**单核细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇比值与动脉粥样硬化相关性的研究进展**

**摘要：**炎症和脂质积聚是动脉粥样硬化的两个基本特征。单核细胞在炎症进程中发挥着重要作用，而高密度脂蛋白胆固醇具有抗炎、抗氧化的作用，因此，单核细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇比值这一廉价、方便的炎症指标的出现，在监测动脉粥样硬化性疾病的发展及预后中具有重要意义。

**关键词**：动脉粥样硬化；单核细胞；高密度脂蛋白胆固醇；单核细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇比值。

Abstract：inflammation and lipid accumulation are two basic characteristics of atherosclerosis. Mononuclear cells play important roles in the process of inflammation, and high-density lipoprotein cholesterol has anti-inflammatory, antioxidant effect, therefore, the emergence of Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a cheap, convenient inflammation index that is  great significant in monitoring the development of atherosclerotic disease and prognosis.

Keywords：Atherosclerosis; Monocytes; HDL cholesterol; Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio.

动脉粥样硬化（AS）是动脉硬化性血管病中最常见而最重要的一种，其可累及心、脑、肾、眼等各个脏器及外周血管的动脉系统，是各类动脉血管性疾病的主要病理基础。冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）和缺血性脑卒中(TIA)作为动脉粥样硬化性疾病（ASVD）中最主要的2种疾病，是目前全世界公认的患病率及死亡率最高的心脑血管疾病。据WHO最新数据报道，CHD及TIA仍高居于全球十大死亡原因的前两位1，且随着人们生活水平、生活节奏、饮食习惯等变化，其发病率仍在逐年升高，发病年龄愈呈年轻化。因此，动脉粥样硬化性疾病的负担日渐加重，是威胁世界人民健康的主要疾病。

1.动脉粥样硬化与炎症

AS是一类多因性疾病，在动脉内膜受损的基础上先后出现脂质积聚、血栓形成、纤维组织增生和钙质沉着等一系列病理变化，动脉结构逐步退变、钙化，最终导致动脉壁增厚硬化、斑块形成。AS的发病机制相当复杂，至今仍未十分明确，但已有大量证据表明，慢性炎症反应在动脉粥样硬化的发展中起着重要作用，并始终贯穿于AS形成的全过程2，炎症和脂质积聚是AS的两个基本特征3。

慢性炎症是一个系统的过程，其以炎症介质如急性期蛋白、粘附分子和细胞因子等的升高为特征4，这些物质与AS的形成、进展和破裂密切相关5。此外，血管壁巨噬细胞还可通过吸收低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），诱导炎性细胞因子的释放，从而导致动脉粥样斑块的坏死3。

2.单核细胞与动脉粥样硬化

单核细胞是重要的免疫系统细胞，在炎症反应中具有独一无二的作用，对AS的形成有着重要的影响。作为一个免疫介导的过程，单核细胞活化后，通过与表达在受损的血管内皮细胞上的粘附分子相结合，然后迁徙到内皮细胞下成熟为巨噬细胞，这些巨噬细胞通过A类清道夫受体(SR-A)和CD-36吸收氧化的低密度脂蛋白（Ox-LDL）分化为泡沫细胞6，泡沫细胞又释放促炎和促氧化细胞因子，从而吸引T淋巴细胞和更多的单核细胞聚集在炎症部位7，导致AS的形成、发展和破裂。

单核细胞在AS形成发展中的作用并不仅仅局限于动脉壁内，也存在于循环中，循环单核细胞计数已被证明是新的动脉斑块形成的预测因子8。

3.高密度脂蛋白胆固醇的抗动脉粥样硬化作用

高密度脂蛋白是由脂质和蛋白质组成的一类大小、密度、电荷及形状多种多样的不均质颗粒，这些非均质颗粒可产生多种生物活性，包括反胆固醇转运、抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗血栓和抗动脉粥样硬化作用9。

高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）在调节单核细胞活化、粘附和转化发挥着重要作用，一方面，HDL-C通过减少F-肌动蛋白在单核细胞内的含量，来阻止单核细胞向动脉壁的趋化，从而降低单核细胞对CD11b的表达以及内皮细胞粘附分子的分泌，抑制单核细胞与内皮细胞的粘附，制止单核细胞的活化，阻断单核细胞向巨噬细胞的分化10；另一方面， HDL-C分子可抑制祖细胞尤为单核祖细胞的增殖，从而从多个途径抑制单核细胞的促炎和促氧化作用11。此外，HDL-C还可通过抑制LDL-C的氧化以及促进巨噬细胞中胆固醇外排来降低单核细胞的促炎和促氧化作用12。

4.MHR与动脉粥样硬化性疾病

近年来，炎症因子在ASVD中广受关注，由于单核细胞及HDL-C在炎症反应中的密切关系，使得单核细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇比值（MHR）作为一种新的炎症生物标志物走入人们的视野。有研究报道，MHR升高与全身炎症和内皮功能障碍有关，是心血管疾病中一种新的炎症预后标志物13-14。

