[文章编号] 1671-587X(2024)04-1173-09 DOI:10.13481/j.1671-587X.202404034

炎症标志物在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断和治疗中应用的研究进展

王晓雨，李 冰，刘国晖
（吉林大学中日联谊医院心血管内科，吉林 长春 130033）

[摘 要] 炎症反应贯穿了冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）发病和进展的全过程，各种炎症细胞及炎症因子参与其中，并在一定程度上决定着冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性和疾病的进展程度。脂蛋白（a）[Lp（a）]、C反应蛋白（CRP）、中性粒细胞、血小板和单核细胞通过诱导炎症因子、刺激炎性细胞和分泌活性物质等多种方式参与炎症反应，发挥促动脉粥样硬化的作用，而淋巴细胞作为重要的免疫细胞，是抗炎的指标。高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）则通过反向运输胆固醇，抑制炎症细胞聚集进而发挥抗动脉粥样硬化的作用。近年来由上述炎症相关指标组合成的新型炎症标志物与CHD的发病及进展关系密切，在CHD的诊断、治疗和预后判断中具有重要的指导意义。降低炎症反应仍是目前CHD研究的热点，现通过分析新型炎症标志物促CHD发展的机制，以及针对相关炎症标志物的治疗进展进行综述，以期为CHD的诊治提供帮助。

[关键词] 动脉粥样硬化；冠状动脉粥样硬化性心脏病；炎症；标志物
[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Research progress in application of inflammatory markers in diagnosis and treatment of coronary heart disease

WANG Xiaoyu, LI Bing, LIU Guohui
(Department of Cardiology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

ABSTRACT The inflammatory response runs through the entire process of the onset and progression of coronary atherosclerotic heart disease (CHD); various inflammatory cells and inflammatory factors are involved, and to a certain extent, determine the stability of coronary atherosclerotic plaques and the progression of the disease. Lipoprotein(a) [Lp(a)], C-reactive protein (CRP), neutrophils, platelets, and monocytes participate in the inflammatory response through various mechanisms such as inducing inflammatory factors, stimulating inflammatory cells, and secreting active substances, thus promoting the atherosclerosis. In contrast, the lymphocytes, as important immune cells, serve as the indicators of anti-inflammation. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) exerts its anti-atherosclerotic effects by reversing cholesterol transport and inhibiting the aggregation of the inflammatory cells. In recent years, novel inflammatory markers composed of the aforementioned inflammation-related indicators have been closely related to the onset and progression of CHD and have significant guiding value in the diagnosis,

[收稿日期] 2022-12-11
[基金项目] 吉林省卫健委卫生健康科技能力提升项目（3D5223733430）
[作者简介] 王晓雨（1997－），女，内蒙古自治区鄂尔多斯市人，在读硕士研究生，主要从事心血管疾病临床和基础方面的研究。
[通信作者] 李 冰，副教授（E-mail：libing606419@jlu.edu.cn）；
刘国晖，副教授，硕士研究生导师（E-mail：liugh@jlu.edu.cn）

treatment, and prognosis of CHD. Reducing inflammation remains a hotspot in current CHD research. The study analyzes the mechanism of promoting the CHD development by new inflammatory markers and reviews the therapeutic advancements targeting these relevant inflammatory markers, and provides the basis for the diagnosis and treatment of CHD.

KEYWORDS Atherosclerosis; Coronary heart disease; Inflammation; Marker

动脉粥样硬化是一种始于泡沫细胞形成和病理性内膜增厚，最终形成钙化及纤维化斑块的慢性炎症过程，表现为部分或全部血流受阻，导致供血区域局部组织缺血缺氧[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary heart disease，CHD）是最常见的由动脉粥样硬化导致的慢性疾病，其致残和致死率高，是目前全世界共同面临的重大公共卫生问题[2]。

冠状动脉粥样硬化的发生多始于冠状动脉血管内皮炎症，炎症因子吸引巨噬细胞、淋巴细胞和肥大细胞等炎性细胞与内皮细胞结合并浸润动脉壁，促使斑块形成、斑块破裂和血栓形成，最终发生急性心血管事件。脂蛋白（a）[lipoprotein（a），Lp（a）]、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio，NLP）、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、血小板与淋巴细胞比值（platelet-lymphocyte ratio，PLR）、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇的比值［monocyte/high-density lipoproteins（HDL） cholesterol ratio，MHR］和单核细胞与淋巴细胞比值（monocyte to lymphocyte ratio，MLR）作为新型的易获取的炎症标志物，近年来被国内外学者广泛研究。随着对上述炎症标志物在CHD发生发展机制中作用的研究，已发现多种靶向治疗药物，可针对性地降低炎症标志物的水平，从而改善CHD患者的预后。目前多针对单一炎症标志物与CHD的关系进行探讨，很少涉及相关的靶向治疗的研究进展。现结合近年来最新的国内外相关研究进展，系统阐述多个炎症标志物在CHD发生发展中的作用机制及其靶向治疗药物的研究进展。

