DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.009
文章编号：1005-8982（2021）16-0048-05

综述

中性粒细胞/淋巴细胞比值在下肢动脉硬化闭塞症中的研究进展*

甄艳华，任海燕，郑加贺
（中国医科大学附属盛京医院 放射科，辽宁 沈阳 110004）

摘要： 动脉循环中的炎症被认为是动脉粥样硬化斑块发展的一个因素。过去几十年中，通过测量血清生化标志物来量化持续炎症程度的尝试一直在进行。中性粒细胞/淋巴细胞比值作为下肢动脉硬化闭塞症（ASO）有效的炎症预测因子已得到越来越多学者的关注，在下肢ASO患者中适当使用生物标志物可能有助于早期诊断，增强对疾病发展过程的了解，并改进现有疗法和开发新疗法。

关键词： 动脉硬化；下肢；炎症
中图分类号： R543.5;R815　　**文献标识码：** A

Research progress of neutrophil/lymphocyte ratio in lower extremity arteriosclerosis obliterans*

Yan-hua Zhen, Hai-yan Ren, Jia-he Zheng
(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract: Inflammation in the arterial circulation is considered to be a risk factor for the development of atherosclerotic plaques. In the last several decades, attempts have been made to quantify the degree of ongoing inflammation through measurement of serum biochemical markers. Neutrophil/lymphocyte ratio as an effective inflammatory predictor in lower extremity arteriosclerosis obliterans (ASO) has attracted more and more attention. Appropriate application of biomarkers in patients with ASO may contribute to an early diagnosis, a better understanding of disease progression, as well as to the subsequent improvement of current therapies and development of new ones.

Keywords: arteriosclerosis; lower extremity artery; neutrophils; lymphocytes; inflammation

下肢动脉硬化闭塞症（arterialsclerosis obliterans, ASO）是动脉粥样硬化最常见的表现之一，严重影响患者的生活质量及身体功能。有研究表明炎症反应在动脉粥样硬化的发生、发展及预后中发挥重要的作用[1-3]。系统性炎症通过加速动脉粥样硬化、破坏斑块稳定、损害内皮功能或导致动脉过早僵硬，增加心血管事件的发生率[4]。另外慢性血管炎症反应还参与了球囊血管成形术和支架植入术后再狭窄的发展[5-7]。球囊扩张和血管损伤过程中的剪切应力是血管炎症的触发事件，它刺激促炎分子的产生和循环单核细胞的活化[8-9]。近年来，越来越多的学者尝试通过测量血清生物标志物来量化炎症程度，C反应蛋白、白细胞介素-6、白细胞、肿瘤坏死因子-α等[10-11]被认为是有效的预测

收稿日期：2021-02-18
* 基金项目：辽宁省自然基金指导计划（No：2019-ZD-0776）
[通信作者] 郑加贺，E-mail：zhengjh120624@126.com；Tel：18940256027

因子，中性粒细胞/淋巴细胞比值（neutrophil/lymphocyte ratio, NLR）作为心血管疾病分层和预后的有效生物标志物[12]，尤其是下肢 ASO，获得了越来越多的关注。中性粒细胞代表亚临床炎症阶段，释放促氧化剂和凝血酶原物质，导致内皮损伤和血小板聚集[13]。较低的淋巴细胞计数反映了皮质醇产量的增加，这与血管事件引起的生理压力或健康状况不佳有关[14]。NLR 是一种简单的衍生标志物，其相对便宜，比其他标志物更易获得，并且已经证明其是反映炎症细胞失衡和活化中性粒细胞在动脉粥样化形成中作用的心血管结果良好的预测因子[15-16]，且其在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的应用已经得到广泛证实[17-19]，而关于 NLR 与下肢 ASO 的关系的相关研究还不多，本文的主要目的在于总结 NLR 在下肢动脉硬化闭塞症中的应用进展。

1　NLR 与下肢 ASO 疾病的严重程度

泛大西洋学会联盟（TASC）-Ⅱ分级以血管造影为基础，根据病变的复杂性和解剖分布将下肢 ASO 分为 4 类，在临床实践中具有重要的指导意义。有研究表明[20]NLR 是 TASC-Ⅱ类下肢 ASO 的独立预测因子。该研究分析了 343 例下肢 ASO 患者，结果表明低密度脂蛋白[$\hat{OR}$ =1.010（95% CI：1.003，1.017），P =0.004）]、高密度脂蛋白[$\hat{OR}$ =0.940（95% CI：0.894，0.987），P =0.013]和 NLR[$\hat{OR}$ =1.910（95% CI：1.510，2.410），P =0.001]是预测较高 TASC 分级的独立影响因素。对于 TASC-Ⅱ C 类和 D 类患者，NLR 截点值为 3.05，敏感性和特异性分别为 75.0% 和 62.9%。下肢 ASO 还可根据临床症状使用 Fontaine 进行分类，然而 DEMIRTAS 等[21]的研究中，平均 NLR 与下肢 ASO 的 Fontaine's 分级并差异无统计学意义[平均 NLR：Ⅰ级为（3.3 ± 1.1）%，Ⅱ级为（3.1 ± 1.3）%，Ⅲ级为（3.4 ± 1.1）%]，因此，NLR 与下肢 ASO 疾病严重程度的关系还需进一步研究。

