

炎症相关生物标志物与冠状动脉钙化的关系

马舒越¹, 赵东明^{2*}

¹北华大学研究生院临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院心血管内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘要

冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)是冠状动脉粥样硬化斑块发展到一定程度后, 损伤组织机化, 以钙质为主的微量元素在粥样病灶内和动脉纤维帽中沉积并稳定存在而形成, 是心血管事件发生的独立危险因素。CAC的形成与血管炎症反应、组织修复机制及纤维化进程密切相关, 反映了动脉粥样硬化病变的长期演变过程。近年来的研究显示, CAC是一个与多种因素及信号通路相关的病理过程, 其中持续炎症反应是CAC的重要机制之一。本文将根据近年来CAC的相关研究, 从炎症指标入手, 尤其是NLR、PLR、MHR与SII, 着重对以上指标与CAC的关系进行综述, 并探讨这些指标对CAC的预测及诊断价值。

关键词

冠状动脉钙化, 动脉粥样硬化, 复合型炎症指标

Relationship between Inflammation-Related Biomarkers and Coronary Artery Calcification

Shuyue Ma¹, Dongming Zhao^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Graduate School of Beihua University, Jilin Jilin

²Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Coronary artery calcification (CAC) is the deposition and stable existence of calcium-based trace elements in atherosclerotic lesions and arterial fiber caps after the development of coronary atherosclerotic plaques to a certain extent, leading to the organization of damaged tissue, and is an independent

*通讯作者。

文章引用: 马舒越, 赵东明. 炎症相关生物标志物与冠状动脉钙化的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 292-297.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582233

risk factor for cardiovascular events. The formation of CAC is closely related to vascular inflammatory response, tissue repair mechanism, and fibrosis process, reflecting the long-term evolution of atherosclerotic lesions. Recent studies have shown that CAC is a pathological process related to a variety of factors and signaling pathways, among which persistent inflammatory response is one of the important mechanisms of CAC. Based on the relevant research on CAC in recent years, this article will focus on the relationship between the above indicators and CAC from the perspective of inflammatory indicators, especially NLR, PLR, MHR and SII, and discuss the predictive and diagnostic value of these indicators for CAC.

Keywords

Coronary Artery Calcification, Atherosclerosis, Composite Inflammatory Markers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简述 CAC 发生的机制

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)的病理生理机制核心是冠状动脉粥样硬化斑块的形成,其发生过程涉及多种因素,如内皮损伤(高血压、吸烟等因素导致);脂质沉积(LDL-C 在内膜下积聚);炎症反应(巨噬细胞等免疫细胞浸润,促进斑块进展)。CAC 是动脉粥样硬化发展中的一种常见病理学特征,约有 30% 的冠心病患者可观察到钙化现象,它反映了斑块的长期演变和稳定性变化[1]。目前,对血管壁钙化的形成机制可能存在以下四种假说,具体包括:1) 巨噬细胞与血管平滑肌细胞(VSMC)死亡后释放凋亡小体和坏死碎片,这些物质可在损伤部位形成磷灰石结晶核;2) 血管壁内钙化的发生与骨的主动重塑或 VSMC 和巨噬细胞局部释放的基质囊泡有关;3) 循环系统及组织中固有表达的矿化抑制因子减少,导致磷灰石沉积;4) VSMC 向成骨样细胞转分化,最终可能导致骨组织形成[2]。然而,根据受累的位置及钙化在动脉壁节段,动脉钙化又可分为内膜钙化和中膜钙化两大类,与粥样斑块病变的进展更为密切的是内膜钙化,CAC 主要反映了这种类型的钙化。既往我们认为 CAC 是一个单纯的钙磷盐被动沉积的过程,但随着研究的深入进展发现,其本质为血管壁的主动、可调控的异位骨化过程。持续炎症反应是驱动这一过程的重要机制,涉及多个信号通路传导过程,涉及免疫细胞激活、促炎因子释放、白细胞聚集、VSMC 表型转换、细胞外基质重塑及脂质堆积等过程。血管局部及全身炎症反应程度与冠状动脉病变严重程度存在相关性,因此炎症指标可为冠心病发生发展的评估提供预测价值。

