

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.012>

2型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与踝肱指数的关系

陈芳, 陈刚, 徐春荣, 王锋, 李雪侠

(徐州市肿瘤医院内分泌科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] 目的: 研究2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)与踝肱指数(ankle brachial index, ABI)的关系, 分析NLR与下肢血管病变之间的相关性。方法: 共纳入683例T2DM患者, 根据ABI水平分为外周血管病变(peripheral arterial diseases, PAD)组($ABI < 0.9$)和无外周血管病变组($ABI \geq 0.9$), 比较两组间NLR及临床资料的差异, 分析T2DM患者发生PAD的危险因素。结果: ABI异常组年龄、病程、收缩压、糖化血红蛋白(HbA1c)、中性粒细胞、NLR、血肌酐(creatinine, Cr)、冠心病(coronary heart disease, CHD)和脑梗死患病率均高于ABI正常组(B组)。二分类Logistic回归分析结果显示: 高龄、收缩压升高、HbA1c升高、NLR升高、CHD均是ABI异常的独立危险因素, NLR与PAD之间有相关性。结论: NLR是T2DM患者下肢动脉病变的危险因素, 可作为糖尿病下肢血管病变的预测指标。

[关键词] 2型糖尿病; 下肢血管病变; 踝肱指数; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and ankle brachial index in patients with type 2 diabetes mellitus

CHEN Fang, CHEN Gang, XU Chunrong, WANG Feng, LI Xuexia

(Department of Endocrinology, Xuzhou Tumor Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the association between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) with ankle brachial index (ABI) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to analyze the correlation between NLR and peripheral arterial disease. **Methods:** A total of 683 patients with T2DM were enrolled in this study and divided into two groups according to ABI value of peripheral arterial diseases (PAD) group ($ABI < 0.9$) and non-PAD group ($ABI \geq 0.9$). NLR and clinical data were compared between the two groups. The risk factors for incidence of PAD in patients with T2DM were analyzed. **Results:** Age, disease course, systemic blood pressure, HbA1c, neutrophile, NLR, serum creatinine, coronary heart disease and cerebral infarction prevalence in ABI

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-25

通信作者 (Corresponding author): 陈刚, Email: 71chengang@163.com

基金项目 (Foundation item): 徐州市科技创新项目 (KC15SH045)。This work was supported by Xuzhou Science and Technology Innovation Project, China (KC15SH045).

abnormal group were higher than those in ABI normal group. Binary Logistic regression analysis showed that advanced age, elevated systolic blood pressure, elevated HbA1c, elevated NLR, and coronary heart disease were independent risk factors for ABI abnormality, and NLR value was significantly correlated with PAD. **Conclusion:** NLR is a risk factor for lower limb arterial disease in patients with T2DM and can predict the occurrence of diabetic lower extremity vascular disease.

Keywords type 2 diabetes mellitus; lower extremity vascular disease; ankle brachial index; neutrophil/lymphocyte ratio

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常见的血管并发症,其主要病理基础是动脉粥样硬化,炎症在粥样硬化形成和进展中扮演重要角色^[1]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是一种炎症因子,可反映机体的炎症水平,与其他特异性免疫损伤标志物相比,它廉价、容易获得、稳定性强,能抵抗环境和生理变化,如体力活动、脱水、血液样本处理等^[2]。NLR最近被用来预测晚期癌的生存率和化学药物治疗(简称化疗)疗效^[3-4],同时也与系统性内皮功能障碍,脓毒血症和心血管疾病等有关^[5-7]。目前NLR与PAD之间的关系尚不十分明确,本研究旨在评估NLR与PAD的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2017年2月至2018年8月在徐州市肿瘤医院内分泌科住院的T2DM患者683例,其中男336例,女347例,年龄38~86(60.8±10.7)岁,病程0.5~39(9.7±7.1)年。研究对象的T2DM诊断标准均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。排除标准:1型糖尿病及其他内分泌引起的继发性糖尿病、糖尿病急性并发症、贫血及急慢性感染、手术、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、妊娠、哺乳期妇女、精神病、心力衰竭、应激状态、血液系统疾病等。本研究已获得徐州市肿瘤医院医学伦理委员会审批,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集姓名、性别、年龄、病程、吸烟史、血压,有无冠心病(coronary heart disease, CHD)、脑梗死等一般资料,记录身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 实验室检查

