

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.015

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.015

## 总胆红素、中性粒细胞与淋巴细胞比值与糖尿病伴冠心病的相关性

刘媛媛<sup>1</sup>, 凌宏威<sup>2</sup>, 周冬梅<sup>2</sup>, 孙娟<sup>2</sup>, 应长江<sup>2</sup>, 李伟<sup>2</sup>

(徐州医科大学 1. 研究生学院; 2. 附属医院内分泌科, 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** 目的: 探讨血总胆红素、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)伴冠心病(coronary artery disease, CAD)的相关性。方法: 随机选择2016年1月至2018年1月在徐州医科大学附属医院就诊的704例患者为研究对象, 其中单纯T2DM组263例, T2DM+CAD组441例。收集研究对象的临床资料, 分析两组总胆红素、NLR及其他生化指标的差异。结果: 与单纯T2DM组相比, T2DM+CAD组总胆红素水平明显降低, 而NLR水平明显升高, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果示: 总胆红素( $OR = 0.806$ , 95%CI 0.772~0.841,  $P < 0.01$ )是T2DM伴CAD的独立保护因素, 而NLR( $OR = 1.954$ , 95%CI 1.517~2.518,  $P < 0.01$ )是其独立危险因素。受试者工作特征曲线(ROC曲线)显示总胆红素、NLR诊断T2DM伴CAD风险的曲线下面积分别为0.735(95%CI 0.698~0.773), 0.713(95%CI 0.674~0.752)。结论: 低总胆红素、高NLR是T2DM伴CAD的独立危险因素, 有望成为一个较好的预测指标。

**[关键词]** 2型糖尿病; 冠心病; 胆红素; 中性粒细胞与淋巴细胞比值

## Correlation between total bilirubin, neutrophil-lymphocyte ratio and diabetes mellitus with coronary heart disease

LIU Yuanyuan<sup>1</sup>, LING Hongwei<sup>2</sup>, ZHOU Dongmei<sup>2</sup>, SUN Juan<sup>2</sup>, YING Changjiang<sup>2</sup>, LI Wei<sup>2</sup>

(1. Graduate School; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between total bilirubin, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) with coronary artery disease (CAD). **Methods:** A total of 704 patients who were admitted to the Xuzhou Medical University Affiliated Hospital from January 2016 to January 2018 were randomly selected, including 263 patients with T2DM (T2DM group) and 441 patients with T2DM and CAD (T2DM+CAD group). The clinical data of the subjects were collected and the differences in total bilirubin, NLR and other biochemical indicators were analyzed. **Results:** Compared with the T2DM group alone, the total bilirubin level in the T2DM+CAD group was significantly lower, while the NLR level was significantly higher,

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-18

通信作者 (Corresponding author): 李伟, Email: Liwei0190@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81701298); 徐州市重点研发计划 (KC17194)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81701298) and the Key Research and Development Plan of Xuzhou City (KC17194), China.

and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that total bilirubin (OR=0.806, 95% CI 0.772–0.841,  $P<0.01$ ) was an independent protective factor for type 2 diabetes with coronary heart disease, while NLR (OR=1.954, 95%CI 1.517–2.518,  $P<0.01$ ) was an independent risk factor. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) showed that the area under the curve of total bilirubin and NLR diagnosis of type 2 diabetes with coronary heart disease risk was 0.735 (95%CI 0.698–0.773), 0.713 (95%CI 0.674–0.752). **Conclusion:** Low total bilirubin and high NLR are independent risk factors for type 2 diabetes with coronary heart disease and are expected to be a good predictor.

