



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.012

• 论著 •

# 外周血新型炎症指标与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性及其预测价值

贺袁 彭彩碧

**[摘要]** **目的** 探讨外周血新型炎症指标——系统免疫炎症指数(SII)与 2 型糖尿病(T2DM)周围神经病变的相关性及其预测价值。**方法** 纳入 2021 年 1 月~2021 年 8 月于我院住院治疗的 2 型糖尿病(T2DM)患者 243 例,根据是否合并糖尿病周围神经病变(DPN)分为 DPN 组(133 例)和单纯 T2DM 组(NDPN 组,110 例)。比较两组患者一般资料、实验室检查指标及 SII、NLR 及 PLR 水平。根据 SII 水平将所有入组患者进行四分位分组[S1 组( $\leq 333.69 \times 10^9/L$ )62 例、S2 组( $333.69 \times 10^9/L \sim 435.45 \times 10^9/L$ )60 例、S3 组( $435.45 \times 10^9/L \sim 565.84 \times 10^9/L$ )60 例、S4 组( $\geq 565.84 \times 10^9/L$ )61 例],分析不同 SII 水平患者合并 DPN 的发生风险。采用二元 logistic 回归分析评估 DPN 发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SII 对 DPN 发生的预测价值。**结果** DPN 组患者 WBC 计数、中性粒细胞(NEUT)、PLT 计数、胱抑素 C(Cys-C)、尿素氮(BUN)、SII、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及 PLT/淋巴细胞比值(PLR)均显著高于 NDPN 组,淋巴细胞(LYM)、总胆红素(TBil)均显著低于 NDPN 组( $P < 0.05$ )。S1 组、S2 组、S3 组合并 DPN 的患者比例均低于 S4 组( $P < 0.01$ )。二元 logistic 回归分析结果显示,SII、Cys-C 均是 DPN 发生的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,SII、NLR 及 PLR 预测 DPN 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.891、0.793、0.792。**结论** T2DM 患者 SII 升高与 DPN 发生相关,SII 作为 DPN 的辅助预测指标优于 NLR 及 PLR,有望成为临床 DPN 筛查指标。

**[关键词]** 系统免疫炎症指数; 2 型糖尿病; 糖尿病周围神经病变

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一<sup>[1]</sup>。DPN 可累及感觉神经、运动神经,起病比较隐匿,早期可能无明显症状,随着病情进展,常出现疼痛、麻木、感觉减退,严重者可导致糖尿病足的发生,危害极大。因此,DPN 的预防和早期诊断对于提高糖尿病患者的生活质量至关重要。目前 DPN 的发病机制可能与细胞氧化应激、炎症反应、异常的信号通路、血管内皮功能障碍等病理生理改变有关,而其中慢性低度炎症加剧在 DPN 的发生和发展中起重要作用<sup>[2]</sup>。已有研究发现通过廉价、简单和更易获得的外周血炎症标记物如中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)、PLT 计数/淋巴细胞计数比值(PLR)与 DPN 及糖尿病其他慢性并发症密切相关<sup>[3-5]</sup>。而系统免疫炎症指数(SII)作为近期发现的一种新型炎症指数,由中性粒细胞、淋巴细胞及 PLT 3 种

细胞综合组成<sup>[6]</sup>,有研究证实其较 NLR、PLR 能更好地反映机体内炎症状态,且作为全身炎症预测指标其诊断效能及稳定性更佳<sup>[7-9]</sup>。目前有关于 SII 的研究报道主要集中在肿瘤、冠心病等相关领域<sup>[10-11]</sup>,而在糖尿病及相关并发症方面有待进一步深入。因此本研究旨在探讨 SII 与 DPN 的相关性及其预测价值。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 1 月~2021 年 8 月于我院住院治疗的 2 型糖尿病(T2DM)患者 243 例,其中男 122 例、女 121 例,年龄 30~80 岁,平均年龄( $55.71 \pm 8.64$ )岁。根据是否合并糖尿病周围神经病变(DPN)将所有患者分为 DPN 组(133 例)和单纯 T2DM 组(NDPN 组,110 例)。纳入标准:(1)均符合 2020 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[12]</sup>中 T2DM 的诊断标准;(2)DPN 组患者均符合《糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)》<sup>[13]</sup>中 DPN 的临床诊断标准。排除标准:(1)1 型糖尿病、冠状动脉疾病、心肌梗死、心力衰

