

## 中性粒细胞淋巴细胞比值、血小板淋巴细胞比值与血液透析患者血管内皮功能及左室肥厚的相关性研究

陈蕴, 汤静, 陈安珉, 黄建槐, 夏文亚, 冯锦红\*

(徐州医科大学附属医院肾脏内科, 江苏 徐州 221002)

**摘要:目的** 探讨血液透析(hemodialysis, HD)患者中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)与血管内皮功能、左室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的关系。**方法** 入组维持性HD患者107例,根据左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)结果分为LVH组和非LVH组。彩超测定肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD),根据FMD值分为3组:血管内皮功能良好组、血管内皮功能一般组、血管内皮功能障碍组。收集所有患者的临床数据、生化指标,对影响FMD的因素进行分析。并将HD患者是否发生LVH作为因变量进行二元logistic回归分析。**结果** HD患者中LVH组FMD显著低于非LVH组,收缩压、舒张压、NLR显著高于非LVH组( $P<0.05$ )。血管内皮功能3组间NLR、PLR差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman相关性分析显示FMD与LVMI、糖化血红蛋白、NLR、PLR呈负相关( $P<0.05$ )。以是否血管内皮功能障碍作为因变量,采用二元logistic回归分析显示,年龄、糖化血红蛋白、NLR是其独立危险因素;ROC曲线分析显示,年龄、糖化血红蛋白、NLR预测HD患者发生血管内皮功能障碍的ROC曲线AUC值依次为0.605(95%CI:0.488~0.722)、0.619(95%CI:0.504~0.734)、0.794(95%CI:0.706~0.883),最佳截断值分别为64.00岁、5.85%、3.42,灵敏度分别为38.2%、58.8%、94.1%,特异度分别为17.8%、63.0%、69.9%。以是否发生LVH为因变量,二元logistic回归分析发现NLR是其独立危险因素;ROC曲线分析显示,NLR预测HD患者发生LVH的ROC曲线AUC值为0.671(95%CI:0.567~0.774),最佳截断值为3.49,灵敏度为61.7%,特异度为72.3%。**结论** FMD与HD患者LVMI显著相关,年龄、糖化血红蛋白、NLR是血管内皮功能障碍的独立危险因素,NLR是LVH的独立危险因素。

**关键词:** 血液透析;血管内皮功能;左室肥厚;中性粒细胞淋巴细胞比值;血小板淋巴细胞比值;心血管疾病

**中图分类号:** R540.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2023)06-0439-08

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3882.2023.06.009

## Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio with vascular endothelial function and left ventricular hypertrophy in patients undergoing hemodialysis

CHEN Yun, TANG Jing, CHEN Anmin, HUANG Jianhuai, XIA Wenya, FENG Jinhong\*

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) with vascular endothelial function and left ventricular hypertrophy (LVH) in patients undergoing hemodialysis (HD). **Methods** A total of 107 patients with maintenance HD were enrolled. According to left ventricular mass index (LVMI), they were divided into two groups: a LVH group and a non-LVH group. The flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery was measured by color ultrasound. According to the value of FMD, they were divided into three groups: a good endothelial function group, a common endothelial function group and an endothelial dysfunction group. Their clinical data and biochemical indexes were collected. The influencing factors of FMD were analyzed. The presence of LVH in HD patients was used as the dependent variable for binary logistic regression analysis. **Results** For HD patients, the LVH group showed significantly lower FMD, but higher systolic blood pressure, diastolic blood pressure and NLR than the non-LVH group ( $P<0.05$ ). There were statistical differences in NLR and PLR among the three groups with various vascular endothelial function ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that FMD

\* 通信作者, E-mail: feng\_jh@189.com.cn

was negatively correlated with LVMI, glycosylated hemoglobin, NLR and PLR ( $P < 0.05$ ). With the vascular endothelial dysfunction as a dependent variable, binary logistic regression analysis was conducted, which indicated that age, glycosylated hemoglobin and NLR were the independent risk factors. According to ROC curve analysis, the AUC values of ROC curves for age, glycosylated hemoglobin and NLR in predicting vascular endothelial dysfunction in HD patients were 0.605 (95%CI: 0.488-0.722), 0.619 (95%CI: 0.504-0.734) and 0.794 (95%CI: 0.706-0.883). The optimal cut-off values were 64.00 years old, 5.85%, and 3.42, with a sensitivity of 38.2%, 58.8%, 94.1%, respectively and a specificity of 17.8%, 63.0%, 69.9%, respectively. With the LVH as a dependent variable, binary logistic regression analysis showed that NLR was an independent risk factor. According to ROC curve analysis, the AUC value of ROC curve for predicting LVH in HD patients by NLR was 0.671 (95%CI: 0.567-0.774), where the optimal cut-off value was 3.49, with a sensitivity of 61.7% and a specificity of 72.3%. **Conclusions** FMD is significantly correlated with LVMI in HD patients. Age, HbA1c and NLR are the independent risk factors for vascular endothelial dysfunction, while NLR is the independent risk factors for LVH.