近年来的研究表明,外周血细胞指标及相关比值指标,包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板等,中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)以及单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇的比值(monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)、中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇的比值(neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio, NHR)、系统免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)等得到广泛关注,成为临床研究与应用的热点。复合型炎症指标在预测及诊断 CAC 时弥补了单一炎症指标的局限性,能更快更准确地识别心血管事件高风险患者,并且现有研究表明这些指标与 CAC 之间存在显著相关性。因此,炎症反应是 CAC 发生和发展的重要危险因素。然而,目前仍需探索具有更高敏感性和特异性的炎症标志物,以便更准确地预测 CAC 的发生进展及临床预后。本文将对部分复合型炎症指标与 CAC 之间的关系进行综述。

2. 复合型炎症指标与 CAC 之间的关系

2.1. NLR、PLR 与 CAC

CAC 与慢性炎症反应之间存在直接相关性, NLR、PLR 则是慢性炎症的重要代表。虽然血管钙化(VC)长期以来被认为是动脉壁中钙长期积累的被动、退行过程,但这种观点最近发生了变化,现在人们普遍认为钙化过程是一个受分子和蛋白质调节的主动过程,这些分子和蛋白质充当抑制剂或促进剂。其中, MGP 是一种维生素 K 依赖性蛋白质,是 VC 最强的天然抑制剂,可能会抑制甚至逆转钙化过程。完全不活性的 MGP、dp-ucMGP,反映了维生素 K 缺乏,并已被证明是各种环境中动脉钙化和僵硬的可靠标志物。在研究中发现 RDW 和 NLR 都与循环 dp-ucMGP 密切相关;此外, dp-ucMGP 是预测这两个标记值的最强独立因素,因此表明 RDW 和 NLR 都与加速 VC 和心血管疾病风险增加有关[3]。Zhou 等人经回顾性分析,根据四分位值将 NLR 分为 4 组,并参考既往研究,采用广义线性模型探索 NLR 四分位数和主动脉弓钙化严重程度之间的关系。从而得出结论, NLR 可能被认为是冠状动脉钙化程度的一种具有预测价值的指标[4]。在 Turkmen 等人进行的一项横断面研究中,涉及 56 例终末期肾病患者,在排除急性感染、自身免疫性疾病、急性心力衰竭患者后,发现 NLR 和 CAC 评分之间存在显著相关性。他们的研究表明, NLR 可以预测这些患者的血管钙化[5]。此外, Verdoia 等人检测到 NLR 与 CAC 之间具有相关性。在该项研究中, NLR 与 CAD 的患病率及程度独立相关,并与冠状动脉斑块的更高复杂性相关,包括冠状动脉内血栓和狭窄、钙化病变等[6]。动静脉血栓的形成与血小板密切相关。当血管内皮功能受损、血液出现湍流或流变学异常时,或当动脉粥样硬化斑块发生表面侵蚀或破裂时,血小板会迅速发生粘附反应[7]。血小板计数的升高反映了血小板活化,从而引起凝血异常、血管收缩和微血管堵塞[8]。作为凝血功能亢进和炎症活动的综合指标, PLR 在评估再灌注损伤时的预测效能优于单纯的血小板或淋巴细胞计数[9]。根据高亚平等人的研究显示,在冠状动脉钙化程度较重的患者中,外周血 PLR 和 NLR 的显著升高可能反映了血管病变的炎症机制,即当血管内皮因脂质沉积和钙盐结晶等病理变化发生损伤后,可募集大量中性粒细胞浸润并释放各种促炎细胞因子,呈现慢性微炎症状态,刺激骨髓血小板生成增多,并诱导淋巴细胞凋亡。这种 PLR 与 NLR 的异常升高可能通过正反馈机制促进炎症介质持续释放,从而形成“炎症-钙化”的恶性循环,最终加速冠状动脉钙化的进程。其根据 Pearson 线性分析探讨 NLR、PLR 与钙化积分的关系,提示 NLR、PLR 与冠脉钙化积分呈正相关,进一步佐证了 NLR、PLR 与 CAC 及血管病变程度之间的相关性[10]。但在 Serrano 等人的无症状患者中进行的额外的研究中,通过多变量逻辑回归分析,证明 PLR 不是指示冠状动脉疾病严重程度的炎症标志物[11]。上述研究两项研究结果相矛盾,因此,该指标仍需更深入的研究。

