

• 论 著 •

新型炎症指数在糖尿病肾病患者全因死亡中的预测价值*

李春蒙, 廖晓辉[△]

(重庆医科大学附属第二医院肾内科, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 探究基于多种外周血液指标构建的新型炎症指数对糖尿病肾病(DKD)患者全因死亡的预测作用。**方法** 分析美国国家健康与营养调查数据库 1999—2018 年 10 个周期的 DKD 人群的临床数据。通过单因素、多因素 Cox 回归分析探究 4 种新型炎症指数,即系统免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)与 DKD 患者全因死亡的相关性。各指标预测 DKD 患者全因死亡率的准确性通过时间依赖性受试者工作特征曲线下面积(AUC)进行评估。**结果** 共纳入 2 043 例参与者,中位年龄 70 岁。SII、NLR、PLR、MLR 均与 DKD 患者全因死亡明显相关(Q_4 的风险比=1.61、1.61、1.28、1.62,95%可信区间 1.35~1.95、1.32~1.97、1.07~1.53、1.32~2.00, $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.007$ 、 $P < 0.001$)。SII、NLR、MLR、PLR 的 AUC 分别为 67.68%、59.10%、58.31%、61.89%。**结论** 4 种新型炎症指数与 DKD 患者全因死亡显著相关。新型炎症指数具有为 DKD 患者随访提供预后评估价值。

[关键词] 糖尿病肾病; 新型炎症指数; 全因死亡; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.001 中图法分类号:R587.2

文章编号:1009-5519(2024)17-2881-07

文献标识码:A

**Predictive value of new inflammatory index in all-cause mortality
in patients with diabetic kidney disease***LI Chunmeng, LIAO Xiaohui[△](Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive effect of a new inflammatory index based on multiple peripheral blood indicators on all-cause mortality in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** The clinical data of DKD population in 10 cycles from 1999 to 2018 in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database were analyzed. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to explore the correlation between four new inflammatory indexes, including systemic immune inflammatory index (SII), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), monocyte to lymphocyte ratio (MLR) and all-cause mortality in DKD patients. The accuracy of each index in predicting all-cause mortality in DKD patients was evaluated by the area under time-dependent receiver operating characteristic curve (AUC). **Results** A total of 2 043 participants were included, with a median age of 70 years. SII, NLR, PLR and MLR were significantly associated with all-cause mortality in DKD patients (RR at $Q_4 = 1.61, 1.61, 1.28, 1.62, 95\%CI 1.35 - 1.95, 1.32 - 1.97, 1.07 - 1.53, 1.32 - 2.00, P < 0.001, P < 0.001, P = 0.007, P < 0.001$). The AUC of SII, NLR, MLR and PLR were 67.68%, 59.10%, 58.31% and 61.89%, respectively. **Conclusion** Four new inflammatory indices are significantly associated with all-cause mortality in DKD patients. The new inflammatory index has predictive value for the follow-up of DKD patients.

[Key words] Diabetic nephropathy; New inflammatory index; All-cause death; Prediction

糖尿病肾病(DKD)是最常见的慢性糖尿病微血管并发症。随着 2 型糖尿病(T2DM)患病率逐年增

加,DKD 已成为慢性肾脏疾病和终末期肾脏疾病的主要类型^[1]。据估计,有接近 50%的 T2DM 患者会

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873604);重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0984);重庆市科卫联合项目(2022GDRC005)。

