本文引用格式：张金飞，武林松，胡俊顶，等.单核细胞计数/高密度脂蛋白与下肢深静脉血栓的相关性[J].安徽医学，2023，44(10)：1203-1207.**DOI：10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.012**

·临床医学·

单核细胞计数/高密度脂蛋白与下肢深静脉血栓的相关性

张金飞 武林松 胡俊顶 张超学

［**摘 要**］ **目的** 探讨单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇(MHR)与下肢深静脉血栓(LEDVT)的相关性及其对血栓形成后综合征(PTS)的预测价值。 **方法** 选取2018年10月至2019年10月于安徽医科大学附属阜阳人民医院住院治疗的LEDVT患者184例为LEDVT组，根据血栓类型分为周围型、混合型和中央型，根据超声评分将其血管损伤程度分为轻度、中度、重度，根据Villalta评分评价是否发生PTS。收集患者临床资料，并计算MHR水平。选取健康体检者52例为对照组。分析MHR与LEDVT的相关性及其对PTS的预测价值。 **结果** 与对照组相比，LEDVT组MHR升高($P<0.05$)。MHR在轻、中和重度血管损伤患者中逐渐升高($P<0.05$)，在周围型、混合型和中央型患者中逐渐升高($P<0.05$)，与超声评分呈正相关($r=0.882$，$P<0.05$)，是LEDVT的危险因素(偏回归系数=6.548，95%CI：5.971~7.125，$P<0.05$)。MHR临界值为0.325时，预测LEDVT的灵敏度为64.13%，特异度为65.38%，曲线下面积(AUC)为0.754(95%CI：0.688~0.813，$P<0.05$)；MHR临界值为0.455时，预测PTS的灵敏度为78.00%，特异度为83.08%，AUC为0.838(95%CI：0.770~0.907，$P<0.05$)。 **结论** MHR能有效判断LEDVT严重程度，对LEDVT患者是否发生PTS有预测价值。

［**关键词**］下肢深静脉血栓；单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值；血管损伤程度；血栓形成后综合征
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.012

下肢深静脉血栓(lower extremity deep venous thrombosis，LEDVT)是血液瘀滞于下肢深静脉中导致静脉腔阻塞，血液回流受阻的障碍性疾病[1]。血栓形成后综合征(post-thrombosis syndrome，PTS)及肺栓塞为其最严重的2种并发症，具有较高的致死及致残率[2]。LEDVT形成原因复杂[3]，炎症反应在其发生发展中具有重要作用。单核细胞(monocyte，Mo)计数/高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol，HDL-c)比值(Mo count/HDL-c ratio，MHR)作为一种新型炎症标志物，已在多种疾病中得到应用[4-7]。而MHR与LEDVT的相关性及其对PTS的预测价值相关研究较少。该研究回顾性分析LEDVT患者MHR、Mo计数、HDL-c水平等临床资料，探究其与血管损伤严重程度和PTS发生情况的相关性，以期为LEDVT的临床诊疗和预防提供依据。

1 资料与方法

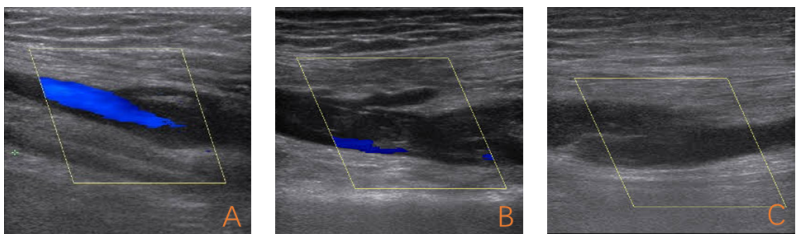
1.1 一般资料 选取2018年10月至2019年10月于安徽医科大学附属阜阳人民医院住院治疗的LEDVT患者184例为LEDVT组，依据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》[8]中的诊断标准对LEDVT进行诊断，其中女性89例，男性95例，年龄25~88岁，平均(63.54±12.38)岁。排除标准：①存在肝、心、肾功能不全或多脏器功能衰竭，不能有效控制者；②存在免疫性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病或器官移植者；③合并妊娠、血管畸形或患有精神疾病者；④近期内感染或接受输血者。选取同期52例至安徽医科大学附属阜阳人民医院健康体检者为对照组，其中女性18例，男性34例，年龄32~67岁，平均(49.37±7.65)岁。本研究通过安徽医科大学附属阜阳人民医院伦理审查(医伦理审查[2021]7号)。

