

# 全身免疫-炎症指数与糖尿病视网膜病变相关性分析

昌路艳, 杜瑞琴

**【摘要】目的** 分析全身免疫-炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)与糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)的相关性。**方法** 选取 2021-01/2022-12 月作者单位内分泌科收治入院的 668 例 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者为研究对象。根据眼底检查结果将患者分为单纯 T2DM 组( $n=505$ )及 T2DM 合并 DR 组( $n=163$ )。检测所有患者空腹血常规,获得中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及血小板计数,计算 SII 值,分析 SII 值与 DR 的相关性。**结果** T2DM 合并 DR 组病程、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>)、糖化血红蛋白变异指数(haemoglobin glycation index, HGI)比例及 SII 均高于单纯 T2DM 组,肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)水平低于单纯 T2DM 组,差异具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。二元 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病长病程、高 HbA<sub>1c</sub>、高 HGI 及高 SII 是 T2DM 患者发生 DR 的危险因素,高 eGFR 则是 T2DM 患者发生 DR 的保护因素。**结论** SII 在 DR 患者中明显升高,与 DR 的发生呈正相关,临床上可作为预测 T2DM 患者发生 DR 风险的新型实验室指标。

**【关键词】** 全身免疫-炎症指数;糖尿病视网膜病变;2 型糖尿病;相关性

**【中图分类号】** R 587.1

**【文献标识码】** A

doi:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.07.008

## Correlation Between Systemic Immune Inflammation Index and Diabetes Retinopathy

CHANG Luyan, DU Ruiqin. Department of Endocrinology, the PLA Rocket Force Specialty Medical Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: DU Ruiqin, E-mail: bibo38@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the correlation between systemic immune inflammatory index (SII) and diabetes retinopathy (DR). **Methods** A total of 668 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the endocrine department of author's hospital from January 2021 to December 2022 were selected, patients were divided into pure T2DM group ( $n=505$ ) and T2DM combined DR group ( $n=163$ ) according to results of fundus examination. The fasting blood routine test was performed among all patients to obtain neutrophil counts, lymphocyte counts and platelet counts, SII value was calculated and the correlation between SII value and DR was analyzed. **Results** The course of disease, glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), haemoglobin glycation index (HGI) ratio and SII index in T2DM combined DR group were all higher than those in the pure T2DM group, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) level was lower than that in the pure T2DM group, and the difference was statistically significance (all  $P<0.05$ ). The binary Logistic regression analysis showed that the risk factors for DR in T2DM patients were long course of diabetes mellitus, high HbA<sub>1c</sub>, high HGI, and high SII, while high eGFR was the protective factor for DR in T2DM patients. **Conclusion** The SII significantly increases in DR patients and was positively correlated with the occurrence of DR, which can be used as a new laboratory indicator to predict the risk of DR in T2DM patients in clinical practice.

**【Key words】** Systemic immune inflammatory index; Diabetes retinopathy; Type 2 diabetes mellitus; Correlation

糖尿病是临床上最常见的慢性病之一,我国糖尿病总人数居高不下,随着生活水平的不断提高及饮食习惯的改变,糖尿病发病率在我国仍呈现逐年增长趋势,且患者越来越趋向年轻化<sup>[1]</sup>。糖尿病视网膜病变(diabetes retinopathy, DR)是糖尿病患者重要的微血管并发症之一,是患者视力下降的重要原

因,严重时可致失明,因此早期诊断及预防 DR 尤为重要<sup>[2]</sup>。研究表明,DR 的发生发展是多因素共同作用下形成的结果,也有证据表明炎症反应与 DR 的发病息息相关<sup>[3]</sup>。全身免疫-炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)是基于外周血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数得到的全新的炎症指标,可用于恶性肿瘤及心脑血管疾病的预后<sup>[4]</sup>,但目前关于 SII 与 DR 发病的相关性分析尚少,为此本文展开相关研究,具体如下。

**【作者单位】** 100088 北京,火箭军特色医学中心内分泌科(昌路艳、杜瑞琴)

**【通信作者】** 杜瑞琴, E-mail: bibo38@163.com

## 1 对象与方法

### 1.1 一般对象

选取 2021-01/2022-12 月作者单位内分泌科收治入院的 668 例 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者为研究对象。根据眼底检查结果将患者分为单纯 T2DM 组( $n = 505$ )及 T2DM 合并 DR 组( $n = 163$ )。668 例患者中,男性 415 例、女性 253 例,年龄 38~65( $49.42 \pm 8.68$ )岁。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准<sup>[5]</sup>:①年龄 18~65 周岁者;②符合 T2DM 诊断标准者;③临床资料完整,对本次研究知情同意,并签署知情同意书者。排除标准<sup>[6]</sup>:①1 型糖尿病患者;②合并严重脏器功能不全者;③精神类疾病患者;④合并恶性肿瘤者;⑤合并其他眼底疾病者,如青光眼、白内障等;⑥血液系统相关疾病者;⑦免疫功能异常者;⑧合并各种类型的急性、慢性感染者;⑨合并高血压、高体质量指数(body mass index, BMI)( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ )或高脂血症者。