**Keywords** type 2 diabetes; coronary heart disease; bilirubin; neutrophil to lymphocyte ratio

心血管疾病是2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)最严重的并发症之一,也是造成T2DM患者死亡的主要原因之一。尽管临床上已经引入了更有效的抗血小板药物和新的经皮血运重建技术,但目前为止糖尿病患者仍有较高的心血管事件发生率且结果较差。出于这个原因,相当多的注意力都集中在确定糖尿病患者心血管风险的新标志物。既往研究<sup>[1]</sup>表明氧化应激和慢性炎症在T2DM心血管并发症的发病机制中起关键的作用。

胆红素是体循环中血红素分解代谢的正常终产物,过去被认为是一种无用的代谢废物,近年来越来越多的证据表明胆红素在体内具有强效的抗氧化和抗炎的特性,可以预防动脉粥样硬化,降低冠心病(coronary artery disease, CAD)患病风险<sup>[2-4]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数的比值,作为最近受到许多关注的潜在的新型炎症标志物,已被证实与糖尿病及其微血管并发症(例如糖尿病肾病、视网膜病变、周围神经病变)成正相关<sup>[5]</sup>。目前临床关于总胆红素、NLR在糖尿病伴CAD中的研究较少,且均为单独研究。本文通过对总胆红素、NLR与糖尿病伴CAD的关系进行探究,旨在为临床早期诊断及治疗提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

随机选取徐州医科大学附属医院2016年1月至2018年1月就诊的单纯T2DM组263例,T2DM+CAD组441例。其中单纯T2DM组,女117例,男146例,年龄(62.84±12.73)岁;T2DM+CAD组共441例,其中女208例,男233例,年龄(63.87±10.23)岁。该研究得到了徐州医科大学附属医院伦理委员会的批准。

根据2017年《中国糖尿病防治指南》,至少满足以下一条者即可诊断为糖尿病:1)糖尿病症状(典型症状为烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降)加随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;2)空腹血浆葡萄糖(fasting blood glucose, FPG)水平 $\geq 7.0$  mmol/L;3)口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),葡萄糖负荷后2 h血浆葡萄糖(2hPG)水平 $\geq 11.1$  mmol/L,无典型糖尿病症状者,需改日复查确认。

CAD的诊断标准:经冠状动脉造影证实至少有1支冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 。

排除标准:1型糖尿病及继发性糖尿病;合并糖尿病急性并发症(糖尿病酮症酸中毒、糖尿病非酮症性高渗性昏迷)、微血管并发症(肾脏病变、视网膜病变、周围神经病变);严重的肝、胆、肾脏疾病;近期合并急、慢性感染,创伤或手术;各种恶性肿瘤;自身免疫性疾病、血液系统疾病;各种脑血管、外周血管性疾病;合并妊娠;数据不全。

### 1.2 方法

收集研究对象的临床资料,包括年龄、性别、吸烟及饮酒史,并测量身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算BMI。所有受试者均禁食12 h后于次晨空腹抽取肘静脉血,采用LH755型自动血液分析仪(贝克曼库尔特公司)检测中性粒细胞、淋巴细胞数,AU680型全自动生化检测仪(贝克曼库尔特公司)检测TBIL, FPG, TC, TG, LDL-C, HDL-L等生化指标。

### 1.3 统计学处理

数据处理和分析均采用SPSS19.0统计学软件进行,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ ),计数资料以频数表示。计量资料组间比较采用独立样本 $t$ 检

验, 计数资料主要采用 $\chi^2$ 检验。应用logistic逐步回归分析对糖尿病合并CAD的危险因素进行分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用ROC曲线预测总胆红素、NLR对糖尿病伴CAD的诊断价值。

## 2 结果

### 2.1 2组基线资料比较及单因素分析

2组在性别、吸烟、饮酒的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组年龄, SBP, DBP, BMI, FPG, HDL-C, TC, TG的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 2组在LDL-C, 中性粒计数, NLR, TBIL, 淋巴细胞计数的差异均存在统计学意义( $P < 0.05$ ); T2DM+CAD组的LDL-C、中性粒细胞

计数、NLR均高于单纯T2DM组, 而TBIL、淋巴细胞计数低于单纯T2DM组(表1)。

### 2.2 多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中有意义的5个因素作为自变量, 以糖尿病是否合并CAD为因变量, 进行多因素logistic回归分析, 方法选择逐步进入法, 进入和排除标准分别为0.05和0.10, 具体变量赋值见表2。结果如下: 控制了LDL-C、淋巴细胞计数等因素后, 可以认为中性粒细胞计数、NLR、TBIL是影响糖尿病是否合并CAD的独立危险因素, 中性粒细胞计数、NLR水平越高, 糖尿病合并CAD发生危险越大; 总胆红素水平越低, 糖尿病合并CAD发生危险越大(表3)。