**Key words:** hemodialysis; vascular endothelial function; left ventricular hypertrophy; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; cardiovascular disease

近年来,慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)发病率较高,肾功能不全患者日益增多<sup>[1]</sup>。心肾综合征是一组可同时影响心肾功能的病理生理疾病,重症患者具有较高的病死率,分为5型,其中第IV型为慢性肾-心型,定义为CKD导致心脏损伤、疾病、功能障碍。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生率在CKD人群中高达66.6%,远高于在非CKD人群中的发生率(37.5%)<sup>[2-3]</sup>。血液透析(hemodialysis, HD)患者左室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)发生率很高,并且与患者CVD事件发生及死亡风险增加密切相关<sup>[4]</sup>。而血管内皮功能障碍的发生是许多心血管事件的始动事件,与LVH、心肌梗死、心力衰竭等多种心血管不良事件的发生显著相关<sup>[5]</sup>。最近的研究表明血管内皮功能障碍及LVH的发生与CKD患者的微炎症状态有关<sup>[6]</sup>,而中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)是最近发现的新型炎症状态标志物,并且NLR、PLR水平与多种CKD相关并发症有相关性<sup>[7-8]</sup>。既往多在高血压人群中研究其与血管内皮功能障碍及LVH的相关性,关于NLR、PLR与透析人群血管内皮功能及LVH的相关性研究较少;因而本研究纳入了这些新型炎症指标进行分析,旨在探讨HD患者的血管内皮功能障碍及LVH的危险因素,以期指导临床诊疗,减少CVD事件及死亡的发生。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2021年1月—2022年4月在徐州医科大学附属医院行规律维持性HD治疗的患

者107例。记录所有患者的临床资料。纳入标准:①年龄18岁以上;②明确诊断为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)( $eGFR \leq 15$  ml/min);并行维持性HD治疗 $\geq 3$ 个月;③透析次数为每周3次,每次4h;④患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并有心衰、严重心脏瓣膜病变;②合并活动性感染;③恶性肿瘤;④双侧上肢均有动静脉瘘者;⑤临床资料不全。

### 1.2 方法

1.2.1 血标本收集 清晨空腹、HD治疗前留取血标本,检测各项血生化指标:血常规,计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR);血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖、血磷(P)、血钙(Ca),计算校正钙[ $Ca + (40 - \text{血清白蛋白}) \times 0.02$ ];低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、甘油三酯(TG)等。

1.2.2 血管内皮功能测定 患者取仰卧位,并裸露无动静脉瘘侧上肢,上肢外展 $15^\circ$ ,掌心向上,经二维超声成像对肱动脉进行观察。以患者肘上2~15 cm的肱动脉为探测目标,在患者前臂处绑缚血压计,静卧休息10 min,在患者血管处于舒张末期时,对患者的肱动脉内径进行测量,在测量部位做标记。将血压计加压到250 mmHg,维持4~5 min后放气,在放气后60~90 s在同一位置对患者肱动脉反应性充血内径值进行记录。计算肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD) = (肱动脉充血后直径 - 基础直径) / 基础直径  $\times 100\%$ 。

1.2.3 左室壁厚度 患者取左侧卧位,根据美国超

声协会标准行心脏 M 型超声及二维超声检查,收集患者室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST)、左室舒张末期内径 (left ventricular diastolic diameter, LVDd)、左室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, PWT) 等。计算左心室质量 (left ventricular mass, LVM) =  $0.8 \times 1.04 \times [(IVST + LVDd + PWT)^3 - LVDd^3] + 0.6$ 。左室质量指数 (LVMI) = LVM/BSA。LVH 定义<sup>[9]</sup>为男性 LVMI  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup>,女性 LVMI  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup>。

1.2.4 分组方法 根据 FMD 结果将患者分为 3 组:血管内皮功能良好组 (FMD > 10%) (n = 47)、血管内皮功能一般组 (6% < FMD  $\leq$  10%) (n = 26)、血管内皮功能障碍组 (FMD  $\leq$  6%) (n = 34)<sup>[10]</sup>。根据 LVMI 值分为 LVH 组 (n = 60) 和非 LVH 组 (n = 47)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组之间的比较采用方差分析,2 组间比较采用 *t* 检验;如数据不服从正态分布,则以 M(Q1, Q3) 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料使用例 (%) 表示,