1.2 资料收集 收集患者年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压史以及饮酒史等一般资料。记录患者入院24小时内天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase，AST)、肌酐(creatinine，Cr)、尿酸(uric acid，UA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)、Mo计数、红细胞(red blood cell，RBC)计数、白细胞(white blood cell，WBC)计数、中性粒细胞(neutrophil，Neu)计数、淋巴细胞(lymphocyte，Lym)计数、血红蛋白(hemoglobin，Hb)、血小板(platelet，PLT)计数、三酰甘油(triglyceride，TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol，LDL-c)、HDL-c及总胆固醇(total

基金项目：安徽省重点研究与开发计划(编号：202004j07020031)
作者单位：230022 安徽合肥 安徽医科大学第一附属医院超声医学科(张金飞，张超学)
236000 安徽阜阳 安徽医科大学附属阜阳人民医院超声医学科(张金飞，武林松)，血管外科(胡俊顶)
通信作者：张超学，zcxay@163.com

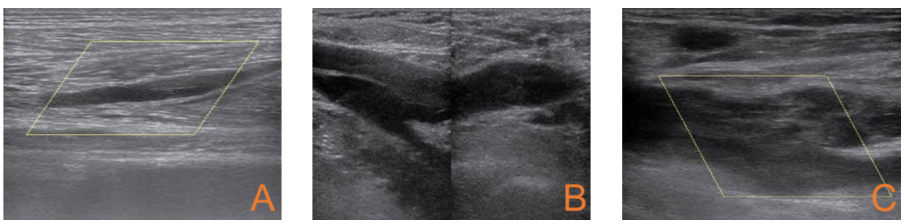
cholesterol,TC)等结果。

1.3 仪器及检查方法 超声检查由具有丰富经验的超声科医师根据《血管超声检查指南》[9]中的要求,采用 LOGIQ E9 彩色多普勒声像仪(GE 公司),选择 ML6-15 探头完成。收集超声影像资料过程中,使用武国良等[10]提出的下肢深静脉评分框架,对患者的血管损伤程度进行超声评分。评分时,首先由 2 位具有 5 年以上临床经验的超声医师进行独立评分,若所得评分结果存在差异,则由第 3 位高年资超声科医师进行判断。根据超声评分结果进行严重程度分组(3、4 分为轻度组,5、6 分为中度组,7、8 分为重度组)(图 1)。基于患者下肢深静脉血栓类型,将其分为周围型、混合型、中央型(图 2)。查阅 2 个月后按时复诊患者资料并进行 Villalta 评分[11],评估 PTS 发生情况,0~4 分为无 PTS 发生,≥5 分为有 PTS 发生。



注:A示血管损伤血栓负荷轻度,不能完全压闭,血流有充盈缺损;B示血管损伤血栓负荷中度,不能完全压闭,血流有充盈缺损;C示血管损伤血栓负荷重度,不能压闭,无血流充盈。

