

不同空腹血糖状态与外周血NLR、LMR、PLR及MHR的相关性研究

杨丹^{1,2},江毅敏^{1,2},周小燕^{1,2},雷蓉^{1,2},柳弥^{1,2}

(川北医学院附属医院健康管理中心¹,健康管理中心研究室²,四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨健康体检人群中不同空腹血糖状态与外周血中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞计数比值(LMR)、血小板/淋巴细胞计数比值(PLR)、单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)的相关性。方法 选取2020年1月—10月川北医学院附属医院健康体检的人群5754例作为研究对象,根据空腹血糖水平(FPG)分为正常空腹血糖组(NG组)、空腹血糖受损组(IFG组)和高空腹血糖组(HFG组),比较三组一般资料、临床生化指标,采用二元Logistic回归分析影响空腹血糖受损的因素。结果 5754例研究对象中检出正常空腹血糖5242例,占91.10%;空腹血糖受损198例,占3.44%;高空腹血糖314例,占5.46%。三组间性别、年龄、体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿素(Ur)、肾小球滤过率估算值(eGFR)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、NLR、LMR、PLR、MHR比较,差异有统计学意义($P<0.05$);二元Logistic回归分析显示,SBP、HbA1c、LMR、PLR、MHR、TC、HDL-C是空腹血糖受损的危险因素($P<0.05$)。结论 不同空腹血糖状态与外周血中NLR、LMR、PLR、MHR密切相关,同时SBP、HbA1c、TC、HDL-C也是影响空腹血糖受损的危险因素。

关键词:空腹血糖;中性粒细胞/淋巴细胞计数比值;淋巴细胞/单核细胞计数比值;血小板/淋巴细胞计数比值;单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值

中图分类号:R587

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.04.026

文章编号:1006-1959(2022)04-0107-04

Study on the Correlation Between Different Fasting Glucose Status and Peripheral Blood NLR, LMR, PLR and MHR

YANG Dan^{1,2},JIANG Yi-min^{1,2},ZHOU Xiao-yan^{1,2},LEI Rong,LIU Mi^{1,2}

(Health Management Center¹,Laboratory of Health Management Center²,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,
Nanchong 637000,Sichuan,China)

Abstract:Objective To investigate the correlation between different fasting blood glucose status and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) in peripheral blood.**Methods** A total of 5754 normal people who underwent a physical examination in the Health Management Center of the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from January to October 2020 were selected as the research objects. According to the fasting blood glucose level (FPG), they were divided into a normal fasting blood glucose group (NG group), impaired fasting blood glucose group (IFG group) and high fasting blood glucose group (HFG group). The general data and clinical biochemical indexes of the three groups were compared. Binary Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting fasting blood glucose damage.**Results** Among 5754 cases, 5242 cases of normal fasting blood glucose were detected, accounting for 91.10%; 198 cases of impaired fasting blood glucose, accounting for 3.44%; high fasting blood glucose in 314 cases, accounting for 5.46%. There were statistically significant differences in gender, age, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea (Ur), estimated glomerular filtration rate (eGFR), uric acid (UA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), NLR, LMR, PLR and MHR among the three groups ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that SBP, HbA1c, LMR, PLR, MHR, TC and HDL-C were risk factors for impaired fasting blood glucose ($P<0.05$).**Conclusion** NLR, LMR, PLR and MHR in peripheral blood are correlated with different fasting blood glucose status. At the same time, SBP, HbA1c, TC and HDL-C are also risk factors affecting fasting blood glucose level.

