



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.020

· 继续教育园地 ·

全身免疫炎症指数与 2 型糖尿病及其慢性并发症关系的研究进展

昌路艳 杜瑞琴 李全民

[摘要] 全身免疫炎症指数(SII)指血小板和中性粒细胞乘积与淋巴细胞的比值,作为一个新的指标,能够全面地反映全身免疫炎症情况。近几年,SII已成为研究 2 型糖尿病(T2DM)及其慢性并发症的一个重要指标,因其获取简单、方便、成本低廉且不受经济条件限制,可能成为临床医生了解 T2DM 及其慢性并发症发生、发展的新一代简易指标。

[关键词] 全身免疫炎症指数; 2 型糖尿病; 慢性并发症

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

既往研究发现,2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性低度的炎症反应,主要危害是其并发症,但目前临床上筛查 T2DM 慢性并发症的手段相对复杂,且价格高、患者依从性差,导致很多

作者单位:100088 北京,中国人民解放军火箭军特色医学中心内分泌科
通讯作者:杜瑞琴,E-mail:bibo38@163.com

2021 年 6 月~12 月期间电话随访患者均无发热,考虑治疗有效,目前在外院化疗(第 3 疗程)。

讨论

BP 是一种可导致人畜共患病的病原体,目前世界范围内关于类鼻疽的病例报告越来越多,据估计每年约 16.5 万确诊病例和 8.9 万死亡病例^[1]。我省位于热带地区,是我国类鼻疽病的主要疫源地^[2]。李少宁等^[3]报道显示,BP 归类于非典型病原体,流行病学显示好发于海南省沿海地区及 8~10 月份,本例患者也符合此特征。贾盼红等^[4]报道的类鼻疽肺炎在早期即出现多器官功能障碍,提示本病极为凶险。凡炼炼等^[5]报道 BP 感染治疗好转后复查再次出现肺部感染、尿路感染,提示该菌所致的感染较顽固、易复发。吴华等^[6]报道的海南类鼻疽患者合并肺部感染和败血症占比分别达 70% 和 54%。

本病例特殊之处在于该患者早期确诊为 BP 时未见 WBC 计数异常,经治疗好转后再次复发合并肺部感染、感染性心内膜炎、霉菌性肺炎,同时伴 WBC 计数反复异常,病程中经治疗后其有回归正常范围,后经骨髓穿刺活检明确合并急性淋巴细胞白血病。临床上,由于我省类鼻疽的高患病率,WBC 指标出现异常一般考虑为感染所致,不易引起临床医师对血液系统疾病的重视,且目前国内外均极少见有 BP 感染后合并急性淋巴细胞白血病病例报道。此外,目前我国类鼻疽的规范化治疗方案尚未实施,其临床治疗包括强化和根除治疗,治疗期间持续足量的敏感抗生素可有较佳的治疗效果和良好的预后,我省报道的 BP 药物敏感结果和针对性治疗方案中发现,BP 对四环素、亚胺培南、复方新诺明和头孢他啶最为敏感^[7]。但国外有报道 BP

T2DM 患者不能尽早发现、及时治疗^[1]。血常规是临床上最常用的检验项目,研究发现,血常规中的相关比值,如血小板与淋巴细胞的比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)均在 T2DM 及其慢性并发症的发生、发展中具有重要意义^[2]。全身免疫炎症指数(SII)是一个新型的炎症指标,能更精准地反映炎症的状态,对一些疾病的预后具有预测作用^[3-4]。其在

对头孢他啶、复方新诺明等抗生素相继出现耐药^[8]。本例患者前期治疗后出现的多个系统(肺脏、心脏)受累考虑与其对抗菌药物耐药相关,患者后期出现的霉菌性肺炎考虑与其免疫功能低下相关^[9]。

综上,BP 感染患者早期 WBC 计数可正常,病程期间可反复出现 WBC 指标游离于异常及正常范围且交替出现,故不可忽视同时合并或受累血液系统的可能,其治疗期间仍可出现假好转表现,后再次复发可表现为多系统受累,故临床上需加强对其随访以免延误治疗。

