

# CD16<sup>+</sup> 单核细胞对冠心病患者 OPCABG 术后预后的预测价值

朱 瑞<sup>1</sup>, 张成鑫<sup>1</sup>, 王会平<sup>2</sup>, 李 鑫<sup>1</sup>, 沈志明<sup>1</sup>, 孙 飞<sup>1</sup>, 储诚豪<sup>1</sup>, 葛圣林<sup>1</sup>

**摘要** 以 155 例接受非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCABG)的冠心病(CHD)患者为研究对象,术前检测外周血 CD16<sup>+</sup>单核细胞,随访 2 年,以发生主要不良心血管事件(MACE)作为观察终点,评估 CD16<sup>+</sup>单核细胞对 CHD 患者 OPCABG 术后预后的预测价值。MACE 组 CD16<sup>+</sup>单核细胞占比较高( $P < 0.001$ );高 CD16<sup>+</sup>单核细胞组 MACE 发生率明显高于中、低位组( $P < 0.001$ );经传统心血管疾病危险因素校正后,Cox 比例风险模型分析表明 CD16<sup>+</sup>单核细胞是 CHD 患者 OPCABG 术后发生 MACE 的独立危险因素( $HR = 1.071, 95\% CI: 1.040 \sim 1.104, P < 0.001$ );ROC 曲线下面积为 0.786(95% CI: 0.687 ~ 0.884,  $P < 0.001$ ),最佳截断值 41.9%,灵敏度 70.8%,特异度 78.6%。CD16<sup>+</sup>单核细胞具有预测 CHD 患者 OPCABG 术后 MACE 的价值。

**关键词** 冠心病;单核细胞;非体外循环冠状动脉旁路移植术;预后

**中图分类号** R 604

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2019)09-1476-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.030

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)近年来在外科治疗策略上获得了极大的进展,寻找能够独立预测 CHD 患者术后预后的预测因子对术前危险分层评估具有重要意义<sup>[1]</sup>。单核细胞在 CHD 的发生和进展过程中扮演关键角色,血液中单核细胞黏附于活化的血管内皮细胞,经内皮间隙浸润至内膜下分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬内膜下脂质形成泡沫细胞和脂质斑块,激活先天性和适应性免疫反应<sup>[2]</sup>,继而表达一系列炎症因子与基质金属蛋白酶,导致粥样斑块的不稳定性和血管再狭窄<sup>[3]</sup>。研究表明 CHD 进展伴随着外周血经典单核细胞向 CD16<sup>+</sup>单核细胞亚群的转变<sup>[4]</sup>,而中

间型单核细胞(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)增多与 CHD 患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)密切相关<sup>[5]</sup>。该研究旨在分析 CD16<sup>+</sup>单核细胞对接受非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)CHD 患者术后预后的预测价值,为术前评估术后危险分层提供参考依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科接受 OPCABG 的 CHD 患者 168 例,术中因个体原因转为体外循环下冠状动脉旁路移植术(CABG)7 例,2 年随访期间 5 例失访,因非心源性死亡 1 例。最终符合本研究并完成随访过程 155 例,男 125 例,女 30 例,年龄 47 ~ 75(62.87 ± 5.57)岁。诊断标准及手术指征依据《2011 版 ACCF/AHA 关于外科冠状动脉旁路移植治疗指南》。排除标准:① 术前存在感染或炎症疾病病史;② 自身免疫疾病病史;③ 血液疾病或恶性肿瘤病史;④ 既往血运重建术或其他手术后;⑤ 既往服用过激素;⑥ 合并瓣膜病、原发性心肌病、严重心力衰竭或脑血管疾病;⑦ 肝肾功能不全;⑧ 术中转为 CABG;⑨ 因非心源性死亡;⑩ 无法提供知情同意。本研究获安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准,符合《赫尔辛基宣言》,纳入此研究患者均已签署知情同意书。

**1.2 临床资料登记** 登记患者基本临床资料及术前常规化验指标,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、脑血管病史、吸烟史、家族史、既往服用药物史、左心房前后径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、血常规、肝肾功能、血脂四项、血糖、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。