1 Lp(a)与CHD的关系及其作为治疗靶点的药物

1.1 Lp(a)与CHD

Lp（a）于1963年首次被发现，是由一个含有载脂蛋白B-100（apolipoprotein B-100，apoB-100）的低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）颗粒分子和一个由肝细胞内合成的载脂蛋白A（apolipoprotein A，apoA）在肝细胞表面通过二硫键非共价结合而组成的脂蛋白。血浆Lp（a）浓度存在种族差异，其水平是由LPA基因遗传决定，几乎不受环境和饮食因素的影响，且在整个生命过程中稳定[3]。一方面Lp（a）可以诱导炎症因子的表达，包括白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α TNF-α），并增加内皮细胞中黏附蛋白1、细胞间黏附分子1、E-选择素和P-选择素等表达，促进血管内皮炎症的发展。另一方面Lp（a）通过刺激单核细胞分泌趋化蛋白和激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）促进单核细胞的趋化性，增强单核细胞向血管壁募集的能力，促进斑块的形成。此外，Lp（a）可结合并转运超过70%的氧化磷脂，而氧化磷脂可以促进促炎巨噬细胞的分化，进而增加动脉血管壁的炎症，加速动脉粥样硬化的进程，并有增加动脉粥样硬化斑块破裂的可能性[4]。Lp（a）水平是CHD的独立危险因素，甚至对于经皮冠状动脉介入治疗术（percutaneous coronary intervention，PCI）后接受他汀类药物治疗的CHD患者来说，较高的Lp（a）值仍与长期不良心血管事件的结局明显相关[5]。此外，研究[6]显示：Lp（a）水平升高与冠状动脉侧支循环的损害有明显关联，是CHD患者侧支循环发育不良的独立预测因子。当Lp（a）水平高于30 mg·dL^{-1}时，患心血管疾病的风险增加1.6倍[7]。Lp（a）≥120 mg·dL^{-1}时，患急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）的风险增加3～4倍[8]。一项针对1 834例PCI术后患者的荟萃分析报告[9]结果显示：高水平Lp(a)与支架内再狭窄呈正相关关系，尤其是在使用药物洗脱支架的患者中。即使是对于新一代药物洗脱支架植入的患者也是如此，而造成该种情况的原因可能是Lp（a）易在血管受伤部位积聚，从而导致冠状动脉血运重建手术后的再狭窄[10]。

1.2 针对Lp(a)的相关治疗药物

1.2.1 他汀类和其他降脂药物 研究[11]显示：Obicetrapib作为胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）抑制剂的最新成员，与他汀类药物联合使用可使Lp（a）降低33.8%～56.5%。尽管CEPT抑制剂已显示出降低Lp（a）

的益处，但尚无一种CETP抑制剂获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）的批准。烟酸是降低Lp（a）水平最有效的口服药物，以剂量依赖性方式使Lp（a）降低约30%～40%。然而，由于潜在的不良反应如偏头痛、心动过速、脸红和肝毒性，指南不建议采用烟酸降低Lp（a）。而临床常用的他汀类药物、依折麦布和贝特类药物对Lp（a）水平无明显影响或影响很小[3]。

1.2.2 RNA靶向治疗药物 Mipomersen是一种靶向载脂蛋白B（apolipoprotein-B，apoB）的寡核苷酸，可通过与apoB-100 mRNA结合阻断apoB-100蛋白的翻译，进而减少肝脏中含有apoB的脂蛋白如低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）和Lp（a）的产生，可将Lp（a）水平降低20%～50%。但该药物仅在美国获得批准，且仅限于治疗纯合子家族性高胆固醇血症患者。AKCEA-APO（a）-L_{RX}是另一种靶向Lp（a）的反义寡核苷酸，其作用是针对肝脏中的apoA mRNA，可将Lp（a）水平降低50%～80%，几乎无不良反应，目前正在进行Ⅲ期临床试验[12]。Olpasiran是一种小干扰核糖核酸，通过降解编码apoA mRNA来中断Lp（a）基因的表达，在Ⅰ期试验中，单剂量Olpasiran以剂量依赖性方式将Lp（a）水平降低90%以上，效果持续3～6个月，目前正在进行Ⅱ期临床试验以测试其安全性、有效性和耐受性[13]。Inclisiran是一种靶向细胞内前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）的小干扰核糖核酸，既往研究[3]已显示其可将Lp（a）降低约20%，与安慰剂比较，Inclisiran注射部位发生的不良事件大多数是轻度或中度的，不需要干预，并且不会持续存在。该药物已于2020年12月在欧盟获得首次批准，用于治疗成人原发性高胆固醇血症和混合性血脂异常[14]。