组间比较采用  $\chi^2$  检验。使用 Spearman 相关性分析法对连续性数值变量进行分析。采用 logistic 回归分析法寻找血管内皮功能、LVH 的独立影响因素。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究人群基本资料 107 例 HD 患者中男 64 (59.8%) 例,女 43 (40.2%) 例;平均年龄 (52.79  $\pm$  14.34) 岁;透析龄为 50.00 (26.00, 68.50) 个月。其中原发病为慢性肾小球肾炎 41 例 (38.3%),糖尿病肾病 24 例 (22.4%),高血压肾病 16 例 (15.0%),多囊肾 10 例 (9.3%),肾病综合征 3 例 (2.8%),其他 13 例 (12.1%)。

2.2 左室肥厚与非左室肥厚组临床及实验室指标比较 LVH 组 FMD 明显低于非 LVH 组 (*P* < 0.05); LVH 组收缩压、舒张压、NLR 较非 LVH 组明显升高 (*P* < 0.05)。2 组间 PLR、血校正钙、P、空腹血糖、HbA1c、血脂、血红蛋白 (Hb)、PTH 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 血液透析患者 LVH 组与非 LVH 组比较

指标	LVH 组 (n=60)	非 LVH 组 (n=47)	<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)	50.77 $\pm$ 14.79	55.36 $\pm$ 13.44	-1.679	0.096
性别 [例 (%)]			0.563	0.453
男	34 (56.7)	30 (63.8)		
女	26 (43.3)	17 (36.2)		
透析龄 (月)	49.5 (25.5, 70)	50 (28, 66)	-0.628	0.530
高血压 [例 (%)]	53 (88.3)	39 (83.0)	0.627	0.428
糖尿病 [例 (%)]	16 (26.7)	17 (36.2)	1.116	0.291
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.28 (20.02, 27.03)	23.01 (21.18, 25.76)	-0.075	0.940
收缩压 (mmHg)	148.18 $\pm$ 23.64	136.19 $\pm$ 20.62	2.753	0.007
舒张压 (mmHg)	88.02 $\pm$ 14.54	81.04 $\pm$ 13.84	2.515	0.013
FMD (%)	8.54 (4.73, 12.57)	11.43 (5.85, 15.85)	-2.100	0.036
白蛋白 (g/L)	41.0 (37.3, 44.3)	40.9 (38.0, 43.2)	-0.100	0.920
血红蛋白 (g/L)	102.27 $\pm$ 18.83	107.32 $\pm$ 18.33	-1.393	0.166
尿素 (mmol/L)	26.09 $\pm$ 10.31	23.95 $\pm$ 8.64	1.139	0.257
肌酐 ( $\mu$ mol/L)	822.08 $\pm$ 290.08	827.11 $\pm$ 326.94	-0.084	0.933
尿酸 ( $\mu$ mol/L)	355.65 $\pm$ 111.22	341.79 $\pm$ 103.44	0.660	0.511
血磷 (mmol/L)	1.88 $\pm$ 0.60	1.82 $\pm$ 0.54	0.472	0.638
血校正钙 (mmol/L)	2.11 $\pm$ 0.23	2.12 $\pm$ 0.15	-0.077	0.938

续表 1

指标	LVH 组( <i>n</i> =60)	非 LVH 组( <i>n</i> =47)	<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i>	<i>P</i>
空腹血糖(mmol/L)	4.94(4.43,5.98)	5.43(4.47,7.06)	-1.519	0.129
糖化血红蛋白(%)	5.8(5.4,6.3)	5.8(5.3,6.5)	-0.346	0.730
甘油三酯(mmol/L)	1.30±0.65	1.42±0.72	-0.911	0.364
HDL(mmol/L)	0.93(0.77,1.11)	0.88(0.74,1.13)	-0.687	0.492
LDL(mmol/L)	2.15±0.89	2.07±0.73	0.543	0.589
PTH(ng/L)	259.45(104.33,417.18)	198.95(130.55,484.48)	-0.593	0.553
NLR	4.28(2.86,5.47)	2.80(2.46,3.64)	-3.026	0.002
PLR	173.75(115.87, 205.73)	147.69(114.18, 186.74)	-1.102	0.271

