

• 论 著 •

中性粒细胞与淋巴细胞比值、胱抑素 C 在 2 型糖尿病周围神经病变中的诊断价值*

朱淑芹¹, 邓旭¹, 魏吉林¹, 刘治国^{2,3,△}

南京医科大学附属宿迁第一人民医院; 1. 内分泌与代谢病科; 2. 药学部; 3. 药物临床试验机构, 江苏宿迁 223800

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、胱抑素 C(CysC)在 2 型糖尿病周围神经病变(DPN)中的诊断价值。**方法** 将 2019 年 1 月至 2020 年 4 月本院收治的 350 例在 2 型糖尿病患者纳入研究。依据肌电图检测结果将其分为 198 例单纯在 2 型糖尿病患者(DM 组)和 152 例在 2 型糖尿病合并 DPN 患者(DPN 组)。比较两组基线资料及实验室检测指标。采用 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 DPN 的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线探讨 NLR、CysC 对 DPN 的诊断价值。**结果** 与 DM 组相比, DPN 组年龄、糖尿病病程及 CysC、淋巴细胞计数(LYM)、NLR、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FPG)水平显著增加($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示年龄、糖尿病病程、NLR、CysC、FPG 是发生 DPN 的危险因素($P < 0.05$)。NLR 和 CysC 诊断 DPN 的 ROC 曲线下面积分别为 0.599 和 0.614。**结论** NLR、CysC 对 DPN 诊断有一定价值, NLR 和 CysC 升高是 DPN 的危险因素, 对 DPN 的预测价值较高。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 胱抑素 C

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.009

中图法分类号: R446.11; R587.2

文章编号: 1673-4130(2023)14-1709-04

文献标志码: A

Diagnostic value of neutrophil lymphocyte ratio and cystatin C for peripheral neuropathy of type 2 diabetes mellitus*

ZHU Shuqin¹, DENG Xu¹, WEI Jilin¹, LIU Zhiguo^{2,3,△}

1. Department of Endocrinology; 2. Department of Pharmacy; 3. Drug Clinical Trial Institutions, the Affiliated Suqian First People's Hospital of Nanjing Medical University, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and cystatin C (CysC) in type 2 diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** A total of 350 patients with type 2 diabetes admitted to the hospital from January 2019 to April 2020 were enrolled in the study. According to the results of electromyography, they were divided into 198 patients with type 2 diabetes mellitus (DM group) and 152 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with DPN (DPN group). The baseline data and laboratory test results were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the risk factors of DPN in patients with type 2 diabetes. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to explore the diagnostic value of NLR and CysC for DPN. **Results** Compared with the DM group, the DPN group had significant increases in age, duration of diabetes, CysC, lymphocyte count (LYM), NLR, blood urea nitrogen (BUN) and fasting plasma glucose (FPG), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, duration of diabetes, NLR, CysC and FPG were risk factors for DPN ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of NLR and CysC for diagnosing DPN was 0.599 and 0.614, respectively. **Conclusion** NLR and CysC have certain value in the diagnosis of DPN. Elevated NLR and CysC are risk factors for DPN and have a high predictive value for DPN.

Key words: type 2 diabetes; peripheral neuropathy; neutrophil-to-lymphocyte ratio; Cystatin C

我国是糖尿病人口最多的国家, 糖尿病患病率为 12.8%(ADA 标准)或 11.2%(WHO 标准)^[1-2], 糖尿病及其并发症给患者及其家庭带来沉重的经济压力

及心理负担。糖尿病周围神经病变(DPN)是患者反复住院及非创伤性截肢的主要原因, 同时可导致睡眠功能障碍、抑郁及性功能障碍, 它的诊断主要取决于

* 基金项目: 江苏省青年医学重点人才基金项目(QNRC2016480); 江苏省六大人才高峰基金项目(WSN-342); 江苏省卫生健康委员会医学科研基金项目(Z2020074); 宿迁市科技计划基金项目(K202119)。

