发生率均高于 NLR 水平低的患者 ($P<0.05$)，NLR 水平增高致房颤射频消融围手术期出血风险增加，是射频围术期出血风险的独立危险因素。Shuli Silberman 等^[6]研究表明 NLR 是心房颤动强有力的预测因子。方瑾等^[7]研究提出 NLR 水平升高是射频消融术后房颤复发的独立预测因子，术前高 NLR 水平是房颤消融术后复发的独立危险因素。Chatterjee Saurav 等^[8]在接受冠脉介入治疗的患者中研究发现术前 NLR 升高是术后出现室性心律失常的显著预测指标。Aydın Mesut 等^[9]研究发现室上性心动过速的 NLR 值明显高于正常健康人群 (2.2 ± 0.9 vs 1.7 ± 0.5 ; $P<0.001$)，电生理检查期间诱发出心动过速的患者 NLR 水平较正常健康人群较高 (2.3 ± 0.9 vs 2.0 ± 0.8 ; $P=0.02$)。

2 NLR 与原发高血压

原发性高血压 (Essential Hypertension, EH) 的发生发展机制尚未阐述清楚，近年来大量的基础研究和临床研究扩大了我们对 EH 发病机制的理解。有横断面研究显示，高血压患者的炎症水平增加，Sung Ki Chul 等^[10]对 4813 名男性和 3534 名女性进行横断面研究，发现血压值与 C 反应蛋白水平之间存在显著的正相关 ($P<0.0001$)，对许多混杂因素进行调整后，第一四分位数和第四的 C 反应蛋白水平范围分别为 ($0.1-0.3\text{mg/L}$ 和 $1.2-11\text{mg/L}$)，C 反应蛋白水平可能是韩国人患高血压的独立危险因素。低度炎症在高血压的发病机理和进程中具有关键作用，NLR 被确定为系统性炎症的可靠标志，Tolga Çimen 等^[11]研究纳入 300 例未经治疗的高血压患者，记录动态血压值和血压负荷，发现 log NLR 值与 24 小时收缩压、舒张压、收缩压负荷和舒张压负荷呈正相关 (Pearson 系数分别为 0.194、0.197、0.157 和 0.181, $P<0.01$)，在多变量分析中，log NLR 与 24 小时收缩压、舒张压、收缩压负荷和舒张压负荷具有独立相关，这项研究称首次在未经治疗的原发性高血压患者中发现，NLR 水平的增加与高血压严重程度独立相关。Belen Erdal 等^[12]共纳入 150 名研究对象分为血压正常组 (NT)，高血压已被控制组 (CHT) 和顽固性高血压 (RHT)，统计分析发现 RHT 组的 NLR 水平明显高于 CHT 组 ($P=0.03$)，两个高血压组的 NLR 均显著高于 NT 组 (两者均 $P<0.001$)，在多变量分析中，发现 NLR 水平和中性粒细胞计数是 RHT 的独立相关因素 ($P<0.001$)，RHT 组的 NLR 水平和中性粒细胞计数均高于 CHT 和 NT 组，这项研究在 RHT 患者中的发现，可能暗示炎症在血压控制中的重要性。Sun Xiaonan 等^[13]纳入了 341 名 80 岁以上老年高血压患者，

测量 NLR 值并接受长达 90 天的随访,多元 Cox 风险分析显示 NLR 的第三四分位数($RR = 9.646$, $95\% CI 1.302-34.457$, $P = 0.041$)和第四四分位数($RR = 16.451$, $95\% CI 2.137-66.643$, $P = 0.007$)可用于独立预测 80 岁以上高血压患者的全因死亡。NLR 对高血压患者的发病风险和危险分层具有一定的预测作用,尤其是对老年高血压患者或存在高血压易患因素的人群, NLR 的升高提供信息用于临床治疗策略。

