

Research on the Effect and Mechanism of Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Atherosclerosis

Dan Yuan¹ Qian Yang^{2*} Xiaomin Guo² Lu Li¹

1. Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710068, China

2. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China

Abstract

Atherosclerosis is the pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and inflammation plays a very important role in the occurrence and development of atherosclerosis. The influence of neutrophils and lymphocytes on the progression of atherosclerosis has become the focus of research in recent years. The paper reviews the significance and mechanism of the ratio of neutrophils to lymphocytes to atherosclerosis.

Keywords

Atherosclerosis; Neutrophil to lymphocyte ratio; inflammation

中性粒细胞与淋巴细胞比值对颈动脉粥样硬化的影响及机制研究

袁丹¹ 杨谦^{2*} 郭晓敏² 李璐¹

1. 西安医学院, 中国·陕西 西安 710068

2. 陕西省人民医院, 中国·陕西 西安 710068

摘要

动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生的病理基础,炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中起到了非常重要的推进作用。中性粒细胞、淋巴细胞对动脉粥样硬化进展的影响成为近年研究的焦点。论文就中性粒细胞与淋巴细胞比值对动脉粥样硬化的意义及其机制作一综述。

关键词

动脉粥样硬化; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 炎症

1 引言

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是导致冠心病、卒中以及外周血管疾病发病和死亡的主要原因^[1]。AS被认为是一种慢性炎症过程,是由修饰的脂蛋白、炎症细胞与内皮细胞相互作用引起的^[2]。多种炎性细胞参与了AS的形成、进展和不稳定的环节,先前关于炎症介质的研究主要集中在巨噬细胞、淋巴细胞(T和B)、树突状细胞上^[3]。最近的

进展指出中性粒细胞在动脉粥样硬化形成过程和斑块不稳定中的贡献作用。

中性粒细胞与淋巴细胞比值 (Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 作为一种简单、廉价、易得的炎性标志物,综合了固有免疫和适应性免疫两种免疫途径,比单一参数更具有预测性,相比其他单个血液学指标较少受运动和脱水的影响^[4]。在动脉粥样硬化及心脑血管疾病领域受到极大关注^[5]。论文就NLR在颈动脉粥样硬化进展中的意义以及作用机制作一综述。

2 NLR对颈动脉粥样硬化的影响

AS是缺血性脑血管疾病的病理基础,纤维斑块和粥样斑块的形成导致动脉管腔狭窄,甚至闭塞;而斑块处常继发

【基金项目】陕西省重点研发项目(项目编号: S2020-YF-YBSF-0260)。

【作者简介】袁丹(1993-),女,中国陕西咸阳人,西安医学院研究生在读,从事脑血管疾病研究。

【通讯作者】杨谦,邮箱: yangqdoctor@163.com。

血栓形成或斑块破裂上行至远端血管致管腔阻塞,从而引起脑梗死。颈动脉是 AS 的好发部位,研究发现大约 20% 脑梗死起源于颈动脉斑块,急性脑梗死更有可能与颈动脉斑块的破裂有关,尤其不稳定性斑块的形成与脑梗死的复发也可能有关。AS 是一种血管壁的炎症性疾病,炎症在动脉粥样硬化斑块的发生、进展和并发症中起着重要作用。

研究表明外周血 NLR 高的患者比 NLR 低的患者具有更高的颈动脉粥样硬化患病率。NLR 与颈动脉内-中膜增厚之间存在显著的正相关。Corriere 等对 65 岁及以上老人的颈动脉斑块数量与外周血的 NLR 进行试验分析,结果表明 NLR 是颈动脉粥样硬化斑块的存在及其数量的一个强有力的预测指标,并提出在评估颈动脉斑块的存在和数量时,NLR 可作为免疫生物标记物的可能。Yüksel 等人通过对无症状性颈动脉狭窄患者的 NLR 进行研究,结果表明无症状性颈动脉狭窄患者中非钙化斑块较钙化斑块 NLR 值更高,并提出 NLR 的升高可作为评价非钙化颈动脉斑块破裂风险的指标。中国一项基于超声造影的临床研究发现急性缺血性脑卒中患者颈动脉斑块的易损性与循环白细胞相关。人颈动脉内膜切除术标本的组织学分析表明斑块内出血可以将中性粒细胞输送到动脉粥样硬化病变中,导致病变区富集中性粒细胞蛋白酶,这在斑块内出血、斑块脆性和中性粒细胞的浸润间建立了潜在的联系。

3 NLR 与 AS 的可能机制

NLR 与 AS 之间的可能机制:循环中性粒细胞和淋巴细胞可能通过各自的分泌在动脉粥样硬化的病理生理发展中发挥不同的关键作用。

3.1 中性粒细胞对于 AS 的形成和进展的机制

中性粒细胞是血栓形成时最先被激活的白细胞之一。根据经典的白细胞募集级联反应,中性粒细胞通过选择素(如 P-选择素和 E-选择素)在动脉粥样硬化形成初期参与捕获,以血小板依赖的方式被募集到动脉粥样硬化病变中。血小板通过趋化因子与内皮细胞相互作用产生 C-C 基序趋化因子配体 CCL5, CCL5 与中性粒细胞上的 CCR1 和 CCR5 结合激活中性粒细胞,从而促进牢固的粘附。活化的中性粒细胞分泌颗粒蛋白,如髓过氧化物酶(MPO),天青素(AZU)、蛋白酶-3(PR3)和基质金属蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)等,诱导粘附分子的表达和通透性的改变,限制一氧化氮的生物