基金项目:重庆市卫生健康委员会科研项目(2017ZBXM043)

作者单位:402760 重庆,重庆医科大学附属璧山医院内分泌科

通讯作者:彭彩碧,E-mail:phoebe\_pengcaibi@163.com

竭;(2)非糖尿病所致的神经病变(如遗传性、酒精性、代谢性和毒性因素);(3)慢性酗酒、甲状腺疾病、脑梗死、颈腰椎疾病;(4)肝功能不全(肝酶增高 2 倍以上)、肾功能不全[估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>];(5)急慢性感染、严重的组织损伤及急性大出血或中毒;(6)恶性肿瘤、其他神经系统疾病、自身免疫性疾病及合并精神或心理疾病;(7)影响中性粒细胞、PLT、淋巴细胞等的血液疾病及服用可能影响中性粒细胞、PLT 及淋巴细胞的药物。本研究经我院伦理审查委员会审核批准(2022-KY-09),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的一般资料(性别、年龄、BMI)及实验室检查指标[ALT、AST、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)、尿素氮(SUN)、尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、WBC 计数、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYM)、PLT 计数、单核细胞计数(MONO)],计算 SII、NLR、PLR。SII = NEUT × PLT 计数/LYM。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 [*M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用二元 logistic 回归分析评估 DPN 发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SII 对 DPN 发生的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者一般资料及实验室检查指标比较:两组患者性别、年龄、BMI 及 HbA1c、MOMO、HDL-C、LDL-C、TG、TC、Cr、UA、ALT、AST 水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。DPN 组患者 WBC 计数、NEUT、PLT 计数、Cys-C、BUN、SII、NLR 及 PLR 均显著高于 NDPN 组,LYM、TBil 均显著低于 NDPN 组(*P* < 0.05)。见表 1。

2. 不同 SII 水平患者 DPN 患病率分析:根据 SII 水平将所有入组患者进行四分位分组[S1 组(≤ 333.69 × 10<sup>9</sup>/L)62 例、S2 组(333.69 × 10<sup>9</sup>/L ~ 435.45 × 10<sup>9</sup>/L)60 例、S3 组(435.45 × 10<sup>9</sup>/L ~ 565.84 × 10<sup>9</sup>/L)60 例、S4 组(≥ 565.84 × 10<sup>9</sup>/L)61 例],S1 组、S2 组、S3 组患者合并 DPN 的患病比例均低于 S4 组[9.7% (6 例)、36.7% (22 例)、76.7% (46 例)比 96.7% (59 例),*P* < 0.01]。

3. T2DM 患者发生 DPN 的影响因素分析:以有无合并 DPN 为因变量,剔除共线性变量 NLR、PLR、NEUT、LYM 及 PLT 计数的影响,校正 WBC 计数、BUN、TBil 后,二元 logistic 回归分析结果显示 SII (*OR* = 1.015,95% *CI* 1.011 ~ 1.019)、Cys-C (*OR* = 6.403,95% *CI* 1.195 ~ 34.305)均是 DPN 发生的危险因素(*P* < 0.05)。

4. SII 对 DPN 的预测价值:SII、NLR 及 PLR 对 T2DM 合并 DPN 均具有一定的预测价值(*P* < 0.001),其中 SII 预测 DPN 的曲线下面积(*AUC*)高于 NLR 及 PLR。见表 2。

表 1 两组患者一般资料及实验室检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c (%)	WBC 计数 (× 10 <sup>9</sup> /L)	NEUT (× 10 <sup>9</sup> /L)	LYM (× 10 <sup>9</sup> /L)	MOMO (× 10 <sup>9</sup> /L)	PLT 计数 (× 10 <sup>9</sup> /L)
DPN 组	133	64/69	56.41 ± 8.56	24.03 ± 3.29	10.38 ± 2.28	6.52 ± 1.36	4.32 ± 0.99	1.70 ± 0.45	0.35 ± 0.10	219.31 ± 49.30
NDPN 组	110	58/52	54.86 ± 8.71	24.65 ± 3.64	10.16 ± 2.36	6.07 ± 1.31	3.59 ± 0.91	1.96 ± 0.52	0.35 ± 0.14	183.70 ± 39.84
$\chi^2/t/Z$ 值		0.511	1.394	-1.372	0.751	2.626	5.931	-4.251	0.411	6.227
<i>P</i> 值		0.520	0.165	0.171	0.453	0.009	<0.001	<0.001	0.681	<0.001