长期炎症过程会增加活性氧族(氧自由基)的产生,引起氧化应激,从而导致内皮功能障碍,内皮的功能是调节血管的张力和结构,当炎症持续时,一氧化氮生物利用度降低,破坏其作为血管扩张剂的主要功能,从而使血管松弛和血管舒张消失,血管内皮通过释放多种血管活性因子在调节血管张力和维持心血管稳态中起着关键的作用,内皮功能受到全身炎症的影响导致血压升高^[14]。Karaman 等^[15]研究发现以氨氯地平为代表的钙通道阻滞剂组和以缬沙坦为代表的血管紧张素 II 受体阻滞剂组在治疗前和治疗后第 12 周测量 Von Willebrand 因子和 NLR 值,两组治疗后 Von Willebrand 因子水平和 NLR 值显著降低,两组间无统计学差异,氨氯地平 and 缬沙坦的降压治疗可以改善血管内皮功能障碍和血管炎症,改善心血管预后。Fici Francesco 等^[16]研究发现奈比洛尔和美托洛尔对新发的原发性高血压患者治疗 6 个月后,发现两组的血压明显降低,美托洛尔比奈比洛尔引起更大的心率下降,奈比洛尔显著降低 NLR,美托洛尔组 NLR 值在治疗前和治疗后未见改变。循环中高水平的 NLR 值可能反映正在进行的血管炎症,并在高血压的病理生理中起重要作用。

3 NLR 与急性冠脉综合征

多年来,人们一直认为动脉粥样硬化仅仅是由于血管内的脂质沉积所致,随着研究的深入,进一步扩大了对动脉硬化形成机制的认知,在内皮损伤部位,炎症细胞的增殖和血小板聚集导致冠状动脉疾病和斑块破裂,已有研究证实炎症在急性冠脉综合征中的作用^[17]。查阅国内外文献显示 NLR 与冠状动脉疾病有关, NLR 是临床上常规使用的一种简单的炎症标志物,在 34000 例急性冠脉综合征患者中,接受冠脉血运重建患者出现不良心血管事件与 NLR 水平有关^[18]。陆政日等^[19]纳入 500 例老年急性冠脉综合征患者入院后检测 NLR 水平,分析发现评估住院期间左室射血分数减低的患者,其 NLR 水平在受试者工作特征曲线(ROC)下面积为 0.652 ($P < 0.001$),多元线性回归模型分析 NLR 水平较高是住院时间延长的独立危险因素 ($P < 0.001$), NLR 值与全因死亡、主要心血管不良事件无相关性。Jie Wu 等^[20]纳入 302 例行冠脉介入治疗的急性冠脉综合征患者,分析得出较高的 NLR 水平是冠状动脉狭窄程度和冠脉介入治疗后出现心血管终点事件的独立预测因素。Oncel Ramazan Can 等^[21]研究显示 NLR 水平与 GRACE 风险评分呈显著正相关 ($r = 0.803$, $P < 0.001$), NLR 水平升高与院内死亡,再发心梗或急性心力衰竭的发生显著相关 ($P < 0.001$)。Arbel Y 等^[22]对 538 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的 NLR 水平研究发现,高 NLR 水平与 30 天、5 年死亡率的增加和较低的左室射血分数(LVEF)有关 ($P < 0.001$)。

