



电子、语音版

·综述·

单核细胞高密度脂蛋白胆固醇比值与缺血性脑卒中进展和预后的研究进展

郭星^{1,3}, 许莉莉^{1,3}, 何洪真^{2,3}, 吕佩源³

1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000

2. 河北省医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017

3. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051

摘要:缺血性脑卒中(CIS)是全球范围的公共卫生问题,是我国第一位的致死、致残原因,严重威胁国民健康。近些年越来越多研究集中在新型炎症标志物对心脑血管意外发展及预后的作用上,如果可以早期识别高危因素并采取有效预防或治疗措施,这对患者个人及社会都具有非常重要的意义。单核细胞高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)是近些年新发现的炎症相关生物标志物,临床研究显示,MHR与心血管不良事件的发展及其不良预后显著相关,并且与动脉粥样硬化发生和进展密切相关。本文旨在综述MHR在CIS疾病发展方面的研究进展,为临床早期识别、及时干预、延缓疾病发展提供依据。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(1): 87-90.]

关键词:缺血性脑卒中;单核细胞高密度脂蛋白胆固醇比值;动脉粥样硬化

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.01.018

Research progress of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and its association with ischemic stroke progression and prognosis

GUO Xing^{1,3}, XU Li-Li^{1,3}, HE Hong-Zhen^{2,3}, LV Pei-Yuan³

1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

3. Department of Neurology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Corresponding author: LV Pei-Yuan, Email: peiyuanlu2@163.com

Abstract: Cerebral ischemic stroke is a global public health problem, the leading cause of death and disability in China, and a serious threat to public health. In recent years, studies have focused on the significance of emerging inflammatory markers for the development and prognosis of cardiovascular and cerebrovascular accidents. Early identification of high-risk factors and implementation of effective prevention or treatment measures can be of great significance to patients and society. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) is a newly discovered inflammation biomarker. Clinical studies have shown that MHR is significantly related to the development of adverse events and poor prognosis. MHR is also closely related to the development and progression of atherosclerosis. This paper reviews the research progress of MHR in cerebral ischemic stroke, and provides a basis for clinical early identification and prevention of the disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(1): 87-90.]

Keywords: cerebral ischemic stroke; monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio; atherosclerosis

基金项目:2020河北省高端人才资助项目(83587216);2019河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社:2019-139-5)

收稿日期:2021-08-30;修回日期:2021-12-30

通信作者:吕佩源,主任医师,博士生导师。Email:peiyuanlu2@163.com。

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是全球范围性公共卫生问题,约占脑卒中总数的60%~70%,在人类病死原因中占第2位,而在我国内脑卒中已成为第1位的致残、致死原因,成为威胁国民健康的第一大“杀手”。在CIS的发病机制中血管内皮损伤扮演着重要角色。多种危险因素作用下,血管内皮细胞功能受损,分泌生长因子(growth factor, GF),吸引单核细胞黏附于血管内皮细胞下迁移并转化为巨噬细胞,摄取脂质形成泡沫细胞,加速脂纹病变和动脉粥样斑块形成,血管内皮损伤进程中,巨噬细胞、内皮细胞分泌GF刺激血管平滑肌细胞增生,生成血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF),导致斑块进一步发展,随着斑块增大、钙化、出血、坏死、脱落引起颈动脉或颅内动脉狭窄、闭塞。

高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)最早在20世纪被证实与降低心血管疾病发生率相关^[1],提示一定程度提高血浆HDL-C水平有利于降低心脑血管疾病发生风险。单核细胞高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to high-density lipoprotein ratio, MHR)作为新发现的炎症标记物,近年来被发现其与心脑血管疾病之间存在密切联系。