**1.3 单核细胞亚群流式细胞术检测** 术前采集患者外周静脉血 3 ml 于肝素抗凝管,3 h 内行流式细

2019-04-30 接收

基金项目:安徽省科技厅重点科研资助项目(编号:1301043025)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科,合肥 230022

<sup>2</sup>安徽医科大学第二附属医院血液内科,合肥 230601

作者简介:朱 瑞,男,硕士研究生;

葛圣林,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: aydgs1@sina.com

胞术检测。取两支流式管加入血样本 100  $\mu\text{l}$ , 一管加入抗体 CD14-FITC、CD16-PE 和 CD45-PC5 各 10  $\mu\text{l}$ , 另一管为对照管, 加入对应同型对照抗体 10  $\mu\text{l}$ , 震荡摇匀后室温下避光 15 min; 每管再分别加入溶血剂 900  $\mu\text{l}$ , 震荡摇匀后 37  $^{\circ}\text{C}$  水浴箱避光 10 min; 采用 Beckman Cytomics<sup>TM</sup> FC-500 系列流式细胞仪检测。检测前进行光流路质量调控和荧光补偿, 控制各项指标在质量允许值范围内。每份标本检测获取细胞 10 000 个以上, 检测数据以 Listmode 文件形式保存, 采用 CXP 流式分析软件进行数据分析。通过白细胞共同分化抗原 CD45、单核细胞标志脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 受体 CD14、Fc $\gamma$  III 受体 CD16 对单核细胞群进行分析<sup>[6]</sup>, 根据前向角 (FSC)、侧向角 (SSC) 及 CD45 表达强度确定单核细胞群, 再采取同型对照确定 CD14 与 CD16 表达强度的界值, 将单核细胞分为经典型 (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、CD16<sup>+</sup>单核细胞 2 种单核细胞子集。根据本研究 CHD 患者 CD16<sup>+</sup>单核细胞占比的三分位数进行分组, 低 CD16<sup>+</sup>单核细胞组 51 例 ( $\leq 32.05\%$ )、中 CD16<sup>+</sup>单核细胞组 53 例 (32.05% ~ 40.1%) 和高 CD16<sup>+</sup>单核细胞组 51 例 ( $>40.1\%$ )。

**1.4 随访** 患者术后随访 2 年, 以发生 MACE 作为此项研究随访观察的终点, 计算并登记发生 MACE 距手术当天的时间。MACE 定义: 心源性死亡、再发心绞痛或心肌梗死、心力衰竭、非出血性卒中、随访期间需再次进行冠状动脉血运重建 [非预期经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或 CABG]。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用两独立样本  $t$  检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验。采用 Cox 比例风险模型分析 CHD 患者术后 MACE 发生的危险因素。采用 Kaplan-Meier 法对患者进行生存分析, 比较不同 CD16<sup>+</sup>单核细胞三分位组患者无事件生存率, 绘制生存曲线。采用 ROC 曲线评估 CD16<sup>+</sup>单核细胞预测 CHD 患者 OPCABG 术后 MACE 的价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基线特征比较** 入选 CHD 患者 155 例中

男 125 例 (80.6%), 女 3 例 (19.4%), 年龄 47 ~ 75 (62.87  $\pm$  5.57) 岁。术后发生 MACE 的患者 24 例, 其中心源性死亡 10 例, 再发心肌梗死 4 例, 心力衰竭 7 例, 非出血性卒中 2 例, 需再次行手术进行血运重建 1 例。MACE 组年龄较大 ( $P < 0.001$ ), 糖尿病史较多 ( $P < 0.05$ ), 术前 LVEF 较低 ( $P < 0.001$ ), 而 CRP 值及 CD16<sup>+</sup>单核细胞占比较高 ( $P < 0.001$ ), 术后呼吸机辅助时间与 ICU 停留时间均较长 ( $P < 0.001$ )。见表 1。