### 1.3 研究方法

记录所有患者性别、年龄、糖尿病病程、有无吸烟史等,测量身高(m)、体质量(kg),计算 BMI = 体质量(kg) ÷ 身高(km<sup>2</sup>);禁食 8~10 h,次日清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml,使用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>)<sup>[7]</sup>;使用血生化分析仪测定患者空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清尿酸(serum uric acid, SUA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) =  $186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性})$ ;糖化血红蛋白变异指数(haemoglobin glycation index, HGI)计算方法为根据 HbA<sub>1c</sub> 及 FPG 做线性回归分析,得到回归方程,预测 HbA<sub>1c</sub> =  $4.61 + 0.33 \times \text{FPG}$ ,HGI = 实际 HbA<sub>1c</sub> - 预测 HbA<sub>1c</sub>,HGI  $\geq 0$  即为高 HGI;使用血细胞分析仪检测患者中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数,SII = 血小板计数 × 中性粒细胞计数 ÷ 淋巴细胞计数。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料以例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示,采用  $\chi^2$  检验。采用二元 Logistic 回归分析探讨 T2DM 患者 DR 的影响因素, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料及生化指标结果比较

T2DM 合并 DR 组病程、HbA<sub>1c</sub>、HGI 比例及 SII 均高于单纯 T2DM 组,eGFR 水平低于单纯 T2DM 组,组间比较差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 二元 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 的影响因素

以单因素分析差异有统计学意义的指标(病程、HbA<sub>1c</sub>、eGFR、HGI、SII)为自变量,T2DM 患者 DR 发生为因变量,进行二元 Logistic 回归分析。指标赋值如下:病程: $< 6$  年 = 1,  $\geq 6$  年 = 2;HbA<sub>1c</sub>: $< 8\%$  = 1,  $\geq 8\%$  = 2;eGFR: $< 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  = 1,  $\geq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  = 2;HGI: $\leq 0$  = 1,  $> 0$  = 2;SII: $\leq 390$  = 1,  $> 390$  = 2。结果显示,糖尿病长病程、高 HbA<sub>1c</sub>、高 HGI 及高 SII 是 T2DM 患者发生 DR 的危险因素,高 eGFR 则是 T2DM 患者发生 DR 的保护因素,见表 2。

## 3 讨论

DR 是临床上常见的糖尿病并发症之一,是由于糖尿病患者视网膜微血管受损引起的病变,严重影响患者视力,甚至致盲,属于慢性进行性疾病。糖尿病患者率在我国一直居高不下,且 90% 以上均为 T2DM,其中我国 20~79 周岁的糖尿病患者数量目前暂居全球第一。随着糖尿病患者人数的逐年增多,DR 的发病率亦呈现逐年递增的趋势,DR 不仅严重影响患者的视力及生活质量,更给患者家庭及社会带来沉重的经济和心理负担。研究表明,T2DM 合并 DR 的患者远期死亡率较单纯 T2DM 患者明显提高,在亚洲人群中,DR 患者的死亡风险是单纯 T2DM 患者的约 1.6 倍<sup>[8-9]</sup>。我国目前对于 DR 的早期预防仍处于起步阶段,同时眼底检查要求临床眼科医师具有较高的检查技术及长期的工作经验,尤其基层更是缺乏专业人才及检查设备,因此提高对 DR 的认识、早期识别并正确诊断显得尤为重要。

DR 的发病机制目前尚无定论,其发生发展与自

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	单纯 T2DM 组 (n = 505)	T2DM 合并 DR 组 (n = 163)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别[n(%)]				
男	314(62.18)	101(61.96)		
女	191(37.82)	62(38.04)	0.002	>0.05
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	49.13 ± 5.58	49.78 ± 5.74	-1.266	>0.05
病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	5.38 ± 1.41	9.67 ± 2.75	-19.122	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.62 ± 3.48	23.34 ± 3.21	0.948	>0.05
吸烟史[n(%)]	245(48.51)	87(53.37)	1.164	>0.05
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	7.79 ± 2.14	8.38 ± 2.33	-2.866	>0.05
HbA <sub>1c</sub> (%, $\bar{x} \pm s$ )	7.51 ± 2.26	9.14 ± 2.58	-7.221	<0.05
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	21.58 ± 6.41	22.14 ± 6.73	-0.934	>0.05
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	21.74 ± 8.38	22.36 ± 8.72	-0.797	>0.05
SUA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	367.37 ± 103.58	355.82 ± 99.64	1.274	>0.05
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.32 ± 1.19	5.11 ± 1.04	2.161	>0.05
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.60 ± 0.22	1.62 ± 0.27	-0.858	>0.05
Scr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	85.26 ± 22.17	83.15 ± 20.84	1.106	>0.05
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.89 ± 1.86	5.92 ± 1.88	-0.178	>0.05
eGFR[ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm s$ ]	99.63 ± 22.71	89.24 ± 17.62	6.074	<0.05
高 HGI[n(%)]	149(29.50)	88(53.99)	32.266	<0.05
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.27 ± 0.68	2.36 ± 0.72	-1.406	>0.05
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.45 ± 0.42	1.38 ± 0.37	2.030	>0.05
SII( $\bar{x} \pm s$ )	372.62 ± 163.28	489.18 ± 178.39	-7.401	<0.05