4 NLR 与心力衰竭

尽管国内外研究显示,在心力衰竭的诊断和治疗上已取得许多进展,但心力衰竭仍保持着高发病率和死亡率。研究显示炎症在充血性心力衰竭中的机制是促炎细胞因子引起左室收缩功能障碍^[23]。Uthamalingam Shanmugam 等^[24]分析了 1212 例急性失代偿性心力衰竭的患者,较高的 NLR 水平与急性失代偿性心力衰竭患者长期死亡的风险增加相关,这项研究是目前报告的例数较多心力衰竭患者的队列研究,提示 NLR 在急性失代偿性心力衰竭患者风险分层中的应用,高 NLR 水平的急性失代偿性心力衰竭患者 30 天内再入院率明显高于低 NLR 水平的患者 ($P<0.001$)。同样, Vicente A 等^[25]也证实了这一发现, NLR 水平升高的晚期心力衰竭患者死亡率或心脏移植风险增加。Khalil Charl 等^[26]分析了经导管主动脉瓣置换术 (TAVR) 298 例患者,发现 NLR 水平预测 TAVR 患者术后一年的全因死亡率、心梗复发、再次手术、卒中和心衰住院,使用 NLR 进行预后的进一步研究是必要的。袁莹莹等^[27]收集 264 例扩张性心肌病患者和 236 例健康人 NLR 水平,分析提示扩张性心肌病患者 NLR 水平较健康人明显升高 (2.92 ± 1.44 vs 1.65 ± 0.51),且 NLR 水平与扩张性心肌病患者纽约心功能分级显著正相关。Kalyani Anil 等^[28]分析了斯坦福大学转化研究数据库中 443 例射血分数保留型急性心力衰竭患者的入院、出院时 NLR 水平,大多数患者住院期间经过规范治疗后 NLR 值较入院时降低,在心力衰竭风险评分中增加 NLR 水平或绝对 NLR 轨迹可显著改善 ROC 曲线下的面积, NLR 值在射血分数保留型急性心力衰竭患者风险分层时可能可以进行结局预测。同样, Habib 等^[29]发现中性粒细胞比淋巴细胞比值预测保留性射血分数的心力衰竭患者的死亡率。高热量饮食致肥胖是老龄化心血管疾病的主要危险因素,随着年龄的增长以及饮食的变化,可能会影响肠道菌群的相互作用,从而影响免疫系统致慢性炎症,目前正在研究年龄和富含卡路里的高热量饮食如何与微生物菌群相互作用并影响白细胞谱, Kain Vasundhara 等^[30]发现衰老小鼠的致肥胖饮食会破坏肠道微生物的组成,改变 NLR 水平,导致急性心力衰竭的环境炎症。Wang 等^[31]共纳入 5979 例心力衰竭患者分析发现 NLR 是心力衰竭患者全因死亡率的预测指标。黄丽等^[32]分析了慢性心力衰竭急性发作患者 402 例发现慢性心力衰竭急性发作患者的 NLR 水平升高是院内死亡的独立危险因素。在急诊科出现呼吸困难的患者中,急性心力衰竭和呼吸道感染的临床表现经常是类似的, Siniorakis 等^[33]发现具有较高 NLR 比值的患者更有可能患有呼吸道感染出现呼吸困难,提示 NLR 是一种廉价且易于评估的生物标志物,值得进一步研究,以作为急性科医生面对呼吸困难慢性心力衰竭患者的潜在诊断工具。Sakthi 等^[34]分析发现中性粒细胞与淋巴细胞的比率是晚期心力衰竭心室辅助装置植入后死亡率的预测指标。

结语

综上所述,大多数关于 NLR 炎症生物标志物的研究显示, NLR 水平在许多心血管疾病的诊断和预后中均具有很强的阳性预测效果。但是, NLR 与大多数炎症标志物一样,它作为一个良好的筛选试验,证明了高灵敏度。展望未来, NLR 指标的预测价值将更有效地指导我们,尤其是城乡基层和农村的临床医师对患者进行心血管风险评估和防治。