**2.2 CD16<sup>+</sup>单核细胞三分位组比较** 流式检测外周血 CD16<sup>+</sup>单核细胞占比, W2 象限为 CD16<sup>+</sup>单核细胞, 见图 1。高 CD16<sup>+</sup>单核细胞组患者术前 CRP ( $P < 0.001$ )、术后 ICU 停留时间 ( $P < 0.05$ ) 及 MACE 发生率 ( $P < 0.001$ ) 均高于中、低 CD16<sup>+</sup>单核细胞组, 见表 2。Kaplan-Meier 生存分析显示高 CD16<sup>+</sup>单核细胞组术后 MACE 发生率 (33.3%) 明显高于中 (9.4%)、低 CD16<sup>+</sup>单核细胞组 (4.0%), 差异有统计学意义 (Log Rank = 21.960,  $P < 0.001$ ), 见图 2。

**2.3 CD16<sup>+</sup>单核细胞对 MACE 的预测价值** 通过单因素 Cox 比例风险模型对影响 CHD 患者术后预后的因素进行分析, 结果表明年龄、CRP、LVEF、呼吸机辅助时间、ICU 停留时间和 CD16<sup>+</sup>单核细胞占比与术后 MACE 发生相关 ( $P < 0.05$ )。经多因素 Cox 比例风险模型对性别、BMI、吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史、CRP 等传统心血管疾病危险因素进行校正, 分析结果显示 CD16<sup>+</sup>单核细胞是 CHD 患者 OPCABG 术后发生 MACE 的独立危险因素 ( $HR = 1.071$ , 95%  $CI$ : 1.040 ~ 1.104,  $P < 0.001$ )。见表 3。

**2.4 ROC 曲线评估** 通过 ROC 曲线评估, CD16<sup>+</sup>单核细胞预测术后 MACE 的曲线下面积为 0.786 (95%  $CI$ : 0.687 ~ 0.884,  $P < 0.001$ ), 最佳截断值 41.9%, 灵敏度 70.8%, 特异度 78.6%, 证明术前 CD16<sup>+</sup>单核细胞占比具有较好预测 CHD 患者 OPCABG 术后 MACE 的价值。CD16<sup>+</sup>单核细胞预测术后 MACE 的 ROC 曲线下面积仅次于 ICU 停留时间 ( $AUC = 0.899$ , 95%  $CI$ : 0.841 ~ 0.958,  $P < 0.001$ ), 高于呼吸机辅助时间 ( $AUC = 0.753$ , 95%  $CI$ : 0.640 ~ 0.865,  $P < 0.001$ ) 等指标。见图 3。

## 3 讨论

CHD 是由于冠状动脉发生动脉粥样硬化 (ather-

表1 MACE组与非MACE组患者基线特征比较 [n(%),  $\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$ ]