参考文献

- [1] Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DAB, et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis[J]. Nat Microbiol, 2016, 1(1):15008.
- [2] 蔡林利,朱霞.类鼻疽伯克霍尔德菌感染一例[J].临床内科杂志, 2020, 37(6):430-432.
- [3] 李少宁,李琪,熊晓嫒,等.海南地区非典型病原体感染的分布特征[J].海南医学院学报, 2021, 27(23):1796-1799.
- [4] 贾盼红,李琪,熊晓嫒,等.类鼻疽肺炎合并多脏器功能衰竭 1 例[J].海南医学院学报, 2020, 26(20):1589-1590.
- [5] 凡炼炼,高佳楠,李锐.类鼻疽伯克霍尔德菌菌血症合并肺炎、尿路感染 1 例[J].中国实验诊断学, 2020, 24(11):1891-1892.
- [6] 吴华,王旭明,黄东良.95 株类鼻疽伯克霍尔德杆菌的分离鉴定分析[J].中国人兽共患病学报, 2013, 29(7):730-732.
- [7] 钟成望,郑婉婷,肖莎.我国类鼻疽病的流行病学特征及诊疗的研究进展[J].中国热带医学, 2020, 20(11):1104-1107.
- [8] Wiersinga WJ, Virk HS, Torres A, et al. Melioidosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):17107-17108.
- [9] 赵戊辰,叶波,陈达,等.肺曲霉病患者 42 例临床分析[J].浙江中西医结合杂志, 2019, 29(7):570-573.

(收稿日期:2022-01-05)

(本文编辑:余晓曼)

T2DM 及其并发症中的价值也是近年的研究热点。本文旨在对近年发表的 SII 与 T2DM 及其并发症关系的研究进行综述。

一、SII 的定义

SII 集合中性粒细胞、血小板、淋巴细胞 3 种血细胞成分,是一种新型、且容易获得的全身免疫炎症标志物,相比于 NLR 或 PLR 能更全面地反映体内炎症和免疫的平衡。中性粒细胞是体内发生炎症时,首先发生反应的免疫细胞,中性粒细胞可以通过协助聚集巨噬细胞并与抗原呈递细胞相互作用进一步促进慢性炎症。血小板作为“炎症细胞”具有关键作用,活化的血小板粘附在内皮和 WBC 上,通过释放促炎化合物诱导炎症反应。而淋巴细胞作为介导适应性免疫的一员,在先天免疫中发挥重要作用,是具有调节和保护功能的炎症介质。有研究发现,SII 是肝细胞癌(HCC)患者预后不良的标志物^[5],最近许多研究探讨了 SII 在慢性炎症疾病中的作用,发现 SII 是许多疾病预后的独立影响因素^[3,6]。

二、SII 与 T2DM

研究表明,T2DM 患者体内的免疫应答与低度炎症是其重要发病机制。T2DM 患者体内 IL-1、C-反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症细胞因子血清水平均明显升高^[1]。一项大型随机试验结果发现,双水杨酸酯可明显改善 T2DM 患者的空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白^[7],提示炎症与 T2DM 的相关性。T2DM 患者中 NLR 和 PLR 显著异常^[8]。SII 在 NLR、PLR 基础上发展而来,能够更好的表达 T2DM 患者机体的免疫炎症状态。一项大型横断面研究分析 SII 与甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数、FPG 之间的关联,发现 SII 与 FPG 和 TyG 指数呈线性正相关^[9]。FPG 升高,胰岛素抵抗明显的患者,SII 明显升高。另一项关于胰腺导管腺癌(PDAC)患者的研究发现,继发于 PDAC 的糖尿病患者体内 SII 显著上升,SII 与胰岛素抵抗显著相关,并且 SII 与 PDAC 患者的糖尿病发病风险呈正相关,此研究分析了 SII 与 PDAC 继发糖尿病之间的相关性,且进一步证实炎症反应在其发病中的作用^[10]。这也支持了既往研究结果,在胰岛细胞研究中发现,长期激活的胞内炎症通路可能会导致胰岛素抵抗^[11]。上述研究表明 SII 与胰岛素抵抗关系密切。

三、SII 与 T2DM 微血管病变

糖尿病性视网膜病变(DR)和糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病的微血管并发症。糖尿病微血管病发生的机制尚不清楚,其标志性病变是基底膜增厚和通透性增加,上述病变可能导致闭塞性血管病、组织缺氧和损伤以及器官衰竭^[12]。迄今为止,尚未检测到对糖尿病微血管病变具有极高预测价值的特异性生化标志物。

在 DR 中,糖尿病性黄斑水肿(DME)是造成视力下降的主要因素。Kocabora 等^[13]的研究发现 DME 患者血清 CRP 和 TNF- α 水平升高,提示炎症在 DME 发病机制中发挥作用。Yenihayat 等^[14]也提出,炎症是导致 T2DM 患者 DME 进展的重要因素。一项前瞻性研究探讨了 SII 与 DME 之间的关系,DME 患者的 SII 水平明显高于无 DME 患者,对 SII 和 DME 的相关性

分析发现,SII 水平和最佳的矫正视力明显相关。回归分析结果显示,SII 和 T2DM 病程是 DME 发生的独立因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,应用 SII 诊断 DME 的敏感度和特异度分别为 70% 和 60%^[15],提示 SII 可能是预测 DME 的发生以及评估预后的生物标志物。另一项研究探讨了 DME 患者炎症生物标志物与光学相干断层扫描(OCT)之间的关系,发现 OCT 上的视网膜内高反射点(HRF)数量与 SII、NLR 和 PLR 相关,且与 SII 呈正相关,提示 SII 与 DME 的病变程度有关,SII 可能是 DME 治疗决策的潜在标志^[16]。