1.2.3 PCSK9抑制剂 PCSK9抑制剂具有有效降低LDL-C的能力，甚至对已接受他汀类药物治疗的患者仍可以进一步降低LDL-C，同时可降低患者发生心血管事件的风险[15]。目前研究[16]显示：PCSK9抑制剂通过抑制Lp（a）的合成和增加其分解代谢导致Lp（a）降低25%～30%。事实上，PCSK9抑制剂可以增强LDL受体的表达，因此可使与apoA相互作用形成Lp（a）的LDL颗粒减少，进而抑制Lp（a）的合成。此外，Lp（a）部分分解代谢与LDL-载脂蛋白B（apolipoprotein B，apoB）颗粒之间的直接相关性显示LDL受体途径具有增加Lp（a）摄取的作用，可能与PCSK9抑制剂增加Lp（a）分解代谢有关。

1.2.4 脂蛋白单采 脂蛋白单采是一种从血液中去除脂蛋白颗粒的非手术疗法，在短暂降低Lp（a）水平方面非常有效，可使Lp（a）水平较基线降低53%～73%，并且与不良心血管事件降低53%～90%有关联[17]。脂蛋白单采不良反应极低，大多数与穿刺部位有关，主要适用于已经进行了最佳降血脂治疗但仍存在极高LDL-C的家族性高胆固醇血症的患者[18]。早期可用的脂蛋白单采系统由于相似的结构特征而不能区分LDL和Lp（a）颗粒，最近生产了一种特定的Lp（a）过滤器[Lp（a）Lipopak]，由琼脂糖凝胶吸附柱和针对人Lp（a）的绵羊单特异性多克隆抗体组成。该系统在消除Lp（a）同时不会减少其他致动脉粥样硬化的脂蛋白和血浆成分[16]。但由于其费用昂贵和耗时久并具有一定的侵入性，临床推广有一定的困难。

1.2.5 其他相关治疗 研究[19]显示：IL-6受体拮抗剂托珠单抗可降低类风湿性关节炎患者Lp（a）水平，但在非ST段抬高型心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction，NSTEMI）患者中应用并不能降低Lp（a）水平。研究[20]显示：使用合成的雌激素受体阻滞剂他莫昔芬治疗1和3个月后可使绝经后妇女血浆Lp（a）水平分别降至基线的24%和34%以下。但激素疗法仅适用于特定人群，不适合临床广泛使用[21]。此外还有研究[22]表明：补充辅酶Q10可降低血浆Lp（a）水平，但其确切机制尚不明确，有待进一步研究。

总之，常规降脂类药物如烟酸有一定疗效，但因其不良反应较多不予推荐。效果较为明显的激素疗法则仅适合特定人群，不适合广泛应用。目前一些新型的降脂药物如第二代反义寡核苷酸、CETP抑制剂、siRNA、PCSK9抑制剂和脂蛋白单采是可以有效降低血浆Lp（a）水平的治疗措施。但仅通过抗炎降低Lp（a）水平的方法仍待进一步研究。

2 NLR与CHD的关系及其作为治疗靶点的药物

2.1 NLR与CHD

NLR是指外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数绝对值的比值，中性粒细胞计数主要反映炎症的持续性，淋巴细胞计数则代表免疫调节途径，是公认