项目	CHD患者(n=155)	无MACE组(n=131)	MACE组(n=24)	t/Z/ $\chi^2$ 值	P值
<b>一般资料</b>					
年龄(岁)	62.87 ± 5.57	62.28 ± 5.62	66.08 ± 4.12	-3.159	<0.001
男	125(80.6)	107(81.7)	18(75.0)	0.580	0.446
BMI(kg/cm <sup>2</sup> )	30.36 ± 4.11	30.28 ± 4.25	30.78 ± 3.31	-0.647	0.522
吸烟史	100(64.5)	86(65.6)	14(58.3)	0.474	0.491
<b>既往病史</b>					
糖尿病	34(21.9)	25(19.1)	9(37.5)	4.017	<0.05
高血压	82(52.9)	70(53.4)	12(50.0)	0.096	0.757
家族史	68(43.9)	59(45.0)	9(37.5)	0.468	0.494
<b>入院前服用药物</b>					
ACEI	18(11.6)	14(10.7)	4(20.0)	0.244	0.621
ARB	20(12.9)	16(12.2)	4(16.7)	0.071	0.789
NSAIDs	38(24.5)	32(24.4)	6(25.0)	0.004	0.952
CCB	32(20.6)	26(19.8)	6(25.0)	0.329	0.566
$\beta$ -blocker	66(42.6)	59(45.0)	7(29.2)	2.090	0.148
Statins	80(51.6)	70(53.4)	10(41.7)	1.125	0.289
<b>临床指标</b>					
白细胞( $\times 10^9/L$ )	8.92 ± 1.45	8.92 ± 1.42	8.94 ± 1.65	-0.066	0.948
淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )	1.86(1.76,2.05)	1.86(1.76,2.05)	1.89(1.75,2.04)	-0.045	0.964
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	8.52(7.31,9.35)	8.34(7.28,9.31)	8.64(7.69,9.64)	-1.917	0.055
单核细胞( $\times 10^9/L$ )	0.57(0.50,0.67)	0.57(0.50,0.67)	0.58(0.49,0.67)	-0.104	0.917
血糖(mmol/L)	7.32 ± 1.53	7.31 ± 1.50	7.41 ± 1.70	-0.296	0.768
CRP(mg/L)	7.64(6.45,8.69)	7.61(6.37,8.64)	9.63(8.31,11.19)	-3.783	<0.001
TC(mmol/L)	4.47 ± 0.76	4.46 ± 0.76	4.55 ± 0.74	-0.551	0.582
TG(mmol/L)	1.68(1.49,1.84)	1.67(1.46,1.84)	1.71(1.58,1.85)	-1.351	0.177
LDL-C(mmol/L)	2.47(2.19,2.67)	2.47(2.19,2.74)	2.42(2.20,2.63)	-0.586	0.558
HDL-C(mmol/L)	1.09(1.03,1.18)	1.09(1.03,1.18)	1.08(1.02,1.24)	-0.144	0.886
BUN(mmol/L)	5.70(4.90,6.10)	5.60(4.90,6.10)	5.70(5.15,6.25)	-1.086	0.278
肌酐( $\mu$ mol/L)	70.12 ± 7.15	70.30 ± 7.19	69.17 ± 7.01	0.711	0.478
LAD(mm)	35.0(34.0,36.0)	35.0(34.0,36.0)	35.0(34.0,36.0)	-0.246	0.805
LVEDD(mm)	49.0(47.0,51.0)	49.0(47.0,51.0)	49.5(47.3,51.0)	-0.519	0.604
LVEF(%)	50.0(47.0,53.0)	51.0(47.0,53.0)	46.5(43.5,48.8)	-4.567	<0.001
SYNTAX评分	30.0(29.0,32.0)	30.0(29.0,32.0)	31.0(29.0,32.0)	-1.032	0.302
<b>手术相关指标</b>					
桥血管数(支)	3.0(3.0,3.0)	3.0(3.0,3.0)	3.0(3.0,3.0)	-0.166	0.868
乳内动脉桥	115(74.2)	97(74.1)	18(75.0)	0.010	0.922
桥血管流量(ml/min)	49.0(47.0,51.0)	48.0(47.0,51.0)	49.0(48.0,51.0)	-0.786	0.432
手术时间(min)	263.23 ± 23.48	261.72 ± 23.72	271.50 ± 20.69	-1.892	0.060
呼吸机辅助(h)	12.0(10.0,14.0)	11.0(10.0,13.0)	14.0(11.3,24.0)	-3.969	<0.001
ICU时间(h)	69.0(64.0,76.0)	68.0(62.0,73.0)	85.0(76.8,94.0)	-6.220	<0.001
CD16 <sup>+</sup> 单核细胞(%)	36.2(30.2,43.2)	34.3(29.7,40.2)	46.7(38.8,58.1)	-4.448	<0.001
经典型单核细胞(%)	63.8(56.6,69.6)	65.5(59.6,70.1)	53.2(41.8,61.0)	-4.435	<0.001

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂; NSAIDs: 非甾体类消炎药; CCB: 钙离子拮抗剂;  $\beta$ -blocker:  $\beta$ 受体阻滞剂; Statins: 他汀类药物; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; BUN: 血尿素氮

osclerosis, AS) 导致冠脉狭窄或阻塞,引起心肌缺血、低氧或坏死的一种缺血性心脏病。AS本质上是一种慢性炎症,多种免疫细胞参与了动脉粥样斑块的形成。人类经典型单核细胞(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)占循环单核细胞池的85%,其余由中间型(CD14<sup>++</sup>