作者简介:李春蒙(1995—),硕士研究生在读,主要从事各种急性及慢性肾脏病、糖尿病肾病及高血压肾病等疾病的诊断及治疗工作。

[△] 通信作者, E-mail:lxh@hospital.cqmu.edu.cn。

发生 DKD^[2]。同时,DKD 也是 T2DM 患者发生心血管不良事件和死亡的一个重要危险因素^[3]。前期研究表明,高血糖和胰岛素抵抗等因素所引起的代谢紊乱和血流动力学异常在 DKD 的不良预后中扮演着重要作用^[4]。近期发现,DKD 不仅是一种代谢驱动的免疫紊乱性疾病,而且全身和局部肾脏炎症在 DKD 的进展中均具有重要作用^[5]。肾脏慢性炎症可进一步导致肾小球细胞线粒体功能障碍,从而加剧肾脏损伤和糖尿病恶化^[6]。此外,越来越多的证据表明,非甾体选择性皮质激素受体拮抗剂可能通过减少肾脏炎症延缓 DKD 的进展^[7]。因此,寻找临床适用的生物炎症标志物将有助于完善 DKD 患者的临床预后风险评估,并提升个体化患者随访策略^[1]。

有研究表明,外周血炎症指标可作为 DKD 发生及发展的临床预测因子^[8]。如高敏 C 反应蛋白是一种常见的炎症标志物;高水平的高敏 C 反应蛋白提示 DKD 患者的不良临床结局^[9]。同时,外周血中性粒细胞计数也被发现是 DKD 患者疾病进展的独立危险因素^[10]。基于多种血液指标所构建的新型复合炎症指标被认为能更好地反映机体的系统炎症状态和免疫平衡^[11]。如系统免疫炎症指数(SII)是一种整合了中性粒细胞、淋巴细胞和血小板 3 种不同外周血细胞的新型炎症生物标志物。此外,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)也同样可作为新型复合炎症指标,用于机体系统炎症负荷评估^[12]。新型炎症指数在评估 DKD 患者预后的临床价值方面仍需更多的流行病学证据。因此,基于大样本并具有代表性的 DKD 人群队列,本研究探索了新型炎症指数在 DKD 患者全因死亡中的预测作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 数据来源 本研究数据来源于美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库。NHANES 数据库采用分层、多阶段概率抽样设计,系统地收集了重复性非制度化美国人口中具有全国代表性的健康相关数据。该调查结合自我报告的记录和客观的身体检查记录,其具体描述可以在网站(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>)上找到。

1.1.2 研究对象 在 10 个调查周期内(1999—2018 年)从 NHANES 数据库中提取成年参与者。诊断为 DKD 的参与者纳入本研究。为评估新型炎症指数与 DKD 患者生存之间的关系,进一步排除没有炎症相关血液指标检查记录及生存随访信息的参与者。详细的研究人群筛选流程见图 1。

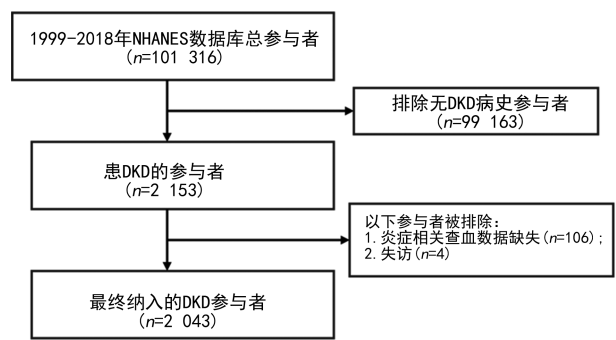


图 1 研究人群筛选流程

1.2 方法

1.2.1 DKD 定义 根据美国糖尿病协会的标准和既往相关研究,满足以下标准之一的参与者诊断为糖尿病:(1)医学专业人员的既往诊断;(2)空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L;(3)糖化血红蛋白大于或等于 6.5%;(4)目前正在进行降糖治疗。采用慢性肾脏病流行病学(CKD-EPI)算法计算肾小球滤过率(eGFR)值。满足尿白蛋白/肌酐比值大于或等于 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 和(或)eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m²)的参与者诊断为 DKD。

1.2.2 新型炎症指标的构建 每个调查周期采用自动血液学分析装置采集血样。根据外周血淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、血小板计数计算新型炎症指数,SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,PLR=血小板计数/淋巴细胞计数,MLR=单核细胞计数/淋巴细胞计数。