所有受试对象空腹8 h以上,次晨空腹抽取

外周静脉血2 mL,用全自动血液分析仪测定中性粒细胞及淋巴细胞绝对值,计算患者的NLR;肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、三酰甘油(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)由徐州市肿瘤医院生化检验科用全自动生化仪测定;另外,采用高压层析柱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)值。

1.2.3 踝肱指数

踝肱指数(ankle brachial index, ABI)测量:患者休息5~10 min后,取仰卧位,置袖带于双上臂,多普勒探头于肘动脉处获取最强信号,测量双侧前臂血压并取高值作肱动脉压;置相同的袖带于踝部,用多普勒头于胫后动脉、足背动脉处获取信号,并测得踝动脉收缩压,双侧胫后动脉和足背动脉中的最高收缩压为踝动脉压。踝/肱动脉压比值为ABI,双侧胫后或足背动脉ABI有1项<0.9或>1.3为异常,最后纳入统计学分析。以上所有指标为入院后第1次测量值。本研究根据ABI值,将研究对象分为ABI正常组与ABI异常组(由于ABI>1.3的例数较少,不作为单独分组)。

1.3 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;非正态分布资料以中位数[M($P_{25} \sim P_{75}$)]表示,采用非参数Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验。采用二分类logistic回归模型分析T2DM患者发生PAD的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 ABI 组 T2DM 患者的一般临床资料比较

本研究共纳入683例T2DM患者,其中ABI正常组468例,ABI异常组215例,ABI异常率为

31.4%。两组性别、吸烟史,舒张压(diastolic blood pressure, DBP), TC, TG, LDL-C, UA和淋巴细胞(lymphocyte, L)之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。ABI异常组年龄,病程,收缩压(systolic blood pressure, SBP), HbA1c, 嗜中性粒细胞(neutrophil, N), NLR, Scr, CHD和脑梗死患病率均高于ABI正常组,差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 T2DM 患者 ABI 异常的独立危险因素

以ABI为因变量,以其余临床指标为自变量,行二分类logistic回归分析,结果显示:高龄、SBP升高、HbA1c升高、NLR升高、CHD均为ABI异常的独立危险因素($P<0.05$, OR分别为1.023, 1.631, 1.124, 1.524, 1.969);校正年龄、病程相关危险因素后, NLR仍与ABI密切相关($P<0.05$, OR=1.234; 表2)。

表1 两组T2DM患者的临床资料

Table 1 Clinical data of T2DM patients in the 2 groups

参数	ABI异常组(n=468)	ABI正常组(n=215)
年龄/岁	59.22 ± 10.57	64.37 ± 10.39*
病程/年	8.88 ± 6.74	11.57 ± 7.59*
性别(男/女)/例	233/235	103/112
吸烟史/[例(%)]	174 (24)	84 (30)
SBP/mmHg	133.72 ± 15.01	140.28 ± 16.40*
DBP/mmHg	82.48 ± 9.40	82.07 ± 9.95
BMI/(kg·m ⁻²)	25.59 ± 3.65	25.04 ± 3.79
HbA1c/%	8.58 ± 2.12	8.98 ± 2.08*
N/(× 10 ⁹ ·L ⁻¹)	3.77 ± 1.37	4.10 ± 1.65*
L/(× 10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.96 ± 0.63	1.87 ± 0.69
NLR	2.13 ± 1.27	2.76 ± 2.31*
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.46 ± 1.12	4.47 ± 1.10
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.99 ± 2.10	1.81 ± 1.42
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.58 ± 0.82	2.63 ± 0.93
BUN/(μmol·L ⁻¹)	6.31 ± 2.18	7.13 ± 2.96*
Scr/(mmol·L ⁻¹)	82.23 (63.0, 88.0)	92.68 (64.7, 101.72)*
UA/(μmol·L ⁻¹)	316.95 (245.0, 375.0)	324.22 (254.0, 390.0)
CHD病史/[例(%)]	36/468 (7.69)	39/215 (18.13)*
脑梗死病史/[例(%)]	104/468 (22.22)	81/215 (37.67)*