CD16<sup>+</sup>)和非经典型(CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>)组成<sup>[7]</sup>。AS初期血液中经典型单核细胞数量增加,黏附于活化的血管内皮细胞,浸润至血管内膜下分化为巨噬细胞<sup>[8]</sup>,随着AS的进展,经典型单核细胞向CD16<sup>+</sup>单核细胞亚群进行转变<sup>[4]</sup>,最新一项研究也证实单核

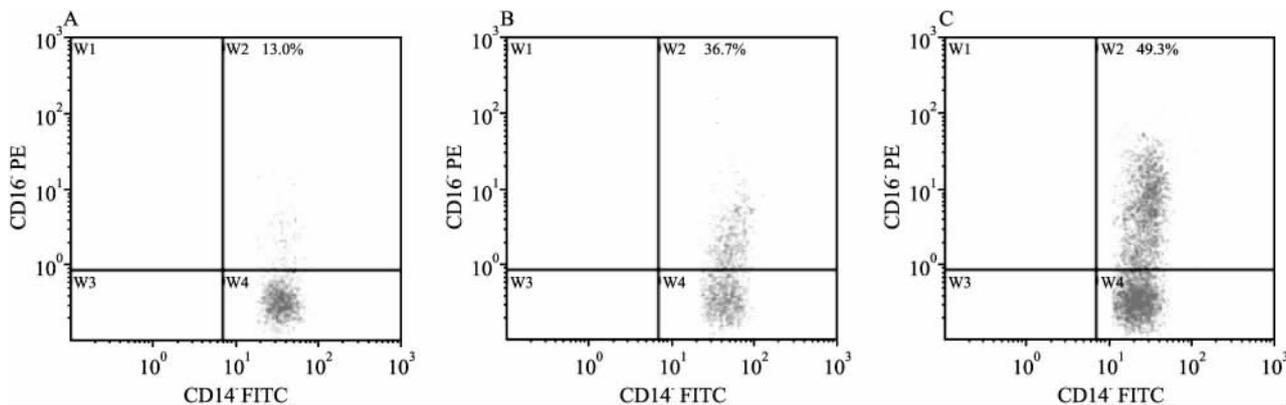


图1 流式细胞术检测外周血 CD16<sup>+</sup> 单核细胞

A: 低 CD16<sup>+</sup> 单核细胞组( ≤32.05% ); B: 中 CD16<sup>+</sup> 单核细胞组( 32.05% ~40.10% ); C: 高 CD16<sup>+</sup> 单核细胞组( >40.10% )

表2 CD16<sup>+</sup> 单核细胞三分位组临床资料比较 [M( Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> )]

项目	低 CD16 <sup>+</sup> 单核细胞组 (n=51)	中 CD16 <sup>+</sup> 单核细胞组 (n=53)	高 CD16 <sup>+</sup> 单核细胞组 (n=51)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
CRP (mg/L)	6.94 ( 6.31, 8.61)	7.61 ( 6.65, 8.64)	8.64 ( 7.61, 10.21)	18.497	<0.001
LAD (mm)	34.0 ( 34.0, 36.0)	35.0 ( 34.0, 36.5)	35.0 ( 34.0, 37.0)	1.748	0.417
LVEDD (mm)	49.0 ( 48.0, 51.0)	49.0 ( 47.0, 51.0)	50.0 ( 47.0, 51.0)	1.673	0.433
LVEF (%)	51.0 ( 47.0, 53.0)	50.0 ( 46.0, 52.5)	50.0 ( 47.0, 55.0)	3.080	0.214
SYNTAX 评分	30.0 ( 29.0, 31.0)	31.0 ( 29.5, 32.0)	30.0 ( 29.0, 32.0)	3.061	0.216
呼吸机辅助 (h)	12.0 ( 10.0, 13.0)	12.0 ( 10.0, 14.0)	12.0 ( 10.0, 14.0)	0.234	0.890
ICU 时间 (h)	68.0 ( 59.0, 72.0)	71.0 ( 61.5, 75.0)	71.0 ( 67.0, 86.0)	9.314	<0.05
MACE [n( % )]	2.0 ( 4.0)	5.0 ( 9.4)	17.0 ( 33.3)	19.110	<0.001