1.2.3 协变量选择 潜在混杂因素的选择是基于既往研究中 DKD 生存的危险因素及所选数据库所拥有的参与者临床资料。控制一系列的协变量,社会经济特征包括年龄、性别、种族(基于 NHANES 数据库对种族的划分原则将参与者分为西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人和其他种族)、婚姻状况(未婚、已婚或与伴侣同居)、受教育程度(高中及以下、大学和大学以上)和家庭收入贫困率(<1.3、1.3~3.5、>3.5)。此外,个性化生活习惯及合并疾病包括吸烟状况(从未、现在、以前)、高血压、高脂血症和充血性心力衰竭。身体和实验室检查包括体重指数(BMI)、eGFR、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、糖化血红蛋白、血清清蛋白(ALB)和尿肌酐。

1.2.4 临床结局 主要终点是 DKD 患者全因死亡率。截至 2019 年 12 月 31 日,人口的生存数据从 NHANES 公共使用相关死亡率文件中获得,该文件通过概率匹配算法将国家卫生统计中心与国家死亡指数相关联。采用国际疾病分类第十次修订确定死亡根本原因。考虑的主要死亡结局是全因死亡率。死亡随访时间从接受访谈之日起计算至患者死亡之日或 2019 年 12 月 31 日^[13]。

1.3 统计学处理 应用 R4.3.2 软件进行数据分析,使用 survival、rms、survminer、ggplot2 软件包。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验法检验是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Student's *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示,采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。采用单变量、多变量 Cox 回归模型来确定新型炎症指数与 DKD 患者全因死亡率的关系。利用 Kaplan-Meier 曲线显示不同新型炎症指数水平的 DKD 患者生存概率的差异。缺失数据($<5\%$)的变量采用多重插值法进行插补。采用时间依赖性受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)比较各种新型炎症指

数在预测 DKD 人群生存中的准确度。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 2 043 例参与者,中位年龄 70 岁。男性人数略高于女性。40.53%的参与者为非西班牙裔白人。62.60%的参与者仅接受了高中及以下的学历教育。51.79%的参与者为已婚或与伴侣同居状态。80.71%的参与者有高血压病史,60.30%的参与者存在高血脂症。有 10.87%的参与者在调查期内仍在吸烟。与随访期间幸存者(非死亡组)比较,非幸存者(死亡组)多为男性、年龄较大、BMI 较低、eGFR 降低、ALB 水平低,以及 SII、NLR、PLR、MLR 水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组参与者一般资料比较