1 mmHg=0.133 kPa

2.3 不同血管内皮功能情况组的临床及实验室指标比较 107 例 HD 患者根据 FMD 分组,血管内皮功能良好组 47 例、血管内皮功能一般组 26 例、血管

内皮功能障碍组 34 例,3 组患者的 NLR、PLR 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其余生化指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 血管内皮功能不同程度组临床、生化指标比较

指标	血管内皮功能障碍 ( <i>n</i> =34)	血管内皮功能一般 ( <i>n</i> =26)	血管内皮功能良好 ( <i>n</i> =47)	<i>F</i> / $\chi^2$ / <i>H</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	56.41±14.56	49.19±16.84	52.15±12.25	1.987	0.142
性别[例(%)]				3.454	0.178
男	21(61.8)	19(73.1)	24(51.1)		
女	13(38.2)	7(26.9)	23(48.9)		
透析龄(月)	54.5(43.5,71.25)	50.0(21.75,71.75)	48.0(21,63.5)	3.165	0.205
高血压[例(%)]	29(85.3)	21(80.8)	42(89.4)	1.045	0.593
糖尿病[例(%)]	10(29.4)	6(23.1)	17(36.2)	1.393	0.498
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.62±3.92	23.39±4.64	24.14±5.55	0.229	0.796
收缩压(mmHg)	144.21±22.30	145.27±24.88	140.68±22.83	0.405	0.668
舒张压(mmHg)	84.71±15.44	85.27±14.74	84.96±14.19	0.011	0.989
白蛋白(g/L)	41.1(37.4,45.0)	41.0(38.4,44.2)	40.9(36.9,42.8)	1.511	0.470
尿素(mmol/L)	25.77±9.80	25.83±9.55	24.32±9.69	0.305	0.738
肌酐(μmol/L)	910.41±358.23	806.23±245.41	771.98±285.62	2.132	0.124
尿酸(μmol/L)	357.59±114.04	341.58±103.02	348.17±107.20	0.167	0.846
血磷(mmol/L)	1.98±0.63	1.73±0.48	1.82±0.57	1.395	0.252
血校正钙(mmol/L)	2.13±0.22	2.09±0.21	2.12±0.19	0.222	0.801
空腹血糖(mmol/L)	4.65(4.40,6.14)	4.89(4.45,5.50)	5.60(4.60,7.06)	4.701	0.095
糖化血红蛋白(%)	5.9(5.4,6.8)	5.6(5.2,6.0)	5.8(5.4,6.3)	4.761	0.093
甘油三酯(mmol/L)	1.43±0.67	1.25±0.61	1.35±0.73	0.517	0.598
HDL(mmol/L)	0.86(0.72,1.13)	0.87(0.78,0.99)	0.92(0.76,1.15)	0.354	0.838

续表 2

指标	血管内皮功能障碍 (n=34)	血管内皮功能一般 (n=26)	血管内皮功能良好 (n=47)	F <sub>χ<sup>2</sup>/H</sub>	P
LDL(mmol/L)	2.02±0.71	2.27±0.75	2.10±0.94	0.689	0.505
PTH(ng/L)	278.9(138.1,522.7)	192.3(106.1,338.8)	284.6(119.0,451.3)	1.348	0.510
NLR	4.65(3.60,5.84)*#	3.51(2.64,4.82)	2.64(2.21,3.21)	28.621	<0.001
PLR	186.31(157.78,216.83)*	155.83(118.53,193.68)	134.00(98.34,177.10)	12.568	0.002

2.4 血液透析患者血管内皮功能的相关性分析  
在 Spearman 相关性分析中,HD 患者 FMD 与 LVMI ( $r=-0.352, P<0.001$ )、HbA1c ( $r=-0.219, P=0.023$ )、NLR ( $r=-0.506, P<0.001$ )、PLR ( $r=-0.353, P<0.001$ )呈负相关,与年龄、透析龄、BMI、收缩压、舒张压、白蛋白、尿素、肌酐、尿酸、血校正钙、磷、空腹血糖、甘油三酯、HDL、LDL、PTH 无关( $P>0.05$ )。

2.5 血液透析患者血管内皮功能障碍的危险因素分析  
以 HD 患者是否有血管内皮功能障碍为因变量,调整性别、透析龄后,二元 logistic 回归分析显示年龄、NLR、HbA1c 为血管内皮功能障碍的独立危险因素(表 3)。年龄诊断 HD 患者血管内皮功能障碍