表1 T2DM合并CAD影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of factors influencing diabetes mellitus with coronary heart disease

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	吸烟 (无/有)	饮酒 (无/有)	年龄/岁	SBP/mmHg	DBP/mmHg
CAD组	263	146/117	176/87	170/93	62.84 ± 12.73	126.31 ± 11.21	78.80 ± 8.43
T2DM+CAD组	441	233/208	301/140	308/133	63.87 ± 10.23	126.55 ± 11.86	78.17 ± 10.92
$\chi^2/t$		0.476	0.134	2.046	1.176	0.267	0.805
<i>P</i>		0.490	0.714	0.153	0.240	0.790	0.421
组别	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		
CAD组	24.96 ± 2.76	9.36 ± 3.72	1.30 ± 0.35	4.55 ± 1.36	1.68 ± 0.92		
T2DM+CAD组	25.24 ± 2.62	9.01 ± 3.41	1.29 ± 0.32	4.63 ± 1.47	1.81 ± 1.21		
$\chi^2/t$	1.365	1.276	0.612	0.718	1.502		
<i>P</i>	0.173	0.202	0.541	0.473	0.133		
组别	LDL-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	中性粒细胞计数/ (× 10 <sup>9</sup> )	NLR/(× 10 <sup>9</sup> )	TBIL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	淋巴计数/(× 10 <sup>9</sup> )		
CAD组	2.66 ± 0.89	3.75 ± 1.18	1.93 ± 0.88	17.13 ± 5.68	2.10 ± 0.64		
T2DM+CAD组	2.82 ± 0.96	4.74 ± 1.95	2.86 ± 1.61	12.38 ± 4.18	1.85 ± 0.61		
$\chi^2/t$	2.158	7.492	8.579	12.722	5.113		
<i>P</i>	0.031	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

1 mmHg=0.133 kPa.

表2 多因素logistic回归变量赋值表

Table 2 Assignment table of multivariate logistic regression variables

变量	赋值
T2DM是否合并CAD	不合并=0, 合并=1
低密度	定量
中性粒计数	定量
NLR	定量
总胆红素	定量
淋巴细胞计数	定量

表3 多因素logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	df
中性粒计数	0.230	0.088	6.831	1
NLR	0.670	0.129	26.849	1
总胆红素	-0.216	0.022	97.239	1
常量	1.580	0.412	14.673	1
变量	P	OR	95%CI	
中性粒计数	0.009	1.259	1.059~1.496	
NLR	<0.001	1.954	1.517~2.518	
总胆红素	<0.001	0.806	0.772~0.841	
常量	<0.001	4.854		

### 2.3 总胆红素、NLR 诊断 T2DM 伴 CAD 风险的 ROC 曲线特征

总胆红素的曲线下面积为0.735(95%CI 0.698~0.773), 敏感度为79.82%, 特异性为53.61%, 而NLR的曲线下面积为0.713(95%CI 0.674~0.752), 敏感度为58.96%, 特异性为75.29%, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 说明总胆红素、NLR对T2DM合并CAD具有诊断价值(图1)。

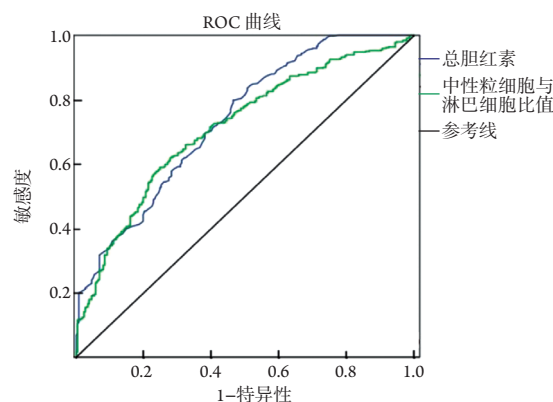


图1 总胆红素、中性粒细胞与淋巴细胞比值的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of total bilirubin, neutrophil and lymphocyte ratio