1 MHR与CIS高危因素的关系

1.1 MHR与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是CIS最常见的病因,单核细胞作为全身炎症反应常见标记物,与动脉粥样硬化发生发展中的关系也被广泛研究。最新一项研究^[2]提到在缺乏切核酸酶V(endonuclease V, ENDOV)的小鼠模型中血管内皮受损时单核细胞向动脉粥样硬化病变募集减少,实验组小鼠较对照组小鼠血管损伤更小。血管内皮细胞损伤时基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)等成分诱导平滑肌细胞增殖,加速颈动脉内中膜增厚,MMP1a作为分泌型胶原酶主要参与动脉粥样硬化斑块形成的促炎反应。Fletcher等^[3]的实验中敲除掉小鼠的MMP1a基因后发现小鼠动脉斑块中单核细胞含量显著减少,并且小鼠动脉斑块总负荷量减少了一半。最新关于超重儿童的研究^[4]中也提到单核细胞PLIN2过表达可能和颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)增厚等动脉疾病的发生相关。另外, Nozawa等^[5]发现在外周循环血液中的单核细胞数与患者动脉斑块的体积及进展程度正相关。

相反,HDL-C作为保护性蛋白,可以抑制单核细胞激活和巨噬细胞迁移,保护血管内皮细胞免受炎症及氧化应激的影响。疾病发生时,HDL-C介导细胞内多余胆固醇外流,延缓动脉硬化斑块形成。相关研究^[6]也证明,HDL-C介导的胆固醇外流受损及低HDL-C导致单核细胞增多促进动脉粥样硬化进展。同时,有证据^[7]表明,药物干预可以改善低HDL-C引起的动脉内中膜低脂质清除

率,延缓动脉硬化斑块形成。此外,张鑫利^[8]等发现HDL组分对内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, ENOS)活化影响作用还可以促进NO合成的恢复,抑制低密度脂蛋白氧化、血小板活化,减缓动脉内血栓形成。这与其他有关炎症反应及脂质代谢异常与动脉粥样硬化发展关系的研究结论一致^[9]。近年来,MHR作为新发现的炎症指标,被认为是动脉粥样硬化性心血管疾病新的血液标志物^[10]。据报道^[11]较高的MHR与动脉粥样硬化发生发展中炎症及氧化应激增强独立相关。其他相关研究^[12]发现,被称为“机体动脉粥样硬化的窗口”的CIMT也与MHR升高相关,并且此研究中MHR正常患者动脉斑块发生率低于MHR升高患者,可以推测MHR在动脉粥样硬化发生风险方面可能有一定预测价值^[13]。

1.2 MHR与高血压

多项研究提出,MHR是心血管意外发生风险及预后的独立预测因素,一项中位数24.6个月的随访研究^[14]也发现,MHR与不良心血管事件风险增加独立相关,有较高MHR的患者具有较低的无事件存活率。Çağdaş等^[15]的研究显示,急性ST段抬高型心肌梗死人群中MHR预测冠状动脉粥样硬化性心脏病严重程度较C反应蛋白及中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)具有更大意义。国外有学者^[16]发现高血压人群CIMT严重程度与外周血细胞中中性粒细胞引起的活性氧的增加相关。这些证据显示,MHR可能与炎症反应、氧化应激及靶器官损伤相关。另外,金红等^[17]的研究显示,收缩压升高在颈动脉斑块发生的诸多预测因子中作用最强,并且在收缩压升高的人群中单发或多发颈动脉斑块的风险是血压正常者的2.51和13.99倍。MHR也可能与高血压存在关联。目前,关于高血压与MHR的研究多围绕高血压并发症与MHR的关系开展。Aydin等^[18]的临床研究结果提示,高血压患者的MHR明显高于健康对照组,并且MHR值越高颈动脉内膜、心脏、肾脏等其他靶器官损伤越严重。Yayla等^[19]在新诊断未经治疗的原发性高血压人群中发现,较高的MHR与动脉弹性受损呈显著相关关系。最近的研究^[20]显示,不同分型高血压患者之间MHR也存在差异,并且高血压合并靶器官损害人群MHR较无器官损害人群高。

2 MHR与CIS病情发生、发展的关系

越来越多研究证明,炎症反应和脂质代谢障碍在动脉硬化不稳定斑块形成过程中至关重要,不稳定性斑块脱落是非腔隙性脑梗死发生的病理基础。卒中发生后,缺血再灌注损伤刺激单核细胞释放炎症因子,进一步加重脑细胞损伤^[21-22]。Bonaventura等^[23]的研究发现,卒中发生后1周内病灶处炎症细胞最丰富。