Kanbay等人15通过将循环单核细胞计数和血清HDL-C按一定比例结合起来，首次提出“MHR”的概念，他们的研究发现，MHR与慢性肾脏病的心血管事件预后相关，并证明MHR相比于单独的单核细胞计数或HDL-C水平而言，是慢性肾衰竭患者心血管事件更好的独立预测因子。

4.1 MHR与冠状动脉粥样硬化

Cagdas等人的研究16发现，急性ST段抬高型心肌梗死（STEMI）患者在经皮冠状动脉介入（PCI）治疗后，相比于中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)及 C反应蛋白，MHR是预测其冠状动脉病变严重程度的更好的指标。Cetin等人的研究17报道，在PCI术后的STEMI患者中，MRH比值较高者发生支架内血栓形成的风险增加2.2倍，MHR是STEMI患者PCI术后支架血栓形成的独立预测因子。同时，Arif Arisoy等人18通过研究PCI术后的STEMI患者发现，高血栓负担组患者的MHR比低血栓负担组显著升高，证实了MHR是STEMI患者PCI术后高血栓负担的独立预测因子。而在另外两项不同的研究中19-20，研究者通过评估在冠状动脉裸金属支架植入术中稳定型或不稳定型心绞痛患者的MHR水平，发现MHR水平较高者的支架内再狭窄率高于MHR水平较低者，高MHR值是支架内再狭窄的独立预测因子。此外，Cicek等人的研究21报道，MHR值与STEMI患者PCI术后的短期和长期死亡率显著相关，MHR大于2.21的患者与MHR低于1.16的患者相比，死亡率明显升高，且MHR每升高1个单位，死亡率随之增加4.6倍。还有报道5称MHR是STEMI患者的院内死亡率、院内主要不良心脏事件(MACE)、长期死亡率(60个月随访期间)和长期MACE的独立预测因子。Cetin等人的研究22也发现，在急性冠状动脉综合征（ACS）患者中，MHR值升高者与MHR值较低者相比，前者的住院和长期MACE发生率升高1.4倍。此外，还有研究23报道，在接受pPCI治疗的STEMI患者中，MHR水平明显较高者出现造影剂肾病风险增加，高水平的MHR可预测STEMI患者pPCI术后造影剂诱导肾病的发展。

有研究24报道，在通过SYNTAX评分(SXscore)评估稳定性冠心病患者冠状动脉粥样硬化严重程度和复杂性中，SXscore≥23的稳定性冠心病患者MHR和CRP水平明显高于SXscores<23的患者。一项横断面研究25也证实，MHR与冠状动脉粥样硬化的负担独立相关，其中MHR与SYNTAX评分及CRP水平显著相关，且随着每单位MHR升高，SXscore风险也随之增高8.3%。

Ugur Canpolat等人的研究26发现，冠状动脉血流缓慢（SCF）组的MHR明显高于与非冠状动脉血流缓慢（NCF）组，较高的MHR水平与SCF的患病率显著且独立相关。而一项关于应用分流储备法测量血管造影中心口狭窄患者的研究27也表明，血流动力学显著病变患者的MHR值更高，MHR是功能显著的冠状动脉中间狭窄的独立预测因子。

此外，还有研究28表明，MHR与糖尿病患者的冠状动脉疾病密切相关，MHR是预测糖尿病患者冠状动脉疾病的重要生物标志物。Chen等人的研究29也发现，2型糖尿病（T2DM）患者的MHR与颈动脉内中膜厚度（CIMT）的相关性高于非糖尿病患者，MHR在评估CIMT增厚方面优于传统的脂质变量，是T2DM患者CIMT进展的独立预测因子。

4.2 MHR与脑、外周动脉粥样硬化

Asli Bolayir等人30的研究报道，入院时的MHR水平是急性缺血性脑卒中（AIS）患者30天死亡率的独立预测因素，且MHR＞17.52为预测AIS患者30天死亡率的截止值。同时，有报道31称在急性脑出血患者中，MHR值的升高与出院及卒中后3个月的残疾或死亡风险升高相关。Efe等人的研究28证明，MRH是预测肺动脉栓塞死亡率的有效指标。无症状性腹主动脉瘤，是一种局灶性外周动脉粥样硬化性疾病，有报道32称，高水平的MHR与腹主动脉的最大直径显著相关，提示MHR与腹主动脉瘤大小独立相关。

5.小结

综上所述，MHR是一种集促炎和抗炎指标于一体的方便、实用且高预测性的ASVD指标。相比其他炎症因子而言，MHR作为临床上的常规检查，成本低且易获得，测量方法易于掌握，应用性相对较高。多项研究已证实MHR水平升高与ASVD的不良预后相关，并提示更严重并发症及可能的进展，但目前的研究更多关注于MHR与冠心病，MRH与其他脑、外周动脉等疾病的研究仍在继续。MRH与ASVD相关性的研究尚处于起步阶段，仍需要更多的研究进一步去发现和证实。