的 AUC 为 0.605(95%CI:0.488~0.722), $P=0.083$ ,最佳截断值为 64 岁,灵敏度为 38.2%,特异度为 17.8%;NLR 诊断 HD 患者血管内皮功能障碍的 AUC 为 0.794(95%CI:0.706~0.883), $P<0.001$ ,最佳截断值为 3.42,灵敏度为 94.1%,特异度为 69.9%;HbA1c 诊断 HD 患者血管内皮功能障碍的 AUC 为 0.619(95%CI:0.504~0.734), $P=0.049$ ,最佳截断值为 5.85%,灵敏度为 58.8%,特异度为 63.0%;年龄、NLR、HbA1c 联合诊断 HD 患者血管内皮功能障碍的 AUC 为 0.788(95%CI:0.694~0.883), $P<0.001$ ,最佳截断值为 0.535,灵敏度为 55.9%,特异度为 93.2%(图 1)。

表 3 血液透析患者血管内皮功能障碍的多因素 logistic 回归分析

指标	B	S. E.	Wald	P	OR(95%CI)
年龄(岁)	0.039	0.018	4.939	0.026	1.040(1.005,1.077)
性别(男)	0.458	0.540	0.719	0.396	1.581(0.549,4.557)
透析龄(月)	0.001	0.005	0.050	0.823	1.001(0.992,1.010)
空腹血糖(mmol/L)	-0.190	0.106	3.190	0.074	0.827(0.671,1.019)
糖化血红蛋白(%)	0.490	0.192	6.491	0.011	1.632(1.120,2.380)
NLR	0.322	0.153	4.426	0.035	1.380(1.022,1.862)
PLR	0.004	0.004	1.423	0.233	1.004(0.997,1.012)

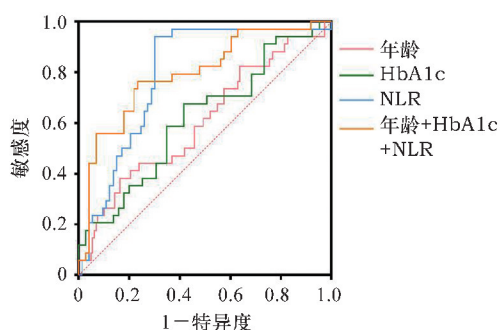


图 1 各指标预测血液透析患者血管内皮功能障碍的 ROC 曲线

2.6 血液透析患者左室肥厚的危险因素分析  
以 HD 患者是否发生 LVH 为因变量,调整年龄、性别、透析龄后,二元 logistic 回归分析发现 NLR 是血液透析患者左室肥厚的独立危险因素(表 4)。NLR 诊断 HD 患者左室肥厚的 AUC 为 0.671(95%CI:0.567~0.774), $P=0.002$ ,最佳截断值为 3.49,灵敏度为 61.7%,特异度为 72.3%(图 2)。

表4 血液透析患者左室肥厚的多因素 logistic 回归分析

指标	B	S. E.	Wald	P	OR(95%CI)
年龄(岁)	-0.021	0.018	1.385	0.239	0.979(0.946,1.014)
性别(男)	-0.566	0.457	1.534	0.215	0.568(0.232,1.390)
透析龄(月)	0.005	0.005	0.851	0.356	1.005(0.995,1.015)
收缩压(mmHg)	0.027	0.014	3.652	0.056	1.027(0.999,1.056)
舒张压(mmHg)	0.001	0.024	0.003	0.960	1.001(0.956,1.049)
NLR	0.421	0.142	8.772	0.003	1.523(1.153,2.012)