Key words:Fasting blood glucose; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Lymphocyte-to-MONOCYTE Ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio

随着经济的发展和人们生活方式的改变,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)及其并发症的发生率正在逐年上升。虽然T2DM的病理生理机制是多因素的,但持续高血糖状态、慢性炎症和胰岛素抵抗是其关键促成因素^[1,2]。近年来,因外周血标本的易获取性,中性粒细胞/淋巴细胞计数比值

作者简介:杨丹(1993.10-),女,四川营山人,硕士,住院医师,主要从事糖尿病与胰岛素抵抗的研究

通讯作者:柳弥(1964.9-),男,四川达州人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤学、健康管理学研究

(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)、淋巴细胞/单核细胞计数比值(lymphocyte-to-monocyte ratio,LMR)、血小板/淋巴细胞计数比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)以及单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio,MHR)成为新的潜在炎症反应标志物,它们与糖尿病及其并发症的发生密切相关^[3,4],但与不同糖代谢状态的研究报道较少。基于此,本研究主要探讨健康体检人群中不同空腹血糖状态与外周血中NLR、LMR、PLR、MHR的关系,以期为糖尿

病前期和糖尿病及其并发症的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月~10 月川北医学院附属医院健康管理中心进行健康体检的体检人群 5754 例作为研究对象,其中男 3574 例,女 2180 例;年龄 19~90 岁,平均年龄(47.24 ± 11.87)岁;体质指数(body mass index, BMI) $16.10\sim40.03 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(24.70 ± 5.55) kg/m^2 。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,资料项目完整。排除标准:低血糖[非糖尿病患者空腹血糖(fasting blood glucose, FPG) $<2.8 \text{ mmol/L}$, 糖尿病患者 FPG $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$ 或同时出现低血糖症状]、认知功能障碍、严重肝肾功能不全、急性感染和创伤、有血液系统疾病和甲状腺相关疾病者;近 3 个月服用过抗生素和类固醇激素等药物者;恶性肿瘤者及妊娠妇女。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 人口学资料收集 收集研究对象的姓名、性别、年龄、身高、体重,并计算 BMI;采用欧姆龙臂式医用电子血压计测量收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP);采用清华同方人体成分分析仪测量腰臀比(waist hip rate, WHR)。

1.2.2 临床生化指标检测 所有研究对象均过夜空腹 8~12 h,于次日早晨 8:00 左右采集肘静脉血送我院检验科,测定血细胞分析、FPG、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血脂谱[甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)]、肝功能 [丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移(aspartic acid amino transferase, AST)、总蛋白、白蛋白、球蛋白

白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素]、肾功能[尿素(urea, Ur)、肌酐(creatinine, Cr)、肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿酸(uric acid, UA)],计算 NLR、LMR、PLR、MHR。参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[5]将研究对象按 FPG 水平分为正常空腹血糖组(NG 组, FPG $<6.1 \text{ mmol/L}$)、空腹血糖受损组(IFG 组, $6.1 \text{ mmol/L} \leq \text{FPG} < 7.0 \text{ mmol/L}$)和高空腹血糖组(HFG 组, FPG $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$)。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 25.0 软件进行处理,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以(n)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归分析影响空腹血糖受损的因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料及临床生化指标比较 5754 例研究对象中检出正常空腹血糖 5242 例,占 91.10%;空腹血糖受损 198 例,占 3.44%;高空腹血糖 314 例,占 5.46%。三组间性别、年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、HbA1c、AST、ALT、Ur、eGFR、UA、TG、TC、HDL-C、VLDL-C、NLR、LMR、PLR、MHR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);三组间总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、Cr、LDL-C 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 影响空腹血糖受损的因素分析 以 FPG 是否高于 6.1 mmol/L 为因变量($\text{FPG}<6.1 \text{ mmol/L}$ 为 0, $\text{FPG}\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 为 1),以性别、年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、HbA1c、AST、ALT、Ur、eGFR、UA、TG、TC、HDL-C、VLDL-C、NLR、LMR、PLR、MHR 为自变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示 SBP、HbA1c、LMR、PLR、MHR、TC、HDL-C 均为空腹血糖受损的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 三组一般资料及临床生化指标比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	NG 组($n=5242$)	IFG 组($n=198$)	HFG 组($n=314$)	统计值	P
性别(n)				$\chi^2=51.529$	0.000
男	3181	149	244		
女	2061	49	70		
年龄(岁)	46.43 ± 11.60	54.34 ± 11.45^a	56.40 ± 11.35^a	$F=148.360$	0.000
BMI(kg/m^2)	24.59 ± 5.71	26.20 ± 3.01^a	25.57 ± 3.50^a	$F=12.262$	0.000
WHR(%)	0.92 ± 0.10	0.94 ± 0.05^a	0.94 ± 0.06^a	$F=8.359$	0.000
SBP(mmHg)	123.73 ± 16.86	135.79 ± 18.04^a	139.64 ± 58.81^a	$F=107.442$	0.000
DBP(mmHg)	75.46 ± 11.77	82.66 ± 12.04^a	82.09 ± 10.93^a	$F=79.328$	0.000
HbA1c(%)	5.72 ± 0.37	6.65 ± 0.80^{ab}	8.89 ± 1.98^{ab}	$F=4279.112$	0.000
AST(U/L)	24.29 ± 11.38	27.73 ± 13.04^a	25.56 ± 12.65	$F=9.998$	0.000