2.2. MHR、NHR 与 CAC

单核细胞在炎症过程中发挥关键作用,其通过识别受损内皮上表达的粘附分子而被激活,进而在动脉粥样硬化的形成与进展中发挥重要作用[12]。单核细胞被激活后会迁移至内皮下层并转化为巨噬细胞。巨噬细胞氧化 LDL-C 分子并变成泡沫细胞,这些泡沫细胞分泌促炎和促氧化细胞因子[13][14]。Gratchev 等人[15]在研究中发现,循环的单核细胞的数量是组织巨噬细胞的来源,泡沫细胞是新的动脉粥样硬化斑块形成的决定因素。与上述单核细胞的作用相反, HDL-C 降低单核细胞活化和粘附,抑制内皮粘附分子的产生及释放,抑制氧化 LDL-C 的作用,并通过 NO 释放引起血管舒张[16][17]。HDL-C 通过这些抗炎作用降低心血管事件发生的风险。MHR 反映了致动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的平衡。在 Çelik 等人的研究中[18], MHR 与冠状动脉钙化积分(CACS)增加相关, MHR 值向中高 CACS 的增加具有统计学显著性。因此,在稳定型心绞痛患者中, MHR 的升高与 CCS 增加显著相关。许旭光等人[19]的研究结果显

示: MHR 预测高血压患者 CAC, 相关性分析显示, 二者呈正相关; 不同钙化程度的高血压患者之间 MHR 和 CACS 分值比较差异有统计学意义。从中我们可以得出结论, 在高血压患者中 MHR 与冠状动脉钙化的严重程度有关, 具有一定的预测价值, 并且随着钙化程度的加剧, MHR 水平也随之增加。与 MHR 相比, NHR 也同样反映了炎症状态和血脂异常, 二者在冠状动脉疾病(CAD)中起着至关重要的作用。中性粒细胞和 HDL-C 之间的相互作用可形成正反馈调节机制, 从而进一步加重血管内炎症负荷水平。专家共识表明, 冠状动脉粥样硬化斑块的形态、组成和炎症程度比管腔狭窄程度更重要[20]。越来越多的研究证实了 MHR 和 NHR 可能是评估 CAD 患病率和严重程度、危险度分级和预测预后的有价值的指标[21]。NHR 作为一种新型炎症指标, 其升高可能提示促炎与抗动脉粥样硬化机制失衡, 在预测冠状动脉疾病严重程度具有相关性, 部分数据体现出高效能预测价值, 但 CAC 是冠状动脉粥样硬化晚期修复后表现, 血管内钙化趋于稳定附着, 目前, NHR 与 CAC 之间的关系尚不明确, 我们仍需在后续的研究中进一步探索二者有无相关性及其发生机制。

2.3. SII 与 CAC

SII 为新型炎症指标, 已有研究证实其与冠心病发生发展及病变程度显著相关[22], 它整合了中性粒细胞、淋巴细胞和血小板, 反映了血小板活化、炎症和免疫调控之间的复杂作用机制。SII 的升高反映了胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常等代谢紊乱与炎症反应之间的相互作用[23], 并且会加速冠状动脉粥样硬化进展, 加剧血管内皮损伤及斑块不稳定性等, 从而显著增加冠心病发生的风险。血小板参与血管钙化, 来自血小板的外泌体和相关蛋白质影响血管钙化的生物学过程[24]。血小板活化程度及其释放的生物活性物质在血管钙化过程中起着至关重要的调节作用。He 等人的研究中[25], 发现血小板衍生指数(如 SII 和 PLR)与 CAC 之间没有显著相关性, 但这可能归因于这些指数在准确反映血小板活化方面的局限性。但在 Akın 等人[26]进行的一项涉及 80 名心脏 X 综合征患者的研究中, 发现 SII 可以作为预测标志物, 这表明我们仍需在以后的研究中进一步证实上述指标与 CAC 之间的关系。