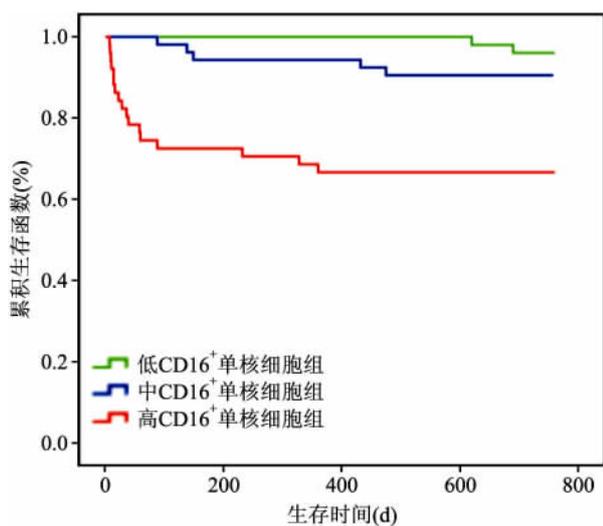


图2 CD16<sup>+</sup> 单核细胞三分位组 Kaplan-Meier 生存分析

表3 单因素及多因素 Cox 回归分析术后发生 MACE 的预测因素

项目	单因素 Cox 回归		多因素 Cox 回归	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄	1.148 ( 1.048 ~ 1.257)	<0.05	1.143 ( 1.038 ~ 1.258)	<0.05
CRP	1.061 ( 1.026 ~ 1.097)	<0.05	1.052 ( 1.007 ~ 1.100)	<0.05
LVEF	0.837 ( 0.773 ~ 0.906)	<0.001	0.799 ( 0.722 ~ 0.884)	<0.001
呼吸机辅助	1.049 ( 1.030 ~ 1.069)	<0.001	1.044 ( 1.015 ~ 1.074)	<0.05
ICU	1.012 ( 1.007 ~ 1.017)	<0.001	1.016 ( 1.009 ~ 1.023)	<0.001
CD16 <sup>+</sup> 单核细胞	1.055 ( 1.030 ~ 1.080)	<0.001	1.071 ( 1.040 ~ 1.104)	<0.001

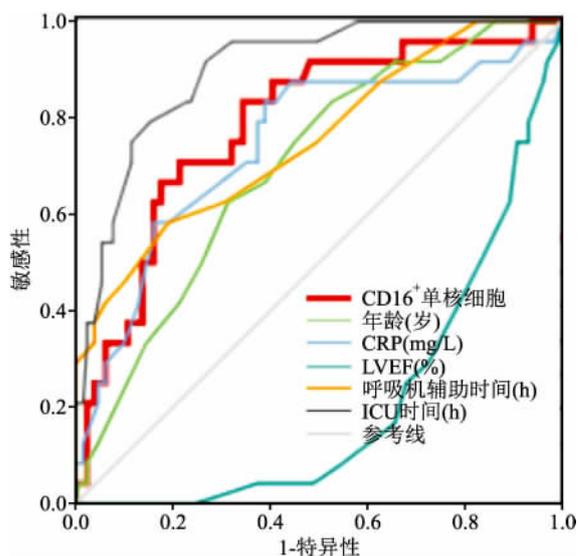


图3 CD16<sup>+</sup> 单核细胞等指标预测术后 MACE 的 ROC 曲线

细胞在机体稳定期向炎症期发展过程中经历了从经典型 ( CD16<sup>-</sup> ) 到中间型 ( CD16<sup>+</sup> ) 和非经典型 ( CD16<sup>++</sup> ) 的顺序演变<sup>[9]</sup>。Kashiwagi et al<sup>[10]</sup> 研究认为 CD16<sup>+</sup> 单核细胞高计数表达与稳定心绞痛患者 AS 斑块的脆弱性密切相关。CD16<sup>+</sup> 单核细胞在心室重塑过程中也扮演了重要角色, Czepluch et