的能体现全身炎性反应情况的指标。NLR随着狭窄的冠状动脉分支数量的增加而升高，多分支病变的患者可能存在更高的NLR，表明NLR与CHD的严重程度和斑块形态有关联，可反映冠状动脉粥样硬化的进展情况[23-24]。在病理生理学上，心肌缺血可立即导致血浆NLR升高，其升高幅度与缺血的严重程度成正比[25]。当心肌缺血时，会触发内皮细胞活化，促进肥大细胞和心肌细胞产生局部细胞因子，刺激骨髓及髓外中性粒细胞的增殖和动员；局部炎症将中性粒细胞吸引至梗死部位后，中性粒细胞可通过释放髓过氧化物酶、NADPH氧化酶、脂氧合酶和促进中性粒细胞胞外陷阱的形成来增强单核细胞黏附和迁移到动脉粥样硬化斑块的能力，并导致内皮细胞功能障碍和氧化应激。此外，中性粒细胞通过吞噬作用和释放蛋白水解酶来消化和清除坏死组织，使动脉粥样硬化斑块易于破裂。同时由于应激反应导致皮质醇增加，进而导致淋巴细胞凋亡[24]。研究[26]表明：NLR与心肌梗死发生率和心源性死亡率有密切关联。与不稳定型心绞痛患者比较，AMI患者NLR的平均值明显升高[27]。在心肌梗死患者中，NLR值越高预示心肌梗死面积越大，长期预后越差[24]。其原因为中性粒细胞会堵塞冠状动脉微循环中的毛细血管，加重心肌缺血并扩大梗死面积[28]。除了中性粒细胞增多，再灌注后淋巴细胞减少也有助于微血管阻塞。BOAG等[29]证明：血管再灌注后淋巴细胞减少可能是由于效应T淋巴细胞发生了心肌隔离，而隔离的T淋巴细胞会导致微血管堵塞并加重炎症，促进白细胞进一步迁移和心肌损伤。KARATAŞ等[30]研究发现：ST段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction，STEMI）患者接受PCI治疗后，入院时血清NLR值和MHR值均是新发房颤的独立危险因素，可能是由于炎症和氧化应激会导致心房结构异常，进而导致心房颤动，而NLR反映了中性粒细胞和淋巴细胞水平在全身炎症和氧化应激条件下的综合作用。

2.2 针对NLR的相关治疗药物

2.2.1 Canakinumab和Ziltivekimab 2017年，CANTOS研究将10 061例既往心肌梗死和基线超敏感C反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）≥2 mg·L^{-1}的患者随机分为安慰剂组和Canakinumab组，结果显示：Canakinumab可通过抑制IL-1β，以剂量依赖性方式降低NLR，且明显降低了心血管事件的发生率[31]。Ziltivekimab作为一种靶向IL-6配体的治疗性单克隆抗体，可通过降低中性粒细胞绝对计数以剂量依赖性方式降低NLR[32]。

2.2.2 降脂药物 他汀类降脂药物具有一定的抗炎作用，研究[25]显示：在治疗急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）的过程中长期使用他汀类药物可能改善NLR对ACS患者长期预后的不良影响。研究[33]显示：PCSK9抑制剂和降脂药虽可以改善CHD患者预后，但对NLR无明显影响。

2.2.3 二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）受体拮抗剂 研究[34]证明：氯吡格雷和替格瑞洛均可降低中性粒细胞计数，与氯吡格雷比较，替格瑞洛能更好地改善接受PCI治疗的ACS患者的NLR、MHR和PLR等炎症指标。

2.2.4 其他相关治疗 日本的一项研究[35]显示：较高的鱼类摄入频率与较低的NLR有关，提示较高的鱼类摄入量具有抗全身炎症的作用，可以预防CHD的发生。AKBAS等[36]研究显示：维生素D水平与维生素D缺乏患者的炎症水平呈负相关关系。以上研究提示：适当摄入鱼类和维生素D可以降低NLR，改善血管的炎症反应，从而预防CHD的发生。

3 CRP与CHD的关系及其作为治疗靶点的药物

3.1 CRP与CHD

CRP是最常见的炎症生物标志物，是由5个相同的相对分子质量为23 000的多肽亚基以环状对称的方式非共价结合组成的五聚体，属于急性时相反应蛋白，由肝脏合成分泌，在组织缺血受损或出现炎症时升高。CRP可刺激炎症细胞活化，激活补体系统，并与血液中的LDL结合形成复合物沉积在血管壁上，同时会有大量的炎性介质产生，释放出许多自由基，损伤血管内膜，促进动脉粥样硬化形成和斑块破裂[37]。CRP在一级预防中与未来心血管事件风险增加有关，类似于总胆固醇，在心血管二级预防中与AMI复发、中风和心血管死亡风险增加有关[38]。

LIUZZO等[39]研究显示：不稳定型心绞痛患者入院时CRP升高预示着预后不良，CRP水平≥0.3 mg·dL^{-1}的患者在住院期间缺血发作的可能性增加，如心肌梗死、心源性死亡和紧急的冠状动脉血运重建。近年研究[38]显示：CRP与冠状动脉粥