注:与 NG 组比较,^a $P<0.05$;与 IFG 组比较,^b $P<0.05$

表1(续)

项目	NG组(n=5242)	IFG组(n=198)	HFG组(n=314)	统计值	P
ALT(U/L)	24.95±19.64	32.30±22.35 ^a	29.76±22.44 ^a	F=20.743	0.000
总蛋白(g/L)	75.93±4.09	76.29±4.12	76.21±4.28	F=1.370	0.254
白蛋白(g/L)	46.00±2.53	46.26±2.51	46.03±2.58	F=1.035	0.355
球蛋白(g/L)	29.93±3.34	30.03±3.52	30.19±3.66	F=0.916	0.400
总胆红素(μmol/L)	16.79±6.44	17.56±6.47	16.82±6.30	F=1.370	0.254
直接胆红素(μmol/L)	4.85±1.91	5.04±1.99	4.79±1.89	F=1.071	0.343
间接胆红素(μmol/L)	11.93±4.76	12.52±4.69	12.03±4.71	F=1.508	0.221
Ur(mmol/L)	4.62±1.27	4.72±1.33	5.14±1.58 ^{ab}	F=24.241	0.000
Cr(μmol/L)	64.34±19.53	65.26±13.89	63.06±19.32	F=0.903	0.405
eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]	108.93±19.35	107.64±19.65	115.90±30.64 ^{ab}	F=18.373	0.000
UA(μmol/L)	363.97±96.56	388.28±95.16 ^a	353.80±87.94 ^b	F=8.075	0.000
TG(mmol/L)	1.35(0.95, 1.99)	1.92(1.18, 2.80) ^a	2.09(1.31, 3.25) ^{ab}	H=119.031	0.000
TC(mmol/L)	4.83±0.86	4.92±0.88	5.09±1.32 ^a	F=13.243	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.29±0.33	1.18±0.30 ^a	1.10±0.26 ^{ab}	F=58.261	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.81±0.78	2.84±0.79	2.81±0.91	F=0.143	0.867
VLDL-C(mmol/L)	0.63(0.47, 0.87)	0.78(0.55, 1.07) ^a	0.84(0.59, 1.24) ^a	H=104.497	0.000
NLR	1.93(1.53, 2.47)	2.14(1.68, 2.65) ^a	2.09(1.54, 2.55)	H=10.990	0.004
LMR	5.70(4.60, 7.00)	5.30(4.27, 6.52) ^a	5.61(4.50, 6.98)	H=7.467	0.024
PLR	110.24(87.97, 138.68)	103.48(82.25, 128.32) ^a	98.45(80.97, 127.15) ^a	H=29.744	0.000
MHR	0.25(0.18, 0.34)	0.28(0.22, 0.39) ^a	0.31(0.24, 0.40) ^a	H=79.440	0.000