图 1 超声检测下肢静脉血栓严重程度



注:A示胫后静脉血栓(周围型);B示腘静脉与股静脉血栓(混合型);C示股总静脉血栓(中央型)。

图 2 血栓部位分型

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用方差分析,进一步两两比较若方差齐采用 LSD 检验,方差不齐采用 Tam Hane 检验。偏态分布定量资料以 $M(P_{25},P_{75})$表示,组间比较采用非参数检验中的 Kruskal-Wallis H 模块进行分析。计数资料以例数及百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析对两变量的相关性进行分析,采用多元逐步直线回归分析明确 LEVDT 危险因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线明确 MHR 对 LEVDT 及 PTS 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象一般资料比较 与对照组相比,LEDVT 组年龄、高血压患病率、WBC 计数、Neu 计数、Mo 计数、PLT 计数、ALT、AST 及 MHR 均升高($P<0.05$)。与对照组相比,LEDVT 组患者的 Lym 计数、RBC 计数、Hb、TC、LDL-c 及 HDL-c 水平均降低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同血管损伤程度及血栓类型患者 MHR、Mo 计数、HDL-c 比较 MHR、Mo 计数在轻度、中度和重度组中逐渐升高($P<0.05$),HDL-c 在轻度、中度和重度组中逐渐降低($P<0.05$)。MHR 在周围型、混合型和中央型中逐渐升高($P<0.05$);与周围型相比,Mo 计数在混合型中升高($P<0.05$);与中央型相比,HDL-c 在周围型和混合型中升高($P<0.05$)。见表 2、3。

2.3 超声评分与 MHR、Mo 计数、HDL-c 的相关性 MHR 和 Mo 与超声评分正相关($r=0.882$、0.681,$P<0.001$),HDL-c 与超声评分负相关($r=-0.569$,$P<0.001$)。见图 3。

2.4 LEDVT 的危险因素分析 首先将患者年龄、性别、糖尿病史、高血压史、吸烟史、饮酒史、Mo 计数、ALT、UA、TC、TG、RBC 计数、AST、HDL-c、LDL-c、Cre、Hb、PLT 计数、WBC 计数、Neu 计数及 Lym 计数等可能危险因素与超声评分进行 Spearman 相关性分析。结果表明:超声评分与性别、年龄、WBC 计数、Neu 计数、Mo 计数、ALT、AST、TC、HDL-c、MHR 具有简单线性相关性($r=0.225$、-0.160、0.327、0.290、0.681、0.212、

表 1　两组对象一般资料比较

指标	对照组（n=52）	LEDVT组（n=184）	$t/\chi^2/Z$值	P值
男性[例(%)]	34(65.4)	95(51.6)	3.095	0.079
年龄(岁)	49.37±7.65	63.55±12.38	−10.138	<0.001
高血压[例(%)]	8(15.4)	117(63.6)	37.813	<0.001
糖尿病[例(%)]	2(3.8)	25(13.6)	3.797	0.051
吸烟史[例(%)]	7(13.5)	39(21.2)	1.545	0.214
饮酒史[例(%)]	7(13.5)	31(16.8)	0.344	0.557
Neu计数(×10^9/L)	3.42±0.86	4.47±1.88	−5.724	<0.001
WBC计数(×10^9/L)	5.98±1.21	6.64±2.27	−2.887	0.004
Mo计数(×10^9/L)	0.36±0.10	0.43±0.15	−3.491	0.001
Lym计数(×10^9/L)	2.03±0.48	1.51±0.56①	6.069	<0.001
Hb(g/L)	141.83±12.12	120.00±20.16	9.909	<0.001
RBC计数(×10^{12}/L)	4.60±0.32	4.00±0.60	9.806	<0.001
PLT计数(×10^9/L)	221.83±46.97	241.90±92.25	−2.131	0.035
ALT(μU/L)	16.60(13.33,21.03)	22.35(14.60,35.30)	−3.279	0.001
AST(U/L)	18.95(15.85,20.93)	22.40(17.43,30.63)	−3.753	<0.001
Cr(μmol/L)	59.65(48.75,71.60)	54.35(43.10,68.98)	−1.641	0.101
UA(μmol/L)	285.90(245.50,368.47)	275.90(203.29,359.28)	−1.573	0.116
TC(mmol/L)	4.77±0.81	4.26±1.33	3.435	0.001
TG(mmol/L)	1.35±0.93	1.41±0.71	−0.539	0.590
MHR	0.28±0.10	0.45±0.22	−8.004	<0.001
LDL-c(mmol/L)	2.87±0.68	2.57±1.13	2.348	0.020
HDL-c(mmol/L)	1.33±0.19	1.03±0.29	8.430	<0.001

注：Neu为中性粒细胞，WBC为白细胞，Mo为单核细胞，Lym为淋巴细胞，Hb为血红蛋白，RBC为红细胞，PLT为血小板，ALT为丙氨酸氨基转移酶，AST为天冬氨酸氨基转移酶，Cr为肌酐，UA为尿酸，TC为总胆固醇，TG为三酰甘油，MHR为单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值，LDL-c为低密度脂蛋白胆固醇，HDL-c为高密度脂蛋白胆固醇。