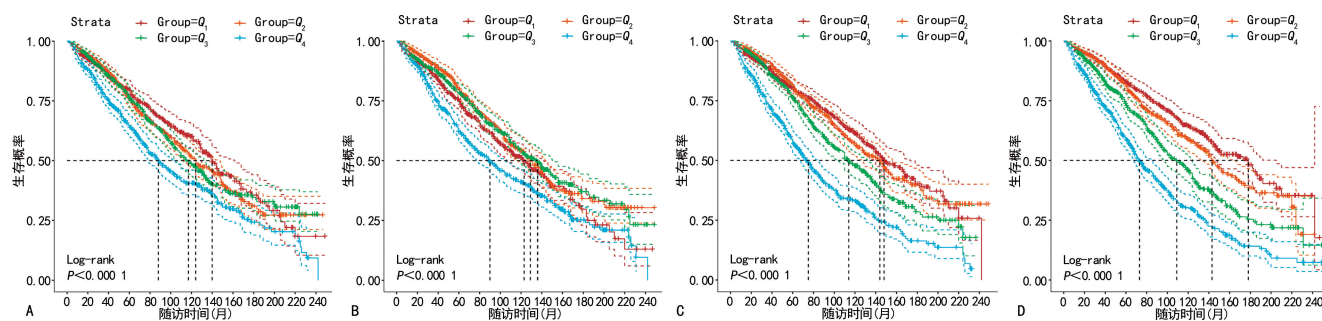
项目	总人群($n=2\ 043$)	非死亡组($n=1\ 122$)	死亡组($n=921$)	Z/ χ^2	P
SII[$M(Q_1, Q_3)$]	516.57(353.30,751.30)	487.95(339.54,704.55)	552.00(372.28,824.00)	-4.84	<0.001
NLR[$M(Q_1, Q_3)$]	2.30(1.65,3.19)	2.12(1.57,2.87)	2.50(1.76,3.55)	-7.19	<0.001
PLR[$M(Q_1, Q_3)$]	118.33(91.79,160.67)	115.21(91.06,149.32)	126.00(94.00,176.11)	-4.81	<0.001
MLR[$M(Q_1, Q_3)$]	0.30(0.22,0.40)	0.28(0.21,0.37)	0.33(0.24,0.44)	-7.92	<0.001
年龄[$M(Q_1, Q_3)$,岁]	70.00(62.00,78.00)	67.00(60.00,74.00)	74.00(66.00,80.00)	-14.28	<0.001
BMI[$M(Q_1, Q_3)$,kg/m ²]	30.60(27.34,35.82)	31.60(27.88,36.61)	29.64(26.84,34.74)	-5.67	<0.001
eGFR[$M(Q_1, Q_3)$,mL/(min·1.73 m ²)]	45.05(31.84,54.26)	48.17(35.88,56.20)	40.44(27.37,50.08)	-10.02	<0.001
尿素氮[$M(Q_1, Q_3)$,mmol/L]	7.50(5.71,10.00)	6.78(5.36,8.93)	8.21(6.43,11.07)	-9.50	<0.001
尿肌酐[$M(Q_1, Q_3)$,mg/dL]	101.00(69.00,146.00)	102.00(70.00,155.00)	101.00(68.00,134.00)	-3.28	0.001
总胆固醇[$M(Q_1, Q_3)$,mmol/L]	4.40(3.75,5.28)	4.34(3.72,5.20)	4.45(3.80,5.33)	-1.70	0.088
甘油三酯[$M(Q_1, Q_3)$,mmol/L]	1.71(1.16,2.51)	1.69(1.16,2.48)	1.73(1.17,2.51)	-0.58	0.559
谷丙转氨酶[$M(Q_1, Q_3)$,U/L]	19.00(15.00,25.00)	19.50(15.00,26.00)	18.00(14.00,24.00)	-3.98	<0.001
谷草转氨酶[$M(Q_1, Q_3)$,U/L]	22.00(18.00,27.00)	22.00(18.00,27.00)	22.00(19.00,27.00)	-0.25	0.803
糖化血红蛋白[$M(Q_1, Q_3)$,%]	6.90(6.20,7.80)	6.90(6.20,7.90)	6.80(6.10,7.80)	-1.88	0.060
空腹血糖[$M(Q_1, Q_3)$,mmol/L]	7.22(5.66,9.71)	7.11(5.61,9.48)	7.27(5.72,10.10)	-1.56	0.119
ALB[$M(Q_1, Q_3)$,g/L]	40.00(38.00,43.00)	41.00(38.00,43.00)	40.00(38.00,42.00)	-4.64	<0.001
性别[$n(\%)$]				7.10	0.008
女	1 007(49.29)	583(51.96)	424(46.04)		
男	1 036(50.71)	539(48.04)	497(53.96)		
种族[$n(\%)$]				57.32	<0.001
西班牙裔	429(21.00)	270(24.06)	159(17.26)		
非西班牙裔白人	828(40.53)	385(34.31)	443(48.10)		
非西班牙裔黑人	656(32.11)	369(32.89)	287(31.16)		
其他	130(6.36)	98(8.73)	32(3.47)		
受教育程度[$n(\%)$]				50.33	<0.001
高中及以下	1 279(62.60)	627(55.88)	652(70.79)		
大学	503(24.62)	316(28.16)	187(20.30)		
大学以上	261(12.78)	179(15.95)	82(8.90)		
婚姻状况[$n(\%)$]				11.41	<0.001
未婚	985(48.21)	503(44.83)	482(52.33)		
已婚或与伴侣同居	1 058(51.79)	619(55.17)	439(47.67)		
家庭收入贫困率[$n(\%)$]				16.97	<0.001