表 2 二元 Logistic 回归分析探讨 T2DM 患者 DR 的影响因素

Table 2 Binary Logistic regression analysis of the factors affecting DR in T2DM patients

变量	b	SE(b)	Wald χ <sup>2</sup> 值	P 值	OR(95%CI)
病程	0.349	0.160	6.201	0.024	1.421(1.305~2.442)
HbA <sub>1c</sub>	0.442	0.170	12.695	<0.001	1.553(1.492~5.117)
eGFR	-0.021	0.010	5.938	0.023	0.972(0.872~0.994)
HGI	0.394	0.128	10.523	0.001	1.470(1.226~4.628)
SII	0.316	0.147	6.535	0.018	1.248(1.164~2.275)

身因素、外界环境因素等密切相关,血管内皮功能受损、新生血管生成等在 DR 的病理过程中都具有一定的参与作用,同时高血糖、高血脂诱发的炎症反应也在 DR 的发生中起着关键作用。本研究通过比较单纯 T2DM 患者及 T2DM 合并 DR 患者的一般资料及生化指标发现,病程、HbA<sub>1c</sub>、高 HGI 比例及 SII 等指标可能与 DR 的发生发展相关。对于糖尿病患者而言,病程越长,发生 DR 的概率也就越大,同时病程越长,患者使用胰岛素的概率也越大,而机体高胰岛素水平可能刺激动脉壁平滑肌细胞增生,严重时导致短暂低血糖,进而刺激儿茶酚氨的释放,加重内皮细胞损伤,导致视网膜受损<sup>[10]</sup>。HbA<sub>1c</sub>可以反映患者既往 2~3 个月内血糖水平,有学者指出<sup>[11]</sup>,HbA<sub>1c</sub> 每降低 1%,DR 的发生风险随之降低约 35%。汤春梦等<sup>[8]</sup>提出,采用 HGI 指标分析血糖与 DR 之间的相关性,并指出 HGI 可作为 DR 病变的参考指标之一。eGFR 是反映

肾功能的重要指标,本研究提示高 eGFR 是 T2DM 患者发生 DR 的保护因素。

越来越多的研究表明,DR 的发生发展与机体的炎症通路密切相关<sup>[12-13]</sup>,常见的炎症因子指标包括白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、IL-1β、IL-8、肿瘤坏死因子 α 等,被激活的炎症因子与内皮细胞结合诱导形成新生血管,引起视网膜微血管连接结构紊乱并重新分布,液体及蛋白质经新生血管渗出,导致视网膜及黄斑水肿,损伤视力。对于 DR 患者而言,慢性炎症反应、神经元变性及新生血管生成增加形成了恶性循环,进一步促进病情发展。炎症反应是机体对损伤的非特异性反应,急性情况下有助于保护机体,一旦长期存在,则会造成相应的损伤。传统的炎症因子虽然被证实与 DR 的发生发展密切相关,但检查费用不菲,在基层医院筛查困难,不适用于基层群众 DR 的筛查诊断。SII 是基于外周血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数得到的全新的炎症指标,其检测经济便捷,更适用于基层医院。中性粒细胞及淋巴细胞均属于白细胞亚型,中性粒细胞与机体非特异性炎症反应相关,淋巴细胞则在一定程度上可以反应机体的营养状态及应激状态,抑制机体炎症反应<sup>[14]</sup>。对于 T2DM 患者而言,体内的高血糖状态会增强转录因子的表达,促进炎症反应,导致中性粒细胞增多,同时保护性淋巴细胞减少,形成恶性循环,导致 SII 明显升高。本研究中,SII

在 DR 患者中明显升高,且经二元 Logistic 回归分析结果显示,高 SII 是 T2DM 患者发生 DR 的危险因素,提示 SII 越高,发生 DR 的风险越大。

本研究尚有不足,研究样本量均来自作者医院内分泌科,样本量小且范围相对较窄,代表性可能不足<sup>[15]</sup>,同时本次纳入研究的对象长期随访结果较少,结论相对局限,未来以期进一步扩大样本量。