al<sup>[11]</sup>发现 CD16<sup>+</sup>单核细胞在 CHD 患者发生心肌梗死时大量转移至梗死部位,参与心肌修复与心室重塑。

心血管疾病危险因素与先天性免疫系统激活引起的免疫学变化有关。单核细胞在 CHD 患者中表现出明显的异质性,外周血单核细胞水平升高是 CHD 的独立危险因素<sup>[12]</sup>,更有研究<sup>[13]</sup>显示 MACE 患者的单核细胞基线特征改变与 CHD 患者相似,都表现出中间型单核细胞水平较高,经典和非经典单核细胞向中间型单核细胞转移。Shantsila<sup>[14]</sup>指出单核细胞本质上分为 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>与 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>两种具有明显不同作用的细胞子集,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>单核细胞促进蛋白水解和炎症进展,而 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞具有拮抗炎症和免疫调节作用。CD16<sup>+</sup>单核细胞作为独立的一类单核细胞子集,已被研究<sup>[10]</sup>证实可用于评估 CHD 患者冠状动脉粥样硬化斑块的脆弱性。

研究<sup>[15]</sup>显示在急性心肌梗死发生时中间型单核细胞(CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>)的表达急剧升高,其表达水平与左心室心功能损伤程度及梗死面积具有一致性,同时在急性心肌梗死患者的梗死灶核心区发现了大量单核细胞聚集。在梗死区周围聚集的单核细胞促进白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等炎症细胞因子释放,在血管内皮细胞损伤、心肌细胞凋亡、心力衰竭及心室重塑等病理生理过程中具有重要作用<sup>[12]</sup>。CHD 患者术前 CD16<sup>+</sup>单核细胞水平增加,拮抗心肌急性缺血所致的炎症反应,有利于心室重塑,这种过度动员的 CD16<sup>+</sup>单核细胞水平反映了 CHD 患者术前的心肌炎症状态,这可能是此类患者术后易发生 MACE 的原因。

本研究通过分析 CHD 患者 CD16<sup>+</sup>单核细胞亚群占比、传统心血管疾病危险因素、在院临床指标等与术后发生 MACE 的关系,表明 CD16<sup>+</sup>单核细胞是 CHD 患者 OPCABG 术后 MACE 的独立预测因子,对于 CHD 患者术前评估预后危险分层具有重要意义。

### 参考文献

- [1] Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12): 1332-40.
- [2] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10): 802-15.
- [3] Wildgruber M, Czubba M, Aschenbrenner T, et al. Increased intermediate CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte subset levels associate with restenosis after peripheral percutaneous transluminal angioplasty [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 128-34.
- [4] Schlitt A, Heine G H, Blankenberg S, et al. CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(2): 419-24.
- [5] Rogacev K S, Cremers B, Zawada A M, et al. CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1512-20.
- [6] Leers M P G, Stockem C, Ackermans D, et al. Intermediate and nonclassical monocytes show heterogeneity in patients with different types of acute coronary syndrome [J]. *Cytometry A*, 2017, 91(11): 1059-67.
- [7] Wong K L, Tai J J, Wong W C, et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and non-classical human monocyte subsets [J]. *Blood*, 2011, 118(5): e16-31.
- [8] Robbins C S, Chudnovskiy A, Rauch P J, et al. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C( high) monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 364-74.
- [9] Patel A A, Yan Z, Fullerton J N, et al. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(7): 1913.
- [10] Kashiwagi M, Imanishi T, Tsujioka H, et al. Association of monocyte subsets with vulnerability characteristics of coronary plaques as assessed by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable angina pectoris [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 171-6.
- [11] Czepluch F S, Schlegel M, Bremmer F, et al. Stage-dependent detection of CD14<sup>+</sup> and CD16<sup>+</sup> cells in the human heart after myocardial infarction [J]. *Virchows Arch*, 2013, 463(3): 459-69.
- [12] Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2): 130-8.
- [13] Cappellari R, D'Anna M, Bonora B M, et al. Shift of monocyte subsets along their continuum predicts cardiovascular outcomes [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266: 95-102.
- [14] Shantsila E. Monocytes in acute coronary syndromes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1433-8.
- [15] van der Laan A M, Ter Horst E N, Delewi R, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(6): 376-85.