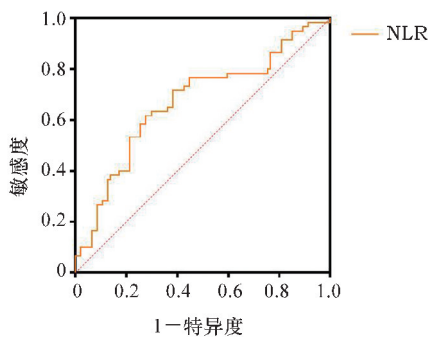


图2 NLR 预测血液透析患者左室肥厚的 ROC 曲线

### 3 讨论

本研究发现维持性 HD 患者的 FMD 与 LVMI 显著相关,年龄、NLR、糖化血红蛋白是血管内皮功能障碍的独立危险因素,NLR 是左室肥厚的独立危险因素。

我国 CKD 发病率约 10.8%<sup>[1]</sup>,而 CKD 患者的 CVD 患病率是一般人群的 2 倍,并且 CVD 患病率随着年龄和肾功能丧失而增加,在 ESRD 中,心血管合并症总体患病率高达 70.6%<sup>[2]</sup>。肾小球滤过率降至  $60 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1.73 \text{ m}^{-2}$  以下时,心血管危险因素(如高血压、容量超负荷、贫血、钙磷代谢异常和尿毒症毒素蓄积等)开始进展,这些因素导致炎症、氧化应激,引起心肌损伤、内皮功能障碍、血管钙化和心肌纤维化,进而级联反应表现在大血管水平上,伴随心肌收缩力降低、左心室肥厚和(或)扩张,进而出现心力衰竭<sup>[11]</sup>。与一般人群相比,HD 治疗 ESRD 患者的死亡率非常高,其中 CVD 是死亡的主要原因<sup>[12]</sup>。LVH 定义为左心室质量升高,可能是由于壁厚增加或左心室腔增大,或两者兼而有之。LVH 在 HD 患者中很常见,与其心血管事件的发生紧密相关<sup>[4]</sup>。LVH 的病因除了高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化等传统危险因素外,还有血管

内皮功能障碍、尿毒症毒素蓄积、容量超负荷、钙磷代谢异常等尿毒症相关危险因素<sup>[13]</sup>。

血管内皮细胞是排列在血管内表面的一层细胞,生理状态下内皮细胞通过自分泌、旁分泌、内分泌等方式分泌血管活性因子,调节脉管系统稳态,维持血管张力,并参与血小板活化、白细胞黏附、平滑肌细胞增殖等多种生理过程。血液流动作用于血管壁的剪切应力使细胞内  $\text{Ca}^{+}$  浓度增加,激活内皮 NO 合酶(eNOS),产生一氧化氮(NO),介导内皮依赖性血管舒张;氧化应激及炎症等病理条件下,四氢叶酸、L-精氨酸缺乏、eNOS 谷胱甘肽化、乙酰化、锌指结构破坏等多种机制作用导致 eNOS 功能失调,其不再生成 NO,而是产生超氧阴离子( $\text{O}^{2-}$ )(即 eNOS 脱耦联),NO 生物利用度下降、氧化应激增加,导致或加重内皮功能障碍,这是许多心血管疾病的始动事件<sup>[14]</sup>。本研究中相关性分析显示 FMD 与 LVMI 呈负相关,既往许多研究也表明血管内皮功能与 LVH 显著相关<sup>[5,15]</sup>,并且血管内皮功能障碍与 CKD 患者 CVD 事件发生及死亡风险升高显著相关。小鼠实验发现血管内皮及心肌细胞中的 NADPH 氧化酶-4(NOX-4)缺乏与血管内皮功能障碍及心肌重塑有关<sup>[16]</sup>,这可能是血管内皮功能障碍与 LVH 发生的共同机制之一。

CKD 进展与 NOX 表达增加平行,而 NOX 是内皮细胞产生活性氧(ROS)的一种重要酶复合物,研究表明 CKD 患者的氧化应激与炎症标志物升高显著相关<sup>[17]</sup>。炎症在血管内皮功能损害及 LVH 的发生发展中起着重要作用。CKD 患者由于促炎因子的排出减少、尿毒症毒素蓄积、导管刺激、血液与透析膜接触等,导致机体微炎症状态<sup>[18]</sup>,对血管内皮细胞功能造成不同程度的损伤,引起心肌纤维化、心肌重塑等的发生。

本研究发现 NLR 的升高是 HD 患者血管内皮功能障碍及 LVH 的独立危险因素。NLR,即中性粒

细胞/淋巴细胞比值,是一种新型指标,可以反映患者的炎症状态,中性粒细胞升高和(或)淋巴细胞减少均可使 NLR 升高<sup>[19]</sup>。国外的一项纳入 1 816 名健康人群的横断面研究中,单因素分析发现 NLR 与血管内皮功能障碍有关,而在调整年龄、高血压、血脂异常、糖尿病、肾小球滤过率后,NLR 仍与血管内皮功能显著相关<sup>[20]</sup>。Solak 等<sup>[21]</sup>的研究显示在 CKD 3—5 期患者中 NLR 水平与血管内皮功能呈负相关。本研究中相关性分析也发现了 NLR 与 FMD 呈负相关,并且 NLR 是 HD 患者血管内皮功能障碍的独立危险因素,这与既往研究结果一致。血管内皮受损时,积聚大量的炎症介质,促进炎症反应的进展,而炎症反应又进一步加重血管内皮损伤,形成恶性循环。Xia 等<sup>[22]</sup>研究发现 B 细胞功能缺陷的 JHT 小鼠的主动脉中中性粒细胞升高,eNOS 表达较野生型对照小鼠低,血管 NO 生成减少,血管内皮功能障碍,血管扩张功能异常;而在使用特异性抗体耗竭中性粒细胞后,JHT 小鼠血管扩张功能恢复;此外在 JHT 小鼠接受 B 淋巴细胞 2 周后,其血管功能亦显著改善。该实验证明了中性粒细胞及淋巴细胞在血管舒缩功能调节中的作用,这可能也是本研究 NLR 是血管内皮功能的独立危险因素的原因所在。此外,PLR 也是一种新型炎症标志物,既往在肺血栓栓塞人群的研究中发现了 NLR、PLR 与该人群的血管内皮功能有关<sup>[23]</sup>。本研究发现 PLR 与 FMD 呈负相关,但是多因素分析时,PLR 并非血管内皮功能的独立危险因素,可能与纳入人群差异性有关,需要更大样本的研究证实其相关性。