### 3 讨论

随着全世界T2DM患病率的不断上升, T2DM患者的心血管病死率也大大增加<sup>[4]</sup>。由于部分糖尿病起病较隐匿, 且糖尿病合并CAD的早期又缺少典型的临床症状, 如果仅凭影像学检查来诊断, 有较高的漏诊率。因此, 寻找相关指标对T2DM伴CAD的患者做出早期诊断尤为重要<sup>[6]</sup>。氧化应激及慢性炎症作为糖尿病及其并发症的重要致病因素越来越受到重视, 本研究中, T2DM+CAD组总胆红素水平明显低于单纯T2DM组, 而NLR水平明显高于单纯T2DM组, 差异均具有统计学意义, 因此提示低胆红素、高NLR对于糖尿病患者CAD的发生和发展有着重要的作用。多因素logistic回归分析结果显示: 血总胆红素是T2DM伴CAD的独立保护因素, 血总胆红素每减少1, 糖尿病患者发生CAD的风险增加0.806倍; 而NLR是T2DM伴CAD的独立危险因素, NLR每增加1, T2DM患者发生CAD的风险增加1.954倍, 由此推测总胆红素水平越低、NLR水平越高, 糖尿病伴CAD的发生风险越大。

既往有大量研究<sup>[1,3,7]</sup>表明: 氧化应激、慢性炎症在糖尿病大血管并发症的发病机制中起至关重要的作用。高血糖诱导的蛋白激酶C(PKC)能激活和上调NAD(P)H氧化酶, NAD(P)H氧化酶的活化是糖尿病患者血管组织中氧化应激增加、ROS产

生的最重要来源<sup>[8]</sup>。同时,高血糖对于增加低密度脂蛋白的氧化具有强效作用,并可激活肾素-血管紧张素系统,其可以诱导氧化应激和炎症级联反应。胆红素作为体内一种有效的抗氧化剂,通过将游离的氧自由基与胆绿素结合,来清除高糖诱导的细胞内氧自由基并降低氧化应激水平,并且可以阻止LDL的氧化修饰,从而防止斑块形成和动脉粥样硬化<sup>[4]</sup>。作为抗炎介质,胆红素能抑制补体诱导,调节各种活性的T淋巴细胞并减少促炎细胞因子的产生<sup>[9]</sup>。总体而言,胆红素的抗氧化和抗炎作用使其成为重要的保护因子或使其能够减缓糖尿病患者中动脉粥样硬化的进展。Inoguchi等<sup>[10]</sup>报道:与没有吉尔伯特综合征(先天性高胆红素血症)的糖尿病患者相比,患有吉尔伯特综合征的糖尿病患者的血管并发症发生率明显降低,但他们的研究结果仅限于患有吉尔伯特综合征的糖尿病患者,尚未推广到其他人群。本研究单因素及多因素logistic回归分析示:总胆红素是T2DM患者发生大血管并发症的独立保护因素,且ROC曲线分析证实总胆红素在一定程度上能预测T2DM伴CAD的发生风险。