1 mmHg=0.133 kPa。与 ABI 异常组比较, * $P<0.05$ 。

1 mmHg=0.133 kPa. Compared with the ABI abnormal group, * $P<0.05$.

表2 ABI异常危险因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of ABI abnormal risk factors

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.023	0.010	5.368	0.021	1.023	1.004~1.043
SBP	0.030	0.008	15.736	<0.001	1.631	1.015~2.246
HbA1c	0.117	0.045	6.669	0.010	1.124	1.028~1.228
NLR	0.422	0.173	5.974	0.015	1.525	1.087~2.140
CHD	0.678	0.286	5.602	0.018	1.969	1.124~3.452

3 讨论

PAD是T2DM常见的严重并发症之一,一般发生在下肢动脉,并引起一系列临床症状。目前用于诊断PAD的检查方法主要有下肢血管彩超、多层螺旋CT血管造影(CT angiography, CTA)、磁共振显像血管造影(magnetic resonance imaging angiography, MRA)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)和ABI等,其中DSA为金标准,但由于其为有创性检查,且费用较高,故难以推广。当ABI \leq 0.9对诊断PAD的敏感性和特异性分别为95%和100%,是目前公认诊断PAD的良好指标和筛查方法^[8]。PAD发病原因包括血管炎、发育不良、血栓栓塞等,然而,最常见的是动脉粥样硬化,多种炎症因子贯穿其发生发展,而中性粒细胞作为最重要的炎症因子,在炎症反应中发挥重要作用,体现了非特异性炎症反应的进程。推测其主要机制为:在正常生理条件下,血管表面覆盖着一层完整的内皮细胞,在动脉粥样硬化形成期,中性粒细胞通过促进脂质沉积血管壁、炎症反应、氧化应激、蛋白水解等作用损伤血管内皮细胞^[9-10],影响血管通透性和自我调节功能。而淋巴细胞也是白细胞的一种,主要起免疫调控作用。在动脉硬化形成过程中,T淋巴细胞凋亡导致数量减少^[11],但具体原理尚未明确。中性粒细胞升高与淋巴细胞减少均参与动脉粥样硬化的发生和进展过程,NLR整合白细胞的2种互补亚型,能稳定、有效地反应机体免疫炎症状态,较任意单独指标具有更高的预测价值。Wang等^[12]在一项横断面研究中,对402例T2DM患者进行踝脉搏波传导速度(BaPWV)测定,发现NLR与BaPWV呈正相关;进一步行多元线性回归分析表明:NLR为BaPWV升高的一个独立且重要的决定因素,NLR与动脉硬化密切相关。本研究显示:ABI异常组的NLR水平明显高于ABI正常组;NLR升高为ABI异常的独立危险因素($P<0.05$),在校正年龄等相关因素后,ABI异常组NLR水平仍较高。提示NLR值与PAD相关,T2DM患者体内的NLR水平可作为预测早期PAD的一项可靠指标,可早期发现、早期防治PAD,减少患者的致残率和致死率。目前国内外关于NLR与糖尿病并发PAD之间的关系研究较少,本研究提供了可靠的临床资料。

ABI异常组的年龄,病程,SBP,HbA1c,Scr及CHD和脑梗死患病率高于ABI正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。二分类logistic回归分析结果显示:高龄、SBP升高、HbA1c升高、CHD均为