注:与 NG 组比较,^aP<0.05;与 IFG 组比较,^bP<0.05

表2 二元 Logistic 回归分析影响空腹血糖受损的因素

变量	β	S.E	Waldχ ²	P	OR	95%CI
常数项	-28.554	1.955	213.340	0.0001	/	/
SBP	0.022	0.005	20.418	0.0001	1.022	1.012~1.031
HbA1c	3.986	0.186	461.202	0.0001	53.864	37.436~77.500
LMR	-0.102	0.026	14.872	0.0001	0.903	0.857~0.951
PLR	-0.005	0.002	4.678	0.024	0.995	0.991~1.000
MHR	-4.467	0.932	22.989	0.0001	0.011	0.002~0.071
TC	-0.255	0.108	5.538	0.019	0.775	0.627~0.958
HDL-C	-0.798	0.401	3.966	0.046	0.450	0.205~0.987

3 讨论

糖尿病是世界范围内最常见的慢性疾病之一,也是主要的公共卫生负担^[6]。2019 年,国际糖尿病联合会估计,20~79 岁的人群中有 4.63 亿人患有糖尿病,预计到 2045 年将增加到 7.0 亿,而我国糖尿病患者人数居于世界首位^[7]。FPG、随机血糖或口服葡萄糖耐量试验后 2 h 血糖是糖尿病诊断的主要依据^[5],而对于健康体检人群来说,FPG 是目前糖尿病筛查最普及的指标^[8]。本研究通过 FPG 指标检出空腹血糖受损 198 例,占 3.44%,与既往研究结果几乎一致^[9],但高空腹血糖的检出率低于其他研究^[5],约为 5.46%,这可能与本研究只纳入体检人群有关,漏检了门诊及住院患者。

目前,国内外研究明确了炎症是糖尿病发生发展的主要病理生理基础,而 NLR、LMR、PLR 及 MHR 因具有重复性好、简单易得等优势,可通过白细胞亚组计数、血小板及 HDL-C 水平间的关系来反映机体细胞和血管的炎性反应状态^[10~12],已成为近年来研究外周血新型炎症反应指标的热点。大量文献报道^[13~15],糖尿病性心脏疾病患者 NLR、PLR 及 MHR 较高,能够作为预测糖尿病患者合并心功能不全的指标。NLR 和 LMR 也与糖尿病肾病的严重程度具有相关性,可用于辅助评估糖尿病肾病患者的肾功能情况^[3]。此外,NLR 水平与糖尿病患者动脉粥样硬化的严重程度和老年人群抑郁症状态患病风险也存在关联^[16,17]。本研究结果显示,三组间 NLR、LMR、

PLR、MHR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);二元 Logistic 回归分析显示,LMR、PLR、MHR 均为空腹血糖受损的危险因素($P<0.05$),提示炎症在糖尿病发病机制中具有重要作用。体内持续高血糖状态能够激活白细胞亚组成分、血小板的活化和巨噬细胞的粘附作用,从而引起氧化应激、亚硝化应激、炎症通路激活和内皮功能障碍等,诱发微血管并发症和大血管疾病,是 T2DM 发病和死亡的主要原因^[18]。但本研究回归分析结果显示 NLR 不是空腹血糖受损的独立危险因素,考虑可能与研究对象已使用降糖、抗生素等药物以及本研究样本量不足有关,导致了研究对象的血糖对中性粒细胞和淋巴细胞的影响有偏差。

高血压是糖尿病的常见并发症或伴发病之一,T2DM 患者通常伴有血脂异常^[19]。参照 2017 年 ACC/AHA 高血压指南发现贵阳市城区 40~79 岁不同糖代谢状态人群的高血压患病率明显增加,也与超重或肥胖和血脂紊乱有关^[20]。本研究也发现不同空腹血糖状态下年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、HbA1c、TG、TC、HDL-C、VLDL-C 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);二元 Logistic 回归分析显示,SBP、HbA1c、TC、HDL-C 均为空腹血糖受损的危险因素($P<0.05$)。此外,本研究发现三组间 AST、ALT、Ur、eGFR 和 UA 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示高血糖状态下,机体存在潜在的多器官并发症相互作用^[21]。