表 2　不同血管损伤程度间MHR、Mo计数、HDL-c比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	轻度组（n=84）	中度组（n=63）	重度组（n=37）	F值	P值
MHR	0.28±0.07	0.49±0.11①	0.78±0.17①②	263.745	<0.001
Mo计数(×10^9/L)	0.33±0.10	0.46±0.11①	0.58±0.14①②	74.916	<0.001
HDL-c(mmol/L)	1.20±0.29	0.97±0.19①	0.77±0.21①②	41.795	<0.001

注：MHR为单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值，Mo为单核细胞，HDL-c为高密度脂蛋白胆固醇；与轻度组比较，①P<0.05；与中度组比较，②P<0.05。

表 3　不同血栓类型间MHR、Mo计数、HDL-c比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	周围型（n=99）	混合型（n=61）	中央型（n=24）	F值	P值
MHR	0.39±0.14	0.47±0.21①	0.67±0.34①②	19.635	<0.001
Mo计数(×10^9/L)	0.39±0.12	0.46±0.15①	0.50±0.21	7.241	0.001
HDL-c(mmol/L)	1.06±0.25	1.07±0.32	0.84±0.31①②	6.663	0.002

注：MHR为单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值，Mo为单核细胞，HDL-c为高密度脂蛋白胆固醇；与周围型比较，①P<0.05；与混合型比较，②P<0.05。

0.184、−0.168、−0.569、0.882，P<0.05）。

将具有相关性的变量作为自变量，超声评分作为因变量进行多元逐步直线回归分析，结果表明：MHR为LEDVT危险因素（偏回归系数=6.548，95%CI：5.971~7.125，P<0.001）。

2.5　ROC曲线的预测价值　MHR为0.325时，预测LEDVT的灵敏度为64.13%，特异度为65.38%，曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.754（95% CI：0.688~0.813，P<0.001）。MHR为0.455时，预测PTS的灵敏度为78.00%，特异度为83.08%，AUC为

0.838(95% CI:0.770～0.907,*P*<0.001)。见图 4。

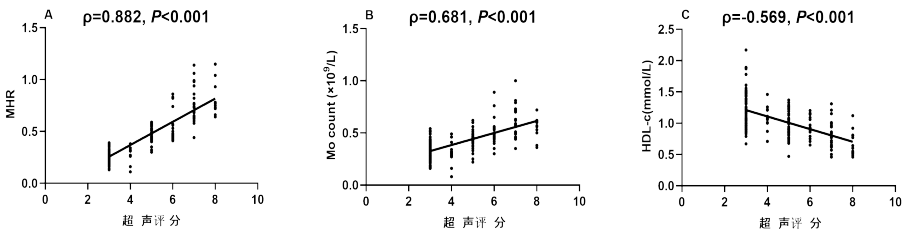


图 3　MHR、Mo、HDL-c 和超声评分的相关性

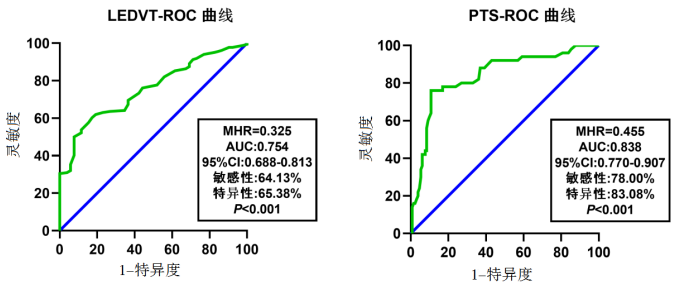


图 4　MHR 预测 LEDVT 与 PTS 的 ROC 曲线

3　讨论

LEDVT 是临床最常见的外周血管疾病之一,创伤、骨折、手术、长期卧床等因素都可能诱发 LEDVT。LEDVT 患者面临血栓脱落的风险,即使经过正规的抗凝治疗,仍有近一半患者会于后期发展为 PTS;同时 PTS 又可提高 LEDVT 的复发率[12],对患者的预后产生严重影响。研究表明,炎症反应在 LEDVT 的发生及发展中具有重要意义[13]。MHR 作为一种实用、经济、高预测性、反映动态炎症趋势变化的新型炎症标志物[14],但其与 LEDVT 的关系,相关研究仍较少。