3. 总结与展望

冠脉 CTA 是一种简单有效且无创的测量冠脉钙化斑块负荷量的方法, 但在临床工作与学习中发现, 有一些人群存在不能完善冠状动脉 CTA 来评估 CAC 程度的情况, 例如过敏体质人群、对碘剂过敏人群以及基础疾病较多且肝肾功能不全的人群, 此外, 农村或医疗条件较为落后的地区的基层人群中, 存在一定数量具有躯体症状的患者, 其对于 CAD 的筛查及诊治意识较为薄弱, 对冠状动脉 CTA 的接受程度较差, CAD 病史较长且合并心力衰竭不能耐受冠状动脉 CTA 检查的人群也同样不能及时完善冠状动脉 CTA 检查来明确患者 CAC 程度。在临床经验中发现, 评估患者 CAC 的程度有利于明确临床急性心血管事件发生风险的高低, CAC 的存在和负担提供了冠状动脉疾病存在和严重程度的直接证据, 因此能够在早期预测血管钙化的指标对优化临床决策流程、提高冠心病早期筛查及分层管理效率具有重要的现实意义。而同时我们了解到炎症在心血管疾病的发生发展中起着重要作用, 炎性指标的重要性显而易见, 并且临床中仍有许多炎性指标与 CAC 之间的关系尚不明确, 这就需要我们进一步探索其机制, 以便发现更多有效的治疗措施及手段, 来改善 CAC 患者的不良预后, 改善患者长期预后。

参考文献

- [1] 杜明亮, 孙仕泽, 丁彦春. 冠状动脉钙化病变介入治疗进展[J]. 中国医药, 2025, 20(4): 614-617.
- [2] Pugliese, G., Iacobini, C., Fantauzzi, C.B. and Menini, S. (2015) The Dark and Bright Side of Atherosclerotic Calcification. *Atherosclerosis*, **238**, 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011>
- [3] Roumeliotis, S., Neofytou, I.E., Maassen, C., Lux, P., Kantartzi, K., Papachristou, E., et al. (2023) Association of Red