ABI异常的独立危险因素,提示高龄、高血压和高血糖可促进动脉粥样硬化进展,导致糖尿病下肢血管病变。糖尿病下肢血管病变的发生与CHD之间密切关联,二者具有相同的病理基础,故ABI测定结果对评估CHD有一定参考价值。另外,本研究未发现吸烟与PAD之间有相关性,这与其他国内外研究^[13-14]不符,可能与样本量不足及异常组男性比例相对较少有关。

综上,NLR是一种简单、适用范围广、性价比高和前景广阔的炎症标志物,其能反映患者的血管状况,是糖尿病患者下肢血管病变的独立危险因素之一,可预测PAD的发生发展,帮助提高诊断率,值得在临床工作中应用和推广。另外,本研究存在以下局限性:首先,这是一项横断面研究,不是一项前瞻性对照研究,无法明确NLR与PAD之间的因果关系;其次,本研究未能对下肢血管病变患者进行进一步分组,进而探讨NLR与血管病变严重程度的关系,也无法确定NLR在PAD诊断中的具体切点数值,故未来仍需大样本、多中心和前瞻性的临床研究进一步验证。

参考文献

1. 王佩. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与2型糖尿病病人下肢动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(7): 913-915. WANG Pei. Association analysis between neutrophil/lymphocyte ratio and lower limb atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2017, 42(7): 913-915.
2. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes[J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2016, 28(8): 410-414.
3. Hasegawa S, Eguchi H, Tomokuni A, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker for pathological response to preoperative chemoradiotherapy in pancreatic cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(2): 1560-1566.
4. Dirican N, Karakaya YA, Gunes S, et al. Association of intra-tumoral tumour-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer[J]. Clin Respir J, 2015, 11(6): 789-796.
5. Aykan AÇ, Hatem E, Kalaycıoğlu E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be a marker of peripheral artery disease complexity[J]. Anatol J Cardiol, 2015, 16(7): 497-503.
6. 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.

7. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(5): 573-577.
8. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 875-888.
9. 王莹, 陈剑通. 中性粒细胞和淋巴细胞比值与动脉粥样硬化研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(5): 550-554.
WANG Ying, CHEN Jiantong. Research progress of neutrophil to lymphocyte ratio in atherosclerosis[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2018, 31(5): 550-554.
10. Laghari S, Ullah K, Masroor I, et al. Prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by ankle brachial index among chronic kidney disease patients in a tertiary care unit[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(5): 924-930.
11. 冯静, 孟晓萍. CD8⁺T淋巴细胞在动脉粥样硬化斑块中作用的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(11): 1948-1951.
FENG Jing, MENG Xiaoping. The research of CD8⁺T lymphocytes in atherosclerotic plaques[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(11): 1948-1951.
12. Wang RT, Zhang JR, Li Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(2): 245-249.
13. Chou CK, Weng SW, Chang HW, et al. Analysis of traditional and nontraditional risk factors for peripheral arterial in elderly type 2 diabetic patients in Taiwan[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(3): 331-337.
14. 刘欢, 杨晋龙, 张晋. 2型糖尿病并发下肢动脉粥样硬化病变与中性粒细胞与淋巴细胞比值的分析及危险因素分析[J]. *广西医学*, 2018, 38(11): 1525-1528.
LIU Huan, YANG Jinlong, ZHANG Jin. Relationship of type 2 diabetes mellitus complicated with lower-extremity atherosclerotic disease with ratio of neutrophil-to-lymphocyte and analysis on risk factors[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2018, 38(11): 1525-1528.

本文引用: 陈芳, 陈刚, 徐春荣, 王锋, 李雪侠. 2型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与踝肱指数的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(12): 2710-2714. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.012

Cite this article as: CHEN Fang, CHEN Gang, XU Chunrong, WANG Feng, LI Xuexia. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and ankle brachial index in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2710-2714. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.012