样硬化狭窄的严重程度呈正相关关系且与冠状动脉支架置入术后再狭窄有密切关联。

由于常规CRP敏感性较低，当CRP＜35 mg·L^{-1}时，几乎难以被检测到，目前多用超敏感方法对CRP水平变化进行检测，即为hs-CRP。hs-CRP是CHD发生的独立危险因素。CHD患者hs-CRP≥2 mg·L^{-1}，其发生主要不良心血管事件的风险更高[40]。无论血清脂质浓度是否得到改善，hs-CRP的降低伴随着动脉粥样硬化斑块进展明显减缓。此外，hs-CRP水平可在急性冠脉事件后持续升高数周，尤其是在STEMI的患者中[41]。研究[42]显示：他汀类药物治疗30 d后LDL-C水平低于70 mg·dL^{-1}和CRP水平低于1 mg·L^{-1}的ACS患者心肌梗死复发的概率最低。研究[43]表明：ACS事件30 d时hs-CRP＞3 mg·L^{-1}的患者2年死亡率明显高于hs-CRP≤3 mg·L^{-1}的患者。

3.2 针对CRP的相关治疗药物

3.2.1 他汀类药物 研究[44]显示：他汀类药物可降低血脂异常或CHD患者的血清CRP水平。与安慰剂组比较，采用他汀类药物治疗动脉粥样硬化患者的hs-CRP水平可降低13%～50%[45]。

3.2.2 秋水仙碱 秋水仙碱是近年新发现的抗炎药物，可明显降低hs-CRP水平。秋水仙碱在使用阿司匹林和阿托伐他汀的基础上，仍可将hs-CRP＞2 mg·L^{-1}的动脉粥样硬化患者的hs-CRP水平降低至少60%[46]。一项荟萃分析[47]表明：与安慰剂组比较，秋水仙碱组慢性冠脉病变患者的心血管事件风险降低50%，ACS的发病风险降低23%。

3.2.3 IL抑制剂 Canakinumab是一种针对IL-1β的人源化单克隆抗体，用于治疗类风湿性关节炎、痛风和冷冻霉素相关的周期性综合征。研究[31]显示：与安慰剂组比较，Canakinumab在不降低动脉粥样硬化患者LDL-C水平的情况下明显降低了hs-CRP水平，且可明显降低患者复发性心血管事件的发生率。Ziltivekimab是一种新型IL-6配体抑制剂，专为治疗动脉粥样硬化疾病而开发，具有抗炎和抗血栓形成的作用，在RESCUE研究中，Ziltivekimab降低hs-CRP的幅度几乎是CANTOS试验中Canakinumab的2倍，其中心血管事件发生率降低了15%～20%[48]。研究[49]显示：Ziltivekimab耐受性良好，感染和注射部位反应也很少，中性粒细胞减少病例少且较轻。

3.2.4 CRP小分子抑制剂 1,6-双磷酸胆碱-己烷 PEPYS等[50]设计合成了一种新的特异性CRP小分子抑制剂1，6-双磷酸胆碱-己烷，并对其治疗效果进行了初步验证，动物实验表明：经人CRP处理诱发AMI的大鼠采用1，6-双磷酸胆碱-己烷治疗后，心肌梗死面积明显缩小，心脏功能障碍减轻，且未产生明显的不良反应和心血管效应。CRP靶向抑制策略有望成为一种新的保护AMI后心脏的治疗途径。

3.2.5 其他治疗药物 阿司匹林、替罗非班和血管紧张素调节剂均有降低CRP和改善炎症反应的作用。研究[51]显示：在稳定型心绞痛患者中短期应用（3周）小剂量（300 mg·d^{-1}）阿司匹林治疗后CRP水平较安慰剂组降低。在缺血性心脏病患者中，与未用药组比较，应用血管紧张素调节剂组患者的hs-CRP水平降低，表明血管紧张素调节剂具有一定的抗炎作用[52]。

4 PLR与CHD的关系

PLR是外周血中血小板计数与淋巴细胞计数的绝对比值。研究[53]显示：血小板与动脉粥样硬化斑块的形成、不稳定性和破裂有关，可通过形成血小板-纤维蛋白复合物参与急性冠状动脉综合征的发病过程。另外，动脉粥样硬化病变中的淋巴细胞凋亡可能导致淋巴细胞减少。而淋巴细胞计数降低与AMI心血管风险和死亡率的增加有关。故PLR已被提议作为一种新的促血栓形成的标志物和炎症标志物，是心血管疾病的风险指标，可以用于预测ACS患者的预后。AKDAG等[54]研究发现：在NSTEMI患者中，与冠脉侧支循环良好的患者比较，冠脉侧支循环差患者的PLR、血小板计数和血清hs-CRP水平较高。