陈洁霞等^[24]的研究中提到在CIS患者中颈动脉不稳定斑块检出数量是非CIS组的10倍之多,并且MHR在动

脉斑块稳定组和动脉斑块不稳定组之间存在明显差异,提示MHR与CIS发生、发展可能存在密切联系。随后1项基于大样本普通人群的横断面研究^[25]证明,MHR水平与卒中发生之间存在线性关系,并且比传统危险因素具有更高预测价值,是预测CIS发生更优的生物标记物。刘新萍等^[26]进一步研究发现,急性脑梗死患者NIHSS高分组MHR明显升高,提示MHR是急性脑梗死病情严重程度的独立危险因素,而且入院时有较高MHR的患者住院期间发生较重的神经损伤。国外1项关于急性孤立性脑梗死人群的回顾性分析^[27],通过对MHR分组比较发现与第一个四分位数比第三、第四四分位数早期神经功能恶化组分别高4.847倍和5.824倍,提示MHR与急性孤立性脑梗死早期神经功能严重程度相关。但目前关于MHR和缺血性脑卒中疾病进展及神经功能损伤严重程度的研究较少,有待进一步探究。

3 MHR与CIS预后关系

近年来,国内外对于MHR与动脉粥样硬化程度相关性,以及在CIS预后评估等方面的重要价值十分关注。国外1项随访研究^[28]发现,入院时基线单核细胞数与患者脑卒中严重程度及较差的神经功能恢复相关。针对取栓术后患者,Li等^[29]学者采用Kaplan-Meier法对机械取栓术(mechanical embolectomy, MT)后急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者预后不良因素进行研究,较高的MHR值是预测接受MT的AIS患者3个月预后不良的独立危险因素。另1项研究^[30]结果显示,MHR越高AIS静脉溶栓患者短期预后越差。另外,Liu等^[31]发现,入院时较高的MHR与患者较高的改良Rankin量表(mRS)评分密切相关,这一关联尤其在大动脉硬化型CIS患者中明显。除了对于功能预后的研究外,国外学者通过回顾性研究^[32]对照分析发现,发病24 h内AIS患者死亡组MHR较对照组高,且MHR是AIS患者30 d死亡率的独立变量。关于卒中后肺炎的研究也报告入院时具有较高水平MHR可以预测中风后相关肺炎发生率^[29,33]。综合以上研究,可以推测,MHR在预测CIS发展及预后,以及预测机械取栓、药物溶栓后血液再灌注后不良预后的发生方面作用可能是更优于传统危险因素,深入研究MHR与CIS之间的关系,有利于早期识别、预防脑血管意外发生,提高高危因素患者社会生活质量。

4 总结

MHR作为临床易获得指标,与其他检查方法相比具有更便捷、经济、可接受度高的特点,在各级医院均可开展,加之MHR与心脑血管疾病存在密切联系,且优于单核细胞和高密度脂蛋白胆固醇的预测价值^[30]。有望为临床心脑血管疾病危险分层提供更有力依据。但目前关于MHR的研究心血管方向较多,脑血管病与MHR研究较少,还需进一步临床深入研究为MHR在临床上预测疾病