作者简介: 朱淑芹, 女, 主治医师, 主要从事内分泌科疾病的相关研究。 △ 通信作者, E-mail: liuzhiguo2700@163.com。

神经传导速度测试,早期确诊率低。DPN 具有高发病率及致残率,对临床工作者来讲,对 DPN 的治疗和管理是一大挑战,因此有效的筛查指标对于指导临床治疗尤为重要。DPN 是慢性炎症反应、神经营养障碍、自身免疫、糖脂代谢异常及氧化损伤等多因素共同作用结果,其中炎症因子为 DPN 发生、发展的重要因素。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一项近年临床较为关注的新型炎症指标,具有易获取、敏感及特异度较高等优势,可较稳定地反映机体炎症状态^[3]。有研究发现 NLR 与 2 型糖尿病及其并发症,如肾脏病变、视网膜病变等相关^[4-5],有望成为糖尿病及其慢性并发症的预测因子。有学者指出,NLR 与 DPN 具有相关性^[6]。本研究通过检测在 2 型糖尿病并发 DPN 患者血 NLR 及胱抑素 C(CysC)的变化,探讨这两项指标对疾病的诊断价值,为临床医生早期诊断及有效干预 DPN 进展提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 1 月至 2020 年 4 月本院收治的 350 例在 2 型糖尿病患者纳入研究。根据肌电图检测结果将纳入研究者分为单纯 2 型糖尿病患者(DM 组)和 2 型糖尿病合并 DPN 患者(DPN 组)。DM 组有 198 例患者,其中男 120 例,女 78 例;中位年龄 59 岁,平均(50.04±11.7)岁。DPN 组有 152 例患者,其中男 83 例,女 69 例;中位年龄 51 岁,平均(58.15±10.3)岁。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中的诊断标准^[7],无其他急慢性并发症;(2)DPN 组患者符合 DPN 诊断标准^[8],存在对称性远端神经病变的症状,如针刺痛、麻木、感觉异常等,以及踝反射、震动觉、压力觉、针刺痛觉及温度觉异常的体征,同时神经电生理检测存在神经传导异常。排除标准:(1)非糖尿病引起的神经损害,如椎体疾病、脑梗塞、格林-巴利综合征等;严重动静脉血管性病变;(2)近 3 个月内使用叶酸、维生素 B₁₂、B₆ 等营养神经药物;(3)合并严重多脏器功能不全;(4)近 2 周患急性感染性疾病或血常规示炎症指标异常;(5)长期大量吸烟及酗酒者。

1.2 方法 收集纳入研究者的基础资料,包括病程、性别、年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等,测量身高、体重,并计算体重指数(BMI)。受试者至少空腹 8 h,于次日清晨抽取空腹静脉血,血常规检查使用 2 mL EDTA 抗凝管采集全血标本,免疫及生化指标检查使用分离胶管采集全血标本 5 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清。使用 Sysmex 血液分析仪进行外周血细胞计数分析,检测白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、中性粒细胞计数(NEUT);使用 Beckman Coulter AU5831 生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、CysC、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、餐后 2 h