严重肢体缺血（critical limb ischemia, CLI）是下肢 ASO 的严重阶段，包括静息痛、溃疡、坏疽等，具有较高的死亡率及截肢率[22]。尽管在过去的几十年里腔内治疗已经得到迅速发展，但死亡率和截肢率仍然很高[23]。因此对 CLI 患者进行分层，以辅助临床决策非常重要。BELAJ 等[24]对 1 995 例外周动脉疾病的患者进行分析，研究表明较高的 NLR 与下肢 CLI 的发生具有相关性。NLR>2.5 时患者发生 CLI 的风险增大 1.6 倍。GARY 等[25]分析了 2121 例下肢 ASO 的患者，ROC 曲线分析 NLR 的截点值为 3.95，CLI 在 NLR>3.95 组的发生率明显高于 NLR≤ 3.95 组（分别为 48.5% 和 24.3%），这对于降低 CLI 患者死亡率具有重要意义。

2　NLR 与下肢 ASO 患者的术后疗效相关性

NLR 不但可以评估下肢 ASO 的严重程度，还可以预测下肢 ASO 患者动脉血运重建的预后情况。GONZALEZ-FAJARDO 等[26]随访了 561 例接受血管手术治疗（包括腔内治疗及外科手术治疗）的慢性 CLI 患者，研究结果表明术前 NLR> 5 的患者其 5 年内的死亡率及截肢率均高于 NLR< 5 的患者。SPARK 等[27]随访了 149 例接受腔内治疗或外科手术的 CLI 患者，多因素分析表明术前 NLR>5.25 是预测 CLI 患者死亡情况的有效指标[$\hat{HR}$ =2.3（95% CI：1.2，4.2），P =0.007]。另外，ERTURK 等[28]的研究表明术前 NLR> 3.0 是下肢 ASO 患者血管手术治疗（包括腔内治疗及外科手术治疗）术后发生心血管事件的独立危险因素[$\hat{RR}$=2.040（95% CI：1.260，3.300），P =0.004]。NLR 不仅影响着下肢 ASO 患者血运重建后的情况，还与保守治疗后的截肢率密切相关。LUO 等[29]随访了 172 例接受保守的 CLI 患者，结果表明术后 NLR 是 CLI 患者发生截肢的独立危险因素，术后 NLR≥ 3.8 的 CLI 患者截肢风险较高。

经皮腔内血管成形术（percutaneous transluminal angioplasty, PTA）是目前治疗下肢 ASO 病变的主要手段[30]。术后再狭窄仍然是当前面临的主要问题，研究表明炎症反应与术后再狭窄的发生密切相关[3，31-32]。WELT 等[33]的动物实验表明球囊损伤后的炎症反应是短暂的，主要由中性粒细胞组成。相比之下，支架植入后的炎症反应更长，包括中性粒细胞的早期释放和巨噬细胞的积聚。趋化因子单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）和白细胞介素-8 等趋化因子在球囊损伤后短暂表达，而在支架植入后则持续表达。因此支架植入术比普通球囊血管成形术对于组织损伤更加严重，会有更显著的炎症反应。而目前对于 NLR 与球囊血管成形术预后的关系的研究较少，ZHEN 等[34]随访了 106 例接

受 PTA 的股腘动脉硬化闭塞症患者，结果表明 NLR 是股腘动脉硬化闭塞症患者 PTA 术后 6 个月一期通畅率的独立危险因素。CHANG 等[35]回顾性分析了术前 NLR 与 180 例股腘动脉慢性完全闭塞患者支架术后再狭窄发生率的关系，多因素分析表明术前 NLR> 3.62 是预测短期支架内再狭窄发生率的独立危险因素[$\hat{O}$R=1.703（95% CI：1.521，2.163），P = 0.002]。CHAN 等[36]回顾性分析了 83 例接受膝下血管成形术的 CLI 患者，与 NLR 较低的患者比较，NLR≥ 5.25 的患者在 1 年后死亡的风险显著增加[$\hat{H}$R= 1.970（95% CI：1.080，3.620），P =0.030]。淋巴细胞计数< 1.5×10^9/L 的患者具有更高的死亡率[$\hat{H}$R=1.880（95% CI：1.020，3.700），P <0.05]。因此，NLR 可能是对接受下肢动脉血管成形术患者进行风险分层的有效工具。