参考文献

- [1]Solak Yalcin,Afsar Baris,Vaziri Nosratola D,Aslan Gamze,Yalcin Can Ege,Covic Adrian,Kanbay Mehmet. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease.[J]. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension, 2016, 39(8): 567-573.
- [2]Stoner Lee, Lucero Adam A, Palmer Barry R, Jones Lynnette M, Faulkner James. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease.[J]. Clinical biochemistry, 2013, 46(15): 1353-1371.
- [3]Teeranan Angkananard, Thunyarat Anothaisintawee, Ammarin Thakkinstian. Neutrophil lymphocyte ratio and risks of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2017, 263: 159-160.
- [4]Erdolu Burak, As Ahmet Kagan, Engin Mesut. The Relationship between the HATCH Score, Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery.[J]. The heart surgery forum, 2020, 23(1): 88-92.
- [5]夏熠,李道博,王运松,高睿媛,董颖雪,尹晓盟,高连君,夏云龙.中性粒细胞与淋巴细胞比值对非瓣膜病心房颤动患者射频消融围术期抗凝出血风险的预测价值[J].临床心血管病杂志, 2020, 36(01): 55-59.
- [6]Shuli Silberman, Daniel Fink. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Risk of Atrial Fibrillation[J]. The American Journal of Cardiology, 2019, 123(11): 1889-1890.
- [7]方瑾,黄鹤.心房颤动射频消融术后复发与非复发患者中性粒细胞与淋巴细胞比值的比较[J].中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(01): 35-38.
- [8]Chatterjee Saurav, Chandra Preeti, Guha Gunjan, Kalra Vikas, Chakraborty Anasua, Frankel Robert, Shani Jacob. Pre-procedural Elevated White Blood Cell Count and Neutrophil-Lymphocyte (N/L) Ratio are Predictors of Ventricular Arrhythmias During Percutaneous Coronary Intervention.[J]. Cardiovascular & hematological disorders drug targets, 2011, 11(2): 58-60.
- [9]Aydın Mesut, Yıldız Abdülkadir, Yüksel Murat, Polat Nihat, Aktan Adem, İslamoğlu Yahya. Assessment of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with supraventricular tachycardia.[J]. Anatolian journal of cardiology, 2016, 16(1): 29-33.
- [10]Sung Ki Chul, Suh Jung Yul, Kim Bum Soo, Kang Jin Ho, Kim Hyang, Lee Man Ho, Park Jung Ro, Kim Sun Woo. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension.[J]. American journal of hypertension, 2003, 16(6): 429-433.
- [11]Tolga Çimen, Hamza Sunman, Tolga Han Efe, Mehmet Erat, Haluk Furkan Şahan, Engin Algül, İlkin Guliyev, Ahmet Akyel, Mehmet Doğan, Sadık Açikel, Ekrem Yeter. The relationship between 24-hour ambulatory blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio[J]. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2017, 36(2): 97-105.
- [12]Belen Erdal, Sungur Aylin, Sungur Mustafa Azmi, Erdoğan Güney. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension.[J]. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.), 2015, 17(7): 532-537.

- [13]Sun Xiaonan,Luo Leiming,Zhao Xiaoqian,Ye Ping,Du Ruixue. The neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is a good predictor for all-cause mortality in hypertensive patients over 80 years of age.[J]. BMC cardiovascular disorders, 2017, 17(1): 167-178.
- [14]Agita Arisya,Alsagaff M Thaha. Inflammation, Immunity, and Hypertension.[J]. Acta medica Indonesiana, 2017, 49(2): 158-165.
- [15]Karaman,Balta,AY,Cakar,Naharci,Demirkol,Celik,Arslan,Kurt,Kocak,Sarlak,Demirbas,Bulucu,Bozoglu. The Comparative Effects of Valsartan and Amlodipine on vWf Levels and N/L Ratio in Patients with Newly Diagnosed Hypertension[J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2013, 35(7): 516-522.
- [16]Fici Francesco,Celik Turgay,Balta Sevket,Iyisoy Atila,Unlu Murat,Demitkol Sait,Yaman Halil,Brambilla Gianmaria,Kardesoglu Ejder,Kilic Selim,Yokusoglu Mehemet,Grassi Guido. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension.[J]. Journal of cardiovascular pharmacology, 2013, 62(4): 388-393.
- [17]Libby Peter,Ridker Paul M,Hansson Göran K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice.[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2009, 54(23): 2129-2138.
- [18]Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects.[J]. Thromb Haemost, 2011, 106(04): 591-599.
- [19]陆政日,马根山,陈立娟.中性粒细胞与淋巴细胞比值与老年急性冠状动脉综合征患者近期预后的关系[J].第二军医大学学报, 2019, 40(10): 1103-1110.
- [20]Jie Wu, Gui Xiao, et al. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and cardiovascular end point events after PCI in patients with acute coronary syndrome[J]. China Medical Abstracts (Internal Medicine), 2019, 36(01): 1021-1026.
- [21]Oncel Ramazan Can,Ucar Mustafa,Karakas Mustafa Serkan,Akdemir Baris,Yanikoglu Atakan,Gulcan Ali Riza,Altekin Refik Emre,Demir Ibrahim. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction.[J]. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2015, 21(4): 383-388.
- [22]Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in st-elevation myocardial infarction patients.[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(2): 1177-1182.
- [23]Prabhu Sumanth D. Cytokine-induced modulation of cardiac function.[J]. Circulation research, 2004, 95(12): 1140-1153.
- [24]Uthamalingam Shanmugam,Patvardhan Eshan A,Subramanian Sharath,Ahmed Waleed,Martin William,Daley Marilyn,Capodilupo Robert. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure.[J]. The American journal of cardiology, 2011,

107(3): 433-438.