已有研究<sup>[11]</sup>证实白细胞在糖尿病大血管并发症这个慢性炎症过程中发挥至关重要的作用。NLR代表慢性炎症状态的两个主要成分的组合,具有良好的稳定性,可以更好地反映炎症状态。糖尿病患者的中性粒细胞可被晚期糖基化终末产物、氧自由基以及其他细胞因子激活<sup>[12-13]</sup>。活化后的中性粒细胞可分泌大量炎症介质(如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和脂联素)加剧氧化应激,通过释放保护酶、髓过氧化物酶和超氧化物自由基而使动脉粥样硬化斑块更加脆弱、血管内皮功能紊乱、堵塞冠状动脉微循环,进而加重心肌缺血并扩大梗死面积<sup>[12,14]</sup>。淋巴细胞减少是慢性炎症状态的常见标志,被认为是抗炎症的阴性指标<sup>[15]</sup>。Nunez等<sup>[16]</sup>报道:低淋巴细胞计数与心肌梗死或死亡风险的增加有关。此外,低淋巴细胞计数还可以反映冠状动脉微循环受损情况,这已被证实是CAD的相关致病机制<sup>[17-18]</sup>。已有研究<sup>[5]</sup>证实:NLR与癌症、心血管疾病和糖尿病及其微血管并发症密切相关。本研究单因素及多因素logistic回归分析示:NLR是T2DM患者发生大血管并发症的独立危险因素,且ROC曲线分析证实其具有预测T2DM伴CAD发生风险的价值。

综上所述,血总胆红素、NLR与T2DM伴CAD的发生密切相关,且总胆红素水平越低,NLR水平越高,T2DM伴CAD的发生风险越大,这为

T2DM伴CAD的早期临床诊断及治疗提供了新的思路。但由于本研究样本量小且为回顾性研究,血总胆红素、NLR能否成为T2DM伴CAD的早期预测因子仍需要更大样本量或前瞻性研究来进一步证实。

## 参考文献

1. Wang J, Wu X, Li Y, et al. Serum bilirubin concentrations and incident coronary heart disease risk among patients with type 2 diabetes: the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(3): 257-264.
2. Lai X, Fang Q, Yang L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *Ann Med*, 2018, 50(1): 16-25.
3. Leem J, Koh EH, Jang JE, et al. Serum total bilirubin levels provide additive risk information over the framingham risk score for identifying asymptomatic diabetic patients at higher risk for coronary artery stenosis[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5): 414-423.
4. Ren Y, Jin N, Hong T, et al. Interactive effect of serum uric acid and total bilirubin for cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36437.
5. Xu T, Weng Z, Pei C, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8289.
6. 梅湘凝. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、脂蛋白相关磷脂酶A2与2型糖尿病伴冠心病的相关性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017. MEI Xiangning. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio, lipoprotein-associated phospholipase A2 and type 2 diabetes mellitus with coronary heart disease[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
7. Lee MJ, Park SD, Kwon SW, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(9): 1323-1328.
8. Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications[J]. *Diabetes Metab J*, 2012, 36(4): 255-261.
9. Huang FY, Peng Y, Huang BT, et al. The correlation between serum total bilirubin and outcomes in patients with different subtypes of coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465: 101-105.
10. Inoguchi T, Sasaki S, Kobayashi K, et al. Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes[J]. *JAMA*, 2007, 298(12): 1398-1400.
11. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Impact of diabetes on

- neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(4): 304-311.
12. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(2): 111-118.
  13. 何茜, 谭洪文, 于瑞萍, 等. 老年2型糖尿病并发冠心病患者血中性粒细胞与淋巴细胞比值的变化及意义[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(3): 252-255.  
HE Xi, TAN Hongwen, YU Ruiping, et al. Significance of the neutrophil-lymphocyte ratio in elderly type 2 diabetic patients with coronary heart disease[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2016, 35(3): 252-255.
  14. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Pre-procedural neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term cardiac outcomes after percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 35-40.
  15. Ji H, Li Y, Fan Z, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 90.
  16. Nunez J, Sanchis J, Bodi V, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1): 251-257.
  17. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 48-62.
  18. Lee MJ, Park SD, Kwon SW, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(9): 1323-1328.

**本文引用:** 刘媛媛, 凌宏威, 周冬梅, 孙娟, 应长江, 李伟. 总胆红素、中性粒细胞与淋巴细胞比值与糖尿病伴冠心病的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 324-329. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.015

**Cite this article as:** LIU Yuanyuan, LING Hongwei, ZHOU Dongmei, SUN Juan, YING Changjiang, LI Wei. Correlation between total bilirubin, neutrophil-lymphocyte ratio and diabetes mellitus with coronary heart disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 324-329. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.015