组别	例数	HDL-C [mmol/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	LDL-C (mmol/L)	TG [mmol/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	TC (mmol/L)	Cys-C [mg/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	BUN (mmol/L)	Cr [μmol/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]
DPN 组	133	1.33(1.13, 1.52)	2.85 ± 1.81	2.31(1.61, 3.11)	4.95 ± 1.30	1.09(0.90, 1.21)	6.40 ± 2.01	57.00(49.00, 67.00)
NDPN 组	110	1.29(1.19, 1.43)	2.62 ± 0.66	2.15(1.43, 3.15)	4.96 ± 1.05	0.94(0.88, 1.10)	5.64 ± 2.43	53.50(47.75, 65.00)
$\chi^2/t/Z$ 值		-0.483	1.395	-0.735	-0.083	-3.861	2.667	-0.953
<i>P</i> 值		0.629	0.165	0.462	0.934	<0.001	0.008	0.341

组别	例数	UA (μmol/L)	TBil (μmol/L)	ALT [U/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	AST [U/L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	SII [× 10 <sup>9</sup> /L, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	NLR [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	PLR [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]
DPN 组	133	287.00 ± 83.18	13.50 ± 6.83	22.00 (18.00, 27.00)	18.00 (16.00, 22.00)	533.00 (440.55, 690.26)	2.54 (2.15, 3.13)	107.59 (127.59, 157.58)
NDPN 组	110	305.10 ± 86.66	15.45 ± 6.46	22.50 (16.00, 30.00)	19.00 (15.00, 24.25)	334.88 (275.38, 397.90)	1.95 (1.49, 2.23)	98.74 (76.41, 115.18)
$\chi^2/t/Z$ 值		-1.657	-2.264	-0.039	-0.251	-10.486	-7.855	-7.831
<i>P</i> 值		0.099	0.024	0.969	0.802	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 SII、NLR 及 PLR 预测 DPN 的 ROC 曲线分析结果

因素	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值 ( $\times 10^9/L$ )	敏感度	特异度
SII	0.891	0.930 ~ 0.852	<0.001	436.00	0.782	0.855
NLR	0.793	0.848 ~ 0.738	<0.001	2.25	0.707	0.782
PLR	0.792	0.847 ~ 0.737	<0.001	110.26	0.729	0.718

## 讨 论

目前临床上用于 DPN 的辅助筛查方法较多,如神经电生理检查、密歇根及多伦多评分量表、定量感觉检查等<sup>[14]</sup>;近年来研究发现的血清炎症标志物如 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 也可用于 DPN 的辅助筛查<sup>[15]</sup>。但这些 DPN 的筛查方法费时、费力、成本较高,且基层医院不能普遍开展,资源的可及性等限制了这些方法在临床广泛应用。因此,寻求一种有效便捷的筛查方法具有一定的临床意义。

在本研究中,DPN 组患者 SII 水平较单纯 T2DM 组显著增高;以 SII 水平将患者进行四分位组,发现随 SII 水平的升高,T2DM 患者发生 DPN 的患病率增加;二元 logistic 回归分析结果显示 SII 为 DPN 发生的独立危险因素,这些结果均表明 DPN 患者和单纯 T2DM 患者之间的体内炎症程度不同,且 SII 在 DPN 的发展中有重要作用。DPN 患者出现较高水平的 SII,反映在血细胞层面,则是 NEUT、PLT 计数增加或 LYM 减少。其原因主要是在长期慢性高血糖刺激下,细胞炎症基因的表达式增加,产生大量的促炎细胞因子和趋化因子,导致粒细胞、单核细胞等炎症细胞的聚集,从而释放更多的细胞因子以招募更多的炎性细胞,这些炎症反应的级联反应最终会导致中性粒细胞的增加。高 PLT 计数与增加的 PLT 活性有关;研究表明,在 DPN 患者中存在 PLT 活性增加,且 PLT 可与 WBC 及血管内皮细胞结合,影响这些细胞的炎症成分释放,从而增强局部炎症反应,这一过程在 DPN 中起重要作用<sup>[16]</sup>。而 LYM 减少,反应机体免疫调控相对不足,可能是由于周围神经组织长期慢性低度炎症,导致淋巴细胞的凋亡增加<sup>[17]</sup>。