- Blood Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Calcification and Cardiovascular Markers in Chronic Kidney Disease. *Metabolites*, **13**, Article No. 303. <https://doi.org/10.3390/metabo13020303>
- [4] Zhou, S., Cai, B., Zhang, Y., Wang, L., Liu, X. and Xu, G. (2017) The Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Aortic Arch Calcification in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 1228-1232. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.012>
 - [5] Turkmen, K., Ozcicek, F., Ozcicek, A., Akbas, E.M., Erdur, F.M. and Tonbul, H.Z. (2013) The Relationship between Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Vascular Calcification in End-Stage Renal Disease Patients. *Hemodialysis International*, **18**, 47-53. <https://doi.org/10.1111/hdi.12065>
 - [6] Verdoia, M., Barbieri, L., Di Giovine, G., Marino, P., Suryapranata, H. and De Luca, G. (2015) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease. *Angiology*, **67**, 75-82. <https://doi.org/10.1177/0003319715577529>
 - [7] Sia, C., Leow, A.S., Tan, B.Y., Low, C.J., Kaur, R., Yeo, T., *et al.* (2020) The Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Predict Left Ventricular Thrombus Resolution in Acute Myocardial Infarction without Percutaneous Coronary Intervention. *Thrombosis Research*, **194**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.003>
 - [8] Dolu, A.K., Karayığit, O., Ozkan, C., Çelik, M.C. and Kalçık, M. (2022) Relationship between Intracoronary Thrombus Burden and Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Acta Cardiologica*, **78**, 72-79. <https://doi.org/10.1080/00015385.2022.2035082>
 - [9] Mayasari, D.S., Taufiq, N. and Hariawan, H. (2021) Association of Monocyte-to-High Density Lipoprotein Ratio with Arterial Stiffness in Patients with Diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 362. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02180-6>
 - [10] 高亚平, 郭丹玲, 陆毓海, 等. 冠状动脉钙化程度与血小板/淋巴细胞比值及中性粒细胞/淋巴细胞比值的相关性分析[J]. 浙江实用医学, 2023, 28(4): 308-310.
 - [11] Serrano, C.V., de Mattos, F.R., Pitta, F.G., Nomura, C.H., de Lemos, J., Ramires, J.A.F., *et al.* (2019) Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 6513847. <https://doi.org/10.1155/2019/6513847>
 - [12] Tani, S., Matsumoto, M., Anazawa, T., Kawamata, H., Furuya, S., Takahashi, H., *et al.* (2011) Development of a Model for Prediction of Coronary Atherosclerotic Regression: Evaluation of High-Density Lipoprotein Cholesterol Level and Peripheral Blood Monocyte Count. *Heart and Vessels*, **27**, 143-150. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0130-8>
 - [13] Ghattas, A., Griffiths, H.R., Devitt, A., Lip, G.Y.H. and Shantsila, E. (2013) Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where Are We Now? *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 1541-1551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>
 - [14] Açıkgoz, S.K., *et al.* (2016) Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is Predictive of In-Hospital and Five-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology Journal*, **23**, 505-512.
 - [15] Gratchev, A., Sobenin, I., Orekhov, A. and Kzyshkowska, J. (2012) Monocytes as a Diagnostic Marker of Cardiovascular Diseases. *Immunobiology*, **217**, 476-482. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.008>
 - [16] Murphy, A., Chin-Dusting, J.P., Sviridov, D. and Woollard, K. (2009) The Anti Inflammatory Effects of High Density Lipoproteins. *Current Medicinal Chemistry*, **16**, 667-675. <https://doi.org/10.2174/092986709787458425>
 - [17] Murphy, A.J. and Woollard, K.J. (2010) High-Density Lipoprotein: A Potent Inhibitor of Inflammation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **37**, 710-718. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05338.x>
 - [18] Celik, A.I., Bezgin, T., Karaaslan, M.B., Coskun, R. and Cagdas, M. (2022) The Relationship between Coronary Artery Calcium Score and Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Patients with Stable Angina Pectoris. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, **50**, 583-589. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.22412>
 - [19] 许旭光, 谢丽响, 徐通达. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值对高血压患者冠状动脉钙化的预测价值[J]. 徐州医科大学学报, 2022, 42(12): 874-879.
 - [20] Gössl, M., Versari, D., Hildebrandt, H., Mannheim, D., Olson, M.L., Lerman, L.O., *et al.* (2007) Vulnerable Plaque: Detection and Management. *Medical Clinics of North America*, **91**, 573-601. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.03.004>
 - [21] Okan, T. and Topaloglu, C. (2024) Association of Ratios of Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol and Neutrophil/High-Density Lipoprotein Cholesterol with Atherosclerotic Plaque Type on Coronary Computed Tomography. *Cardiovascular Journal of Africa*, **34**, 1-6.
 - [22] Wang, C., Yan, W., Ren, M. and Zhong, L. (2024) Screening Significance of Systemic Immune-inflammation Index (SII) and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in Coronary Heart Disease of Symptomatic Youth. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1369. <https://doi.org/10.1002/iid3.1369>
 - [23] 王可, 王梦珍, 万枕驰, 等. 系统免疫炎症指数与 2 型糖尿病合并冠心病及冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 实

用心脑血管病杂志, 2024, 32(9): 32-37.

- [24] He, Y., Zhang, Q., Pan, L., Yang, H., Liu, T., Bei, J., *et al.* (2024) Platelets in Vascular Calcification: A Comprehensive Review of Platelet-Derived Extracellular Vesicles, Protein Interactions, Platelet Function Indices, and Their Impact on Cellular Crosstalk. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1789023>
- [25] He, Y., Li, L., Zhou, T., Yang, H., Liu, T. and Hu, H. (2025) Association between Inflammation Indices Derived from Complete Blood Count and Coronary Artery Calcification. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 3807-3816. <https://doi.org/10.2147/jir.s501429>
- [26] Akın, Y., Karasu, M., Deniz, A., Mirzaoğlu, Ç. and Bolayır, H.A. (2023) Predictive Value of the Systemic Immune Inflammatory Index in Cardiac Syndrome X. *BMC Cardiovascular Disorders*, **23**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03157-3>