### 参 考 文 献

[1] Yang YL, Wu CH, Hsu PF, *et al.* Systemic immune inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(5): e13230

[2] 岳清,焦传磊,丁雄,等. 新型系统免疫炎症指数 SII 和 SIRI 与相关疾病关系的研究进展[J]. *现代养生*, 2022, 22(23): 1997-2001

[3] 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

[4] 邱煜焱,杨旭,苟文军,等. 2 型糖尿病患者血清 Inc RNA MAL-AT1 表达水平与视网膜病变的关系[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(12): 971-974

[5] Do DV, Gordon C, Suñer IJ, *et al.* Proliferative diabetic retinopathy events inpatients with diabetic macula redema: post hoc analysis of VISTA and VIVID trials[J]. *J Vitreoretinal Dis*, 2022, 6

(4): 295-301

[6] 姜 姗,朱 丹,陶 勇. 糖尿病视网膜病变与血清生化指标的相关性研究[J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2019, 9(3): 172-176

[7] 孙 娟,何 红. 糖尿病视网膜病变影响因素的研究进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(12): 986-990

[8] 汤春梦,李文和,杨超超,等. 血红蛋白糖化指数与 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(5): 349-352

[9] 江 旭,刘尚全. 3404 例 2 型糖尿病患者视网膜病变患病率及其相关因素分析[J]. *临床荟萃*, 2020, 35(1): 54-58

[10] Chiu TT, Tsai TL, Su MY, *et al.* The related risk factors of diabetic retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cohort study in Taiwan [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(1): 307

[11] 蒋 璐,洪 伶,冉 倩,等. 2 型糖尿病病人并发视网膜病变影响因素的系统评价[J]. *循证护理*, 2023, 9(3): 387-393

[12] 孙天慧,谭晓霞,连晓芬,等. 2 型糖尿病合并视网膜病变的影响因素分析[J]. *医学信息*, 2020, 33(21): 94-96

[13] 曾桓光,李志珍,张丽萍. 2 型糖尿病住院患者糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(11): 102-104

[14] Sun Q, Jing Y, Zhang B, *et al.* The risk factors for diabetic retinopathy in a Chinese population: Across-sectional study[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021(4): 5340453

[15] 赵越冬,李欣宇,高政南,等. 2 型糖尿病患者血尿酸与糖尿病视网膜病变相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(11): 801-807

(2023-05-05 收稿)

(上接第 563 页)

[11] Habashy DM, Eissa DS, Aboelez MM. *Cryptochrome-1* gene expression is a reliable prognostic indicator in egyptian patients with chronic lymphocytic leukemia: A cohort prospective study[J]. *Turk J Hematol*, 2018, 35(3): 168-174

[12] Qzturk N, Lee JH, Gaddameedhi S, *et al.* Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(8): 2841-2846

[13] Mazzoccoli G, Colangelo T, Panza A, *et al.* Deregulated expression of Cryptochrome genes in human colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 6-26

[14] Neilsen BK, Frodyma DE, McCall JL, *et al.* ERK-mediated TIMELESS expression suppresses G2/M arrest in colon cancer cells[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0209224

[15] Zhang L, Lin QL, Lu L, *et al.* Tissue-specific modification of clock methylation in aging mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(14): 1874-1880

[16] Yu H, Meng X, Wu J, *et al.* Cryptochrome 1 overexpression correlates with tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61679

[17] Irving L, Mainou-Fowler T, Parker A, *et al.* Methylation markers

identify high risk patients in IGHV mutated chronic lymphocytic leukemia[J]. *Epigenetics*, 2011, 6: 300-306

[18] Olk-Batz C, Poetsch AR, Nollke P, *et al.* Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome[J]. *Blood*, 2011, 117: 4871-4880

[19] 蔡玉荣,王 媛,孔云逸,等. p53 和 NF- $\kappa$ B 信号通路在 MTB 感染 AEC II 细胞中的免疫调控作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(7): 769-776, 782

[20] Namdari S, Chong PP, Behzad-Behbahani A, *et al.* Human herpesvirus 6A and 6B and polyomavirus JC and BK infection, ns in renal cell carcinoma and their relationship with p53, p16INK4a, Ki-67, and nuclear factor-kappa B expression[J]. *Microbiol Immunol*, 2022, 66(11): 510-518

[21] 宋 斌,段文芳,唐 磊,等. 突变型 p53 与 NF- $\kappa$ B 在肿瘤发生中的相互作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(6): 1113-1120

[22] Liu JJ, Wang HM, Zheng MJ, *et al.* p53 and ANXA4/NF- $\kappa$ B p50 complexes regulate cell proliferation, apoptosis and tumor progression in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(6): 2102-2114

(2023-02-17 收稿)