Tang 等<sup>[24]</sup>证实中性粒细胞与血管紧张素 II 诱导的心脏肥大和功能障碍有关,并且输注中性粒细胞会加重小鼠的心脏肥大和功能障碍。而 Wang 等<sup>[25]</sup>的研究发现中性粒细胞耗竭可减少小鼠压力超负荷引起的心脏肥大和功能障碍。在 Takahashi 等<sup>[26]</sup>的研究中,NKT 淋巴细胞缺陷会加剧横纹肌收缩诱导的心肌重塑。这些动物实验证实了中性粒细胞及淋巴细胞与心室肥大的相关性。而在临床研究中,Shi 等<sup>[27]</sup>发现白细胞总数及中性粒细胞计数增加均与高血压患者的 LVMI 增加有关。Lin 等<sup>[28]</sup>研究了 B 淋巴细胞群在老年 CKD 患者的心脏重塑中的作用,发现 B 淋巴细胞与患者 IVST、LVMI 等心室肥厚相关指标呈负相关。Yu 等<sup>[29]</sup>在对高血压人群的研究中,多因素 logistic 回归分析发现年龄、BMI、收缩压、NLR 与 LVH 独立相关;该研究还通过 ROC 曲线分析了 NLR 及传统炎症指标 CRP 对左室肥厚

的预测效能,最终发现 NLR(AUC 为 0.593,95%CI: 0.536~0.650, $P=0.002$ )与 CRP(AUC 为 0.599,95%CI:0.542~0.655, $P=0.001$ )对 LVH 的诊断效能相近。本研究结果显示 NLR 是 HD 患者 LVH 的独立危险因素,这与既往研究结果一致。炎症可直接或间接导致 LVH 的发生,CKD 患者慢性炎症状态导致血管内皮功能障碍,血管舒缩功能异常,外周血管阻力增加,增加心脏后负荷,导致心肌耗氧量增加,促进心肌重塑。此外,各种炎症因子激活并上调心肌损伤或机械应力的反应,促进心肌细胞肥大、胶原沉积、心肌纤维化的发生<sup>[30]</sup>。

总之,本研究发现 NLR 是 HD 患者血管内皮功能障碍及 LVH 的独立危险因素,NLR 作为一种简单、相对廉价且普遍可用的检测方法,可能成为血管内皮功能和 LVH 的评价指标,有利于监测 HD 患者血管内皮功能障碍及 LVH,并采取早期治疗措施,降低心血管事件的发生率。

本研究中并未发现空腹血糖与血管内皮功能存在相关性,但是发现糖化血红蛋白与血管内皮功能呈负相关,并且多因素分析中糖化血红蛋白是 HD 患者血管内皮功能障碍的独立危险因素。糖化血红蛋白反映的是过去 3 个月的血糖控制情况,提示 HD 患者血管内皮功能与慢性高血糖状态有关。但是本研究中糖化血红蛋白并非左室肥厚的独立危险因素,可能与纳入人群的差异性有关。

综上所述,HD 患者的 NLR 水平与血管内皮功能及 LVH 密切相关,监测 NLR 可能有助于判断 HD 患者心血管疾病发生的风险。此外,年龄及糖化血红蛋白也是 HD 患者血管内皮功能的独立危险因素,提示控制血糖水平,改善慢性高血糖状态可能改善 HD 患者血管内皮功能障碍。但是本研究的样本量有限,且属于横断面研究,无法确定 HD 患者 NLR、糖化血红蛋白与血管内皮功能、LVH 之间的因果关系;指标的选择也具有一定的局限性,易受其他混杂因素的影响;故本研究的观点仍需要大样本的前瞻性研究来进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] Zhao WB, Li JQ, Zhang XH, et al. Apolipoprotein B and renal function: A cross-sectional study from the China health and nutrition survey[J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 110.
- [2] Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US renal data system 2020 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(4 Suppl 1): A7-A8.
- [3] Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, et al. Epidemiology and risk