PLR除了在CHD的诊断、病情严重程度和预后判断中发挥作用外，目前对于PLR在肾脏和肿瘤疾病方面的作用也有大量研究，由于PLR检测便捷，费用低廉，作为CHD风险评估指标应用前景广泛，并可作为潜在治疗靶点，但目前暂无相关靶向药物研发。

5 MHR与CHD的关系

MHR是外周血中单核细胞计数与HDL-C的绝对比值[55]。在动脉粥样硬化过程中，单核细胞是促炎因子的主要来源。单核细胞迁移到动脉壁，然后转化为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬氧化的LDL-C并

衍生成富含脂质的泡沫细胞，是动脉粥样硬化核心的关键元素。与单核细胞的促动脉粥样硬化作用不同，HDL-C起着减缓动脉粥样硬化进程的作用。首先，HDL-C促进反向胆固醇运输，最大限度地减少动脉中的脂质积累。其次，HDL-C抑制LDL-C氧化并阻止单核细胞募集到动脉壁，从而中和单核细胞的促氧化和促炎作用。最后，HDL-C抑制单核细胞的产生，抑制动脉粥样硬化的炎症过程[56]。MHR反映了促动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的平衡，可以作为CHD严重程度的预测指标，是STEMI患者PCI术后无复流的独立预测因素之一，此外MHR与STEMI患者的主要心血管不良事件有关联，包括支架内血栓形成和初次PCI后的死亡率[57]，且较高的MHR对冠状动脉有促炎和促氧化作用，并与冠状动脉慢血流有关[58]。

MHR作为一个相对容易获得的炎性反应标志物，与CHD的发生发展和预后有密切关联。目前，关于MHR的研究较少，还需要更多的临床研究来证实其在临床中的应用价值，以期为动脉粥样硬化样疾病的诊断和治疗提供更多证据。

6 MLR与CHD的关系

MLR是单核细胞与淋巴细胞的比值，已在癌症、结核病和自身免疫性疾病的研究中广泛应用。近年来，MLR在心血管疾病中的应用越来越受到关注，是CHD存在的独立危险因素，并且与冠状动脉病变的严重程度有明显关联。源自循环单核细胞的巨噬细胞可以通过参与泡沫细胞形成和诱导炎性细胞因子、基质金属蛋白酶和反应性氧化物质的产生来影响动脉粥样硬化斑块的起始和进展。淋巴细胞是心血管疾病中潜在的重要免疫细胞。淋巴细胞减少提示慢性炎症，被认为是抗炎、梗死心肌愈合和重塑的负指标。已证实高单核细胞和低淋巴细胞是心血管疾病的独立危险指标[59]。FAN等[60]通过研究稳定性心绞痛患者血管内超声发现：MLR与动脉粥样硬化斑块薄纤维帽有明显相关关系，且MLR与最小管腔面积和最大管腔面积处的坏死面积呈正相关关系，同时循环MLR水平是急性STEMI患者发生血管造影无复流和心血管事件的预测因子，与稳定性冠状动脉疾病患者的冠状动脉侧支循环独立相关。

与PLR、MHR和NLR等白细胞相关的衍生炎症标记物相同，MLR在CHD诊断和预后判断方面具有一定价值，但最终能否应用于临床并有针对性地开展靶向治疗仍需进一步研究。

7 展 望

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病，多种炎性细胞和炎症因子参与其中，促进其发展演变。其中Lp（a）、NLP、CRP、PLR、MHR和MLR等炎症指标均是可在正常临床诊疗过程快速而简单获得的生物标志物，可用于评价CHD患者的患病风险、病变严重程度和预后情况。近年来越来越多研究以上述指标为治疗CHD患者的干预靶点，并取得了一些效果。通过分析上述炎症标志物在CHD发生发展中的作用机制及相应的治疗策略，可为临床CHD的诊治提供科学依据。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

王晓雨参与文献收集和整理及论文撰写，李冰和刘国晖参与文献整理和论文审校。

[参考文献]

[1] PEÑA-DUQUE M A, ROMERO-IBARRA J L, GAXIOLA-MACÍAS M B, et al. Coronary atherosclerosis and interventional cardiology[J]. Arch Med Res, 2015, 46(5): 372-378.

[2] KHAN M A, HASHIM M J, MUSTAFA H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study[J]. Cureus, 2020, 12(7): e9349.