3 NLR 与其他炎症因子的联合使用

多种炎症因子参与了动脉粥样硬化的炎症过程，因此，同时测量不同的炎症生物标志物可以为评估患者预后提供更多的信息。TASOGLU 等[37]通过 NLR 与血小板－淋巴细胞比值（platelet-lymphocyte ratio, PLR）来评估 CLI 患者的保肢率，研究中随访了 104 例慢性 CLI 患者，根据 NLR 与 PLR 的 ROC 曲线截点值（分别为 3.2 和 160）将患者分为高危组（NLR> 3.2 和 PLR> 160）、中危组（NLR > 3.2 或 PLR>160）、低危组（NLR< 3.2 和 PLR< 160），各组的生存率及保肢率均有差异（P <0.05），多因素分析高危组是中期截肢率的独立危险因素[$\hat{O}$R= 4.700（95% CI：1.000，12.600），P <0.05]。联合使用多种炎症因子评价下肢 ASO 患者预后情况的研究相对较少，哪些炎症因子联合使用能更好评价预后，还有待进一步研究。

4 NLR 的局限性

对于 NLR 在心血管生物标志物方面的作用已经得到了众多学者的关注。然而 NLR 作为一种预测因子不可避免的存在一些局限性。首先，不同的研究中使用了不同的截点值。在包括 9 427 例受试者在内的全国健康和营养检查调查的代表性样本中，普通人群的平均 NLR 为 2.15，患有糖尿病、心血管疾病及吸烟者 NLR 显著高于不患此类疾病及不吸烟者[38]。其次，NLR 容易受到分子或分母变化的影响，例如风湿免疫性疾病、癌症、糖尿病等都会产生影响[39–40]，因此，容易产生潜在的偏倚，从而导致假阳性关联。另外，炎症反应是一个复杂的过程，有多种炎症因子参与，单一炎症因子的预测效果有限，因此多种炎症生物标志物的组合可能有助于评估下肢 ASO 疾病的严重程度及预后。

综上所述，NLR 这一简单、快速、可广泛获得的生物标志物可以为风险分层提供额外的无创工具，以评估下肢 ASO 的严重程度、治疗反应和预后。然而对于特定人群的 NLR 正常值，还应该进行更深层次的研究，以阐明动脉粥样硬化形成的潜在机制，以此来评估抗炎治疗的有效性。

参 考 文 献：

[1] JOVILIANO E E, PICCINATO C E, DELLALIBERA-JOVILIANO R, et al. Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25(6): 846-855.

[2] SIGNORELLI S S, FIORE V, MALAPONTE G. Inflammation and peripheral arterial disease: the value of circulating biomarkers (Review)[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(4): 777-783.

[3] NAKAZAWA K R, WENGERTER S P, POWER J R, et al. Preoperative inflammatory status as a predictor of primary patency after femoropopliteal stent implantation[J]. J Vasc Surg, 2017, 66(1): 151-159.

[4] MOZOS I, MALAINER C, HORBANCZUK J, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases[J]. Frontiers in immunology, 2017, 8: 1058.

[5] SCHILLINGER M, HAUMER M, SCHLERKA G, et al. Restenosis after percutaneous transluminalangioplasty in the femoropopliteal segment: the role of inflammation[J]. 2001, 8(5): 477-483.

[6] MARTIN SCHILLINGER M, MARKUS EXNER M, WOLFGANG MLEKUSCH M, et al. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries[J]. Radiology, 2002, 224(2): 529-535.

[7] DAI Z Z, LI R R, ZHAO N, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of restenosis after angioplasty and stenting for asymptomatic carotid stenosis[J]. Angiology, 2019, 70(2): 160-165.

[8] DAVIS C, FISCHER J, LEY K, et al. The role of inflammation in vascular injury and repair[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003, 1(8): 1699-1709.

[9] RADAK D, DJUKIC N, TANASKOVIC S, et al. Should we be concerned about the inflammatory response to endovascular procedures[J]. Current Vascular Pharmacology, 2017, 15(3): 230-237.

[10] DANIELSSON P, TRUEDSSON L, ERIKSSON K F, et al. Inflammatory markers and IL-6 polymorphism in peripheral arterial disease with and without diabetes mellitus[J]. Vascular Medicine, 2005, 10(3): 191-198.

[11] PAQUISSI F C. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease[J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 851-860.

[12] CHOI D H, KOBAYASHI Y, NISHI T, et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2019, 70(4): 345-351.