利用度,共同加重内皮功能障碍。颗粒蛋白沉积在内皮上并在炎症部位分泌,通过激活甲酰肽受体(FPR)募集炎症单核细胞,趋化因子的蛋白水解修饰增强了它们吸引单核细胞的能力。中性粒细胞颗粒蛋白促进巨噬细胞向促炎 M1 表型分化,使得巨噬细胞的吞噬能力增强。 α -防御素与低密度脂蛋白结合可将低密度脂蛋白困在血管壁,并依赖髓过氧化物酶的氧化机制促进泡沫细胞的形成。MPO 在中性粒细胞初级颗粒中大量表达,并在中性粒细胞激活时部分释放。中性粒细胞通过 NADPH 氧化酶和 MPO 产生大量氧自由基,促进氧化型低密度脂蛋白的形成,加重脂质沉积。

在动脉粥样硬化晚期阶段中,中性粒细胞颗粒蛋白主要起着促使斑块由稳定向不稳定形态转变。MPO 依赖的氧化应激和中性粒细胞衍生的基质金属蛋白酶可能诱导内皮细胞凋亡,基底膜的降解,以及随后的内皮细胞脱落。MMP-2 和 MMP-9 在中性粒细胞二级和三级颗粒中含量丰富,攻击内皮下基底膜的重要成员 IV 型胶原,导致纤维帽变薄甚至破裂,并形成大量的细胞碎片、新生的微血管和扩大的坏死核心,进而发生斑块破裂、血栓形成。斑块破裂的数量和中性粒细胞计数的增长呈正相关。中性粒细胞胞外陷阱(NETs)是一种解聚的 DNA 胞外链,其中中性粒细胞排出 nDNA,形成一个支架,用于颗粒蛋白和组蛋白的胞外暴露。Megens 等首次发现 NETs 存在于人和小鼠的动脉粥样硬化病变中,推测这种结构可能在动脉粥样硬化中具有促进炎症和凝血功能。在动脉粥样硬化晚期阶段,不稳定斑块的破裂引起血小板活化、聚集,诱导中性粒细胞释放 NETs,促使血小板聚集,进一步促进血栓形成。

综上所述,中性粒细胞参与斑块破裂、再灌注损伤和斑块重塑,在动脉粥样硬化中起关键作用。

3.2 淋巴细胞对于 AS 的进展的机制

早期动脉粥样硬化病变中含有大量 T 细胞和一些 B 细胞。虽然这些淋巴细胞在疾病的大多数阶段存在于动脉壁,但它们对动脉粥样硬化形成的相对作用尚不清楚。研究表明 B 细胞在免疫调节中能够产生与动脉粥样硬化进展负性相关的抗体,这些抗体对热休克蛋白 60、糖蛋白-2 以及一些自身抗原,如氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、修饰脂蛋白抗原以及链球菌、衣原体等细菌抗原产生特异性。尤其是抗氧化低密度脂蛋白(anti-ox-LDL)抗体及抗修饰脂蛋白自身抗体被证实

可预防动脉粥样硬化, 这表明 B 细胞介导的免疫调节作用对动脉粥样硬化具有保护作用。而在 AS 的形成过程中, 应激诱导的淋巴细胞的重分布以及凋亡均可引起淋巴细胞减少, 进而促进斑块的形成; 另一方面, 在 AS 的发展过程中, 单核细胞和淋巴细胞经常浸润斑块, 淋巴细胞大量的消耗导致淋巴细胞减少。因此, 淋巴细胞减少与 AS 的进展有关。

4 结语

NLR 作为一种新兴的炎症标志物, 具有快速、经济、相对稳定的优势, 能够客观地评价机体的免疫炎症状态, 与动脉粥样硬化的发生、发展有显著的相关性, 而中性粒细胞也成为近年来研究预防动脉粥样硬化的新靶点。在未来, 随着我们对 NLR 在动脉粥样硬化发病机制中的认识不断深入, 很有可能加入以中性粒细胞或淋巴细胞为靶点的新型药物来预防动脉粥样硬化, 为动脉粥样硬化的防治提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] SOEHNLEIN O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2012, 110(6):875.
- [2] C K, G. and W. J L, Atherosclerosis[J]. the road ahead. *Cell*, 2001. 104(4): 503–516.
- [3] AMY S, MAJOR, SERGIO, et al. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice. [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2002. 22(11):1892–1898.
- [4] BHAT T, TELI S, RIJAL J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013,11(1):55–59.
- [5] MAYER FJ, GRUENBERGER D, SCHILLINGER M, et al. Prognostic value of neutrophils in patients with asymptomatic carotid artery disease[J]. *Atherosclerosis*. 2013,231(2):274–280.