续表 1 2 组参与者一般资料比较

项目	总人群(n=2 043)	非死亡组(n=1 122)	死亡组(n=921)	Z/χ ²	P
<1.3	700(34.26)	364(32.44)	336(36.48)		
1.3~3.5	1 001 (49.00)	536 (47.77)	465 (50.49)		
>3.5	342(16.74)	222(19.79)	120(13.03)		
高血压[n(%)]				8.84	0.003
无	394(19.29)	190(16.93)	204(22.15)		
有	1 649(80.71)	932(83.07)	717(77.85)		
高脂血症[n(%)]				16.28	<0.001
无	811(39.70)	401(35.74)	410(44.52)		
有	1 232(60.30)	721(64.26)	511(55.48)		
充血性心力衰竭[n(%)]				60.11	<0.001
无	1 644(80.47)	972(86.63)	672(72.96)		
有	399(19.53)	150(13.37)	249(27.04)		
吸烟状况[n(%)]				14.83	<0.001
从未	977(47.82)	579(51.60)	398(43.21)		
现在	222(10.87)	118(10.52)	104(11.29)		
以前	844(41.31)	425(37.88)	419(45.49)		

2.2 新型炎症指数与 DKD 全因死亡率的关系 新型炎症指数水平更高的参与者表现出更低生存率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。SII、NLR、PLR、MLR 均与 DKD 患者全因死亡明显相关 (Q_1 的风险比 = 1.61、1.61、1.28、1.62, 95% 可信区间 1.35~1.95、1.32~1.97、1.07~1.53、1.32~2.00, $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.007$ 、 $P < 0.001$)。见

表 2。为验证主要发现的稳健性, 排除随访开始 2 年内发生死亡的患者以降低反向因果关系。敏感性分析支持 4 种新型炎症指数与参与者生存率之间存在显著相关。见表 3。SII 对参与者全因死亡率的预测价值最高 (AUC = 67.68%), 其次为 PLR (AUC = 61.89%); NLR、MLR 的 AUC 分别为 59.10%、58.31%。见图 3。



注: A. SII; B. PLR; C. NLR; D. MLR。

图 2 Kaplan-Meier 曲线

表 2 新型炎症指数与 DKD 全因死亡率的关系

项目	单因素分析			多因素分析		
	风险比	95%可信区间	P	风险比	95%可信区间	P
SII						
Q_1	参考	参考				
Q_2	1.11	0.92~1.35	0.270	1.21	1.00~1.47	0.056
Q_3	1.13	0.93~1.37	0.219	1.06	0.88~1.30	0.533
Q_4	1.63	1.35~1.95	<0.001	1.61	1.35~1.95	<0.001
NLR						
Q_1	参考	参考				
Q_2	1.03	0.84~1.26	0.776	0.92	0.75~1.13	0.428
Q_3	1.36	1.13~1.65	0.002	1.01	0.83~1.23	0.934
Q_4	2.31	1.92~2.77	<0.001	1.61	1.32~1.97	<0.001

续表 2 新型炎症指数与 DKD 全因死亡率的关系

项目	单因素分析			多因素分析		
	风险比	95%可信区间	P	风险比	95%可信区间	P
PLR						
Q_1	参考	参考				
Q_2	0.84	0.69~1.01	0.065	0.84	0.69~1.02	0.077
Q_3	0.85	0.70~1.03	0.091	0.96	0.79~1.16	0.658
Q_4	1.32	1.11~1.58	0.002	1.28	1.07~1.53	0.007
MLR						
Q_1	参考	参考				
Q_2	1.21	0.99~1.49	0.064	1.13	0.91~1.39	0.262
Q_3	1.73	1.42~2.11	<0.001	1.20	0.97~1.48	0.095
Q_4	2.76	2.29~3.34	<0.001	1.62	1.32~2.00	<0.001