葡萄糖(2 hPG)等;使用 AutoLumo 电化学发光免疫分析仪检测空腹胰岛素(FINS)、C 肽(CP)水平;使用 Bio-Rad VARIANT II 测定仪采用高压液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。根据检测数据计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FPG×FIN/22.5。常规筛查糖尿病慢性并发症。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。使用二元 Logistic 回归分析 DPN 的危险因素。以 NLR 和 CysC 为检验变量,是否并发 DPN 为状态变量,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(AUC)、标准误和 95%置信区间(95%CI),确定最佳临界值、灵敏度、特异度和约登指数。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较 与 DM 组比较,DPN 组年龄、糖尿病病程,CysC、BUN、NLR、FPG 水平均显著增加,LYM 显著降低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。其余指标两组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	DPN 组 (<i>n</i> = 152)	DM 组 (<i>n</i> = 198)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	58.15±10.3*	50.04±11.70	6.750	<0.001
病程(年)	8.90±1.30*	4.30±1.50	6.598	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.47±3.71	26.08±3.66	1.545	0.123
SBP(mmHg)	137.50±19.00	134.10±16.60	1.754	0.080
DBP(mmHg)	80.00±12.90	82.00±11.20	1.506	0.133
HbA1c(%)	10.12±2.21	10.12±2.20	0.020	0.984
CysC(mg/L)	0.86±0.76*	0.69±0.30	2.276	0.024
BUN(mmol/L)	6.24±2.10*	5.59±0.74	2.027	0.043
Cr(μmol/L)	55.03±18.40	55.80±12.70	0.455	0.050
UA(μmol/L)	248.00±90.60	257.30±99.20	0.900	0.369
TC(mmol/L)	5.13±1.62	5.21±1.20	0.494	0.621
TG(mmol/L)	2.02±0.33	2.47±0.76	1.611	0.108
HDL-C(mmol/L)	1.23±0.23	1.14±0.29	1.954	0.051
LDL-C(mmol/L)	4.29±1.69	3.38±0.80	1.077	0.282
WBC(×10 ⁹ /L)	6.07±1.65	6.34±1.84	1.383	0.168
NEUT(×10 ⁹ /L)	3.67±0.37	3.69±0.43	0.095	0.924
LYM(×10 ⁹ /L)	1.82±0.21*	2.05±0.28	0.323	0.001
NLR	2.26±0.26*	1.97±0.29	2.231	0.026
FPG(mmo/L)	6.74±1.86*	6.28±1.37	2.332	0.021
2 hPG(mmo/L)	17.40±3.96	16.95±3.68	1.023	0.307
FinS	16.61±4.21	16.12±3.53	1.043	0.551
HOMA-IR	14.67±4.50	12.09±3.12	1.168	0.244

注:与 DM 组比较,**P* < 0.05。

2.2 并发 DPN 的危险因素分析 以年龄、糖尿病病程、BMI、SBP、DBP、CysC、BUN、Cr、UA、TC、TG、HbA1c、WBC、NEUT、LYM、NLR 为自变量,以是否合并 DPN 为因变量,进行二元 Logistic 回归分析,发现年龄、糖尿病病程、NLR、CysC、FPG 是发生 DPN 的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

自变量	β	P	OR	OR 的 95%CI	
				下限	上限
年龄	-0.031	<0.001	1.032	0.994	1.071
糖尿病病程	-0.130	<0.001	1.139	1.059	1.224
NLR	-0.294	0.010	0.746	0.356	1.561
CysC	-0.617	0.012	1.853	0.413	8.312
FPG	0.105	0.017	1.111	1.019	1.211

2.3 NLR、CysC 对 DPN 的诊断价值 NLR 和 CysC 诊断 DPN 的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.599(95%CI:0.525~0.673, $P<0.05$) 和 0.614(95%CI:0.542~0.687, $P<0.05$)。以约登指数最大值对应的点确定最佳临界值,NLR 和 CysC 诊断 DPN 的最佳临界值分别为 2.24 和 0.72 mg/L。以 2.24 作为 NLR 诊断 DPN 的临界值时,灵敏度为 42.9%,特异度为 78.9%,约登指数为 0.218;以 0.72 mg/L 作为 CysC 诊断 DPN 的临界值时,灵敏度为 53.3%,特异度为 71.1%,约登指数为 0.244,见图 1。