- [25] Vicente A. Benites-Zapata, Adrian V. Hernandez, Vijaiganesh Nagarajan, Clay A. Cauthen, Randall C. Starling, W.H. Wilson Tang. Usefulness of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification of Patients With Advanced Heart Failure[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2015, 115(1): 57-61.
- [26] Khalil Charl, Pham Michael, Sawant Abhishek C, Sinibaldi Everett, Bhardwaj Aishwarya, Ramanan Tharmathai, Qureshi Reema, Khan Sahoo, Ibrahim Amira, Gowda Smitha N, Pomakov Alexander, Sadawarte Priya, Lahoti Ankush, Hansen Rosemary, Baldo Shannon, Colern Gerald, Pershad Ashish, Iyer Vijay. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts heart failure readmissions and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement.[J]. *Indian heart journal*, 2018, 70(3): 313-318.
- [27] 袁莹莹, 施小晴, 李冰洁, 彭梦乐, 秦东春. 中性粒细胞淋巴细胞比值在筛查扩张型心肌病心力衰竭患者中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(8): 782-785.
- [28] Kalyani Anil Boralkar, Yukari Kobayashi, Myriam Amsallem, Jennifer Arthur Ataam, Kegan J. Moneghetti, Nicholas Cauwenberghs, Benjamin D. Horne, Kirk U. Knowlton, Holden Maecker, Tatiana Kuznetsova, Paul A. Heidenreich, Francois Haddad. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2020, 125(2): 229-235.
- [29] Habib, Mohammad Thawabi, Amer Hawatmeh, Ashesha Mechineni, Anas J. Alkhateeb, Yamini Sundermurthy, Youssef Botros, Kelvin Luu, Amore Giuseppe, Mirette Habib, Ashraf Jmeian, Walid Elkhilili, Zaid Altheeb, Fayez Shamoon, Medhat Zaher. Value of Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of mortality in heart failure patients with retained ejection fraction.[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(13): 1468-1473.
- [30] Kain Vasundhara, Van Der Pol William, Mariappan Nithya, Ahmad Aftab, Eipers Peter, Gibson Deanna L, Gladine Cecile, Vigor Claire, Durand Thierry, Morrow Casey, Halade Ganesh V. Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil:lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure.[J]. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(5): 6456-6469.
- [31] Xiqiang Wang, Xiude Fan, Shuaifei Ji, Aiqun Ma, Tingzhong Wang. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 485(10).
- [32] 黄丽, 齐洁, 崔建国, 马慧, 王园园, 徐文文, 常冀杨, 刘美玲, 杨倩倩, 张清潭. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与慢性心力衰竭急性发作患者院内死亡的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(02): 138-142.
- [33] Siniorakis Eftychios E, Tsarouhas Konstantinos, Tsitsimpikou Christina, Batila Theodora Ch, Panta Stamatia, Zampelis Konstantinos G, Rentoukas Elias, Triposkiadis Filippou, Limberi Sotiria J. Neutrophil to Lymphocyte (N/L) and Platelet to Lymphocyte (P/L) Ratios in Differentiating Acute Heart Failure from Respiratory Infection.[J]. *Current vascular pharmacology*, 2017, 15(5): 477-481.

- [34]Sakthi Sundararajan,Michael S. Kiernan,David DeNofrio,Amanda R. Vest. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is A Predictor of Mortality after Ventricular Assist Device Implantation in Advanced Heart Failure[J]. Journal of Cardiac Failure, 2016, 22(8): 24-29.

附录一：

原发性高血压的诊断标准参照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》，即在未服用降压药物时，测量3次非同日血压，收缩压(Systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg(1mmHg=0.133kPa)，和/或舒张压(Diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg；既往明确诊断为原发性高血压，目前正在规律服用降压药物，虽然血压水平低于140/90mmHg，仍诊断为原发性高血压；单纯性收缩期高血压是指 SBP ≥ 140 mmHg 和 DBP < 90 mmHg。

糖尿病诊断标准：空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)餐后2小时血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L，或伴有糖尿病症状（如多尿、多饮、多食、体重减轻，皮肤瘙痒、视物模糊等），或正使用降糖药物治疗。