表 3 新型炎症指数与 DKD 患者生存的敏感性分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	风险比	95%可信区间	P	风险比	95%可信区间	P
SII						
Q ₁	参考	参考				
Q ₂	1.21	0.98~1.50	0.082	1.35	1.08~1.68	0.008
Q ₃	1.20	0.97~1.49	0.096	1.15	0.93~1.44	0.204
Q ₄	1.61	1.31~1.99	<0.001	1.73	1.39~2.16	<0.001
NLR						
Q ₁	参考	参考				
Q ₂	1.12	0.90~1.40	0.298	1.00	0.80~1.26	0.997
Q ₃	1.52	1.23~1.88	<0.001	1.14	0.91~1.43	0.253
Q ₄	2.32	1.88~2.86	<0.001	1.74	1.39~2.19	<0.001
PLR						
Q ₁	参考	参考				
Q ₂	0.89	0.72~1.10	0.274	0.88	0.71~1.09	0.246
Q ₃	0.83	0.67~1.03	0.090	0.91	0.73~1.13	0.386
Q ₄	1.31	1.08~1.60	0.007	1.36	1.11~1.67	0.003
MLR						
Q ₁	参考	参考				
Q ₂	1.25	1.00~1.56	0.052	1.13	0.90~1.43	0.288
Q ₃	1.78	1.43~2.21	<0.001	1.24	0.98~1.56	0.076
Q ₄	2.67	2.16~3.30	<0.001	1.65	1.30~2.08	<0.001

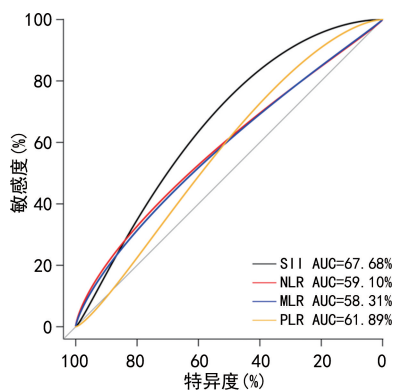


图 3 4 种新型炎症指数对 DKD 患者全因死亡预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

本研究结果显示,不同新型炎症指数与 DKD 患者全因死亡存在显著相关性。4 种新型炎症指数显示出针对 DKD 患者不同的预后预测能力。SII 是一种复合炎症指标,可反映患者体内的炎症免疫变化。最初 SII 由 HU 等^[14]构建并用于肝癌患者的生存预测。近年来,多项临床研究表明,患者 SII 水平与 DKD 发生风险存在正相关。如 GUO 等^[15]基于一项大规模横断面研究发现,较高的 SII 水平与美国 T2DM 患者发生 DKD 存在显著相关性。高水平 SII 的 T2DM 患者发生 DKD 的风险相较于低水平 SII 患者增加 40%。同时,一项来自中国西南地区大样本队列研究

同样验证了 SII 在 T2DM 患者发生 DKD 中的预测作用^[16]。本研究结果显示,DKD 患者 SII 水平与全因死亡风险存在显著相关性。DKD 患者 SII 水平越高提示临床预后越差。然而,本研究所构建的 SII 基于患者的基线查血数据。因此,在整个 DKD 进展过程中 SII 水平的变化轨迹是否能为 DKD 患者提供更加精准的预测价值则需更加全面的探索。