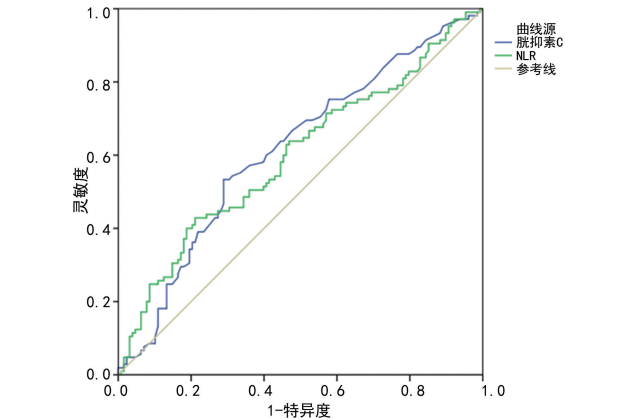


图1 NLR 和 CysC 诊断 DPN 的 ROC 曲线

3 讨 论

随着饮食结构的转变及生活水平提高,全球糖尿病患病人数迅猛增加,根据国际糖尿病联盟(IDF)最新数据,目前全球糖尿病患者高达 5.37 亿^[9]。据统计约有 60%~70% 的糖尿病患者合并 DPN^[10],由于病变早期缺乏特异性临床症状,一旦出现肢体麻木、刺痛、运动功能障碍等症状,多数周围神经已发生不可逆转的病理变化,如不及时规范诊治,将严重影响患者生活质量、加剧疾病进展。DPN 诊断目前公认的金标准仍是神经电生理检查,但该检查不仅耗时、昂贵,部分患者对检查存在恐惧感,而且对于早期的神

经纤维病变敏感性较差,所以需要寻找一些灵敏、可靠、廉价且易于实施的方法,特别是检查一些临床生物标志物,以检测糖尿病周围神经功能障碍,早期识别,尽早干预,延缓 DPN 的发生、发展。

随着病因学研究的深入,近来慢性炎症在其发病中的作用受到广泛关注^[11],炎症因子可损伤神经营养血管内皮细胞,进一步诱导中性粒细胞趋化、聚集,加重组织损伤,最终导致神经营养因子缺乏,神经组织缺氧、变性^[12-13]。NLR 作为新型炎症指标,相较于单一的炎症标志物如 WBC、白细胞介素、肿瘤坏死因子等而言,其优势在于易于检测,具有特异度及灵敏度高等的优势^[14]。有研究显示,NLR 与 hs-CRP 呈正相关,NLR 可更准确、更稳定地反映机体炎症状态^[15-16]。目前 NLR 已被证实对多种慢性疾病如肿瘤、糖尿病、代谢综合征等的不良结局及疗效评估有较好的预测价值^[17]。有研究表明,在 2 型糖尿病患者血液中 NLR 可作为在 2 型糖尿病相关的炎症预测因子^[18]。DPN 患者具有很高的 NLR,随着 NLR 的增加,DPN 的发病率也逐渐增加,NLR 可用来预测 DPN 的发生、发展^[19]。有研究报道,NLR 为 DPN 的独立危险因素(OR=4.960),随着 NLR 的升高,会有更高的 DPN 发生率^[20]。本研究结果显示,DPN 组的 NLR 水平明显高于 DM 组($P<0.05$),Logistic 回归分析显示 NLR 是发生 DPN 的危险因素,OR 值为 0.746。

CysC 在体内水平相对稳定,可作为早期肾损害诊断的重要指标,CysC 参与炎症反应、自噬功能的调节,与细胞外基质的产生及降解关系密切,在血管损伤中发挥重要作用。CysC 可升高同型半胱氨酸(Hcy)水平并协同 Hcy 作用,激发氧化应激,损伤血管内皮细胞,导致血管微循环障碍,促进 DPN 的发生、发展,高 CysC 水平是预后不良的独立危险因素^[21-22]。有研究表明,CysC 可增加糖尿病发生 DPN 的风险,CysC 是 DPN 的重要危险因素^[23]。HU 等^[24]通过对 937 例 2 型糖尿病患者的横断面研究,揭示了 2 型糖尿病患者血清 CysC 水平与 DPN 之间的密切关系,研究结果提示相较于 DM 组,DPN 患者的 CysC 水平明显升高,高血清 CysC 水平表明 DPN 风险增加。本研究结果显示 DPN 组 CysC 水平较 DM 组有明显升高($P<0.05$),这与向鹏月等^[25]研究结论相符。Logistic 回归分析提示血清 CysC 为并发 DPN 的独立危险因素。因此在肾小球滤过率相似的情况下,CysC 水平可反映 DPN 病情的严重程度。

目前有关 NLR、CysC 等指标与 DPN 关系的研究相对较少,本研究探讨了 NLR、CysC 与 DPN 的关系及对 DPN 的诊断价值,进一步说明了炎症在 DPN 发生中的作用,并为 DPN 临床诊断找到了新的血液学指标,也为下一步更深入的研究提供了理论依据。本研究尚存在一定的局限性。首先,只有 2 型糖尿病患