DKD 是最常见的慢性肾脏病(CKD),肾脏是 T2DM 最重要的微血管损伤靶点,全身免疫炎症及局部炎症在 DKD 的发病中起关键作用^[17-18]。DKD 的发展过程中存在促炎信号通路异常^[19]。Shankar 等^[20]的研究发现,一些炎性标志物(如 IL-6、CRP、WBC 计数和 TNF- α 受体 2)与 CKD 的病情呈正相关,NLR 和 PLR 也在 DKD 患者中明显增加。一项横断面研究发现,患有 DKD 的 T2DM 患者 SII 水平显著高于非 DKD 受试者,多因素 logistic 回归分析结果显示,高 SII 水平与 DKD 的发生风险增加相关^[21],提示 SII 可能在临床上具有预测和诊断 DKD 的作用。另一项回顾性研究发现,老年 T2DM 患者尿白蛋白/肌酐比值(UACR)与 NLR、PLR、SII 均呈正相关,提示 NLR、PLR、SII 与老年 DKD 的严重程度相关,且通过计算 ROC 曲线下面积(AUC)发现,相对于 NLR、PLR,SII 对老年 T2DM 患者 DKD 的发病具有更大的预测价值^[22]。

四、SII 与糖尿病大血管病变

研究显示,炎症、内皮功能异常、高凝状态在糖尿病大血管并发症的发生、发展中具有重要作用。在糖尿病大血管并发症患者人群中,炎症因子、内皮因子以及促凝因子等标志物水平均增加^[23]。提示上述生物标志物在 T2DM 患者大血管病变风险的预测上具有重要价值。

T2DM 是脑血管疾病的独立危险因素。T2DM 患者体内的炎症、氧化应激、血管损伤和血流动力学变化可能是动脉粥样硬化和动脉血栓形成的发病因素^[23]。近年来,国内外大量研究证实,NLR 和 PLR 不仅与 T2DM 患者脑卒中的严重程度相关,而且对 T2DM 患者脑卒中的预后也有重要影响。基于以上两个指标基础上发展而来的 SII,对 T2DM 和急性脑梗死的评估可能更合理有效,并显示出比 NLR 和 PLR 更好的预测能力^[24]。最近一项研究分析了 T2DM 患者合并非心源性急性脑梗死与 SII 的相关性,发现与单纯 T2DM 组相比,合并脑梗死 T2DM 组患者 SII 显著升高,SII 是 T2DM 患者合并非心源性急性脑梗死的独立危险因素,SII > 452 可用于早期预测 T2DM 非心源性急性脑梗死的发生^[25]。另一项研究分析了 SII 在 T2DM 患者合并颅内动脉狭窄的作用,显示 SII、NLR 是 T2DM 患者并发颅内动脉狭窄的危险因素,对 T2DM 患者合并颅内动脉狭窄具有一定的预测效能,且 SII 的预测效能比 NLR 更有优势^[26]。

SII 还能更好地预测外周血管疾病的发生,并能评估其严重程度。一项回顾性研究分析了 T2DM 合并外周动脉疾病(PAD)与 SII 的相关性,T2DM 合并 PAD 患者的 SII 水平均显著高于 T2DM 未合并 PAD 患者,且 SII 与疾病的严重程度呈正

相关,同时显示较高的 SII 可能是 T2DM 合并 PAD 的独立危险因素^[27]。另一项研究探讨了 SII 与中老年 T2DM 患者颈部血管不稳定性斑块形成的关系及其预测价值,得出 T2DM 合并有不稳定斑块患者的 SII 高于稳定斑块组,SII 是中老年 T2DM 患者颈部血管不稳定性斑块形成的独立危险因素,SII 可作为 T2DM 患者发生缺血性脑血管病的参考指标^[28]。

五、SII 与糖尿病周围神经病变(DPN)

在所有 T2DM 患者中,超过一半最终会出现 DPN,患者通常会出现感觉异常、减弱或缺失,严重者可导致足部溃疡形成、足部坏疽,甚至有截肢的风险。如能及时发现 DPN 并积极治疗,可大幅度减少足部溃疡和截肢风险。因此,DPN 的早期诊断对 T2DM 患者至关重要。在 DPN 的发病过程中免疫炎症机制起着非常重要的作用,包括 TNF- α 、热休克蛋白(HSP)、聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)、其他炎症因子及免疫细胞等均参与 DPN 的发病过程。既往文献报道 NLR、PLR 可作为预测和诊断 DPN 的血清学标志物^[29]。最近一项研究探讨了 NLR、PLR、SII 与 DPN 的相关性,发现合并 DPN 的患者 NLR、PLR、SII 水平较单纯 T2DM 患者均明显升高,且随着 SII 水平的升高,DPN 的患病率也增加,SII 是 DPN 的危险因素^[30]。由此可推断 T2DM 患者 SII 水平的升高与 DPN 相关,SII 作为一种新型炎症指标,对 DPN 的预测价值优于 NLR、PLR。