[3] DURLACH V, BONNEFONT-ROUSSELOT D, BOCCARA F, et al. Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2021, 114(12): 828-847.

[4] LAMPSAS S, XENOU M, OIKONOMOU E, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment [J]. Molecules, 2023, 28(3): 969.

[5] SHIM Y S, BAEK J W, KANG M J, et al. Reference values for the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol in Korean children and adolescents: the Korean national health and nutrition examination surveys 2007-2013[J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(12): 1334-1344.

[6] FAN Y, HU J S, GUO F, et al. Lipoprotein(a) as a

predictor of poor collateral circulation in patients with chronic stable coronary heart disease[J]. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol, 2017, 50(8): e5979.

[7] HANIF S, AKHTAR B, AFZAL M N. Serum Lipoprotein (a) levels in acute coronary syndrome: Comparison of younger and elderly patients with healthy controls[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(6): 1718-1723.

[8] KAMSTRUP P R, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study [J]. Circulation, 2008, 117(2): 176-184.

[9] QIN S Y, LIU J, JIANG H X, et al. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: meta-analysis of 9 cohort studies[J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2): 360-366.

[10] KIMURA T, AKAHORI H, TANAKA T, et al. Impact of lipoprotein (a) on long-term outcome after percutaneous coronary intervention in the era of new generation drug-eluting stents[J]. J Cardiol, 2022, 80(2): 179-183.

[11] NICHOLLS S J, DITMARSCH M, KASTELEIN J J, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(8): 1672-1678.

[12] GENCER B, MACH F. Potential of lipoprotein(a)-lowering strategies in treating coronary artery disease[J]. Drugs, 2020, 80(3): 229-239.

[13] O'DONOGHUE M L, KNUSEL B, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoproteiN (a) reduction-DOSE finding study (OCEAN (a) -DOSE) [J]. Am Heart J, 2022, 251: 61-69.

[14] LAMB Y N. Inclisiran: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(3): 389-395.

[15] MATSUSHITA K, HIBI K, KOMURA N, et al. Impact of serum lipoprotein (a) level on coronary plaque progression and cardiovascular events in statin-treated patients with acute coronary syndrome: a yokohama-acs substudy[J]. J Cardiol, 2020, 76(1): 66-72.

[16] CESARO A, SCHIAVO A, MOSCARELLA E, et al. Lipoprotein(a): a genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies[J]. J Cardiovasc Med, 2021, 22(3): 151-161.

[17] DUARTE LAU F, GIUGLIANO R P. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: a review[J]. JAMA Cardiol, 2022, 7(7): 760-769.

[18] REHBERGER LIKOZAR A, ZAVRTANIK M, ŠEBEŠTJEN M. Lipoprotein (a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options[J]. Ann Med, 2020, 52(5): 162-177.

[19] UELAND T, KLEVELAND O, MICHELSEN A E, et al. Serum lipoprotein (a) is not modified by interleukin-6 receptor antagonism or associated with inflammation in non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2019, 274: 348-350.

[20] SHEWMON D A, STOCK J L, ROSEN C J, et al. Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women [J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(10): 1586-1593.

[21] FARZAM K, SENTHILKUMARAN S. Lipoprotein A [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[22] SAHEBKAR A, SIMENTAL-MENDÍA L E, STEFANUTTI C, et al. Supplementation with coenzyme Q10 reduces plasma lipoprotein (a) concentrations but not other lipid indices: a systematic review and meta-analysis [J]. Pharmacol Res, 2016, 105: 198-209.

[23] YU C, CHEN M, CHEN Z, et al. Predictive and prognostic value of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with CHD[J]. Herz, 2016, 41(7): 605-613.

[24] AGARWAL R, AURORA R G, SISWANTO B B, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio across all stages of coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2022, 33(2): 137-143.

[25] YANG Y, XU Y N, WANG J, et al. Predictive efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio for long-term prognosis in new onset acute coronary syndrome: a retrospective cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 500.

[26] PAPA A, EMDIN M, PASSINO C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. Clin Chim Acta, 2008, 395(1/2): 27-31.

[27] TAHTO E, JADRIC R, POJSKIC L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome [J]. Med Arch, 2017, 71(5): 312-315.

[28] MADJID M, AWAN I, WILLERSON J T, et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(10): 1945-1956.

[29] BOAG S E, DAS R, SHMELEVA E V, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients[J]. J Clin Invest, 2015, 125(8): 3063-3076.