者被纳入 DPN 的筛查,因此本研究的结果可能不适用于其他类型的糖尿病。其次,本研究纳入的均为住院患者,与门诊患者相比,更容易完成肌电图检查,而且未排除影响 DPN 发病的其他一些混杂因素。最后,本研究样本量偏少,仍需要开展更多的前瞻性研究来证实本研究的结论。

综上所述,NLR、CysC 均为并发 DPN 的危险因素,有望成为并发 DPN 早期的诊断指标。

参考文献

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [2] 栾敬红, 李社莉. 内脏脂肪面积与 2 型糖尿病患者血管病变的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1046-1050.
- [3] 胡明哲, 陈香岩, 吴光亮, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值、淋巴细胞单核细胞比值与症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的关系[J]. 天津医药, 2022, 50(5): 493-497.
- [4] 吴苏, 戴雅丽, 王阳阳, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病患者肾小管损伤的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 66-72.
- [5] LIU J, LIU X, LI Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2018, 38(3): BSR20180172.
- [6] 宣睿, 赖晓阳, 黄竹仙, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在 2 型糖尿病周围神经病变中的诊断价值[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(5): 51-55.
- [7] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 李全民, 吴海娅. 糖尿病周围神经病变诊断标准与检查方法评价[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(11): 705-708.
- [9] 毕宇芳. 2 型糖尿病的全生命周期危险因素研究现状[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(6): 373-375.
- [10] FAN G, HUANG H, LIN Y, et al. Herbal medicine foot bath for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: protocol for a randomized, double-blind and controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 483.
- [11] 张颖, 简娇敏, 娄晓丽, 等. 糖尿病周围神经病变患者多伦多神经症状评分与炎症状态的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(5): 352-356.
- [12] 王凯莉, 孙子淇, 吴伟华, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在糖尿病及其并发症中作用研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 88-91.
- [13] 胡培, 白姣, 薛锐, 等. 糖尿病周围神经病变患者患病危险因素及神经损伤特点分析[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1): 24-27.
- [14] 柳芳美, 凡国华, 徐金静, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(15): 45-49.
- [15] 包颖石, 刘建红, 杜华平, 等. C 反应蛋白联合中性粒细胞与淋巴细胞比值预测缺血性脑卒中患者卒中后抑郁的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 59-62.
- [16] 敖小凤. 中性粒细胞与淋巴细胞绝对值比值和糖尿病肾病合并肾功能损伤的相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(9): 708-711.
- [17] 李金燕, 杨帆, 陆思颜. 中性粒细胞计数和中性粒细胞/淋巴细胞比值在评估 2 型糖尿病患者合并冠心病中的价值[J]. 广西医学, 2021, 43(16): 1913-1917.
- [18] MERTOGLU C, GUNAY M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 11(Suppl 1): S127-S131.
- [19] LIU S, ZHENG H, ZHU X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130: 90-97.
- [20] 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, 2017, 96(45): e8289.
- [21] 钱凤娟, 刘震宇, 杨洁等. 脂蛋白(a)、淀粉样蛋白 A 及胱抑素 C 水平在糖尿病合并高血压患者并发糖尿病周围神经病变中的临床意义[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(6): 577-581.
- [22] 陈晨. 糖尿病周围神经病变患者应用 α -硫辛酸、甲钴胺、前列地尔联合治疗的效果评价[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(5): 31-32.
- [23] TANG W, CHEN X, LIU H, et al. Expression of Nrf2 promotes schwann cell-mediated sciatic nerve recovery in diabetic peripheral neuropathy[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(5): 1879-1894.
- [24] HU Y, LIU F, SHEN J, et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(5): 641-648.
- [25] 向鹏月, 马玉婷, 吴秋霞, 等. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 IMA、HbA1c 水平变化及其临床意义[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 342-345.

(收稿日期: 2022-12-06 修回日期: 2023-04-11)