六、小结

综上,SII 作为一种新型全身免疫炎症生物标志物,是近年研究较多的炎症指标。新的研究发现,SII 与 T2DM 及其并发症密切相关,SII 基于 NLR 和 PLR 发展而来,包括 3 种“炎症细胞”,目前多个临床研究结果均证实 SII 与 NLR、PLR 比较能更好地反映 T2DM 及 T2DM 慢性并发症患者体内慢性炎症的发生状况^[21-22,30]。SII 对 T2DM 及其并发症具有更好的预测效能、稳定性更佳,在 T2DM 及其慢性并发症评估中可能更合理、有效,且临床上极易从常规血液检查中获得,既经济又方便。因此,SII 可能作为一个用来预测 T2DM 及其慢性并发症的发生、发展的新指标。目前,关于 SII 的研究主要集中在肿瘤、心血管等领域,在 T2DM 及其慢性并发症等方面研究相对较少,尤其是其与 T2DM 并发症的严重程度的相关性,尚需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Garcia C, Fève B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications[J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36(5): 327-338.
- [2] 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]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 55.
- [3] Wei L, Xie H, Yan P. Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(50): e23486-e23486.
- [4] 安然, 秦璨, 武琼, 等. 全身免疫炎症指数对扩张型心肌病患者预后预测价值[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(11): 1129-1133.
- [5] Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic-immune inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1): 139-146.

- [6] Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients[J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5725-5725.
- [7] Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. TINSAL-T2D (Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes) Study Team. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(6): 346-357.
- [8] Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl. S1): S127-S131.
- [9] 孙文字, 乔晶, 孟敏敏, 等. 甘油三酯葡萄糖指数与 2 型糖尿病胰岛素抵抗及血管并发症的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(10): 681-685.
- [10] Chen G, Tan C, Liu X, et al. Associations between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetes Mellitus Secondary to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 756.
- [11] Olefsky, JM, Glass, CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance[J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-246.
- [12] 王慧, 姜晋宁. 糖尿病微血管病变机制的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2010, 39(8): 101-104.
- [13] Kocabora MS, Telli ME, Fazil K, et al. Serum and aqueous concentrations of inflammatory markers in diabetic macular edema[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24(5): 549-554.
- [14] Yenihayat F, Özkan B, Kasap M et al. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid[J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(4): 821-828.
- [15] Elbeyli A, Kurtul BE, Özcan SC, et al. The diagnostic value of systemic immune-inflammation index in diabetic macular oedema[J]. *Clin Exp Optom*, 2022, 105(8): 831-835.
- [16] Zhou J, Song S, Zhang Y, et al. OCT-Based Biomarkers are Associated with Systemic Inflammation in Patients with Treatment-Naïve Diabetic Macular Edema[J]. *Ophthalmol The*, 2022, 11(6): 2153-2167.
- [17] Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143(1): 12-16.
- [18] 冯然, 刘静芹, 钱林, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对早期糖尿病肾病的影响及羧苯磺酸钙早期干预效果[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(8): 547-549.
- [19] Liu C, Yang M, Li L, et al. A glimpse of inflammation and anti-inflammation therapy in diabetic kidney disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 909569.
- [20] Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: A population-based cohort study[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(11): 1231-1238.
- [21] 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.
- [22] 赵丽珍, 李卫民, 姜瑞霞. 系统免疫炎症指数对社区老年 2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病的临床诊断价值研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(18): 2227-2231.
- [23] Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 738-745.
- [24] 龙霞, 唐昭喜, 向明钧. 外周血 PLR、MLR 与 2 型糖尿病及急性脑梗死相关性的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(29): 36-39.
- [25] 龚朝霞. 全身免疫炎症指数(SII)与 2 型糖尿病合并非心源性急性脑梗死的相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [26] 杨晓露, 陆景红, 黄晓晴. SII、NLR 对 2 型糖尿病合并颅内动脉狭窄的预测价值[J]. *安徽医学*, 2021, 42(11): 1280-1284.
- [27] Song Y, Zhao Y, Shu Y, et al. Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1100453.
- [28] 郭慧娟, 李天艺, 李媛媛. 全身免疫炎症指数与中老年 2 型糖尿病患者颈动脉不稳定斑块的相关性及其预测价值[J]. *河南医学研究*, 2023, 32(2): 222-226.
- [29] 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.
- [30] 贺袁. 系统免疫炎症指数与 T2DM 周围神经病变的相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.

(收稿日期: 2023-09-28)

(本文编辑: 李昊阳)