NLR 可反映患者体内中性粒细胞对血管内皮损伤程度及淋巴细胞的抗动脉粥样硬化功能状态。在既往的研究中,NLR 被认为是心脏病、自身免疫病、糖尿病和感染等急、慢性疾患者体内炎症负荷状态的重要评估指标^[17-18]。因此,已被视为反映全身炎症状态的实用生物标志物。类似于 SII,本研究结果显示,NLR 同样与 DKD 患者的全因死亡具有显著相关性。类似的一项来自日本的单中心研究发现,透析前 NLR ≥ 3.5 的 DKD 患者病死率显著高于 NLR < 3.5 的 DKD 患者。同时,NLR 对 DKD 人群的 1 年生存预测准确度显著优于其他营养和炎症指标^[19]。既往的机制研究表明,全身及肾脏局部炎症均与 DKD 病理过程密切相关^[5]。白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子 α 、NOD 样受体蛋白 3 炎症小体可通过多种炎症通路引起 DKD 患者肾小球硬化、肾纤维化和肾小管损伤^[20]。中性粒细胞是先天免疫反应的重要组成部分。在 T2DM 的早期阶段,由持续性高血糖所引起的肾小球细胞应激会激活先天免疫反应并将白细胞募集到肾脏。活化的先天免疫反应会进一步损害肾脏并促进 DKD 的进展。随着 DKD 的恶化,炎症浸润会加剧肾小球、肾小管内皮细胞功能障碍^[21]。因此,NLR 可作为 DKD 患者的补充指标,可早期预测 DKD 患者体内炎症情况及远期肾脏损害风险。

近年来,有研究表明,PLR 对 T2DM 和 T2DM 相关并发症的发生具有临床预测价值。如 ONALAN 等^[22]发现,高 PLR 水平是 T2DM 微血管并发症的独立危险因素。同时,PLR 还与 T2DM 患者的糖尿病足和足部溃疡风险呈正相关^[23]。表明 PLR 与 T2DM 的发生、发展密切相关,提示 PLR 水平可用于评估 T2DM 患者的临床结局。同时,PLR 在 DKD 的发生、发展中也表现出良好的预测价值。一项涵盖 167 例经活检证实的 DKD 患者的随访研究发现,PLR 与 DKD 进展风险增加呈线性相关,且与 DKD 的长期预后密切相关^[24]。最近一项来自中国的横断面研究发现,PLR 与尿白蛋白与肌酐比值呈正相关,但与 eGFR 呈负相关^[25]。在机制方面,PLR 作为一种整合血小板和淋巴细胞的综合指标,可放大血小板和淋巴细胞对疾病变化的预测作用。既往文献报道,血小板和淋巴细胞相互联系,共同促进细胞活化^[26]。最近的研究表明,炎症激活血小板产生细胞因子或趋化因子,促使白细胞在炎症部位聚集,导致白细胞增多。

只要受到驱动,血小板就会被白细胞作用重新激活,从而导致血小板增多^[26]。此外,血小板作为免疫炎症反应的关键诱导剂,在免疫炎症反应后多种免疫调节细胞因子、趋化因子等介质被释放,从而在血管中以旁分泌或自分泌的方式调节炎症反应^[27]。同时,血小板还能直接调节内皮细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,使其向受损部位募集^[28],而淋巴细胞则是炎症的保护成分。临床前研究表明,血小板微粒可通过诱导活性氧释放而介导肾小球内皮损伤^[29]。因此,认为异常活化的血小板可能通过促进系统和肾脏局部炎症反应介导 DKD 患者的肾脏损害^[30]。

MLR 作为整合单核细胞和淋巴细胞的联合指标,可放大单核细胞和淋巴细胞在炎症反应相关性疾病发生、发展中的评价作用。既往研究表明,MLR 对包括肿瘤、心血管疾病、糖尿病视网膜病变在内的多种疾病的发生、进展评估均具有重要意义^[31]。如早前一项韩国学者进行的研究表明,循环白细胞,特别是单核细胞和粒细胞介导了终末期肾脏疾病相关氧化应激的发生,并与患者的不良临床结局显著相关^[32]。此外, XIANG 等^[33]比较了 MLR 和 NLR 对接受血液透析的肾病患者病死率的预测价值,结果显示,MLR 是接受血液透析的肾病患者发生全因死亡和心血管死亡的独立预测指标。因此,MLR 可能在 T2DM 相关 DKD 的发生、发展中发挥着重要作用。尽管如此,未来需更多的病理生理学研究阐述其潜在的调控通路和传导机制。

综上所述,新型炎症指数对 DKD 患者的全因死亡风险具有良好的预测作用,从临床角度验证了 T2DM 状态所带来的系统炎症紊乱是 DKD 患者不良临床预后的重要非代谢病理原因。