- of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*,2022,18(11):696-707.
- [4] Sayin BY, Oto A. Left ventricular hypertrophy: etiology-based therapeutic options[J]. *Cardiol Ther*,2022,11(2):203-230.
- [5] Cao C, Hu JX, Dong YF, et al. Association of endothelial and mild renal dysfunction with the severity of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(4): 501-508.
- [6] Diaz-Ricart M, Torramade-Moix S, Pascual G, et al. Endothelial damage, inflammation and immunity in chronic kidney disease[J/OL]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(6):361.
- [7] 何家燕, 廖琳, 唐金城, 等. 血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值与慢性肾脏病关系的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(3): 214-218.
- [8] Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1058.
- [9] Zhao XJ, Zhu L, Jin WY, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometry in Chinese chronic hemodialysis patients: The prevalence and determinants[J/OL]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 55.
- [10] 丁浩, 危志强, 印荻, 等. 腹透患者残肾功能与血管内皮功能的相关性[J]. *广东医学*, 2017, 38(20): 3134-3137.
- [11] Minciunescu A, Genovese L, DeFilippi C. Cardiovascular alterations and structural changes in the setting of chronic kidney disease: A review of cardiorenal syndrome type 4[J/OL]. *SN Compr Clin Med*, 2023, 5(1): 15.
- [12] Chisavu LA, Apostol A, Pop GN, et al. Exploring the relation between mortality and left ventricular structure and function in stable hemodialysis treated patients, a longitudinal multicenter cohort study[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12694.
- [13] Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0192895.
- [14] 王妍琦, 王其新. 内皮型一氧化氮合酶脱偶联分子机制[J]. *微循环学杂志*, 2018, 28(2): 66-69.
- [15] Poulikakos D, Ross L, Recio-Mayoral A, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(1): 56-61.
- [16] Zhang M, Mongue-Din H, Martin D, et al. Both cardiomyocyte and endothelial cell Nox4 mediate protection against hemodynamic overload-induced remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(3): 401-408.
- [17] Düsing P, Zietzer A, Goody PR, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. *J Mol Med*, 2021, 99(3): 335-348.
- [18] 燕涵, 孙东. 非透析慢性肾脏病患者的超敏 C-反应蛋白水平和血红蛋白水平的相关性探究[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(12): 899-901.
- [19] 夏文亚, 甘言刚, 陈安琪, 等. SH、NLR、肌酐和 CRP 对新冠肺炎患者并发 AKI 的预测价值[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(10): 753-758.
- [20] Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects[J]. *Nefrologia*, 2016, 36(4): 397-403.
- [21] Solak Y, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(4): 532-540.
- [22] Xia N, Hasselwander S, Reifenberg G, et al. B lymphocyte-deficiency in mice causes vascular dysfunction by inducing neutrophilia[J/OL]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1686.
- [23] Kurtipek E, Büyükerzi Z, Büyükerzi M, et al. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary thromboembolism: Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(1): 78-82.
- [24] Tang XM, Wang PW, Zhang RL, et al. KLF<sub>2</sub> regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3): e147191.
- [25] Wang Y, Sano S, Oshima K, et al. Wnt5a-mediated neutrophil recruitment has an obligatory role in pressure overload-induced cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2019, 140(6): 487-499.
- [26] Takahashi M, Kinugawa S, Takada S, et al. The disruption of invariant natural killer T cells exacerbates cardiac hypertrophy and failure caused by pressure overload in mice[J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(3): 489-501.
- [27] Shi HT, Chu HX, Lv ZY, et al. Association of white blood cell counts with left ventricular mass index in hypertensive patients undergoing anti-hypertensive drug therapy[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1566-1571.
- [28] Lin JS, Tang B, He GY, et al. B lymphocytes subpopulations are associated with cardiac remodeling in elderly patients with advanced chronic kidney disease[J/OL]. *Exp Gerontol*, 2022, 163: 111805.
- [29] Yu XF, Xue YC, Bian B, et al. NLR-a simple indicator of inflammation for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(2): 373-379.
- [30] Kleiner JL, Köpke O, Faron A, et al. Characterization of transverse aortic constriction in mice based on the specific recruitment of leukocytes to the hypertrophic myocardium and the aorta ascendens[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 1376859.

收稿日期: 2023-01-17 修回日期: 2023-05-05

本文编辑: 程春开