本研究发现,与对照组相比,LEDVT 组患者的 MHR 水平增高;且随着血管损伤程度增加,MHR 水平逐渐升高;同时,血栓在周围型、混合型、中央型间也存在差异,结果显示随着 MHR 水平的升高,血栓越易于下肢深静脉近心端形成;Spearman 相关分析结果显示,MHR 水平与评价血管损伤程度的超声评分呈正相关。提示 MHR 在 LEDVT 形成中具有重要作用,MHR 水平越高,可能血管损伤越严重,且血栓形成位置越靠近下肢深静脉近心端。李惠萍等[15]研究认为,Mo 与具有相反作用的 HDL-c 在 LEDVT 的发生、发展过程中起到重要作用。静脉血管中如产生炎症瀑式反应,Mo 将聚集至炎症局部,释放炎症因子,进而导致血管出现急性炎症反应,同时损伤血管内皮细胞,引发血栓形成。此外,研究表明,HDL-c 具有良好的改善内皮细胞功能,抗炎、抗氧化以及抗血栓等作用,对机体血管产生保护[16]。对其作用机制进行分析,主要涉及以下几点[16]:①阻碍巨噬细胞在机体内的迁移,对 LDL-c 的氧化反应过程进行抑制,发挥抗炎作用;②阻碍内皮黏附因子释放和 Mo 活化,抑制 Mo 黏附、增殖和迁移,促进氧自由基清除,发挥 Mo 拮抗和抗氧化作用;③抑制 PLT 以及纤维蛋白原在血管内的聚集,发挥抗血栓形成作用。与单纯的 Mo 计数及 HDL-c 水平相比,MHR 这一新型炎症标志物将抗炎和促炎作用进行了有效结合,在进行血管疾病严重程度的预测以及血管愈合方面,该指标可能具有重要意义和作用。Acikgoz 等[17]研究认为,白塞病患者的血管舒张反应与体内的 MHR 水平存在显著的负相关关系,可以将该指标作为判断患者血管内皮功能的新型生物学标志物。Canpolat 等[18]研究指出,当患者机体内 MHR 水平升高与血流瘀滞存在一定相关性,是导致冠状动脉血流缓慢现象发生的重要独立危险性因素。Arisoy 等[19]研究发现,ST 段抬高型心肌梗死患者在进行介入手术治疗后出现的高血栓负荷形成与患者的 MHR 水平升高具有显著相关性。此外,该研究发现,MHR 是 LEDVT 的危险因素,进一步表明升高的 MHR 可能更易导致 LEDVT 的发生。

静脉血栓的形成与血流瘀滞、血管内皮损伤有着重要关系。因周围型、混合型、中央型血栓所处静脉血管逐步靠近近心端,管腔直径逐渐增大,血流速度逐渐

增快，行成血栓风险逐渐下降。此时混合型及中央型血栓形成，即提示血栓处可能有更严重的血管内皮细胞损伤及炎症反应。该研究中，MHR 在周围型、混合型、中央型中逐渐升高，提示其炎症反应可能逐步增强。与 Kuplay 等[20]研究结果相一致。

本研究 ROC 曲线分析显示，MHR 对 LEDVT 具有一定的诊断价值（AUC 为 0.754），MHR 临界值为 0.325 时预测 LEDVT 的灵敏度为 64.13%，特异度为 65.38%。目前 LEDVT 的主要治疗方式之一是保持静脉壁的完整性，尽快清除血栓负荷以减少炎症反应，并保持瓣膜功能。因此，抗炎治疗对 LEDVT 患者具有重要意义，而该研究显示 MHR 是 LEDVT 的危险因素，提示如通过有效方式降低 MHR 水平（降低 Mo 水平和/或升高 HDL-c 水平），可能有助于预防 LEVDT 发生。