发展、预后、与发病时间之间的关系等提供更多依据。

参 考 文 献

- [1] CASTELLI WP, DOYLE JT, GORDON T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study[J]. *Circulation*, 1977, 55(5): 767-772.
- [2] KONG XY, HUSE C, YANG K, et al. Endonuclease V regulates atherosclerosis through C-C motif chemokine ligand 2-mediated monocyte infiltration[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(14): e020656.
- [3] FLETCHER EK, WANG YL, FLYNN LK, et al. Deficiency of MMP1a (Matrix Metalloprotease 1a) collagenase suppresses development of atherosclerosis in mice: translational implications for human coronary artery disease[J]. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2021, 41(5): e265-e279.
- [4] PISANO E, PACIFICO L, PERLA FM, et al. Upregulated monocyte expression of PLIN2 is associated with early arterial injury in children with overweight/obesity[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327: 68-75.
- [5] NOZAWA N, HIBI K, ENDO M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1384-1391.
- [6] MURPHY AJ, WOOLLARD KJ, HOANG A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response [J]. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2008, 28(11): 2071-2077.
- [7] 胡楠,石岩,于睿,等. 基于网络药理学考察清脂通脉颗粒治疗动脉粥样硬化的可能机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 115-118, 后插31-后插32.
- [8] 张鑫利,王敏,罗光华,等. 高密度脂蛋白-内皮型一氧化氮合酶信号通路在心血管系统中的作用及其影响因素的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(12): 2293-2298.
- [9] LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [10] HE Y, KOTHARI V, BORNFELDT KE. High-density lipoprotein function in cardiovascular disease and diabetes mellitus[J]. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2018, 38(2): e10-e16.
- [11] CANPOLAT U, ÇETIN EH, CETIN S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation[J]. *Clin Appl ThrombHemost*, 2016, 22(5): 476-482.
- [12] 王启平,朱玉华,钱国权. 单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值在评价老年高血压患者颈动脉粥样斑块形成中的意义[J]. *心脑血管病防治*, 2020, 20(6): 579-583.
- [13] SEO WK, KIM YJ, LEE J, et al. Design and rationale of the intima-medial thickness sub-study of the prevention of cardiovascular events in ischemic stroke patients with high risk of cerebral hemorrhage (PICASSO-IMT) study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(9): 1892-1898.
- [14] ZHANG Y, LI S, GUO YL, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular out-

- comes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography[J]. *Ann Med*, 2016, 48(5): 305-312.
- [15] ÇAÇDAŞ 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(1): 23-30.
- [16] WATANABE T, YASUNARI K, NAKAMURA M, et al. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(5): 336-340.
- [17] 金红,王寒梅,庞利,等. 老年人群颈动脉斑块的相关危险因素[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(10): 1075-1078.
- [18] AYDIN E, ATES I, FETTAH ARIKAN M, et al. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(8): 758-764.
- [19] YAYLA KG, CANPOLAT U, YAYLA Ç, et al. A novel marker of impaired aortic elasticity in never treated hypertensive patients: monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2017, 33(1): 41-49.
- [20] KAPLAN IG, KAPLAN M, ABACIOGLU OO, et al. Monocyte/HDL ratio predicts hypertensive complications[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(2): 133-136.
- [21] IADECOLA C, BUCKWALTER MS, ANRATHER J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2777-2788.
- [22] 马竞,何文龙,高重阳,等. 党参多糖介导Nrf2通路对缺氧缺血性脑损伤的抗氧化和神经保护作用[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2019, 37(4): 403-408.
- [23] BONAVENTURA A, LIBERALE L, VECCHIÉ A, et al. Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1967.
- [24] 陈洁霞,李结华,唐海沁. 单核细胞与高密度脂蛋白比值和颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(4): 383-385.
- [25] WANG HY, SHI WR, YI X, et al. Assessing the performance of monocyte to high-density lipoprotein ratio for predicting ischemic stroke: insights from a population-based Chinese cohort[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 127.
- [26] 刘新萍,佺剑非. 急性脑梗死病人单核细胞/高密度脂蛋白比值的临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(6): 973-976.
- [27] BI XW, LIU XQ, CHENG JQ. Monocyte to high-density lipoprotein ratio is associated with early neurological deterioration in acute isolated pontine infarction[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 678884.
- [28] LIBERALE L, MONTECUCCO F, BONAVENTURA A, et al. Monocyte count at onset predicts poststroke outcomes during a 90-day follow-up[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(10): 702-710.
- [29] LI XB, WU F, JIANG C, et al. Novel peripheral blood cell ratios: effective 3-month post-mechanical thrombectomy prognostic biomarkers for acute ischemic stroke patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 56-64.
- [30] 刘红兵,刘凯,裴璐璐,等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值与急性缺血性卒中静脉溶栓短期预后的关系[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(2): 141-145.
- [31] LIU HB, LIU K, PEI LL, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio predicts the outcome of acute ischemic stroke[J]. *J AtherosclerThromb*, 2020, 27(9): 959-968.
- [32] BOLAYIR A, GOKCE SF, CIGDEM B, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52(2): 150-155.
- [33] SUN YM, LU J, ZHENG DN, et al. Predictive value of monocyte to HDL cholesterol ratio for stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(6): 1575-1581.

责任编辑:龚学民