综上所述,不同空腹血糖状态与外周血中 LMR、PLR、MHR 相关,同时 SBP、HbA1c、TC、HDL-C 也是影响空腹血糖受损的危险因素。本研究也有一定的局限性,如因知识文化和经济背景的差异,收集的体检人群数据可能存在选择偏倚;因体检场地和时间的限制,本研究中只分析了 FPG 水平,而餐后血糖未纳入研究。故下一步需要开展大规模、多中心和病例对照的研究,以期通过高血糖状态的早期发现、早期干预及治疗,达到延缓和减少糖尿病及其并发症发生的目的。

参考文献:

- [1]Nordmann TM,Dror E,Schulze F,et al.The Role of Inflammation in β -cell Dedifferentiation [J].Scientific Reports,2017,7(1):6285.
- [2]Tahrani AA,Barnett AH,Bailey CJ.Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus [J].Nature Reviews Endocrinology,2016,12(10):566–592.
- [3]曹润泽,李雪峰.中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究 [J].临床内科杂志,2020,37(7):508–510.
- [4]Ya G,Qiu Z,Tianrong P.Relation of Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus [J].Clinical Laboratory,2018,64(6):901–906.
- [5]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4–67.
- [6]Unnikrishnan R,Pradeepa R,Joshi SR,et al.Type 2 Diabetes: Demystifying the Global Epidemic [J].Diabetes,2017,66(6):1432–1442.
- [7]Khan RMM,Chua ZJY,Tan JC,et al.From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research [J].Medicina (Kaunas),2019,55(9):546.
- [8]靳育静,高鹰,张卿.空腹血糖正常体检人群餐后血糖异常的危险因素分析 [J].中华健康管理学杂志,2020,14(3):260–264.
- [9]Karam BS,Chavez-Moreno A,Koh W,et al.Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes [J].Cardiovasc Diabetol,2017,16(1):120.
- [10]侯丹丹.中性粒细胞/淋巴细胞比值与代谢综合征的相关性分析[D].银川:宁夏医科大学,2019.
- [11]石灵.中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与冠心病合并糖尿病的相关性研究[D].广州:南方医科大学,2018.
- [12]Odegaard AO,Jacobs DR Jr,Sanchez OA,et al.Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes [J].Cardiovasc Diabetol,2016(15):51.
- [13]丘如,黄贵心.血炎性指标 NLR、PLR 及 MHR 与糖尿病性心肌病的相关性研究 [J].国际内分泌代谢杂志,2020,40(6):367–371.
- [14]赵瑛,李晓龙,周立新,等.NLR 及 PLR 对老年 2 型糖尿病患者合并心功能不全的预测价值 [J].中国老年学杂志,2020,40(4):682–685.
- [15]Ya G,Qiu Z,Tianrong P.Relation of Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus [J].Clinical Laboratory,2018,64(6):901–906.
- [16]马晓云.中性粒细胞/淋巴细胞水平与 2 型糖尿病及其动脉粥样硬化的研究 [J].医学信息,2021,34(18):47–49.
- [17]张晓畅,吕跃斌,周锦辉,等.中国 9 个长寿地区 65 岁及以上人群中性粒细胞与淋巴细胞比值与抑郁症状的关联研究 [J].中华预防医学杂志,2021,55(1):25–30.
- [18]Kitada M,Ogura Y,Monno I,et al.Sirtuins and Type 2 Diabetes: Role in Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function [J].Front Endocrinol (Lausanne),2019(10):187.
- [19]Poznyak A,Grechko AV,Poggio P,et al.The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation [J].Int J Mol Sci,2020,21(5):1835.
- [20]蒋唯薇,彭年春,时立新,等.2017 年 ACC/AHA 高血压指南对贵阳城区 40~79 岁不同糖代谢状态人群高血压患病情况的可能影响 [J].中华内分泌代谢杂志,2020(3):220–226.
- [21]Wang JR,Chen Z,Yang K,et al.Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and diabetic retinopathy among diabetic patients without a related family history [J].Diabetology and Metabolic Syndrome,2020,12(1):412–418.

收稿日期:2021-10-07;修回日期:2021-10-30

编辑/杜帆