冠心病诊断标准：依据冠脉造影检查结果，左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉或上述血管主要分支中任何一支血管的狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

吸烟、饮酒的定义按照 WHO 标准：吸烟者为每天吸烟超过1支、时间大于1年者；饮酒者为饮酒量每日大于等于100g，连续5年以上。

致 谢

(Acknowledgements)

在这即将依依惜别之际，首先向我最尊敬的导师王忠教授致以最诚挚的谢意，感谢老师对我学习、工作、生活上的教诲和关心，在他身上，我不仅学到了知识，更学到了如何谦虚做人，踏实做事。导师严谨的治学态度、坚实广博的学术基础、一丝不苟、实事求是的科学态度和勇于开拓的创新、进取精神对我来说是值得永远学习和效仿的楷模。感谢老师在论文课题立项、设计及完成的全部过程中给予的悉心指导和帮助。课题的顺利进行、论文的发表及学位论文最终完成都离不开恩师的关怀、指导和支持。导师胸怀宽广、对学生热情关怀、精心指导，使我从一个学生的角度对“为人师表”四个字有了更加深刻的认识，研究生期间从他身上所学到的思维方法和处事态度将使我终生受益。值此论文完成之际，谨向辛勤培养我的导师王忠教授表示最衷心的感谢！

同时在此感谢石河子大学医学院第一附属医院心内二科张望强副主任、翟志红老师、张英武老师、瞿德涛师哥、孟兆慧师姐、黄辉师哥、卢国栋师哥、陈登师哥、张修泽师哥、王燕师妹、黄艳华护士长及心内二科全体医护人员在我临床实践中给予的热情指导和耐心帮助，以及统计学教研室的张向辉老师对我课题和统计分析的指导以及帮助令我受益匪浅！

感谢我的同学蔺鹏阳、关景、李林河、曾祥川、马潇潇及我的好友们在学习、生活中给我的无私帮助。

感谢我的父母、我的男朋友及所有的关心我的朋友，感谢他们对我三年研究生学习期间给予的无私关心、理解与支持。

在论文完成之际，我也要特别感谢审阅和参加论文答辩组的各位专家，祝身体健康，工作顺利！

作者简介


李萌，女，汉族，生于1991年2月，籍贯上海市。2014年毕业于石河子大学医学院临床医学专业，获医学学士学位。2014年就职于石河子大学医学院第一附属医院至今。2017年考入石河子大学医学院攻读内科学专业学位论文硕士研究生，主要从事心血管疾病的研究。

在校期间发表的文章：

1. 《中性粒细胞/淋巴细胞比值与原发性高血压相关性研究》，发表于《当代医药论丛》，录用待刊。

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	李萌	学制	3 年制
专业	内科学	研究方向	心血管系统疾病
<p>学术评语:</p> <p>李萌同学毕业论文《NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的相关性研究》通过 2018 年 09 月—12 月在新疆玛纳斯县早卡子滩乡进行高血压流行病学调查,按照纳入和排除标准共收集到 462 例研究对象,结合新疆地区多民族聚集特点,探讨 NLR 与新疆哈萨克族、汉族原发性高血压的关系。在临床工作中,增加炎症标志物的评估可以筛选出更高危患者,改善心血管结局;尤其为城乡基层和农村医生提供一项实用的诊断手段,以预防和减少原发性高血压患者发生发展,从而为原发性高血压的防治提供一定的价值,具有现实意义。高血压是目前心血管疾病发病率最高疾病之一,严重危害人类健康。本研究针对中性粒细胞与淋巴细胞比值与高血压危险因素相关性进行了研究,并对哈萨克族与汉族之间有无种族差异性进行了比较。该研究选题较新颖,该生在阅读了大量国内外文献的基础上对本课题进行实验设计、收集数据、统计分析,设计分析思路清晰,目标明确,取得了较为理想的结果,论文撰写规范,结构清晰,分析解决问题的思路开阔,对本学科前沿知识和热点问题认识较为深刻。该学生硕士论文水平及综合素质已达到硕士毕业水平,同意申请硕士学位毕业论文答辩。</p> <p style="text-align: right;">指导教师签字:  2020 年 6 月 7 日</p>			