参考文献

1. WHO: The top 10 causes of death. 2018.
2. Eltoft A,Arntzen K.A.,Wilsgaard T, et al. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery［J］. The Tromsø Study. Atherosclerosis, 2018, 271:1–8.
3. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, et al. Chemokines and cardiovascular risk［J］. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2008, 28(11):1909–1919.
4. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease [J]. Kidney Int Suppl,2008, (111): S4-9.
5. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms［J］.The American Journal of Clinical Nutrition, 2006, 83(2): 456S–460S.
6. Açıkgöz S K, Açıkgöz E, Şensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction［J］. Cardiology The Journal, 2016, 23(5):505–512.
7. Canpolat U. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio and left atrial remodelling in atrial fibrillation［J］. Europace, 2017,19(8):1409–1409.
8. Ghattas A, Griffiths H R., Devitt A., et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: Where are we now? ［J］.Am. Coll. Cardiol, 2013, 62:1541–1551.
9. Ganjali S, Momtazi A A, Banach M., et al. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: Focus on biological functions［J］. Progress in Lipid Research, 2017, 67:16–26.
10. Ossoli A, Remaley AT, Vaisman B, et al. Plasma-derived and synthetic high-density lipoprotein inhibit tissue factor in endothelial cells and monocytes [J]. Biochem J, 2016,473(2): 211-219.
11. Murphy A J, Woollard K J, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response［J］. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2008, 28(11):2071–2077.
12. Murphy A J, Chin-Dusting J P, Sviridov D, Woollard K J. The anti-inflammatory effects of high density lipoproteins［J］. Current Medicinal Chemistry, 2009, 16(6): 667–675.
13. Akboga M K, Yayla C, Balci K G, H, et al. Relationship between serum albumin level and monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with saphenous vein graft disease in coronary bypass［J］. Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2017, 65(4):315-321.
14. You S, Zhong C, Zheng D, et al. (2017) Monocyte to HDL cholesterol ratio is associated with discharge and 3-month outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage［J］. Journal of the Neurological Sciences, 2017, 372:157–161.
15. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease［J］. Int Urol Nephrol. 2014, 46:1619–1625.
16. Cagdas M, Karakoyun S, Yesin M, et al. The association between monocyte HDL-C ratio and SYNTAX Score and SYNTAX Score II in STEMI patients treated with primary PCI［J］. Acta Cardiol Sin, 2018, 34:23-30.
17. Cetin E H O, Cetin M S, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL‐cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction［J］.Biomarkers in Medicine, 2015, 9(10): 967–977.
18. Arif Arısoy, Fatih Altunkas, Kayıhan Karaman, et al. Association of the Monocyte to HDL Cholesterol Ratio With Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction［J］. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2016: 1-6.
19. Tok D, Turak O, Yayla Ç, et al. Monocyte to HDL ratio in prediction of BMS restenosis in subjects with stable and unstable angina pectoris［J］. Biomarkers in Medicine, 2016, 10(8):853–860.
20. Yilmaz S, Akboga M K,Sen F, et al. Usefulness of the monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict bare metal stent restenosis［J］.Biomarkers in Medicine, 2016, 10(9):959–966.
21. Cicek G, Kundi H, Bozbay M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI［J］. Coronary Artery Disease,2016, 27(3):176–184.
22. Cetin M S, Ozcan Cetin E H., Kalender E, et al. Monocyte to HDL cholesterolratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome［J］. Heart, Lung and Circulation, 2016, 25(11):1077–1086.
23. Saǧ S, Yıldız A, Aydin Kaderli, et al. Association of monocyte to HDL cholesterol level with contrast induced nephropathy in STEMI patients treated with primary PCI［J］. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2017, 55(1):132–138.
24. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease［J］. Herz, 2016, 41(6):523–529.
25. Akboga M K, Balci K G, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease［J］. Biomark Med. 2016, 10(4):375-383.
26. Ugur Canpolat, Elif Hande C¸ etin, Serkan Cetin, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation［J］. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2015:1-7.
27. Korkmaz A., Demir M, Unal S, et al. (2017). Monocyte-to-high density lipoprotein ratio (MHR) can predict the significance of angiographically intermediate coronary lesions［J］.International Journal of the Cardiovascular Academy, 2017, 3(1-2):16-20.
28. Ya G, Qiu Z, Tianrong P. Relation of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio with coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus［J］. Clin Lab, 2018, 64(6):901-906.
29. Jia Wei Chen, Chang Li, Zhu Hui Liu, Ying Shen, et al. The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes［J］. Frontiers in Endocrinology, 2019, 10:1-10.
30. Bolayir A, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients［J］. Neurol Neurochir Pol, 2017.
31. Efe TH, Arslan E, Ertem A, et al. The prognostic value of the monocyte/HDL ratio in predicting short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism［J］.Kosuyolu Heart J, 2016, 19:149–153.
32. Cagli K, Tok D, Turak O,et al. Monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio is associated with abdominal aortic aneurysm size［J］. Biomarkers in Medicine, 2016, 10(10), 1039–1047.