[13] WEBER C, ZERNECKE A, LIBBY P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(10): 802-815.

[14] OMMEN S, GIBBONS R, HODGE D, et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 1997, 79(6): 812-814.

[15] BALTA S, CELIK T, MIKHAILIDIS D P, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(5): 405-411.

[16] BAETTA R, CORSINI A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 1-13.

[17] IKONOMIDIS I, MICHALAKEAS CA, PARISSIS J, et al. Inflammatory markers in coronary artery disease[J]. BioFactors (Oxford, England), 2012, 38(5): 320-328.

[18] FOWLER A J, AGHA R A. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography--the growing versatility of NLR[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1): 44-45.

[19] TASOGLU I, TURAK O, NAZLI Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and saphenous vein graft patency after coronary artery bypass grafting[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(8): 819-824.

[20] AYKAN A C, HATEM E, KALAYCIOGLU E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(7): 497-503.

[21] DEMIRTAS S, KARAHAN O, YAZICI S, et al. The relationship between complete blood count parameters and Fontaine's Stages in patients with peripheral arterial disease[J]. Vascular, 2014, 22(6): 427-431.

[22] SCHREUDER S M, HENDRIX Y, REEKERS J A, et al. Predictive parameters for clinical outcome in patients with critical limb ischemia who underwent Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA): a systematic review[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(1): 1-20.

[23] NOVO S, COPPOLA G, MILIO G. Critical limb ischemia: definition and natural history[J]. Current Drug Targets Cardiovascular & Haematological Disorders, 2004, 4(3): 219-225.

[24] BELAJ K, PICHLER M, HACKL G, et al. Association of the derived neutrophil-lymphocyte ratio with critical limb ischemia[J]. Angiology, 2016, 67(4): 350-354.

[25] GARY T, PICHLER M, BELAJ K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients[J]. PloS one, 2013, 8(2): e56745.

[26] GONZALEZ-FAJARDO J A, BRIZUELA-SANZ J A, AGUIRRE-GERVAS B, et al. Prognostic significance of an elevated neutrophil-lymphocyte ratio in the amputation-free survival of patients with chronic critical limb ischemia[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(4): 999-1004.

[27] SPARK J I, SARVESWARAN J, BLEST N, et al. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2010, 52(3): 632-636.

[28] ERTURK M, CAKMAK H A, SURGIT O, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease[J]. J Cardiol, 2014, 64(5): 371-376.

[29] LUO H, YUAN D, YANG H L, et al. Post-treatment neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts amputation in critical limb ischemia without operation[J]. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 2015, 70(4): 273-277.

[30] IIDA O, SOGA Y, URASAWA K, et al. Drug-coated balloon vs standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries: one-year results of the MDT-2113 sfa japan randomized trial[J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(1): 109-117.

[31] SCHILLINGER M, EXNER M, MLEKUSCH W, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction[J]. J Endovasc Ther, 2002, 9: 59-66.

[32] PARMAR J H, ASLAM M, STANDFIELD N J. Percutaneous transluminal angioplasty of lower limb arteries causes a systemic inflammatory response[J]. Ann Vasc Surg, 2009, 23(5): 569-576.

[33] WELT FREDERICK G P, TSO C, EDELMAN E R, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury[J]. Vasc Med, 2003, 8(1): 1-7.

[34] ZHEN Y H, CHANG Z H, LIU Z Y, et al. Relationship between postoperative neutrophil-lymphocyte ratio and 6-month primary patency of percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal disease with drug-coated and uncoated balloons[J]. Angiology, 2019, 70(3): 244-248.

[35] CHANG Z H, ZHENG J H, LIU Z Y, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and in-stent restenosis

in patients with femoropopliteal chronic total occlusions[J]. Angiology, 2017, 69(2): 177-182.

[36] CHAN C, PUCKRIDGE P, ULLAH S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia[J]. J Vasc Surg, 2014, 60(3): 661-668.

[37] TASOGLU I, SERT D, COLAK N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(6): 645-650.

[38] AZAB B, CAMACHO-RIVERA M, TAIOLI E. 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.

[39] LEE S K, CHOI M Y, BAE S Y, et al. Immediate postoperative inflammation is an important prognostic factor in breast cancer[J]. Oncology, 2015, 88(6): 337-344.

[40] DEMIRDAL T, SEN P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 144: 118-125.

（李科 编辑）

本文引用格式：甄艳华, 任海燕, 郑加贺 . 中性粒细胞/淋巴细胞比值在下肢动脉硬化闭塞症中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 48-52.

Cite this article as: ZHEN Y H, REN H Y, ZHENG J H. Research progress of neutrophil/lymphocyte ratio in lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(16): 48-52.