[30] KARATAŞ M B, ÇANGA Y, İPEK G, et al. Association of admission serum laboratory parameters with new-onset atrial fibrillation after a primary percutaneous coronary intervention [J]. Coron Artery Dis, 2016, 27(2): 128-134.

[31] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131.

[32] ADAMSTEIN N H, CORNEL J H, DAVIDSON M, et al. Association of interleukin 6 inhibition with ziltivekimab and the neutrophil-lymphocyte ratio: a secondary analysis of the RESCUE clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(2): 177-181.

[33] ADAMSTEIN N H, MACFADYEN J G, ROSE L M, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials[J]. Eur Heart J, 2021, 42(9): 896-903.

[34] ADALI M K, BUBER I, KILIC O, et al. Ticagrelor improves systemic immune-inflammation index in acute coronary syndrome patients[J]. Acta Cardiol, 2022, 77(7): 632-638.

[35] TANI S, MATSUO R, ATSUMI W, et al. Higher frequency of fish intake may be associated with a lower neutrophil/lymphocyte ratio: anti-atherosclerotic effects of fish consumption[J]. Ann Nutr Metab, 2021, 77(3): 146-153.

[36] AKBAS E M, GUNGOR A, OZCICEK A, et al. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(4): 721-727.

[37] FORDJOUR P A, WANG Y D, SHI Y, et al. Possible mechanisms of C-reactive protein mediated acute myocardial infarction[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 760: 72-80.

[38] OPRESCU N, MICHEU M M, SCAFA-UDRISTE A, et al. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disese[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1041-1047.

[39] LIUZZO G, BIASUCCI L M, GALLIMORE J R, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina[J]. N Engl J Med, 1994, 331(7): 417-424.

[40] BOHULA E A, GIUGLIANO R P, LEITER L A, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial[J]. Circulation, 2018, 138(2): 131-140.

[41] SABATINE M S, MORROW D A, DE LEMOS J A, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide[J]. Circulation, 2002, 105(15): 1760-1763.

[42] RIDKER P M, CANNON C P, MORROW D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy[J]. N Engl J Med, 2005, 352(1): 20-28.

[43] MORROW D A, DE LEMOS J A, SABATINE M S, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial[J]. Circulation, 2006, 114(4): 281-288.

[44] ZHANG J, WANG X Y, TIAN W D, et al. The effect of various types and doses of statins on C-reactive protein levels in patients with dyslipidemia or coronary heart disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 936817.

[45] BALK E M, LAU J, GOUDAS L C, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review [J]. Ann Intern Med, 2003, 139(8): 670-682.

[46] NIDORF M, THOMPSON P L. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(6): 805-807.

[47] AIMO A, PASCUAL FIGAL D A, BAYES-GENIS A, et al. Effect of low-dose colchicine in acute and chronic coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(4): e13464.

[48] RIDKER P M, DEVALARAJA M, BAERES F M M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet, 2021, 397(10289): 2060-2069.

[49] WADA Y, JENSEN C, MEYER A S P, et al. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. J Cardiol, 2023, 82(4): 279-285.

[50] PEPYS M B, HIRSCHFIELD G M, TENNENT G A,

et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. Nature, 2006, 440(7088): 1217-1221.

[51] IKONOMIDIS I, ANDREOTTI F, ECONOMOU E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin[J]. Circulation, 1999, 100(8): 793-798.

[52] TAKEDA T, HOSHIDA S, NISHINO M, et al. Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels[J]. Atherosclerosis, 2003, 169(1): 155-158.

[53] TEMIZ A, GAZI E, GUNGOR O, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 660-665.

[54] AKDAG S, AKYOL A, ASKER M, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction[J]. Adv Interv Cardiol, 2016, 12(3): 224-230.

[55] 石红宾，李中南，陈明月，等. 2型糖尿病合并痛风性关节炎患者单核细胞高密度脂蛋白胆固醇比值与非酒精性脂肪肝关系研究[J]. 中国实用内科杂志，2024, 44(5): 397-402.

[56] ZHANG M H, WU S H, XU S, et al. Impact of monocyte to high-density lipoprotein ratio on the identification of prevalent coronary heart disease: insights from a general population[J]. Postgrad Med, 2021, 133(7): 822-829.

[57] BALTA S, CELIK T, OZTURK C, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(8): 1542-1547.

[58] 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.

[59] JI H H, LI Y, FAN Z Y, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 90.

[60] FAN Z Y, JI H H, LI Y, et al. Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina[J]. Biomark Med, 2017, 11(11): 979-990.