网络出版时间: 2019-8-12 17:32 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190812.1006.031.html>

## 114 例嗜铬细胞瘤或腹腔副神经节瘤的临床观察

刘敏<sup>1</sup>, 解杨婧<sup>1</sup>, 施浩强<sup>2</sup>, 何非<sup>3</sup>

**摘要** 回顾性分析经手术和病理证实的 104 例嗜铬细胞瘤 (PCC) 和 10 例腹腔副神经节瘤 (PGL) 的临床表现, 有典型儿茶酚胺释放症状发作者 40 例 (占 35.08%), 消化道及其他症状者 33 例 (占 28.95%), 无症状体检发现 41 例 (占 35.96%)。入院时测得血压增高者 48 例 (占 42.11%)。超声波显示肿瘤占位的阳性率 88.46%, CT 检查显示肿瘤占位的阳性率 100%。病理证实肾上腺 PCC 中良性占 88.46%, 恶性占 11.54%; 腹腔 PGL 中良性占 80%, 恶性占 20%。全部患者均经手术切除治疗, 其中常规手术 53 例 (占 46.09%); 腹腔镜手术 54 例次 (占 46.96%), 其中同一患者

双侧 PCC 分二次腹腔镜手术; 达芬奇机器人辅助手术 8 例 (占 6.95%)。体检是无症状 PCC 及时诊断和治疗的重要方法, CT 检查是临床确诊该肿瘤占位的最重要手段, 微创手术是近年来切除 PCC 的主要方式。

**关键词** 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 继发性高血压; 诊断; 治疗

**中图分类号** R 736

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2019)09-1481-04  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.031

2019-06-17 接收

基金项目: 安徽省卫生计生委科研项目 (编号: 2016QK017)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院<sup>1</sup> 心内科、<sup>2</sup> 泌尿外科, 合肥 230022

<sup>3</sup> 安徽医科大学第二附属医院心内科, 合肥 230601

作者简介: 刘敏, 女, 副主任医师, 副教授, 责任作者, E-mail: 768927277@qq.com

嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PCC) 和副神经节瘤 (paraganglioma, PGL) 是分别起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链的肿瘤, 为临床少见内分泌疾病, 国内尚缺乏其发病率数据<sup>[1]</sup>。该肿瘤合成和分泌大量儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 引起患者血压升高等临床症状群, 是继发性高血压的重要病因之一, 并可造成心、脑、肾等严重并发症。现收

## Predictive value of CD16<sup>+</sup> monocytes for the prognosis of patients with coronary heart disease after the off-pump coronary artery bypass grafting surgery

Zhu Rui<sup>1</sup>, Zhang Chengxin<sup>1</sup>, Wang Huiping<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup> Dept of Cardiovascular, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup> Dept of Hematopathology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract** 155 patients with coronary heart disease (CHD) who underwent off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) were selected and CD16<sup>+</sup> monocytes in peripheral blood were detected before operation. Major adverse cardiovascular events (MACE) were used as the primary endpoint during 2 years follow-up to evaluate the predictive value of CD16<sup>+</sup> monocytes for the prognosis of CHD patients after OPCABG. Compared with non-MACE patients, CD16<sup>+</sup> monocytes were higher in MACE patients ( $P < 0.001$ ). The MACE incidence in the high CD16<sup>+</sup> monocytes group were significantly higher than the middle CD16<sup>+</sup> monocytes group and low CD16<sup>+</sup> monocytes group ( $P < 0.001$ ). Cox proportional hazards model analysis showed that CD16<sup>+</sup> monocytes were the independent risk factors for MACE in CHD patients after adjustment for the traditional cardiovascular risk factors ( $HR = 1.071, 95\% CI: 1.040 \sim 1.104, P < 0.001$ ). The area under ROC curve was 0.786 (95% CI: 0.687 ~ 0.884,  $P < 0.001$ ) and the optimal cut-off point was 41.9% (70.8% sensitivity, 78.6% specificity). CD16<sup>+</sup> monocytes can serve as a marker to predict the occurrence of MACE in CHD patients after the OPCABG.

**Key words** coronary heart disease; monocytes; off-pump coronary artery bypass grafting; prognosis