本研究 ROC 曲线分析显示，MHR 诊断 PTS 的 AUC 为 0.838，MHR 临界值为 0.455 时预测 PTS 的灵敏度为 78.00%，特异度为 83.08%。表明 MHR 水平对 LEDVT 患者是否发生 PTS 有预测价值。

本研究仍存在不足之处：本研究样本量较小，会对统计学结果产生误差；其次，本研究为回顾性的小样本、单中心研究，最终结果可能存在局限性，后续还需进行多中心大样本的研究，对其进一步加以证实。

综上所述，MHR 水平能较有效判断 LEDVT 严重程度，对 LEDVT 患者是否发生 PTS 有预测价值。

参考文献

[1] 董燕，黄亚雪，崔妍. 妊高症产后并发下肢深静脉血栓形成的预防研究[J]. 安徽医学，2022，43(3)：295-298.
[2] 朱威，卢冉，余朝文，等. D-二聚体与纤维蛋白原联合静脉通畅度评分在下肢深静脉血栓置管溶栓中的应用价值[J]. 中华全科医学，2022，20(6)：941-943，959.
[3] 蔡晓婷，易华华，林佳媛，等. 常染色体显性多囊肾合并肺栓塞一例并文献复习[J]. 诊断学理论与实践，2022，21(1)：80-85.
[4] CEYHUN G, ENGIN M C. The monocyte/high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) as an indicator of the need for amputation in patients with peripheral artery disease developing critical limb ischemia [J]. Angiology, 2021, 72(3): 268-273.
[5] CHEN B W, LIU J J, XING J H, et al. Analysis of the correlation between the ratio of monocytes to high-density lipoprotein cholesterol and in-stent restenosis in patients with premature coronary heart disease [J/OL]. Clin Appl Thromb Hemost. [2022-10-08]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187964/.
[6] JIA J, LIU R, WER W, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio at the nexus of type 2 diabetes mellitus patients with metabolic-associated fatty liver disease [J/OL]. Front Physiol,2021(12):762242.
[7] XU H, PANG Y, LI X, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as an independent risk factor for papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11): e24014.
[8] 李晓强，张福先，王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）[J]. 中华普通外科杂志，2017，32(9)：807-812.
[9] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志，2009，18(10)：911-920.
[10] 武国良，秦毅，李建华，等. 超声量化方式评价下肢深静脉血栓疗效探讨[J/OL]. 中华临床医师杂志（电子版），2012，6(15)：4462-4464.
[11] 田锦林，王伟，李云松，等. 下肢深静脉血栓后综合征的 Villalta 评分及临床应用要点[J]. 中国普外基础与临床杂志，2015，22(4)：486-489.
[12] KAHN S R. The post-thrombotic syndrome [J]. Hematology，2016，2016(1): 413-418.
[13] 顾燕妮，谢春毅. 深静脉血栓形成炎症信号通路研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(1)：113-118.
[14] KARATAS A, TURKMEN E, ERDEM E, et al. Monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. Biomark Med, 2018, 12(9):953-959.
[15] 李惠萍，胡安民，高伟，等. 单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值与急性肺栓塞的相关性[J]. 中国医科大学学报，2022，51(2)：131-135.
[16] GÖKÇAY C A, EMRAL R, KESKIN Ç, et al. Association of monocyte-to-high density lipoprotein-cholesterol ratio with peripheral neuropathy in patients with type Ⅱ diabetes mellitus [J]. Biomarkers Med, 2019,13(11):907-915.
[17] ACIKGOZ N, KURTOGLU E, YAGMUR J, et al. Elevated monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and endothelial dysfunction in behcet disease [J]. Angiology, 2018, 69(1): 65-70.
[18] CANPOLAT U, CETIN E H, CETIN S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(5): 476-482.
[19] ARISOY A, ALTUNKAS F, KARAMAN K, et al. Association of the monocyte to HDL cholesterol ratio with thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(8): 992-997.
[20] KUPLAY H, ERDOGAN S B, BASTOPCU M, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(3): 360-364.

（2022-11-03 收稿）
（本文编校：张迪，刘菲）