本研究中 DPN 组患者外周血炎症指标 NLR 及 PLR 水平较 NDPN 组显著增高,差异有统计学意义,这与 Chen 等<sup>[18]</sup>的研究结果一致。为探讨 SII 与 NLR 及 PLR 对 DPN 预测价值的优劣性,本研究通过单一指标的 ROC 曲线分析,结果显示三者用于判别 DPN 的最佳截断值分别为  $436.00 \times 10^9/L$ 、 $2.25 \times 10^9/L$ 、 $110.26 \times 10^9/L$ ,AUC 分别为 0.891、0.793 和 0.792,AUC 值均介于 0.7 ~ 0.9 之间,提示这三项指标对 DPN 的预测均具有一定

价值,而 SII 的 AUC 更接近 1,同时其特异度及敏感度也均优于 NLR 及 PLR。因此,可见  $SII \geq 436 \times 10^9/L$  在预测 DPN 具有的潜在的临床价值,且其预测效能优于 NLR 及 PLR。本研究存也在一定的局限性:(1)是一项横断面、单中心研究设计,样本量相对较小,无法建立因果关系,需要后期更大样本、多中心研究来论证;(2)没有探讨 SII 水平与 DPN 严重程度之间的关系,以及 SII 高水平时予以早期药物干预的效果,需要后续进一步研究。

综上所述,外周血 SII 高水平的 T2DM 患者,发生 DPN 的风险将大大增加,SII 有望成为临床上 DPN 筛查及早期干预的预警指标。

## 参 考 文 献

- [1] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1):136-154.
- [2] 周海平,周君,杨涛,等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(2):187-190.
- [3] Wang J, Zhou D, Dai Z, et al. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression[J]. Clin Interv Aging, 2021, 16:97-105.
- [4] Fawwad A, Butt AM, Siddiqui IA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective[J]. Turk J Med Sci, 2018, 48(1):157-161.
- [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] 王玲艳,满斯亮,李宏超,等. 血常规衍生病炎症指标在银屑病关节炎中临床意义分析[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(6):611-614.
- [7] Fu H, Zheng J, Cai J, et al. Systemic Immune-Inflammation Index(SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(1):293-301.
- [8] Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34):6261-6272.
- [9] 储安贞,张兰. 系统免疫炎症指数在川崎病 IVIG 治疗抵抗患儿中的预测价值[J]. 中华全科医学, 2022, 20(11):1884-1888.
- [10] Biswas T, Kang KH, Gawdi R, et al. Using the Systemic Immune-Inflammation Index(SII) as a Mid-Treatment Marker for Survival among Patients with Stage-III Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(21):7995.
- [11] Bartl T, Bekos C, Postl M, et al. The systemic immune-inflammation index(SII) is an independent prognostic parameter of survival in patients with invasive vulvar cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2021, 32(1):e1.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5):482-548.
- [13] 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6):540-557.
- [14] 梁晓春. 糖尿病周围神经病变整合诊治进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(6):656-659.
- [15] 魏薇,赵湜,吕晓玉,等. 糖尿病周围神经病变与炎性因子的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(5):326-330.
- [16] Chen W, Chen K, Xu Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14:821-829.
- [17] Zhang K, Ding S, Lyu X, et al. Correlation between the platelet-to-lymphocyte ratio and diabetic foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(4):e23719.
- [18] Chen M, Zhu Y, Wang J, et al. The Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Levels of Diabetic Peripheral Neuropathy[J]. J Pain Res, 2021, 14:2049-2058.

(收稿日期:2023-01-06)

(本文编辑:高婷)