参考文献

- [1] GUPTA S, DOMINGUEZ M, GOLESTANEH L. Diabetic kidney disease: An update[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689-705.
- [2] THOMAS M C, COOPER M E, ZIMMET P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 73-81.
- [3] RAWSHANI A, RAWSHANI A, FRANZÉN S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 633-644.
- [4] RAYEGO-MATEOS S, RODRIGUES-DIEZ R R, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: The road to 2030[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 282-296.
- [5] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.
- [6] MYAKALA K, WANG X X, SHULTS N V, et al. NAD metabolism modulates inflammation and mitochondria function in diabetic kidney disease[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(8): 104975.
- [7] YAO L, LIANG X H, WANG P. Therapeutic perspective: Evolving evidence of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(6): E531-E541.
- [8] LIU L L, GAO B X, WANG J W, et al. Reduction in serum high-sensitivity C-reactive protein favors kidney outcomes in patients with impaired fasting glucose or diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 2720905.
- [9] PÉREZ-MORALES R E, DEL PINO M D, VALDIVIELSO J M, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [10] KHANIJOU V, ZAFARI N D, COUGHLAN M T, et al. Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(6): e3556.
- [11] QIN Z, LI H, WANG L, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with increased urinary albumin excretion: A population-based study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 863640.
- [12] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488.
- [13] CAO C, CADE W T, LI S X, et al. Association of balance function with all-cause and cause-specific mortality among US adults[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 147(5): 460-468.
- [14] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [15] GUO W, SONG Y, SUN Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011—2018[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1071465.
- [16] YAN P, YANG Y, ZHANG X, et al. Associa-

- tion of systemic immune-inflammation index with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study in Chinese population [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1307692.
- [17] BORALKAR K A, KOBAYASHI Y, AMSALLEM M, et al. Value of neutrophil to lymphocyte ratio and its trajectory in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125 (2): 229-235.
- [18] BILGIN S, AKTAS G, ZAHID KOCAK M, et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men [J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 923-927.
- [19] SATO H, TAKEUCHI Y, MATSUDA K, et al. Pre-dialysis neutrophil-lymphocyte ratio, a novel and strong short-term predictor of all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: Results from a single-center study [J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(4): 370-377.
- [20] MILAS O, GADALEAN F, VLAD A, et al. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34 (2): 107479.
- [21] TESCH G H. Diabetic nephropathy: Is this an immune disorder? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(16): 2183-2199.
- [22] ONALAN E, GOZEL N, DONDER E. Can hematological parameters in type 2 diabetes predict microvascular complication development? [J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(6): 1511-1515.
- [23] MINEOKA Y S E, ISHII M, HASHIMOTO Y, et al. Platelet to lymphocyte ratio correlates with diabetic foot risk and foot ulcer in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2019, 66(10): 905-913.
- [24] DUAN S, SUN L, ZHANG C, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with kidney clinicopathologic features and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107413.
- [25] LI L, SHEN Q, RAO S J. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18: 1157-1166.
- [26] THOMAS M R, STOREY R F. The role of platelets in inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(3): 449-458.
- [27] OKYAY G U, INAL S, ONEÇ K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(1): 29-36.
- [28] TURKMEN K, OZCICEK F, OZCICEK A, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vascular calcification in end-stage renal disease patients [J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(1): 47-53.
- [29] ZHANG Y, MA K L, GONG Y X, et al. Platelet microparticles mediate glomerular endothelial injury in early diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(11): 2671-2695.
- [30] KAUR R, KAUR M, SINGH J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1): 121.
- [31] YUE S, ZHANG J H, WU J Y, et al. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(8): 10009-10019.
- [32] YOON J W, PAHL M V, VAZIRI N D. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(2): 167-172.
- [33] XIANG F F, CHEN R Y, CAO X S, et al. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study [J]. *Hemodial Int*, 2018, 22(1): 82-92.

(收稿日期: 2024-03-05 修回日期: 2024-06-12)